

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04049

研究課題名(和文)パーキンソン病変性神経特異的病態背景の探索

研究課題名(英文)Exploration of Parkinson disease-specific pathological background

研究代表者

今居 譲 (IMAI, Yuzuru)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)原因遺伝子PINK1, Parkin, CHCHD2のモデル動物の解析から、ドーパミン神経の変性リスクとしてミトコンドリアの異常が挙げられ、ミトコンドリア機能を強化するとシヌクレインの凝集蓄積が抑えられることが示唆された。PD原因遺伝子VPS35, LRRK2の解析から前シナプスのエンドサイトーシスの異常が、ドーパミン神経変性のリスクとなることが推察された。さらにPD原因遺伝子PLA2G6の解析から、リン脂質の異常がシヌクレインの凝集リスクになること、脂質をコントロールした食事により、PD発症のリスクが抑制できる可能性が推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病(PD)では自律神経、嗅覚神経を含む複数の神経系統の変性が示唆されているものの、ドーパミン神経の脱落は運動機能障害に直接関与し、その選択的脱落の背景の理解は臨床的に重要である。遺伝性PDモデル動物の研究から、ミトコンドリアと神経前シナプスの活動異常がドーパミン神経脱落のリスクとなることを示した。

一方PDでは、シヌクレインの凝集がプリオンのように神経回路を伝搬することが臨床症状と関連し、その凝集の機序の理解は重要である。本研究で、ミトコンドリアの強化、リン脂質アシル基の是正でシヌクレイン凝集リスクを抑えられる可能性が明らかとなり、これらがPDの創薬標的となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Analysis of Parkinson's disease-causative genes PINK1, Parkin, and CHCHD2 using model animals indicated that mitochondrial dysfunctions are a risk factor for dopaminergic degeneration, and that enhanced mitochondrial function suppresses the aggregation and accumulation of alpha-synuclein. The study of VPS35 and LRRK2 suggested that abnormal presynaptic endocytosis is a risk factor for dopaminergic degeneration. In addition, analysis of the PD-associated gene PLA2G6 suggested that alteration in phospholipid composition may be a risk factor for alpha-synuclein aggregation and that a lipid-controlled diet may reduce the risk of PD.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：ミトコンドリア 創薬 シヌクレイン リン脂質 神経シナプス シナプス小胞 ショウジョウバエ iPS細胞

1. 研究開始当初の背景

多くの神経変性疾患の特徴として、特定の神経系統の脱落が挙げられる。例えば、アルツハイマー病では海馬神経、筋萎縮性側索硬化症では運動神経の変性が見られる。アルツハイマー病について二番目に罹患率の高いパーキンソン病(PD)においても、特定の神経系統(中脳ドーパミン神経、嗅覚神経、自律神経など)が選択的に変性欠落する。

ドーパミン神経の選択的欠落をもたらすメカニズムを説明する仮説として、ドーパミン神経の特殊性が指摘される。ドーパミン神経は神経ネットワークのペースメーカーとして自律的活動性であり、シナプス入力がなくても持続的な活動電位を生成している。このペースメーカー能はカルシウムチャネルにより維持されるが、細胞内カルシウムの動態制御に要するエネルギー消費により、常時、高い代謝能が必要であると推察される。これによりドーパミン神経ミトコンドリアに特に高い負荷がかかり、活性酸素種の増加、ミトコンドリアの機能障害とドーパミン神経の変性がおこる可能性が考えられる。

高い神経活動性は、前シナプスでの神経分泌と再取り込みにおいても強い負荷がかかる。メンブレンダイナミクス制御分子の異常は、シナプス小胞の精確な再生の障害の原因になると考えられる。また、ドーパミンは非常に酸化されやすく神経回路に酸化ストレスを与える性状を持つため、適時の膜コンパートメントによる隔離が重要となる。

2. 研究の目的

本研究では、上述のドーパミン神経の特性に着目し、ドーパミン神経特異的な PD 病態の背景にアプローチすることを目的とした。具体的には、加齢依存的なドーパミン神経変性が再現できるハエで新規モデルを構築し、ドーパミン神経変性の病態背景に関わる分子群を同定する。次に病態に最も近いと考えられるヒトドーパミン神経培養細胞(患者由来細胞を含む)をモデルとし、病態に関わる表現型の同定と病態背景関連分子の表現型への効果の確認、表現型を指標とした創薬探索系の確立の3点を本計画の目的とした。これらの関与の可能性を新規ハエモデルおよびPD由来ドーパミン神経細胞モデル(iPS細胞より作製)で精査し、PDの特異的病態背景の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) 加齢依存的なドーパミン神経変性が再現できるハエ、iPS細胞での新規モデル構築

