

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02540

研究課題名(和文) GBA遺伝子変異によるパーキンソン病発症機構の解明と治療法開発

研究課題名(英文) Unveiling the Pathological Mechanisms and Developing New Treatment of Parkinsons Disease Caused by GBA1 Mutations

研究代表者

高橋 良輔 (Takahashi, Ryosuke)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90216771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々が以前開発したGBA1欠損メダカに、CRISPR/Cas9にて作製したGBA2欠損、GBA3欠損メダカを交配し、表現型と脳構成脂質の変化を解析した。結論として、GBA1欠損による中枢神経病態にGBA2とGBA3は関与しないと考えたが、GBA1とGBA2が関与する新規コレステロール誘導体の代謝が明らかとなった。また、 α -syn BAC TgとGBA1ヘテロKO交配マウスの解析では、病理学的に加齢に伴う脳内リン酸化 α -synの蓄積と黒質緻密部ドパミン神経細胞の脱落を認め、生化学的解析によって見出されたミトコンドリア複合体Iの発現低下とグルコシルスフィンゴシンの蓄積が病態に関与していると考えた。

研究成果の概要(英文)：We generated GBA2 and GBA3 knockout medaka by CRISPR/Cas9 system and crossed them with GBA1 knockout medaka. The analysis of the double and triple knockout medaka revealed that neither GBA2 nor GBA3 contributes to the pathophysiology in the central nervous system of GBA1 knockout medaka. However, we revealed the novel roles of GBA1 and GBA2 on the metabolism of cholesterol derivatives. The analysis of α -syn BAC Tg;GBA+/- mice revealed accumulation of phosphorylated α -syn in their brains and dopaminergic neuronal loss in the substantia nigra in an age-dependent manner. The low expression of mitochondrial complex I and accumulation of glucosylsphingosine may be associated with their pathophysiology.

研究分野：臨床神経学

キーワード：パーキンソン病 シヌクレイン 脂質 GBA1 メダカ マウス

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) はドパミン神経の選択的変性と α -シヌクレイン (α -syn) を主要構成成分とするレヴィ小体の存在を特徴とする神経変性疾患である。 α -Syn は点変異や重複により遺伝性 PD を発症するのみならず、その発現量を上昇させる一塩基多型を介して孤発性 PD の遺伝的リスクとなるが、 α -syn は主にオートファジー・リソソーム (AL) 系で分解されることから、AL 系の障害が PD の発症に関わる可能性がある。

近年、ゴーシェ病 (GD) の原因遺伝子である GBA1 遺伝子のヘテロ接合型変異が、孤発性 PD の最も強力な遺伝的リスクであることが示された。日本人においてはそのオッズ比は 28 倍であり、PD 患者の 9.4% に GBA1 変異が認められている。GBA1 はリソソームに局在する酸性グルコシルセラミド (GlcCer) 分解酵素であり、この変異が AL 系に影響し、孤発性 PD 発症に極めて重要な遺伝的リスク因子となっていることが想定されている。

1-1) GBA1 変異 GD モデルメダカは、脂質代謝異常と α -syn の蓄積・スフェロイドを伴う神経変性を呈する

小型魚類のメダカは、全ゲノムが解読済で遺伝子改変が可能であり、飼育が容易・コストも安価であることなど実験動物として多くの利点を有する。これまでに我々は、Parkin と PINK1 の機能欠失メダカを作製し、この二重変異体が、加齢による運動障害、ドパミン神経の進行性かつ選択的脱落を示すことを報告する (Matsui H et al., *Hum Mol Genet.* 2013) など、メダカの PD モデル動物としての有用性を世界で初めて報告した。

最近、我々は GBA1 のホモ変異体 (GBA1-/-) メダカを作製に成功した。ヒトやマウスでは GBA1 活性を欠損すると生後間もなく致死となるが、GBA1-/-メダカは月単位で生存し病態の進行が観察可能であった (Uemura N et al., *PLoS Genet.* 2015)。3 ヶ月齢の時点でミクログリアの激しい浸潤、神経細胞内の α -syn や p62 の凝集体形成、リソソームの形態異常を認め、電子顕微鏡では軸索内にオートファゴソームの蓄積を伴うスフェロイド形成を認めた。さらに、我々は GBA1 がコレステロールへのグルコース転移酵素として働くことを報告し、その産物である β -コレステルイルグルコシド (β -GlcChol) の蓄積や特定の脂質 (Lipid X) の減少などの新規予備的知見も見出した。なお、 β -GlcChol の蓄積に関しては、小胞体やゴルジ体に局在する中性 GlcCer 分解酵素 (GBA2) の関与を想定しているが、最近 GBA1 欠損により GBA2 の発現が亢進し、その KO で GBA1 変異の表現型が rescue されるという興味深い報告もなされている (Mistry PK et al., *PNAS* 2014)。これらの結果から、GBA1-/-メダカは、脂質代謝異常を伴う AL 系の障害から α -syn の蓄積、さらには神経炎症・神経変性 (スフェロイド形成

