

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02533

研究課題名(和文) シヌクレイノパチーの分子病態解明とオートファジー活性化による発症前治療法の開発

研究課題名(英文) Activation of autophagy: Implication in the therapeutic approach for alpha-synucleinopathies

研究代表者

若林 孝一 (Wakabayashi, Koichi)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：50240768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：シヌクレイノパチーの剖検脳組織を用いた解析により、オートファジーの下流および上流の担当分子が蓄積していること、これらの分子は封入体にも局在していることを明らかにした。さらに、パーキンソン病におけるオートファジーの異常およびシヌクレインの蓄積は患者の血液(単核球)にも認められ、その程度は臨床症状とも相関していた。そこで、生後の任意の時期(中年～老年期)にヒト型シヌクレインをグリア細胞に過剰発現するノックインマウスを作製した。このMSAモデルマウスにトレハロースを経口および経鼻的に投与すると症状が改善した。このことは細胞内分解系の活性化が神経変性疾患の病態改善に有効であることを示す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回開発したMSAモデルマウスを用いることにより、高齢発症のマウスを作成したり、病変の軽微な段階からの治療が可能となる。この「早期発見・早期治療」という方法論は中年～老年期に認められる神経変性疾患には極めて重要であり、発症前および発症早期から治療的介入を行うことで病態改善の効率が高まる。また、本研究で用いたトレハロースは天然二糖であり、安全で安価である。さらに、経鼻投与は非侵襲的で、嗅球を介して脳へ直接通じるルートである。そのため、暴露量も少なく、他臓器への影響が少ない。神経変性疾患の多くは「タンパク質蓄積病」であり、その進行を遅延・阻止する治療法の確立という点で社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：Alpha-synuclein is a major component of Lewy bodies in both Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). Furthermore, alpha-synuclein immunoreactivity is also present in the neuronal and glial cytoplasmic inclusions found consistently in multiple system atrophy (MSA). Thus, MSA, along with PD and DLB, is regarded as alpha-synucleinopathies. Therefore, we elucidated the role of upstream and downstream proteins of autophagy in the pathogenesis of PD, DLB and MSA. Our results demonstrated that impairment of autophagy can occur along with or as a result of alpha-synuclein accumulation in the brain of alpha-synucleinopathies. We further demonstrated that oral administration of trehalose, a natural disaccharide, upregulates the autophagy in the mice brain and that trehalose suppresses the formation of Lewy body-like inclusions in cultured cells. Activated autophagy may have therapeutic effects for various neurodegenerative diseases in which abnormal proteins aggregate.

研究分野：脳神経病理学

キーワード：シヌクレイン オートファジー シヌクレイノパチー モデル動物 レビー小体病 パーキンソン病 多系統萎縮症

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患の多くは、異常なタンパク質が脳内に蓄積する「タンパク質蓄積病」であり、その進行を遅延・阻止する治療法は確立していない。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) では脳内に蓄積したアミロイドを除去することが可能となった。しかし、認知症が発現してから治療を開始しても、症状の改善は望めない。つまり、早期診断・早期治療が必要である。

シヌクレイノパチーはシヌクレインの異常蓄積を共通の病態とする疾患群である。パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) とレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) ではシヌクレインが神経細胞内に蓄積し、レビー小体を形成する。一方、多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) ではシヌクレインがオリゴデンドログリアに蓄積し、glial cytoplasmic inclusions を形成する。細胞内に蓄積したシヌクレインはリン酸化などの翻訳後修飾を受けた異常タンパク質であり、オリゴマーからプロトフィブリルを経て、線維性凝集体である封入体を形成する。さらに、最近では異常シヌクレインが脳内を伝播し病変が拡大してゆくという「プリオン様仮説」が提唱されている。

シヌクレイノパチーの治療戦略として、シヌクレインの産生抑制、シヌクレインの分解・除去の促進、シヌクレインの伝播抑制が考えられる。しかし、に関してはシヌクレインが過剰に産生されるメカニズム自体が不明である。また、に関しては、シヌクレイノパチーにおけるシヌクレインの蓄積は多中心性と考えられているので、現実的には困難である。そこで、申請者らは「シヌクレインの凝集過程に着目した治療戦略」を立て、研究を進めてきた。