顕性遺伝形式をとる PD 家系から同定された *CHCHD2* は、ミトコンドリアタンパク質をコードする。*CHCHD2* 変異 PD は晩発性であり典型的な PD の臨床症状を呈するため、PD モデルとして適していると考えられ、*CHCHD2* ノックアウトハエをゲノム編集により作製した。また、ヒト病因変異のトランスジェニックハエも合わせて作製した。一方、*CHCHD2* 変異 PD 患者剖検脳、血液を入手できたため、その病理評価と iPS の樹立と表現型解析を行った。

PLA2G6 は若年性顕性遺伝形式をとる PD 原因遺伝子であるが、顕著な α シヌクレイン凝集が見られる特徴をもつ。そこで、相同遺伝子のノックアウトハエをゲノム編集で作製した。また、ヒト病因変異のトランスジェニックハエも合わせて作製した。

膜動態に関わる PD 原因遺伝子 *VPS35* のモデルハエを作製し、既作出の *LRRK2* モデルハエとの遺伝的相互作用、電気生理的解析、前シナプスの形態的観察を行った。

(2) ドーパミン神経核の Ca^{2+} イメージング

ヒト中脳ドーパミン神経核に相当する役割(運動制御、報酬応答)をもつ PAM 神経核に GCaMP6 を導入し、神経活動に関与する Ca^{2+} チャネルを RNAi にて阻害した。その条件で、PAM 神経投射部位であるキノコ体を電気刺激し、PAM 神経細胞質への Ca^{2+} の流入をスクリーニングした。合わせて、 Ca^{2+} チャネル阻害時の運動機能(刺激誘導による自発的登攀運動)に及ぼす影響を検索した。

(3) オプトジェネティクスによるミトコンドリア強化ハエの作製

高度塩好菌がもつデルタロドプシンを *CHCHD2* ノックアウトハエに導入し、緑色 LED 光を日中照射し、ドーパミン神経変性、 α -Synuclein 凝集抑制への効果を評価した。

(4) PD 患者由来ドーパミン神経、モデルハエによる創薬候補化合物の評価

ミトコンドリア機能低下が見られる遺伝性 (*Parkin*, *PINK1*, *CHCHD2*) PD 患者、比較対照である健常者の iPS 細胞由来ドーパミン神経を用い、ハエで発見した事象を確認した。一方、Parkin 活性化をモニターできるレポーター細胞を作製し低分子化合物のスクリーニングを実施、候補分子のドーパミン神経 *Parkin* への効果を評価した(製薬企業との共同研究)。候補分子について *PINK1* 変異モデルハエで、ミトコンドリア機能の回復の有無を評価した。

4. 研究成果

CHCHD2 モデルハエは、加齢依存的にミトコンドリアの機能低下・変性、ドーパミン神経脱落が観察された。ミトコンドリアからは高度に活性酸素種 (ROS) が発生し、脂質酸化の亢進が見られた。CHCHD2 の生理的機能を理解するため、結合分子の同定とスクリーニングによる機能解析を実施した。その結果、MICS1 とチトクロム C が優位な分子として同定された。CHCHD2 は、MICS1 とともに呼吸鎖複合体のチトクロム C を安定化し、電子伝達系の複合体 III と IV の間からの電子の漏洩を防ぐ働きがあることがわかった (図 1, Meng et al. Nat Commun 2017)。

一方、CHCHD2 変異 PD 剖検脳の解析から、広範囲に α シヌクレインが蓄積することが明らかになった。 α シヌクレインの蓄積は、CHCHD2 変異 iPS 細胞から樹立したドーパミン神経、 α シヌクレインを発現させた CHCHD2 ノックアウトハエでも認められた (図 2, Ikeda et al. Hum Mol Genet 2019)。

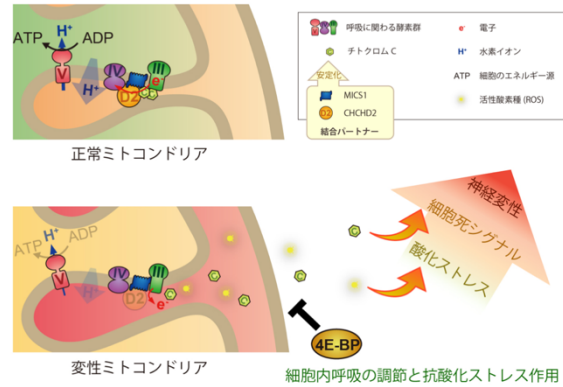


図 1. CHCHD2 変異による神経変性の分子機序。CHCHD2 の変異により、チトクロム C の遊離、電子の漏洩が起こる。その結果、酸化ストレスと細胞死が起こる。抗酸化ストレスタンパク質 4E-BP は、神経保護作用を示した。