を伴う軸索変性) に至るその過程を明らかにし、孤発性 PD 発症機序の解明に貢献できると期待される。

1-2) 哺乳類モデルにおける、GBA1 変異を用いたモデル作製と応用

病態を再現する哺乳類モデル動物がないことが、PD 研究の大きな障害である。これまでに我々は孤発性 PD モデルとなる、 α -syn を本来の発現部位に高発現させる α -syn BAC TG マウスを作製したが、不安の低下という行動異常を呈したのみであった。最近、GBA1 の活性低下が α -syn オリゴマーを安定化させ、これが GBA1 の細胞内輸送を阻害することで、さらなる GBA1 活性の低下という悪循環を招くという仮説が報告された。ここで、GBA1 KO マウスは致死性であるが、ヘテロ KO あるいは D409H ホモ接合体マウスは生存可能であり、 α -syn BAC TG マウスと GBA1 変異マウスの交配は、 α -syn の凝集を促進させ、孤発性 PD の発症モデルとなることが期待される。

2. 研究の目的

2-1) メダカ・マウスモデルを用いた PD 病態解明と治療法開発

上述した GBA1 欠損 GD メダカ、 α -syn BAC Tg と GBA1 変異交配マウスを用いて、脂質代謝異常を含めた GBA1 変異関連 PD の発症メカニズムを解明し新規治療標的分子を同定することを目的とする。研究対象脂質には、これまでに PD において病態への関与が報告されているスフィンゴ脂質に加え、関与が報告されていない新規脂質 (β -GlcChol や Lipid X) が含まれる。

2-2) 先制医療に向けた早期バイオマーカーの同定と薬剤開発のためのプラットフォームの開発

PD では診断の時点で既に黒質ドパミン細胞は 2-3 割に減少しており、早期診断に基づいた先制医療が必要である。メダカとマウス疾患モデルを用いて、脂質代謝の解析、マイクロアレイやプロテオミクスにおけるパスクレイ解析を始めとした網羅的解析により、発症前の生化学的早期バイオマーカーと疾患特異的ターゲット分子の同定を目指す。バイオマーカーは PD 患者の血液と髄液で検証を行い、疾患特異的ターゲット分子からは薬剤スクリーニングシステムを開発する。さらに、上記モデル動物を用いたヒット化合物・薬物の *in vivo* での検証までを見据えた研究を行う。

3. 研究の方法

3-1) GBA2 と GBA3 に着目した新規脂質代謝経路の解明と GBA1 欠損メダカにおける病態への関与の解明

これまでに、我々は GBA1 の新規脂質代謝機能として、 β -GlcChol 合成活性を持つことを報告した (Akiyama H et al., *Biochem*

Biophys Res Commun. 2013)。しかし、意外なことに、GBA1 欠損メダカ脳では、逆に -GlcChol の蓄積が見られ、これが GBA2 による -GlcChol の合成亢進であるとの仮説を立てた。また既報告では、非神経型 GD モデルマウスで GBA2 欠損により表現型が改善するとされている (Mistry PK et al., *PNAS* 2014)。以上の背景から、GBA2 欠損メダカを作製し、GBA1 欠損メダカと交配することにより、脳構成脂質と病態の変化を調べることとした。また、ヒトでは GBA1 の他に GBA2、細胞質に局在する中性 GlcCer 分解酵素 (GBA3) が存在するが、マウスは例外的に GBA3 を欠損している。メダカはヒトと同様に GBA3 も有しているため、GBA3 も GBA1 欠損時における脂質代謝の変化、また病態に関与している可能性を考え、GBA3 欠損メダカも併せて作製することとした。GBA2 欠損メダカと GBA3 欠損メダカは分担研究者の木下が CRISPR/Cas9 system にて作製した。また、脂質の解析は分担研究者の秋山が高速液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC/MS) を用いてスフィンゴ脂質と -GlcChol、Lipid X に関して定量的に行った。さらに、GBA1 欠損メダカ脳の解析から量的変化が同定された Lipid X の構造決定を試みた。Lipid X の存在を確認済みのラット脳を用いて精製および構造決定を行った。精製した Lipid X は、LC/MS および核磁気共鳴分光法によって構造を決定し、さらに LC/MS による定量を可能にするため、標準品を有機化学合成した。

