

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32620  
研究種目：基盤研究(A) (一般)  
研究期間：2021～2023  
課題番号：21H04820  
研究課題名(和文) レヴィ小体構成蛋白 -シヌクレインの伝播・凝集機序解明と疾患修飾療法の基盤づくり  
  
研究課題名(英文) Elucidation of transmission and aggregation mechanisms of alpha-synuclein as a major component of Lewy body and development of disease-modifying therapies for synucleinopathies  
  
研究代表者  
服部 信孝 (Hattori, Nobutaka)  
  
順天堂大学・大学院医学研究科・教授  
  
研究者番号：80218510  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,700,000円

研究成果の概要(和文)：(1)脂質異常と凝集体形成：PLA2G6ノックアウトショウジョウバエに同じNBIAに属するMPANを過剰発現させると表現型が改善されることから、MPANノックアウトモデルを作成して違いを検討した。(2)血中 -Synuclein ( S)シード検出法であるIP/RT-QuICの条件検討と改良開発を行っている。レヴィ小体型認知症(DLB)、パーキンソン病(PD)、多系統萎縮(MSA)における Sシードの染色性の違いを見出した。(3)疾患修飾療法の基盤の確立：血中 Sシード除去を目的としてカラムを使った血漿交換療法を2021年末から開始し臨床症状の改善や進行の違いについて検討した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

血中の異常 Sシードの同定は世界初である。これまで異常 Sシードは髄液や皮膚などでしか同定できなかったが、血中でも同定可能となったことは診断の簡便さや現在世界中で進めている S抗体療法の治療モニタリングを可能とするなど診断・病態の治療に極めて重要な技術革新と言える。これまで臨床症状でステージが決まっていた時代から、異常 Sシード、あるいは他のバイオマーカーや機能的画像検査などで新たな診断が可能となる生物学的ステージングの時代へと変容しつつある。また、我々は治療法に関しても血中 Sシード除去を目的として血漿交換療法を応用し臨床症状の改善や進行について研究を行っている。

研究成果の概要(英文)：(1)Lipid abnormalities and aggregation formation: Since overexpression of MPAN, which belongs to the same NBIA, improves the PLA2G6 knockout phenotype, we created an MPAN knockout model and examined the differences from PLA2G6.(2)We are investigating the conditions and improving the development of IP/RT-QuIC, a method for detecting -Synuclein ( S) seeds in blood. We found differences in the stainability of S seeds in Lewy Body Dementia (DLB), Parkinson's Disease (PD), and Multiple System Atrophy (MSA). (3)Establishment of a foundation for disease-modifying therapy: Plasmapheresis therapy using a column was started at the end of 2021 to remove S seeds from the blood. The improvement of clinical symptoms and differences in disease progression were examined.

研究分野：脳神経内科分野

キーワード：パーキンソン病(PD) -Synuclein( S) レヴィ小体 多系統萎縮(MSA) バイオマーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)は、進行性疾患であり根治は勿論、進行を遅延させる疾患修飾療法も現時点では存在しない。超高齢社会を迎え全世界でPDのパンデミックが予想されているが、根治療法が困難なことを考えると現実的には疾患修飾療法の開発が喫緊の課題と言える。疾患修飾療法の開発には、神経病理学的診断マーカーであるレヴィ小体の主要構成蛋白である $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ S)のプリオン病様の伝播機序の解明が不可欠である。本研究課題では、PDの病理マーカーであるレヴィ小体の形成メカニズムとその伝播機構について明らかにし、さらに疾患修飾療法の開発を目指す。

### 2. 研究の目的

- (1) 遺伝性と孤発型PDには共通の発症機序が存在することに基づき、遺伝性PDの遺伝子産物の機能解明からレヴィ小体形成メカニズムを明らかにする。
- (2)  $\alpha$ S伝播システムについて明らかにする。
- (3) シヌクレイノパチーであるPD、レヴィ小体型認知症(DLB)と多系統萎縮症(MSA)における $\alpha$ Sシードの形質と伝播の差異を明らかにする。
- (4) 治療法に関しても血中 $\alpha$ Sシードが存在していたことから、その除去を目的として血漿交換療法を開発し臨床症状の改善や進行阻止について研究を進めていく。