これまで申請者らは、シヌクレイノパチー (PD、DLB、MSA) の剖検脳組織を用いた病理学のおよび生化学的解析を行い、シヌクレイノパチー脳では「オートファジーの異常」が認められることを明らかにしてきた。さらに、オートファジーを活性化する物質として天然に存在する二糖であるトレハロースに着目した。これまでに、トレハロースをマウスに経口投与すると脳内オートファジーが活性化されることを確認している。これらの結果から「オートファジーの活性化はシヌクレイノパチーの症状軽減に有効である」との仮説を立てるに至った。

2. 研究の目的

(1)AD ではアミロイドやタウが、シヌクレイノパチーではシヌクレインが、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では TDP-43 が脳に蓄積し、神経細胞死を引き起こす。タウやシヌクレイン、TDP-43 はリン酸化などの翻訳後修飾を受けた異常タンパク質であり、神経細胞やグリア細胞に蓄積し、線維性凝集を起こし特徴的な封入体を形成する。しかし、症状が発現してからこのような治療法を開始しても、症状の改善は望めない。つまり、可能なかぎり早期に疾患を発見し、その段階から治療を開始することが必要である。

この早期発見という方法論は中年～老年期に認められる神経変性疾患にとって重要であり、発症早期から治療的介入を行うことで病態改善の効率が高まる。一方、治療薬の評価には *in vivo* 病態モデルが必要である。これまでに報告されているシヌクレイノパチーのモデルマウスではシヌクレインの過剰発現が幼少期から起こっており、症状発現時には激的な病変が認められるため、その時点から治療を開始しても症状の改善は望めなかった。そこで、申請者らは生後の任意の時期 (中年～老年期に相当) に、ヒト型シヌクレインを脳内グリア細胞に過剰発現し、異常凝集させることができるノックインマウス (MSA モデル) を作製した。

(2)神経変性疾患では「異常タンパク質の蓄積」という共通の病態が存在し、そのメカニズムとしては、合成系の亢進、分解系の抑制、移動・輸送系の障害の3つが考えられている。これまで我々はシヌクレイノパチー (PD、DLB、MSA) に焦点をあて、これらの疾患におけるシヌクレインの蓄積には細胞内分解システムの低下が関与していることを報告してきた。また、これらの知見から、細胞内分解システムを活性化することで異常タンパク質の蓄積を緩和し、病態を改善する方策を考えるに至った。実際に、天然二糖のトレハロースによって脳内オートファジーが活性化されることを報告した。しかし、効果が予想よりも弱く、蓄積したシヌクレインを軽減することはできなかった。そこで今回、運動を併用することでより高い効果を期待した。

(3)神経変性疾患の多くは加齢を基盤として発生するため、アンチエイジング効果を有する刺激や物質が、そのまま神経変性疾患の病態改善につながることを期待される。この観点から、異常タンパク質の凝集を抑制する分子の探索を進めた。

(4)近年、新たな技術開発により、シヌクレイノパチーの病態解明が進んでいる。特にこれらの技術によって PD および DLB における異常シヌクレインと、MSA の異常シヌクレインを区別することが可能となった。これまでに MSA 由来の異常シヌクレインは、レビー小体病

(PD および DLB) 由来のものと比較して、より広範に伝播することが知られている。しかし、シヌクレインの構造変化だけでは、その伝播様式の違いを説明するには不十分である。そこで、MSA 封入体における小胞構造の関与について電顕的に検討した。

3. 研究の方法

(1) Synuclein Knock-in マウスを作成し、オリゴデンドログリア特異的 Cre リコンビナーゼが働くマウス (B6.Cg-Tg(Plp1-cre/ERT)3Pop/J, No.005975, Jackson Laboratory) と交配したマウスを作成した。ヒト型 シヌクレインの発現開始には生後 1 ヶ月および 8 ヶ月の時点で tamoxifen を腹腔内投与し誘導した。

(2) 正常マウス (n = 32) に、2%トレハロース (n = 10) またはマルトース (n = 10)、スクロース (n = 8)、水 (n = 8) を 7 日間、経口投与した。正常マウスは運動群と非運動群に分けた。運動群はトレッドミル運動を最後の 3 日間 (5、6、7 日目) で実施、7 日目の運動直後にマウスを解剖し、組織学的および生化学的解析 (ウエスタンブロットティング) を行った。また、運動による生体の代謝反応 (グリコーゲン含有量) を検討する目的で、肝臓の PAS 染色を実施した。

