

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08522

研究課題名(和文) リソソームの「不安定化」が小脳プルキンエ細胞の非アポトーシス性細胞死に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of lysosomal instability on the non-apoptotic Purkinje cell death

研究代表者

小池 正人 (Koike, Masato)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80347210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：プルキンエおよびバスケット細胞特異的にカテプシンDおよびAtg7を欠損させたマウスの解析を行い、プルキンエ細胞の変性が前者でより急速に進行すること、その細胞死は共にカスパーゼ非依存性であることを明らかにした。両マウスでは軸索変性も顕著で、その程度はAtg7欠損マウスの方が高いことから、軸索変性がプルキンエ細胞の変性に積極的に関与する訳ではないことが示唆された。小脳変性への他のオルガネラの関与を明らかにするためにゴルジ体に着目し、その酸性化の維持に必須なGPHR(Golgi pH regulator)の小脳プルキンエおよびバスケット細胞特異的欠損マウスを作成し、小脳変性を来すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトではカテプシンDの遺伝子変異は最も重篤なタイプの神経性セロイドリポフスチン蓄積症発症に関与する。同患者では、カテプシンDの活性が低いほど症状が重篤であるが、全ての症例において小脳失調が認められる。本研究成果は、神経性セロイドリポフスチン蓄積症における神経変性のメカニズムの一端を明らかにするもので、同疾患の理解につながる社会的意義を有する。ゴルジ体の機能不全については、これまでゴルジ体を特異的に制御する薬剤が存在せず、神経変性疾患におけるゴルジ体の構造異常がその原因なのかを知る術がなかった。今回のGPHR欠損マウスの解析で、ゴルジ体の異常と神経変性との直接的な因果関係を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We generated mice with a cathepsin D (CTSD) deficiency specifically in the Purkinje (PCs) and basket cells (BCs) and compared their phenotypes with those of PC and BC-selective Atg7-deficient mice. In both strains of mice, PCs underwent degeneration, but the CTSD-deficient PCs disappeared more rapidly than their Atg7-deficient counterparts. The neuronal cell death of CTSD- and Atg7-deficient PCs was distinct from apoptosis. Axonal spheroids and the swelling of presynaptic terminals of PCs were more pronounced in Atg7-deficient PCs than in CTSD-deficient PCs. These results suggested that PCs were more vulnerable to CTSD deficiency in lysosomes than to autophagy impairment, and this vulnerability does not depend on the severity of axonal swelling.

We also generated mice with a Golgi pH regulator (GPHR) deficiency specifically in the PCs and BCs and found that PCs from the mutant mice exhibited axonal degeneration and progressive cell loss.

研究分野：神経細胞生物学

キーワード：オートファジー リソソーム カテプシン ゴルジ体 小脳 プルキンエ細胞 細胞死 軸索変性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、リソソームに局在するアスパラギン酸プロテアーゼであるカテプシン D(CTSD)の中樞神経系における役割に着目し、全身性の CTSD 欠損(CTSD^{-/-})マウスがリソソーム蓄積症の一つの神経性セロイドリポフスチン蓄積症の病態を呈することを明らかにしてきた。さらに予備的検討により、CTSD^{-/-}マウス神経細胞で見出される、GROD(granular osmiophilic deposits; オスミウム好性顆粒)と呼ばれる異常なリソソームの約 20%がオートファゴソーム二重膜を伴い、その表面がユビキチン、ユビキチン結合タンパク質 p62/Nbr1 で修飾されることを見いだした。

リソソームがある種の条件下で膜損傷に伴い「不安定化」するとオートファゴソームの標的となることが最近 *in vitro* の系で明らかにされたが、*in vivo* での適切なモデルがないためリソソーム不安定化の組織レベルでの役割については不明であったが、CTSD^{-/-}マウスはリソソームの不安定化の *in vivo* での解析に適することが示唆された。