3-2) -syn BAC Tg マウス / GBA1 ヘテロ KO の作製と表現型解析

-Syn BAC TG と GBA1 のヘテロ KO マウスの交配マウスを作製し、生存期間、病理学的解析、生化学的解析などの表現型解析を行った。同交配マウス脳の脂質の定量解析は分担研究者の秋山が行った。また、同交配マウス脳を用いたマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行った。

3-3) PD 患者血液と髄液を用いた脂質定量解析と疾患バイオマーカーの同定

スフィンゴ脂質と -GlcChol、Lipid X が PD 患者のバイオマーカーとなりうるかを検証するため、京大病院で採取した PD 患者血液と髄液を、分担研究者の秋山が脂質定量解析を行った。

4. 研究成果

4-1) GBA2 と GBA3 に着目した新規脂質代謝経路の解明と GBA1 欠損メダカにおける病態への関与の解明

まず、メダカ GBA2 をクローニングし、コーディングリージョンの塩基配列を決定した。メダカ GBA2 は 858 アミノ酸よりなる蛋白質であった。CRISPR/Cas9 system による遺伝子破壊は成功し、ホモ接合型変異体 (GBA2^{-/-}) 脳におけるメダカ GBA2 酵素活性

の欠失を認めた。またカスタムウサギポリクローナル抗体を作製し、ウェスタンブロッティングにて GBA2 蛋白発現の欠失が確認できた。GBA2^{-/-}メダカが生存可能で、少なくとも明らかな形態異常や泳ぎ方の異常を認めないことを確認した。交配により GBA1^{+/-}GBA2^{+/-}メダカを作製し、同変異体同士の交配により GBA1^{-/-}GBA2^{-/-}メダカを作製と解析を行った。しかし、生存期間、ドパミン/ノルアドレナリン神経細胞脱落の程度、脳内炎症性サイトカインの産生は、GBA1^{-/-}メダカと比較して改善は認められなかった。しかし、GBA1 と GBA2 変異メダカの脂質解析を行ったところ、以下の知見が得られた。まず、GBA1^{-/-}GBA2^{-/-}メダカは GBA1^{-/-}メダカと比較して GlcCer がさらに蓄積していた。GBA1^{-/-}メダカで増加していた -GlcChol は GBA1^{-/-}GBA2^{-/-}メダカで低下しており、GBA1^{-/-}メダカでは蓄積した GlcCer を基質として GBA2 が -GlcChol を産生していると推測された。一方、新規脂質 Lipid X に関しては、GBA2 欠損で脳内含有量が著しく減少することから、主に GBA2 が合成に関わっていることが判明した。なお、この Lipid X について、ラット脳を用いて精製・構造解析を行ったところ、-GlcChol に類似した構造をもつことが明らかになった (Akiyama H et al., in preparation)。既報告で細胞毒性を持つとされているスフィンゴシンは GBA1^{-/-}GBA2^{-/-}メダカでさらに増加しており、GBA1^{-/-}GBA2^{-/-}メダカの表現型が改善しなかった一因と考えた。このスフィンゴシンの産生に GBA3 が関わっている可能性を考え、CRISPR/Cas9 により GBA3 欠損メダカを作製した。しかし、GBA1^{-/-}GBA3^{-/-}メダカと GBA1^{-/-}GBA2^{-/-}GBA3^{-/-}メダカの解析を行ったが、異常行動の発現や生存期間の改善を認めず、結論としては、GBA1 欠損による中枢神経障害の病態に GBA2 と GBA3 は関与しないと考えた (Nakanishi E et al., in preparation)。

以上のように、GBA1 欠損時における -GlcChol や Lipid X の代謝について GBA2 の関与が示唆されたものの、GBA2 と GBA3 の中枢神経障害の病態には関与しないと考えた。しかし、この一連の脂質解析の過程において興味深い知見を見出した。先述したように、ヒトの遺伝学的研究では、GBA1 遺伝子のヘテロ接合型変異 (GD キャリア) が PD の強いリスクとなることが報告されている。しかし、GD キャリアは生来健康で、ヒト・動物モデルで量的変化を示す物質は報告されていない。しかし、本研究では GBA1^{+/-}メダカ脳においてガラクトシルスフィンゴシン (GalSph, psychosine) が増加していることを見出した。GalSph は、ガラクトシルセラミド (GalCer) 分解酵素の遺伝子欠損が原因の Krabbe 病の病因物質とされるが、最近 Krabbe 病モデルマウスにおいて -syn 凝集病変が形成されることが報告されている (Smith BR et al., J