### 3. 研究の方法

- (1) レヴィ小体形成のメカニズムの解明：脂質異常と凝集体形成：脂質代謝異常モデルであるPLA2G6ショウジョウバエモデルを使って凝集抑制効果のある化合物シーズを選別する。また、PLA2G6変異患者の赤血球膜の脂質組成を分析し、他の遺伝子性PDの変異型であるCHCHD2、PSAPについても患者赤血球膜の脂質組成分析を行う。またPLA2G6、CHCHD2、PSAP変異症例由来iPSを使って脂質組成解析を行う。更にMSイメージング解析を行い、PD、MSAおよび正常群の脳組織における脂肪酸発現の差異について評価する。また、ヒト剖検脳を使ってin situ LC/MSを行い、疾患と脆弱性の部位における脂質組成の違いを検討する。
- (2) レヴィ小体型認知症、PD、MSAにおける $\alpha$ Sシードのstrainの違いを、電顕を使ったネガティブ染色にて鑑別可能か検討する。加えて血中における $\alpha$ Sシードを使ったインジェクションモデルでの脳内病理の違いを検討する。また、伝播様式に関しては神経細胞、オリゴデンドログリア、アストロサイトの共培養にて伝播様式の詳細な解析を行う。血液サンプルでIP/RT-QuICを用いた異常 $\alpha$ Sシードを高感度に検出すること(IP/RT-QuIC)に成功したことより、この方法を用いて、prodromal PDであるRBDを対象に陽性率、陽性後に発症するまでの期間を明らかにする。長期縦断的観察研究を進めるためのコホートを確立した。
- (3) 疾患修飾療法の基盤の確立：血中に異常 $\alpha$ Sシードが存在していることから、その除去を目的として血漿交換療法を令和3年11月に開始しており、臨床症状の改善や進行の違いについて検討する。既存のカラムによる成分吸着型血漿交換療法を応用しているが、更に効率よく除去出来るカラムの開発を旭メディカルと共同にて進めている。加えて、現在探索研究を進めているが、終了後には二重盲検試験を開始出来るよう準備する。まず $\alpha$ Sシード伝播モデルマウスを使って、マウスの血漿交換療法であるパラピオーシスの効果を検討する。

#### 4. 研究成果

(1)脂質異常と凝集体形成：PLA2G6 ノックアウトショウジョウバエに同じ NBIA に属する MPAN を過剰発現させると表現型が改善させることから、MPAN ショウジョウバエノックアウトモデルを作出して PLA2G6 との違いを検討した。また、PSAP 変異症例由来 iPSC を使って脂質組成解析を行い GM1 が低下し、GD3 が上昇していることを見出した。これはトランスゴルジネットワークの異常と考えられ、新しくゴルジストレスの概念を提唱した。脳病理を使った解析では、MS イメージング解析を行い、PD、MSA および正常群の脳組織における脂肪酸発現の差異について評価した。また、Live cell GCcase assay を行い GCcase 活性低下の有無を解析した。

(2)血中  $\alpha$ -Synuclein ( $\alpha$ S)シード検出法である IP/RT-QuIC の条件検討と改良にむけた開発を行っている。レヴィ小体型認知症(DLB)、パーキンソン病(PD)、多系統萎縮(MSA)における  $\alpha$ S シードの strain の違いを見出した。更に  $\alpha$ S シードの strain の違いで病変の拡がり方の時間的経過が、規定されていることをマウスインジェクションモデルで示すことが出来た。結果として血清由来  $\alpha$ S シードでは、MSA-p, MSA-c, PD の順に病変の拡がり方が速いことが判明した。

