

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07097

研究課題名(和文)新規V-1/CP複合体のヒト特異的な神経機能制御の解明と加齢疾患の予防・治療応用

研究課題名(英文) Analysis of human-specific regulation of neural function by V-1/CP complex and its therapeutic application for aging-related disorders

研究代表者

川畑 伊知郎 (Kawahata, Ichiro)

東北大学・薬学研究科・特任准教授

研究者番号：30579743

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化社会を迎えパーキンソン病の患者数は100万人に達し、根本的な治療薬は現在存在しない。私たちはパーキンソン病で失われる中脳ドパミン神経を強力に活性化する新規アクチン重合制御因子V-1/CP複合体とその生理機能を見出した。しかし、同複合体がなぜ加齢や神経変性過程で消失するのか、その分子機序は明らかでなかった。本研究では同複合体がパーキンソン病において消失し、その内在性の上流因子として脂肪酸結合タンパク質FABP3が存在することを突き止めた。またFABP3によるパーキンソン病の原因タンパク質の伝播・凝集の仕組みと、FABP3阻害薬による治療効果を証明し、加齢疾患の治療応用が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、超高齢化社会の到来により増加するパーキンソン病の新たな発症機序を理解することで、独自の根本的予防法を確立する学術的意義がある。ドパミン機能の維持に必須である新規V-1/CP複合体が、なぜ加齢や神経疾患において消失するのかを明らかにすることで、V-1/CP複合体とその内在性上流因子を標的とした新たなドパミン疾患の予防・治療法を確立し、高齢化社会における健康長寿社会に貢献可能である社会的意義がある。加齢や疾患における同複合体の消失を予防可能な内在性分子とその標的化合物を見出すことで、細胞移植に頼らない新たなパーキンソン病の根本的な予防・治療法の確立が期待できる。

研究成果の概要(英文)：With the aging of the population, the number of Parkinson's patients has reached one million, and there is currently no fundamental therapeutics for the disease. We have identified a novel actin polymerization regulator V-1/CP complex and its physiological function that potently activates midbrain dopaminergic neurons that are lost in Parkinson's disease. However, the molecular mechanism of why the complex disappears during aging and neurodegeneration was not clear. In this study, we found that the complex disappears in Parkinson's disease and that the fatty acid-binding protein FABP3 is an intrinsic upstream factor of the complex. We also demonstrated the mechanism of propagation and aggregation of the protein responsible for Parkinson's disease by FABP3 and the therapeutic effect of FABP3 inhibitors, making it possible to apply the therapeutics to aging-related disorders.

研究分野：神経薬理学、応用薬理学

キーワード：パーキンソン病 ドパミン V-1/CP複合体 脂肪酸結合タンパク質 シヌクレイン ドパミン受容体
カベオラ依存的エンドサイトーシス レビー小体病

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

高齢化社会を迎え、加齢性疾患である認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患の克服が喫緊の課題である。代表的な運動疾患であるパーキンソン病の患者数は国内 100 万人、世界で 1000 万人に達し、根本的な治療薬は現在存在しない。パーキンソン病の運動機能障害は、中脳ドパミン神経変性によるドパミン量低下が原因である。私たちはこれまでに、パーキンソン病のドパミン神経選択的な変性メカニズムの一端を明らかにし（川畑・一瀬・永津ら 2009 他）、さらに中枢神経系において神経細胞に特異的に存在する機能未知のタンパク質複合体 V-1/CP とその生理機能を見出した（科研費 16K08904 代表、川畑・山國ら 2017 他）。新規アクチン重合制御因子である V-1/CP 複合体は神経機能の活性化を著しく促進し、ラットおよびマウスのドパミン神経の生存維持に必須である。私たちは同複合体が加齢やパーキンソン病モデル細胞で消失することを明らかにした（科研費 16K08904）。しかし、同複合体がなぜ加齢や神経変性過程で消失するのか、その分子機序は明らかでなかった。そのため、パーキンソン病の新規治療応用を目標とし同複合体の消失を抑制可能な方法を解明する必要があった。