(3) ウエスタンブロット法による定量的解析: 患者脳および培養細胞における TDP-43、タンキラーゼ (TANKS) の発現を定量した。前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) 4 例、正常対照 4 例の凍結脳組織から、ローディング用サンプルを調製した。さらに、培養細胞からもサンプルを調製した。サンプルを 5 分間ボイルした後、SDS-PAGE によりタンパク質を展開した。タンパク質を PVDF 膜に転写し、一次および二次抗体と反応させた。

免疫細胞化学: 培養細胞を 4%パラホルムアルデヒド/リン酸緩衝液に 40 分漬け、0.1% Triton-X100 にて処理した。一次抗体として TANKS を用いて免疫染色を行い、TDP-43 と TANKS の局在について評価した。

タイムラプス観察: 培養細胞をガラス付丸底ディッシュで培養し、適宜阻害剤や刺激剤を加えた。経時的な形態観察には、蛍光顕微鏡、カメラおよびインキュベータを用いて動画撮影を行った。

生細胞数定量: 培養細胞に適宜阻害剤を加えた後、3 時間、6 時間、12 時間後に MTT 試薬を添加した。引き続き 30 分間 37 度でインキュベーションしたのち、マイクロプレートリーダーにて 450 nm の波長で測定した。

ヒト剖検脳組織を用いた免疫組織化学的検討: ALS5 例の脊髄、AD5 例の海馬、PD5 例の中脳、MSA5 例の橋、正常対照 5 例の脊髄、海馬、中脳、橋の 4 μ m 厚パラフィン切片を用いた。切片を脱パラフィン後、TNKS 抗体、Poly(ADP-ribose) (PAR) 抗体を用いて免疫染色し光顕観察した。

(4) MSA 患者 7 例、PD5 例、DLB4 例および正常対照 5 例の剖検脳組織を用い、リン酸化 シヌクレイン抗体を用い免疫電顕を行った。

4. 研究成果

(1) 病理学的に MSA モデルマウスではタモキシフェン誘導後 1 週間で シヌクレインの蓄積がオリゴデンドロサイト特異的に認められた。また、一部の神経細胞の核周囲にも シヌクレインの蓄積を認めた。ユビキチン免疫染色ではオリゴデンドロサイト内に加え、神経細胞の核内にも早期から陽性所見が観察された。ロタロッドおよびオープンフィールドを用いた行動学的解析の結果、MSA モデルマウスでは シヌクレイン発現後 6 か月ごろから運動機能の低下が出現した。また、MSA モデルマウスでは シヌクレイン発現後 1 か月ごろから、位置認識記憶の低下も認められた。このように今回作製したモデルマウスは、病理学的、生化学的および行動学的に MSA 患者の病態を模倣している。このマウスでは認知機能にも障害が認められることから、認知症モデルとしても使用できる。この MSA モデルマウスの最大の利点は、任意の時期から シヌクレインの過剰発現を起こすことができるので、病態の早期から治療的介入を開始できる点である。

(2) トレハロースの経口投与と運動の併用効果について検証した。トレハロースを摂取したマウスの脳および肝臓ではオートファゴソーム膜の構成タンパク質である LC3-II の増加を認めた。一方、トレハロースに運動を併用することで LC3-II は減少した。運動後のトレハロース摂取マウスの脳ではアストロサイトにおける GLUT8 レベルが増加していた。これより、運動時の脳機能を維持するためには、より多くのエネルギー源が神経細胞に必要であり、アストロサイトの発現する GLUT8 を通してトレハロースが供給されている可能性が考えられた。

(3) SH-SY5Y ニューロプラストーマ細胞に TDP-43 EGFP を遺伝子導入したが導入効率が低く、TANKS 阻害剤の影響を観察するには困難と判断した。そこで HEK293 細胞を用い TDP-43 EGFP を安定的に発現する細胞株を作成した。この TDP-43 発現細胞にヒ素を加えると顆粒状の TDP-43 (TDP-43 凝集体) が観察できた。