(3)疾患修飾療法の基盤の確立: 血中  $\alpha$ S シード除去を目的としてカラムを使った血漿交換療法を令和3年11月に開始し臨床症状の改善や進行の違いについて検討した。現在9例の探索研究をほぼ終了している。興味深いことに全例に起立性低血圧の改善が認められた。現在、臨床治験のためのプロトコルシート作成とPMDA相談準備を進めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takeshige-Amano Haruka, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Ogawa Takashi, Shindo Atsuhiko, Uchida Wataru, Sako Wataru, Saiki Shinji, Shimo Yasushi, Oyama Genko, Umemura Atsushi, Ito Masanobu, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 457
2. 論文標題 Free-water diffusion magnetic resonance imaging under selegiline treatment in Parkinson's disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 122883 ~ 122883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2024.122883	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 Miyamoto Kengo, Saiki Shinji, Matsumoto Hiroataka, Suzuki Ayami, Yamashita Yuri, Iseki Tatou, Ueno Shin Ichi, Shiina Kenta, Kataura Tetsushi, Kamagata Koji, Imamichi Yoko, Sasazawa Yukiko, Fujimaki Motoki, Akamatsu Wado, Hattori Nobutaka	4. 巻 93
2. 論文標題 Systemic Metabolic Alteration Dependent on the Thyroid Liver Axis in Early <sc>PD</sc>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 303 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.26510	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 Sasazawa Yukiko, Hattori Nobutaka, Saiki Shinji	4. 巻 45
2. 論文標題 JNK interacting protein 4 is a central molecule for lysosomal retrograde trafficking	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BioEssays	6. 最初と最後の頁 e2300052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bies.202300052	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 Okuzumi A, Hatano T, Matsumoto G, Nojiri S, Ueno SI, Imamichi-T Y, Kimura H, Kakuta S, Kondo A, Fukuhara T, Li Y, Funayama M, Saiki S, Taniguchi D, Tsunemi T, McIntyre D, Gerardy JJ, Mittelbronn M, Kruger R, Uchiyama Y, Nukina N, Hattori N	4. 巻 29
2. 論文標題 Propagative -synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 1448 ~ 1455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-023-02358-9	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 Matsushita Shoko, Noda Kazuhiko, Hara Shuta, Aisu Jumpei, Hayashi Aki, Ikake Hiroki, Shimizu Shigeru, Tanigawa Minoru, Ukiya Motohiko, Nishimura Katsushi, Nishina Atsuyoshi, Suzuki Yusuke	4. 巻 38
2. 論文標題 Rapid removal of detergent in glycolipids using ionic liquids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1115 ~ 1121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s44211-022-00139-x	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 Imamura Yukio, Okuzumi Ayami, Yoshinaga Saki, Hiyama Akiko, Furukawa Yoshiaki, Miyasaka Tomohiro, Hattori Nobutaka, Nukina Nobuyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Quantum-dot-labeled synuclein seed assay identifies drugs modulating the experimental prion-like transmission	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03590-8	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 Noda Sachiko, Sato Shigeto, Fukuda Takahiro, Ueno Shinichi, Tada Norihiro, Hattori Nobutaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Impaired mitochondrial accumulation and Lewy pathology in neuron-specific FBX07-deficient mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-022-00936-5	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 Nishioka Kenya, Imai Yuzuru, Yoshino Hiroyo, Li Yuanzhe, Funayama Manabu, Hattori Nobutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical Manifestations and Molecular Backgrounds of Parkinson's Disease Regarding Genes Identified From Familial and Population Studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 764917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.764917	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 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 -