2. 研究の目的

本研究課題では、ドパミン機能の維持に必須である新規 V-1/CP 複合体が、なぜ加齢や神経疾患において複合体形成ができなくなり、ドパミン機能を低下させてしまうのかを明らかにすることで、加齢や疾患によるドパミン機能の低下を回復可能な V-1/CP 複合体とその内在性上流因子を標的とした新たなドパミン疾患の予防・治療法を確立し、高齢化社会における健康長寿社会への貢献を目的とする。強力な神経機能の賦活化作用を持つ V-1/CP 複合体を機能不全にする分子機序を明らかにし、加齢や疾患における同複合体の消失を予防可能な内在性分子とその標的化合物を見出すことで、細胞移植に頼らない新たなパーキンソン病の根本的な予防・治療法の確立が期待される。そこで本研究において、神経変性過程における同複合体の上流因子を探索し、加齢や神経疾患により V-1/CP 複合体が形成できなくなる分子機構を明らかにすることで、パーキンソン病を根本的に予防・治療可能な治療応用を目的とした。また上流因子の制御による治療効果の検証を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 細胞生物学的解析には、Wistar ラットまたは C57BL6 マウスから調製した初代培養ドパミン神経を用い、パーキンソン病モデル神経毒である MPP⁺ または 6-OHDA 暴露により V-1/CP 複合体の可視化解析を行った。In vivo 解析では MPTP 腹腔内投与によるパーキンソン病モデルマウスを用い解析を行った。

(2) パーキンソン病ではレビー小体と呼ばれる α シヌクレイン陽性の封入体が病理学的特徴である。そこでパーキンソン病の原因タンパク質 α シヌクレインへの暴露により同複合体の形成障害を検証した。In vivo 解析においては線維型 α シヌクレインの脳内投与モデルを用い解析を行った。

(3) 神経変性過程における V-1/CP 複合体の内在性上流因子の探索には、脂肪酸結合タンパク質 FABP3 ノックアウトマウス、FABP3 結合ドメインを持つ長鎖型ドパミン D2 (D2L) 受容体特異的ノックアウトマウス、ドパミン D2 受容体ノックアウトマウスを用いた。またドパミン D2 受容体は細胞膜カベオラ構造に豊富に局在するため、カベオリン siRNA またはダイナミン阻害剤を用い解析を行った。

(4) 神経変性過程における V-1/CP 複合体の内在性上流因子 FABP3 の阻害薬を用い、ドパミン神経の保護作用および V-1/CP 複合体の形成状態を生化学的、免疫組織化学的に解析を行った。また FABP3 阻害薬を用いたパーキンソン病モデルマウスの治療効果について、行動薬理学的解析により評価を行った。

(5) ヒトにおける V-1/CP 複合体の生理的意義を明らかにするため、パーキンソン病患者の剖検脳解析を行った。健常者およびパーキンソン病の各ステージにおいて V-1/CP 複合体とその関連タンパク質に関する免疫組織化学的解析を実施した。

