

令和 6 年 5 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07896

研究課題名(和文) 線維化 シヌクレイン受容体を標的とした新規シヌクレイノパチー治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel synucleinopathy treatment targeting the receptor for alpha-synuclein fibrils

研究代表者

長谷川 隆文 (Hasegawa, Takafumi)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：70361079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：パ-キンソン病(PD)をはじめとするシヌクレイノパチー患者脳内の神経・グリア細胞内封入体成分である異常凝集  $\alpha$ -synuclein (S) は細胞間を伝播し、周辺部へ病変を拡大させると考えられている(プリオン仮説)。凝集 S の取り込みにはエンドサイトーシスが重要であり、複数の S 受容体が報告されている。一方、再現性が問題視されるなど問題も多い。我々は膜融合を用いたユニークな手法でマウス全脳由来膜タンパクライブラリを作製し、線維化 S 受容体の網羅的探索を行った。その結果、神経・オリゴデンドログリア細胞上に発現する sortilin が線維化 S のエンドサイトーシス受容体として機能する事を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病の進行は、凝集したシヌクレインが神経細胞内に蓄積、伝播する事と関係しています。しかし、その詳細なメカニズムはこれまで不明でした。我々は細胞表面において凝集シヌクレインの取り込み口(受容体)となる「ソーティリン」というタンパク質を、世界で初めて同定しました。さらに、ソーティリンの発現抑制や抗ソーティリン抗体の投与により、凝集シヌクレインの神経細胞への取り込みや蓄積が抑制されることを明らかにしました。この発見により、パーキンソン病関連疾患の病態の解明や、パーキンソン病の進行を抑制する新たな治療薬の開発への道が開かれることが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Abnormally aggregated  $\alpha$ -synuclein (S), a major component of neuronal and glial intracellular inclusions in the brains of patients with Parkinson's disease (PD) and other synucleinopathies, is thought to propagate between cells, thereby spreading neurodegeneration toward surrounding areas (prion hypothesis). Endocytosis is important for the uptake of aggregated S, and several endocytic receptors for S have been reported. On the other hand, several problems have been pointed out in terms of data reproducibility, etc. We have prepared a whole mouse brain-derived membrane protein library using a unique method based on membrane fusion and performed a comprehensive search for fibrillar S receptors. Finally, we found that sortilin, which is expressed on neural and oligodendroglial cells, functions as an endocytosis receptor for S fibrils.

研究分野：神経内科学

キーワード：パ-キンソン病 シヌクレイン プリオン仮説 細胞間伝播 ソーティリン 受容体 エンドサイトーシス エンドソーム

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は進行性の運動機能障害に加え、多彩な非運動症状を呈する神経変性疾患である。病理組織学的には、黒質緻密部のドパミン神経細胞の脱落と残存神経細胞内の Lewy 小体 (LB) 出現を特徴とする。LB の主要構成成分である凝集  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ S) は細胞毒性を有し、PD 分子病態における key molecule と考えられている。近年、線維化  $\alpha$ S が神経細胞間を伝播し LB 病変が拡大するというプリオイド仮説が注目されているが、その背景にある分子機構に関しては不明な点が多い。一方、細胞外の線維化  $\alpha$ S が受容体介在性にエンドサイトーシスをうける可能性が示唆されており、伝播阻害薬開発のターゲットとして注目されている。

### 2. 研究の目的

近年米国のグループから線維化  $\alpha$ S と結合する膜タンパクとして、T 細胞表面に発現し同細胞の活性制御に関与する免疫チェックポイント分子 LAG-3 (Lymphocyte activation gene 3) が報告された (Mao X, et al., Science 2016) が、その後同論文のデータ再現性を否定する反証論文が発表されるなど、混沌とした状況がみられている。本研究ではプリオイド仮説の基盤となる神経細胞間における線維化  $\alpha$ S 伝播の分子機構、具体的にはレシピエント細胞の細胞表面に発現する未知の線維化  $\alpha$ S 受容体を網羅的手法により探索・同定し、 $\alpha$ S 受容体分子を標的としたこれまでに無いシヌクレインパチーの伝播阻害治療の開発を目指すことを目的とする。

