

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390232

研究課題名(和文) 低分子化合物スクリーニングによるパーキンソン病治療薬開発

研究課題名(英文) Identification of small molecules that down-regulate alpha-synuclein transcription

研究代表者

高橋 良輔 (TAKAHASHI, RYOSUKE)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90216771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：  $\alpha$ -synuclein( $\alpha$ -syn)の産生を低下させる低分子化合物のスクリーニングのため、 $\alpha$ -syn 遺伝子及び発現調節領域を含むBACに分泌性ルシフェラーゼカセットを挿入したコンストラクトを作製し、これを安定発現するSH-SY5Yを作製した。この細胞を用い主にFDA承認済みの化合物ライブラリーからスクリーニングを行い、 $\alpha$ -synの発現を低下させる化合物を複数得た。またその作用機序の一部を明らかにした。  
化合物の有用性の検証のためパーキンソン病を再現するモデル動物として  $\alpha$ -syn Tgマウスに対して酸化ストレスを遺伝的に負荷した新しいモデルマウスの樹立を試みた。

研究成果の概要(英文)： To identify the small molecules that down-regulate alpha-synuclein (alpha-syn), we employed BAC clone that contains the alpha-syn genes and its expression regulatory regions, and inserted the secretory luciferase into this BAC clone. Next, we generated the stable SH-SY5Y cells that express the construct. By using these cell lines, we screened the FDA-approved small molecules and found the several hit molecules that down-regulate alpha-syn. We also revealed one of the molecular mechanism of alpha-syn down-regulation by these molecules. Finally, we tried to generate symptomatic PD mice models to verify the in vivo efficacy of these molecules. We created alpha-syn transgenic mice crossed with transgenic mice that increase oxidative stress in neurons. These mice showed protease K-resistant alpha-syn aggregation that recapitulate some of PD features. Now we tried to administrate and confirm the efficacy of these drugs in newly created PD mice model.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード： $\alpha$ -シヌクレイン HTS パーキンソン病 疾患モデルマウス

### 1. 研究開始当初の背景

-シヌクレイン( $\alpha$ -syn)はパーキンソン病(PD)の病理学的な指標であるレビー小体の主要構成成分として知られており、また家族性PDの責任遺伝子でもある。加えてgenome-wide association study (GWAS)の解析から、 $\alpha$ -syn 遺伝子がPDのリスクファクターとなることが同定されている(Satake et al, Nat. Genet., 2009)。以上から $\alpha$ -synは変異や重複による質的・量的な変化を介して家族性PDの原因となるだけでなく、一塩基多型による転写・発現量の軽微な増加を介して孤発性PDの発症に重要な役割を果たしていると考えられる。(2) PDのモデル生物の確立を企図し、 $\alpha$ -synを発現する様々なモデルマウスが作製されている。しかし、ヒトの孤発性PDを反映するモデルマウスはこれまでに存在せず、PD発症の病態解明の大きな障害となっている。

### 2. 研究の目的

(1)  $\alpha$ -synの発現量の低下がPDの発症の抑制あるいは予防に繋がると考え、 $\alpha$ -synの発現を低下させる低分子化合物の探索を行い、PDの治療薬候補化合物の選抜を行う。

(2) 治療薬候補化合物の*in vivo*での効果を検証するため、PDの病理や病態を反映する孤発性PDのモデルマウスを作製する。

### 3. 研究の方法

(1)  $\alpha$ -synの遺伝子及び発現調節領域を含むBAC (Bacterial artificial chromosome)の開始コドンの後に分泌性のルシフェラーゼカセットを挿入し、 $\alpha$ -synの発現をルシフェラーゼ活性でモニターできるコンストラクトを作製した。このコンストラクトを安定発現するSH-SY5Y細胞を樹立した後、この細胞に低分子化合物ライブラリーを添加してHTS(High Through-put Screening)を行い $\alpha$ -synの発現を低下させる化合物をスクリーニングした。得られた化合物について、2次・3次スクリーニングを行い $\alpha$ -synの発現低下を検証した後、それぞれの化合物の作用点を検討した。

(2)  $\alpha$ -synの遺伝子及び発現調節領域を含む約190kbのBACを発現するトランスジェニック(Tg)マウスを作製した。このマウスに対し、神経細胞内で反応性に富んだ鉄( $Fe^{2+}$ )が増加し酸化ストレスが増加するマウス(酸化ストレスマウス)を交配することで、PD発症の遺伝的要因( $\alpha$ -synの増加)と環境要因(酸化ストレスの増加)を合わせ持った孤発性PDのモデルTgマウスを作製した。

