

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09744

研究課題名(和文)メンブレントラフィックに着目したパーキンソン病の病態解析と根本治療法開発

研究課題名(英文)Zeroing in on membrane trafficking: its implication for molecular pathogenesis and curative therapy of Parkinson's disease

研究代表者

長谷川 隆文 (Hasegawa, Takafumi)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：70361079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は(i)小胞輸送異常とシヌクレイン(α -S)蓄積・神経変性の関係、および(ii) α -S細胞間伝播に関する2課題に取り組んだ。前者において、PARK21家族性PD関連分子である変異型DNAJC13がエンドソーム輸送を障害し、 α -S蓄積を生じることを明らかにした。またヒトN855S変異型DNAJC13発現八工にヒト α -Sを共発現すると、脳内 α -S蓄積を伴うドパミン神経変性と運動障害がみられることを確認した。後者においては、 α -S細胞間伝播のメカニズム解析を進め、細胞外 α -SがDATの結合分子であるflotillin-1と会合し、DATのエンドサイトーシスに便乗して細胞内へ侵入することを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の原因究明と治療は、高齢化が進む21世紀において全世界的な課題である。一方、これらの疾患の発症機序は完全には解明されておらず、治療は対症療法に限定されており、進行抑制・根本的治療法は存在しない。本研究により明らかにされた病態メカニズムや創薬シーズは、症状進行による社会的資産の毀損の回避を介して医療・福祉への貢献に繋がることが期待され、創薬産業へのインパクトも大きいと予想される。

研究成果の概要(英文)：We have started this year of research focusing on the following projects: (i) intracellular vesicular trafficking and alpha-synuclein (α -S) accumulation and neurodegeneration, and (ii) cell-to-cell spreading of α -S. In the first project, we have now investigated how mutant DNAJC13 could drive neurodegeneration leading to PD. Through this study, the co-expression of mutant DNAJC13 and α -S in cells resulted in accumulation of α -S due to defective endosomal trafficking. Furthermore, we found that expressing mutant DNAJC13 with α -S in fly brains enhanced the accumulation of insoluble α -S, and resulted in a loss of dopaminergic neurons. These defects had a significant impact on the motor performance of flies. In another project, we are elucidating the mechanisms of α -S propagation using cellular and animal models. Through these observations, we found that flotillin-1 co-assembled with extracellular α -S on cell surface, and α -S enters into cells by hijacking the endocytic trafficking of DAT.

研究分野：病態医化学

キーワード：パーキンソン病 メンブレントラフィック エンドソーム シヌクレイン DNAJC13 ドパミントランスポーター flotillin-1 プリオン様伝播

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体を構成する細胞は高度に専門化された物流システムであるメンブレントラフィック系を機能させることで、生命活動を支えている。メンブレントラフィックの主要ルートとしては、(i) 小胞体からゴルジ体を経由し細胞膜に至る分泌経路、(ii) 小胞体からゴルジ体を経てエンドソームへ向かう生合成経路、(iii) 細胞膜からエンドソームを経てリソソームもしくは細胞膜に至るエンドサイトーシス経路、および (iv) 細胞質からオートファゴソームを経てリソソームに至るオートファジー経路の4つが知られている。興味深い事に、これまでに報告されたパーキンソン病(PD)の原因・リスク遺伝子の多くが、メンブレントラフィック関連分子をコードしていることが明らかとなっている。近年では、エンドソーム系制御に関連する家族性PD遺伝子としてVPS35とDNAJC13が報告されている。興味深いことに、変異LRRK2の細胞毒性は、PDリスク遺伝子であるRab7LあるいはVPS35発現でレスキューされることが判明しており、これらの遺伝子はcommon cellular pathwayを形成している可能性がある。このほか、メンブレントラフィックはシヌクレイン(SYN)をはじめとする異常凝集蛋白の細胞間伝播現象(いわゆるプリオン仮説)においても、重要な役割を演じていることが指摘されている。

2. 研究の目的

近年PDを含めた神経変性疾患の原因遺伝子の多くが、メンブレントラフィック制御分子をコードしていることが相次いで判明している。また、変性疾患関連の病態仮説として注目されているプリオン様伝播現象においても、メンブレントラフィックが重要な役割を担っていることが指摘されている。この様な流れから、PD病態解明と新たな治療法確立への糸口としてメンブレントラフィック機構への関心が急速に高まってきている。本研究ではPARK21家族性PD原因遺伝子として最近同定された(1)エンドソーム関連分子DNAJC13/RME-8と神経変性の関連、および(2)SYN細胞間伝播の分子機構の解析の2テーマを掲げ、メンブレントラフィックからみたPD発症メカニズム解析・根治療法開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1)エンドソーム関連分子DNAJC13/RME-8と神経変性の関連