Pathol. 2014)。GBA1 遺伝子のヘテロ接合型変異が PD リスクとなる直接的な手掛かりとなる可能性があり、今後解析を進める予定である。

4-2) -syn BAC Tg / GBA1 ヘテロ KO マウスの作製と表現型解析

GBA1 ヘテロ KO 変異体と -syn BAC Tg マウスを交配し、野生型マウス、GBA1 ヘテロ KO マウス、-syn BAC Tg マウス、-syn BAC Tg / GBA1 ヘテロ KO マウス (二重変異体) の 4 群での表現型解析を行った。15 カ月齢での行動解析では、二重変異体はオープンフィールドテストにおける活動量の増加を認めただけであり、これは不安の減少を示唆していると考えた。生化学的解析では、GBA1 ヘテロ KO マウス、-syn BAC Tg マウスと比較して、加齢に伴って脳内に著明なリン酸化 - (P-syn) が蓄積することを見出した。病理学的には、特に嗅球、大脳皮質と黒質緻密部に蓄積が顕著であった。また、同一二重変異体は 18 カ月齢においてチロシンヒドロキシラーゼ (TH) 陽性の黒質緻密部ドパミン神経細胞が約 2 割脱落していることを見出した。パーキンソン病は、発症時には黒質緻密部ドパミン神経細胞が既に 5 割程度脱落していることが知られている。同一二重変異体はパーキンソン病の prodromal phase を再現するモデルであると考えた。生化学的にはミトコンドリア複合体 I の発現低下を認め、脳脂質解析では GBA1 の基質である GlcCer の量的変化は認めなかったものの、グルコシルスフィンゴシン (GlcSph) の蓄積を認め、病態への関与が考えられた (Ikuno M et al., submitted)。

また、-syn BAC Tg・GBA1 ヘテロ KO マウスにおいて特に P-syn の蓄積が見られる嗅球のマイクロアレイを行った。結果として、オートファジー関連遺伝子やシナプス関連遺伝子など、いくつか興味深い遺伝子の発現変化が認められた。これに関しては今後解析を進める予定である。

4-3) PD 患者血液と髄液を用いた脂質定量解析と疾患バイオマーカーの同定

血清、血漿、髄液でスフィンゴ脂質と -GlcChol、Lipid X の測定を行った。いずれの検体においても、-GlcChol、Lipid X、GlcCer、GalCer は検出され、定量解析可能であることが分かった。しかし、GlcSph、GalSph に関しては検出できなかった。今後、これらの物質が PD のバイオマーカーとなり得るか、動物モデル脳の脂質解析の結果を踏まえて検討する。

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 10 件)

Uemura N, Koike M, Ansai S, Kinoshita M,

Ishikawa-Fujiwara T, Matsui H, Naruse K, Sakamoto N, Uchiyama Y, Todo T, Takeda S, Yamakado H, Takahashi R. “Viable Neuronopathic Gaucher Disease Model in Medaka (*Oryzias latipes*) Displays Axonal Accumulation of Alpha-Synuclein”, *PLoS Genet.* 11(4):e1005065, 2015 (査読有)

Imai Y, Kobayashi Y, Inoshita T, Meng H, Arano T, Uemura K, Asano T, Yoshimi K, Zhang CL, Matsumoto G, Ohtsuka T, Kageyama R, Kiyonari H, Shioi G, Nukina N, Hattori N, Takahashi R. “The Parkinson's Disease-Associated Protein Kinase LRRK2 Modulates Notch Signaling through the Endosomal Pathway”, *PLoS Genet.* 11(9):e1005503, 2015 (査読有)

上村紀仁、「メダカを用いたパーキンソン病研究」実験医学 (増刊)、羊土社、34(7):187-194, 2016 年 (査読無)

Kishimoto K, Nakayama M, Kinoshita M. “In vivo recombination efficiency of two site-specific recombination systems, VCre/VloxP and SCre/SloxP, in medaka (*Oryzias latipes*)”, *Dev Growth Differ.* 58:516-21, 2016 (査読有)