### 4. 研究成果

(1) コンストラクトの作製  
我々は既に $\alpha$ -synの遺伝子及び発現調節領

域を含む約190kbのBACを有していた。そこで、相同組換え法により巨大遺伝子の改変を容易に行うことのできるRed/ET (Gene Bridge社)の技術を用い、分泌性のウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を $\alpha$ -syn遺伝子のATGの下流に挿入したコンストラクトを作製した。このコンストラクトを発現する細胞では、 $\alpha$ -synの発現を分泌性のルシフェラーゼの活性でモニターできることが期待される。

### (2)細胞株の作製

(1)で作製したコンストラクトをヒト神経芽細胞株であるSH-SY5Y細胞にLipofection法及びエレクトロポレーション法でトランスフェクトし、安定的に上記コンストラクトを発現する細胞株( $\alpha$ -syn-Luc細胞)を樹立した。この細胞では、分泌性ルシフェラーゼの活性を有することを確認した(図1)。また $\alpha$ -synの翻訳を抑制するという既報のあるスロロファンチジンの添加によりルシフェラーゼ活性は低下した。

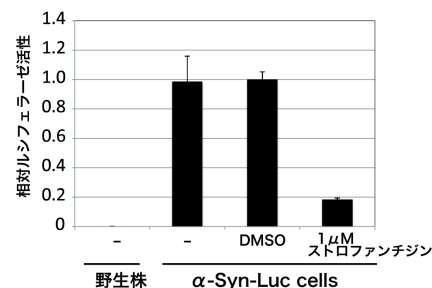


図 1

(3) 低分子化合物の1次スクリーニング  
約2600種類の低分子化合物ライブラリー(主にFDA承認の低分子化合物、及び作用点が既知の化合物ライブラリー)を用いて、 $\alpha$ -syn-Luc細胞に対し平均約25 μMで網羅的に低分子化合物を暴露させHTSを行った。低分子化合物が細胞に毒性を与える可能性を考慮し、ルシフェラーゼの活性と同時に細胞生存(毒性)率をWST-8の活性を指標に測定した。その結果、細胞生存活性に大きな影響を与えないがルシフェラーゼの活性を低下させる化合物を約80個同定した。

(4) 候補化合物の同定: 2次スクリーニング  
(3)で得られた化合物が真にルシフェラーゼの活性を低下させるかを確認する目的で、2次スクリーニングを行った。薬剤を0.02~20 μMまで段階的に希釈して細胞に添加し、ルシフェラーゼ活性の低下の濃度依存性、また細胞の生存への影響を観察した。その結果、濃度依存性が観察されたのは約25化合物であった。

(5) 化合物の作用の評価: 3次スクリーニング

(4)で得られた化合物について、野生型の SH-SY5Y 細胞を用いてウエスタンブロット及び RT-PCR 法により内在性の  $\alpha$ -syn の発現を低下させるかを確認した。その結果、化合物 X と Y が両方の方法で内在性の  $\alpha$ -syn の発現を低下させた(図 2: ウエスタンブロット)。

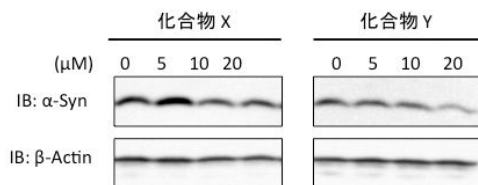


図 2

化合物 X と Y はある転写因子の制御に関わる可能性が示唆されていた。そこで、この転写因子のノックダウンにより発現が低下するかを確認したところ、preliminary なデータであるが、発現の低下がウエスタンブロット及び RT-PCR 法により確認された。これらのことから、この転写因子を介して  $\alpha$ -syn の発現が制御されている可能性が示唆された。現在、この転写因子の関与メカニズムを詳細に検討するとともに、これらが  $\alpha$ -syn の発現低下に関与するリード化合物である可能性を考え、この転写因子の制御に関連する低分子のスクリーニングを継続して行っている。また、下記の孤発性 PD モデルマウスへの投与実験も投与方法や濃度などを中心に検討している。

