

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「精神・神経疾患の分子病態理解に基づ
く診断・治療へ向けた新技術の創出」
研究課題「パーキンソン病遺伝子ネットワーク解明
と新規治療戦略」

研究終了報告書

研究期間 平成19年10月～平成25年3月

研究代表者:高橋 良輔
(京都大学 大学院医学研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

パーキンソン病 (PD) の成因には、遺伝的要因と環境要因を介して、小胞体ストレス、酸化ストレス、ミトコンドリア障害、タンパク質分解異常、細胞骨格の障害等が、複雑に絡み合っていると考えられる。このような PD の複合病態を解明するため、本研究では、ニワトリ B リンパ球細胞株 DT40、メダカ、マウス、において、PD の病因関連遺伝子、およびパーキンソン病発症への関与が示唆される小胞体ストレス関連遺伝子に変異を加えた多重遺伝子変異および毒物誘発性モデルによってパーキンソン病を引き起こす様々な遺伝子間のネットワークおよび遺伝的要因と環境要因との相関を明らかにすることを目的とした。さらに得られたモデルを治療法開発に役立てることをめざし、研究を推進した。

高橋チームは森チーム、堀チームと共同して、MPTP 誘発性パーキンソニズムの急性および慢性モデルにおいて小胞体ストレス応答が保護的に作用することを見出した。高橋・森チームでは、急性モデルで、小胞体ストレス応答のマスター制御因子である ATF6 α が p38MAPK によってリン酸化され、活性化することを明らかにした。堀・森チームでは、慢性モデルで ATF6 α がアストログリアの神経栄養因子や抗酸化因子産生を増加させること、さらに低分子スクリーニングで見出した小胞体ストレス応答活性化因子のタンゲレチンがニューロン・アストロサイト双方に働いて細胞保護効果を示すことを解明した。

また、高橋チームは武田チームと共同して、DT40 およびメダカにおいて毒物誘発性および遺伝性 PD モデルの開発を行った。DT40 では相同組み換えが起こりやすい特質を利用して常染色体劣性遺伝性 PD (AR-PD) の原因遺伝子 DJ-1 を欠損するモデルを作製し、ミトコンドリア機能低下を生じることを見出した。メダカでは古典的ドパミン神経毒である MPTP に加え、プロテアソーム阻害薬、リソソーム阻害薬、小胞体ストレス誘発薬を脳脊髄液腔に投与し、ドパミン神経変性、異常凝集形成、運動機能低下といった PD 類似の表現型を呈し、タンパク分解系障害や小胞体ストレスの PD の病因への関与を示唆する結果を得た。さらにメダカでは武田の開発した TILLING 法を利用して、AR-PD の原因遺伝子である PINK1、Parkin、DJ-1 ノックアウト (KO) メダカ、ATP13A2、さらに孤発性 PD の強力な遺伝的リスクである glucocerebrosidase (GBA) 遺伝子の変異メダカを作製した。PINK1、Parkin は単独では神経変性を生じないが、ダブルノックアウト (dKO) にすると、ドパミン・ノルアドレナリン神経変性および運動障害が生じることが判明した。この dKO メダカではミトコンドリア機能低下と形態変化が観察された。また ATP13A2 については服部グループと共同して、ATP13A2 のノックダウン哺乳類細胞と ATP13A-KO メダカで、ともにリソソーム蓄積病でもられるような fingerprint profile が観察され、カテプシン D の活性も低下していた。さらに KO メダカではドパミン・ノルアドレナリン神経特異的変性がみられ、ATP13A2 変異に起因するリソソーム機能低下が PD の原因になることを示唆する結果をえた。GBA-KO メダカは 2 か月齢で左右に不規則に回旋する異常運動を呈し、3 か月で骨格異常を呈して死亡する表現型を示した。脳内では glucocerebrosidase と思われる蓄積物を有するマクロファージの集簇と、ドパミン・ノルアドレナリン神経を含む多くの神経細胞が α -シヌクレイン陽性の凝集体を形成しつつ変性・脱落する所見が得られた。さらに GBA のヘテロ接合型変異でも、12 か月齢で、カテコールアミン神経特異的に α -シヌクレインが蓄積する興味深い所見が観察された。以上より、GBA 変異メダカはヒトの孤発性 PD の臨床・病理所見の一部を再現するこれまでにない優れたモデルになる可能性があると考えられた。

森チームは武田チームとともに、哺乳類の主要な小胞体ストレス応答 3 大経路のセンサー分子である ATF6 α ・ β 、IRE-1 α ・ β 、PERK の KO メダカ、および小胞体ストレスで蛍光を発する小胞体ストレスセンサーメダカを作製・解析し、メダカの小胞体ストレス応答のマスター制御分子は ATF6 であることを明らかにした。さらに ATF6 α ・ β -KO メダカが発生過程で死に至る原因の解析から、脊索の形成に小胞体ストレス応答が必須であることを示した。

(2) 顕著な成果

1. メダカによる遺伝性パーキンソン病 (PD) モデルの確立

概要:

PARK9 の原因遺伝子 ATP13A2 のノックアウトメダカでリソソーム異常、孤発性 PD の遺伝的リスクである GBA 変異メダカで α -シヌクレイン蓄積を伴うドパミン神経細胞死が観察された。今後、これらのモデルを薬物スクリーニングに使用できるよう実用化を推進する。

