

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04041

研究課題名(和文) シヌクレイノパチーの分子病態解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Investigating the pathogenesis and development of therapeutics of alpha-synucleinopathy

研究代表者

高橋 良輔 (Takahashi, Ryosuke)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90216771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 24,500,000円

研究成果の概要(和文)：2種類の孤発性パーキンソン病モデルマウス(α-syn BAC Tg・GBA1ヘテロKOマウス、変異型(A53T) α-syn BAC Tgマウス)において、部位依存性に各種脂質が有意に増加しており、細胞実験では脂質によるα-synのコンフォメーション変化が示唆された。GBA1の修飾因子としてのGBA2の役割について検討するためGBA2-/- (KO)メダカとGBA1/GBA2 ダブルノックアウトメダカを作成し、GBA2 KOにより特定の脂質のさらなる増加を認めた。さらに、GBA1はα-ガラクトシダーゼとしてGalCer分解酵素としても機能することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

モデル動物を使用した実験からパーキンソン病において脂質代謝異常がシヌクレインの修飾を介して病態に関与していること、孤発性パーキンソン病の最大の遺伝的リスク因子であるGBA1の修飾因子としてGBA2が存在することなどが判明し、治療のターゲット分子となりうることを示した。

研究成果の概要(英文)：Analysis of the two mice model for idiopathic Parkinson's disease (PD), α-syn BAC Tg/GBA1 heterozygous KO mice and A53T mutant α-syn BAC Tg mice, revealed the region-specific increase in the amount of various kind of glycolipids, and cellular experiment suggested the conformational change of α-syn by altered lipid metabolism. To investigate the role of GBA2 gene as a modifier of GBA1 gene, we generated GBA2-/- (KO) medaka fish and GBA1/GBA2 double knockout medaka fish, and found that GBA2 deletion further increased the amount of specific glycolipids. Moreover, GBA1 was found to function as α-galactosidase, a GalCer degrading enzyme.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) と多系統萎縮症 (MSA) はそれぞれ神経細胞・オリゴデンドログリアにおける シヌクレイン (syn) の蓄積を主徴とする疾患である。リスク因子の解析から、シヌクレイン (syn) の SNP などによる発現量の変化が重要であると推測されている。また近年ゴーシェ病の原因遺伝子 Glucocerebrosidase1 (GBA1、以下 GBA) のヘテロ接合体変異で PD において発症率が 5~6 倍、MSA においても約 2.4 倍に上昇するとの報告がなされた。しかし、これまで様々な報告が GBA ホモ接合体変異 (ゴーシェ病の状態) モデルを用いてなされてきたが、GBA ヘテロ接合体変異における変化を見出した研究は皆無であり、なぜ発症へ関与するかは全く不明であった。

2. 研究の目的

syn 発現量増加と GBA ヘテロ接合体変異は PD、MSA 発症の二大リスク因子であるが、syn 発現量の上昇は GBA 酵素活性を低下させ、逆に GBA ヘテロ接合体変異は (メカニズムは不明であるが) syn 蓄積を促進する、とする報告があり、我々が独自に作成した 2 種類の孤発性パーキンソン病モデルマウス (-syn BAC Tg・GBA1 ヘテロ KO マウス、変異型 (A53T) syn BAC Tg マウス) において、シヌクレインの発現量が異なる脳の各部位における脂質の蓄積を詳細に検討し、これらの二つのリスク因子の相互作用がパーキンソン病 (PD) と多系統萎縮症 (MSA) の発症と進展にどの様に寄与するかを検討する。この悪循環のメカニズム解明と悪循環からの脱却を目指す syn 発現量・GBA 酵素活性の制御は疾患の征服に不可欠である。