2. 研究の目的

ヒトでは CTSD 遺伝子異常に伴う重篤な神経性セロイドリポフスチン蓄積症の症例が数家系同定されており、全ての患者に共通して小脳失調が認められることが知られている。そこで、新たに作出された CTSD コンディショナルノックアウトマウスを用いて、小脳プルキンエ細胞およびバスケット細胞特異的 CTSD 欠損マウスを作出し、同マウスにおける小脳プルキンエ細胞の自律的な変性過程における、リソソーム不安定性の影響を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 動物

CTSD、Atg7、ゴルジ体のマイルドな酸性環境の維持に必須な GPHR(golgi pH regulator)についてのコンディショナルノックアウトマウス(CTSD^{F/F}、Atg7^{F/F}、GPHR^{F/F})と、小脳プルキンエ細胞/バスケット細胞特異的に Cre を発現する GluD2-Cre ノックインマウスとを交配し、それぞれの分子の小脳プルキンエ細胞/バスケット細胞特異的欠損マウス(CTSD^{F/F};GluD2-Cre、Atg7^{F/F};GluD2-Cre、GPHR^{F/F};GluD2-Cre)を作出した。

(2) 免疫組織化学

マウスを 4%PA(0.1MPB(pH7.2))で灌流固定して得た脳組織由来のパラフィン切片ないし凍結切片を用いて酵素抗体法による免疫組織化学を行った。切片を各種抗体とそれぞれ一晩反応させ、ABC 法による DAB 発色や蛍光染色を行った。

(3) 電子顕微鏡による純形態観察

マウスを 2%パラホルムアルデヒド(PA)-2%グルタルアルデヒド(0.1M リン酸緩衝液(PB)(pH7.2))で灌流固定し、取り出した脳組織を 1mm 厚に細切後、1%四酸化オスミウム溶液、1%酢酸ウラン溶液に浸透させ、脱水後エポキシ樹脂に包埋した。ウルトラミクロトーム(ライカ UC7)を用いて 80nm 厚の切片を作製し、電子染色の後、電子顕微鏡(日立 HT7700)で観察した。

(4) 電子顕微鏡三次元立体再構築

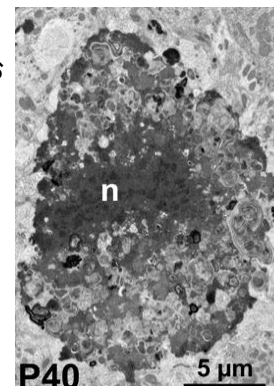
(3)の通りに作成した、GPHR^{F/F};GluD2-Cre、GPHR^{F/+};GluD2-Cre マウスの小脳の標本を用いて集束イオンビーム搭載走査電子顕微鏡(FEI helios 660)で連続電子顕微鏡を取得し、プルキンエ細胞内のゴルジ体について三次元立体再構築を行った。

4. 研究成果

(1) 小脳プルキンエ細胞/バスケット細胞特異的 CTSD 欠損マウスと Atg7 欠損マウスの比較検討
CTSD^{F/F};GluD2-Cre および、Atg7^{F/F};GluD2-Cre マウスは共に小脳失調と思われる歩行異常を呈した。継時的な免疫組織科学により、小脳プルキンエ細胞のマーカーであるカルピンジンの免疫陽性反応が、小脳皮質全層で次第に消失することが確認された(図2、図3)。電子顕微鏡観察の結果、プルキンエ細胞は“dark cell degeneration”の特徴を示す細胞死、すなわち、TUNEL 陰性、カスパーゼ非依存性に死に至ることが明らかになった(図1)。また、全身性のカテプシン D 欠損マウスの視床においては変性しつつある神経細胞が活性型ミクログリアに囲まれる形態をとるのに対し、プルキンエ細胞特異的カテプシン D 欠損マウスではアストロサイトないしバグマングリアの突起によりとり囲まれる像が観察された。