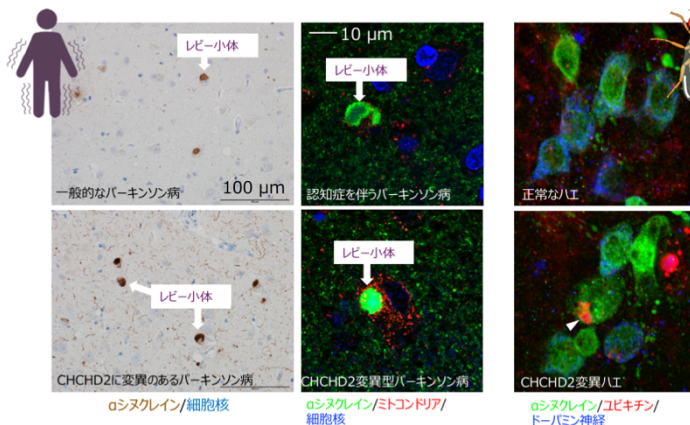


図 2. CHCHD2 変異 PD 脳の病理解析。CHCHD2 の変異により、ヒト脳で広範囲にレヴィ小体およびレヴィ神経突起の蓄積がみられた。これは一般的な PD よりも顕著な蓄積であった。ハエにおいても α シヌクレインの蓄積がみられ、PD モデルとしての有用性を確認した。

次に、ミトコンドリアを賦活化することにより、PD の症状・ α シヌクレインの蓄積が改善するかどうかを明らかにするため、光で駆動するプロトンポンプであるデルタロドプシン (dR) を、CHCHD2 ノックアウトハエミトコンドリアに導入した。その結果、ドーパミン神経脱落、ミトコンドリア ROS の発生、 α シヌクレインの蓄積の抑制効果が認められた。ミトコンドリアからの ROS の発生の除去には、脱共役してプロトンをマトリクスに流入させる UCP4 の関与が考えられた。

CHCHD2 モデルの結果から、ミトコンドリアが PD の治療標的になることが強く示唆された (図 3, Imai et al. Commun Biol 2019)。

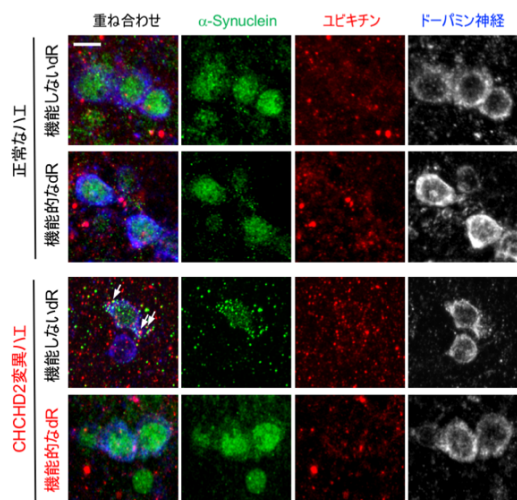


図 3. 光駆動型プロトンポンプ (dR) によるミトコンドリア変性の抑制と α シヌクレインの蓄積の抑制。30 日に加齢したハエドーパミン神経にて、ユビキチンと α シヌクレインの蓄積を観察した。プロトンポンプ機能を喪失した変異体 dR D104N/K225A をコントロールとした。

典型的な PD 病理の特徴であるレヴィ小体は、 α シヌクレインが高度に凝集した神経封入体である。レヴィ小体が顕著にみられる *PLA2G6* 変異 PD モデルハエを作製し、キャラクタライズした。*PLA2G6* (*iPLA2B*) はリン脂質リパーゼであり、生体膜のリモデリングに関与すると考えられる。*PLA2G6* ノックアウトハエ、病変変異モデルハエでは、広範囲に神経変性が起こること、 α シヌクレインが高度に凝集することを観察した。リン脂質解析の結果、リン脂質アシル基の短縮が認められた。アシル基の短縮は、シナプス小胞のサイズの低下、リン脂質の隙間 (packing defects) の増加をもたらし、 α シヌクレインの膜からの解離と天然変性状態の増加を促進した。この分子機序が、 α シヌクレインの一因と考えられた。重要なことに、リン脂質アシル基の短縮を是正するためにリノール酸を投与すると、 α シヌクレインの凝集が抑制できた。本結果は、食事により PD リスクが制御できることを示唆している (図 4, Mori et al. PNAS 2019)。

