

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（特設分野研究）

研究期間：2017～2019

課題番号：17KT0130

研究課題名（和文）パーキンソン病における血液脳関門を介した臓器連環のトランスオミクス解析

研究課題名（英文）Transomics analysis of neuroimmune interaction in Parkinson's disease

研究代表者

福原 武志（Fukuhara, Takeshi）

順天堂大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：20359673

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）：PD早期バイオマーカーを探索する目的で、白血球、iPSならびに分化誘導した細胞群のトランスクリプトーム解析、および末梢血液中の分泌因子解析（Secretome解析）を行った。バイオマーカー候補となる統計的に有意な分子のうちで、特にPARK2変異を有する遺伝的背景においてMEG3やIL18といった因子が抽出された。各炎症因子群の既報との比較では量的変動において一致または相反する結果が含まれ、PD患者の病態ステージによる変動の結果と考えている。標的細胞として想定される血管内皮細胞や単球を用いた候補因子の機能解析については継続的な今後の解析が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はトランスオミクスの視座にたち、神経系細胞系譜の細胞と免疫系細胞との遺伝子ネットワークの共役性を明らかにしようとしたものである。PD患者の早期診断バイオマーカーは臨床的に早期の治療介入や疾患修飾療法の開発に重要であり、iPS細胞を利用したトランスクリプトーム解析ではメカニズムの一端を明らかにできたと考えられる。血中バイオマーカーについては既報との相違についてさらなる検証が必要と考えられるが、特にPARK2変異の遺伝的背景におけるメカニズムを説明しうる因子群が明らかとなったため、特に創薬標的候補を得る結果につながったと考えられる。

研究成果の概要（英文）：To identify biomarker in the early stage of Parkinson's disease, we employed transcriptome analysis for blood cells as well as iPS-derived neural lineage cells. Additionally, inflammatory cytokines and secreted molecules in blood plasma and serum were also examined as secretome analysis. Although transcriptome analysis identified temporal increase of THMD and AREG transcript, but sequential analysis in second year did not present these significant changes. Unlike blood transcriptome, cellular transcriptome during differentiation process indicated significant changes of MEG3 transcript, which is non-coding RNA was downregulated in entire lineage of PARK2 deficient background. PARK2 patients provided significant increase of IL-18 cytokine. In this study, we characterized dysregulation of PD at molecular level in both central nervous system and immune system, raising the further requirement of dictating missing link to reveal the underlying mechanism as well as therapeutic target.

研究分野：神経免疫学

キーワード：バイオマーカー パーキンソン病 炎症性サイトカイン トランスクリプトーム オミクス解析

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

直面する高齢化社会において急激な増加を認める神経変性疾患（認知症、パーキンソン病等）への対応は、喫緊の解決課題である。本研究では未だに根治療法の存在しないパーキンソン病に着目して、そのバイオマーカーおよび重要と見られる因子をマルチオミクス解析によって同定し、機能解析するための端緒を得ることを試みた。ゲノム情報をもとにして原因遺伝子あるいはリスク遺伝子を同定する手法は既に有効性が示されており、当講座も実績を有している。しかしながら遺伝情報や臨床的な所見に加えて、早期の病態を反映するバイオマーカー、病態の進行マーカー、あるいは薬効の指標となる何らかのマーカーを確定できれば、より優れた治療法を適用することが可能となる。研究開始当初の背景として、海外のグループから血中 miRNA の発現解析が複数報告されている他、当講座で見出した代謝産物 (Hatano T et al., 2015) をバイオマーカーとして報告していた。

様々な原因遺伝子がパーキンソン病に関与していることが報告されているが、これらの多様な進行性の病態に対して、特に先制医療における疾患修飾療法の開発が期待されている状況にあった。一方で、脳腸関連や様々な末梢免疫系細胞の脳内浸潤や数的変動などについて、実験モデル動物だけでなく臨床検体においても小規模ではあるが報告されてきており、病態メカニズムを解決するための大規模解析によって新たな作用点や因子（群）の同定が期待されていた。

### 2. 研究の目的

本研究では、CAGE 法によるトランスクリプトーム解析および Luminex 技術を基盤としたサイトカイン測定によって血中のバイオマーカーを測定しようとするものである。CAGE 法においては、血中に加えて Cell intrinsic な変化を明らかにできると考えて iPS 細胞から分化誘導した各分化段階にある細胞のトランスクリプトームについても解析を進めた。研究の進捗に伴って、特定シグナル経路のモニタリング細胞を導入して、中分子化合物ライブラリーをスクリーニングして特定経路を阻害する化合物の探索を試みた。また同定された因子の作用機序についてはマイクロアレイ法によるトランスクリプトーム解析により質的な変化を捉えようとした。