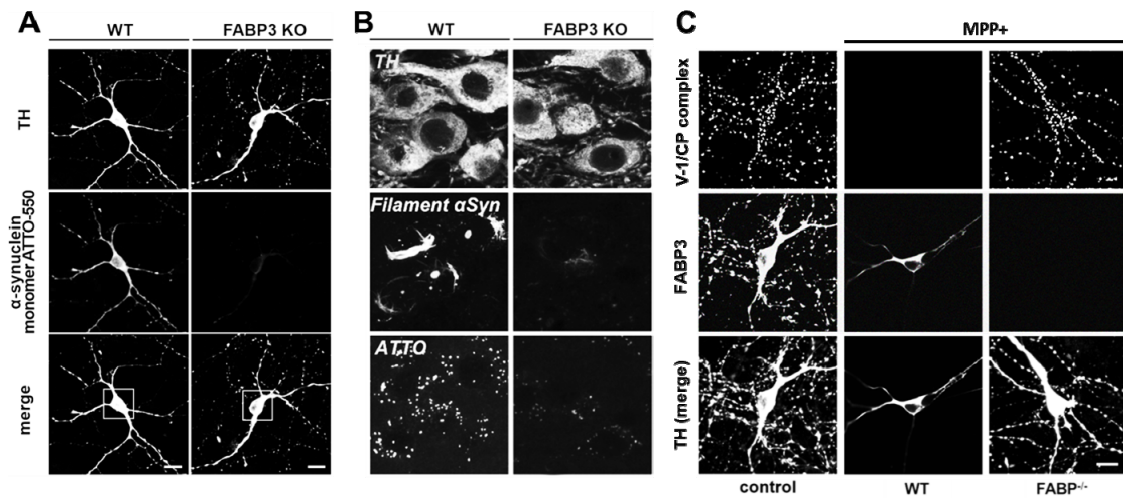
4. 研究成果

(1) V-1/CP 複合体は神経変性過程において FABP3 依存的に消失する

初代培養ドパミン神経を MPP⁺ または 6-OHDA 暴露した結果、細胞内 V-1/CP 複合体は濃度依存的また時間依存的に消失した。この消失は、FABP3 ノックアウトマウス由来の初代培養ドパミン神経では認められなかった。また FABP3 ノックアウト初代培養ドパミン神経では、MPP⁺ または 6-OHDA 暴露によるミトコンドリア機能の低下が抑制され、V-1/CP 複合体の残存数と相関した。さらに MPP⁺ 処置による神経突起の消失が抑制された。In vivo では MPTP 投与マウス中脳において、同様に V-1/CP 複合体が減少し、FABP3 ノックアウトマウスでは消失の抑制が認められた。

(2) パーキンソン病の原因タンパク質 α シヌクレインの取込み・凝集は FABP3 依存的である

パーキンソン病の原因タンパク質 α シヌクレインは単量体ではなく、その多量体化により毒性を発現することが知られる。そこで α シヌクレインの凝集体形成における V-1/CP 複合体の消失過程を解析した。 α シヌクレイン暴露の結果、 α シヌクレインの凝集体形成依存的に V-1/CP 複合体の消失が進行した。またドパミン生合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) のリン酸化レベルが上昇し、リン酸化レベル上昇にともなって TH タンパク質量の低下が認められた。一方、FABP3 ノックアウト培養ドパミン神経では α シヌクレインの細胞内取込みが減少し、凝集体形成が抑制された。In vivo では脳内投与した α シヌクレインの伝播において、野生型と比較し FABP3 ノックアウトマウスでその抑制が認められた。



(図 1) 脂肪酸結合タンパク質 FABP3 は神経細胞における α シヌクレインの取込み (A) と脳内伝播 (B)、神経変性過程における V-1/CP 複合体の消失に関与する。Scale bar = 10 μ m。

(3) FABP3 は D2L 受容体・カベオラ形成と連携して α シヌクレインの取込みに関与する

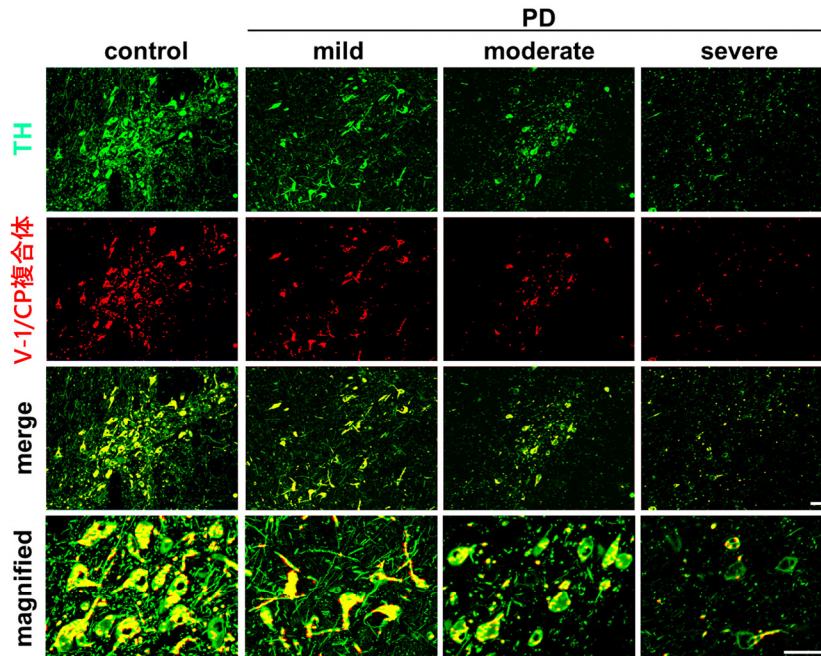
FABP3 が V-1/CP 複合体の消失に関与し、 α シヌクレイン取込みと凝集による細胞毒性発現に必須であることが明らかとなった。次に、その詳細なメカニズムを明らかにするために、FABP3 の機能発現に必要な分子機構の解析を行った。その結果、 α シヌクレイン暴露による神経細胞内への取込みは、ドパミン D2L 受容体ノックアウトまたは D2 null ノックアウトマウス由来ドパミン神経において著しく低下した。また、カベオリン siRNA またはダイナミン阻害剤によりカベオラ依存的エンドサイトーシスを阻害した結果、FABP3 依存的な α シヌクレインの細胞内取込みは抑制された。