図 1

生後 40 日齢の小脳プルキンエ細胞特異的カテプシン D 欠損マウスにおける変性中のプルキンエ細胞の電子顕微鏡像。n: 核。
スケール: 5 μ m。



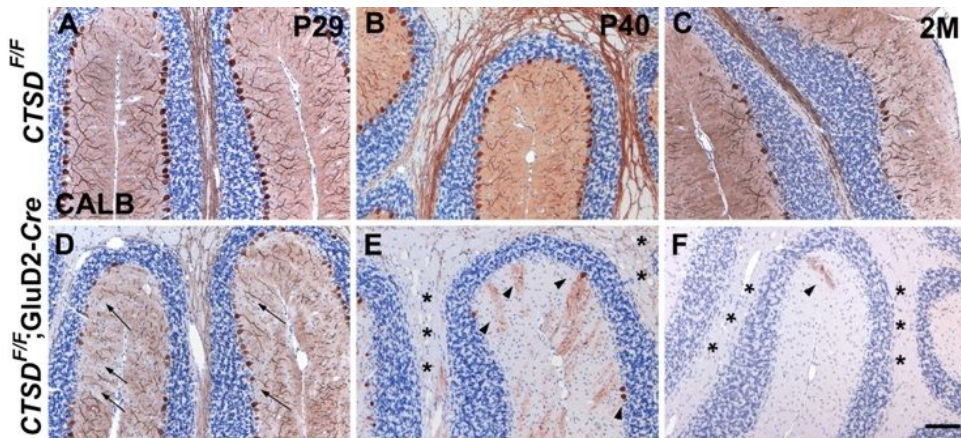


図 2
生後 29 日、40 日、2 ヶ月における、対照群の CTSD^{F/F} マウス (A-C) および、CTSD^{F/F};GluD2-Cre マウス (D-F) におけるカルビンジン (CALB) の免疫染色像。スケール：100 μ m。

CTSD^{F/F};GluD2-Cre および、Atg7^{F/F};GluD2-Cre マウスの小脳変性の経過を比較検討したところ、軸索や前シナプス終末の腫大は Atg7^{F/F};GluD2-Cre マウスの方が顕著であった。一方、変性の進行については、CTSD^{F/F};GluD2-Cre マウスのほうが Atg7^{F/F};GluD2-Cre マウスより約 1 ヶ月早く、生後 2 ヶ月でほとんどの小脳プルキンエ細胞が消失することが分かった (図 2、図 3)。このことは、軸索変性の程度は、プルキンエ細胞の細胞死と関連がないことを示唆している。カテプシン D 欠損プルキンエ細胞では異常なリソソーム、オートファゴソームの蓄積が顕著であり、これらが変性を加速させている可能性が考えられた。

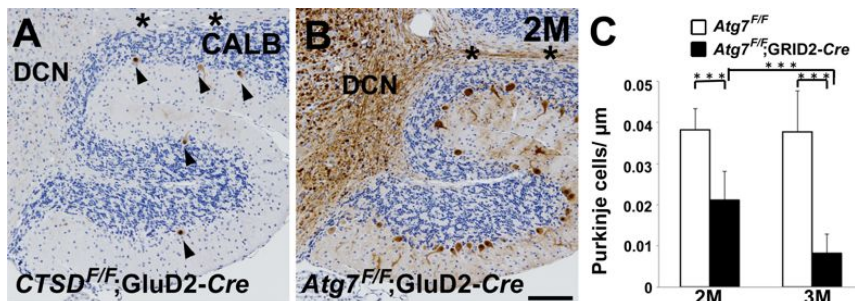


図 3
(A, B) 生後 2 ヶ月における、CTSD^{F/F};GluD2-Cre マウス (A) Atg7^{F/F};GluD2-Cre (B) におけるカルビンジン (CALB) の免疫染色像。スケール：100 μ m。(C) 生後 2 ヶ月と 3 ヶ月での Atg7^{F/F} マウス、Atg7^{F/F};GluD2-Cre マウス小脳のプルキンエ細胞数の比較。

(2) 小脳プルキンエ細胞/バスケット細胞特異的 GPHR 欠損マウスの形態学的解析

GPHR^{F/F};GluD2-Cre マウスは生後 2 ヶ月以降で協調運動障害や下肢反射異常などの小脳失調症症状を呈した。カルビンジンの免疫染色により、生後 2 ヶ月以降でプルキンエ細胞の脱落を認めた。