TDP-43 発現細胞を阻害剤で前処理すると TDP-43 凝集体の数が抑制された。タイムラプス

動画撮影では、ヒ素を添加し約 30 分後から TDP-43 の凝集体が形成され始めた。次にヒ素を添加する 30 分前に TANKS 阻害剤を加えたところ、約 40%程度にまで凝集体の数が抑制された。また、TANKS と TDP-43 の共局在が示され、共局在の割合が増加した。一方、TANKS 阻害剤を前処理すると約 20%程度にまで TANKS と TDP-43 の共局在が減少した。

TANKS の量についてウェスタンブロット解析で検討した。その結果、ヒ素および TANKS 阻害剤を添加しても TANKS の量に変化は認められなかった。

ヒ素を添加することにより生細胞数は約 20%減少した。一方、TANKS 阻害剤で前処理した場合、生細胞数に有意な差は認められなかった。

FTLD-TDP 患者では、TANKS 量が約 3.6 倍に増加していた。また、PARP は約 2 倍に増加していた。

正常対照、ALS とともに、TNKS 抗体により神経細胞の細胞質が軽度、びまん性染色された。ALS では TDP-43 陽性封入体が TNKS 陽性を示した。AD、PD、MSA の封入体は TNKS 陰性であった。

正常対照、ALS とともに、PAR 抗体により神経細胞およびグリア細胞の細胞質と核が微細顆粒状に染色された。脊髄前角細胞の細胞質の免疫染色性は、ALS の方が正常対照よりも強く染色された。ALS に認められる TDP-43 陽性封入体は PAR 陰性であった。

以上のように、理化学研究所が開発した「新規タンキラーゼ阻害剤」は従来の阻害剤よりも効率的に TDP-43 の凝集を抑制することを見出した。この凝集抑制効果は、TDP-43 とタンキラーゼが物理的に結合できないことに起因しており、TDP-43 のタンパク質修飾が起こらないことを明らかにした。TDP-43 は ALS や FTLD-TDP の標的タンパク質である。さらに、この新規タンキラーゼ阻害剤は TDP-43 だけでなく、シヌクレインの凝集も抑制することを見出した（投稿準備中）。この阻害剤は、ポリ(ADP-リボシル)化酵素 (PARP) ファミリーの中でもタンキラーゼに対する選択性がきわめて高く、別の PARP ファミリー酵素である PARP1 および PARP2 に対する阻害効果は微弱である。