2. MPTP 誘発性実験的パーキンソニズムにおける小胞体ストレス応答の保護効果の発見

概要:

ATF6 α が、MPTP 急性モデルではリン酸化に基づく転写活性亢進、慢性モデルではアストログリア活性化により細胞保護効果を有することを見出し、さらに MPTP モデルで小胞体ストレス活性化因子のタンゲレチンの細胞保護効果を見出し、新規治療薬候補と考えられた。

3. 小胞体ストレスが脊索形成に必須であることの発見

概要:

メダカの細胞体ストレス応答のマスター制御分子は ATF6 であることを明らかにした。さらに ATF6 α \cdot β -KO メダカが発生過程で死に至る原因の解析から、脊索の形成に細胞体ストレス応答が必須であることを示した。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

研究開始時にはユビキチンリガーゼである Parkin の基質である Pael-R の小胞体への蓄積による小胞体ストレスが Parkin 変異を原因とする家族性パーキンソン病・PARK2 の原因ではないかとする我々自身の仮説に基づき、(1)小胞体ストレスがパーキンソン病において果たす役割の解明すること、また(2)メダカを新たなパーキンソン病モデル動物として確立すること、さらに(3)メダカ・マウスの多重遺伝子変異モデルでパーキンソン病の複合病態を解明すること、を目標とした。(1)については MPTP 誘発性実験的パーキンソニズムにおいて、小胞体ストレス応答が細胞保護的に作用すること、小胞体ストレス応答活性化因子のタンゲレチンがアストロサイトを介して細胞保護作用を示し、抗 PD 薬の候補となること、等の成果を挙げた。(2)ではメダカの毒物モデル・遺伝子変異モデル作製に成功、とくに ATP13A2 および GBA 変異モデルはマウスでまだ成功しておらず、メダカの PD モデル動物としての独自性、有用性を示す結果となった。またこれらの成果、およびメダカへのリソソーム阻害薬の投与でドパミン神経細胞死が生じるとの我々の観察事実から、リソソーム機能低下が PD 発症の新たな原因として考えられるという新たな展開を迎えている。(3)では、Parkin、PINK1 の二重ノックアウトメダカで神経変性が生じることを明らかにし、Parkin と PINK1 の新たな関係を見出した。本 CREST の最大の成果はメダカを新たな PD のモデル動物として確立できたことである。これらの成果の中で GBA 変異モデルは内因性の α -シヌクレインが蓄積とともに神経変性が生じる孤発性 PD の病態を良く反映する価値の高いモデルであり、このモデルを用いた薬物スクリーニング、あるいは多重遺伝子変異モデルによる分子機構の解明といった方向に将来の発展が期待される。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

中間評価では、現状の分析として、「家族性パーキンソン病多重遺伝子変異モデルについては、当初の予定通りには作成が進行してはいない。」とのご指摘があった。これについては、メダカでは GBA 変異メダカを確立し、ATP13A2 変異メダカとの 2 重変異モデル解析が進行中である。

マウスでの遺伝子改変が遅れていたが、ATP13A2ノックアウトマウスを樹立・解析中である。当初計画よりは遅れてしまったが、これを用いた多重変異モデルを含め、CREST終了後も着実に進めていく予定である。

今後の方向性に関して、「MPTP以外のパーキンソン病モデルにおける小胞体ストレスの役割を早急に明らかにすること」とのアドバイスをいただいた。これに沿って、メダカのParkin/PINK1二重KOモデルのマイクロアレイを行ったが、小胞体ストレス応答で転写活性化する分子の転写亢進の傾向はなく、この解析では小胞体ストレスの証拠は得られていない。しかし森の開発した、小胞体ストレスで蛍光を発するようになる小胞体ストレスセンサーメダカとの掛け合わせで、CREST終了後も、さまざまな遺伝性PDモデルにおける小胞体ストレスの意義を追及していきたい。

また同じく今後の研究の方向性として指摘された「残る研究期間内に何をどこまで解明するかについて改めて研究の現段階での進捗状況を踏まえて、焦点を明確化する必要がある。遺伝子改変メダカを基軸に研究が展開されると考えられるが、同時に進行している種々の遺伝子改変マウスを用いた解析との補完性や、薬剤のスクリーニング系としての有効性など、グループ間の連携を生かした作業が必要と考える。」という点は、研究期間内での論文化は間に合わなかったが、メダカのGBA変異モデルはこれまでにない優れた孤発性PDのモデルになると考えられるので、これを基軸に薬物スクリーニング、マウスへの展開をめざして研究を進めてきた。今後、薬物スクリーニング系では、 α シヌクレインの転写抑制作用をもつ分子やマイとファジーを制御する分子をスクリーニングするシステムを確立したので、これで拾い上げた分子の有効性をGBA変異メダカで検証する計画である。マウスにおいても我々が確立した α -シヌクレイン過剰発現マウスとGBA変異マウス、および服部グループの樹立したATP13A2ノックアウトマウスの掛け合わせて新たなPDモデル樹立を予定しており、メダカの成果をマウスでも検証する体制を整えている。

