

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02443

研究課題名(和文) アルデヒド複合体の解毒から新たなパーキンソン病の発症機構に迫る

研究課題名(英文) Detoxification of aldehyde-conjugation as a new mechanism for preventing onset of Parkinson's disease

研究代表者

松田 憲之 (MATSUDA, Noriyuki)

公益財団法人東京都医学総合研究所・基礎医科学研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：10332272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は「遺伝性潜性パーキンソン病の原因因子DJ-1が、グリオキサールやメチルグリオキサールなどの α -オキソアルデヒドを加水して α -ヒドロキシ酸に変換する酵素活性を有する」ことを示してきた。DJ-1の α -オキソアルデヒド加水酵素としての活性は試験管内で明瞭に観察可能であり、海外の研究グループから、この活性を指標にしたDJ-1阻害剤のスクリーニングが報告された。つまり上述の成果は再現性のある研究結果である。さらに研究を進める過程で、DJ-1の α -オキソアルデヒド加水酵素活性を反映した「グリオキシル酸との結合」と「DJ-1疾患変異体のミトコンドリア移行」との間に、予期せぬ関連性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多数の論文から、遺伝性潜性パーキンソン病(PD)とミトコンドリアの関連が示唆されている。DJ-1は遺伝性潜性PDの原因因子であり、PD患者由来の変異によってミトコンドリアに移行する。しかしながら、DJ-1の分子機能や病態を導く機序には諸説あり、いまだに混沌としている。

我々は、DJ-1が α -オキソアルデヒドを加水して α -ヒドロキシ酸に変換することを示してきた。さらに研究を進める過程で、DJ-1の酵素活性を反映した「グリオキシル酸との結合」と「DJ-1のミトコンドリア移行」との予期せぬ関連性を見出した。本研究を通じて、DJ-1が遺伝性潜性PDを引き起こす仕組みの理解が進むと期待される。

研究成果の概要(英文)：We have shown that DJ-1, a causative gene product of hereditary recessive Parkinson's disease, has enzymatic activity to hydrolyze α -oxaldehyde (such as glyoxal and methylglyoxal) to α -hydroxy acids. The activity of DJ-1 as α -oxaldehyde hydratase can be clearly observed in vitro. Moreover, this activity was used as an indicator to identify DJ-1 inhibitors by overseas research groups (e.g., Eur. J. Pharmacol. 2022, Pubmed ID: 35605658), indicating that this enzymatic-activity of DJ-1 is reproducible.

Furthermore, during this research, we found an unexpected link between the "glyoxylate-binding activity of DJ-1 reflecting the α -oxaldehyde hydratase activity" and the "mitochondrial localization of DJ-1 harboring pathogenic mutations".

研究分野：細胞生物学

キーワード：DJ-1 オキソアルデヒド ヒドロキシ酸 解毒 加水酵素

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)は、中脳の黒質にあるドーパミン神経の変性脱落による運動症状を示す神経変性疾患であり、高齢化社会の到来に伴ってその患者数は増加を続けている。また、上述の運動症状が代表的な症状ではあるが、それ以外にも病因に由来する様々な症状が報告されている。患者数も多く、社会的にも深刻な疾患であるにもかかわらず、PDの発症機構については今でも諸説あって、完全に解明された訳ではない。

近年は多数の遺伝性PDの原因遺伝子が報告されており、例えば遺伝性潜性PDの原因遺伝子としてPINK1, Parkin, DJ-1などが知られている。PINK1とParkinは損傷を受けたミトコンドリアに特異的に局在し、そのような損傷ミトコンドリアをユビキチン化する(Matsuda, JCB 2010, 他多数)。一方、DJ-1においてもミトコンドリアとの関連が報告されており、PD患者に由来する疾患変異をDJ-1に導入すると、ミトコンドリアに移行することがわかっている(Maita, PLoS One 2013, Kojima, Genes Cells 2016, 他多数)。また、DJ-1の最終的な役割が「抗酸化ストレス応答」にあることは多数の論文から示唆されている。