1. 著者名 Sasazawa Yukiko, Souma Sanae, Furuya Norihiko, Miura Yoshiki, Kazuno Saiko, Kakuta Soichiro, Suzuki Ayami, Hashimoto Ryota, Hirawake Mogi Hiroko, Date Yuki, Imoto Masaya, Ueno Takashi, Kataura Tetsushi, Korolchuk Viktor I, Tsunemi Taiji, Hattori Nobutaka, Saiki Shinji	4. 巻 41
2. 論文標題 Oxidative stress induced phosphorylation of JIP4 regulates lysosomal positioning in coordination with TRPML1 and ALG2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e111476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022111476	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 Ikeda Aya, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Neurodegeneration-associated mitochondrial proteins, CHCHD2 and CHCHD10- what distinguishes the two?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 996061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.996061	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 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 Daïda Kensuke, Nishioka Yosuke, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Funayama Manabu, Hattori Nobutaka, Nishioka Kenya	4. 巻 26
2. 論文標題 A complex form of hereditary spastic paraplegia harboring a novel variant, p.W1515, in the SPG11 gene	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100391 ~ 100391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2021.100391	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 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, Kogo Yuki, Koebis Michinori, Ishida Takayuki, Suzuki Ippei, Tsuboi Yoshio, Nomoto Masahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 The Effects of Saffinamide Adjunct Therapy on Depression and Apathy in Patients With Parkinson's Disease: Post-hoc Analysis of a Japanese Phase 2/3 Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 752632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.752632	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 Yoshino Hiroyo, Li Yuanzhe, Nishioka Kenya, Daïda Kensuke, Hayashida Arisa, Ishiguro Yuta, Yamada Daisuke, Izawa Nana, Nishi Katsunori, Nishikawa Noriko, Oyama Genko, Hatano Taku, Nakamura Shinichiro, Yoritaka Asako, Motoi Yumiko, Funayama Manabu, Hattori Nobutaka	4. 巻 114
2. 論文標題 Genotype-phenotype correlation of Parkinson's disease with PRKN variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 117 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.014	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 Daida K, Nishioka K, Li Y, Yoshino H, Shimada T, Dougu N, Nakatsuji Y, Ohara S, Hashimoto T, Okiyama R, Yokochi F, Suzuki C, Tomiyama M, Kimura K, Ueda N, Tanaka F, Yamada H, Fujioka S, Tsuboi Y, Uozumi T, Takei T, Matsuzaki S, Shibasaki M, Funayama M, Hattori N, et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 PLA2G6 variants associated with the number of affected alleles in Parkinson's disease in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 147.e1 ~ 147.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.004	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 Farrer Matthew J., Bardien Soraya, Hattori Nobutaka, Lesage Suzanne, Ross Owen A., Mellick George D., Kruger Rejko	4. 巻 12
2. 論文標題 Editorial: Celebrating the Diversity of Genetic Research to Dissect the Pathogenesis of Parkinson's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 648417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.648417	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 Hayashida A, Li Y, Yoshino H, Daida K, Ikeda A, Ogaki K, Fuse A, Mori A, Takanashi M, Nakahara T, Yoritaka A, Tomizawa Y, Furukawa Y, Kanai K, Nakayama Y, Ito H, Ogino M, Hattori Y, Hattori T, Ichinose Y, Takiyama Y, Saito T, Kimura T, Aizawa H, Mizuno Y, Kashihara K, Funayama M, Nishioka K, Hattori N, et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 The identified clinical features of Parkinson's disease in homo-, heterozygous and digenic variants of PINK1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 146.e1 ~ 146.e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.017	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 Ishiguro Mayu, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Daida Kensuke, Ishiguro Yuta, Oyama Genko, Saiki Shinji, Funayama Manabu, Hattori Nobutaka, Nishioka Kenya	4. 巻 84