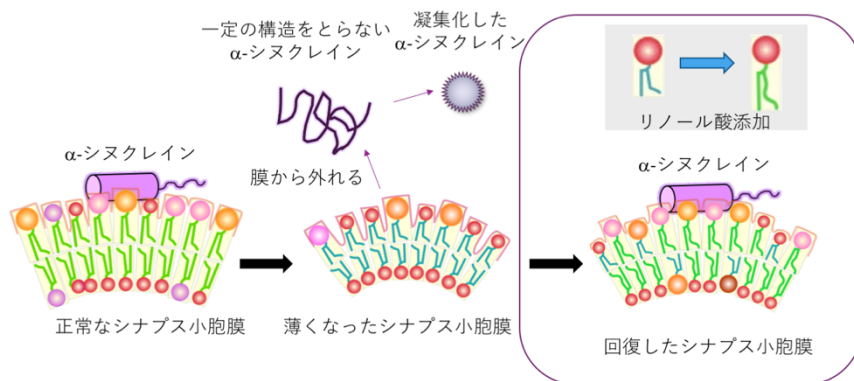


図 4. *PLA2G6* 変異による α シヌクレイン凝集の機序。
PLA2G6 の活性喪失により、リン脂質アシル基の短縮が進む。その結果、シナプス小胞の曲率が上昇し、リン脂質の間隙が増加した。この現象が α シヌクレインの膜からの乖離を進めると考えられた。リノール酸の経口投与は、脳内のリン脂質アシル基の短縮を是正し、ドーパミン神経変性、 α シヌクレイン凝集を抑制した。ハエにおいて、リン脂質アシル基の短縮は、加齢によっても進む傾向がみられ、加齢による α シヌクレイン凝集の一因である可能性も推察された。

我々および国内外の研究者の一連の研究から、若年性潜性 PD 原因遺伝子 *PINK1* と *Parkin* が、損傷ミトコンドリアのマイトファジーや輸送の停止に関与することが示唆されている。iPS 細胞から分化させたドーパミン神経においても、*PINK1*-*Parkin* によるマイトファジーやミトコンドリア輸送の停止が観察された。一方、*PINK1* や *Parkin* に変異のあるドーパミン神経では、ミトコンドリア膜電位低下時にマイトファジーや軸索輸送の停止が観察されないことを確認した。重要なことに、リン酸化ユビキチンシグナルを指標とした *PINK1*-*Parkin* の活性は、ドーパミン神経で高いことが分かった (図 5, Shiba-Fukushima et al. Hum Mol Genet 2017)。

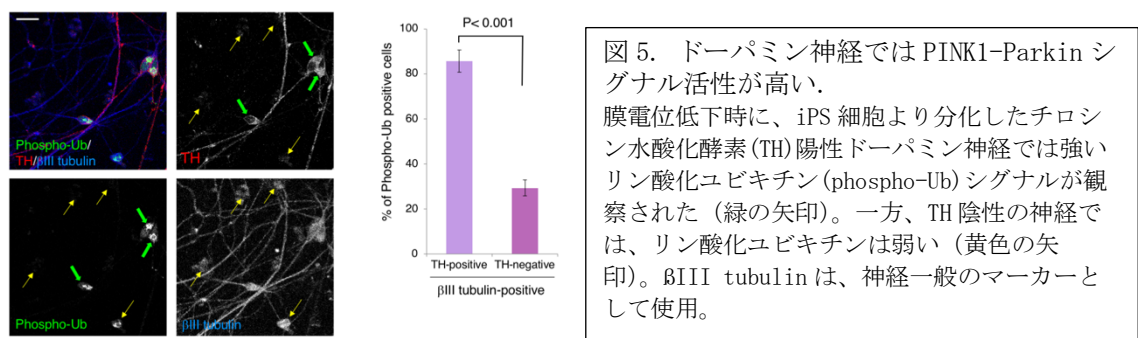
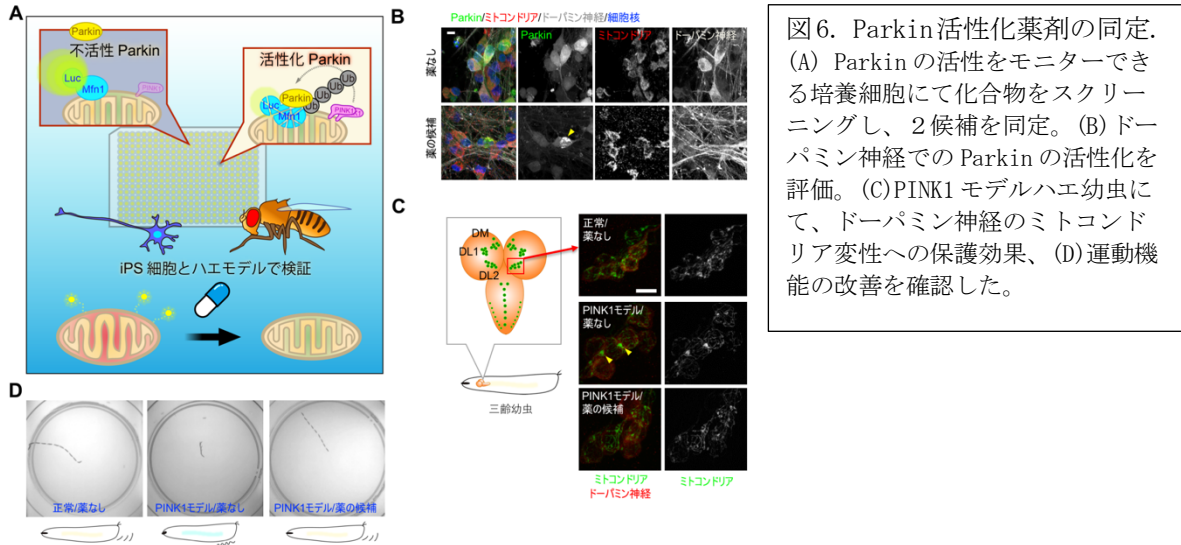


