

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03453

研究課題名（和文） α -Synuclein凝集シード形成のリスクとなる細胞内環境要因の解明研究課題名（英文）Elucidation of intracellular environmental factors that produce a risk for α -Synuclein seeding

研究代表者

今居 譲 (Imai, Yuzuru)

順天堂大学・大学院医学研究科・先任准教授

研究者番号：30321730

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本課題は、ミトコンドリアと脂質の変調が α -Synucleinの凝集要因となる機序をiPS細胞、ショウジョウバエモデルを用いて明らかにすることを目的とした。ミトコンドリア関連パーキンソン病(PD)原因遺伝子CHCHD2変異モデルでは、リソソームの機能低下が α -Synucleinの凝集分解の障害となる可能性が示唆された。一方、脂質代謝に関わるPD原因遺伝子PLA2G6とVPS13C、脳内鉄蓄積を伴う神経変性症候群の原因遺伝子C19orf12のノックアウトバエを用いてオミックス解析を実施し、 α -Synuclein凝集リスク脂質とその責任酵素のスクリーニングを進め、候補遺伝子を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病の発症の主要な原因は α -Synucleinの凝集が神経回路を伝播・拡大することであると考えられている。従って、凝集の原因を明らかにし、疾患の予防に努めることがパーキンソン病克服の最良の方法である。本課題で進めた α -Synuclein凝集の原因となるミトコンドリア遺伝子変異によるリソソーム機能の低下、リスク脂質代謝遺伝子の同定、リスクとなる脂質膜の状態の理解は、疾患の予防手段を開発するために寄与すると考える。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this project was to clarify the mechanisms by which mitochondrial and lipid alteration are factors in α -Synuclein aggregation using iPS cells and Drosophila models. In models of mitochondria-associated Parkinson's disease (PD) causative gene CHCHD2, lysosomal dysfunction is suggested to lead to α -Synuclein aggregation and degradation. On the other hand, omics analysis was conducted using mutant flies for PD causative genes PLA2G6 and VPS13C, which are involved in lipid metabolism, and C19orf12, a causative gene for neurodegeneration with brain iron accumulation, to screen for α -Synuclein aggregation risk lipids and their responsible enzymes. A candidate gene was successfully identified.

研究分野：病態医化学

キーワード： α -Synuclein パーキンソン病 脂質 ミトコンドリア ショウジョウバエ iPS細胞

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)はドパミン神経変性による運動障害を主徴とし、 α -Synuclein 陽性の神経封入体・レヴィ小体の変性部位に蓄積する神経変性疾患であると考えられてきた。ところが、昨今の大規模疫学調査から、運動症状の約 20 年発症前から非運動症状(便秘、睡眠障害、嗅覚低下など)が前駆症状として現れていることが明らかとなってきた。さらに、非運動症状の責任神経回路でレヴィ小体が陽性であること、病因 α -Synuclein の種が神経回路を伝搬していくことが動物実験において再現できることから、PD では α -Synuclein 凝集形成というイベントが神経回路を上行して伝搬するプリオン病である、という概念が確立しつつある。この概念に基づき、約 20 年から生じる病因 α -Synuclein の種の形成を抑制することが、PD を最も効果的に防ぐ手段になると考えられた。

α -Synuclein の種の形成リスクを解析するためには、レヴィ小体が顕著にできる遺伝性 PD の一群に注目すべきであると考えた。すなわち、PD 原因遺伝子変異によってもたらされる細胞環境変化が α -Synuclein の種形成に及ぼす影響を分子レベルで解析することが適している。ミトコンドリアタンパク質 CHCHD2 変異(PARK22)およびリン脂質ホスホリパーゼ PLA2G6 変異(PARK14)PD 患者死後脳において、広範囲にレヴィ小体が蓄積している。これは、ミトコンドリア機能異常と脂質代謝異常が、生成から分解系までを含め α -Synuclein の種の形成・増幅のリスク環境となることを示唆していた。