(4)MSA のグリア細胞質内封入体および神経細胞質内封入体では異常フィラメントに加え、リン酸化 シヌクレイン抗体で標識される小胞構造が観察された。それらは、グリア細胞で 57.6%、神経細胞で 67.8%という高い標識率を示した。これらの所見から、MSA では シヌクレインの細胞質から核への輸送に小胞が関与していること、さらに、小胞の膜上で シヌクレインの凝集が起こっている可能性が考えられた。一方、電顕的にレビー小体も少量の小胞を含む線維性構造物であり、このことは本研究でも確認された。しかし、レビー小体の小胞におけるリン酸化 シヌクレインの標識率は MSA の標識率に比べ数%未満と低かった。この違いは、MSA とレビー小体病における異常フィブリルの凝集性や伝播性、細胞毒性の違いを反映している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kazuhiko Watabe, Motoko Niida-Kawaguchi, Mari Tada, Yoichiro Kato, Makiko Murata, Kunikazu Tanji, Koichi Wakabayashi, Mitsunori Yamada, Akiyoshi Kakita, Noriyuki Shibata	4. 巻 -
2. 論文標題 Praj1 RING-finger E3 ubiquitin ligase is a common suppressor of neurodegenerative disease-associated protein aggregation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	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） なし	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 Wakabayashi Koichi, Miki Yasuo, Tanji Kunikazu, Mori Fumiaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Neuropathology of Multiple System Atrophy, a Glioneuronal Degenerative Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Cerebellum	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） 10.1007/s12311-022-01407-2	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 Nishijima Haruo, Mori Fumiaki, Kimura Tamaki, Miki Yasuo, Kinoshita Iku, Nakamura Takashi, Kon Tomoya, Suzuki Chieko, Wakabayashi Koichi, Tomiyama Masahiko	4. 巻 178
2. 論文標題 Cabergoline, a long-acting dopamine agonist, attenuates L-dopa-induced dyskinesia without L-dopa sparing in a rat model of Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 93～97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2022.02.001	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 Miki Yasuo, Kamata Kosuke, Goto Shintaro, Sakuraba Hirotake, Mori Fumiaki, Yamagata Kazufumi, Kijima Hiroshi, Fukuda Shinsaku, Wakabayashi Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 The clinical and neuropathological picture of adult neuronal intranuclear inclusion disease with no radiological abnormality	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	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） 10.1111/neup.12792	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 Kon Tomoya, Mori Fumiaki, Tanji Kunikazu, Miki Yasuo, Nishijima Haruo, Nakamura Takashi, Kinoshita Iku, Suzuki Chieko, Kurotaki Hidekachi, Tomiyama Masahiko, Wakabayashi Koichi	4. 巻 81
2. 論文標題 Accumulation of Nonfibrillar TDP-43 in the Rough Endoplasmic Reticulum Is the Early-Stage Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 271 ~ 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlac015	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 Mori Fumiaki, Miki Yasuo, Tanji Kunikazu, Kon Tomoya, Tomiyama Masahiko, Kakita Akiyoshi, Wakabayashi Koichi	4. 巻 31
2. 論文標題 Role of VAPB and vesicular profiles in synuclein aggregates in multiple system atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 e13001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.13001	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 Nishijima Haruo, Kimura Tamaki, Mori Fumiaki, Wakabayashi Koichi, Kinoshita Iku, Nakamura Takashi, Kon Tomoya, Suzuki Chieko, Tomiyama Masahiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of Aging on Levo-Dihydroxyphenylalanine- Induced Dyskinesia in a Rat Model of Parkinson ' s Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 650350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.650350	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 Yasuo Miki, Eiki Tsushima, Sandrine C Foti, Kate M Strand, Yasmine T Asi, Adam K Yamamoto, Chandrashekar Hoskote, Conceicao Bettencourt, Marcos C B Oliveira, Eduardo De Pablo-Fernandez, Zane Jaunmuktane, Andrew J Lees, Koichi Wakabayashi, Thomas T Warner, Niall Quinn, Janice L Holton, Helen Ling	4. 巻 144
2. 論文標題 Identification of multiple system atrophy mimicking Parkinson ' s disease or progressive supranuclear palsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1138 ~ 1151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab017	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 Yamazaki Hiromi, Kasai Shuya, Mimura Junsei, Ye Peng, Inose-Maruyama Atsushi, Tanji Kunikazu, Wakabayashi Koichi, Mizuno Seiya, Sugiyama Fumihiro, Takahashi Satoru, Sato Tsubasa, Ozaki Taku, Cavener Douglas R., Yamamoto Masayuki, Itoh Ken	4. 巻 16
2. 論文標題 Ribosome binding protein GCN1 regulates the cell cycle and cell proliferation and is essential for the embryonic development of mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008693	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 Nakamura Takumi, Kon Tomoya, Kawarabayashi Takeshi, Wakabayashi Koichi, Ikeda Yoshio, Shoji Mikio	4. 巻 412
2. 論文標題 An autopsy case of primary lateral sclerosis with Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116792 ~ 116792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116792	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 Makoto Takahashi, Toshiki Uchihara, Mari Yoshida, Koichi Wakabayashi, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Shuta Toru, Takayoshi Kobayashi, Satoshi Orimo	4. 巻 27
2. 論文標題 Clinical and pathological features affecting cardiac sympathetic denervation in autopsy confirmed dementia with Lewy bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1155 ~ 1163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14240	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 Wakabayashi Koichi	4. 巻 40