3. 研究の方法

我々が独自に作成した 2 種類の孤発性パーキンソン病モデルマウス (-syn BAC Tg・GBA1 ヘテロ KO マウス、変異型 (A53T) syn BAC Tg マウス) の表現型を解析し、シヌクレインの発現量が異なる脳の各部位における脂質の蓄積を詳細に検討する。また、GBA1 KO モデルの作製が可能なメダカにおいても、同様の検討を行う。さらに、GBA1 の gene modifier が GBA1 ヘテロ変異のパーキンソン病発症における浸透率に関与する可能性として、GBA2 の機能解析を行う。具体的には GBA2 KO メダカ、あるいは GBA1/GBA2 ダブルノックアウトメダカを作成し、表現型と脂質の蓄積を解析する。細胞レベルにおいて、蓄積した脂質により -syn の発現量や凝集化がどのように変化するかを検証する。さらに、基礎的な研究として、GBA1 の GalCer 分解酵素としての機能を解析する。

4. 研究成果

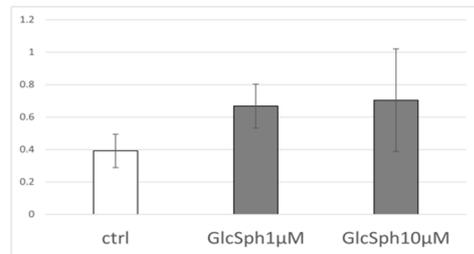
(1) 2 種類のパーキンソン病マウスモデルにおける脂質解析

-syn BAC Tg・GBA1 ヘテロ KO マウス、変異型 (A53T) syn BAC Tg マウスは月齢依存性にドパミン細胞死を来すこと、特に後者は PD 前駆期症状を呈する PD 前駆期モデルとして有用であることが示された。これらのモデルマウスを使用し脳組織の複数の部位においてグルコシルセラミド (GlcCer)、グルコシルスフィンゴシン (GlcSph) の他、ガラクトシルセラミド (GalCer) やガラクトシルスフィンゴシン (GalSph) なども含めた脂質解

析を行った。まず GlcCer、GlcSph に関しては、変異型 α -syn Tg マウスでも α -syn Tg/GBA ヘテロ変異マウスと同様、GlcCer よりも GlcSph が増加する傾向を認めた。次に GalCer、GalSph に関しては、GalCer において変異型 α -syn Tg マウスで有意な増加が認められ、 α -syn Tg/GBA ヘテロ変異マウスでも同様の傾向が認められた。

(2) 候補脂質の in vitro での投与実験

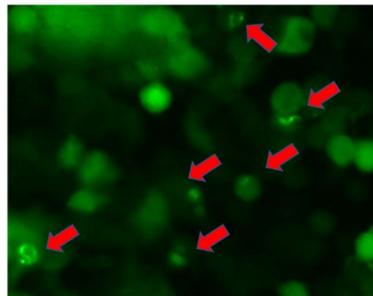
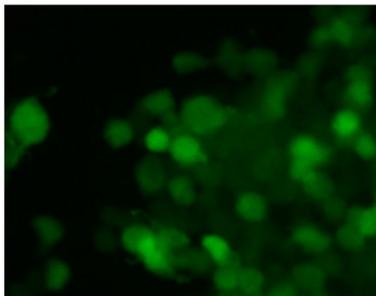
GlcCer や GlcSph を α -syn 発現細胞に投与し、 α -syn の発現量・リン酸化に関する効果と神経細胞の生存率に関する効果を検証した。さらに α -syn オリゴマー形成、Fibril 形成に関する効果を検証した。脂質の付加による α -syn 発現量やリン酸化 α -syn 量の変化は認めなかった。また、少なくとも $50 \mu\text{M}$ までの濃度で明らかな細胞毒性は示さなかった。ELISA による微量オリゴマーの評価では、 α -syn 発現細胞に対する GlcSph の投与でオリゴマーの増加が認められた(右図)。



α -syn の凝集に関しては GFP 標識された α -syn を発現する細胞を用いることで蛍光にて凝集体を判別できるようにした上で、脂質投与による凝集への効果を検証した。GlcSph の投与では凝集体の形成は認めなかったが、GlcCer の投与で α -syn の凝集を確認した(下図)。

