

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：32103

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K07797

研究課題名(和文)代謝産物関連遺伝子解析に基づくカフェイン代謝変化とパーキンソン病症状相関の検討

研究課題名(英文) Examination of Caffeine Metabolism Changes and Parkinson's Disease Symptom Correlation Based on Metabolite-Related Gene Analysis

研究代表者

住吉 克彦 (SUMIYOSHI, KATSUHIKO)

常磐大学・人間科学部・准教授

研究者番号：10445471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は疫学的にパーキンソン病(PD)発症抑制効果があるとされるカフェインについて、PD患者/対照群血清でのカフェイン代謝経路を、液体クロマトグラフィー(LC-MS)を用いて検討することにより、分子病態への関与を解明し、治療標的分子を同定することで、PD患者が対照群に比し、血清カフェインおよびその下流代謝産物が低下していることを見出し、バイオマーカーとしての有用性を検証する。また、カフェイン代謝経路の異常に関与する遺伝子のPD患者群における変異・多型検索を行い、メカニズムの検証を行った。カフェインおよびカフェイン代謝物プロファイルの低レベルは、早期PDの有望な診断バイオマーカーを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病(PD)有病率は、わが国で2番目に多い神経変性疾患で、50歳以降の発症が多い。発症10年以内に40%の症例が認知症を呈するとされ、アルツハイマー型認知症などの他の認知症との共通病態も予測されている。10-20年に及ぶ長期にわたり運動機能障害を呈するため、医療・介護的負担が大きく、現時点での治療は対症療法にとどまり根本的治療法はない。本研究の目的は疫学的にPD発症抑制効果があるとされるカフェインについて、PD患者のカフェイン代謝経路を、液体クロマトグラフィー(LC-MS)を用いて検討することにより、分子病態への関与を解明し治療標的分子を同定することである。

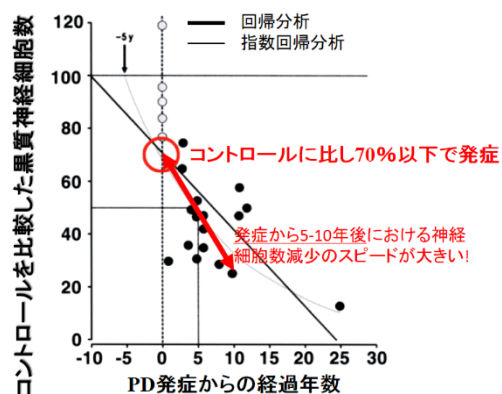
研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to use liquid chromatography (LC-MS) to describe the caffeine metabolism pathway in PD patient / control group serum for caffeine, which is epidemiologically effective in suppressing the onset of Parkinson's disease (PD). By examining the involvement in molecular pathology and identifying therapeutic target molecules, we found that PD patients had lower serum caffeine and its downstream metabolites compared to the control group. Verify its usefulness as a marker. We also searched for mutations and polymorphisms in PD patients with genes involved in abnormalities in the caffeine metabolic pathway, and verified the mechanism. Low levels of caffeine and caffeine metabolite profiles suggested a promising diagnostic biomarker for early PD.

研究分野：神経科学

キーワード：カフェイン パーキンソン病 代謝

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は有病率 150 人/10 万人のわが国で 2 番目に多い神経変性疾患で、50 歳以降の発症が多く、臨床的に 4 大症状 (振戦、無動、姿勢反射保持障害、筋固縮) を特徴とする。発症 10 年以内に 40% の症例が認知症を呈するとされ、アルツハイマー型認知症などの他の認知症との共通病態も予測されている。10-20 年に及ぶ長期にわたり運動機能障害を呈するため、医療・介護的負担が大きく、現時点で治療は内服および定位脳手術による対症療法にとどまり根本的治療法はない。



Brain 114:2283, 1991; J Neurol Sci 151:83, 1997; Arch Neurol 63:584, 2006より

左図に示すように PD は運動症状発症時には既に黒質ドパミン神経細胞は 70% 程度まで減少しており (Brain 114:2283, 1991; J Neurol Sci 151:83, 1997; Arch Neurol 63:584, 2006)、以降 5-10 年の時間経過で 30% 程度まで減少し、内服薬の薬効減弱・認知症の合併などの様々な神経症状が加わり ADL が著しく障害されるため、発症予防・進行予防を実現する根本的治療法の開発が希求されている。これまでに疫学的検討から、喫煙の PD 発症予防効果、および 1 日当たり 1 杯程度の caffeine 含有飲料の摂取が PD 発症率低下に寄与することが疫学的に証明されており (Ann Neurol 52: 276, 2002)、また 2 重盲検試験による PD 患者での caffeine 摂取 (200mg 分 2 内服) が運動症状改善効果をもつこと (Neurology 79:651,

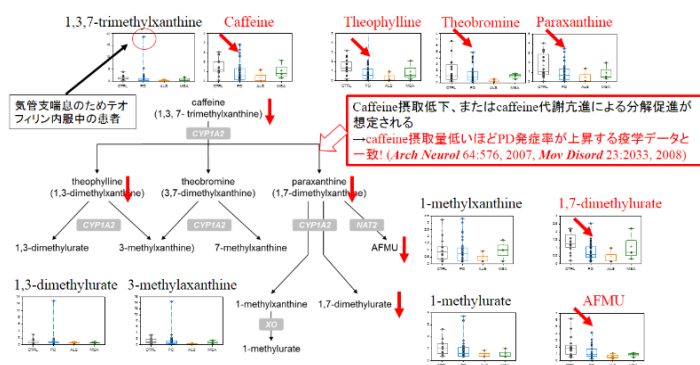
2012) などが報告されているが、患者血清サンプルでカフェイン作用機序を科学的に証明した報告は存在しない。またカフェイン作用に関与する遺伝子 ADORA2A (脳に存在するカフェイン受容体であるアデノシン A2a 受容体をコードする)、CYP1A2 (カフェイン代謝に関与する、P3 図予備データ参照) の遺伝子多型が、PD 患者群および血縁者における case-control study で検討され、カフェイン摂取と遺伝子多型・PD 発症率に相関は認められなかったと報告されている (Mov Disord 23:2033, 2008)。しかし同研究はヨーロッパ系・アジア系などを含み人種不均一が顕著な PD 患者集団で施行されており、さらに同患者群では血清カフェイン代謝経路の変化を検討していない。また研究分担者らは、培養細胞系において高濃度カフェインがタンパク分解システムであるオートファジーを Akt/mTOR 経路を抑制することにより、誘導することを世界に先駆けて報告しているが (Autophagy 7:176, 2011)、カフェイン代謝経路全体については未検証であり、PD 分子病態とカフェイン分子作用機序との関連は現状では完全には明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は疫学的にパーキンソン病 (PD) 発症抑制効果があるとされるカフェインについて、PD 患者/対照 群血清でのカフェイン代謝経路を、液体クロマトグラフィー (LC-MS) を用いて検討することにより、分子病態への関与を解明し治療標的分子を同定することである。PD 患者を対照群に比し、血清カフェインおよびその下流代謝産物が低下していることを見出し、複数の PD 患者集団にて確証を得ると同時に、臨床データ (重症度および内服内容) との相関を検討しバイオマーカーとしての有用性を検証する。また、カフェイン代謝経路の異常に深く関与する候補酵素をコードする遺伝子の PD 患者群における変異・多型検索を PD 数百例規模で行い、カフェイン代謝を介した PD 発症メカニズムの全貌を解明する。

### 3. 研究の方法

PD 患者より採取した血清のカフェイン代謝系の解析を液体クロマトグラフィー・マススペクトロスコーピー (LC-MS) により行い、既に取得した予備データとの相関を検証する。また、質問紙による調査・カフェイン摂取量などを行う。研究代表者及び分担者 齊木・波田野は、PD 患者血液サンプルの採取・調製と臨床データのデータベース化を進めており、2012 年に 35 名の PD 患者、15 名の対照群において網羅的代謝産物解析を行い、図に示したカフェイン代謝経路異常を確認している。本データは CYP1A2 活性の亢進または caffeine 摂取量の低下を示唆する。研究代表者は、常磐大学研究施設機器である GC/MS (Agilent Technologies 7890A システム) および ACQUITY UPLC システム (Waters 社) を用いて分析を行うが、LC-MS などの分析機器を利用できる準備を整えている。約 600 種の代謝産物の網羅的解析により、上記のカフェイン代謝



経路の異常を見出している。今回は、本経路に絞り、検証を進める。具体的にはブレイン採血管 1 本に、血液 7ml を採取後、4℃ 冷所に静置し、2 時間以内に遠心し、血清成分を得る。同成分について液体クロマトグラフィーを用いて、caffeine、1,3,7-trimethylurate、theophylline、theobromine、paraxanthine、1,3-dimethylurate、3-methylxanthine、1-methylxanthine、1,7-dimethylurate、1-methylurate、5-acethylamino-6-amino-3-methyluracil を測定する。以上により関連代謝酵素(CYP1A2、

NAT2、XO)の活性が推定される。なお、末梢血液サンプルよりゲノム DNA も合わせて採取する。代謝産物の網羅的解析により、カフェイン代謝経路の異常を見出しているが、カフェイン作用の欠落は PD 患者血清濃度低下に依る可能性が考えられ、PD 患者に対するカフェインの発症予防効果は、脳内レセプター感受性の差異に依らず、腸管からの取り込み低下に依る可能性が高いと考え、同取り込みの低下を PD 患者・非患者群にて内服後カフェイン血中濃度変化を測定解析する。また、患者像を明らかにするために、質問紙による調査を施行する。調査項目はパーキンソニズムの家族歴、既往歴（頭部外傷、脳脊髄感染症）、発症年齢（罹病期間）、臨床症状、カフェイン含有飲料の摂取量・習慣、内服薬を調べる。カフェイン含有飲料については緑茶・紅茶・コーヒーなどについて、一日当たりの摂取量をそれぞれ調査し、データベース化する。

#### 4. 研究成果

カフェインとその下流の代謝物の 9 つの血清レベルは、カフェインの総摂取量や病気の重症度とは関係なく、早期 PD の患者でも有意に減少した。コントロールと比較して、主にヒトのカフェインの代謝に関与するシトクロム P450 酵素をコードする CYP1A2 または CYP2E1 の有意な遺伝的変異は検出されなかった。同様に、運動合併症のある PD 患者のカフェイン濃度は、運動合併症のない患者と比較して大幅に減少していた。疾患の重症度とアデノシン 2A 受容体をコードする ADORA2A 遺伝子の一塩基多型との関連は検出されなかった。受容体の感受性の変化と表現型の分離を示していた。カフェインおよびカフェイン代謝物プロファイルの絶対的な低レベルは、早期 PD の有望な診断バイオマーカーであり、これは、疫学および実験的研究によって以前に明らかにされたカフェインの神経保護効果と一致している。(Saiki S, Hatano T et al. *Neurology* 90:5,2018) また、患者像を明らかにするために、質問紙による調査を施行し、調査項目はパーキンソニズムの既往歴、臨床症状、カフェイン含有飲料の摂取量・習慣、内服薬を調べ、特にカフェイン含有飲料については緑茶・紅茶・コーヒーなどについて、一日当たりの摂取量のそれぞれ調査を行い、データベース化する予定ではあったが、患者からの質問紙による調査を施行する事が予想以上に進捗が得られず、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)により、患者への説明や状況を得る事が困難な状況になり、研究計画を 1 年延ばしたが、非常事態宣言ならびに病院での臨床状況の逼迫により困難となった為、以上の成果のみとなった。今後も新型コロナウイルス感染症(COVID-19)による医療状況が改善されれば研究の継続を行ってゆく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Andica C, Kamagata K, Hatano T, Saito Y, Ogaki K, Hattori N, Aoki S.	4. 巻 52
2. 論文標題 MR Biomarkers of Degenerative Brain Disorders Derived From Diffusion Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 1620-1636
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 Taniguchi D, Takanashi M, Hatano T, Kishikawa S, Shimonaka S, Motoi Y, Yao T, Hattori N.	4. 巻 79
2. 論文標題 Astrocytic 3-Repeat Tau Pathologies in Progressive Supranuclear Palsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuropathol Exp Neurol.	6. 最初と最後の頁 1015-1018
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 Yamaguchi A, Ishikawa KI, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Saiki S, Hatano T, Mori A, Oji Y, Okuzumi A, Li Y, Funayama M, Imai Y, Hattori N, Akamatsu W.	4. 巻 14
2. 論文標題 Identifying Therapeutic Agents for Amelioration of Mitochondrial Clearance Disorder in Neurons of Familial Parkinson Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1060-1075
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 Takeshige-Amano H, Saiki S, Fujimaki M, Ueno SI, Li Y, Hatano T, Ishikawa KI, Oji Y, Mori A, Okuzumi A, Tsunemi T, Daida K, Ishiguro Y, Imamichi Y, Nanmo H, Nojiri S, Funayama M, Hattori N.	4. 巻 35
2. 論文標題 Shared Metabolic Profile of Caffeine in Parkinsonian Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mov Disord	6. 最初と最後の頁 1438-1447
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 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 Andica C, Kamagata K, Hatano T, Saito Y, Uchida W, Ogawa T, Takeshige-Amano H, Hagiwara A, Murata S, Oyama G, Shimo Y, Umemura A, Akashi T, Wada A, Kumamaru KK, Hori M, Hattori N, Aoki S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Neurocognitive and psychiatric disorders-related axonal degeneration in Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 936-949
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 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 Saiki S, Sasazawa Y, Fujimaki M, Kamagata K, Kaga N, Taka H, Li Y, Souma S, Hatano T, Imamichi Y, Furuya N, Mori A, Oji Y, Ueno SI, Nojiri S, Miura Y, Ueno T, Funayama M, Aoki S, Hattori N.	4. 巻 86 (2)
2. 論文標題 A metabolic profile of polyamines in parkinson disease: A promising biomarker.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Neurol.	6. 最初と最後の頁 251-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25516. Epub 2019 Jul 1.	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 Mori A, Hatano T, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Koinuma T, Meng H, Kubo SI, 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(41)
2. 論文標題 Parkinson's disease-associated iPLA2-VIA/PLA2G6 regulates neuronal functions and -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. Epub 2019 Sep 23.	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 Kamo H, Hatano T, Kanai K, Aoki N, Kamiyama D, Yokoyama K, Takanashi M, Yamashita Y, Shimo Y, Hattori N.	4. 巻 19(1)
2. 論文標題 Pembrolizumab-related systemic myositis involving ocular and hindneck muscles resembling myasthenic gravis: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurol.	6. 最初と最後の頁 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1416-1.	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 Andica C, Kamagata K, Hatano T, Saito A, Uchida W, Ogawa T, Takeshige-Amano H, Zalesky A, Wada A, Suzuki M, Hagiwara A, Irie R, Hori M, Kumamaru KK, Oyama G, Shimo Y, Umemura A, Pantelis C, Hattori N, Aoki S.	4. 巻 8(8)
2. 論文標題 Free-Water Imaging in White and Gray Matter in Parkinson's Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-019-02279-w. Epub 2019 Aug 10.	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 Mori A, Ishikawa KI, Saiki S, Hatano T, Oji Y, Okuzumi A, Fujimaki M, Koinuma T, Ueno SI, Imamichi Y, Hattori N.	4. 巻 14(9)
2. 論文標題 Plasma metabolite biomarkers for multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0223113.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0223113. eCollection 2019.	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 Ikenouchi Y, Kamagata K, Andica C, Hatano T, Ogawa T, Takeshige-Amano H, Kamiya K, Wada A, Suzuki M, Fujita S, Hagiwara A, Irie R, Hori M, Oyama G, Shimo Y, Umemura A, Hattori N, Aoki S.	4. 巻 62(2)
2. 論文標題 Evaluation of white matter microstructure in patients with Parkinson's disease using microscopic fractional anisotropy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroradiology.	6. 最初と最後の頁 197-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-019-02301-1. Epub 2019 Nov 4.	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 Fujimaki Motoki, Saiki Shinji, Sasazawa Yukiko, Ishikawa Kei-Ichi, Imamichi Yoko, Sumiyoshi Katsuhiko, Hattori Nobutaka	4. 巻 1759
2. 論文標題 Immunocytochemical Monitoring of PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy in Cultured Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 19~27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/7651_2017_20	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 Sugita Yurina, Miyazaki Tetsuro, Shimada Kazunori, Shimizu Megumi, Kunimoto Mitsuhiro, Ouchi Shohei, Aikawa Tatsuro, Kadoguchi Tomoyasu, Kawaguchi Yuko, Shiozawa Tomoyuki, Takasu Kiyoshi, Hiki Masaru, Takahashi Shuhei, Sumiyoshi Katsuhiko, Iwata Hiroshi, Daida Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Correlation of Nutritional Indices on Admission to the Coronary Intensive Care Unit with the Development of Delirium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1712 ~ 1712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu10111712	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 Ren Qian, Ma Min, Yang Jun, Nonaka Risa, Yamaguchi Akihiro, Ishikawa Kei-ichi, Kobayashi Kenta, Murayama Shigeo, Hwang Sung Hee, Saiki Shinji, Akamatsu Wado, Hattori Nobutaka, Hammock Bruce D., Hashimoto Kenji	4. 巻 115
2. 論文標題 Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E5815 ~ E5823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1802179115	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 Furuya Norihiko, Kakuta Soichiro, Sumiyoshi Katsuhiko, Ando Maya, Nonaka Risa, Suzuki Ayami, Kazuno Saiko, Saiki Shinji, Hattori Nobutaka	4. 巻 19
2. 論文標題 NDP52 interacts with mitochondrial RNA poly(A) polymerase to promote mitophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e46363 ~ e46363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201846363	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 Ishikawa Kei-ichi, Saiki Shinji, Furuya Norihiko, Imamichi Yoko, Tsuboi Yoshio, Hattori Nobutaka	4. 巻 690
2. 論文標題 p150glued deficiency impairs effective fusion between autophagosomes and lysosomes due to their redistribution to the cell periphery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 181 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.10.036	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 Ueno Shin-Ichi, Saiki Shinji, Fujimaki Motoki, Takeshige-Amano Haruka, Hatano Taku, Oyama Genko, Ishikawa Kei-Ichi, Yamaguchi Akihiro, Nojiri Shuko, Akamatsu Wado, Hattori Nobutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Zonisamide Administration Improves Fatty Acid -Oxidation in Parkinson ' s Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 14 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8010014	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 Okuzumi Ayami, Hatano Taku, Ueno Shin Ichi, Ogawa Takashi, Saiki Shinji, Mori Akio, Koinuma Takahiro, Oji Yutaka, Ishikawa Kei Ichi, Fujimaki Motoki, Sato Shigeto, Ramamoorthy Sivapriya, Mohny Robert P., Hattori Nobutaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Metabolomics based identification of metabolic alterations in PARK2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 525 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.724	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 Andica Christina, Kamagata Koji, Hatano Taku, Okuzumi Ayami, Saito Asami, Nakazawa Misaki, Ueda Ryo, Motoi Yumiko, Kamiya Kouhei, Suzuki Michimasa, Hori Masaaki, Kumamaru Kanako K., Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 51
2. 論文標題 Neurite orientation dispersion and density imaging of the nigrostriatal pathway in Parkinson's disease: Retrograde degeneration observed by tract-profile analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 55 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2018.02.046	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 Taniguchi Daisuke, Hatano Taku, Kamagata Koji, Okuzumi Ayami, Oji Yutaka, Mori Akio, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 33
2. 論文標題 Neuromelanin imaging and midbrain volumetry in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1488 ~ 1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27365	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 Yoshino Hiroyo, Nishioka Kenya, Li Yuanzhe, Hatano Taku, Hattori Nobutaka, et al.	4. 巻 265
2. 論文標題 GCH1 mutations in dopa-responsive dystonia and Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1860 ~ 1870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-018-8930-8	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 Yoritaka Asako, Ohtsuka Chigumi, Maeda Tetsuya, Hirayama Masaaki, Abe Takashi, Watanabe Hirohisa, Saiki Hidemoto, Oyama Genko, Fukae Jiro, Shimo Yasushi, Hatano Taku, Hattori Nobutaka, et al	4. 巻 33