変異型DNAJC13発現によりエンドソーム・リソソームの成熟障害が生じると、オートファゴソームとリソソームとの融合が阻害され、オートファゴソームにおけるS分解障害および蓄積が引き起こされる可能性が想定される。これを検証するため、変異型DNAJC13がオートファジー系に与える影響について、オートファジーフラックスアッセイを予定している。また、ショウジョウバエを用いた表現型解析を行い、in vivoでのDNAJC13/RME-8機能障害がSYN代謝、神経変性、運動機能に与える影響について、以下の(a)、(b)の手法を用い解析する。

(a)野生型および変異型DNAJC13過剰発現細胞を用いたオートファジー系の解析

野生型・変異型DNAJC13過剰発現COS7細胞において、オートファジー関連分子であるLC3およびp62の発現変化およびユビキチン化について、ウェスタンブロット法により確認する。また、Tandem fluorescent-tagged LC3B (mRFP-EGFP-LC3B)および免疫電顕を用い、細胞内オートファゴソームの蓄積の有無を確認する。

(b)DNAJC13/dRME-8 RNAi ショウジョウバエモデルを用いた表現型解析

dRME-8 RNAi ショウジョウバエモデルを用い、脳内でのヒトSYN発現量変化をWB法および免疫染色にて確認する。さらに、神経特異的elavプロモーターを用いたヒトSYN Tgハエと

の交配により、運動機能に与える影響を climbing assay 法により確認し、ドパミン神経変性の有無についてドパミンニューロンマーカーである tyrosine hydroxylase 抗体を用いた免疫組織化学法により評価する。

(2) シヌクレイン細胞間伝播の分子機構の解析

最近、cDNAトランスフェクションアレイを用いた膜タンパク352種類のスクリーニング結果から、神経細胞に発現するLAG-3分子が、線維化 SYN受容体として機能していることが報告され、抗LAG-3抗体を用いた細胞内 SYN取り込み抑制の可能性が示されている(Science 2016)。一方、我々は予備実験にてドパミン神経の細胞表面に発現するドパミントランスポーター(DAT)が細胞外 SYNの取り込みを促進することを見出していた。中脳黒質ドパミン神経細胞には、エンドサイトーシス制御に関わるラフト関連分子の一つである flotillin-1 (FLOT1) が高発現していることから、本研究ではDAT、FLOT1のエンドサイトーシス経路と細胞外 SYNの関係について、細胞生物学的な検討を行うこととした。具体的には、ヒト単量体・線維化 SYNをHEK293細胞およびヒトiPSCs由来ドパミン神経細胞に曝露するモデルを用い、DAT・FLOT-1の分子間会合や、SYN内化・DAT-FLOT1のエンドサイトーシスの経時的变化について、ウェスタンブロット法および共焦点レーザー顕微鏡、全反射照明蛍光顕微鏡(Total Internal Reflection Fluorescence Microscope, TIRFM)を用いた観察を行う。

4. 研究成果

本研究では PARK21 家族性 PD 原因遺伝子として最近同定された(1)エンドソーム関連分子 DNAJC13/RME-8 と神経変性の関連、および(2) シヌクレイン細胞間伝播の分子機構の解析について研究を進め、以下の成果を達成した。まず、(1)の課題では、ヒト N855S 変異型 DNAJC13 発現ショウジョウバエにヒト aS 遺伝子を共発現することで、複眼変性が增強されると共に脳内 aS 蓄積を生じることを確認した。さらに変異型 DNAJC13 発現によりエンドソーム内に aS の異常蓄積を認めること、初期-後期エンドソーム/リサイクルエンドソームの輸送が障害されることを明らかにした (Yoshida S, Hasegawa T, et al, Hum Mol Genet 2018)。また、(2)の課題では、細胞外モノマー・線維化 S が、ドパミントランスポーター(DAT)の flotillin-1 依存性エンドサイトーシスを誘導し、これに便乗して細胞外 S が細胞内へ侵入し、Rab7 陽性の後期エンドソームに蓄積する現象を発見した (Kobayashi J, Hasegawa T, et al., FASEB J 2019)。 (1)の課題については、東北大学と大阪大学から共同プレスリリースされ、複数のマスコミ媒体(日経バイオメディカルほか)に取り上げられるなど、注目を集めることが出来た。また、その研究成果の一部を、invited review の形で英文国際誌上で紹介する機会も得た (Hasegawa T. et al, Front Neurosci 2018)。 今後は、本研究課題で得た複数の新知見を下に PD の分子病態をさらに詳細に明らかとし、疾患修飾療法開発への道筋を構築したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E, Suzuki K.	4. 巻 Pub ahead of print
2. 論文標題 Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mov Disord	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) DOI: 10.1002/mds.27988	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 長谷川隆文	4. 巻 72
2. 論文標題 「シヌクレイノパチーの新たな展開」- シヌクレインを標的としたパーキンソン病の疾患修飾薬開発戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERV	6. 最初と最後の頁 143-150
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 -
1. 著者名 長谷川隆文、下畑享良、桑原聡	4. 巻 72
2. 論文標題 鼎談 治療標的としての シヌクレイン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 97-105
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 -
1. 著者名 Daida K, Li Y, Yoshino H, Kikuchi A, Hasegawa T, Funayama M, Hattori N.	4. 巻 84
2. 論文標題 Mutation analysis of LRP10 in Japanese patients with familial Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, and frontotemporal dementia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiol Aging	6. 最初と最後の頁 e11-235.e16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.030	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 Ezura M, Kikuchi A, Ishiki A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M.	4. 巻 26
2. 論文標題 Longitudinal changes in 18F-THK5351 PET in corticobasal syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Neurol	6. 最初と最後の頁 1205-1211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/ene.13966.	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 Carballo-Carbajal I, Laguna A, Romero-Gimenez J, Cuadros T, Bove J, Martinez-Vicente M, Parent A, Gonzalez-Sepulveda M, Penuelas N, Torra A, Rodriguez-Galvan B, Ballabio A, Hasegawa T, Bortolozzi A, Gelpi E and Vila M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson 's disease pathogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1038/s41467-019-08858-y	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 該当する