コントロール (脂質投与なし)

GlcCer10 μM 投与



GlcCer、GlcSph とともに α -syn のコンフォメーション変化に関連する可能性が報告されているが、上記のようにその作用点が異なる可能性がある。異なる脂質の相乗効果でさらに α -syn 病理が加速する可能性を含め、今後複数の脂質の組み合わせによる α -syn への効果を検証する予定としている。

(3) GBA1、GBA2、GBA1/GBA2 KO メダカの解析

GBA2KO メダカの表現型：生存率に変化はなく、運動機能異常、受精異常など、明らかな表現型を呈さなかった(右図)。

GBA2KO メダカのスフィンゴ脂質代謝異常と シヌクレイン:スフィンゴ脂質の網羅的解析で、GlcCer および、サイコシンが WT と比較して増加することを明らかとした。さらに、 α -syn が GBA1KO と同様に WT と比較して増加することを明らかとした(下図左)。そして、

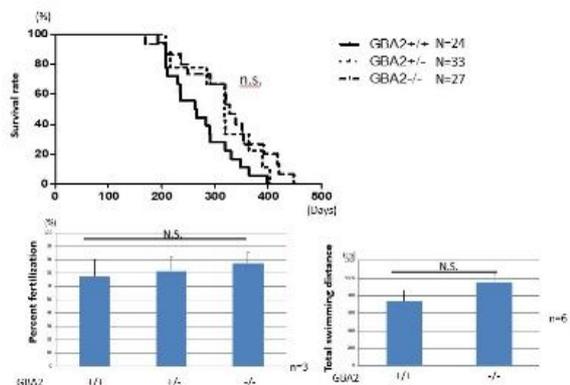


図3 GBA2KOメダカは明らか異常を認めない

GBA2KO メダカは、オートファジー・リソソーム系の障害を認めなかった(下図右)。このことから、生態内において、スフィンゴ脂質の代謝異常が asyn の蓄積に寄与している可能性が考えられた。

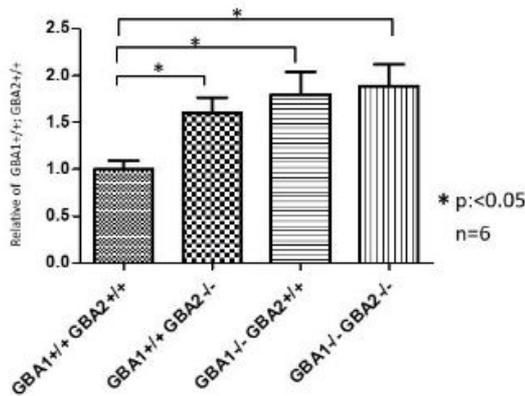


図3 asynはGBA2KO、GBA1KO、GBA1/2DKOで増加を認める

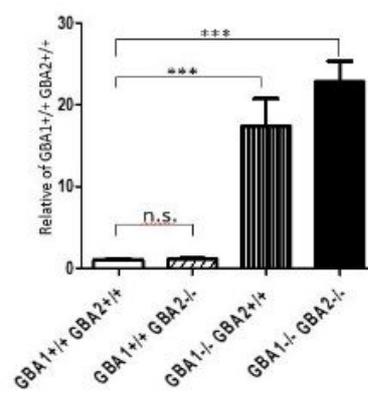


図4 p62はGBA2KOではp62の増加を認めない。

GBA1KO メダカにおける GBA2 の関与 : スフィンゴ脂質の解析では GBA1KO と比較して、GlcCer、GlcSph がさらに増加することを明らかとした。一方で、GBA2KO メダカおよび GBA1KO メダカと比較して、asyn が相乗的に増加するわけではなかった(図3)。このことから、生態内における β -glucosidase の欠損による asyn の蓄積には、天井効果がある可能性が示唆された。