しかしながら、DJ-1の分子機能の理解は、PINK1やParkinに比較して大きく遅れている。例えばPINK1の場合は、分子構造のレベルで「PINK1がミトコンドリア膜電位の低下にともなう自己リン酸化を介して活性化されるユビキチンリン酸化酵素」であることが証明されている(Okatsu, Nat Commun 2012, Rasool, Mol Cell 2022, Gan, Nature 2022)。Parkinの場合も、「ParkinがPINK1とリン酸化ユビキチンによって活性化されるユビキチン連結酵素」であることが分子構造のレベルで解明されている(Koyano, Nature 2014, Kane, JCB 2014, Kazlauskaitė, Biochem J 2014, Gladkova, Nature 2018, Sauvé, NSMB 2018)。対照的に、“DJ-1の分子機能”や、“DJ-1の機能消失がパーキンソン病を導く分子レベルのメカニズム”はよくわかっていない。つまり、DJ-1の分子機能やその病態との関係性には諸説あって、研究者間でコンセンサスが得られていないために、混沌としている状態である。

2. 研究の目的

我々はDJ-1の進化的な保存性や、タンパク質の立体構造から「DJ-1がCys106を活性中心とする加水分解酵素(hydrolase)あるいは加水酵素(hydratase)である」可能性に着目していた。さらにいくつかの先駆的な研究(Lee, Hum Mol Genet 2012など)を参考にして「DJ-1がmethylglyoxalやglyoxalなどの内在性の α -oxoaldehydeを加水して解毒する酵素として機能する」ことを提唱してきた(Matsuda, Sci. Rep. 2017)。そこで、これらの視点を重視しながら、DJ-1の分子機能や、DJ-1の細胞内での役割を解明することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) NMR解析：DJ-1による様々な基質に対する加水反応を測定するために、首都大学東京（当時）の伊藤隆博士・三島正規博士と、理化学研究所の林文晶博士・松上明正博士のご協力をいただき、DJ-1と様々なaldehydeを反応させた際のNMRシグナルの変化を測定した。

(2) Thermal shift assay：精製したDJ-1タンパク質に対してthermal shift assayを行うことで、「基質やその

関連物質と DJ-1 の結合」が「DJ-1 の変性温度(WT の場合は 64°C付近)の変化」として測定できることを確認した。そこで、DJ-1 と様々な aldehyde およびその類似物質を反応させたのちに thermal shift assay を行い、両者の結合を検討した。

(3) DJ-1 を安定化する低分子物質 (DJ-1 stabilizer) の発見：Thermal shift assay に際して、DJ-1 基質の glyoxal の類似物質 glyoxylic acid を添加した場合に、DJ-1 が安定化することを見出した。また、thermal shift assay の際に、DJ-1 の阻害剤である isatin を添加した場合にも、DJ-1 が安定化することを見出した。

(4) DJ-1 の不安定化とミトコンドリア移行の相関性の解析：上記 in vitro の実験結果を培養細胞の系で確認する過程で、予期せぬ結果として、DJ-1 の PD 疾患関連変異である DJ-1(M26I)のミトコンドリア局在が glyoxylic acid や isatin で減弱することを見出した。この結果と、別件で調べていた“様々な DJ-1 変異体の細胞内局在”のデータを組み合わせて、DJ-1 のミトコンドリア局在化が変性 (不安定化) によって引き起こされる可能性に着目した。この仮説を細胞免疫染色実験によって検証した。