こうした方向性での研究推進が総合評価でいただいた「今後、複合病態全体のネットワークの解明、さらには治療薬あるいはパーキンソン病原因物質のスクリーニングへの展開がなされることを期待する。メダカを用いたモデルは研究の効率をあげ、スピードを上げるなど、研究の進展をはかる上で極めて、有利であり、重要である。ただし、パーキンソン病の病態に関する本質的な異常をとらえた段階では、マウスをはじめとする哺乳類モデルの作成が必要になると思われる。」とのコメントに応えるものになると考えている。

§3 研究実施体制

(1)「高橋」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
高橋 良輔	京都大学	教授	H19.10～H25.3
川又 純	京都大学	助教	H19.10～H22.6
井上 治久	京都大学	助教	H19.10～H21.1
植村 健吾	京都大学	助教	H19.10～H20.8 H24.4～H25.3
葛谷 聡	京都大学	助教	H21.4～H22.3
山門 穂高	京都大学	助教	H21.4～H22.9 H23.4～H25.3
高橋 牧郎	京都大学	助教	H22.7～H23.3
張 長亮	京都大学	ポスドク	H21.9～H25.3
青柳 信寿	京都大学	大学院生	H19.10～H18.3
竹内 啓喜	京都大学	大学院生	H19.10～H20.3
安藤 功一	京都大学	大学院生	H19.10～H21.3
江川 斉宏	京都大学	大学院生	H19.10～H23.3
小林 芳人	京都大学	大学院生	H19.10～H24.1
松井 秀彰	京都大学	大学院生	H19.10～H22.9
村上 学	京都大学	大学院生	H19.10～H23.3
近藤 孝之	京都大学	大学院生	H22.4～H25.3
皆川 栄子	京都大学	大学院生	H22.4～H25.3
澤田 知世	京都大学	大学院生	H21.4～H25.3
GAVINIO, ROBERTO IRENEO	京都大学	大学院生	H19.10～H25.3
田代 善崇	京都大学	大学院生	H17.10～H23.3
月田 香代子	京都大学	教務補佐員	H19.10～H21.2
唐津 歆子	京都大学	技術補佐員	H20.4～H22.3
浅田 めぐみ	京都大学	教務補佐員	H19.10～H25.3
谷垣 愛	京都大学	教務補佐員	H21.4～H25.3
檜川 里衣	京都大学	教務補佐員	H21.4～H25.3
村上 裕美	京都大学	教務補佐員	H23.4～H24.3

②研究項目

- ・家族性パーキンソン病多重遺伝子変異モデルの作製と解析

(2)「森」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
森 和俊	京都大学大学院理学研究科	教授	H19.10～H25.3
岡田徹也	同上	助教	H19.10～H25.3
宮川かおる	同上	研究補助員	H19.10～H25.3
石川時郎	同上	M2～D3、 助教	H20.4～H25.3
堀本 賢	同上	M1～D3	H20.4～H25.3

住友嘉樹	同上	M1～M2	H21.4～H23.3
妹尾亮太郎	同上	M1～M2	H21.4～H23.3

②研究項目

- ・小胞体ストレス応答欠損個体・細胞を活用したパーキンソン病発症機構の解析

(3)「服部」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
服部信孝	順天堂大学	教授	H19.10～H25.3
久保紳一郎	順天堂大学	准教授	H19.10～H25.3
佐藤栄人	順天堂大学	准教授	H19.10～H25.3
波田野琢	順天堂大学	准教授	H19.10～H25.3
斉木 臣二	順天堂大学	准教授	H21.1～H25.3
船山学*	順天堂大学	助教	H19.10～H25.3
江口博人	順天堂大学	助教	H19.10～H25.3
柴香保里	順天堂大学	ポスドク	H20.4～H25.3
里史明*	順天堂大学	ポスドク	H19.10～H21.3
幸田龍紀	順天堂大学	ポスドク	H22.4～H23.3
河尻澄宏	順天堂大学	大学院	H20.4～H23.3
石川景一	順天堂大学	大学院	H22.4～H25.3
今道洋子	順天堂大学	研究補助員	H20.2～H25.3
江頭明子	順天堂大学	研究補助員	H22.4～H25.3

②研究項目

- ・家族性パーキンソン病多重遺伝子変異モデルマウス・メダカの作製と解析

(4)「武田」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
武田 俊一	京都大学大学院医学研究科	教授	H19.10～H25.3
谷口 善仁	同上	助教、准教授	H19.10～H22.3
佐藤 有美	同上	教務補佐員	H19.10～H20.3
筒井 涼子	同上	教務補佐員	H20.4～H22.3
米澤 知子	同上	教務補佐員	H19.10～H24.8
卿 勇	同上	教務補佐員	H19.10～H21.3 H22.4～H22.9
王 欣	同上	オフィスアシスタント	H21.4～H22.3
小亀 敏明	同上	D4	H21.4～H21.9
野口 明実	同上	教務補佐員	H23.4～H23.9