CHCHD2 および PLA2G6 変異モデルショウジョウバエは α -Synuclein の凝集・蓄積を再現する。CHCHD2 モデルハエにおいて、CHCHD2 病因変異体と α -Synuclein は強い遺伝的相互作用を示し、ドパミン神経脱落の増強、運動機能の低下、寿命の短縮という表現型を呈する。PLA2G6 モデルハエにおいては、リン脂質アシル基の短縮という表現型が α -Synuclein 凝集化のリスクになる。これらモデル動物とヒト試料から、病因 α -Synuclein の種の形成リスクの詳細な解明が可能であると見え、本課題の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究ではモデルハエ、培養細胞、iPS 細胞、臨床試料(死後脳、血液)を組み合わせて、ミトコンドリアと脂質の変調がいかに α -Synuclein の種の形成のリスク要因となるかを分子レベルで明らかにすることを目的とした。

CHCHD2 変異ハエ、PLA2G6 変異ハエに α -Synuclein を異所性に発現させると、凝集化し神経毒性を示す。また CHCHD2 変異 iPS 細胞から分化したドパミン神経においても α -Synuclein の凝集化が認められた。従って、ハエモデルと iPS 細胞を組み合わせて α -Synuclein 凝集に関連した病態の詳細解析が可能であると考えた。

一方 PLA2G6 変異ハエにおいては、リン脂質アシル基の短縮を是正するリノール酸の経口投与で、 α -Synuclein の種の生成を抑制できることを見出していた。しかし、ハエのリン脂質はヒトのそれと組成が異なるため、ハエで得られた成果に関して臨床試料での検証を進めることとした。並行して、リン脂質アシル基の短縮に関与する Elongation of Very Long Chain Fatty Acids Protein 7 (ELOVL7, PD リスク遺伝子)について PLA2G6 とおなじ病態経路に位置するか、ハエおよびヒト試料で解析することとした。

3. 研究の方法

ミトコンドリア変異が α -Synuclein 凝集を引き起こす分子機序を探索するため、CHCHD2、Parkin、PINK1 変異 iPS 細胞から分化したドパミン神経を用いて RNAseq を実施した。Parkin、PINK1 変異を有する PD では、ミトコンドリア機能低下は見られるが、 α -Synuclein 凝集が認められない特徴があるため陰性コントロールとなりうる。さらに、CHCHD2 変異でヒト、ハエ共通に発現変

動する遺伝子群を絞り込むため、CHCHD2 ノックアウトハエ脳を用いて RNAseq を実施した。

ELOVL7 と PLA2G6 との遺伝学的相互作用、ELOVL7 機能阻害時の α -Synuclein 凝集への影響を、ハエモデルにて評価した。

ハエモデルで見出した変化をヒトで確認するため、PLA2G6 変異を有する PD、孤発性 PD 患者赤血球リン脂質膜の脂質解析を進めた。

4 . 研究成果

疾患 iPS 細胞由来ドパミン神経のトランスクリプトーム解析から、CHCHD2, Parkin, PINK1 に変異を有するドパミン神経では、共通して統合的ストレス応答関連シグナルの活性化が見られた。CHCHD2 変異特異的には、NAD⁺代謝酵素の変動が観察された。一方、CHCHD2 ノックアウトハエ脳においては、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I, III, VI の幾つかのサブユニットの発現上昇、リボソームサブユニット、プロテアソームサブユニットの発現上昇が見られた。プロテアソームサブユニットの発現上昇は、CHCHD2 ノックアウトハエでみられたプロテアソーム活性の上昇を支持する観察であった。一方、ATG1 の発現が低下しており、オートファジー経路の活性の低下が疑われた。タンパク質レベルにおいても、SQSTM1/p62, 脂質結合型 ATG8 の蓄積がみられ、オートファジー経路の活性低下を支持するものであった。リソソームにおいては、V 型 H⁺ ATPase の発現が低下し、リソソーム pH の上昇が示唆された。pHluorin によりドパミン神経のリソソーム pH を測定の結果、pH の上昇が確認できた。これらの結果から、リソソームの機能低下が α -Synuclein の凝集の分解の障害になっていることが考えられた。しかしながら、CHCHD2 変異 iPS 細胞由来ドパミン神経と、CHCHD2 ノックアウトハエで共通で変動する分子群は、極めて少ないという結果であった。これは、CHCHD2 のパーキンソン病変異が、機能喪失変異と毒性獲得変異の両方の性質を持ち合わせていることから生じると考えられた。今後は、ノックインマウスを用いて、ミトコンドリアに特化した解析を進める計画である。