2. 論文標題 Randomized, double-blind, multicenter trial of hydrogen water for Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1505 ~ 1507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27472	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 Ueno Shin-Ichi, Saiki Shinji, Fujimaki Motoki, Takeshige-Amano Haruka, Hatano Taku, Oyama Genko, Ishikawa Kei-Ichi, Yamaguchi Akihiro, Nojiri Shuko, Akamatsu Wado, Hattori Nobutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Zonisamide Administration Improves Fatty Acid -Oxidation in Parkinson's Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 14 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8010014	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 Sekimoto Satoko, Oyama Genko, Hatano Taku, Sasaki Fuyuko, Nakamura Ryota, Jo Takayuki, Shimo Yasushi, Hattori Nobutaka	4. 巻 2019
2. 論文標題 A Randomized Crossover Pilot Study of Telemedicine Delivered via iPads in Parkinson's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/9403295	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 Fujimaki M, Saiki S, Sasazawa Y, Ishikawa KI, Imamichi Y, Sumiyoshi K, Hattori N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Immunocytochemical Monitoring of PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy in Cultured Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 pp1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/7651_2017_20	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 Sato S, Uchihara T, Fukuda T, Noda S, Kondo H, Saiki S, Komatsu M, Uchiyama Y, Tanaka K, Hattori N.	4. 巻 8
2. 論文標題 Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21325-w	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 Fujimaki M, Saiki S, Li Y, Kaga N, Taka H, Hatano T, Ishikawa KI, Oji Y, Mori A, Okuzumi A, Koinuma T, Ueno SI, Imamichi Y, Ueno T, Miura Y, Funayama M, Hattori N.	4. 巻 90(59)
2. 論文標題 Serum caffeine and metabolites are reliable biomarkers of early Parkinson disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 404-411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000004888	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 Kamagata K, Zalesky A, Hatano T, Di Biase MA, El Samad O, Saiki S, Shimoji K, Kumamaru KK, Kamiya K, Hori M, Hattori N, Aoki S, Pantelias C.	4. 巻 17
2. 論文標題 Connectome analysis with diffusion MRI in idiopathic Parkinson's disease: Evaluation using multi-shell, multi-tissue, constrained spherical deconvolution.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 518-5129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2017.11.007	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 Saiki S, Hatano T, Fujimaki M, Ishikawa KI, Mori A, Oji Y, Okuzumi A, Fukuhara T, Koinuma T, Imamichi Y, Nagumo M, Furuya N, Nojiri S, Amo T, Yamashiro K, Hattori N.	4. 巻 7
2. 論文標題 Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient $\beta$ -oxidation as potential early diagnostic markers for Parkinson's disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06767-y	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 Goto M, Kamagata K, Hatano T, Hattori N, Abe O, Aoki S, Hori M, Gomi T.	4. 巻 59
2. 論文標題 Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased left hippocampal volume: correlation with the 15-item shortened version of the Geriatric Depression Scale.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Radiologica	6. 最初と最後の頁 341-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0284185117719100	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 Andica C, Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, Saito A, Nakazawa M, Ueda R, Motoi Y, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Kumamaru KK, Hattori N, Aoki S.	4. 巻 18
2. 論文標題 Neurite orientation dispersion and density imaging of the nigrostriatal pathway in Parkinson's disease: Retrograde degeneration observed by tract-profile analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 30112-30113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2018.02.046	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 Advances in Experimental Medicine and Biology	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) 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 -

1. 著者名 Ouma S, Fukae J, Fujioka S, Yamamoto S, Hatano T, Yoritaka A, Okuma Y, Kashihara KI, Hattori N, Tsuboi Y.	4. 巻 56
2. 論文標題 The Risk Factors for the Wearing-off Phenomenon in Parkinson's Disease in Japan: A Cross-sectional, Multicenter Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1961-1966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.56.7667	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0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 住吉克彦、中川 嘉、島野 仁	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 399-407
3. 書名 動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法 第9章第3節	

〔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)	順天堂大学・医学部・准教授   (32620)	
研究分担者	波田野 琢  (HATANO TAKU)  (60338390)	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
---------	---------