### 3. 研究の方法

**CAGE 法によるトランスクリプトーム解析** 理化学研究所で開発された Cap-analysis Gene Expression (CAGE) 法は、RNA の 5' 末端に付加されている Cap を特異的にビオチン化するとともに、アビジン・ビオチン結合により回収して配列決定を行う手法であり、大規模かつゲノムワイドに遺伝子転写開始点を同定できるとされる。nAnt-iCAGE により H&Y ステージ初期にある患者末梢血液の PAX Gene RNA を解析した。本研究では他グラントによって推進されていた経年変化を辿る末梢血液トランスクリプトーム解析プロジェクトから派生した、候補遺伝子についての調査ならびにバイオマーカー候補の解析を行った。

**炎症性サイトカイン測定** 福原らは以前に、分泌因子群の包括的解析から脳内の各細胞が分泌する炎症性サイトカインのパターンを報告している (Irving K, and Fukuhara T et al., 2012)。この手法は、RBM 社が提供する Luminex を基盤とした炎症タンパク質の解析技術 (Myriad Inflammation MAP) により定量化しクラスタリング解析によって可視化するものである。他プロジェクトと協同で予備的な知見を得る目的で血漿ならびに血清のサンプリングおよび測定を行った。遺伝子解析から PARK2 に変異を有する PD 患者サンプルも入手し、PARK2 変異によって特徴的な変化をきたす炎症性サイトカインについても併せて検討した。

**炎症因子の機能解析とシグナル経路特異的調節剤の探索** 得られた結果をもとにして候補因子の機能を解析することを試みた。ライブイメージングによる細胞の増殖や形態変化を経時的に観察したのに加えて、細胞表面マーカーの刺激応答性をフローサイトメトリーにより解析した。TEER (バリア抵抗) 測定も試みたが有効な結果は現在までに得られなかった。候補因子が細胞の遺伝子発現に与える影響は、マイクロアレイ (Clariome S) を計画したが現在進行中である。

特定シグナル経路の調節能を持つ化合物を探索するためのアッセイ系を構築し、試験的に化合物ライブラリーの探索を行った。具体的にはシグナルの下流を司る転写因子の結合配列下に分泌性アルカリフォスファターゼ (SEAP) を融合した遺伝子コンストラクトを有する安定遺伝子導入細胞を活用して、96 ウェルフォーマットでのアッセイ系構築が可能であり、アッセイ条件についても当該候補因子の添加後 4 8 時間に培養上清をサンプリングして、SEAP 基質添加後は 1 時間程度で呈色結果を得ることができる。上記の系構築を行い、シグナル調節化合物の探索を試験的に進めた。