(4) パーキンソン病において V-1/CP 複合体形成が低下する

パーキンソン病モデル細胞およびモデルマウスにおいて、V-1/CP 複合体の形成阻害が明らかになった。そこで実際のパーキンソン病剖検脳を用い、中脳組織における V-1/CP 複合体の形成について解析を実施した。その結果、健常者と比較し、パーキンソン病の進行とともに V-1/CP 複合体の形成が低下することが明らかとなった。また国立病院機構仙台西多賀病院との共同研究においてパーキンソン病ヒト血漿を解析した結果、神経変性における V-1/CP 複合体の内在性上流因子 FABP3 の増加が認められた。今後、ヒト血漿バイオマーカー測定をさらに進め、FABP3 および FABP ファミリータンパク質の血漿中濃度と V-1/CP 複合体の形成阻害について、その生理的意義に着目する。

(5) FABP3 阻害薬は神経変性過程における V-1/CP 複合体の消失を予防可能である

神経変性過程において V-1/CP 複合体の内在性上流には FABP3 が存在し、そのノックアウトにより同複合体形成が保護されることが明らかとなった。そこで FABP3 阻害薬による V-1/CP 複合体消失の予防効果について解析を行った。まず培養ドパミン神経を用いたパーキンソン病モデル細胞において、FABP3 阻害薬は V-1/CP 複合体の消失を抑制し、神経細胞死を抑制可能であることが明らかとなった。さらに、パーキンソン病モデルマウスを用いた解析から、FABP3 阻害薬は同複合体を保護し、ドパミン神経の減少と運動機能障害を回復可能であった。



(図 2) ドパミン神経機能の活性化作用を持つ V-1/CP 複合体は、パーキンソン病の進行とともに消失する。Scale bar = 20 μ m. TH: チロシン水酸化酵素、PD: パーキンソン病。剖検脳は長谷川一子医師（国立病院機構相模原病院・神経難病室室長）のご厚意による。

本研究では新規アクチン重合制御因子である V-1/CP 複合体が、なぜ加齢や神経変性過程で消失するのか、そのメカニズムについて解析を行った。その結果、神経変性過程において V-1/CP 複合体の内在性上流因子として FABP3 が存在することを明らかにした。また FABP3 はパーキンソン病の原因タンパク質である α シヌクレインのドパミン神経細胞内への取込みに必須であることを見出し、ドパミン D2L 受容体およびカベオラ形成と連携して生理機能を発現していることを明らかにした。さらに実際のパーキンソン病患者剖検組織を用いた解析から、V-1/CP 複合体がヒトでも存在し、パーキンソン病の進行とともに消失することを見出した。またパーキンソン病患者の血漿解析から、V-1/CP 複合体の形成障害となる FABP3 レベルの上昇が明らかとなった。FABP3 阻害薬は V-1/CP 複合体の消失を予防し、ドパミン神経細胞死を抑制可能であった。これらの成果から、V-1/CP 複合体の上流因子が明らかとなり、同複合体の上流因子 FABP3 を標的としたパーキンソン病の治療応用が可能となった。