②研究項目

- ・メダカでの遺伝性パーキンソン病モデルの樹立
- ・遺伝子破壊が確実にできるニワトリBリンパ細胞株DT40を使った小胞体ストレス応答機構の解析

(5)「木下」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
木下 専	京都大学/ 名古屋大学	講師/ 教授	H19.10～H21.3/ H21.4～H25.3
山門穂高	京都大学	大学院生 (臨床神経学)	H19.10～H21.3
谷垣 愛	京都大学	教務補佐員	H19.10～H21.3
檜川 里依	京都大学	教務補佐員	H19.10～H21.3
井川裕美子	名古屋大学	研究員	H21.4～H22.4
上田 奈津実	名古屋大学	助教	H21.5～H25.3
大島 智香	名古屋大学	技術補佐員	H21.5～H25.3
森田 崇夫	名古屋大学	大学院生	H22.2～H24.10
友永 貴	名古屋大学	学部学生	H22.2～H23.3
山田 駿介	名古屋大学	大学院生	H22.4～H24.3
山内 康弘	名古屋大学	大学院生	H23.2～H25.3
上谷 大介	名古屋大学	助教	H23.4～H24.4
中嶋 久子	名古屋大学	技術補佐員	H24.10～H25.3

②研究項目

- ・モデルマウスを用いたシヌクレインおよびタウによる神経変性機構と抑制系の解析

(6)「小川→堀」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
堀 修	金沢大学	准教授→教授	H19.10 - H25.3
北尾 康子	金沢大学	助教→准教授	H19.10 - H25.3
宝田 美佳	金沢大学	助教	H22.4 - H25.3
橋田 耕治	金沢大学	大学院生	H20.4 - H25.3
玉谷 貴志	金沢大学	研究員	H19.10 - H25.3
玉谷 三千代	金沢大学	研究員	H20.4 - H25.3
梶山 亮子	金沢大学	事務補助員	H24.4 - H25.3
毛塚 大	金沢大学	大学院生	H23.11 - H25.3
稲島 有規	金沢大学	大学院生	H23.11 - H25.3
葛巻 哲	金沢大学	大学院生	H23.11 - H25.3
前田 振一郎	金沢大学	大学院生	H23.11 - H25.3
西本 優弥	金沢大学	大学院生	H23.11 - H25.3
蓑毛 翔吾	金沢大学	大学院生	H23.11 - H25.3
小川 智	金沢大学	教授	H19.10 - H20.7
須藤宏文	金沢大学	大学院生	H20.4 - H22.3
安和 良隆	金沢大学	大学院生	H20.4 - H21.3
西濱 晴美	金沢大学	技術補助員	H19.10 - H22.3
野口 真規子	金沢大学	技術補助員	H23.4 - H24.3

②研究項目

- ・培養系による小胞体ストレス制御物質の探索
- ・モデル動物を用いた上記化合物の検証
- ・新たなパーキンソン病モデル動物の開発と検証

§ 4 研究実施内容及び成果

4.1 家族性パーキンソン病多重遺伝子変異モデルの作製と解析(京都大学 高橋グループ)

(1)研究実施内容及び成果

1. パーキンソン病 (PD) メダカモデルの作製と解析

パーキンソン病の病態および原因を解明するため、その臨床症状と病理所見を忠実に再現するモデルの樹立が望まれているが、マウスとショウジョウバエを中心としたこれまでの研究では十分なモデル作製の成功に至っていない。ヒト・マウスと同じ脊椎動物であるメダカという新規のモデル動物を使用することで、パーキンソン病の病態を再現し解明することを試みた。

a) 薬物誘発性 PD メダカモデルの作製

メダカでは、飼育環境である水槽に薬物を溶解することで、容易に薬物投与が可能である。古典的なミトコンドリア toxin である MPTP 投与では、ドパミン細胞群の中でも、特に間脳の中央に位置する脳質周囲の細胞群の減少が観察された。この細胞群はヒトの黒質線条体系のドパミン神経に相当する。また独自に確立したメダカの運動機能アッセイにより、自発水泳行動の減少が観察され、メダカの PD モデルとしての有用性が示された。(Matsui H, et al. *Neurosci Res*, 2009)。

またメダカは薬物の脳脊髄液腔への注入が容易であることを利用し、メダカ脳を様々な種類の薬物に暴露したところ、プロテアソーム阻害剤 (ラクタシスチンおよびエポクソマイシン)、糖鎖付加阻害剤であるツニカマイシン、オートファジー・リソソーム系の阻害剤であるアンモニウムクロライド (NH₄Cl) が選択的なドパミン神経細胞死を起こすことを明らかにした。特記すべきは、これら全てにユビキチン陽性の細胞内封入体が認められたことである(図 1)。うち免疫生化学的性状からアンモニウムクロライドによる封入体が最もパーキンソン病を特徴づけるレヴィ小体に近いことが判明した (Matsui H, et al. *J Neurochem* 2010, Matsui H, et al. *J Neurochem*, 2010)。以上より、ドパミン神経は蛋白質の品質管理異常に脆弱であり、PD 発症において特にオートファジー・リソソーム系の異常が重要である可能性が示唆された。