4. 研究成果

(1) NMR 装置を用いて、DJ-1 と様々な aldehyde や類似物質を反応させた際の化学シフトの変化を測定し、DJ-1 による様々な基質に対する加水反応を検討した (首都大学東京の伊藤隆博士・三島正規博士と、理化学研究所の林文晶博士・松上明正博士との共同研究)。一例として、重水リン酸 Buffer 中で methylglyoxal (MGO)を野生型 DJ-1 あるいは不活性型 DJ-1 変異体(C106S)と反応させた後に、NMR 装置を用いて ¹H スペクトルを測定した。すると野生型 DJ-1 と反応させた時のみ MGO の化学シフトのパターンが大きく変化した。MGO と同様の α -oxoaldehyde である glyoxal を野生型 DJ-1 と反応させた際にも化学シフトのパターン変化が観察された。MGO や glyoxal に DJ-1 が作用すると、MGO からは乳酸が、glyoxal からはグリコール酸が産生すると予想される。そこで、MGO と DJ-1 の反応後産物と乳酸を、あるいは glyoxal と DJ-1 の反応後産物とグリコール酸を比較したところ、両者の化学シフトパターンは良く一致した。一方で、DJ-1 を MGO や glyoxal と反応させた場合とは対照的に、グリセルアルデヒド・ギ酸・グリオキシル酸などのアルデヒドを DJ-1 と反応させても、パターン変化は観察されなかった。さらに基質類似物として α -oxoaldehyde (= α -ケトアルデヒド)に類似した α -ケト酸に着目し、MGO や glyoxal に類似する α -ケト酸としてピルビン酸と glyoxylic acid を DJ-1 と反応させて化学シフトを観察したが、 α -ケト酸のピークパターンの変化は観察されなかった。上記の実験から、① DJ-1 はアルデヒドの中でも α -oxoaldehyde を基質にすること、② α -ケト酸とは反応しないこと、③ DJ-1 が作用した後の最終産物は α -hydroxy acid であること、が示された。

(2)研究期間中に、新型コロナウイルスの蔓延より NMR 装置を有する他の研究機関を訪問して実験を進めることが困難になったこともあり、所属研究機関の中で完結できる DJ-1 実験の構築を試みた。基質やその関連物質が DJ-1 と結合してその物理的特性を変える可能性を考えて、DJ-1 の基質 (あるいは基質類似物) を加えた際に DJ-1 の変性温度が変化するかどうかを thermal shift assay によって検討した。野生型 DJ-1 の変性温度は 64°Cであるが、野生型 DJ-1 タンパク質に glyoxal の類似物質である glyoxylic acid を添加すると、その変性温度は 66.5°C付近と約 2.5°C高くなることを発見した。一方で、DJ-1 の活性中心 C106 に変異を導入した DJ-1 C106S タンパク質では、glyoxylic acid を添加した場合でも変性温度に変化は観察されなかった。

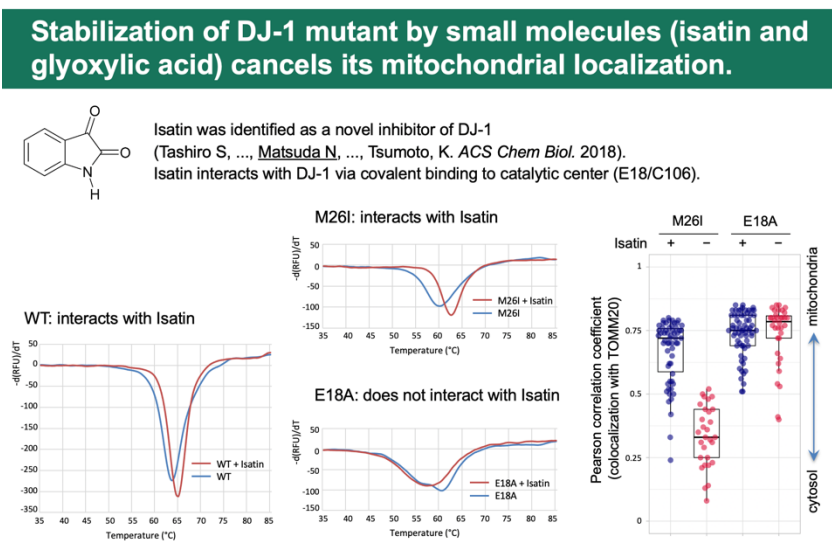
PD 患者由来の M26I 変異を有する DJ-1 はミトコンドリア局在性を示すが、DJ-1 M26I タンパク質の変性温度が 59°C 付近であったのに対し、DJ-1 M26I タンパク質に glyoxylic acid を添加した場合は 64°C 付近と約 5°C 高くなっており、明瞭に安定化していることが示された。