Akiyama H, Nakajima K, Itoh Y, Sayano T, Ohashi Y, Yamaguchi Y, Greimel P, Hirabayashi Y. “Aglycon diversity of brain sterylglucosides: Structure determination of cholesteryl- and sitosterylglucoside”, *J. Lipid Res.*, 57:2061-2072, 2016 (査読有)

秋山央子、平林義雄、「脳における新たなステロール代謝経路：糖化ステロール群の発見」*JSBMS Letters*, 41:43-46, 2016 年 (査読有)

Nakajima K, Akiyama H, Tanaka K, Kohyama-Koganeya A, Greimel P, Hirabayashi Y. “Separation and analysis of mono-glucosylated lipids in brain and skin by hydrophilic interaction chromatography based on carbohydrate and lipid moiety”, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 1031:146-153, 2016 (査読有)

Uemura MT, Asano T, Hikawa R, Yamakado H, Takahashi R. “Zonisamide inhibits monoamine oxidase and enhances motor performance and social activity”,

Neuroscience Res., 124:25-32, 2017 (査読有)

Akiyama H and Hirabayashi Y. "A novel function for glucocerebrosidase as a regulator of serylglucoside metabolism", *Biochim. Biophys. Acta.*, 1861:2507-2514, 2017 (査読有)

中西悦郎、上村紀仁、「GBA 遺伝子変異とパーキンソン病」、*医学のあゆみ*, 262:597-601, 2017年 (査読無)

[学会発表](計 26 件)

Ryosuke Takahashi. "Current Perspectives and Future Directions", ASEAN Neuroscience, Singapore, 2015/7/31, 口頭

Norihito Uemura, Ryosuke Takahashi. "Medaka fish model of Parkinson's disease", 10th GEO-PD, 東京, 2015/10/2, 口頭

Norihito Uemura, Ryosuke Takahashi. "Viable neuronopathic Gaucher disease model in medaka (*Oryzias latipes*) displays axonal accumulation of alpha-synuclein", International Meeting on Aquatic Model Organisms for Human Disease and Toxicology Research, 名古屋, 口頭

上村紀仁 "Gaucher disease model in medaka displays axonal accumulation of alpha-synuclein", 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015/5/20, 新潟, 口頭

中西悦郎、上村紀仁、秋山央子、木下政人、山門穂高、武田俊一、平林義雄、高橋良輔 "Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka", 第 38 回日本神経科学大会, 2015/7/30, 神戸, ポスター

上村紀仁、中西悦郎、木下政人、山門穂高、武田俊一、高橋良輔 "Pathological role of the innate immune system in neuronopathic Gaucher disease model in medaka", 第 38 回日本神経科学大会, 2015/7/30, 神戸, ポスター

上村紀仁 "Therapeutic targets and strategies for Alzheimer's and Parkinson's diseases", 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015/9/12, さいたま, 口頭

生野真嗣、浅野剛史、山門穂高、高橋良輔、

「孤発性パーキンソン病の遺伝的リスク因子を利用した新しいパーキンソン病モデルマウス作製の試み」、第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2015/10/16, 東京, ポスター

上村紀仁、「神経型ゴーシェ病モデルメダカは軸索にアルファシヌクレイン蓄積を示す」、日本放射線影響学会 - 第 59 回大会 -、広島, 2016/10/26, 口頭

Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Hisako Akiyama, Masato Kinoshita, Hodaka Yamakado, Takdeda Shunichi, Yoshio Hirabayashi, Ryosuke Takahashi. "Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka", 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016/05/21, ポスター

Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Hisako Akiyama, Masato Kinoshita, Hodaka Yamakado, Takdeda Shunichi, Yoshio Hirabayashi, Ryosuke Takahashi. "Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka", 第 39 回神経科学大会, 横浜, 2016/07/20, ポスター

中西悦郎、上村紀仁、秋山央子、木下政人、山門穂高、武田俊一、平林義雄、高橋良輔、「神経型ゴーシェ病モデルメダカの中樞神経における GBA2 の役割」、第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都, 2016/10/06, ポスター

秋山央子、中嶋和紀、伊藤喜之、佐矢野智子、長塚靖子、大橋陽子、山口芳樹、Peter Greimel、平林義雄、「パーキンソン病に關与する新規脳内糖化ステロールの発見」、第 58 回日本脂質生化学会, 秋田, 2016/06/10, 口頭