### 3. 研究の方法

通常、疎水性の高い受容体タンパク質の単離/精製には、可溶化能の高い界面活性剤が用いられる。しかし、同剤は受容体タンパク質の構造・機能に影響を与え、タンパク質の同定に用いる質量分析法とも相性が悪いという欠点を有している。これらの問題を克服するため、我々は界面活性剤を用いない膜融合法により、プロテオリポソームで構成されるマウス全脳由来の膜タンパク質ライブラリ (membrane protein library, MPL) を新たに作出した。さらに、同ライブラリを出発材料としてアフィニティークロマトグラフィーと MALDI 型質量分析装置による解析を組み合わせて、脳組織に発現する凝集  $\alpha$ S 受容体の網羅的探索を実施した。

### 4. 研究成果

マウス全脳から作出した MPL を、リガンドである単量体・線維化  $\alpha$ S を固相化したアフィニティークラムにアプライし、結合タンパクを選別・溶出した。同サンプルをペプチド消化した後 MALDI 型質量分析装置に供し、 $\alpha$ S 受容体候補分子の 1 次スクリーニングを実施した。その結果、単量体・ $\alpha$ S 両者に結合する 3482 種類の膜タンパクを得ている。このうち絶対 peptides 値  $>5$ 、affinity ratio (線維化/単量体  $\alpha$ S)  $>1.2$  の条件を満たす分子が 87 種類あった。さらに神経細胞膜上への局在が確認出来る分子を in silico 解析ソフトで絞り込んだ結果、最終的に 5 つの膜タンパク (sortilin, LSAMP, neurotrimin, DIP2A, CNTNAP2) が残った。線維化  $\alpha$ S に結合性を示す受容体候補分子群について、培養細胞系を用い共免疫沈降法により実際の分子間会合と  $\alpha$ S 取り込みへの影響を確認する 2 次スクリーニングを実施した結果、sortilin が最終候補として選出された。

培養細胞を用いた機能解析の結果、(1) 神経・オリゴデンドログリア細胞に高発現する sortilin の細胞外領域 (10CC ドメイン) が線維化  $\alpha$ S と強く結合すること、(2) ソーティリンが凝集  $\alpha$  シヌクレインのエンドサイトーシス受容体として機能すること、(3)  $\alpha$  シヌクレインの取り込みが sortilin 発現抑制・sortilin 10CC ドメイン抗体により有意に抑制されることを発見した (図 1)。また、(4) パーキンソン病および類縁疾患である多系統萎縮症の脳組織において、凝集  $\alpha$  シヌクレイン陽性のレビー小体・グリア細胞内封入体に sortilin が集積し