PLA2G6 ノックアウトハエは、成虫として生存可能である。一方、ELOVL7 と PLA2G6 は強い遺伝的相互作用があり、ELOVL7 のヘテロノックアウトにより、PLA2G6 ノックアウトハエは致死となる。この結果は、PLA2G6 ノックアウトにより、アシル基の短縮が起こるという観察を支持するものであった。一方、ヒト ELOVL7 は ELOVL7 ノックアウトハエの致死性を抑制できないことから、ヒト ELOVL7 による PLA2G6 ノックアウトの表現型の改善を評価することは困難であると判断した。網羅的リピドーム解析の結果、PLA2G6 ノックアウトハエはリン脂質以外に、中性脂肪、スフィンゴ脂質にも異常が見られたことから、より広範囲に α -Synuclein の凝集に關与するリスク脂質を探索する必要性を考えた。VPS13C, C19orf12 は、ハエモデルにおいて、PLA2G6 と強い遺伝的相互作用がある。さらに、共通して α -Synuclein の顕著な凝集病理を示す。これらの研究背景に基づき PLA2G6 ノックアウトハエ、脂質輸送に關連する PD 原因遺伝子 VPS13C ノックアウトハエ、脳内鉄蓄積を伴う神経変性(NBIA) 症候群の原因遺伝子 C19orf12 ノックアウトハエのオミックス解析(リピドーム解析、トランスクリプトーム解析)による α -Synuclein 凝集リスク脂質とその責任酵素のスクリーニングを進めた。具体的には、オミックス解析で検出したリスク脂質関連酵素群について、 α -Synuclein との遺伝的相互作用をハエの網膜電位によるスクリーニング、免疫染色による凝集性評価にて解析した。絞られた 5 遺伝子については、さらに α -Synuclein 伝搬モデル哺乳類細胞で表現型を評価し、最終的に 1 つの遺伝子を同定した。

α -Synuclein V15A 変異を有する PD 患者家系を同定し、V15A 変異がリン脂質膜への親和性へ及ぼす影響、凝集性に及ぼす影響を解析した。 α -Synuclein V15A は既知の A30P と同様にリン脂質膜への親和性が低下していた。一方、試験管内での自己凝集性およびヒト培養細胞(SH-SY5Y)での凝集の伝播性は共に増強していた。V15 は α -Synuclein が有する両親媒性ヘリックス

のリン脂質との界面に位置し、疎水性の性質が低下することによりリン脂質膜から遊離し、凝集化リスクが高まることが示唆された (Daïda, *Mov Disord.*2022) (図1)。

LRRK2は、 α -Synucleinと共にPDの重要なリスク遺伝子である。LRRK2がコードするキナーゼ活性の亢進がPD発症に関与する。アジア人に多いPDのリスクSNPであるp.G2385Rの世界初の剖検脳を研究期間内に入手できたため、病理解析と生化学解析を進めた。病理解析ではレヴィ小体、リン酸化タウの蓄積がみられた。生化学解析においても、レヴィ小体を反映するリン酸化 α -Synucleinの蓄積が認められた。LRRK2の基礎研究において、p.G2385Rがキナーゼ活性に及ぼす影響について一致した結果が得られていないという研究背景があったが、LRRK2のリン酸化基質であるRab10のリン酸化レベルから判断して、LRRK2のキナーゼ活性は明らかに亢進していた。一方、Rab10のリン酸化の分布は、リン酸化 α -Synucleinの分布と相関がなかった。これら観察から、LRRK2のキナーゼ亢進は α -Synucleinの凝集化に直接関与するのではなく、脳内環境の悪化に関係すると考えられた (Tezuka, *NPJ Parkinsons Dis.*2022) (図2)。