2. 論文標題 Clinical manifestations of Parkinson's disease harboring VPS35 retromer complex component p.D620N with long-term follow-up	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 139 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.02.014	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 Uehara Yuya, Ueno Shin-Ichi, Amano-Takeshige Haruka, Suzuki Shuji, Imamichi Yoko, Fujimaki Motoki, Ota Noriyasu, Murase Takatoshi, Inoue Takayoshi, Saiki Shinji, Hattori Nobutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Non-invasive diagnostic tool for Parkinson's disease by sebum RNA profile with machine learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98423-9	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 Shojima Yuri, Ogata Jun, Tsunemi Taiji, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka	4. 巻 2322
2. 論文標題 Measurement of GCCase Activity in Cultured Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 47 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1495-2_5	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 Matsushita Shoko, Hasegawa Takuma, Hiraoka Marina, Hayashi Aki, Suzuki Yusuke	4. 巻 37
2. 論文標題 TLC-based MS Imaging Analysis of Glycosphingolipids and Glycerin Fatty Acid Esters after 1,2-Dichloroethane Washing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.21C009	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 Matsushita Shoko, Hasegawa Takuma, Hiraoka Marina, Hayashi Aki, Suzuki Yusuke	4. 巻 37
2. 論文標題 TLC-based MS Imaging Analysis of Glycosphingolipids and Glycerin Fatty Acid Esters after 1,2-Dichloroethane Washing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.21C009	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31件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 服部信孝
2. 発表標題 シヌクレイノパチーに対する疾患修飾薬の現状と未来、教育講演
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上野真一、波田野 琢、奥住文美、斉木臣二、小田吉哉、服部信孝
2. 発表標題 A-synuclein aggregation and proteomics in Parkinson's disease and Multiple system atrophy, ポスター
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥住文美、波田野 琢、松本 弦、貫名信行、服部信孝
2. 発表標題 Reproducibility of serum alpha-synuclein seed detection method、優秀ポスター賞
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王子 悠、服部信孝
2. 発表標題 パーキンソン病のトリガーは何か？ 創薬を目指した遺伝性パーキンソン病からのアプローチ、ホットトピックス
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 波田野 琢、服部信孝
2. 発表標題 画像およびバイオマーカーを用いたパーキンソン病と非典型的パーキンソニズムの鑑別と病態理解、シンポジウム
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Toward the Era of Biological Biomarkers for Parkinson's Disease, Parallel Session 1. Biomarkers in Movement Disorders
3. 学会等名 The 4th International Conference of Korean Movement Disorder Society (ICKMDS), Korea（招待講演）（国際学会）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Emerging Biomarkers of Parkinson Disease, Session: Movement Disorders
3. 学会等名 The Fourth International Taiwanese Congress of Neurology (4th ITCN), Taiwan（招待講演）（国際学会）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Importance of Biomarkers in Sinucleinopathies and Their Applications
3. 学会等名 “Precision Medicine in Parkinson's Disease” Conference, Campus Belval in Luxembourg University（招待講演）（国際学会）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 服部信孝
2. 発表標題 パーキンソン病の病態解明に挑む - 分子レベルからAIまで . 大会長講演
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobutaka Hattori
2. 発表標題 C. David Marsden Lecture Award, Lecture Title; Challenge to Elucidate-the Pathomechanisms of Parkinson ' s Disease: From the Pathogenesis to Biomarkers, Presidential Lectures, Invited Lecture
3. 学会等名 International Congress of Parkinson ' s Disease and Movement Disorders, Madrid, Spain ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部信孝
2. 発表標題 パーキンソン病の疾患修飾療法の開発を目指してープレジジョンメディシンの重要性 . 特別講演 I
3. 学会等名 第40回日本神経治療学会学術集会、ホテルハマツ、2022年11月2日、郡山市 ( 招待講演 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori, Nobutaka
2. 発表標題 Importance of Biomarkers in Sinucleinopathies and Their Applications ” , “ Precision Medicine in Parkinson ' s Disease ” . Keynote 3: Speaker
3. 学会等名 Luxembourg University Conference, 26-27 January 2023, Campus Belval in Luxembourg University, Luxembourg ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥住文美、波田野琢、服部信孝、他
2. 発表標題 IP/RT-QuICによるシヌクレイノパチー疾患特異的血液アルファシヌクレインシードの検出