#### (6) $\alpha$ -syn の BAC Tg マウスの作成

前述した  $\alpha$ -syn の遺伝子及び発現調節領域を含む約 190kb の BAC をマウス受精卵にインジェクションし、この BAC を 4~6 コピー持つ Tg マウスを作製した(BAC-SNCA Tg マウス)。このマウスでは、ドパミン代謝や線条体における TH, VMAT 等のタンパク質に変化は観察されなかったものの、DAT や SERT が増加していた。また加齢と共に不安行動の低下が観察され、PD の一部の表現型を反映する可能性が示唆された(文献 10)。

#### (7) PD モデルマウスの作製

(6)で作製したマウスが目立った孤発性 PD を反映する表現型を示さなかったことから、さらなる PD の発症要因を負荷することで孤発性 PD を再現できるのではないかと考えた。そこで、神経細胞内に  $Fe^{2+}$ が増加し、酸化ストレスが増加するマウス(酸化ストレスマウス、論文未発表)を入手し、遺伝的要因( $\alpha$ -syn の増加)と環境要因(酸化ストレスの増加)を組み合わせるような交配を行うことで、孤発性 PD のモデルマウスが作製できるのではないかと考え、交配を行った。孤発性 PD と同じく加齢に伴い表現型が悪化すると考え、いくつかの月齢経過ポイントを設定し、

以下の解析を行った。

#### (8) 作製したマウスの行動解析

当初、BAC-SNCA-Tg(+/-)x 酸化ストレス交配マウス及び、BAC-SNCA-Tg(+/+ )x 酸化ストレス交配マウスを作製し、15-18 ヶ月齢で網羅的な行動解析のバッテリーを行ったが、野生型マウスよりも有意に異常が観察された行動は見いだせなかった。しかしその後、BAC-SNCA-Tg(+/+ )x 酸化ストレスマウスに絞り、9-12 ヶ月齢で解析を行った結果、オープンフィールドテストで野生型マウスよりも新規環境下での行動量の低下が観察され、孤発性 PD における運動機能の低下を反映する可能性が示唆された。

#### (9) 作製したマウスの病理学・生化学的解析

さらに作製した BAC-SNCA-Tg(+/+ )x 酸化ストレス交配マウスに関して、12 ヶ月齢で  $\alpha$ -syn 代謝を観察したところ、黒質や皮質などで Protease K 耐性のある凝集した  $\alpha$ -syn が観察された。さらに生化学的解析により界面活性剤に不溶となる  $\alpha$ -syn が黒質や線条体などで増加していることを示す結果を得た。これらの結果から、少なくとも PD の一部の病理を反映したモデルマウスとなるのではないかと考えられた。現在、線条体のドパミン代謝に注目してさらに生化学的解析を進め、孤発性 PD のどのような部分まで再現できているか、観察を続けている。さらにこれらのマウスに同定したヒット化合物(FDA 承認化合物)を投与し、これらの PD に関連した生化学的・病理学的異常が改善するかどうかを検討する予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

<2014 年> 全て査読あり

1. Ansai S, Inohaya K, Yoshiura Y, Manfred S, Uemura N, Takahashi R, Kinoshita, M. Design, evaluation and screening methods for efficient targeted mutagenesis with TALENs in medaka. Dev. Growth Differ. 2014; 56:98-107.

<2013 年> 全て査読あり

2. Matsui H, Uemura N, Yamakado H, Takeda S, Takahashi R. Exploring the Pathogenetic Mechanisms underlying Parkinson's Disease in Medaka Fish. J Parkinsons, in press 2013  
3. Ozawa K, Komatsubara AT, Nishimura Y, Sawada T, Kawafune H, Tsumoto H, Tsuji Y, Zhao J, Kyotani Y, Tanaka T, Takahashi R, Yoshizumi M. S-nitrosylation regulates mitochondrial quality control via activation of parkin. Sci Rep. 2013; 3: 2202.