2. 論文標題 Where and how alpha synuclein pathology spreads in Parkinson's disease:	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 415 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12691	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 Nishijima Haruo, Mori Fumiaki, Arai Akira, Zhu Gang, Wakabayashi Koichi, Okada Motohiro, Ueno Shinya, Ichinohe Noritaka, Suzuki Chieko, Kon Tomoya, Tomiyama Masahiko	4. 巻 143
2. 論文標題 GABA storage and release in the medial globus pallidus in L-DOPA-induced dyskinesia priming	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 104979 ~ 104979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2020.104979	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 Kon Tomoya, Nagawa Daiki, Nakata Masamichi, Abe Naoki, Haga Toshihiro, Kijima Hiroshi, Tomiyama Masahiko, Wakabayashi Koichi	4. 巻 40
2. 論文標題 Cerebral ring hemorrhages and a massive hematoma in a patient with infective endocarditis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 526 ~ 527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12701	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 Tanji Kunikazu, Mori Fumiaki, Shirai Fumiyuki, Fukami Takehiro, Seimiya Hiroyuki, Utsumi Jun, Kakita Akiyoshi, Wakabayashi Koichi	4. 巻 537
2. 論文標題 Novel tankyrase inhibitors suppress TDP-43 aggregate formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 85 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.037	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 Katsu Masataka, Hama Yuka, Utsumi Jun, Takashina Ken, Yasumatsu Hiroshi, Mori Fumiaki, Wakabayashi Koichi, Shoji Mikio, Sasaki Hidenao	4. 巻 708
2. 論文標題 MicroRNA expression profiles of neuron-derived extracellular vesicles in plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134176 ~ 134176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.03.048	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 Hayashi Koji, Hamaguchi Tsuyoshi, Sakai Kenji, Nakamura Keiko, Wakabayashi Koichi, Shirasaki Hiroe, Yamada Masahito	4. 巻 400
2. 論文標題 Neuronal intranuclear inclusion disease showing blepharoptosis and positive serum anti-acetylcholine receptor antibody without myasthenia gravis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 119 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.03.013	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 Kon Tomoya, Tanji Kunikazu, Mori Fumiaki, Kimura Akari, Kakita Akiyoshi, Wakabayashi Koichi	4. 巻 39
2. 論文標題 Immunoreactivity of myelin associated oligodendrocytic basic protein in Lewy bodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 279 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12564	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 Nakamura Takumi, Kawarabayashi Takeshi, Seino Yusuke, Hirohata Mie, Wakabayashi Koichi, Shoji Mikio	4. 巻 58
2. 論文標題 Perineuritis Successfully Treated with Early Aggressive Immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2875 ~ 2878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2638-19	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 Narita Hidemi, Tanji Kunikazu, Miki Yasuo, Mori Fumiaki, Wakabayashi Koichi	4. 巻 514
2. 論文標題 Trehalose intake and exercise upregulate a glucose transporter, GLUT8, in the brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 672 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.017	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 Mori Fumiaki, Miki Yasuo, Kon Tomoya, Tanji Kunikazu, Wakabayashi Koichi	4. 巻 78
2. 論文標題 Autophagy Is a Common Degradation Pathway for Bunina Bodies and TDP-43 Inclusions in Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 910 ~ 921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlz072	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 Kobayashi Junpei, Hasegawa Takafumi, Sugeno Naoto, Yoshida Shun, Akiyama Tetsuya, Fujimori Koki, Hatakeyama Hiroyasu, Miki Yasuo, Tomiyama Arata, Kawata Yasushi, Fukuda Mitsunori, Kawahata Ichiro, Yamakuni Tohru, Ezura Michinori, Kikuchi Akio, Baba Toru, Takeda Atsushi, Kanzaki Makoto, Wakabayashi Koichi, ほか2名	4. 巻 33
2. 論文標題 Extracellular alpha-synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 10240 ~ 10256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802051R	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 Mori Fumiaki, Tada Mari, Kon Tomoya, Miki Yasuo, Tanji Kunikazu, Kurotaki Hidekachi, Tomiyama Masahiko, Ishihara Tomohiko, Onodera Osamu, Kakita Akiyoshi, Wakabayashi Koichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Phosphorylated TDP-43 aggregates in skeletal and cardiac muscle are a marker of myogenic degeneration in amyotrophic lateral sclerosis and various conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	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) 10.1186/s40478-019-0824-1	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 Kon Tomoya, Tomiyama Masahiko, Wakabayashi Koichi	4. 巻 40
2. 論文標題 Neuropathology of Lewy body disease: Clinicopathological crosstalk between typical and atypical cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 30 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12597	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 Miki Y, Mori F, Seino Y, Tanji K, Yoshizawa T, Kijima H, Shoji M, Wakabayashi K	4. 巻 38