(1)(2)の実験結果から、① DJ-1 は活性中心 Cys106 が glyoxal にアタックすることで glyoxal (OHC-CHO) をグリコール酸 (OH-CH₂-COOH) に変換するが、② Glyoxylic acid (OH-CO-CHO) は DJ-1 の Cys106 と結合しており、③ この現象は DJ-1 の酵素反応を mimic している現象であると考察した。また、東京大学の津本浩平博士らが既に報告していた DJ-1 阻害剤である isatin (Tashiro, ACS Chem Biol. 2018; 共同研究) を thermal shift assay に添加した場合にも、DJ-1 が安定化することを確認した。Isatin は野生型の DJ-1 をわずかに安定化し ($\Delta T_m = 1.5^\circ\text{C}$)、M26I 変異体を明瞭に安定化したが ($\Delta T_m = 2.5^\circ\text{C}$)、その一方で C106S 変異体や E18A 変異体は安定化しなかった。

(3) 上述の in vitro の実験結果を、より生理的な培養細胞の系で確認した。その過程で、予期していなかった結果として「DJ-1 の PD 疾患関連変異である DJ-1(M26I)のミトコンドリア局在が glyoxylic acid や isatin で減弱する」ことを見出した。別な言い方をすると、DJ-1 の α -oxoaldehyde hydratase としての酵素活性を模倣する glyoxylic acid 結合活性と、PD 疾患に関連する DJ-1 変異体のミトコンドリア移行との間に、意外な関連性を見出すことができた。その詳細を以下に説明する。

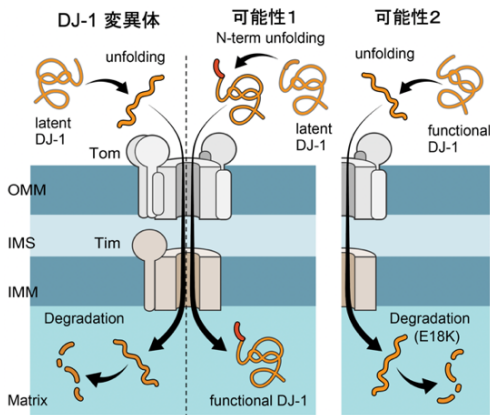
もともと DJ-1 はユニークな細胞内局在様式を示し、患者由来の変異を有する DJ-1 がミトコンドリアに局在する (Maita, PLoS One 2013, Kojima, Genes Cells 2016, 他多数)。この変異 DJ-1 の移行は TOM/TIM 複合体や膜電位に依存することからミトコンドリア移行配列 (MTS) を介すると予想されるが、実際には DJ-1 の立体構造を見ても MTS となりえる両親媒性の α ヘルックスが存在せず、合理的な説明が困難であった。我々は DJ-1 疾患関連変異体のミトコンドリア移行に影響する低分子化合物の同定に関心を持っていたが、thermal shift assay の結果から、glyoxylic acid に注目した。Glyoxylic acid が DJ-1 変異体の細胞内局在に与える影響を調べた結果、glyoxylic acid が DJ-1 の PD 疾患関連変異 M26I のミトコンドリア局在を変化させることを見出した。上述の in vitro の解析結果と組み合わせて考えると、この結果は、「 α -oxoaldehyde hydratase である DJ-1 が基質アナログである glyoxylic acid と酵素基質結合を模倣した複合体を形成して安定化し、DJ-1 の安定化はミトコンドリア移行を阻害する。つまり、DJ-1 の不安定化はミトコンドリア移行を促進する。」と解釈できた。さらに、東京大学の津本浩平博士らとの共同研究にて既に報告していた DJ-1 阻害剤 isatin の場合は、より明瞭に DJ-1 の疾患関連変異 M26I のミトコンドリア局在を阻害することを見出した (図 1)。