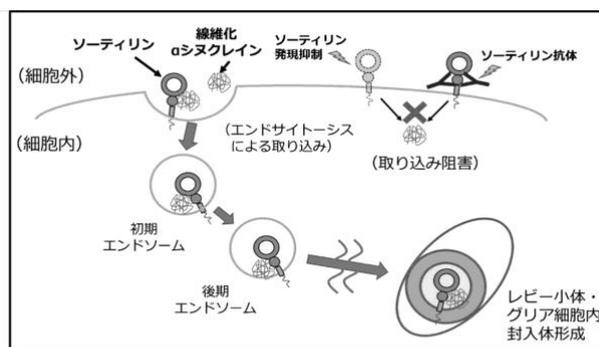


図 1. Sortilin を介した凝集  $\alpha$  シヌクレインの輸送・蓄積

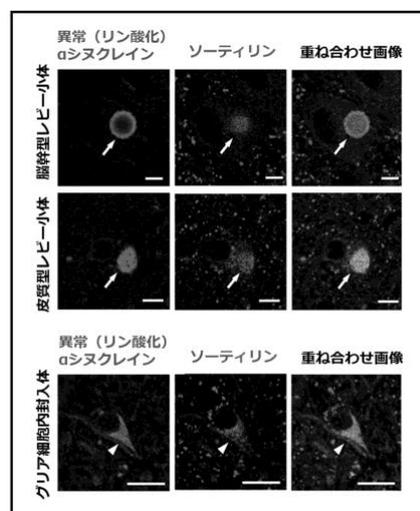


図 2. パーキンソン病、多系統萎縮症脳内の  $\alpha$  シヌクレイン陽性細胞内封入体にソーティリンが集積する

ていることが分かった (図 2)。さらに、(5) パーキンソン病中脳黒質の全転写産物データを用いた解析により、ソーティリンの発現が病理ステージ毎に変動することを明らかにした (図 3)。

PD とその類縁疾患においては、凝集  $\alpha$ S の細胞間伝播が病態進行の鍵を握る現象であると考えられている。今回、凝集  $\alpha$ S の細胞への取り込みを担う受容体としてソーティリンが同定されたことで、これらの疾患の病態解明が進むと同時に、凝集タンパクの伝播阻止に立脚した新たな進行抑制治療開発への道が開かれることが期待される。