GBA2 が欠損した脊椎動物におけるスフィンゴ脂質の網羅的解析と、量的変化を明らかにした報告は世界初である。そして、GBA2 も脂質代謝異常を介して、asyn の蓄積に影響している可能性があること示した。

(4) GBA1 の脂質代謝活性の解析

GBA1 のノックアウト動物の脳において、GalCer のガラクトースがコレステロールに転移されて合成されるガラクトース化コレステロール(GalChol)の量が減少することを見出した。GalChol 合成には GalCer の分解が必須であることから、GBA1 が GalCer 分解活性をもつ可能性について検証を行った。組換えヒト GBA1 (セレザイム®) を酵素源とし、蛍光ラベルされた GalCer (NBD-GalCer) を基質として、NBD-セラミド産生量(すなわち NBD-GalCer 分解量)を測定した。その結果、GBA1 は GalCer 分解活性をもつことが明らかになった。GBA1 による GalCer 分解活性は、GlcCer 分解活性の 200 分の 1 程度であった。この結果より、GBA1 は GlcCer 分解酵素としてだけでなく、 β -ガラクトシダーゼとしても GalCer 分解酵素としても機能することが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Miyamoto Masakazu, Kuzuya Akira, Noda Yasuha, Ueda Sakiho, Asada-Utsugi Megumi, Ito Shinji, Fukusumi Yoshiyasu, Kawachi Hiroshi, Takahashi Ryosuke, Kinoshita Ayae	4. 巻 -
2. 論文標題 Synaptic Vesicle Protein 2B Negatively Regulates the Amyloidogenic Processing of A β as a Novel Interaction Partner of BACE1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-200071	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 Tomoyuki, Ikuno Masashi, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 21
2. 論文標題 Animal Model for Prodromal Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1961~1961
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21061961	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 Akiyama Hisako, Ide Mitsuko, Nagatsuka Yasuko, Sayano Tomoko, Nakanishi Etsuro, Uemura Norihito, Yuyama Kohei, Yamaguchi Yoshiki, Kamiguchi Hiroyuki, Takahashi Ryosuke, Aerts Johannes M.F.G., Greimel Peter, Hirabayashi Yoshio	4. 巻 -
2. 論文標題 Glucocerebrosidases catalyze a transgalactosylation reaction that yields a newly identified brain sterol metabolite, galactosylated cholesterol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 012502~012502
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.RA119.012502	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 Kaji Seiji, Maki Takakuni, Ishimoto Tomoyuki, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Insights into the pathogenesis of multiple system atrophy: focus on glial cytoplasmic inclusions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40035-020-0185-5	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 Park Paeksoon, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke, Dote Shikiho, Ubukata Shiho, Murai Toshiya, Tsukiura Takashi	4. 巻 26
2. 論文標題 Reduced Enhancement of Memory for Faces Encoded by Semantic and Socioemotional Processes in Patients with Parkinson's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the International Neuropsychological Society	6. 最初と最後の頁 418 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1355617719001280	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 Tomoyuki, Ikuno Masashi, Hondo Mari, Parajuli Laxmi Kumar, Ueda Jun, Sawamura Masanori, Okuda Shinya, Nakanishi Etsuro, Hara Junko, Hatanaka Yusuke, El-Agnaf Omar M A, Koike Masato, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke, et al	4. 巻 143
2. 論文標題 -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model	5. 発行年 2019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 Uemura Norihito, Yagi Hisashi, Uemura Maiko T., Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 716
2. 論文標題 Limited spread of pathology within the brainstem of -synuclein BAC transgenic mice inoculated with preformed fibrils into the gastrointestinal tract	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134651 ~ 134651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134651	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 Uemura Norihito, Uemura Maiko T, Lo Angela, Bassil Fares, Zhang Bin, Luk Kelvin C, Lee Virginia M -Y, Takahashi Ryosuke, Trojanowski John Q	4. 巻 78
2. 論文標題 Slow Progressive Accumulation of Oligodendroglial Alpha-Synuclein (-Syn) Pathology in Synthetic -Syn Fibril-Induced Mouse Models of Synucleinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 877 ~ 890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlz070	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 Kinoshita Hisanori, Maki Takakuni, Yasuda Ken, Kishida Natsue, Sasaoka Norio, Takagi Yasushi, Kakizuka Akira, Takahashi Ryosuke	4. 巻 9
2. 論文標題 KUS121, a valosin-containing protein modulator, attenuates ischemic stroke via preventing ATP depletion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47993-w	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 Tsukita Kazuto, Sakamaki Tsukita Haruhi, Tanaka Kanta, Suenaga Toshihiko, Takahashi Ryosuke	4. 巻 34