図 1: DJ-1 stabilizer は DJ-1 疾患関連変異体のミトコンドリア局在を阻害する



上記の対照実験として、glyoxylic acid や isatin と結合しない C106S 変異体（細胞質局在）や E18A 変異体（ミトコンドリア局在）の細胞内局在は変化しないことを確認した。PD 患者変異を有する DJ-1 のミトコンドリア局在メカニズムについてさらに解析を進めた結果、追加の知見として ① DJ-1 の N-末端側に存在する非 α ヘリックス領域が DJ-1 変異体のミトコンドリア移行に必須であること、② ミトコンドリア局在と DJ-

図2:DJ-1 のミトコンドリア局在機構のモデル



1 変異体の変性度が正の相関を示し、Unfolding しやすい DJ-1 変異体ほどミトコンドリアに効率よく移行すること、などを見出した。「glyoxylic acid や isatin など、ミトコンドリア移行変異体を安定化させる低分子化合物が DJ-1 変異体のミトコンドリア移行を阻害する」ことと考え合わせることで、① DJ-1 が何らかのシグナル依存的に N-末端だけ Unfold してミトコンドリアに移行して機能する可能性や、② ミトコンドリアが細胞質で変性したタンパク質の分解場所として機能しており、変性 DJ-1 はこの分解系の基質としてミトコンドリア内部に取り込まれている可能性が示唆された（図2）。

研究成果のまとめ：

我々は DJ-1 の α -oxoaldehyde hydratase としての酵素活性を in vitro で明瞭に示すことに成功したが、海外の複数の研究グループから、上記の活性を指標にした DJ-1 阻害剤のスクリーニングが報告されている (Wu, Eur J Pharmacol. 2022 など)。つまり in vitro における DJ-1 の α -oxoaldehyde hydratase としての酵素活性は再現性のある研究結果である。その一方で、生体内にはグルタチオンを補酵素として α -oxoaldehyde を α -hydroxy acid に変換する酵素 (Glo1/2 system) が存在することもあって、DJ-1 の α -oxoaldehyde hydratase としての生理的意義は不明な点が残されている。実際、信頼できる M. Wilson らの研究グループから “DJ-1 glyoxalase activity makes a modest contribution to cellular defense against methylglyoxal damage in neurons” という論文が投稿されており (Biorxiv 2022)、in vivo における “DJ-1 の α -oxoaldehyde hydratase としての酵素活性の意義” は今後の検討課題である。

一方で、上記研究を進める過程で「hydratase 活性を模倣した DJ-1 と glyoxylic acid との結合」と、「DJ-1 疾患関連変異体のミトコンドリア移行」との間に、予期せぬ関連性を見出すことができ、最終的には DJ-1 のミトコンドリア局在様式に関する新たな仮説を提唱することができた。本成果は、最終年度の 2021 年冬に下記の論文として報告した。

Queliconi BB, Kojima W, Kimura M, Imai K, Udagawa C, Motono C, Hirokawa T, Tashiro S, Caaveiro JMM, Tsumoto K, Yamano K, Tanaka K, Matsuda N. (2021)

Unfolding is the driving force for mitochondrial import and degradation of the Parkinson's disease-related protein DJ-1. *J. Cell Sci.* 134(22):jcs258653. doi: 10.1242/jcs.258653.