4. Nuber S, Harmuth F, Kohl Z, Adame A, Trejo M, Schönig K, Zimmermann F, Bauer C, Casadei N, Giel C, Calaminus C, Pichler BJ, Jensen PH, Müller CP, Amato D, Kornhuber J, Teismann P, Yamakado H, Takahashi R, Winkler J, Masliah E, Riess O. A progressive dopaminergic phenotype associated with neurotoxic conversion of  $\alpha$ -synuclein in BAC-transgenic rats. *Brain* 2013; 136:412-32.
5. Ansai S, Sakuma T, Yamamoto T, Ariga H, Uemura N, Takahashi R, Kinoshita M. Efficient targeted mutagenesis in medaka using custom-designed transcription activator-like effector nucleases. *Genetics*. 2013; 193:739-49.
6. Matsui H, Gavinio R, Asano T, Uemura N, Ito H, Taniguchi Y, Kobayashi Y, Maki T, Shen J, Takeda S, Uemura K, Yamakado H, Takahashi R. PINK1 and Parkin complementarily protect dopaminergic neurons in vertebrates. *Hum Mol Genet*. 2013; 22:2423-34.
7. Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H. Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular  $\alpha$  and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell* 2013; 12:487-96.
8. Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, Hattori N, Takahashi R. ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons. *FEBS Lett*. 2013; 587:1316-25.
9. Wu Z, Sawada T, Shiba K, Liu S, Kanao T, Takahashi R, Hattori N, Imai Y, Lu B. Tricornered/NDR kinase signaling mediates PINK1-directed mitochondrial quality control and tissue maintenance. *Genes Dev*. 2013; 27:157-62.
- <2012年> 全て査読あり
10. Yamakado H, Moriwaki Y, Yamasaki N, Miyakawa T, Kurisu J, Uemura K, Inoue H, Takahashi M, Takahashi R.  $\alpha$ -synuclein BAC transgenic mice as a model for Parkinson's disease manifested decreased anxiety-like behavior and hyperlocomotion. *Neurosci Res*. 2012; 73:173-7.
11. Yeo CW, Ng FS, Chai C, Tan JM, Koh GR, Chong YK, Koh LW, Foong CS, Sandanaraj E, Holbrook JD, Ang BT, Takahashi R, Tang C, Lim KL. Parkin pathway activation mitigates glioma cell proliferation and predicts patient survival. *Cancer Res*. 2012; 72:2543-2253.
12. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MC, Gage FH, Yamanaka S, Inoue H. Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Sci Transl Med*. 2012; 4:145ra104.
13. Liu S, Sawada T, Lee S, Yu W, Silverio G, Alapatt P, Millan I, Shen A, Saxton W, Kanao T, Takahashi R, Hattori N, Imai Y, Lu B. Parkinson's Disease-Associated Kinase PINK1 Regulates Miro Protein Level and Axonal Transport of Mitochondria. *PLoS Genet*. 2012; 8(3):e1002537.
14. Kanao T, Sawada T, Davies SA, Ichinose H, Hasegawa K, Takahashi R, Hattori N, Imai Y. The Nitric Oxide-Cyclic GMP Pathway Regulates FoxO and Alters Dopaminergic Neuron Survival in Drosophila. *PLoS One*. 2012; 7 (2):e30958.
15. Takeuchi H, Iba M, Inoue H, Higuchi M, Takao K, Tsukita K, Karatsu Y, Kuroda Y, Sako W, Goto S, Sawada T, Uchida D, Izumi Y, Takahashi T, Kagawa N, Matsumoto M, Matsumoto M, Takahashi R, Kaji R, Mitsui T. Parkin interacts with Klok1 for mitochondrial import and maintenance of membrane potential. *Hum Mol Genet*. 2012; 21:991-1003.
- <2011年度> 全て査読あり
16. Egawa N, Yamamoto K, Inoue H, Hikawa R, Nishi K, Mori K, Takahashi R. The endoplasmic reticulum stress sensor, ATF6, protects against neurotoxin-induced dopaminergic neuronal death. *J Biol Chem*. 2011; 286:7947-57.
17. Murakami G, Inoue H, Tsukita K, Asai Y, Amagai Y, Aiba K, Shimogawa H, Uesugi M, Nakatsuji N, Takahashi R. Chemical library screening identifies a small molecule that downregulates SOD1 transcription for drugs to treat amyotrophic lateral sclerosis. *J Biomol Screen*. 2011; 16:405-14.