PLA2G6変異を有するPD(PARK14)が3名、孤発性PDが10名、年齢をマッチさせた健常コントロール10名で赤血球膜の脂質質量解析を行った。リン脂質を「アシル基が長い群(C18のみから構成される群)」と「アシル基が短い群(C16のアシル基を含む群)。」の二群に分けたとき、PARK14群ではアシル基が短い群が増加していた。、孤発性PDにおいても、PARK14群より差は小さいものの同様の傾向がみられた(2021年、日本神経学会総会にて報告) (図3)。現在、症例数を増やし、結果の確認を進めている。

ELOVL7については、次世代シーケンシング (Ion Torrent法により、エクソンとエクソン-イントロンのジャンクションを解析) を実施したが、期間内にPD発症者で変異を有する症例を見つけすることはできなかった。

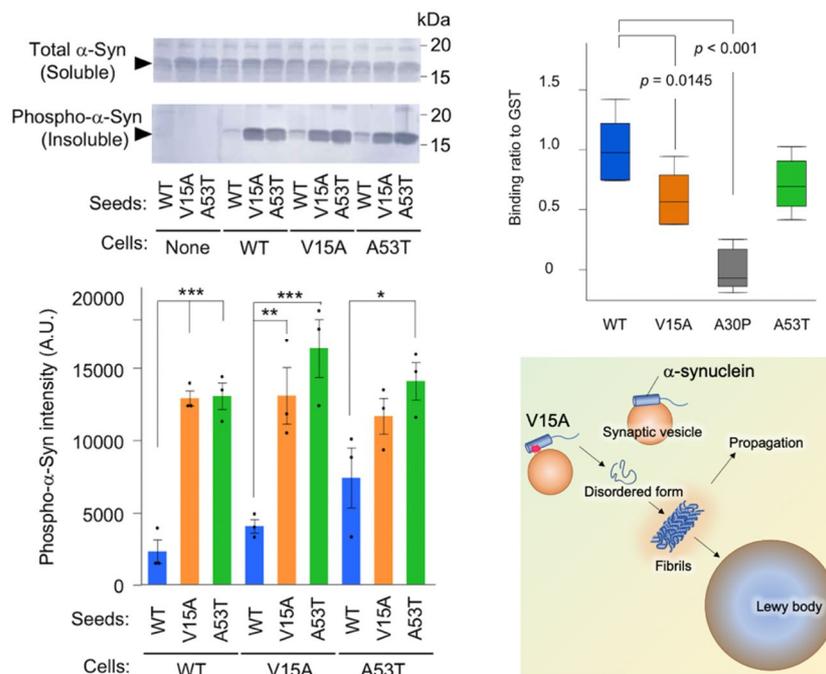


図1. α -Synuclein V15Aは α -Synucleinの凝集能を高める

(左)ヒト培養細胞 (SH-SY5Y細胞)に、野生型(WT),V15A,既知の病因変異 A53Tを過剰発現し、WT, V15A, A53Tをシードとして導入した。凝集を示すリン酸化 α -Synuclein (Phospho- α -Syn)の形成量を定量グラフで示した。(右上)リポソームで作製したリン脂質膜への結合能。既知の病因変異 A30PとV15Aは、リン脂質膜への結合能が低下していた。(右下)V15Aにより、 α -Synuclein凝集性をもつ機序。 α -Synucleinはシナプス小胞膜上でヘリックス構造をとり安定化している。いったんシナプス小胞膜から乖離すると、天然変性状態 (Disordered form)になり、線維 (Fibrils)化する。この線維が種となり神経回路を伝搬する。