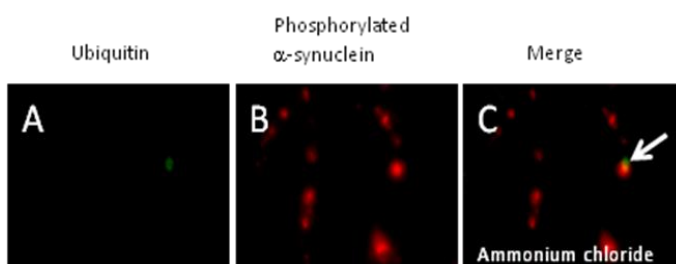


図 1 : NH₄Cl によるメダカ脳ドパミン神経の封入体形成

投与 3 日後に少数のユビキチン陽性封入体 (A) と多数のリン酸化シヌクレイン陽性封入体 (B) がみられる。シヌクレイン陽性封入体の一部がユビキチン陽性である (白矢印、Matsui H, et al. *J Neurochem*, 2010)。

b) 家族性 PD メダカモデルの作製

様々な遺伝子変異体の解析を主に武田グループとの共同研究で行った。常染色体劣性遺伝性家族性 PD の原因遺伝子である Parkin・PINK1・ATP13A2、あるいは孤発性 PD のリスク遺伝子であり、ゴーシェ病の原因遺伝子である GBA (glucocerebrosidase) の遺伝子改変メダカを作製した。

まず常染色体劣性遺伝性の家族性 PD である PARK6 の病因遺伝子 PINK1 の変異メダカの解析を行った。TILLING (Targeting Induced Local Lesions In Genomes) 法によって作製された精子ゲノムのライブラリーに PINK1 の機能喪失型遺伝子変異を持つものが存在した。ホモ変異の個体では老齡

(18 ヶ月齢) でもドパミン神経の脱落は認めなかったが、これらの個体では12 ヶ月齢から自発行動の減少と体重増加の抑制が観察された (Matsui H, et al. **Neurosci Res**, 2010)。同様に常染色体劣性遺伝性の家族性PDである PARK2 の原因遺伝子 Parkin の機能喪失型変異のホモ変異個体でもドパミン神経の脱落は認めなかった。しかしながら PINK1 と Parkin をともに機能喪失した個体は、加齢による自発行動の顕著な減少、カテコラミン神経の進行性かつ選択的な脱落を認めた。また生化学的な解析でミトコンドリア呼吸鎖の活性低下を認め、電子顕微鏡画像では空胞を伴った異常なミトコンドリアおよびリソソーム由来と思われる異常構造物、さらに線維状の構造を内包した封入体を認めた。(投稿準備中)。Parkin、PINK1 単独のノックアウトで著明な表現型を示し、PINK1 が Parkin の上流に位置するという単一経路での遺伝的相互作用が示されたショウジョウバエとは全く異なる結果であった。我々はさらに MEF (マウス胎児繊維芽細胞) を用いて解析を進め、メダカ以降の脊椎動物では Parkin/PINK1 は直列の単一経路のみならず相補的にもミトコンドリア機能維持に働き、ひいてはドパミン神経保護的に働いている、という新たな仮説を提唱した (Matsui H, et al. **Hum Mol Genet**, 2013) (図 2)。

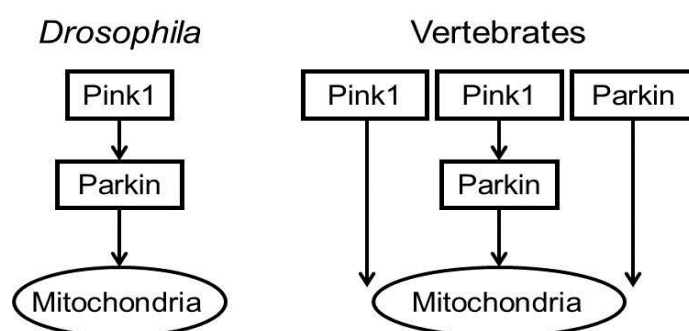


図 2 : ショウジョウバエと脊椎動物 (メダカ) での PINK1 と Parkin の関係の違い

また常染色体劣性遺伝性の家族性 PD である PARK9 の病因遺伝子 ATP13A2 の splice variant でヒト疾患における variant と相同の異常をきたす変異体を解析した。ATP13A2 はリソソームに局在し、いくつかのヒト培養細胞でそのノックダウンで細胞死が起きること、またその際にリソソーム由来の異常構造物が電子顕微鏡で確認できることを順天堂大学服部グループらとの共同研究で見出した。さらにメダカのホモ変異体でも cathepsinD の活性低下とともに同様の fingerprint 様異常構造物が認められ、ライソゾーム機能低下の PD 発症における重要性を示した (図 3)。このホモ変異体では進行性かつ選択的なドパミン神経の脱落が認められ、PARK9 のモデルについてもかなり忠実にパーキンソン病の病理を再現できたと言える (Matsui H, et al. **FEBS Lett**, 2013)。