2. 論文標題 Colocalization of Bunina bodies and TDP-43 inclusions in a case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis with Lewy body-like hyaline inclusions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 521 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12484	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 Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K	4. 巻 684
2. 論文標題 Autophagy mediators (FOXO1, SESN3 and TSC2) in Lewy body disease and aging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 35 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.06.052	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 Kon T, Mori F, Arai A, Miki Y, Tanji K, Kurotaki H, Tomiyama M, Wakabayashi K	4. 巻 39
2. 論文標題 Atypical globular glial tauopathy with a combination of types I and II pathology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12536	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 Tanji K, Miki Y, Mori F, Nikaido Y, Narita H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K	4. 巻 127
2. 論文標題 A mouse model of adult-onset multiple system atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 339 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2019.03.020	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 Kon T, Mori F, Oyama Y, Tanji K, Kimura T, Takahashi S, Wakabayashi K	4. 巻 -
2. 論文標題 An autopsy case of early-stage amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43-immunoreactive neuronal, but not glial, inclusions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	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) 10.1111/neup.12554	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 Tanji K, Miki Y, Mori F, Kon T, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K	4. 巻 -
2. 論文標題 Phosphorylated NUB1 distinguishes -synuclein in Lewy bodies from that in glial cytoplasmic inclusions of multiple system atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Pathology	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) なし	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Tanji K, Miki Y, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K
2. 発表標題 Co-localization of phosphorylated tau and phosphorylated alpha-synuclein in multiple system atrophy model mice
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miki Y, Tsushima E, Wakabayashi K, Warner TT, Quinn N, Holton JL, Ling H
2. 発表標題 Clinical pointers to help identify multiple system atrophy mimicking Parkinson's disease or progressive supranuclear palsy
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mori F, Miki Y, Tanji K, Kon T, Tomiyama M, Kakita A, Wakabayashi K
2. 発表標題 Vesicular structures are associated with aggregation of α -synuclein in multiple system atrophy
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wakabayashi K
2. 発表標題 Cellular pathology of MSA
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kon T, Tanji K, Mori F, Kakita A, Tomiyama M, Wakabayashi K
2. 発表標題 Immunoreactivity of myelin-associated oligodendrocytic basic protein in Lewy bodies
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanji K, Mori F, Nikaido Y, Wakabayashi K
2. 発表標題 Effect of oral and intranasal administration of trehalose on multiple system atrophy model mice
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森文秋、他田真理、今智矢、三木康生、丹治邦和、黒滝日出一、富山雅彦、石原智彦、小野寺理、柿田明美、若林孝一
2. 発表標題 Phosphorylated TDP-43 aggregates in skeletal and cardiac muscle of amyotrophic lateral sclerosis and various conditions
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanji K, Miki Y, Mori F, Nikaido Y, Narita H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K
2. 発表標題 A new mouse model of multiple system atrophy
3. 学会等名 7th International Congress of Multiple System Atrophy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丹治邦和、三木康生、森文秋、今智矢、柿田明美、高橋均、若林孝一
2. 発表標題 Synphilin-1結合タンパク質 (NUB1) のリン酸化とレビー小体への局在
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林孝一
2. 発表標題 CBDとPSPの臨床病理
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 Wakabayashi K
2. 発表標題 Progression of alpha-synuclein pathology in Parkinson ' s disease
3. 学会等名 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 若林孝一
2. 発表標題 タウオパチーの臨床病理：グリア細胞のタウを中心に
3. 学会等名 第38回日本認知症学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林孝一
2. 発表標題 蛋白蓄積病としてのシヌクレイノパチーの分子病態病理
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wakabayashi K
2. 発表標題 Neuropathology of Parkinson ' s disease as multicentric Lewy body disorder
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanji K, Miki Y, Mori F, Nikaido Y, Narita H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K
2. 発表標題 A new MSA model mice recapitulate some pathological and clinical features in human patients
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mori F, Miki Y, Seino Y, Tanji K, Yoshizawa T, Kijima H, Shoji M, Wakabayashi K
2. 発表標題 Are Bunina bodies generated as a byproduct in the process of TDP-43 degradation?
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 TDP-43プロテインパチーの治療薬並びに予防薬	発明者 若林孝一、丹治邦和、森文秋、清宮啓之	権利者 弘前大学他1機関
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-8430	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔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
研究分担者	丹治 邦和 (Tanji Kunikazu) (10271800)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	
研究分担者	三木 康生 (Miki Yasuo) (30709142)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	森 文秋 (Mori Fumiaki) (60200383)	弘前大学・医学研究科・准教授 (11101)	
研究分担者	今 智矢 (Kon Tomoya) (00809709)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	

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