認知症やパーキンソン病をはじめとする加齢性神経疾患では、臨床症状を発症する以前より脳内への原因物質蓄積と脳炎症が始まっている¹。そこで本研究成果を基盤とし、今後さらに FABP3 および FABP ファミリータンパク質の神経変性における生理的意義の解明と、バイオマーカーとしての有用性を明らかにすることで、FABP を標的としたパーキンソン病とその類縁疾患の新規創薬戦略と予防・治療薬開発を進展させていきたい。

<引用文献>

1. 川畑 伊知郎, 福永 浩司「レビー小体病を予防可能な新規中分子治療薬の開発」バイオインダストリー 2022 年 1 月

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Fukui N, Yamamoto H, Miyabe M, Aoyama Y, Hongo K, Mizobata T, Kawahata I, Yabuki Y, Shinoda Y, Fukunaga K, Kawata Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 An α -synuclein decoy peptide prevents cytotoxic α -synuclein aggregation caused by fatty acid binding protein 3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100663	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 Degawa Tomohide, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Shinoda Yasuharu, Fukunaga Kohji	4. 巻 146
2. 論文標題 T-type Ca^{2+} channel enhancer SAK3 administration improves the BPSD-like behaviors in AppNL-G-F/NL-G-F knock-in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.02.006	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 Jia Wenbin, Kawahata Ichiro, Cheng An, Fukunaga Kohji	4. 巻 22
2. 論文標題 The Role of CaMKII and ERK Signaling in Addiction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3189~3189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22063189	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 Kamagata Kiyoto, Chiba Rika, Kawahata Ichiro, Iwaki Nanako, Kanbayashi Saori, Maeda Kana, Takahashi Hiroto, Hirano Atsushi, Fukunaga Koji, Ikeda Keisuke, Kameda Tomoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of design grammar of peptides for regulating liquid droplets and aggregates of FUS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86098-1	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 Matsuo Kazuya, Kawahata Ichiro, Melki Ronald, Bousset Luc, Owada Yuji, Fukunaga Kohji	4. 巻 1760
2. 論文標題 Suppression of α -synuclein propagation after intrastriatal injection in FABP3 null mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147383 ~ 147383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2021.147383	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 Wang Yifei, Shinoda Yasuharu, Cheng An, Kawahata Ichiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Epidermal Fatty Acid-Binding Protein 5 (FABP5) Involvement in Alpha-Synuclein-Induced Mitochondrial Injury under Oxidative Stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 110 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9020110	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 Yuan Dian, Cheng An, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Xu Jing, Fukunaga Kohji	4. 巻 22
2. 論文標題 Single Administration of the T-Type Calcium Channel Enhancer SAK3 Reduces Oxidative Stress and Improves Cognition in Olfactory Bulbectomized Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 741 ~ 741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22020741	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 Kawahata Ichiro, Sekimori Tomoki, Wang Haoyang, Wang Yanyan, Sasaoka Toshikuni, Bousset Luc, Melki Ronald, Mizobata Tomohiro, Kawata Yasushi, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Dopamine D2 Long Receptors Are Critical for Caveolae-Mediated α -Synuclein Uptake in Cultured Dopaminergic Neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 49 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9010049	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 Cheng An, Kawahata Ichiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 8
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 5 Mediates Cell Death by Psychosine Exposure through Mitochondrial Macropores Formation in Oligodendrocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 635 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8120635	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 Jia Wenbin, Wilar Gofarana, Kawahata Ichiro, Cheng An, Fukunaga Kohji	4. 巻 58
2. 論文標題 Impaired Acquisition of Nicotine-Induced Conditioned Place Preference in Fatty Acid-Binding Protein 3 Null Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 2030 ~ 2045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-020-02228-2	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 該当する