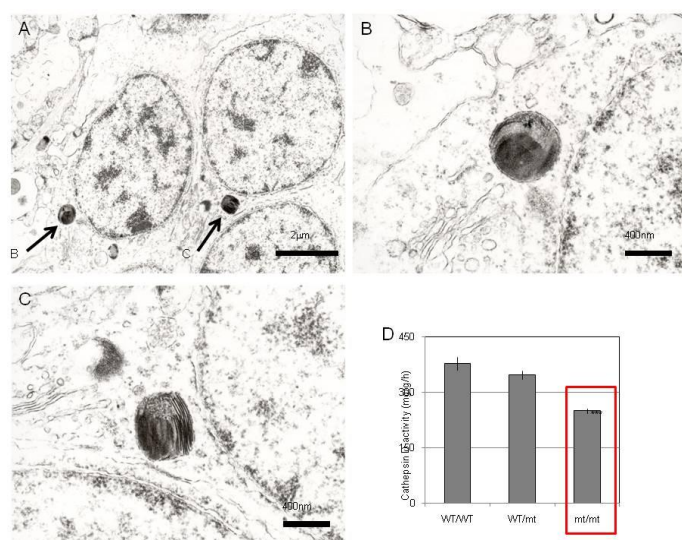


図 3 : ATP13A2 変異メダカにみられる封入体と神経変性

ATP13A2 変異メダカ (ホモ接合体、野生型タンパク質の発現は 15%) 脳は、電子顕微鏡下でニューロンには "finger print pattern" と呼ばれる膜が幾重にも重なったようにみえるライソゾーム病に特徴的な封入体が形成される (A-C)。さらにカテプシン D の活性が低下している (D)。

GBA (glucocerebrosidase) 遺伝子はゴーシェ病の原因遺伝子であるが、そのヘテロ接合変異が孤発性 PD の最も重要なリスク因子であることが判明し、近年注目を集めている。GBA 変異メダカでは、ホモ変異体において GBA 活性は著明に低下していたが、ヒトやマウスとは異なり胎生致死とはならず、4 か月程度生存し解析が可能であった。病理学的には非特異的な神経細胞死とゴーシェ病で認める様な肉芽腫様病変を認め、孤発性 PD で蓄積を認める α -シヌクレインの蓄積が観察された。

2. DT40 細胞を用いた新しいパーキンソン病モデルの確立

ニワトリ B 細胞由来である DT40 細胞は、遺伝子相同組み換えを高率に起こすことができる細胞であり、これを利用した遺伝子改変が可能である。また多重遺伝子破壊が確実にできる唯一の細胞株であり、破壊された遺伝子の genetic interaction を示すことが可能である。劣性遺伝性家族性 PD 遺伝子である DJ-1 遺伝子において、武田グループとの共同研究によりノックアウト DT40 細胞を作製し、解析した。この細胞では、酸化ストレス (H2O2) に対する脆弱性が高まっており、ミトコンドリア膜電位の低下と断片化というミトコンドリア異常が示された (図 4) (投稿中)。

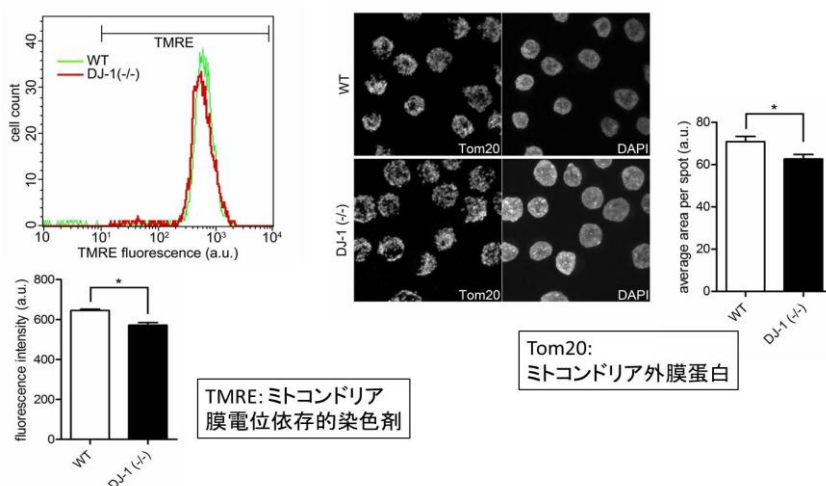


図 4 : DJ-1 ノックアウト DT40 細胞では、ミトコンドリアが断片化し膜電位が低下している。

3. 家族性 PD 責任遺伝子 Parkin の新しい基質 Miro の同定

近年、常染色体劣性遺伝性家族性 PD の病因遺伝子 Parkin と PINK1 を中心に、ミトコンドリアとその品質管理機構であるマイトファジー (mitophagy) の障害がパーキンソン病の病因として注目されている。ショウジョウバエの系において、ミトコンドリアの軸索輸送を担う Miro, Milton, Kinesin heavy chain の筋特異的ノックダウンにより、PINK1 KO における翅 (はね) の姿勢異常に改善が認められた。このことは、PINK1 はミトコンドリアの軸索輸送を担う分子と遺伝的相互作用を持つことを示す。この背景にあるメカニズムとして、PINK1 と Parkin は、損傷ミトコンドリア上の Miro をミトコンドリア膜電位依存性に分解することによってマイトファジーを促し、ミトコンドリアの品質管理機構に貢献していることを明らかにした (図 5) (*Liu, S., *Sawada, T., et al. *PLoS Genetics*, 2012: *equal contributor)。