[学会発表](計 34 件)

<国際招待講演>

1. Takahashi R: Exploring the molecular mechanism underlying Parkinson's disease with genetic medaka models., International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo. (2013.11.6)
2. Takahashi R: Neurodegeneration, molecular mechanism, Parkinson's disease, animal model, medaka, mouse., Swiss-Kyoto Symposium, Kyoto. (2013.11.22)
3. Takahashi R, H. Yamakado H, Gavinio R: CONGNITIVE AND PHYCHIATRIC FEATURES IN ANIMAL PD MODELS., 8<sup>th</sup> International Congress On Mental Dysfunction & Other Non-Motor Features In Parkinson 's Disease and Related Disorders, Inter Continental Berlin, Germany. (2012.5.4)

<国内招待講演>

1. 高橋良輔: パーキンソン病の分子病態、第 50 回 日本神経眼科学会総会、京都 (2012.11.16)
2. 高橋良輔: パーキンソン病の分子病態、第 8 回 Clinician-Scientist 育成セミナー、山口 (2012.3.7)
3. 高橋良輔: パーキンソン病のメダカモデル 神経疾患の克服に向けて、大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪大学(2012.3.1~2)
4. 高橋良輔: パーキンソン病の治療と研究の最近の進歩、第 122 回山口県医師会生涯研修セミナー 平成 23 年度第 3 回日本医師会生涯教育講座山口県特定疾患専門医師研修会、山口 (2011.11.27)
5. 高橋良輔: 遺伝性パーキンソン病、第 5 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、東京 (2011.10.6)
6. 高橋良輔: パーキンソン病遺伝子治療の是非、第 26 回日本大脳基底核研究会、東京 (2011.7.2)
7. Takahashi R: Molecular mechanisms underlying Parkin / PINK1-related Parkinson 's disease., International Symposium Parkinson Disease and Mitophagy, Tokyo. (2011.6.11)
8. 高橋良輔: 中枢神経疾患に対する細胞治療御展望と課題(オーバービュー) シンポジウム 23: 神経疾患に対する細胞治療の開発現状と展望、第 52 回日本神経学会学術大会、名古屋 (2011.5.20)

<学会発表>

1. Akizuki M, Yamashita H, Uemura K, Maruyama H, Kawakami H, Ito H, Takahashi R: Optineurin suppression causes neuronal cell death via NF- B pathway., 14th Asian & Oceanian congress of Neurology、マカオ (2014.3.2 - 5)
2. 浅野剛史、松井秀彰、Robert Gavinio、上村紀人、伊東秀文、谷口善仁、Jie Shen、

- 武田俊一、植村健吾、山門穂高、高橋良輔: PINK1 と Parkin は脊椎動物において相補的にミトコンドリアを保護する、第 3 6 回 日本分子生物学会、神戸 (2013.12.14)
3. Uemura N, Fujiwara-Ishikawa T, Kinoshita M, Koike M, Matsui H, Yamakado H, Uemura K, Uchiyama Y, Todo T, Takeda S, Takahashi R: Viable Gaucher's disease model of medaka fish completely deficient in glucocerebrosidase activity developed alpha-synuclein aggregation in the brain., Neuroscience 2013, San Diego (2013.11.10)
4. 浅野剛史、山門穂高、高橋良輔: マウスを用いたゾニサミドの作用機序の解析、第 7 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、東京 (2013.10.11)
5. 小芝泰、森実飛鳥、山門穂高、陣上直人、菊地哲広、土井大輔、皆川栄子、江川斉宏、井上治久、高橋淳、高橋良輔: 疾患特異的 iPS 細胞モデルによる LRRK2 変異パーキンソン病の研究、第 7 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、東京 (2013.10.10-12)
6. 浅野剛史、松井秀彰、Robert Gavinio、上村紀人、伊東秀文、谷口善仁、Jie Shen、武田俊一、植村健吾、山門穂高、高橋良輔: PINK1 と Parkin は脊椎動物において相補的にミトコンドリアを保護する、第 2 2 回 日本 Cell Death 学会学術集会、京都 (2013.7.19)
7. 秋月真由美、山下博文、植村健吾、丸山博文、川上秀史、伊東秀文、高橋良輔: NF- B 経路を介した Optineurin のノックダウンによる神経細胞死、第 2 2 回日本 Cell Death 学会、京都(2013.7.19)
8. 上村紀仁、石川智子、木下政人、小池正人、松井秀彰、山門穂高、植村健吾、内山安男、藤堂剛、武田俊一、高橋良輔: GBA ノックアウトメダカは脳にアルファシヌクレイン凝集体を形成する、第 2 2 回日本 Cell death 学会、京都 (2013.7.19)
9. 小芝泰、森実飛鳥、山門穂高、菊地哲広、皆川栄子、土井大輔、西村周泰江川斉宏、井上治久、高橋淳、高橋良輔: 疾患特異的 iPS 細胞モデルによる遺伝性パーキンソン病の研究、第 54 回日本神経学会学術総会、東京 (2013.5.29-6.1)
10. Yamakado H, Asano T, Takahashi R: Therapeutic approach to Parkinson's disease by modifying -synuclein expression., The MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney (2013. 6.17)
11. Uemura N, Fujiwara-Ishikawa T, Kinoshita M, Koike M, Matsui H, Yamakado H, Uemura K, Uchiyama Y, Todo T, Takeda S, Takahashi R: Viable Gaucher's disease model of medaka fish completely deficient in glucocerebrosidase activity developed alpha-synuclein aggregation in the brain, 17th international congress of