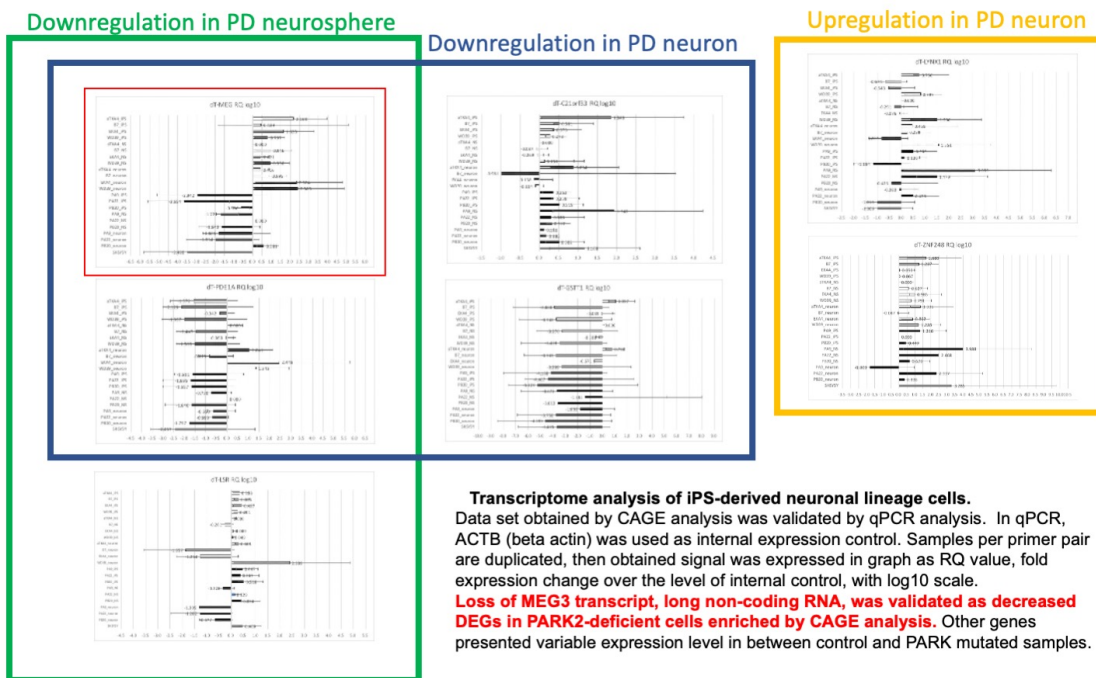
### 4. 研究成果

研究開始後、様々な代謝物が早期あるいは病態を反映するバイオマーカーとして当講座から報告された (Saiki S et al., 2017; Fujimaki et al., 2018; Saiki S et al., 2019)。代謝産物に着眼した方法は診断マーカーとして有望と考えられるが、本研究では神経免疫学的な作用の端緒を得て治療作用点となる候補因子を同定する目的で、末梢血液中白血球のトランスクリプトームならびに炎症性サイトカインに着目した。

## CAGE 法によるトランスクリプトーム解析

末梢血液のトランスクリプトームについて共同研究により CAGE 解析を行った。2つの異なるアルゴリズム (DESeq2, EdgeR) により、健常者 (10名) に比して PD 患者 (22名) では上昇する有意な変化を示すと見られた 2 候補遺伝子を同定した (Amphiregulin および Thrombomodulin)。なお 150bp 程度の短転写産物についても候補が得られたが、上記 2 因子は血管に作用する因子として注目される。しかしながら同一患者から経年で採血された血中白血球の CAGE 解析によると、転写産物の発現差は減少し有意差を認めなかった。このことから何らかの作用をしていることが予想されるが、病態進行に伴うバイオマーカーにはならない可能性が示唆された。さらに診断目的で採血によりタンパク質レベルでバイオマーカーとなりうるか有効か検討したが、少なくとも利用した THBD の ELISA キットから得られたデータでは、健常者と PD 患者との間に有意差は見出されなかった。これらの知見については、CAGE 解析による包括的な遺伝子発現変化データベースを構築して、学会発表および論文発表した (Valentine MNZ et al., 2019)。

一方で研究の進捗に追従して、神経免疫学的な作用と神経細胞自律的なトランスクリプトームの変化について特に PARK2 変異に着目して CAGE 解析を行った。iPS 細胞から様々な化合物と誘導因子を添加して、PD 患者由来の iPS 細胞を分化誘導した。未分化 iPS 細胞、神経前駆細胞、およびドーパミン神経細胞に対して RNA 抽出を行い、これらのトランスクリプトームについて HiSeq200 を用いた CAGE 解析により得た。3つのアルゴリズム (DESeq2, EdgeR, Bayseq) を用いて分化過程において変動を示す遺伝子を解析したところ、多くの遺伝子が得られた。中には ZNF248 や C21orf33 (HES1)、また現在までにアノテーションされていない遺伝子も含まれており、3つのいずれのアルゴリズムでも PD 群で高発現する転写産物として抽出された。ZNF248 は転写因子と予想されるが論文報告が少なく機能は未知である。また C21orf33 (HES1) の異常蓄積は翻訳制御を受けるサーカディアンリズム調節因子の異常が想定されるため、PD の前駆症状 (レム睡眠行動異常) との関連が示唆される。