2. 論文標題 Value of in vivo synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1452 ~ 1463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27794	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 Kasamo Sachiko, Takeuchi Masato, Ikuno Masashi, Kawasaki Yohei, Tanaka Shiro, Takahashi Ryosuke, Kawakami Koji	4. 巻 266
2. 論文標題 Real-world pharmacological treatment patterns of patients with young-onset Parkinson's disease in Japan: a medical claims database analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1944 ~ 1952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09360-7	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) 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 Hoshino Tomonori, Matsuzawa Shu-ichi, Takahashi Ryosuke	4. 巻 1
2. 論文標題 6-Deoxyjacareubin, a natural compound preventing hypoxia-induced cell death, ameliorates neurodegeneration in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.02.011	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 Kishida Natsue, Maki Takakuni, Takagi Yasushi, Yasuda Ken, Kinoshita Hisanori, Ayaki Takashi, Noro Takayuki, Kinoshita Yusuke, Ono Yuichi, Kataoka Hiroharu, Yoshida Kazumichi, Lo Eng H., Arai Ken, Miyamoto Susumu, Takahashi Ryosuke	4. 巻 8
2. 論文標題 Role of Perivascular Oligodendrocyte Precursor Cells in Angiogenesis After Brain Ischemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	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) 10.1161/JAHA.118.011824	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 Yamaguchi Yuko, Ayaki Takashi, Li Fangzhou, Tsujimura Atsushi, Kamada Masaki, Ito Hidefumi, Maki Takakuni, Sawamoto Nobukatsu, Urushitani Makoto, Takahashi Ryosuke	4. 巻 704
2. 論文標題 Phosphorylated NF- B subunit p65 aggregates in granulovacuolar degeneration and neurites in neurodegenerative diseases with tauopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 229 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.03.036	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 印刷中
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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Hattori Nobutaka, Takeda Atsushi, Takeda Shinichi, Nishimura Akira, Kitagawa Tadayuki, Mochizuki Hideki, Nagai Masahiro, Takahashi Ryosuke	4. 巻 126
2. 論文標題 Long-term, open-label, phase 3 study of rasagiline in Japanese patients with early Parkinson's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 299 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-018-1964-3	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 Hattori Nobutaka, Takeda Atsushi, Takeda Shinichi, Nishimura Akira, Nakaya Ryou, Mochizuki Hideki, Nagai Masahiro, Takahashi Ryosuke	4. 巻 126
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of adjunctive rasagiline in levodopa-treated Japanese patients with Parkinson's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 289 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-018-1962-5	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 Yukako, Saito Satoshi, Yamamoto Yumi, Uehara Toshiyuki, Yokota Chiaki, Sakai Go, Nishida Norifumi, Takahashi Ryosuke, Kalaria Raj N., Toyoda Kazunori, Nagatsuka Kazuyuki, Ihara Masafumi	4. 巻 67
2. 論文標題 Visually-Rated Medial Temporal Lobe Atrophy with Lower Educational History as a Quick Indicator of Amnesic Cognitive Impairment after Stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 621 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180976	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 Hishizawa Miki, Yamashita Hirofumi, Akizuki Mayumi, Urushitani Makoto, Takahashi Ryosuke	4. 巻 124
2. 論文標題 TDP-43 levels are higher in platelets from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis than in healthy controls	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 41 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2018.12.009	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 Tojima Maya, Murakami Gaku, Hikawa Rie, Yamakado Hodaka, Yamashita Hirofumi, Takahashi Ryosuke, Matsui Masaru	4. 巻 4
2. 論文標題 Homozygous 31 trinucleotide repeats in the SCA2 allele are pathogenic for cerebellar ataxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e283 ~ e283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000283	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 Li Fangzhou, Ayaki Takashi, Maki Takakuni, Sawamoto Nobukatsu, Takahashi Ryosuke	4. 巻 77