1. 著者名 長谷川隆文	4. 巻 37
2. 論文標題 パーキンソン病診療最前線：パーキンソン病の成因研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 9-13
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 -

1. 著者名 長谷川隆文	4. 巻 37
2. 論文標題 Glymphatic system-脳のゴミとその処理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 87-89
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 -

1. 著者名 Soga T, Sugeno N, Baba T, Jin X, Koike T, Hasegawa T, Aoki M.	4. 巻 6
2. 論文標題 PEG-J tube breakage in a patient with Parkinson's disease receiving levodopa-carbidopa intestinal gel therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurol Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 197-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1111/ncn3.12220	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 長谷川隆文	4. 巻 70
2. 論文標題 シヌクレイン細胞間伝播を標的としたシヌクレイノパチー疾患修飾療法の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Nerve	6. 最初と最後の頁 551-556
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 -

1. 著者名 長谷川隆文	4. 巻 7
2. 論文標題 Zeroing in on membrane trafficking in pathogenesis of PD.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 115-117
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 -

1. 著者名 長谷川隆文	4. 巻 44
2. 論文標題 Cutting Edge - メンブレントラフィックに着目したパーキンソン病の病態解明	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 5-7
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 -

1. 著者名 Hasegawa T, Yoshida S, Sugeno N, Kobayashi J, Aoki M.	4. 巻 11
2. 論文標題 DnaJ/Hsp40 family and Parkinson's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Neurosci	6. 最初と最後の頁 743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2017.00743	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 Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y and Aoki M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates α -synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 823-836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy003.	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 Hasegawa T, Sugeno N, Kikuchi A, Baba T, Aoki M.	4. 巻 242
2. 論文標題 Membrane Trafficking Illuminates a Path to Parkinson's Disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med	6. 最初と最後の頁 63-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.242.63.	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 Willen K, Edgar JR, Hasegawa T, Tanaka N, Futter CE, Gouras GK.	4. 巻 12
2. 論文標題 A α -synuclein accumulation causes MVB enlargement and is modelled by dominant negative VPS4A.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Neurodegen	6. 最初と最後の頁 743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13024-017-0203-y.	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 該当する

1. 著者名 長谷川隆文	4. 巻 72
2. 論文標題 パーキンソン病 - 進化する診断と治療 - シヌクレイン細胞間伝播と疾患修飾療法	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 最新醫學	6. 最初と最後の頁 818-823
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 -