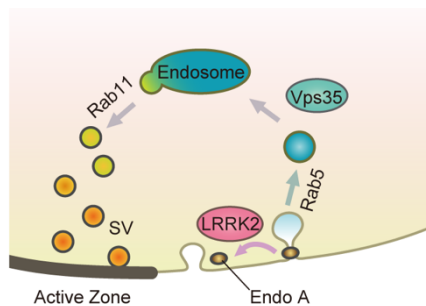
図 5. ドーパミン神経では *PINK1*-*Parkin* シグナル活性が高い。
 膜電位低下時に、iPS 細胞より分化したチロシン水酸化酵素 (TH) 陽性ドーパミン神経では強いリン酸化ユビキチン (phospho-Ub) シグナルが観察された (緑の矢印)。一方、TH 陰性の神経では、リン酸化ユビキチンは弱い (黄色の矢印)。 β III tubulin は、神経一般のマーカーとして使用。

PINK1, *Parkin* によるミトコンドリア制御不全が、PD の原因になると考えられることから、*Parkin* を活性化する薬剤同定を実施した。*Parkin* の活性化をモニターできるレポーター細胞を作製し (特許 6814991)、約 4.5 万の低分子化合物ライブラリーをスクリーニングした。ヒットした 2 化合物について、iPS 細胞から分化させたドーパミン神経、骨格筋芽細胞にて *Parkin*

の活性化を確認した。さらに、*PINK1* ノックダウンハエが示すミトコンドリア変性に対する抑制効果を確認した (図 6, Shiba-Fukushima et al. iScience 2020)。



PD 遺伝子のうち少なからぬ分子がメンブレンダイナミクスに関与する。*VPS35* はレトロマー複合体の構成分子として知られているが、神経での役割については不明であった。そこで、*VPS35* ノックアウトハエ、病変変異ハエを作製し、ドーパミン神経を含めた神経での機能を解析した。*VPS35* は細胞体の他、前シナプスにも存在し、Rab5 などの初期エンドソーム関連分子と部分的に共局在した。*VPS35* 遺伝子の病変変異により、前シナプスのエンドサイトーシスが低下した。先行文献で *LRRK2* が前シナプスのエンドサイトーシスに関与することが報告されており、*VPS35* と *LRRK2* の分子関係を解析した。その結果、*VPS35* と *LRRK2* は遺伝的相互作用を示すこと、前シナプスにおいて Rab5, Rab11 を介したシナプス小胞のリサイクリングに関与することを見出した(図 7, Inoshita et al. Hum Mol Genet 2017)。



本研究をまとめると、遺伝学的な証拠から、ドーパミン神経の変性リスクとしてまずミトコンドリアの異常が挙げられ、ミトコンドリア機能を強化すると α シヌクレインの凝集蓄積も抑えられることが分かった。その分子機序の実体の解明はつぎの課題である。前シナプスのエンドサイトーシスの異常は、 α シヌクレインの伝搬に影響する可能性が考えられ、今後、さらなる解析を進める必要がある。ドーパミン神経の脆弱性として考えられた Ca^{2+} チャネルに関しては、T 型チャネル (Ca_v1) が運動機能と Ca^{2+} レスポンスに一致した関係が見られた(図 8)。T 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬ゾニサミドは作用機序が完全には理解されていないものの、臨床において PD の運動症状の改善に寄与していることを考えると、興味深い結果である。

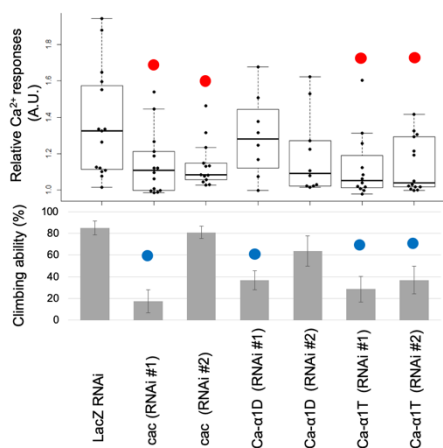


図 8. PAM ドーパミン神経に関与する Ca^{2+} チャネルのスクリーニング。

PAM ドーパミン神経に、GCAMP6 と L, P/Q, T 型 Ca^{2+} チャネルに対する shRNA (RNAi) を発現させた。神経終末の電気刺激後の細胞内 Ca^{2+} 流入は 5-10 日齢 (各系統間での日齢分布に差はないようにした) にて、運動機能は 2 週間齢にて測定した。コントロール (LacZ RNAi) との比較で有意差があるグループを赤と青のドットで示す (Dunnett test)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sugo M, Kimura H, Arasaki K, Amemiya T, Hirota N, Dohmae N, Imai Y, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Hattori N, Fujimoto T, Wakana Y, Inoue H, Tagaya M	4. 巻 37
2. 論文標題 Syntaxin 17 regulates the localization and function of PGAM5 in mitochondrial division and mitophagy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO J.	6. 最初と最後の頁 e98899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201798899	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 T, Cui C, Hattori N, Imai Y	4. 巻 97
2. 論文標題 Regulation of membrane dynamics by Parkinson's disease-associated genes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Genet.	6. 最初と最後の頁 715-727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Y, Meng H, Shiba-Fukushima K, Hattori N	4. 巻 20
2. 論文標題 Twin CHCH Proteins, CHCHD2, and CHCHD10: Key Molecules of Parkinson's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Frontotemporal Dementia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20040908	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 Hattori N, Arano T, Hatano T, Mori A, Imai Y	4. 巻 997
2. 論文標題 Mitochondrial-Associated Membranes in Parkinson's Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 157-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-10-4567-7_12	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 Inoshita T, Arano T, Hosaka Y, Meng H, Umezaki Y, Kosugi S, Morimoto T, Koike M, Chang H-Y, Imai Y, Hattori N	4. 巻 26
2. 論文標題 Vps35 in cooperation with LRRK2 regulates synaptic vesicle endocytosis through the endosomal pathway in Drosophila	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 2933-2948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddx179	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 Meng H, Yamashita C, Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Funayama M, Sato S, Hatta T, Natsume T, Umitsu M, Takagi J, Imai Y, Hattori N	4. 巻 8
2. 論文標題 Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial crista structure and destabilizes cytochrome c.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 15500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms15500	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 Shiba-Fukushima K, Ishikawa K-I, Inoshita T, Izawa N, Takanashi M, Sato S, Onodera O, Akamatsu W, Okano H, Imai Y, Hattori N	4. 巻 26
2. 論文標題 Evidence that phosphorylated ubiquitin signaling is involved in the etiology of Parkinson's disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 3172-3185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddx201	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 Hosaka Y, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Cui C, Arano T, Imai Y, Hattori N	4. 巻 21
2. 論文標題 Reduced TDP-43 Expression Improves Neuronal Activities in a Drosophila Model of Perry Syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 218-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2017.06.002	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 Mori A, Hatano T, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Koinuma T, Meng H, Kubo S-i, Spratt S, Cui C, Yamashita C, Miki Y, Yamamoto K, Hirabayashi T, Murakami M, Takahashi Y, Shindou H, Nonaka T, Hasegawa M, Okuzumi A, Imai Y, Hattori N	4. 巻 116
2. 論文標題 Parkinson's disease-associated iPLA2-VIA/PLA2G6 regulates neuronal functions and α -synuclein stability through membrane remodeling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 20689-20699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1902958116	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 A, Nishioka K, Meng H, Takanashi M, Hasegawa I, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Li Y, Yoshino H, Mori A, Okuzumi A, Yamaguchi A, Nonaka R, Izawa N, Ishikawa KI, Saiki H, Morita M, Hasegawa M, Hasegawa K, Elahi M, Funayama M, Okano H, Akamatsu W, Imai Y, Hattori N	4. 巻 28
2. 論文標題 Mutations in CHCHD2 cause α -synuclein aggregation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 3895-3911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz241	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 Y, Inoshita T, Meng H, Shiba-Fukushima K, Hara KY, Sawamura N, Hattori N	4. 巻 2
2. 論文標題 Light-driven activation of mitochondrial proton-motive force improves motor behaviors in a Drosophila model of Parkinson's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0674-1	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 Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Sano O, Iwata H, Ishikawa K-i, Okano H, Akamatsu W, Imai Y, Hattori N	4. 巻 23
2. 論文標題 A cell-based high-throughput screening identified two compounds that enhance PINK1-Parkin signaling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101048	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 T, Hattori N, Imai Y	4. 巻 7
2. 論文標題 Live Imaging of Axonal Transport in the Motor Neurons of Drosophila Larvae	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bio-Protocol	6. 最初と最後の頁 e2631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.2631	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 Y, Meng H, Yamashita C, Hattori N, Imai Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Measurements of the mitochondrial respiration and glycolytic activity in Drosophila embryonic cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Protocol Exchange	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/protex.2017.069	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 Inoshita Tsuyoshi, Shiba-Fukushima Kahori, Meng Hongrui, Hattori Nobutaka, Imai Yuzuru	4. 巻 1759
2. 論文標題 Monitoring Mitochondrial Changes by Alteration of the PINK1-Parkin Signaling in Drosophila	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 47 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/7651_2017_9	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 Wakisaka KT, Imai Y	4. 巻 24
2. 論文標題 The dawn of pirna research in various neuronal disorders.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Biosci.	6. 最初と最後の頁 1440-1451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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35件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Y. Imai
2. 発表標題 The axonal transport of mitochondria regulated by PINK1-Parkin signaling: Lessons from Drosophila
3. 学会等名 “The 20th anniversary of Parkin discovery” Elsevier/NSR symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井下 強、荒野 拓、穂坂 有加、孟 紅蕊、梅崎 勇次郎、小杉 紗紀子、森本 高子、小池 正人、Chang Hui-Yun、今居 讓、服部 信孝
2. 発表標題 パーキンソン病原因遺伝子 Vps35はシナプス小胞再生関連遺伝子と協働して神経伝達を制御する
3. 学会等名 ConBio2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴 佳保里、井下 強、青木 裕子、石濱 泰、今居 讓、服部信孝
2. 発表標題 PINK1-Parkinシグナル伝達に関する新規分子の解析
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 崔 長旭、井下 強、服部 信孝、今居 讓
2. 発表標題 Genetic association study of Parkinson's disease-related genes that control synaptic vesicle dynamics
3. 学会等名 第40回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井下 強、崔 長旭、荒野 拓、穂坂 有加、孟 紅蕊、梅崎 勇次郎、小杉 紗紀子、森本 高子、小池 正人、Chang Hui-Yun、今居 謙、服部 信孝
2. 発表標題 Vps35 in cooperation with LRRK2 regulates synaptic vesicle recycling through the endosomal pathway
3. 学会等名 第40回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Aoki Y, Ishihama Y, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Analysis of a new molecule tht is involved in the PINK1-Parkin-mediated mitophagy.
3. 学会等名 第41回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Cui C, Inoshita T, Hattori N, Imai Y
2. 発表標題 Genetic interaction study of Parkinson's disease-related genes that rergulate membrane dynamics.
3. 学会等名 第41回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mori A, Kounuma T, Inoshita T, Yamashita C, Hatano T, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Parkinson's disease-associated iPLA2-VIA regulates the phospholipid membrane, which is important for dopaminergic functions and -synuclein turnover.
3. 学会等名 第41回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kounuma T, Mori A, Hatano T, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Functional analysis of c19orf12 by using a model of Drosophila.
3. 学会等名 第41回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inoshita T, Meng H, Hara YK, Sawamura N, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Introduction of photoenergetic mitochondria improves neuronal activity of dopaminergic neurons in Drosophila model of mitochondria-associated Parkinson 's disease.
3. 学会等名 第41回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴 佳保里、井下 強、今居 謙、服部信孝
2. 発表標題 Parkin活性化剤の探索
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 崔 長旭、井下 強、劉 俊逸、服部 信孝、今居 謙
2. 発表標題 膜動態を制御するパーキンソン病関連遺伝子の相互作用解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Meng H, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Ikeda A, Nishioka K, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Mutations of CHCHD2 exacerbate α -Synuclein aggregation.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井下 強、孟 紅蕊、原 清敬、澤村直哉、今居 讓、服部 信孝
2. 発表標題 光遺伝学的手法の導入はパーキンソン病モデルショウジョウバエのドーパミン神経活動を改善する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口 昂大、石川 景一、柴 佳保里、井下 強、野中 里紗、斉木 臣二、今居 讓、岡野 栄之、服部 信孝、赤松 和士
2. 発表標題 パーキンソン病iPS細胞を用いた病態解明・創薬スクリーニング
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikeda A, Meng H, Nishioka K, Takanashi M, Li Y, Yoshino H, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Okuzumi A, Mori A, Yamaguchi A, Nonaka R, Izawa N, Ishikawa KI, Saiki H, Morita M, Funayama M, Hasegawa M, Okano H, Akamatsu W, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Analyses of CHCHD2 pathophysiology by human brain, iPSC and Drosophila model.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kahori Shiba-Fukushima, Inoshita T, Ishikawa K-i, Okano H, Akamatsu W, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Identification of Parkin activation drugs using a cell-based high-throughput screening.
3. 学会等名 第42回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoshita T, Liu J-Y, Taniguchi D, Cui C, Takanashi M, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Parkinson's disease-associated genes regulate α -Synuclein turnover through the dynamics of a small GTPase Arl-8 at synapses.
3. 学会等名 第42回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井下 強、劉 俊逸、谷口 大祐、高梨 雅史、今居 謙、服部 信孝
2. 発表標題 パーキンソン病関連遺伝子はsmall GTPase, Arl-8の動態制御を介し α -シヌクレインのターンオーバーを調節する
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害性疾患コンgres
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Meng H, Ikeda A, Nishioka K, Takanashi M, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Okuzumi A, Funayama M, Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Mutations of CHCHD2 accelerate α -synuclein aggregation, conferring a prion-like seeding property to α -synuclein.
3. 学会等名 第42回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoshita T, Liu J, Taniguchi D, Cui C, Takanashi M Imai Y, Hattori N
2. 発表標題 Parkinson ' s disease-associated genes regulate a-Synuclein turnover through the dynamics of a small GTPase Arl-8 at synapses.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴佳保里、井下強、孟紅蕊、緒方洵、今居 謙、服部信孝
2. 発表標題 パーキンソン病関連遺伝子VPS13はオートファジーに関与する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方洵、上野紀子、今居謙、服部信孝
2. 発表標題 シヨウジョウバエの脂質解析を用いたVps13の機能解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 孟 紅蕊、井下 強、柴・福島 佳保里、池田 彩、西岡 健弥、今居 謙、服部 信孝
2. 発表標題 CHCHD2変異が α -シヌクレインの凝集化を促進する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今居 讓、森 暁生、井下 強、柴-福島 佳保里、孟 紅蕊、服部 信孝
2. 発表標題 生体膜恒常性の変調による α -Synuclein凝集メカニズム
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hosaka Y, Inoshita T, Cui C, Arano T, Shiba K, Imai Y, Hattori H
2. 発表標題 Reduced TDP-43 expression improves axonal transport and synaptic activity in a Drosophila model of Perry syndrome.
3. 学会等名 World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Imai Y
2. 発表標題 The axonal transport of mitochondria regulated by PINK1-Parkin signaling: Lessons from Drosophila.
3. 学会等名 The 20th anniversary of Parkin discovery, Elsevier/NSR symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今居 讓
2. 発表標題 ミトコンドリアの機能維持に関するパーキンソン病遺伝子の解析
3. 学会等名 ミトコンドリア機能研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今居 謙
2. 発表標題 パーキンソン病原因遺伝子CHCHD2の機能解析
3. 学会等名 カテコールアミンと神経疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今居 謙
2. 発表標題 パーキンソン病原因遺伝子産物CHCHD2の生理的機能とその変異による病態への関与
3. 学会等名 第15回神経科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今居 謙
2. 発表標題 ミトコンドリアの機能を司るパーキンソン病原因遺伝子
3. 学会等名 Agilent Technologies XF User Group Meeting Japan 2017（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今居 謙
2. 発表標題 パーキンソン病類縁疾患ペリー症候群ショウジョウパエモデルのシナプスの異常はTDP-43の減少で軽減される
3. 学会等名 ConBio2017（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今居 謙
2. 発表標題 生体膜リモデリング異常による α -Synuclein凝集メカニズム
3. 学会等名 第92回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2019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 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

〔図書〕 計4件

1. 著者名 今居 謙	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本臨牀	5. 総ページ数 156
3. 書名 パーキンソン病-基礎・臨床の最新情報-	

1. 著者名 今居 謙、柴佳保里、服部信孝	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 別冊 医学のあゆみ ミトコンドリア研究 UPDATE	

1. 著者名 今居 謙、柴佳保里、服部信孝	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 127
3. 書名 週刊 医学のあゆみ ミトコンドリア研究 UPDATE	

1. 著者名 服部信孝、今居 謙、柴佳保里	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 252
3. 書名 認知症 発症前治療のために解明すべき分子病態は何か？ -劣性遺伝性若年性パーキンソン病 (AR-JP) の臨床、病理、分子遺伝学	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 パーキン活性化剤のスクリーニング法	発明者 今居 謙、服部 信 孝、福嶋佳保里、荒 野 拓	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、6814991	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

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/labo/parkinsons_disease/k4.html
 Penn State University, Department of Biology
<http://bio.psu.edu/directory/fxk6>
 Hui-yun Chang lab
<http://life.nthu.edu.tw/~labhuiyun/wbepage/Leader.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・医学(系)研究科(研究院)・助教 (32620)	
研究分担者	柴 佳保里 (SHIBA Kahori) (30468582)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・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