特に PARK2 変異の遺伝的背景において影響する遺伝子を抽出し、かつ qPCR による発現の再確認を行ったところ、non-coding RNA である MEG3 は、PARK2 変異において遺伝子発現が低下することが検証された。MEG3 は、エピジェネティックな遺伝子のサイレンシングを行う機能 (Mondal T et al., 2015) や p53 と直接結合して増殖制御や低酸素刺激によるアポトーシス耐性を賦与する (Yan H et al., 2016; Zhan R et al., 2017) ことが知られているので、PARK2 変異を有する神経細胞が示す酸化ストレスへの高感受性 (Imaizumi et al., 2012) のメカニズムにおいて一端を担うことが示唆された。同様のメカニズムは細胞自律的なものと考えられるが、本研究で着目する免疫系細胞において、あるいは免疫系細胞との細胞間相互作用において、同様に作用するかは現在のところ不明であるため、今後のさらなる解析が必要である。上記の知見については学内発表 (Juntendo Medical Journal および学内ポスター発表) を行い論文投稿準備中である。

また PARK2 変異を有する遺伝子組み換えマウスを用いた研究が進行中であり (基盤研究 C, 19K07831)、今後のより詳しいメカニズムについてはマウスモデルで検証したいと考えている。



## 炎症性サイトカイン測定

血清ならびに血漿を用いた複数回の測定を行い得られた定量データに対して、簡便に2群(健常者とPD群)において強い有意差を示した因子を検索したところ、CCL5およびCCL4がPD群で有意に低下する結果を得た。両者の量的低下度合いは、測定により30%程度の低下、ないし50-60%程度の低下を認めた。CCL5は、T細胞、好酸球や好塩基球のケモカインとして知られており、PDでは既に血清中のCCL5量は弱いながらも重症度に正の相関を示すマーカーとして報告されている(Tang P et al., 2014)。加えて、この論文では健常者とPD(重症度平均H&Y=2.4)の比較において血清中の平均CCL5量は若干健常者で低いことも示されていることから、CCL5は病態の初期および進行をモニターするバイオマーカーとして妥当と考えられる。またPD患者の病態ステージがより広範であり包括的で異なると考えられるが、末梢血液に含まれるサイトカイン解析を行った論文のSystematic-reviewおよびメタ解析(Qin X-Y et al., 2016)では、3196件から厳選された25件の解析についてIL-6, TNF $\alpha$ , IL-1b, CRP, IL-2, IL-10, CCL5が上昇するバイオマーカーとして認識されていることから、CCL5は病態ステージ毎に特徴的なパターンを示すと考えられる。

一方でCCL4は、NK細胞や単球など多くの免疫系細胞のケモカインとして知られる。これについても既報から、PBMCから調製された単核球をLPSで刺激した際に分泌されるCCL4およびCCL5量を比較したところ、PD(重症度平均H&Y=2.5)において1.91, 1.73倍増大することが報告されている(Reale M et al., 2009)。当該論文ではこれ以外にも炎症因子(TNF $\alpha$ , IL-1b, IFN $\gamma$ , IL-8)がPD群で有意に上昇していること、またNF $\kappa$ Bp65量と正の相関を示す知見が報告されており、本研究との結果の相違については不明だが、今後レジストリ作成後に別コホートによる追試が必要と考えられた。