2. 論文標題 NLRP3 Inflammasome-Related Proteins Are Upregulated in the Putamen of Patients With Multiple System Atrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nly090	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 Fujita Kyota, Homma Hidenori, Kondo Kanoh, Ikuno Masashi, Yamakado Hodaka, Tagawa Kazuhiko, Murayama Shigeo, Takahashi Ryosuke, Okazawa Hitoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Ser46-Phosphorylated MARCKS Is a Marker of Neurite Degeneration at the Pre-aggregation Stage in PD/DLB Pathology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 0217 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0217-18.2018	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 Uemura Norihito, Yagi Hisashi, Uemura Maiko T., Hatanaka Yusuke, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Inoculation of α -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	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/s13024-018-0257-5	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 Hattori Nobutaka, Takeda Atsushi, Takeda Shinichi, Nishimura Akira, Kato Masafumi, Mochizuki Hideki, Nagai Masahiro, Takahashi Ryosuke	4. 巻 53
2. 論文標題 Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 21 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2018.04.025	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Hiroshi, Murata Miho, Mukai Yohei, Sako Kazuya, Ono Hidetoshi, Toyama Hiroshi, Inui Yoshitaka, Taki Yasuyuki, Shimomura Hideo, Nagayama Hiroshi, Tateno Amane, Ono Kenjiro, Murakami Hidetomo, Kono Atsushi, Hirano Shigeki, Takahashi Ryosuke	4. 巻 45
2. 論文標題 Japanese multicenter database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 1405 ~ 1416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00259-018-3976-5	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 Hikiyama Ryota, Yamakado Hodaka, Tatsumi Shinsui, Ayaki Takashi, Hashi Yuichiro, Yamashita Hirofumi, Sawamoto Nobukatsu, Tsuji Teruyuki, Urushitani Makoto, Takahashi Ryosuke	4. 巻 57
2. 論文標題 Amyotrophic Lateral Sclerosis after Receiving the Human Papilloma Virus Vaccine: A Case Report of a 15-year-old Girl	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1917 ~ 1919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0285-17	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 Ueda Jun, Uemura Norihito, Sawamura Masanori, Taguchi Tomoyuki, Ikuno Masashi, Kaji Seiji, Taruno Yosuke, Matsuzawa Shuichi, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Perampanel Inhibits Synuclein Transmission in Parkinson's Disease Models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders	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) 10.1002/mds.28558	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 Uemura Norihito, Ueda Jun, Yoshihara Toru, Ikuno Masashi, Uemura Maiko T., Yamakado Hodaka, Asano Masahide, Trojanowski John Q., Takahashi Ryosuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Synuclein Spread from Olfactory Bulb Causes Hyposmia, Anxiety, and Memory Loss in BAC SNCA Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders	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) 10.1002/mds.28512	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 Parajuli Laxmi Kumar, Wako Ken, Maruo Suiki, Kakuta Soichiro, Taguchi Tomoyuki, Ikuno Masashi, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke, Koike Masato	4. 巻 7
2. 論文標題 Developmental Changes in Dendritic Spine Morphology in the Striatum and Their Alteration in an A53T -Synuclein Transgenic Mouse Model of Parkinson's Disease	5. 発行年 2020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.0072-20.2020	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 Kaji Seiji, Maki Takakuni, Ueda Jun, Ishimoto Tomoyuki, Inoue Yutaka, Yasuda Ken, Sawamura Masanori, Hikawa Rie, Ayaki Takashi, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 8
2. 論文標題 BCAS1-positive immature oligodendrocytes are affected by the -synuclein-induced pathology of multiple system atrophy	5. 発行年 2020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/s40478-020-00997-4	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 Nakanishi Etsuro, Uemura Norihito, Akiyama Hisako, Kinoshita Masato, Masanori Sawamura, Taruno Yosuke, Yamakado Hodaka, Matsuzawa Shu-ichi, Takeda Shunichi, Hirabayashi Yoshio, Takahashi Ryosuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of Gba2 on neuronopathic Gaucher 's disease and -synuclein accumulation in medaka (Oryzias latipes)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	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/s13041-021-00790-x	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 -