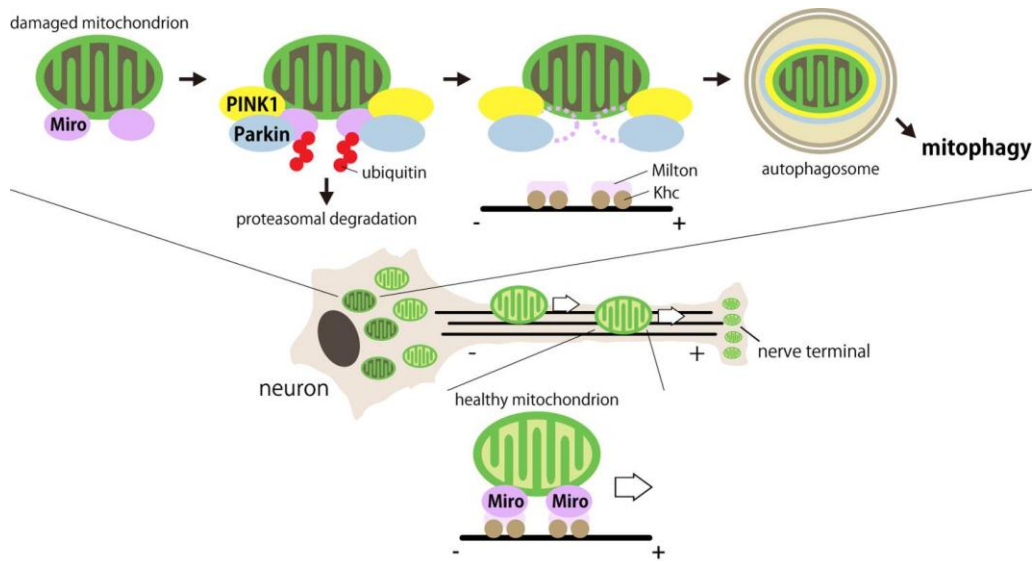


図 5：PINK1, Parkin によるミトコンドリアの軸索輸送制御機構

4. マイトファジー (mitophagy) に影響する薬剤のスクリーニングによる同定

ミトコンドリア障害の際に Parkin が膜電位依存性にミトコンドリアに集積するが、この過程に影響を与える薬物のスクリーニング系を確立した。ArrayScan を用いて Venus-parkin のミトコンドリア移行を定量的に解析するシステムを樹立し、市販薬 640 種のライブラリーからスクリーニングを行った。単独で Parkin をミトコンドリアに移行させ凝集させる薬剤は、ミトコンドリア膜電位を下げることで二次的に Parkin を凝集させていることが判明した。一方、ミトコンドリア電子伝達系の脱共役剤 CCCP による parkin の凝集を阻害する薬剤の中には、ミトコンドリア膜電位を維持することにより効果を発揮すると考えられるものが見いだされ (図 6)、創薬のターゲットになりうると想定される (投稿準備中)。

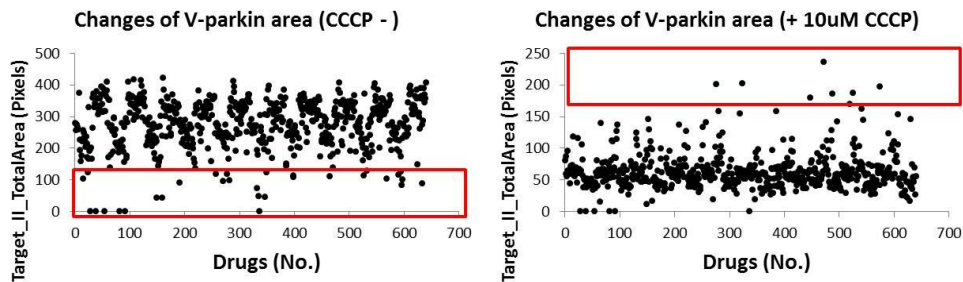


図 6：parkin のミトコンドリア移行に影響する薬剤スクリーニング

5. α -シヌクレイン BAC トランスジェニックマウスの作製と解析

α -シヌクレイン (α -syn) 遺伝子の重複により発症する家族性のパーキンソン病 PARK4 では、 α -syn 陽性の封入体形成を伴うドパミン細胞死を認め、孤発性パーキンソン病に臨床的・病理学的に非常に類似した所見を認める。PARK4 をモデルとしたパーキンソン病マウスモデル作製のため、ヒト α -syn 遺伝子やその遺伝子発現調整領域を十分に含む約 190kbp の巨大な遺伝子領域を BAC (細菌人工染色体) を用いて調整し、BAC Tg マウスを作製した。このマウスの中樞神経では、本来の α -syn 発現部位である嗅球、大脳皮質、海馬、線条体、中脳黒質などにヒト α -syn の高発現が確認された。高齢マウスの解析においては、明らかかなドパミン神経の変性は認められなかったが、行動解析では、不安の低下を示唆する行動異常を認め (図 7)、前脳部におけるセロトントランスポーター (SERT) の発現量増加が原因の一つとして考えられた。 α -syn の in vivo における効果を反映したものと考えられ、

α -syn の発現量をターゲットにした孤発性 PD の創薬における in vivo モデルとしても有用であると考えられる (Yamakado H, et al. **Neurosci Res**, 2012)。一方、共同研究として作製した、同一の construct を用いた α -syn BAC トランスジェニックラットでは進行性のドパミン細胞死を認めており (Nuber S, et al. **Brain**, 2013)、ヒト・マウス・ラットにおいてドパミン神経の脆弱性に種差が存在する可能性が示唆された。このことはドパミン神経細胞死を伴う適切な孤発性 PD マウスモデルの作製を困難にしている一因と考えられ、今後の研究の方向性として PD モデルラットへのシフトも必要と考えられた。