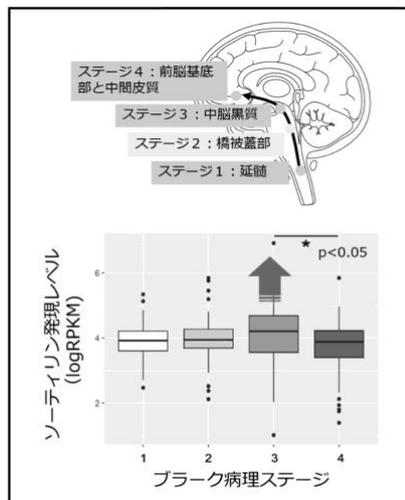


図 3. パーキンソン病中脳黒質では病理ステージ毎にソーティリン発現量に変化する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Ishiyama S, Hasegawa T, Sugeno N, Kobayashi J, Yoshida S, Miki Y, Wakabayashi K, Fukuda M, Kawata Y, Nakamura T, Sato K, Ezura M, Kikuchi A, Takeda A, Aoki M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Sortilin acts as an endocytic receptor for synuclein fibril.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 e23017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202201605RR	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 Sugeno N, Hasegawa T, Haginoya K, Kubota T, Ikeda K, Nakamura T, Ishiyama S, Sato K, Yoshida S, Koshimizu E, Uematsu M, Miyatake S, Matsumoto N, Aoki M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Detection of modified histones from oral mucosa of a patient with DYT-KMT2B dystonia.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol Syndromol	6. 最初と最後の頁 461-468
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000530625	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 Sugimura Y, Baba T, Ezura M, Kikuchi A, Hasegawa T, Nagano I, Suzuki K, Takeda A.	4. 巻 37
2. 論文標題 Corticobasal Syndrome and Posterior Cortical Atrophy with Biomarkers of Alzheimer Disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Alzheimer Disease & Associated Disorders	6. 最初と最後の頁 243-245
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/WAD.0000000000000560	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 Kubota T, Shijo T, Ikeda K, Mitobe Y, Umezawa S, Misu T, Hasegawa T, Aoki M.	4. 巻 62
2. 論文標題 Distal Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Following Coronavirus Disease 2019 Vaccination in a Patient with Solitary Plasmacytoma: A Case Report and Literature Review.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2419-2425
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.1365-22	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 Aiba I, Hayashi Y, ..., Hasegawa T, Watanabe H, Hashizume A, Niwa H, Yasui K, Ito K, Washimi Y, Mukai E, Kubota A, Toda T, Nakashima K, and J-VAC study group.	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Commun	6. 最初と最後の頁 fcad296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcad296	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 Nakamura T, Sugeno N, Hasegawa T, Ikeda K, Yoshida S, Ishiyama S, Sato K, Takeda A, Aoki M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Alpha-synuclein promotes PRMT5-mediated H4R3me2s histone methylation by interacting with the BAF complex.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS J	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.17037	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 石山隼、長谷川隆文	4. 巻 34
2. 論文標題 特集 頭蓋内の「流れ」と認知機能 神経変性関連タンパクの細胞間伝播	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 416-423
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 佐藤一輝、長谷川隆文	4. 巻 41
2. 論文標題 認知症 Alzheimer病治療の新しい時代を迎えて: パ - キンソン病疾患修飾治療開発の動向	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 1209-1213
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 長谷川隆文	4. 巻 16
2. 論文標題 それでもシヌクレイン抗体療法でPDは治療できる Yesの立場から	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 MDSJ Letters	6. 最初と最後の頁 1-3
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 長谷川隆文	4. 巻 100
2. 論文標題 特集 11/未病における脳神経内科の意義4. 神経変性疾患と未病	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 84-89
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 長谷川隆文	4. 巻 41
2. 論文標題 学術集会特集号-1: 線維化 シヌクレインの細胞内取り込みに寄与する受容体探索	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 長谷川隆文	4. 巻 38
2. 論文標題 異常タンパク伝播機構: プリオンと シヌクレインの共通点と相違点	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 Oizumi Hideki, Yamasaki Kenshi, Suzuki Hiroyoshi, Ohshiro Saki, Saito Yuko, Murayama Shigeo, Sugimura Yoko, Hasegawa Takafumi, Fukunaga Kohji, Takeda Atsushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Phosphorylated alpha synuclein in Iba1 positive macrophages in the skin of patients with Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 1136 ~ 1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51610	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 Shinohara Mayumi, Yokoi Kayoko, Hirayama Kazumi, Kanno Shigenori, Hosokai Yoshiyuki, Nishio Yoshiyuki, Ishioka Toshiyuki, Otsuki Mika, Takeda Atsushi, Baba Toru, Aoki Masashi, Hasegawa Takafumi, Kikuchi Akio, Narita Wataru, Mori Etsuro, Suzuki Kyoko	4. 巻 17
2. 論文標題 Mirror writing and cortical hypometabolism in Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0279007	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 Oizumi Hideki, Sugimura Yoko, Totsune Tomoko, Kawasaki Iori, Ohshiro Saki, Baba Toru, Kimpara Teiko, Sakuma Hiroaki, Hasegawa Takafumi, Kawahata Ichiro, Fukunaga Kohji, Takeda Atsushi	4. 巻 17