[学会発表] 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Hisako Akiyama, Mitsuko Ide, Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Yoshiki Yamaguchi, Hiroyuki Kamiguchi, Ryosuke Takahashi, Peter Greimel and Yoshio Hirabayashi
2. 発表標題 Newly identified brain sterol metabolite glycosylated sterols are metabolized by -glucocerebrosidase 1 and 2 in vivo
3. 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugates, Milan, Italy, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hisako Akiyama
2. 発表標題 Glucocerebrosidase mediates a crosstalk between glycosphingolipid and sterol
3. 学会等名 1st Japan-Europe Workshop on Glycosphingolipids and Membrane Homeostasis, Strasbourg, France (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山央子、井手三津子、中西悦郎、上村紀仁、山口芳樹、Peter Greimel、上口裕之、高橋良輔、平林義雄
2. 発表標題 グルコシルセラミド分解酵素による新規脳内ステロール代謝物・ステロール配糖体の代謝制御
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会、横浜市、神奈川県
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Yamakado, M. Ikuno, H. Akiyama, L. Parajuli, K. Taguchi, J. Hara, N. Uemura, Y. Hatanaka, K. Higaki, M. Tanaka, M. Koike, Y. Hirabayashi, R. Takahashi
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 MDS2018, Hongkong (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤村 正典, 尾上浩隆, 上村紀仁, 伊佐正, 高橋良輔
2. 発表標題 -synuclein propagation in brains via olfactory pathway in non-human primate model.
3. 学会等名 MDS2018, Hongkong (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Hisako Akiyama, Masato Kinoshita, Hodaka Yamakado, Shunichi Takeda, Yoshio Hirabayashi, Ryosuke Takahashi
2. 発表標題 Deletion of GBA2 in neuronopathic Gaucher's disease medaka couldn't rescue the phenotype.
3. 学会等名 MDS2018, Hongkong (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Hisako Akiyama, Masato Kinoshita, Hodaka Yamakado, Shunichi Takeda, Yoshio Hirabayashi, Ryosuke Takahashi
2. 発表標題 Is the GBA2 a new modifier for Gauchers's disease and GBA1-related Parkinson's disease?
3. 学会等名 AOCN2018, Seoul (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山央子
2. 発表標題 Flexible activity of glucocerebrosidase generates a unique glycolipid metabolic network
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会, オンライン開催, 2020/09/14
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山央子
2. 発表標題 親水性相互作用クロマトグラフィー-質量分析法を用いた新規脳内糖脂質異性体の発見
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー, オンライン開催, 2021/03/04 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中西悦郎、上村紀仁、秋山央子、木下政人、山門穂高、武田俊一、平林義雄、高橋良輔
2. 発表標題 The pathological role of GBA2 in GBA1-related central nervous system disorders.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020/8/31-9/2
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中西悦郎、上村紀仁、秋山央子、木下政人、山門穂高、武田俊一、平林義雄、高橋良輔
2. 発表標題 GBA1ノックアウトメダカを用いたGBA1関連 シヌクレイノパチーの疾患修飾薬の探索
3. 学会等名 14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	秋山 央子 (Akiyama Hisako) (80623462)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・ 研究員 (82401)	

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