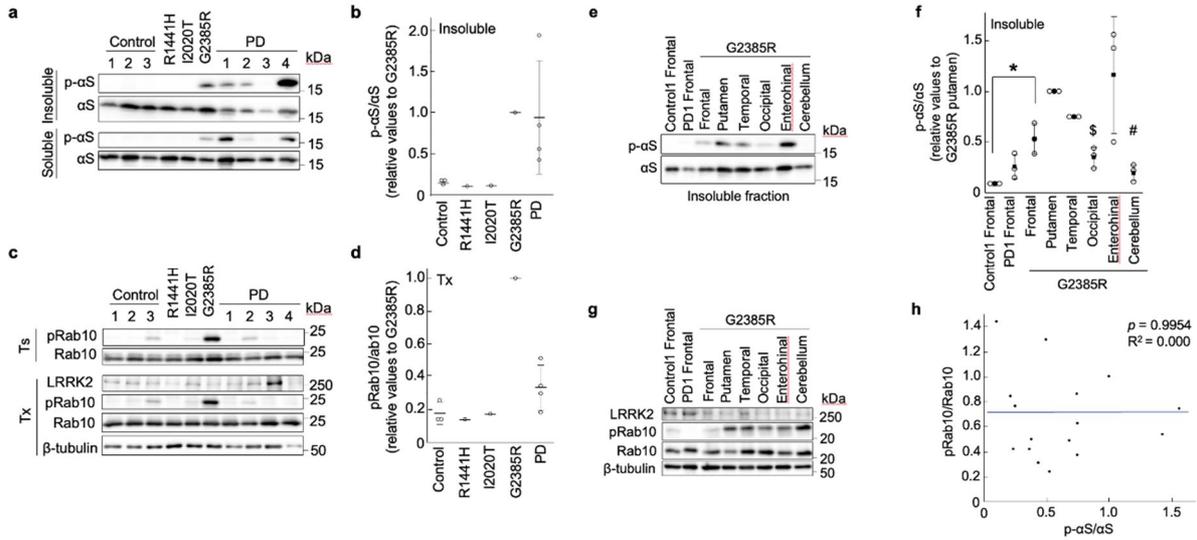


図 2. LRRK2 p.G2385R による Synuclein の蓄積

(a,b) 脳のサルコシル不溶画分 (Insoluble)・可溶画分 (Soluble) の総 Synuclein (S) とリン酸化 Synuclein (p-S) のウエスタンブロット (a) と定量 (b)。 (c,d) 脳の Tris バッファ可溶性 (Ts)、 Triton-X100 可溶性画分 (Tx) における総 Rab10 とリン酸化 Rab10 (pRab10) のウエスタンブロット (c) と定量 (d)。 (e, f) 脳の各部位の p-S, S のウエスタンブロット (e) と定量 (f)。 * $p < 0.05$ 。 (g) 脳の各部位の Rab10 と pRab10 のウエスタンブロット。 (h) S で標準化した p-S の量と Rab10 で標準化した pRab10 の量との脳部位における相関。
 $p = 0.9954$
 $R^2 = 0.000$