同マウスのプルキンエ細胞におけるゴルジ体は、シスゴルジからトランスゴルジに至る極性が喪失し、プルキンエ細胞内でのゴルジ体の分布の異常も認められた。通常の電子顕微鏡観察において、GPHR 欠損プルキンエ細胞のゴルジ体には典型的な層板構造を認めず、空胞の集積として観察され、ゴルジ体が断片化していることが確認された。通常の電子顕微鏡観察ではこの断片化したゴルジ体が空胞の集積なのか、それぞれの空胞が連続してねじれた管状構造を反映しているのか判定することはできないため、電子顕微鏡三次元立体再構築を行った結果、空胞が集積したものであることが確認された。

抑制性シナプスのマーカーである VGAT の免疫染色により、GPHR 欠損プルキンエ細胞の軸索および軸索終末の肥大、プルキンエ細胞から小脳核、バスケット細胞からプルキンエ細胞への投射の消失が確認された。このバスケット細胞からの投射の消失後は、プルキンエ細胞の細胞体は代わりにバグマングリアの突起で囲まれることが明らかとなった。さらに、それに引き続きプルキンエ細胞の細胞体には登上線維由来のシナプスの異所的な付加が観察された。

以上の所見は、ゴルジ体の構造異常そのものが、神経変性の直接的な原因となることを示唆するものである。

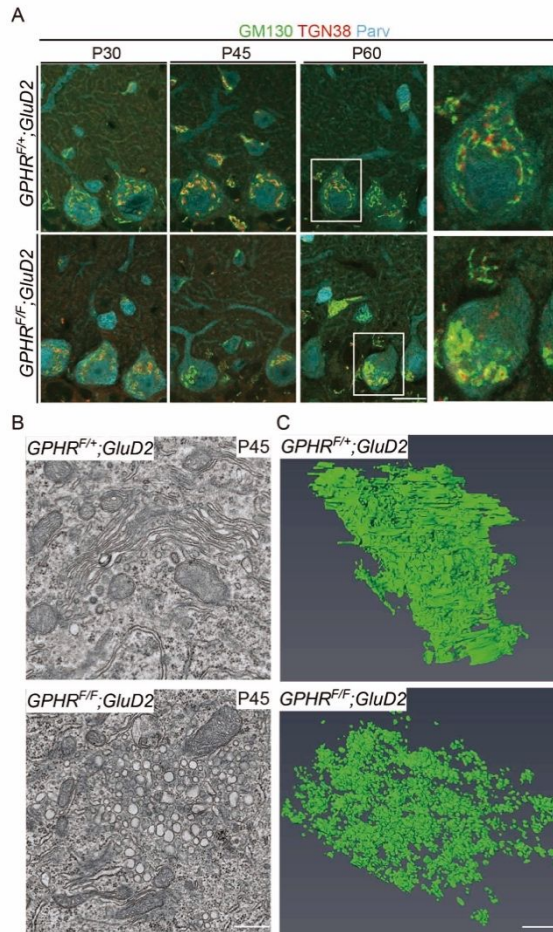


図 4

(A) 生後 30、45、60 日における GPHR^{F/+};GluD2-Cre、GPHR^{F/F};GluD2-Cre マウスのプルキンエ細胞におけるゴルジ体の分布についての蛍光三重染色像。シアンがプルキンエ細胞のマーカであるパルプアルブミン(Parv)、緑と赤が、それぞれシスゴルジ、トランスゴルジのマーカである GM130 と TGN38 の局在を示す。GPHR^{F/+};GluD2-Cre のマウスのプルキンエ細胞では線状のゴルジ体がトランス側が内側に向いて核の周囲に配列しているのに対し、GPHR^{F/F};GluD2-Cre のマウスのプルキンエ細胞ではそれぞれのマーカが混在し、細胞の一部に集積することがわかった。一部の染色像は樹状突起内にも認められた。スケール：20 μ m。