2. 論文標題 Plasma sphingolipid abnormalities in neurodegenerative diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0279315	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 Umezawa Gakusuke, Hasegawa Takafumi, Ikeda Kensuke, Saito Genichi, Aoki Masashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Dramatic Responses to Low-Dose Pramipexole in Painful Legs and Moving Toes Syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus	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) 10.7759/cureus.34763	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 Yamazaki Naoya, Hasegawa Takafumi, Ikeda Kensuke, Miyata Ako, Osawa Shin-ichiro, Niizuma Kuniyasu, Kanno Shigenori, Tominaga Teiji, Aoki Masashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Olfactory Dysfunction, an Often Neglected Symptom of Hydrocephalus: Experience from a Case of Late-Onset Idiopathic Aqueductal Stenosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Case Reports in Neurology	6. 最初と最後の頁 41~47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000529532	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 Sugeno Naoto, Hasegawa Takafumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Unraveling the Complex Interplay between Alpha-Synuclein and Epigenetic Modification	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6645
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 Yoshida S, Hasegawa T.	4. 巻 155
2. 論文標題 Deciphering the prion-like behavior of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 105307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2022.105307	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 Kikuchi A, Yoneda M, Hasegawa T, Matsunaga A, Ikawa M, Nakamura T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Ishiyama S, Nakamoto Y, Takeda A, Aoki M.	4. 巻 268
2. 論文標題 High prevalence of serum anti-NH2-terminal of -enolase antibodies in patients with multiple system atrophy and corticobasal syndrome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurol	6. 最初と最後の頁 4291-4295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-021-10553-2	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 Doi S, Fujioka N, Ohtsuka S, Kondo R, Yamamoto M, Denda M, Magari M, Kanayama N, Hatano N, Morishita R, Hasegawa T, Tokumitsu H.	4. 巻 96
2. 論文標題 Regulation of the tubulin polymerization-promoting protein by Ca <sup>2+</sup> /S100 proteins.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Calcium	6. 最初と最後の頁 102404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceca.2021.102404	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 2. 菅野直人、長谷川隆文	4. 巻 -
2. 論文標題 特集I/Parkinson病および類縁疾患の病態. 5. タンパク伝播メカニズムからみたLewy小体病の多様性.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 (印刷中)
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 江面道典、長谷川隆文	4. 巻 -
2. 論文標題 特集「-- “pathy” でせまる中枢神経疾患」 -synucleinopathy: 凝集 -synによる細胞毒性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 画像診断	6. 最初と最後の頁 42
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 4. 石山駿、長谷川隆文	4. 巻 40
2. 論文標題 V. Endosome, Lysosome, Exosome: 小胞とは? C. Exosomeの機能-4. プリオン仮説とエクソソーム	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 859-863
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 吉田隼、長谷川隆文	4. 巻 39
2. 論文標題 動的ヘテラルキー-脳は階層固定的か? ヘテラルキーからみた神経疾患: オートファジー	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 859-863
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 Hasegawa T, Ishiyama S, Nakamura T	4. 巻 8
2. 論文標題 Possible modulation of the amplitude and frequency of resting parkinsonian tremor by touching the trapezius muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 1594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.2893	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 Hasegawa T	4. 巻 8
2. 論文標題 An unusual cause of difficulty in walking downstairs: Focal task specific dystonia in the lower limb	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.2894	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 Kakinuma K, Baba T, Ezura M, Endo K, Saito Y, Narita W, Iizuka O, Nishio Y, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Suzuki K	4. 巻 19
2. 論文標題 Logopenic aphasia due to Lewy body disease dramatically improved with donepezil.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2020.100241	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 Klionsky DJ, Hasegawa T, Tong CK	4. 巻 17
2. 論文標題 Guidelines for the Use and Interpretation of Assays for Monitoring Autophagy (4th edition).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1797280	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 Oizumi H, Yamasaki K, Suzuki H, Hasegawa T, Sugimura Y, Baba T, Fukunaga K, Takeda A	4. 巻 13