(二重下線は研究代表者、一重下線は研究代表者の研究室に所属する研究者を示す)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Onishi Mashun, Yamano Koji, Sato Miyuki, Matsuda Noriyuki, Okamoto Koji	4. 巻 40
2. 論文標題 Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e104705
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.2020104705	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 松田憲之	4. 巻 39(13)
2. 論文標題 マイトファジーにおける選択性の起源	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2052-2059
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 Kojima Waka, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Imai Kenichiro, Kikuchi Reika, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the phagophore assembly site in response to selective and non-selective autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2011 ~ 2036
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15548627.2021.1874133	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 Baba Taiki, Tanimura Susumu, Yamaguchi Ayane, Horikawa Koichiro, Yokozeki Masashi, Hachiya Saki, Iemura Shun-Ichiro, Natsume Tohru, Matsuda Noriyuki, Takeda Kohsuke	4. 巻 1868
2. 論文標題 Cleaved PGAM5 dephosphorylates nuclear serine/arginine-rich proteins during mitophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research	6. 最初と最後の頁 119045 ~ 119045
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbamcr.2021.119045	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 Yoshida Yukiko, Asahina Makoto, Murakami Arisa, Kawawaki Junko, Yoshida Meari, Fujinawa Reiko, Iwai Kazuhiro, Tozawa Ryuichi, Matsuda Noriyuki, Tanaka Keiji, Suzuki Tadashi	4. 巻 118
2. 論文標題 Loss of peptide: N-glycanase causes proteasome dysfunction mediated by a sugar-recognizing ubiquitin ligase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e-2102902118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2102902118	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 Queliconi Bruno Barros, Kojima Waka, Kimura Mayumi, Imai Kenichiro, Udagawa Chisato, Motono Chie, Hirokawa Takatsugu, Tashiro Shinya, Caaveiro Jose M. M., Tsumoto Kouhei, Yamano Koji, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 134
2. 論文標題 Unfolding is the driving force for mitochondrial import and degradation of the Parkinson's disease-related protein DJ-1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 ics-258653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.258653	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 Yamano Koji, Kikuchi Reika, Kojima Waka, Hayashida Ryota, Koyano Fumika, Kawawaki Junko, Shoda Takuji, Demizu Yosuke, Naito Mikihiro, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 219
2. 論文標題 Critical role of mitochondrial ubiquitination and the OPTN?ATG9A axis in mitophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e201912144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201912144	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 Matsuda Noriyuki, Yamano Koji	4. 巻 159
2. 論文標題 Two sides of a coin: Physiological significance and molecular mechanisms for damage-induced mitochondrial localization of PINK1 and Parkin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 16~24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.03.009	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 Koyano Fumika, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 294
2. 論文標題 Parkin recruitment to impaired mitochondria for nonselective ubiquitylation is facilitated by MITOL	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10300 ~ 10314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006302	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 Koyano Fumika, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Kimura Yoko, Kimura Mayumi, Fujiki Yukio, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Parkin mediated ubiquitylation redistributes MITOL/March5 from mitochondria to peroxisomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e47728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201947728	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 松田憲之	4. 巻 91(5)
2. 論文標題 PINK1/Parkin 依存性ミトファジーにおける Parkin 活性化の分子機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 626-633
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 松田憲之	4. 巻 37(7)
2. 論文標題 細胞の恒常性維持を担う動的なユビキチン修飾	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学 (増刊号)	6. 最初と最後の頁 34-46
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 Yamano Koji, Wang Chunxin, Sarraf Shireen A, Munch Christian, Kikuchi Reika, Noda Nobuo N, Hizukuri Yohei, Kanemaki Masato T, Harper Wade, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki, Youle Richard J	4. 巻 7