1. 著者名 吉田隼, 長谷川隆文	4. 巻 262
2. 論文標題 VPS35, DNAJC13と小胞輸送-パーキンソン病の共通病態としての小胞輸送障害	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 613-616
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27件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 生命の恒常性を支えるメンブレントラフィック研究の最前線：メンブレントラフィックから探るパーキンソン病の分子病態
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 かかりつけ医も知っておきたいパーキンソン病診療のポイント
3. 学会等名 日本内科学会東北地方会 第74回生涯教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hasegawa T, Kobayashi J, Sugeno N, Yoshida S, Ezura M, Kikuchi A, Takeda A, Aoki M.
2. 発表標題 Extracellular α -synuclein enters dopaminergic neurons by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis.
3. 学会等名 Japan-UK Neuroscience Symposium 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hasegawa T, Kobayashi J, Sugeno N, Yoshida S, Ezura M, Kikuchi A, Takeda A, Aoki M.
2. 発表標題 Extracellular α -synuclein internalizes into dopaminergic neurons by hijacking flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis
3. 学会等名 AD/PD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hasegawa T, Kobayashi J, Sugeno N, Yoshida S, Akiyama T, Fujimori K, Hatakeyama H, Miki Y, Kanzaki M, Wakabayashi K, Okano H, Aoki M.
2. 発表標題 Extracellular α -synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis.
3. 学会等名 5th World Parkinson Congress
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 パーキンソン病の新規治療戦略 - α -synuclein凝集・伝播を標的としたPD疾患修飾療法開発の現況
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 神経免疫と神経変性 - シヌクレイノパチーを 対象とした免疫療法の現況
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 メンブレントラフィッキングの破綻とパーキンソン病 - VPS35とDNAJC13を中心に
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 オルガネラ間の連携破綻からみた神経疾患の発症メカニズム - メンブレントラフィック障害に着目したパーキンソン病の分子病態解析
3. 学会等名 NEURO2019 第62回日本神経化学会大会・第42回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 Controversy: -シヌクレイン凝集抑制治療は、疾患修飾治療になりうるか? - Yesの立場から
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daida K, Li Y, Funayama M, Ogaki K, Yoshino H, Kikuchi A, Hasegawa T, Nishioka K, Hattori N.
2. 発表標題 Genotype-phenotype correlation of LRP10 mutations among familial Parkinson 's disease.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 神経変性疾患の病態：レビー小体病の多様性は何処から生じるか？ - 蛋白伝播メカニズムから判ってきたこと
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hasegawa T.
2. 発表標題 More than just taking out the garbage-Expanding landscape of autophagy and lysosome function in neurological diseases. “Traffic jam in a cell” - Endo-lysosomal dysfunction as a convergent mechanism of neurodegenerative diseases.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hasegawa T, Kobayashi J, Sugeno N, Yoshida S, Ezura M, Kikuchi A, Takeda A, Aoki M.
2. 発表標題 Extracellular α -synuclein internalizes into cells by modulating flotillin-1-assisted endocytosis of DAT.
3. 学会等名 Neuroscience 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 Prion-like phenomenon : from myth to reality : Endosomal pathway: a molecular basis for prion-like phenomenon in synucleinopathy.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 パーキンソン病の最新知見 - 蛋白伝播メカニズムから考えるレビー小体病の多様性
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 神経化学からみた神経疾患 -ベンチとベットサイドの間：パーキンソン病の共通病態としてのエンドソーム輸送障害
3. 学会等名 第61回日本神経化学会大会・第40回日本生物学的精神医学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 難病病態解明と新治療法：異常タンパク伝播 - 分子病態から考えるパーキンソン病の新規治療戦略
3. 学会等名 第6回日本難病医療ネットワーク学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hasegawa T, Yoshida S, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M.
2. 発表標題 Mutant DNAJC13 modulates accumulation and toxicity of α -synuclein through altered endosomal trafficking in cell and fly models of Parkinson's disease.
3. 学会等名 The 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Vancouver, Canada (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hasegawa T, Yoshida S, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M.
2. 発表標題 Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates α -synuclein-induced neurotoxicity through alteration of endosomal trafficking.
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hasegawa T, Yoshida S, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M.
2. 発表標題 Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates α -synuclein-induced neurotoxicity through alteration of endosomal trafficking.
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hasegawa T.
2. 発表標題 Deciphering the molecular mechanism behind the prion-like spread of α -synuclein.
3. 学会等名 The 11th International Conference on Complex Medical Engineering, Schenzhen, China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 Endosomal pathway: a key regulator for prion-like phenomenon in synucleinopathy
3. 学会等名 第60回日本神経化学学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 Parkinson disease-linked DNAJC13 mutation aggravates α -synuclein-induced neurotoxicity through altered endosomal trafficking
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 長谷川隆文
2. 発表標題 認知症の病態と臨床
3. 学会等名 第7回日本認知症予防学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 Controversy: Synuclein depositは細胞死の原因か? - Noの立場から
3. 学会等名 第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 蛋白伝播メカニズムからみたレピー小体病の多様性
3. 学会等名 第36回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 特許願	発明者 東北大学、プロトセラ（株）	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、A61K 39/00	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
連携研究者	永井 義隆 (Nagai Yoshitaka) (60335354)	大阪大学・医学部・教授 (14401)	ショウジョウバエ実験