2. 論文標題 Fatty Acid-Binding Protein 3 Expression in the Brain and Skin in Human Synucleinopathies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 648982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.648982	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 Doi S, Fujioka N, Ohtsuka S, Kondo R, Yamamoto M, Denda M, Magari M, Kanayama N, Hatano N, Morishita R, Hasegawa T, Tokumitsu H	4. 巻 96
2. 論文標題 Regulation of the tubulin polymerization-promoting protein by Ca <sup>2+</sup> /S100 proteins.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Calcium	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) 10.1016/j.ceca.2021.102404	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 長谷川隆文	4. 巻 35
2. 論文標題 シヌクレイン伝播阻止を目指したパーキンソン病の創薬研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 26-30
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 長谷川隆文	4. 巻 37
2. 論文標題 シヌクレイン凝集・伝播を標的としたParkinson病疾患修飾療法開発の現況	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 1-4
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 長谷川隆文	4. 巻 13
2. 論文標題 免疫抗体療法の現状と未来-パーキンソン病の疾患修飾療法に向かって	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MDSJ Letters	6. 最初と最後の頁 1-3
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 長谷川隆文	4. 巻 -
2. 論文標題 シヌクレイン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本神経科学学会「脳科学辞典」	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) 10.14931/bsd.9486	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 長谷川隆文	4. 巻 127
2. 論文標題 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度. 第7章 神経・筋: 5. Parkinson病	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床雑誌「内科」	6. 最初と最後の頁 830-835
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17件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tsuboi T, Hasegawa T, Shimo S, Kaneko S, Tomiyama M, Kashihara K, Chiu S, Yamaguchi T on behalf of the ODYSSEI study group.
2. 発表標題 Impact of istradefylline on the onset of dyskinesia in Parkinson's Disease patients with wearing off: a randomized controlled study (ODYSSEI)
3. 学会等名 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hasegawa T
2. 発表標題 Hot Topics “Disease-modifying treatment of PD: What is the rate-limiting factor of drug discovery?” : Synuclein-targeting therapies in PD: what do we know and where are we headed?
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 Controversy1: それでもシヌクレイン抗体療法でPDは治療できる 「Yes」の立場から
3. 学会等名 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS/MDSJ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 シヌクレインに焦点を当てた診断・治療的アプローチ-Up to Date
3. 学会等名 第41回日本神経治療学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 エンドソーム輸送から シヌクレイン伝播現象を解読する
3. 学会等名 第42回認知症学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川 隆文
2. 発表標題 細胞内輸送機構から迫るパーキンソン病の病態
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hasegawa Takafumi
2. 発表標題 Decoding the transcellular spreading of alpha-synuclein: The role of membrane trafficking.
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川 隆文
2. 発表標題 蛋白凝集・伝播メカニズムからみたレビー小体病の多様性
3. 学会等名 第46回日本高次脳機能障害学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hasegawa Takafumi
2. 発表標題 How does alpha-synuclein transfer from cell to cell? A cell biological perspective.
3. 学会等名 Takamatsu International Symposium for PD & MD in Tokyo 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 ランチョンセミナー：COVID-19パンデミックから考える シヌクレインの生体機能と病態学.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 パーキンソン病治療の進歩： -synuclein凝集・伝播を標的としたPD疾患修飾療法開発の現況.
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 パ - キンソン病修飾療法開発の現況.
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 記念講演：「ここまでわかったパーキンソン病－診療・研究の最前線」
3. 学会等名 2021年度日本フンボルト協会 東北支部総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hasegawa T
2. 発表標題 How does exogenous alpha-synuclein get access to the endogenous alpha-synuclein proteins?
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 伝播現象から遺伝性病態まで：メンブレントラフィックが織りなすパーキンソン病の分子病態
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 免疫抗体療法の現状と未来 - シヌクレインを標的とした免疫療法開発の現状
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川隆文
2. 発表標題 蛋白伝播メカニズムから考えるレビー小体病の多様性
3. 学会等名 第27回日本神経学会東北地方会 生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 長谷川隆文（小野賢二郎 編集）	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 225
3. 書名 いま新薬で加速する神経変性疾患研究. タンパク質構造と病態3. 異常タンパク伝播を司るメンブレントラフィック機構	

1. 著者名 長谷川 隆文	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 12
3. 書名 Annual Review神経2022 1)シヌクレイノパチーにおけるプリオン様伝播の分子メカニズム	

1. 著者名 長谷川 隆文	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 脳神経内科 特集I/認知症の病態・診断・治療7. Lewy小体病における蛋白伝播メカニズム	

1. 著者名 長谷川 隆文	4. 発行年 2022年
2. 出版社 公和図書株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 神経治療学 パ - キンソン病疾患修飾療法開発の現況	

1. 著者名 長谷川隆文	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 -
3. 書名 Annual Review神経2022	

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

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
---------	---------