3. 学会等名 第119回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上野真一、波田野 琢、奥住文美、小田吉哉、服部信孝
2. 発表標題 Correlation between serum $\alpha$ -synuclein aggregation and proteomics in Parkinson's disease. ポスター(英語)
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井本正哉、北浦哲志、笹澤有紀子、斉木臣二、服部信孝
2. 発表標題 BRUP-1, a bilirubin modulator, showed neuroprotective activity. ポスター(英語)
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥住文美、波田野 琢、松本 弦、貫名信行、服部信孝
2. 発表標題 Identification of seral disease-specific alpha-synuclein seeds using IP-RT-QuIC. 口演
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井本正哉
2. 発表標題 神経変性に対する創薬研究
3. 学会等名 第30回日本Cell Death学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下島健太郎、王子 悠、若盛 亮、野中里沙、石川景一、上野真一、奥住文美、波田野 琢、赤松和土、服部信孝
2. 発表標題 PARK24プロサポシン遺伝子変異のiPSCドパミン神経細胞におけるCOMTの増加（ポスター(英語)）
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若盛 亮、王子 悠、波田野 琢、下島健太郎、奥住文美、上野真一、野中里紗、石川景一、赤松和土、服部信孝
2. 発表標題 PD-linked prosaposin gene mutation affects intracellular trafficking and secretion of prosaposin. ポスター(英語)
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王子 悠、波田野 琢、池田和貴、野中里紗、石川景一、若盛 亮、下島健太郎、上野真一、奥住文美、赤松和土、服部信孝
2. 発表標題 Decrease of GM1 ganglioside and LAMP2 in PARK24-linked prosaposin gene mutation. 口演
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 波田野琢、服部信孝
2. 発表標題 遺伝子からアプローチするパーキンソン病の病態解明. プレナリーセッション
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥住文美、波田野琢、松本弦、貫名信行、服部信孝
2. 発表標題 IP/RT-QuICによるシヌクレノパチー疾患特異的血液アルファシヌクレインシードの検出. ポスター
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上野真一、波田野琢、奥住文美、小田吉哉、服部信孝
2. 発表標題 パーキンソン病における血中 $\alpha$ -シヌクレインとプロテオミクスの検出. ポスター
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王子悠、下島健太郎、野中里紗、若盛亮、石川景一、波田野琢、赤松和土、服部信孝
2. 発表標題 プロサポシン遺伝子変異によりゴルジ異常の検討. ポスター
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王子 悠、波田野 琢、上野真一、舩山 学、石川景一、奥住文美、野田幸子、佐藤栄人、李 元哲、日野知子[高井]、角田宗一郎、常深泰司、吉野浩代、西岡健弥、内山安男、赤松和土、Wu Yih-Ru、松田純子、服部信孝
2. 発表標題 脂質代謝異常と シヌクレイン凝集 (シンポジウム)
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hattori N
2. 発表標題 Therapeutics and treatments targeting mitochondria in PD
3. 学会等名 5th Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (The 5th TIC-PDMD), Jan 16-18, 2021, Taipei (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉木臣二
2. 発表標題 バイオマーカー、パーキンソン病の血液成分におけるオミックス解析について (教育講演)
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 常深泰司、石黒雄太、鎧坂朝子、服部信孝
2. 発表標題 Altered exosome levels affect alpha synuclein accumulation and propagation in brains、口演
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会、2021年5月21日、国立京都国際会館、京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 波田野 琢、王子 悠、森 聡生、服部信孝
2. 発表標題 脂質代謝異常と シヌクレイン凝集 Selective vulnerability of alpha-synuclein-related neurodegeneration -beyond proteinopathy and propagation、シンポジウム
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会、2021年5月19日、国立京都国際会館、京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥住文美、波田野 琢、貫名信行、服部信孝
2. 発表標題 Structure and propagation of aggregated proteins、Neuroscience Frontier Symposium、シンポジウム
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会、2021年5月21日、国立京都国際会館、京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥住文美、波田野 琢、貫名信行、服部信孝
2. 発表標題 Structure and propagation of aggregated proteins、Neuroscience Frontier Symposium、シンポジウム
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会、2021年5月21日、国立京都国際会館、京都
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Sasazawa Y, Hattori N, Saiki S	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Academic Press Book-Elsevier, UK	5. 総ページ数 356
3. 書名 Development of autophagy enhancers for Parkinson 's disease(pp305-320), Autophagy Dysfunction in Alzheimer's Disease and Dementia	

1. 著者名 服部信孝	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 224
3. 書名 順天堂大脳神経内科ではこうしている 最新 パーキンソン病診療【電子版付】	

〔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	斉木 臣二  (Saiki Shinji)  (00339996)	筑波大学・医学医療系・教授   (12102)	
研究分担者	鈴木 佑典  (Suzuki Yusuke)  (20586755)	日本大学・理工学部・准教授   (32665)	
研究分担者	井本 正哉  (Imoto Masaya)  (60213253)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任教授   (32620)	
研究分担者	波田野 琢  (Hatano Taku)  (60338390)	順天堂大学・大学院医学研究科・准教授   (32620)	
研究分担者	谷口 大祐  (Taniguchi Daisuke)  (70908946)	順天堂大学・医学部・助手   (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
---------	---------