1. 著者名 Yabuki Yasushi, Liu Jiaqi, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Shinoda Yasuharu, Koga Kohei, Ueno Shinya, Shioda Norifumi, Fukunaga Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 Anti-Epileptic Effects of FABP3 Ligand MF1 through the Benzodiazepine Recognition Site of the GABAA Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5525 ~ 5525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21155525	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 Izumi Hisanao, Kawahata Ichiro, Shinoda Yasuharu, Helmstetter Fred J., Fukunaga Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 SAK3 Administration Improves Spine Abnormalities and Cognitive Deficits in AppNL-G-F/NL-G-F Knock-in Mice by Increasing Proteasome Activity through CaMKII/Rpt6 Signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3833 ~ 3833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113833	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 Kawahata Ichiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 Degradation of Tyrosine Hydroxylase by the Ubiquitin-Proteasome System in the Pathogenesis of Parkinson's Disease and Dopa-Responsive Dystonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3779 ~ 3779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113779	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 Yabuki Yasushi, Matsuo Kazuya, Kawahata Ichiro, Fukui Naoya, Mizobata Tomohiro, Kawata Yasushi, Owada Yuji, Shioda Norifumi, Fukunaga Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 3 Enhances the Spreading and Toxicity of α -Synuclein in Mouse Brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2230 ~ 2230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21062230	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 Haga Hidaka, Yamada Ryo, Izumi Hisanao, Shinoda Yasuharu, Kawahata Ichiro, Miyachi Hiroyuki, Fukunaga Kohji	4. 巻 191
2. 論文標題 Novel fatty acid-binding protein 3 ligand inhibits dopaminergic neuronal death and improves motor and cognitive impairments in Parkinson's disease model mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172891 ~ 172891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2020.172891	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 Kojima Kazuhiro, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Yoshihara Sei-ichi, Oki Katsuyuki, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Intranasal Administration of Conditioned Medium from Cultured Mesenchymal Stem Cells Improves Cognitive Impairment in Olfactory Bulbectomized Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 47 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/aad.2020.93004	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 Kawahata Ichiro, Bousset Luc, Melki Ronald, Fukunaga Kohji	4. 巻 20
2. 論文標題 Fatty Acid-Binding Protein 3 is Critical for α -Synuclein Uptake and MPP+-Induced Mitochondrial Dysfunction in Cultured Dopaminergic Neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20215358	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 Kobayashi J., Hasegawa T., Sugeno N., Yoshida S., Akiyama T., Fujimori K., Hatakeyama H., Miki Y., Tomiyama A., Kawata Y., Fukuda M., Kawahata I., Yamakuni T., Ezura M., Kikuchi A., Baba T., Takeda A., Kanzaki M., Wakabayashi K., Okano H., Aoki M	4. 巻 33
2. 論文標題 Extracellular α -synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin 1 assisted dopamine transporter endocytosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	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 Haga Hidaka, Yamada Ryo, Izumi Hisanao, Shinoda Yasuharu, Kawahata Ichiro, Miyachi Hiroyuki, Fukunaga Kohji	4. 巻 191
2. 論文標題 Novel fatty acid-binding protein 3 ligand inhibits dopaminergic neuronal death and improves motor and cognitive impairments in Parkinson's disease model mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2020.172891	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 Yabuki Yasushi, Matsuo Kazuya, Kawahata Ichiro, Fukui Naoya, Mizobata Tomohiro, Kawata Yasushi, Owada Yuji, Shioda Norifumi, Fukunaga Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 3 Enhances the Spreading and Toxicity of α -Synuclein in Mouse Brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21062230	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20件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Ichiro Kawahata and Kohji Fukunaga
2. 発表標題 Novel regulatory mechanism for tyrosine hydroxylase gene expression and its ubiquitin-proteasomal degradation
3. 学会等名 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kohji Fukunaga and Ichiro Kawahata
2. 発表標題 Alzheimer's disease-related memory deficits are associated with the decreased proteasome activity by impaired CaMKII/Rpt6 signaling
3. 学会等名 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ichiro Kawahata, Kyoko Hoshino, Kazuko Hasegawa, Hiroshi Ichinose, Kazuto Kobayashi, Kohji Fukunaga
2. 発表標題 Novel therapeutic targets for Parkinson's disease and movement disorders
3. 学会等名 AAT-AD/PD 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川畑 伊知郎, 関森 智紀, 王 昊陽, 福永 浩司
2. 発表標題 カベオラ形成依存的な脂肪酸結合タンパク質FABP3による シヌクレインの新規取込み機構
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川畑 伊知郎
2. 発表標題 パーキンソン病の新たな創薬標的の解明とその予防・治療応用研究
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出川 智英、許 昌、川畑 伊知郎、福永 浩司
2. 発表標題 レビー小体型認知症マウスに対する T 型カルシウムチャネル賦活薬の改善作用
3. 学会等名 日本薬学会 第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 星野 恭子、上東 雅子、小島 康子、野崎 真紀、長尾 ゆり、福水 道郎、木村 一恵、林 雅晴、川畑 伊知郎、瓦井 俊孝、新宅 治夫
2. 発表標題 瀬川病における臨床的多様性
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川畑 伊知郎、関森 智紀、王 昊陽、Luc Bousset、Ronald Melki、福永 浩司
2. 発表標題 レビー小体疾患における シヌクレインの新たな伝播機構
3. 学会等名 第47回日本脳科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野 恭子、林 雅晴、長尾 ゆり、野崎 真紀、福永 道郎、木村 一恵、前田 謙一、川畑 伊知郎
2. 発表標題 自閉スペクトラム症を呈した瀬川病の1例
3. 学会等名 第73回日本小児神経学会関東地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ichiro Kawahata, Luc Bousset, Ronald Melki, Kohji Fukunaga
2. 発表標題 Fatty-acid-binding protein 3 is critical for α -Synuclein uptake and MPP ⁺ -induced mitochondrial dysfunction in dopaminergic neurons
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川畑 伊知郎、福永 浩司
2. 発表標題 レビー小体疾患における α -シヌクレインの新たな伝播機構
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川畑 伊知郎、長谷川 一子、星野 恭子、福永 浩司
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質およびプロテアソームによる認知・精神疾患の新規分子機構
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野 恭子、林 雅晴、野崎 真紀、長尾 ゆり、福水 道郎、木村 一恵、川畑 伊知郎、瓦井 俊孝、新宅 治夫
2. 発表標題 瀨川病患者 12 例における臨床的な多様性
3. 学会等名 第62 回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ichiro Kawahata, Luc Bousset, Ronald Melki, Kohji Fukunaga
2. 発表標題 Fatty-acid-binding protein 3 is critical for α -Synuclein uptake and MPP+-induced mitochondrial dysfunction in dopaminergic neurons
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川畑 伊知郎、福永浩司
2. 発表標題 レビー小体関連疾患における新たな神経変性のメカニズムと創薬ターゲットの探索
3. 学会等名 第20回ブレインサイエンス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川畑 伊知郎、岩本 恭典、星野 恭子、長谷川 一子、一瀬 宏、小林 和人、福永 浩司
2. 発表標題 ドバミン関連神経疾患の新たな遺伝子解析戦略と創薬基盤の開発
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichiro Kawahata, Kyoko Hoshino, Kazuko Hasegawa, Hiroshi Ichinose, Kazuto Kobayashi, Kohji Fukunaga
2. 発表標題 Development of novel strategies for genetic analysis and drug discovery for the familial and sporadic dopamine-related disorders
3. 学会等名 The 6th Asian College of Neuropsychopharmacology Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川畑 伊知郎、山國 徹、長谷川 一子、一瀬 宏、小林 和人、福永 浩司
2. 発表標題 新規V-1/CP複合体を標的としたドパミン作動性機能の制御機構と新たな創薬戦略
3. 学会等名 第46回日本脳科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川畑 伊知郎、Bousset Luc、Melki Ronald、福永 浩司
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質FABP3による新たな シヌクレインの細胞内取込み制御と神経変性機構
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ichiro Kawahata, Luc Bousset, Ronald Melki, Kohji Fukunaga
2. 発表標題 Fatty-acid-binding protein 3 is critical for α -Synuclein uptake and MPP+-induced mitochondrial dysfunction in dopaminergic neurons
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 認知症診断用のバイオマーカー	発明者 福永 浩司、川畑 伊 知郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-012620	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

https://researchmap.jp/iichiro_kawahata

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
研究協力者	福永 浩司 (Fukunaga Kohji)		
研究協力者	長谷川 一子 (Hasegawa Kazuko)		
研究協力者	武田 篤 (Takeda Atsushi)		

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			
フランス	フランス国立科学研究所			
オーストラリア	メルボルン大学			