Parkinson's disease and movement disorders, Sydney (2013.6.20)

12. Uemura N, Fujiwara-Ishikawa T, Kinoshita M, Koike M, Matsui H, Yamakado H, Uemura K, Uchiyama Y, Todo T, Takeda S, Takahashi R: Viable Gaucher's disease model of medaka fish completely deficient in glucocerebrosidase activity developed alpha-synuclein aggregation in the brain., 日本神経科学学会、京都 (2013.6.22)

13. 秋月真由美、山下博文、植村健吾、丸山博文、川上秀史、伊東秀文、高橋良輔: NF-B経路を介したOptineurinのノックダウンによる神経細胞死、Neuro2013、京都 (2013.6.20)

14. 浅野剛史、山門穂高、高橋良輔: -Synuclein の発現量の調節を標的とするパーキンソン病治療薬剤のスクリーニング、Neuro2013、京都 (2013.6.20)

15. 小芝泰、森実飛鳥、山門穂高、菊地哲広、土井大輔、西村周泰、皆川栄子、江川斉宏、近藤孝之、井上治久、高橋淳、高橋良輔: 疾患特異的 iPS 細胞モデルによる遺伝性パーキンソン病の研究、第 3 6 回日本神経科学大会 京都 (2013.6.20-23)

16. 上村紀仁、石川智子、木下政人、小池正人、松井秀彰、山門穂高、植村健吾、内山安男、藤堂剛、武田俊一、高橋良輔: メダカを用いた GBA 変異とパーキンソン病の関連性の解析、日本神経学会、東京 (2013.5.31)

17. 澤田知世、高橋良輔: Regulation of the PINK1 signaling by mitochondrial protein PGAM5., Neuroscience 2012, ニューオーリンズ (2012.10.15)

18. 浅野剛史、山門穂高、高橋良輔: BAC テクノロジーを用いたパーキンソン病の治療薬候補の探索、第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都 (2012.10.13)

5. Sawada T, Liu S, Kanao T, Lu B, Hattori N, Takahashi R, Imai Y: PINK1 and Parkin regulate the mitochondrial transport machinery, 第 34 回 日本分子生物学会年会、横浜 (2011.12.14)

20. 上村紀仁、石川智子、藤堂 剛、高橋良輔: GBA 変異とパーキンソン病の関係、第 5 回 パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、東京 (2011.10.7)

21. Yamakado H, Moriwaki Y, Ymazaki N, Kurisu J, Miyagawa T, Uemura K, Inoue H, Takahashi R: Decreased anxiety-like behavior in alpha-synuclein BAC transgenic mice recapitulates early non-motor symptoms in Parkinson disease, The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society 201, Yokohama (2011.9.15)

22. Sawada T, Kanao T, Kobayashi Y, Takahashi R, Imai Y: The HECT-Type ubiquitin ligase Huwe1/Mule mediates the stability of PINK1, The 34th Annual

Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama (2011.9.17)

23. 澤田知世、金尾智子、小林芳人、高橋良輔、今井 譲: HECT 型ユビキチンリガーゼ Mule/Huwe1 による PINK1 安定性の調節、第 52 回日本神経学会学術大会、名古屋 (2011.5.18)

他

〔図書〕(計 1 件)

1. 守村敏史、高橋良輔、漆谷 真: ミスフォールド蛋白質による神経細胞死と治療戦略. MOOK 別冊「細胞死研究の今 - 疾患との関わり、創薬に向けてのアプローチ」メディカルドゥ, pp44 (2013)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~neurology/>

に業績等を記載

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 良輔 (TAKAHASHI, Ryosuke)

京都大学医学研究科 臨床神経学 教授

研究者番号: 90216771

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし