

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461263

研究課題名(和文)小胞輸送異常に着目したパーキンソン病の分子病態解析

研究課題名(英文)Zeroing in on aberrant membrane trafficking in molecular pathogenesis of Parkinson's disease

研究代表者

長谷川 隆文 (Hasegawa, Takafumi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：70361079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、PARK17家族性パーキンソン病(PD)原因遺伝子VPS35異常によるPD病態発症機序を明らかにする目的で細胞・動物モデルを用いた生化学的解析を行い、以下の事実を明らかにした。(1) 培養細胞におけるVPS35サイレンシングはCI-MPRの輸送異常を伴うレトロマー障害を来すのと同時に、(2) CTSDの成熟障害ならびにリソソーム内へのaSYN蓄積を誘発した。加えてヒト野生型aSYN TgハエにおけるハエVPS35サイレンシングにより、(3) ハエ脳内に不溶性aSYNが蓄積し、神経細胞内のaSYN陽性凝集体が増加すること、さらに(4) 複眼変性・加齢に伴う運動機能悪化を確認した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we first showed that the silencing of VPS35 in cultured cells caused a reduction in the distribution of CI-MPR and impaired the maturation of CTSD. Second, we found that the amount of pro-CTSD was substantially increased not only in the culture medium of the VPS35-deficient cells but also in the CSF from sporadic PD patients. Third, we demonstrated that silencing VPS35 impairs the maturation of CTSD, which occurs concomitant with a striking accumulation of SYN in lysosomes. Finally, we showed that the RNAi-mediated silencing of dVPS35 not only induced the accumulation of the insoluble SYN species in the brain but also exacerbated mild eye disorganization, as well as locomotor impairment in the flies expressing the human wt-SYN. Cumulatively, these data suggest that the retromer-dependent sorting machinery plays a role in SYN catabolism by modulating the intracellular processing and activation of CTSD and might thereby contribute to the pathogenesis of PD.

研究分野：病態医科学

キーワード：パーキンソン病 PARK17 VPS35 レトロマー エンドソーム カテプシンD アルファシヌクレイン ショウジョウバエモデル

1. 研究開始当初の背景

異常凝集タンパクの沈着を病理学的指標とする神経変性疾患において、凝集性タンパクがプリオンの様に細胞間を伝播する現象が示され注目を集めている。我々は異常タンパク伝播の背景にある膜輸送・小胞輸送系に早くから着目し、パーキンソン病 (PD) 患者脳内に蓄積する凝集化 シヌクレイン (aSYN) の吸収・分泌・分解に関与する細胞内小胞輸送経路を詳細に渡って明らかにしてきた。一方、これまでに判明した神経変性疾患の原因遺伝子の多くが、小胞輸送系の制御に関与していることが相次いで明らかとなってきた。PD を例に述べると、aSYN は ER-ゴルジ輸送系や神経伝達物質の放出に必要とされる SNARE 複合体の制御に関わっていることが示されている。また、若年性 PD 原因遺伝子である *parkin* および *DNAJC6* の異常はシナプスにおけるドパミン伝達を障害させる可能性が示唆されている。さらに最近同定された家族性 PD 遺伝子 *VPS35* はエンドソームからゴルジへの積荷輸送 (レトロマー) の構成因子であり (AJHG, 2011)、他の家族性 PD 遺伝子 (*LRRK2*, *RAB7L1*) 異常もレトロマー異常に関与することが示されている (Neuron, 2013)。これらの事実は、小胞輸送異常が遺伝性あるいは孤発性 PD 発症において重要な役割を有していることを示唆するばかりでなく、新たな治療標的となる可能性を示唆している。これまでの PD を対象とした病態研究は、凝集タンパクによる細胞毒性、ミトコンドリア障害、酸化ストレス、ER ストレス、タンパク分解系障害などの観点に立ったものが主であり、小胞輸送異常に着目した研究は少ないのが現状である。本研究は PD における神経変性過程を小胞輸送異常の観点から解明しようとする独創的な内容であり、神経変性疾患領域における新たな病態理解ならびに治療ターゲット開発に貢献出来ることが予想される。

2. 研究の目的

PD をはじめとする神経変性疾患の病変部位に蓄積する異常タンパクの分泌・吸収・分解には細胞内小胞輸送系が重要な役割を担っている。また別の観点からの研究からも、変性疾患の原因遺伝子の多くが小胞輸送系の制御に関与していることが相次いで判明している。これらの事実は、小胞輸送異常が遺伝性あるいは孤発性 PD 発症において重要な役割を有していることを示唆するばかりでなく、新たな治療標的となる可能性を示唆している。本研究では PARK17 家族性 PD 原因遺伝子として同定されたエンドソームからトランスゴルジ網への逆行輸送を司る *VPS35* に着目し、小胞輸送異常を背景とした PD の発症メカニズムを解析することを目的とする。

3. 研究の方法

VPS35 およびその他のタンパク複合体からなるレトロマーは、エンドソームからトランスゴルジ網 (TGN) への積荷タンパクの逆行性輸送を担う小胞輸送系マシナリーである。レトロマーの代表的な積荷タンパクとしては、マンノース 6 リン酸受容体 (MPR) が知られている。レトロマー機能が障害されると、MPR のエンドソームから TGN へのリサイクリングが抑制され、MPR 依存性にリソソームへソーティング・活性化されるカテプシン D (CTSD) の輸送・成熟障害が生じることが知られている。一方、CTSD は凝集 SYN のリソソーム分解に重要であることが知られている。これらを踏まえ、本研究では最近同定された発症機序未解明の PD 原因遺伝子 *VPS35* に着目し、小胞輸送異常を背景とした PD 発症メカニズムを解明することを目的とする。具体的には、レトロマー異常に起因したリソソーム中での aSYN 分解障害・蓄積、神経細胞傷害の可能性に着目し、培養細胞 (HEK293 細胞) を用いた生化学・免疫組織科学的解析を行う。*VPS35* は酵母から哺乳動物まで幅広く保存されており、ショウジョウバエにもそのホモログが存在する。そこで本研究では *VPS35* (*dVPS35*) RNAi ハエと、複眼および神経特異的 *elav* プロモーター下に aSYN を発現させたトランスジェニックバエを交配させることで (1) 複眼形態の病理学的評価 (実体顕微鏡・走査型電子顕微鏡による観察および免疫染色) を行うとともに、(2) climbing assay による運動症状の影響を評価する。

4. 研究成果

本研究では以下の事実を確認した。(1) HEK293 細胞による *VPS35* サイレncing はレトロマー障害を反映する CI-MPR 発現異常とともに CTSD の成熟障害を来した。(2) *VPS35* 欠損細胞ではリソソーム中において mature-CTSD 減少と同時に aSYN 蓄積を認めた。さらに、ヒト aSYN Tg ハエにおける内在性 *VPS35* のノックダウンにより、(3) ハエ脳内において界面活性剤不溶性 aSYN の凝集・蓄積とともに、(4) 複眼変性ならびに加齢に伴う運動機能低下が観察された。以上の結果を総括すると、レトロマー機構は、CTSD プロセシング・活性化の制御を介し、細胞内特にリソソームにおける aSYN 代謝・神経変性過程に寄与している可能性が推測された。

一方、*VPS35* ミスセンス変異が如何にしてレトロマー機能異常を誘発し、神経変性を引き起こすのか、そのメカニズムには不明な点が残されている。脳内 *VPS35* 発現量は PD 患者、アルツハイマー病患者・動物モデルで有意に減少していると報告されており、*VPS35* に関連する小胞輸送機構の障害とそれに引き続く神経変性は loss of function が原因である可能性が示唆されている。本研究で得られた結果では Vilarino-Guell らの既報告と同様、変異型 *VPS35* (D620N および P316S) と他のレトロマーのサブユニット (*VPS26*・

VPS29)との結合親和性は維持されており、VPS35変異はVPS26/29との複合体生成へ影響している可能性は低いと推定された。一方、酵母を用いた検討において、N末端のVPS26結合部位であるPRLYLモチーフにおける変異VPS35(p.R98W)過剰発現は、VPS26との結合を不安定化させ積荷タンパクのエンドソームへのソーティングやTGNへの回収を阻害するとの報告がある。同様にラットインスリンオマ細胞において、酵母のR98変異に相当するヒトR107W変異型VPS35を過剰発現させると、ゴルジ体より下流における小胞輸送障害が誘導される。さらに、ラットモデルにおいてD620N変異型VPS35を過剰発現すると、ドパミン神経細胞数が有意に減少したとの報告もある。これらの結果は、一部のVPS35変異はdominant-negative効果により細胞傷害性をもたらす可能性を示している。このことは、VPS35変異型D620N患者由来線維芽細胞を用いた検討において、レトロマー機構破綻が引き起こされたとの報告からも支持される。本研究においてもHEK293細胞を用い、D620NおよびP316S変異型VPS35過剰発現実験を行ったが、予想と反し野生型・変異型VPS35何れを過剰発現させた細胞においても、同程度にCI-MPR分布異常とCTSD成熟障害が誘導された。レトロマーが正常に機能するためには、各構成サブユニットのstoichiometryが重要であることが知られている。よって、野生型VPS35でも、過剰発現条件下ではレトロマー機能を抑制する可能性が示唆された。

CI-MPRは中枢神経系で豊富に発現し、aSYN分解を担うCTSDのリソソームソーティングに不可欠な分子である。実際、CTSDノックアウト動物モデルでは、脳内において不溶性aSYNの著しい蓄積が認められる。これまでの報告によるとaSYN分解にはユビキチン・プロテアソーム系とリソソーム・オートファジー系の両者が関与するとされてきたが、最近の知見では、後者がより積極的に関与しているとの説が有力である。このことは、孤発性PD患者脳の黒質神経細胞において、CTSD活性は正常コントロールの50%程度まで低下しているという結果や、先天的CTSD欠損症である成人型neuronal ceroid lipofuscinosis(NCL)をはじめとする各種リソソーム病患者においてもパーキンソンズムが認められるという事実からも支持される。CTSD欠損はオートファゴソームの最終分解を停滞させ、オートファジー系における基質タンパクの分解にも深く影響する。また、オートファジー制御因子として最近注目を集めているWASH complexが、エンドソーム膜上でレトロマー/VPS35と結合し、オートファジー実行に不可欠なATG9Aのオートファゴソームへの輸送を仲介する役割を担っていることも示されている。D620N変異型VPS35ではWASH complexとの結合が障害され、オートファジーを介した異常伸長ハンチンチンタンパクや

A53T変異型aSYN分解が抑制されることも最近報告されている。リソソーム・オートファジー系の破綻が、如何にして選択的なaSYN蓄積につながるのかに関しては複数の可能性が考えられる。一つ目としてシャペロン介在性オートファジーの関与が挙げられる。aSYNはCMA認識モチーフに相当するペントペプチド連続配列(KTKEG)を含んでおり、同配列がaSYNのリソソームへの移行・分解に必要不可欠であることが確認されている。他の可能性として、aSYNの選択的ユビキチン修飾が挙げられる。細胞質のaSYNはユビキチンE3リガーゼの一つであるNedd4の作用によりK63ポリユビキチン化され、後期エンドソーム/リソソームへ輸送・分解される。培養細胞において野生型Nedd4を過剰発現させると神経系組織のaSYN蓄積が減少し、ハエ・ラットモデルにおいて神経変性と運動機能障害が軽減されることが判っている。この結果はN-aryl benzimidazole(NAB)誘導体によるaSYN毒性の抑制が、酵母のNedd4ホモログであるRsp5を介したものであることから支持される。

本研究では世界に先駆けてVPS35欠損ヒトaSYN Tgハエモデルを作製し、VPS35/レトロマー機能がaSYN蓄積、神経変性ならびに運動症状発現を誘導することを示した。この結果はヒトaSYN発現ハエを用いた検討において、CTSD欠損がハエ網膜細胞の変性を増悪させたとの既報に合致するものと考えられる。dVPS35欠損ハエ脳において、Triton不溶性aSYNオリゴマーが増加する一方でTriton可溶性aSYNモノマーが減少していることを確認した。これは、CTSD欠損マウス脳において、不溶性aSYNオリゴマーの増加とともに可溶性aSYNが減少したという既報の結果と良く一致していた。CTSD欠損ハエでは網膜の空胞変性と菲薄化が加齢に伴い著しく進行するとの結果であったが、これと比較するとdVPS35欠損ヒトaSYN Tgハエの複眼変性は比較的軽度であった。またdVPS35欠損ハエは正常ハエと比較しても生存期間に有意な差がなかったが、dCTSDノックダウンハエの生存期間は明らかに短縮することが示されている。以上の結果より、CTSDの残存酵素活性と疾患の重症度の間には逆相関の関係があると推測され、dVPS35欠損ヒトaSYN TgハエではCTSD欠損モデルに比較し部分的な酵素活性低下に留まるため、より軽度なphenotypeを呈した可能性が考えられた。dVPS35欠損ヒトaSYN Tgハエにおける複眼変性や運動障害の詳細な発現機序は定かでないものの、過去の報告でも指摘されている通り、神経細胞内に蓄積した細胞毒性を有するaSYNオリゴマーが神経変性過程に影響していることが推定される。

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 22 件)

1. Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 372, 288-293, 2017 (査読有)
2. Nagayama H, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O, Takahashi T, Terashi H, Hamada S, Hasegawa T, Hatano T, Takahashi T, Baba Y, Sengoku R, Watanabe H, Inoue M, Kadowaki T, Kaneko S, Shimura H, Kubo SI. Anhedonia and its correlation with clinical aspects in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 372, 403-407, 2017 (査読有)
3. Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Kobayashi M, Tano O, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Hiraoka K, Mugikura S, Takase K, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, HArari H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. *In vivo* visualization of tau pathology using ¹⁸F-THK5351 PET in corticobasal syndrome. *Neurology* 87, 2309-2316, 2016 (査読有)
4. Oshima R, Hasegawa T, Tamai K, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kikuchi A, Baba T, Futatsugi A, Sato I, Satoh K, Takeda A, Aoki M, Tanaka N. ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. *Sci Rep* 6:24997, 2016 DOI: 10.1038/srep24997 (査読有)
5. Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Matsuda M, Inoue K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Taki Y, Mori E. On the utility of MIBG SPECT/CT in evaluating cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body diseases. *PLoS One* 11(4), e0152746, 2016 DOI: 10.1371/journal.pone.0152746(査読有)
6. Kubo SI, Hamada S, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O, Takahashi T, Terashi H, Takahashi T, Hatano T, Hasegawa T, Baba Y, Sengoku R, Watanabe H, Kadowaki T, Inoue M, Kaneko S, Shimura H, Nagayama H. A Japanese multicenter survey characterizing pain in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 365, 162-166, 2016 (査読有)
7. Kikuchi A, Takeda A, Sugeno N, Miura E, Kato K, Hasegawa T, Baba T, Konno M, Oshima R, Watanuki S, Hiraoka K, Tashiro M, Aoki M. Brain Metabolic Changes of Cervical Dystonia with Spinocerebellar Ataxia Type 1 after Botulinum Toxin Therapy. *Intern Med* 55: 1919-1922, 2016 (査読有)
8. Miura E, Hasegawa T, Konno M, Suzuki M, Sugeno N, Fujikake N, Geisler S, Tabuchi M, Oshima R, Kikuchi A, Baba T, Wada K, Nagai Y, Takeda A, Aoki M. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of α -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a Drosophila model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 71:1-13, 2014 (査読有)
9. Shoji Y, Nishio Y, Baba T, Uchiyama M, Yokoi K, Ishioka T, Hosokai Y, Hirayama K, Fukuda H, Aoki M, Hasegawa T, Takeda A, Mori E. Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease. *PLoS One* 9:e110547, 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0110547(査読有)
10. Tsuboi H, Sugeno N, Tateyama M, Nakashima I, Hasegawa T, Kuroda, H, Kaneko K, Kobayashi M, Ishigaki A, Fujimori J, Aoki M. Retrospective analysis of Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome after the Great East Japan Earthquake. *Brain and Behavior* 4(4): 595-597, 2014 (査読有)
11. Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M and Takeda A. K63-linked ubiquitination by Nedd4-1 facilitates endosomal sequestration of internalized α -synuclein. *J Biol Chem* 289:18137-18151, 2014 (査読有)
12. 長谷川隆文 パーキンソン病と細胞内輸送 脳 21 Vol.19 No.4, 27-31, 2016(査読無)
13. 長谷川隆文 「ここまで進んだ! パーキンソン病治療 Up to date」特集 1:「パーキンソン病の基礎知識」 *BRAIN NURSING* 32, 82-86, 2016 (査読無)
14. 長谷川隆文 VII. 検査からみる神経疾患-神経疾患とエクソソーム *Clinical Neuroscience* 34, 1388-1390, 2016 (査読無)
15. 長谷川隆文 特集 認知症: シヌクレイン細胞間伝播を制御する小胞輸送機構 最新医学 71, 46-50, 2016 (査読無)
16. 菅野直人, 長谷川隆文 特集: パーキンソン病の治療-パーキンソン病の発症機序 *Current Therapy* 33, 14-19, 2015 (査読無)
17. 長谷川隆文 パーキンソン病診療 update 1. プリオン仮説 *Pharma Medica* 33, 9-13,

- 2015 (査読無)
18. 長谷川隆文 特集 パーキンソン病の最新情報: パーキンソン病の病態 日本医師会雑誌, 144, 1591-1595, 2015 (査読無)
 19. 宇川義一, 長谷川隆文, 前田哲也, 花島律子, 深谷親 パーキンソン病の現在と未来~ゾニサミドの作用を中心に考える *Pharma Medica* 33(4), 89-95, 2015 (査読無)
 20. 長谷川隆文 シヌクレイン細胞間伝播の分子機構 *Medical Science Digest* 40(1), 4-7, 2014 (査読無)
 21. 長谷川隆文 特集/高齢化社会で注意しておきたい神経内科の Common disease. IV. パーキンソン病 2. 新しいパーキンソン病治療薬による初期治療 日本内科学会雑誌, 103(8), 1862-1868, 2014 (査読無)
 22. 赤石哲也, 菊池昭夫, 長谷川隆文, 青木正志 DPP-4 阻害薬ほか薬剤による首下がり症候群 神経内科, 神経内科 81(1), 88, 2014 (査読無)
- [学会発表](計 27 件)
1. 長谷川隆文. 新しいパーキンソン病治療コンセプト: 薬剤による大脳基底核へのアプローチ~Neuroprotectionへの期待~ 大脳基底核サーキットにおける受容体とその役割. 第55回日本神経学会学術大会イブニングセミナー・福岡・福岡国際会議場, 2014/05/23
 2. Hasegawa T., Miura E., Konno M., Suzuki M., Sugeno N., Fujikake N., Geisler S., Tabuchi M., Oshima R., Kikuchi A., Baba T., Wada K., Nagai Y., Takeda A., and Aoki M. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of alpha-synuclein and exacerbates neurotoxicity in a drosophila model of Parkinson's disease. (一般発表), The 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders・ストックホルム(スウェーデン), 2014/06/09
 3. Hasegawa T. Vesicular trafficking defect in the pathogenesis of Parkinson's disease. (招待講演), 2014 ICME International Conference on Complex Medical Engineering・台北(台湾), 2014/06/27
 4. 長谷川隆文. 小胞輸送系とタンパク分解制御-神経変性疾患病態との関連. パーキンソン病治療シンポジウム仙台・仙台・ウェスティン仙台, 2014/07/09
 5. 長谷川隆文. シヌクレイノパチーの細胞間伝播メカニズム-細胞モデルでの検討- 7th Japanese Consortium for Age-related Neurodegenerative disorders (J-CAN)・東京・ベルサール八重洲, 2014/08/23
 6. 長谷川隆文. Vesicular trafficking in the pathogenesis of Parkinson's disease. 第37回日本神経科学大会・横浜・パシフィコ横浜, 2014/09/12
 7. 長谷川隆文. Retromer dysfunction as an emerging mechanism of Parkinson's Disease. 第37回日本神経科学大会・横浜・パシフィコ横浜, 2014/09/13
 8. 長谷川隆文. Alpha-synuclein-toxicity and its potential role in disease progression: Vesicular trafficking in the pathogenesis of Parkinson's disease. 第2回 Novartis PD symposium・東京・ウェスティンホテル東京, 2014/09/20
 9. Hasegawa T. Aberrant vesicular trafficking in Parkinson's disease. (招待講演), The 2nd East Asia German Alumni Symposia in Life Science・台北(台湾), 2014/10/18
 10. 長谷川隆文. 家族性パーキンソン病 PARK17の分子病態解析. 第12回神経科学研究会・東京・大日本住友製薬株式会社東京本社 10階ホール, 2014/10/25
 11. Hasegawa T., Oshima R., Takeda A., Takeda A., Tanaka N., Aoki M. Functional ESCRT machinery is required for the clearance of aggregate-prone proteins associated with neurodegenerative diseases. (一般発表), The 4th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress・パタヤ(タイ), 2014/11/28
 12. Hasegawa T. How does exogenous alpha-synuclein get access to the endogenous alpha-synuclein protein? (招待講演), 2015 MDS course Alpha-Synuclein: The Gateway to Parkinsonism・インスブルク(オーストリア), 2015/02/12
 13. 長谷川隆文. シヌクレイノパチー・パーキンソン病病態: シヌクレインプリオン仮説の基礎- シヌクレイン吸収・分泌のメカニズム. 第56回日本神経学会学術大会・新潟・朱鷺メッセ, 2015/05/20
 14. 長谷川隆文. PDにおけるDAの使い分け: 受容体プロファイルを踏まえた薬剤選択. 第56回日本神経学会学術大会・新潟・朱鷺メッセ, 2015/05/22
 15. 長谷川隆文. 大学病院が取り組む脳の病気. 東北大学病院 第12回市民公開講

- 座・仙台・仙台国際センター、2015/06/07
16. Hasegawa T., Sugeno N., Kikuchi A., Oshima R., Yoshida S., Takeda A., Aoki M. CSF derived exosomal microRNA profile in patients with Parkinson's disease. (一般発表), The 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders・サンディエゴ(米国), 2015/06/17
 17. 長谷川隆文. PDの新規治療ターゲット-異常タンパク伝播. 第45回新潟大学脳研究所 夏期セミナー・新潟・新潟大学脳研究所、2015/07/25
 18. Hasegawa T. Forebrain-specific knockdown of ESCRT-0/Hrs disrupts protein quality control and promotes ER stress-mediated neuronal cell death via apoptotic and necroptotic pathway. (特別講演), Brain Protein Aging and Dementia Control: 1st International Symposium・名古屋・名古屋大学野依学術記念館, 2015/10/10
 19. Hasegawa T., Oshima R., Tamai K., Takeda A., Tanaka N., Aoki M. Knockdown of ESCRT-0 disrupts protein quality control and promotes ER stress-mediated neuronal cell death. (一般発表), Neuroscience2015 Society for Neuroscience Annual Meeting・シカゴ(米国), 2015/10/18
 20. Hasegawa T., Oshima R., Tamai K., Takeda A., Tanaka N., Aoki M. Forebrain-specific knockout of ESCRT-0/Hrs disrupts protein quality control and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. (一般発表), The 5th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress・マニラ(フィリピン), 2016/03/13
 21. 長谷川隆文. MSAの治療実現のために、何が必要か?: MSAの病態修飾療法-課題と希望. 第57回日本神経学会学術大会・神戸・神戸コンベンションセンター、2016/05/18
 22. 長谷川隆文. Movement disorders update: Membrane trafficking and Parkinson's disease.第57回日本神経学会学術大会・神戸・神戸コンベンションセンター、2016/05/18
 23. Hasegawa T. Defect in membrane trafficking in Parkinson's disease. (特別講演), HIH and DZNE, Faculty of Medicine, University of Tübingen Research Seminar・チュービンゲン(ドイツ), 2016/06/18
 24. Hasegawa T., Oshima R., Tamai K., Takeda A., Tanaka N., Aoki M. ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. (一般発表), The 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders・ベルリン(ドイツ), 2016/06/21
 25. Hasegawa T. Membrane trafficking in neuronal maintenance and degeneration. (一般発表), Brain Protein Aging and Dementia Control: 1st International Workshop 2016・名古屋・名古屋大学鶴友会館, 2016/09/09
 26. 長谷川隆文. シヌクレイン 動物モデルと治療薬の展望: 異常タンパク伝播機構から考えるシヌクレイノパチー疾患修飾療法の展望. 第10回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS・京都・京都ホテルオークラ、2016/10/06
 27. 長谷川隆文. 異常タンパク伝播-分子病態から考えるパーキンソン病の新規治療戦略. 第8回新たな創薬パラダイムの創出・東京・秋葉原UDX、2017/01/13
- [図書](計2件)
1. 長谷川隆文 II. 本年の動向 7)シヌクレイノパチーの新たな病態仮説・治療ターゲット-異常タンパク伝播 Annual Review 神経 2016, p95-10, 中外医学社, 2016
 2. 長谷川隆文 3. 鑑別診断上問題となる主な疾患 パーキンソン病実践診療マニュアル p95-10, 中外医学社 2016
- [産業財産権]
出願状況(計0件)
取得状況(計0件)
- [その他]
なし
6. 研究組織
- (1)研究代表者
長谷川 隆文(Hasegawa, Takafumi)
東北大学・大学院・講師
研究者番号: 70361079
 - (2)研究分担者
なし
 - (3)連携研究者
永井 義隆(Nagai, Yoshitaka)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 60335354
 - (4)研究協力者
菅野 直人(Sugeno, Naoto)
東北大学・大学院・助教
研究者番号: 30509550