(a) PDでは、RANTES(CCL5), MIP1b(CCL4), VEGFが有意に低下。

(b) PARK2ではIL-18が上昇。

RBM inflammation proteins	117523血清		117931血清		117932血漿		117523血漿						
	ttest	ratio PD/CTRL	ttest	ratio PD/CTRL	ttest	ratio PD/CTRL	CTRL vs PD	CTRL vs PD	PD vs PARK2	PARK2 vs CTRL	PARK2 vs PD	PARK2 vs CTRL	
MMP-9	9.96399E-16	0.668	0.739496222	0.976	nd	nd	0.177307989	0.002347959	0.985	0.48071036	1.279	1.481	1.142
Factor VII	0.000149268	0.794	0.71185982	0.970	0.717547549	0.976	RANTES	0.014883324	0.04567172	0.104310194	0.760	0.610	0.803
TIMP-1	0.000336521	0.843	0.238590472	0.922	0.009173011	0.877	IL1a	0.336445054	0.00646638	0.00014158	0.937	1.332	1.422
IL-23	0.000758425	0.786	0.781294816	0.982	0.001050157	1.252	IL6	0.884268218	0.002614875	0.126839693	1.017	1.272	1.251
VEGF	0.000769351	0.619	2.5635E-07	0.737	0.112895278	0.790	VCAM1	0.33435037	0.08686336	0.314205058	1.068	1.164	1.090
SCF	0.003022948	0.768	0.074865678	0.883	0.042985268	1.194	Haptoglobin	0.108242527	0.10393537	0.07310778	0.758	0.494	0.851
RANTES	0.018483324	0.760	0.000395708	0.339	0.006004275	0.723	MCP1	0.768968674	0.122895134	0.25584114	0.967	1.132	1.171
A2Macr	0.02284193	0.872	0.538015218	0.969	0.029914032	0.866	IL8	0.58605795	0.226642419	0.514897422	1.065	1.168	1.096
MIP1b	0.028137114	0.716	0.001957334	0.523	0.020972144	0.698	MIP3	0.36389E-06	0.230434187	0.84973E-06	0.404	0.807	1.996
VDBP	0.028349665	0.770	0.749577871	1.037	0.019895667	0.769	MIP1a	0.625395919	0.35923487	0.116376995	0.951	0.771	0.811
ICAM1	0.074882049	0.864	0.018207085	0.810	0.288755171	0.911	BDNF	0.361886518	0.26424788	0.053646849	0.939	1.099	1.169
TNFR2	0.082209832	0.860	0.019850204	0.804	0.882405381	1.014	IL12p40	0.73212141	0.264313619	0.079120302	0.979	1.113	1.138
Haptoglobin	0.106242527	0.758	0.579704391	1.122	0.197862616	0.800	BDM	0.305162508	0.285007069	0.630332031	1.076	1.128	1.048
IL1b	0.113520726	1.123	0.547471619	1.041	nd	nd	VEGF	0.000769351	0.352282021	0.171433239	0.819	0.793	1.282
CRP	0.11797763	0.267	0.151970026	0.332	0.110831908	0.264	IL15	0.685100426	0.072375043	0.072375043	0.967	1.114	1.152
IL18	0.177307989	1.279	0.651415471	0.929	0.113851629	1.290	MMP3	0.468092131	0.365186602	0.83672423	1.110	1.149	1.035
Eotaxin1	0.257958834	0.846	0.45985569	1.309	0.684783127	1.049	IL10	0.018281913	0.367113987	0.58640033	1.428	1.849	1.295
VCAM1	0.33435037	1.068	0.04739042	0.872	0.028693763	1.220	CRP	0.11797763	0.408891703	0.627802575	0.267	0.691	0.342
IL1a	0.336445054	0.937	0.307898834	0.994	0.020099626	1.255	ICAM1	0.074882049	0.554765478	0.65591909	0.864	0.907	1.050
BDNF	0.361886518	0.939	0.325176098	1.089	0.608570604	0.962	FRTN	0.466092131	0.56481958	0.81687343	0.879	0.835	0.960
AAT	0.454838409	0.955	0.001993974	1.254	0.072426889	0.897	Eotaxin1	0.257958834	0.5712874	0.63878916	0.846	0.827	1.096
MMP3	0.46585037	1.110	0.18257135	1.177	0.234127913	1.216	IL1b	0.113520726	0.588387545	0.444214369	1.123	1.050	0.935
FRTN	0.466092131	0.879	0.783908398	0.943	0.224166415	0.813	VDBP	0.028349665	0.658873375	0.04232926	0.770	1.073	1.392
IL10	0.512819113	1.428	nd	nd	nd	nd	TMP1	0.000336521	0.70069589	0.28902E-05	0.843	1.028	1.219
IL8	0.58605795	1.065	0.42620672	0.914	0.96073454	1.007	A2Macr	0.02284193	0.70881588	0.168701598	0.872	0.959	1.100
MIP1a	0.625395019	0.951	nd	nd	nd	nd	MIP1b	0.028137114	0.734273207	0.072820185	0.716	0.917	1.281
IL15	0.653100426	0.967	0.246244636	1.060	nd	nd	IL23	0.000769351	0.35923487	0.00098207	0.786	1.039	1.323
IL12p40	0.73212141	0.979	0.092737129	0.904	0.000190739	1.295	PV1	0.000149268	0.83873569	0.003877118	0.784	1.032	1.316
MCP1	0.766866874	0.967	0.159592888	0.772	0.233461887	1.151	SCF	0.003022948	0.858777246	0.004033302	0.768	1.026	1.336
WVF	0.894288218	1.017	0.01653371	0.828	0.328228155	1.147	TNFR2	0.082209832	0.883283837	0.149476512	0.860	1.021	1.188
							AAT	0.454838409	0.548484849	0.548885542	0.855	0.982	1.039

**METHOD.** RBM inflammation MAP. 2 cohorts were analyzed. Red box indicated statistical significance ( $p < 0.05$ ). Ratio was colored blue **RESULT.** (a) Among 3 samples, RANTES (CCL5), MIP1b (CCL4) were significantly decreased in PD. In serum, VEGF is decreased in PD. (b) In first measurement (117523), IL-18 was increased in PARK2 patients compare to control samples significantly.