(B) 生後 45 日における GPHR^{F/+};GluD2-Cre、GPHR^{F/F};GluD2-Cre マウスのプルキンエ細胞におけるゴルジ体の透過型電子顕微鏡像。スケール：500nm。(C) 生後 45 日における GPHR^{F/+};GluD2-Cre、GPHR^{F/F};GluD2-Cre マウスのプルキンエ細胞におけるゴルジ体の電子顕微鏡三次元立体再構築像。スケール：500nm。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shimada Yoshiaki, Shimura Hideki, Tanaka Ryota, Yamashiro Kazuo, Koike Masato, Uchiyama Yasuo, Urabe Takao, Hattori Nobutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Phosphorylated recombinant HSP27 protects the brain and attenuates blood-brain barrier disruption following stroke in mice receiving intravenous tissue-plasminogen activator	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0198039
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0198039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Osonoi Yusuke, Mita Tomoya, Azuma Kosuke, Nakajima Kenichi, Masuyama Atsushi, Goto Hiromasa, Nishida Yuya, Miyatsuka Takeshi, Fujitani Yoshio, Koike Masato, Mitsumata Masako, Watada Hirotaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances cell death and atherosclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1991 ~ 2006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15548627.2018.1501132	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Eguchi Tomoya, Kuwahara Tomoki, Sakurai Maria, Komori Tadayuki, Fujimoto Tetta, Ito Genta, Yoshimura Shin-ichiro, Harada Akihiro, Fukuda Mitsunori, Koike Masato, Iwatsubo Takeshi	4. 巻 115
2. 論文標題 LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E9115 ~ E9124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1812196115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ikuno Masashi, Yamakado Hodaka, Akiyama Hisako, Parajuli Laxmi Kumar, Taguchi Katsutoshi, Hara Junko, Uemura Norihito, Hatanaka Yusuke, Higaki Katsumi, Ohno Kousaku, Tanaka Masaki, Koike Masato, Hirabayashi Yoshio, Takahashi Ryosuke	4. 巻 28
2. 論文標題 GBA haploinsufficiency accelerates alpha-synuclein pathology with altered lipid metabolism in a prodromal model of Parkinson's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1894 ~ 1904
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1093/hmg/ddz030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Toshifumi, Yamashina Shunhei, Izumi Kosuke, Ueno Takashi, Koike Masato, Ikejima Kenichi, Peters Christoph, Watanabe Sumio	4. 巻 221
2. 論文標題 Cathepsin L-deficiency enhances liver regeneration after partial hepatectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 293 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2019.02.040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koike Masato, Shibata Masahiro, Sunabori Takehiko, Yamaguchi Junji, Sakimura Kenji, Komatsu Masaaki, Tanaka Keiji, Uchiyama Yasuo	4. 巻 187
2. 論文標題 Purkinje Cells Are More Vulnerable to the Specific Depletion of Cathepsin D Than to That of Atg7	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1586 ~ 1600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2017.02.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoshita Tsuyoshi, Arano Taku, Hosaka Yuka, Meng Hongrui, Umezaki Yujiro, Kosugi Sakiko, Morimoto Takako, Koike Masato, Chang Hui-Yun, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Vps35 in cooperation with LRRK2 regulates synaptic vesicle endocytosis through the endosomal pathway in Drosophila	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 2933 ~ 2948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddx179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto Satoshi, Koga Tomoaki, Ohba Mai, Okuno Toshiaki, Koike Masato, Murakami Akira, Matsuda Akira, Yokomizo Takehiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Non-steroidal anti-inflammatory drug delays corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13122-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuiji Hitomi, Inoue Ikuyo, Takeuchi Mari, Furuya Asako, Yamakage Yuko, Watanabe Seiji, Koike Masato, Hattori Mitsuharu, Yamanaka Koji	4. 巻 7
2. 論文標題 TDP-43 accelerates age-dependent degeneration of interneurons	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14966-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takakura Kentaro, Ito Shogo, Sonoda Junya, Tabata Koji, Shiozaki Motoko, Nagai Kaoru, Shibata Masahiro, Koike Masato, Uchiyama Yasuo, Gotow Takahiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Cordyceps militaris improves the survival of Dahl salt-sensitive hypertensive rats possibly via influences of mitochondria and autophagy functions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00462 ~ e00462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2017.e00462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanida-Miyake Emiko, Koike Masato, Uchiyama Yasuo, Tanida Isei	4. 巻 13
2. 論文標題 Optimization of mNeonGreen for Homo sapiens increases its fluorescent intensity in mammalian cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0191108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komine Okiru, Yamashita Hirofumi, Fujimori-Tonou Noriko, Koike Masato, Jin Shijie, Moriwaki Yasuhiro, Endo Fumito, Watanabe Seiji, Uematsu Satoshi, Akira Shizuo, Uchiyama Yasuo, Takahashi Ryosuke, Misawa Hidemi, Yamanaka Koji	4. 巻 25
2. 論文標題 Innate immune adaptor TRIF deficiency accelerates disease progression of ALS mice with accumulation of aberrantly activated astrocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death & Differentiation	6. 最初と最後の頁 2130 ~ 2146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41418-018-0098-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Piao Xuehua, Miura Ryosuke, Miyake Sanae, Komazawa-Sakon Sachiko, Koike Masato, Shindo Ryodai, Takeda Junji, Hasegawa Akito, Abe Riichiro, Nishiyama Chiharu, Mikami Tetsuo, Yagita Hideo, Uchiyama Yasuo, Nakano Hiroyasu	4. 巻 143
2. 論文標題 Blockade of TNF receptor superfamily 1 (TNFR1)-dependent and TNFR1-independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.02.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小池 正人	4. 巻 25
2. 論文標題 快人快説 最先端の研究テクノロジー紹介 -電子顕微鏡三次元立体再構築による組織細胞の観察の有用性と今後の課題	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 LiSA	6. 最初と最後の頁 79 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.3101201038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shindo R, Ohmuraya M, Komazawa-Sakon S, Miyake S, Deguchi Y, Yamazaki S, Nishina T, Yoshimoto T, Kakuta S, Koike M, Uchiyama Y, Konishi H, Kiyama H, Mikami T, Moriwaki K, Araki K, Nakano H	4. 巻 15
2. 論文標題 Necroptosis of intestinal epithelial cells induces type 3 innate lymphoid cell-dependent lethal ileitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 536 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.05.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sou YS, Kakuta S, Kamikubo Y, Niisato K, Sakurai T, Parajuli LK, Tanida I, Saito H, Suzuki N, Sakimura K, Maeda Y, Kinoshita T, Uchiyama Y, Koike M	4. 巻 6
2. 論文標題 Cerebellar neurodegeneration and neuronal circuit remodeling in Golgi pH regulator deficient mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0427-18.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shigeta Y, Fujiwara N, Koike M, Yamataka A, Doi T	4. 巻 35
2. 論文標題 Bone mineral density is increased in the cadmium-induced omphalocele chick model by using three-dimensional micro-computed tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr. Surg. Int.	6. 最初と最後の頁 911 ~ 914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04501-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Himuro M, Miyatsuka T, Suzuki L, Miura M, Katahira T, Goto H, Nishida Y, Sasaki S, Koike M, Shiota C, Gittes GK, Fujitani Y, Watada	4. 巻 3
2. 論文標題 Cellular autophagy in alpha cells plays a role in the maintenance of islet architecture	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Endocr. Soc.	6. 最初と最後の頁 1979 ~ 1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/js.2019-00075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hwang J, Koike M, Hioki H	4. 巻 65
2. 論文標題 Reduction of freezing behavior by acupuncture stimulation at HT7 in contextual fear conditioned mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 554 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.2019.65.JMJ19-OA17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi SS, Sou YS, Saito T, Kuma A, Yabe T, Sugiura Y, Lee HC, Suematsu M, Yokomizo T, Koike M, Terai S, Mizushima N, Waguri S, Komatsu	4. 巻 3
2. 論文標題 Loss of autophagy impairs physiological steatosis by accumulation of NCoR1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sci. Alliance	6. 最初と最後の頁 e201900513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.201900513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama T, Hiraoka Y, Kitamura E, Miyazaki S, Horie K, Fukuda T, Hidema S, Koike M, Itakura A, Takeda S	4. 巻 141
2. 論文標題 Oxytocin induced labor causes region and sex-specific transient oligodendrocyte cell death in neonatal mouse brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Obstet. Gynaecol. Res.	6. 最初と最後の頁 66 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi T, Ikuno M, Hondo M, Parajuli LK, Taguchi K, Ueda J, Sawamura M, Okuda S, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Ayaki T, Matsuzawa S, El-Agnaf MA, Koike M, Yanagisawa M, Uemura M, Yamakado H, Takahashi R	4. 巻 143
2. 論文標題 alpha-synuclein BAC transgenic mice exhibited RBD-like behavior and hyposmia: A prodromal Parkinson's disease model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 249 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz380	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Masubuchi N, Araki M, Yang Y, Hayashi E, Imai M, Edahiro Y, Hironaka Y, Mizukami Y, Kihara Y, Takei H, Nudejima M, Koike M, Ito F, Ohsaka A, Komatsu N	4. 巻 34
2. 論文標題 Mutant calreticulin interacts with MPL in the secretion pathway for activation on the cell surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 499 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-019-0564-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa H, Ikenaka K, Aguirre C, Nakatani R, Choong CJ, Tsuda H, Nagano S, Koike M, Ikeuchi T, Hasegawa M, Papa SM, Nagai Y, Mochizuki H, Baba K	4. 巻 35
2. 論文標題 Structurally distinct alpha-synuclein fibrils induce robust Parkinsonian pathology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mov. Dis.	6. 最初と最後の頁 256 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanchez-Martin P, Sou YS, Kageyama S, Koike M, Komatsu M	4. 巻 21
2. 論文標題 NBR1-mediated p62-liquid droplets enhance the Keap1-Nrf2 system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO Reports	6. 最初と最後の頁 e48902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948902	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小池正人	4. 巻 272
2. 論文標題 三次元電子顕微鏡法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 934 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Koike M, De Maziare A, van Dijk S, Klumperman J
2. 発表標題 The improvement of Tokuyasu method for the detection of autophagosomes
3. 学会等名 第74回日本顕微鏡学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 生野真嗣、山門穂高、秋山央子、Laxmi Kumar Parajuli、田口勝敏、原純子、上村紀仁、畑中悠佑、檜垣克美、大野耕策、田中雅樹、小池正人、平林義雄、高橋良輔
2. 発表標題 遺伝的リスクファクターを用いた孤発性パーキンソン病モデルマウスの作成
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小池正人
2. 発表標題 TEMを使った免疫電子顕微鏡法の実践
3. 学会等名 第43回組織細胞化学講習会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike M
2. 発表標題 The effect of impairment of autophagy versus lysosomal proteostasis on the survival of Purkinje cells
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamakado H, Ikuno M, Akiyama K, Parajuli LK, Taguchi K, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Higaki K, Tanaka M, Koike M, Hirabayashi Y, Takahashi R
2. 発表標題 GBA haploinsufficiency accelerated alpha synuclein pathology with altered lipid metabolism in a premotor model of Parkinson's disease
3. 学会等名 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike M
2. 発表標題 Basic Sample Preparation
3. 学会等名 Tokuyasu Workshop 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koike M
2. 発表標題 An Example of Application for Visualising Autophagy
3. 学会等名 Tokuyasu Workshop 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Laxmi Kumal Parajuli, Ken Wako, Suiki Maruo, Ryosuke Takahashi, Masato Koike