2. 論文標題 Endosomal Rab cycles regulate Parkin-mediated mitophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	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) 10.7554/eLife.31326	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 Okatsu Kei, Sato Yusuke, Yamano Koji, Matsuda Noriyuki, Negishi Lumi, Takahashi Akiko, Yamagata Atsushi, Goto-Ito Sakurako, Mishima Masaki, Ito Yutaka, Oka Toshihiko, Tanaka Keiji, Fukai Shuya	4. 巻 8
2. 論文標題 Structural insights into ubiquitin phosphorylation by PINK1	5. 発行年 2018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/s41598-018-28656-8	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 Tashiro Shinya, Caaveiro Jose M. M., Nakakido Makoto, Tanabe Aki, Nagatoishi Satoru, Tamura Yasushi, Matsuda Noriyuki, Liu Dali, Hoang Quyen Q., Tsumoto Kouhei	4. 巻 13
2. 論文標題 Discovery and Optimization of Inhibitors of the Parkinson's Disease Associated Protein DJ-1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2783 ~ 2793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.8b00701	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 Yamaguchi Ayane, Ishikawa Hayate, Furuoka Mana, Yokozeki Masashi, Matsuda Noriyuki, Tanimura Susumu, Takeda Kohsuke	4. 巻 165
2. 論文標題 Cleaved PGAM5 is released from mitochondria depending on proteasome-mediated rupture of the outer mitochondrial membrane during mitophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy077	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 松田憲之、山野晃史	4. 巻 267(13)
2. 論文標題 マイトファジー：PINK1とParkinによるミトコンドリア蛋白質の品質管理	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1056-1062
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 松田憲之	4. 巻 69(5)
2. 論文標題 ユビキチンリン酸化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 456-457
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 松田憲之	4. 巻 76(4)
2. 論文標題 パーキンソン病の病因 2-3-1 “タンパク質・オルガネラ・アルデヒド分解系”	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 156-161
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17件（うち招待講演 17件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 遺伝性パーキンソン病関連タンパク質DJ-1がミトコンドリアに移行する仕組み
3. 学会等名 第20回日本ミトコンドリア学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 DJ-1のアンフォールディングがミトコンドリア移行と分解を引き起こす
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 損傷ミトコンドリア近傍で Parkin が de novo に隔離膜を形成する分子メカニズム
3. 学会等名 第43回神経組織培養研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 パーキンソン病の発症を抑制するミトコンドリア品質管理と翻訳後修飾メカニズム
3. 学会等名 徳島大学 先端酵素学研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 翻訳後修飾によるオルガネラ・ホメオスタシスの分子機構と生理作用の解明
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 Parkinによって損傷ミトコンドリアに付加されるユビキチンの機能解明
3. 学会等名 群馬大学 生体調節研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 遺伝性パーキンソン病を抑制する"ユビキチンを介したミトコンドリア品質管理機構"
3. 学会等名 新潟大学 医学部 第11回 機能制御学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物からミトコンドリア品質管理を考える
3. 学会等名 第二回三融会・武田神経科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriyuki Matsuda
2. 発表標題 PINK1, Parkin and the ubiquitin system in TP5
3. 学会等名 5th WPC (5th World Parkinson Congress) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 ミトコンドリア-リソソーム連携の破綻とパーキンソン病
3. 学会等名 Neuro 2019 (第42回日本神経科学大会 第62回日本神経化学会大会) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 PINK1, Parkin, DJ-1はミトコンドリア品質管理やアルデヒド解毒を介してパーキンソン病を防止する
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 Noriyuki Matsuda
2. 発表標題 New role for PINK1/Parkin-mediated ubiquitylation
3. 学会等名 Singapore Mitochondrial Mini-Symposium 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 リン酸化ユビキチンの発見とミトファジー制御
3. 学会等名 第59回 日本植物生理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriyuki Matsuda
2. 発表標題 Mitochondria quality control elucidated from Parkinson's disease
3. 学会等名 Keystone Symposia, joint symposium of Mitochondrial Biology (Z1) and Selective Autophagy (Z2) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 ミトファジーの破綻と遺伝性パーキンソン病
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriyuki Matsuda
2. 発表標題 How PINK1 and Parkin catalyze mitochondrial ubiquitylation and the ubiquitin chain prevents Parkinson's disease
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田憲之
2. 発表標題 生化学・細胞・構造の視点から見たPINK1とParkinによるミトコンドリア品質管理
3. 学会等名 第18回日本ミトコンドリア学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

コピキチンがミトコンドリア - ペルオキシソーム間輸送シグナルとして機能する
<https://www.igakuken.or.jp/topics/2019/1010.html>
研究Topics:不良ミトコンドリアを分解する新しい仕組みを解明
<http://www.igakuken.or.jp/topics/2018/0123.html>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	NIH			
米国	Loyola University Chicago			