PD群で上昇傾向を示す因子として、抗炎症性サイトカイン IL10、炎症性サイトカイン IL1b、IL18などIL1 family因子が抽出されたが、いずれの測定においても統計的有意差は示さなかった。ただしPARK2変異を有する群との比較においてIL-18は健常者に比べて統計的有意に上昇していた。健常者、PD、あるいはPARK2変異の3群を比較検討したところ、PARK2変異患者においてIL18が統計的有意に約2倍程度の上昇が明らかとなった。

既報ではaSynはNLRP3 inflammasome経路を介してIL1bを発現誘導し、IL1bの作用はROSを産生させNLRP3経路を活性化することが知られている。多発性硬化症で見られるように、IL-18がNLRP3経路を協調的に利用してポジティブフィードバックループによって炎症惹起と増悪化することが推測される(Lang Y et al., 2018)。IL-18はTh1のIFN $\gamma$ 産生やNK細胞の活性化に寄与することが一般に報告されているが、PDにおけるその作用機序は明らかでない。Pink1あるいはPARK2の遺伝子欠損マウスを用いた報告(Sliter DA, 2018)から、STING経路やNLRP3 inflammasomeを介した炎症制御を司る細胞はミエロイド系細胞(単球)やマクロファージが想定される。前述の論文では、PD患者やPARK2欠損マウスについて炎症因子の検索もされているが、CCL2, IL-6, IFN $\gamma$ 1が抽出されるのみであったことから、IL-18の直接的な作用点は明らかにされておらず、病態進行に伴う血中分泌因子の複雑なメカニズムが示唆された。IL-18の妥当

性を示す報告としてごく最近に、エジプトPD家系に遺伝子プロモーター多型 (Fahmy E et al., 2019) が報告され、この変異は孤発性PDにおいて発症年齢と相関があることが示されている。通常IL-18は食道で高発現が認められ脳では脊髄に発現が認められる (Human protein atlas) が、PDでは腸内細菌叢の変化とその原因性についてマウスモデルならびにヒトで示されており、PD前駆症状である便秘と腸内細菌叢のdysbiosisとの関係が注目されている (Sampson TR et al., 2016; Lin C-H et al., 2019)。IL-18の具体的な作用機序については解決課題である。

また有意ではないものの炎症マーカーとして知られるCRPは低下傾向を示した。また血管に発現するCD54 (ICAM1)、CD106 (VCAM1) は、炎症に応じて発現されて、リンパ球の組織内浸潤を促進する重要な因子である。これらの膜タンパク質は、炎症度の進行に伴って、異なるステージではあるがプロテアーゼによりsheddingされて血中に分泌される炎症マーカーとしても知られている。実際にInflammation MAPにも(切断された)可溶性ICAM1やVCAM1が検出されており、測定によっては有意差を示す形で炎症の進行を示した。上記の各サイトカインや可溶性タンパク質によって規定されるPD末梢血液内の炎症状態は、病態初期の特徴を反映していると推測されるが、これらが全身性の免疫系細胞の炎症活性化と血管における炎症応答を示すエビデンスではあるものの、血管における変化と病態進行に係るメカニズムの解明にはさらなる検討が必要である。

また当該バイオマーカー因子群が単球や血管内皮細胞に与える影響については、解析系の構築を順次行い血管内皮細胞とリンパ球系細胞の接着・浸潤アッセイ系をライブイメージング装置Incucyteによって構築した。TEERについても様々な血管内皮細胞株を利用して系の構築ができつつある。遺伝子発現変化については、Clariom Sマイクロアレイを用いた包括的トランスクリプトーム解析による炎症モード転換を検索する予定であったが、実施期間中に完了しなかったため今後引き続き解析を継続する。

以上のトランスクリプトームおよびSecretome解析から、PD患者血液に特徴的なバイオマーカーの探索を試みた。いずれの解析においても有望と見られる病態初期に特徴的な候補因子群を同定した。単一の因子で病態の発症や進行が制御されているわけではないことから、既報と一致する因子の抽出だけでなく、相反する量的変動を得たものについても、今後層別化可能なコホートによるサンプリングおよび再検討が必要だろう。特にPARK2変異を有するPD患者において同定されたMEG3やIL-18については、PARK2変異マウスを用いた解析が別途進行中であり、今後の解析において併せて検証したい。