秋山央子、中嶋和紀、伊藤喜之、佐矢野智子、長塚靖子、大橋陽子、山口芳樹、Peter Greimel、平林義雄、「パーキンソン病発症因子・酸性グルコシルセラミド分解酵素 GBA1 の新規糖脂質代謝産物の発見」、第 35 回日本糖質学会, 高知, 2016/09/01, 口頭

秋山央子、中嶋和紀、伊藤喜之、佐矢野智子、長塚靖子、大橋陽子、山口芳樹、Peter Greimel、平林義雄、「HILIC-MS/MS を用いたパーキンソン病に關与する新規脳内糖脂質の発見」、第 41 回日本医用マススペクトル学会年会, 名古

屋、2016/09/15, 招待講演

秋山央子、「新規脳内糖化ステロールの発見 - 神経変性疾患発症の新たな分子基盤の解明 -」第15回ホスファチジルセリン研究会、東京、2016/11/18, 招待講演

生野 真嗣、山門穂高、高橋良輔、「遺伝的リスクファクターを用いた孤発性パーキンソン病モデルマウスの作成」第40回神経科学学会、幕張、2017/7/21, ポスター

Masashi Ikuno, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi. "Creating mouse models for sporadic Parkinson's disease based on its genetic risk factors", WCN2017, 京都、2017/9/17, ポスター

中西悦郎、上村紀仁、秋山央子、木下政人、山門穂高、武田俊一、平林義雄、高橋良輔、"Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka", 第40回神経科学学会、幕張、2017/7/20, ポスター

Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Hisako Akiyama, Masato Kinoshita, Hodaka Yamakado, Shunichi Takeda, Yoshio Hirabayashi, Ryosuke Takahashi. "Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka", WCN2017, 京都、2017/9/19, ポスター

Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Hisako Akiyama, Masato Kinoshita, Hodaka Yamakado, Shunichi Takeda, Yoshio Hirabayashi, Ryosuke Takahashi. "Is the GBA2 a new modifier for Gauchers's disease and GBA1-related Parkinson's disease?", MDS2017, Vancouver, 2017/6/6, ポスター

上村紀仁、「遺伝子改変とシヌクレイン接種による新規パーキンソン病モデルマウスの開発」ConBio2017, 神戸、2017/12/8, 口頭

秋山央子、中嶋和紀、伊藤喜之、佐矢野智子、大橋陽子、山口芳樹、Peter Greimel、平林義雄、「脳における多様なステリルグリコシド：コレステロールおよび植物ステロール配糖体の完全構造決定」第65回質量分析総合討論会、つくば、2017/5/17, ポスター

秋山央子、中嶋和紀、佐矢野智子、大橋陽子、山口芳樹、Peter Greimel、平林義雄、「ステロールとスフィンゴ脂質の代謝的クロストークが生み出す新たな糖脂質」第59回日本脂質生化学会、京都、2017/6/15, 口頭

秋山央子、中嶋和紀、佐矢野智子、長塚靖子、山口芳樹、Peter Greimel、平林義雄、「新規脳内糖化ステロール群の発見：多様なステロールおよび糖鎖構造」第36回日本糖質学会、旭川、2017/7/19, 口頭

Hisako Akiyama, Yasuko Nagatsuka, Tomoko Sayano, Mitsuko Ide, Yoshiki Yamaguchi, Peter Greimel, Yoshio Hirabayashi. "Identification of novel brain sterol metabolite galactosylated cholesterol synthesized by glucocerebrosidases", Glycolipid & Sphingolipid Biology, Gordon Research Conference, Galveston, 2018/2/11, ポスター

〔図書〕(計 0 件)
〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等；
京都大学 研究・産官学連携 研究成果
http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2015/150403_1.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 良輔 (TAKAHASHI Ryosuke)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：90216771

(2) 研究分担者

木下 政人 (KINOSHITA Masato)
京都大学・大学院農学研究科・助教
研究者番号：60263125

秋山 央子 (AKIYAMA Hisako)
国立研究開発法人理化学研究所・神経細胞
動態研究チーム・研究員
研究者番号：80623462

(3) 連携研究者

山門 穂高 (YAMAKADO Hodaka)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：10378771

上村 紀仁 (UEMURA Norihito)
京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究者番号：90749045

(4) 研究協力者

生野 正嗣 (Ikuno Masashi)
京都大学・大学院医学研究科・医員

中西 悦郎 (Nakanishi Etsuro)
京都大学・大学院医学研究科・医員