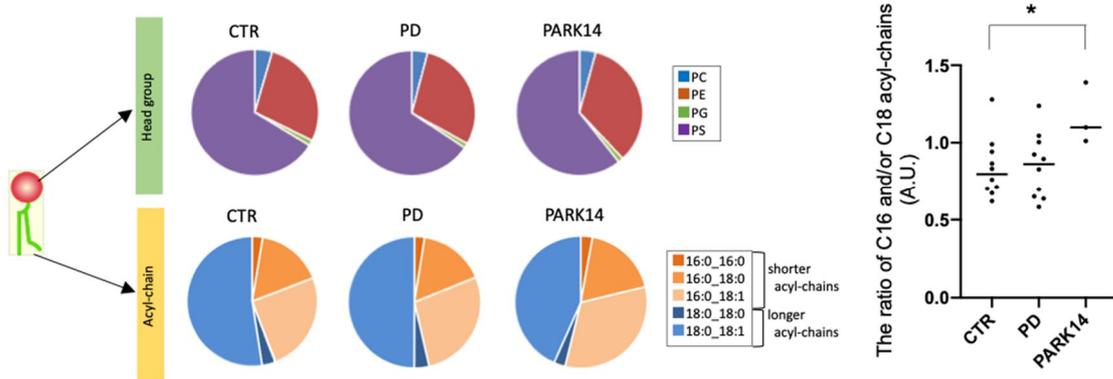


図 3. PLA2G6 変異を有する PD の赤血球では、リン脂質のアシル基が短縮している

(左) リン脂質の親水基 (Head group) の種類の円グラフ。 PC, ホスファチジルコリン; PE, ホスファチジルエタノールアミン; PG, ホスファチジルグリセロール; PS, ホスファチジルセリン。 PLA2G6 変異 PD (PARK14) では、アシル基 (Acyl-chain) は、C16 を含むリン脂質の割合が C18 を含むものに比べ増加していた (円グラフの暖色の部分)。 孤発性 PD (中央) においても同様の傾向がある。 (右) C16 および C18 を含むアシル基の定量グラフ。 CTR は PD と年齢を合わせた健康コントロール。 PD は孤発性 PD を示す。 * $p < 0.05$ 。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Liu Jun-Yi, Inoshita Tsuyoshi, Shiba-Fukushima Kahori, Yoshida Shigeharu, Ogata Kosuke, Ishihama Yasushi, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka	4. 巻 31
2. 論文標題 Ubiquitination at the lysine 27 residue of the Parkin ubiquitin-like domain is suggestive of a new mechanism of Parkin activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 2623-2638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddac064	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 Ogata Jun, Hirao Kentaro, Nishioka Kenya, Hayashida Arisa, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Shimizu Soichiro, Hattori Nobutaka, Imai Yuzuru	4. 巻 22
2. 論文標題 A Novel LRRK2 Variant p.G2294R in the WD40 Domain Identified in Familial Parkinson's Disease Affects LRRK2 Protein Levels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3708 ~ 3708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073708	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 Kato Shun, Arasaki Kohei, Tokutomi Natsuki, Imai Yuzuru, Inoshita Tsuyoshi, Hattori Nobutaka, Sasaki Taeko, Sato Miyuki, Wakana Yuichi, Inoue Hiroki, Tagaya Mitsuo	4. 巻 134
2. 論文標題 Syntaxin 17, an ancient SNARE paralog, plays different and conserved roles in different organisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs258699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.258699	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 Imai Yuzuru, Kim Kiyong, Wu Zhihao, Sato Shigeto	4. 巻 9
2. 論文標題 Editorial: Molecular Links Between Mitochondrial Damage and Parkinson's Disease and Related Disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 734475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.734475	査読の有無 無
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 Hung Yu-Chien, Huang Kuan-Lin, Chen Po-Lin, Li Jeng-Lin, Lu Serena Huei-An, Chang Jui-Chih, Lin Han-Yi, Lo Wen-Chun, Huang Shu-Yi, Lee Tai-Ting, Lin Tai-Yi, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka, Liu Chin-San, Tsai Su-Yi, Chen Chun-Hong, Lin Chin-Hsien, Chan Chih-Chiang	4. 巻 36
2. 論文標題 UQCRC1 engages cytochrome c for neuronal apoptotic cell death	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109729 ~ 109729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109729	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 Elahi Montasir, Motoi Yumiko, Shimonaka Shotaro, Ishida Yoko, Hioki Hiroyuki, Takanashi Masashi, Ishiguro Koichi, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka	4. 巻 30
2. 論文標題 High-fat diet-induced activation of SGK1 promotes Alzheimer 's disease-associated tau pathology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1693 ~ 1710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab115	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 A, Imai Y, Hattori N	4. 巻 21
2. 論文標題 Lipids: Key Players That Modulate alpha-Synuclein Toxicity and Neurodegeneration in Parkinson's Disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 3301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093301	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 Imai Y	4. 巻 21
2. 論文標題 Editorial for the Special Issue "Animal Models of Parkinson's Disease and Related Disorders"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 4250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21124250	査読の有無 無
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 Imai Y	4. 巻 159
2. 論文標題 PINK1-Parkin signaling in Parkinson's disease: Lessons from Drosophila.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 40-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.01.016	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 Klionsky DJ, Imai Y et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2015.1100356	査読の有無 無
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 Iseki Tatou, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Is Glial Dysfunction the Key Pathogenesis of LRRK2-Linked Parkinson ' s Disease?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 178 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13010178	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 Daida Kensuke, Shimonaka Shotaro, Shiba Fukushima Kahori, Ogata Jun, Yoshino Hiroyo, Okuzumi Ayami, Hatano Taku, Motoi Yumiko, Hirunagi Tomoki, Katsuno Masahisa, Shindou Hideo, Funayama Manabu, Nishioka Kenya, Hattori Nobutaka, Imai Yuzuru	4. 巻 37
2. 論文標題 Synuclein V15A Variant in Familial Parkinson's Disease Exhibits a Weaker Lipid Binding Property	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 2075 ~ 2085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.29162	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 Tezuka Toshiki, Taniguchi Daisuke, Sano Mariko, Shimada Tomoyo, Oji Yutaka, Tsunemi Taiji, Ikeda Aya, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Ogata Jun, Shiba-Fukushima Kahori, Funayama Manabu, Nishioka Kenya, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Pathophysiological evaluation of the LRRK2 G2385R risk variant for Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41531-022-00367-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 -

1. 著者名 Inoshita Tsuyoshi, Liu Jun-Yi, Taniguchi Daisuke, Ishii Ryota, Shiba-Fukushima Kahori, Hattori Nobutaka, Imai Yuzuru	4. 巻 25
2. 論文標題 Parkinson disease-associated Leucine-rich repeat kinase regulates UNC-104-dependent axonal transport of Arl8-positive vesicles in Drosophila	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105476 ~ 105476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105476	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5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 今居 謙
2. 発表標題 ミトコンドリア変性とパーキンソン病
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 今居 謙
2. 発表標題 シヌクレインの凝集要因、生体膜脂質とミトコンドリア
3. 学会等名 第35回日本大脳基底核研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Imai Y
2. 発表標題 Mechanism of α -Synuclein aggregation by the disturbance of biomembrane remodelling
3. 学会等名 “LIFS Seminar Series”, at Division of Life Science, Hong Kong University of Science and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今居 謙
2. 発表標題 パーキンソン病病態に関するリン脂質変化
3. 学会等名 第 63 回日本神経化学会大会 公募シンポジウム7「脂質が制御する神経機能」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今居 謙
2. 発表標題 若年性パーキンソン病原因遺伝子産物Parkinの活性化メカニズムの新規知見
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yuzuru Imai	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Humana Press	5. 総ページ数 228
3. 書名 Experimental Models of Parkinson's Disease	

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学大学院 医学研究科 パーキンソン病病態解明研究講座
https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/laboparkinsons_disease/
 順天堂大学大学院 パーキンソン病病態解明研究講座
https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/laboparkinsons_disease/
 順天堂大学大学院医学系研究科 パーキンソン病病態解明研究講座 研究紹介動画
<https://www.juntendo.ac.jp/news/20200325-02.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
研究分担者	井下 強 (Inoshita Tsuyoshi) (20601206)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任助教 (32620)	
研究分担者	柴 佳保里 (Shiba Kahori) (30468582)	順天堂大学・大学院医学研究科・准教授 (32620)	

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