また進捗に応じて発展的に展開した項目として、本解析から明らかになったIL1 family因子群(特にIL1b, IL-18)あるいはNLRP3経路のシグナル調節剤の探索について報告する。両者の産生阻害剤あるいは活性中和抗体は、治療薬として有効と考えられたため、SEAP活性を指標としたモニタリング細胞系を利用して化合物ライブラリーの探索を試みた。北里大学から提供された約200種類の中分子化合物ライブラリーから、唯一IL1b経路のみを活性化する候補化合物(コード番号3D)がヒットした。これ以外にもIL1b経路を活性化する化合物(コード番号5B)は存在したが、TNF $\alpha$ 経路にも作用する結果を得た。そこでこの化合物3Dの構造類似体を含めて9種類の組成比の異なる化合物について、IL1b活性化における相関を検討したが更に活性化する化合物は存在しなかった。一方で本疾患において有望と見られるIL1b経路を抑制しうる化合物については、現在までに得られていない。新たに入手したIL18レポーター細胞を用いて同様の解析を行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 福原武志	4. 巻 44
2. 論文標題 パーキンソン病における脳と末梢炎症の臓器連関	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 71-74
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 福原武志	4. 巻 7
2. 論文標題 脈管系の機能制御から考えるパーキンソン病の炎症と臓器連関	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 148-153
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 Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, Takanashi M, Nojiri S, Fukuhara T, Yamanaka T, Miyazaki H, Yoshinaga S, Furukawa Y, Shimogori T, Hattori N, Nukina N.	4. 巻 6
2. 論文標題 Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40478-018-0587-0	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 Takeshi Fukuhara, Jia Kim, Shintaro Hokaiwado, Makiko Nawa, Hayato Okamoto, Tomohiko Kogiso, Tetsuro Watabe, Nobutaka Hattori	4. 巻 12(10)
2. 論文標題 A novel immunotoxin reveals a new role for CD321 in endothelial cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0181502
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0181502	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 Takeshi Fukuhara	4. 巻 44/3
2. 論文標題 Multi-organ failure with systemic inflammation, leading to Parkinson's disease pathogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 71-74
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 Valentine M, Hashimoto K, Fukuhara T, Saiki S, Ishikawa K-I, Hattori N, Carninci P.	4. 巻 6
2. 論文標題 Multi-year whole-blood transcriptome data for the study of onset and progression of Parkinson's Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Data	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) 10.1038/s41597-019-0022-9	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 福原武志, 服部信孝	4. 巻 13
2. 論文標題 機能性抗体の探索とイムノリポソーム開発による神経変性疾患の創薬開発へ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1298 1304
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 福原武志	4. 巻 6
2. 論文標題 機能性抗体の探索から新しい治療モダリティの創薬へ 神経変性疾患のセラノスティクス開発に有望なエピトープを探して	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 558 562
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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takeshi Fukuhara and Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Screening technology for potent antibodies modulating endothelial cell functions
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原武志、竹田亮太、濱道修生、金井仁美、服部信孝
2. 発表標題 内皮細胞を標的とした機能性抗体の探索とイムノリボソームによる動態解析
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原武志、竹田亮太、金井仁美、服部信孝
2. 発表標題 炎症やストレス応答性に形成される脳脈管系のCD146亜集団
3. 学会等名 日本血管生物医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原武志、濱道修生、服部信孝
2. 発表標題 薬物送達能を示す機能性抗体の探索技術とイムノリボソーム開発による機能解析
3. 学会等名 日本DDS学会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 福原武志
2. 発表標題 脳神経系への薬物送達を志向した機能性抗体の探索
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福原武志
2. 発表標題 血管内皮細胞を標的化するCD321イムノトキシンによる新たな機能の解析
3. 学会等名 日本血管生物医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥住文美、波田野琢、福原武志、常深泰司、貫名信行、服部信孝
2. 発表標題 a-synucleinの伝播抑制因子の探索と複合療法を開発
3. 学会等名 MDSJ 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原武志、濱道修生、服部信孝
2. 発表標題 脳血管内皮細胞の多次元解析による老化に特徴的な垂集団の同定
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Fukuhara
2. 発表標題 Screening technology and application of functional antibody for brain diseases
3. 学会等名 International Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----