2. 発表標題 Distinct age-dependent subcellular changes in a model mouse of Parkinson's disease as revealed by volumetric FIB/SEM imaging of striatum
3. 学会等名 革新脳国際シンポジウムISBM2019: From Structure to Function (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Laxmi Kumal Parajuli, Ken Wako, Suiki Maruo, Ryosuke Takahashi, Masato Koike
2. 発表標題 Distinct age-dependent subcellular changes in a model mouse of Parkinson's disease as revealed by volumetric FIB/SEM imaging of striatum
3. 学会等名 日本顕微鏡学会関東支部第43回講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石本哲也、二宮賢介、井上蘭、小池正人、内山安男、森寿
2. 発表標題 オリゴデンドロサイト特異的蛋白質BCAS1のKOマウスは、ミエリンの減少、統合失調様症状、炎症関連遺伝子の上昇を示す
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小池正人、柴田昌宏、砂堀毅彦、山口隼司、崎村建司、小松雅明、田中啓二、内山安男
2. 発表標題 特異的カテプシンD欠損ブルキンエ細胞の脆弱性 - 特に、同Atg7欠損ブルキンエ細胞との比較において
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井下強、崔長旭、荒野拓、穂坂有加、孟紅蕊、梅崎勇次郎、小杉紗紀子、森本高子、小池正人、Chang Hui-Yun、今居謙、服部信孝
2. 発表標題 Vps35 in cooperation with LRRK2 regulates synaptic vesicle recycling through the endosomal pathway
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小池正人
2. 発表標題 徳安法の発展から見た本シンポジウムのねらいについて
3. 学会等名 第73回日本顕微鏡学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小池正人
2. 発表標題 凍結超薄切片法の改良による内在性LC3の検出と単層培養標本を用いた切片作成
3. 学会等名 第73回日本顕微鏡学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本慎一郎、孫在隣、高橋慧、石田葉子、山内健太、小池正人、藤山文乃、日置寛之
2. 発表標題 直接路ニューロンから淡蒼球外節への投射は近接する間接路ニューロンの投射領域に包含される
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (Neuroscience2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾高友深、角田宗一郎、上窪裕二、新里和恵、櫻井隆、崎村建司、前田祐輔、木下タロウ、内山安男、小池正人
2. 発表標題 小脳神経系におけるゴルジ体酸性環境の重要性
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (Neuroscience2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 生野真嗣、山門穂高、秋山央子、Parajuli Kumar Laxmi、田口勝敏、原淳子、畑中悠佑、檜垣克美、田中雅樹、小池正人、平林義雄、高橋良輔
2. 発表標題 パーキンソン病の前駆期モデルにおいて、GBAのハプロ不全是脂質代謝変化を伴いアルファシヌクレイン病理を加速させる
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (Neuroscience2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黄晶媛、小池正人、日置寛之
2. 発表標題 神門への鍼治療は恐怖文脈条件付けしたマウスのすくみ反応を減弱させる
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (Neuroscience2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場孝輔、早川英規、池中建介、鐘其静、津田浩史、小池正人、長野清一、池内健、長谷川成人、永井義隆、望月秀樹
2. 発表標題 変異型alpha-シヌクレインフィブリルによるマウス脳でのレビー病理の形成
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (Neuroscience2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 砂堀毅彦、小池正人
2. 発表標題 中枢神経系の髄鞘形成におけるLAMTOR1の役割
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (Neuroscience2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 LK Parajuli, K Wako, S Maruo, R Takahashi, M Koike
2. 発表標題 Distinct age-dependent subcellular changes in a model mouse of Parkinson's disease as revealed by volumetric FIB/SEM imaging of striatum
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (Neuroscience2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H Hioki, K Yamauchi, S Okamoto, K Isa, Y Ishida, A Takenaka, M Takahashi, J Hwang, A Yoshida, Y Uchiyama, M Koike, T Isa, T Furuta
2. 発表標題 Multi-scale imaging from the whole brain level to the ultrastructure level by using a modified scales method
3. 学会等名 The 49th Society for Neuroscience Annual Meeting (Neuroscience 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 YS Sou, S Kakuta, Y Kamikubo, K Niisato, T Sakurai, LK Parajuli, I Tanida, H Saito, N Suzuki, K Sakimura, Y Maeda, T Kinoshita, Y Uchiyama, M Koike
2. 発表標題 Cerebellar neurodegeneration and neuronal circuit remodeling in Golgi pH regulator-deficient mice
3. 学会等名 The 49th Society for Neuroscience Annual Meeting (Neuroscience 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 LK Parajuli, K Wako, S Maruo, R Takahashi, M Koike
2. 発表標題 Distinct age-dependent subcellular changes in a model mouse of Parkinson's disease as revealed by volumetric FIB/SEM imaging of striatum
3. 学会等名 ABiS Symposium Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学医学部 神経機能構造学 https://juntendo-cellbio.jp/

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考