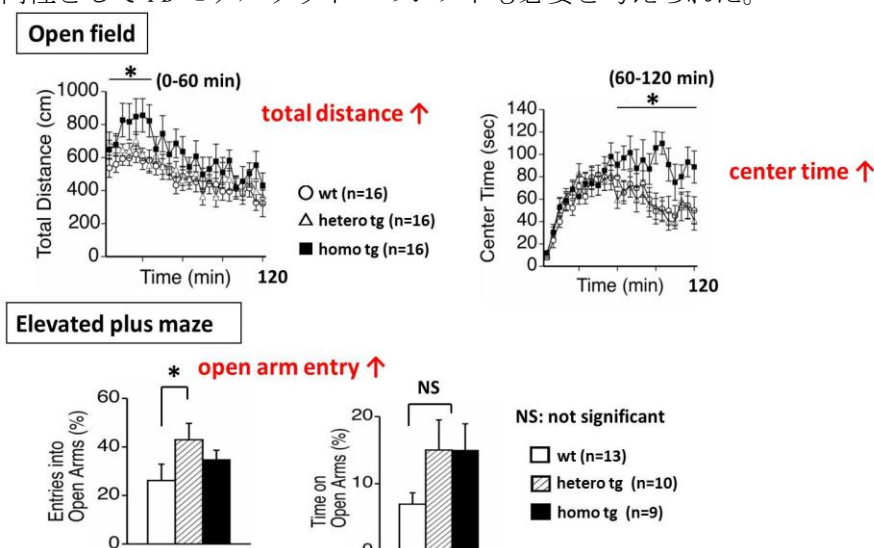


図7: α -シヌクレイン BAC トランスジェニックマウスは不安の低下と行動過多を認める

6. ATF6 α -KO マウスを用いた毒物誘発性パーキンソン病への小胞体ストレスの検討

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) はドパミン神経毒であり、ミトコンドリア複合体 I の活性阻害を引き起こす。MPTP 誘発性パーキンソン病モデルにおける小胞体ストレスセンサー ATF6 α の役割について検討した。ATF6 α は転写因子として小胞体シャペロンを誘導するが、ATF6 α 欠損マウスの解析から特にドパミン神経の BiP, と GRP94 の発現レベル維持に重要であることを確認した。MPTP を投与した野生型マウスの中脳では ATF6 α が活性化されて小胞体シャペロンが発現し、ドパミン神経細胞死を抑制する一方で、ATF6 α 欠損マウスでは、線条体ドパミン神経終末にユビキチン陽性の封入体が出現し、より多くのドパミン細胞死を引き起こすことを確認した。すなわちドパミン神経においてミトコンドリア複合体 I を阻害して酸化ストレスを誘発する MPTP に対して、小胞体ストレスセンサーが保護的に働くことがわかった。酸化ストレスと小胞体ストレスの関係を検討すべく、培養細胞をもちいた実験では、酸化ストレス下において ATF6 α はリン酸化 p38MAPK の基質となり、リン酸化依存的に小胞体シャペロンや小胞体関連タンパク分解因子を誘導することを確認した (図8)。これらの結果から、酸化ストレスと小胞体ストレスを結びつける分子として p38MAPK を介して ATF6 α が重要な役割を担っている可能性を示した (Eagawa N, et al. **J Biol Chem.**, 2011)。

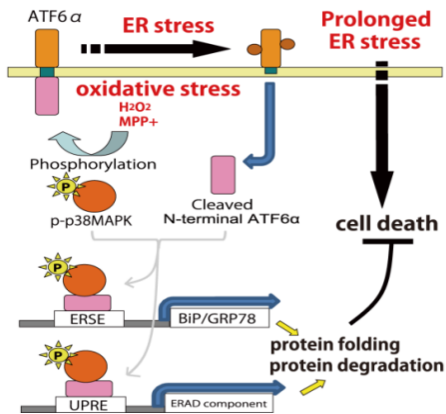


図8：MPTPによる小胞体ストレス応答誘発機構

酸化ストレス下において ATF6・はリン酸化 p38MAPK の基質となり、リン酸化依存的に小胞体シャペロンや小胞体関連タンパク分解因子を誘導する。

7. パエル受容体 (Pael-R) トランスジェニックマウス (Tg) と Parkin ノックアウト (KO) マウスの交配による常染色体劣性遺伝性 PD (PARK2) マウスの作製

Parkin はユビキチン E3 リガーゼであり、Pael-R は我々が見出した Parkin の基質の一つである。Parkin KO マウス、Pael-R Tg マウスそれぞれ単独での表現型に比し、これらの交配マウスでは Pael-R の蓄積と共に慢性的な小胞体ストレス負荷がかかり、結果として2年 齢で約 40% のドパミン神経細胞死を引き起こした (図9)。またミトコンドリア複合体 I の活性低下を認めた。In vivo における慢性的な小胞体ストレスがミトコンドリア機能を含めた個体に与える影響を明らかにした (Wang HQ, et al. J Neurochem, 2008)

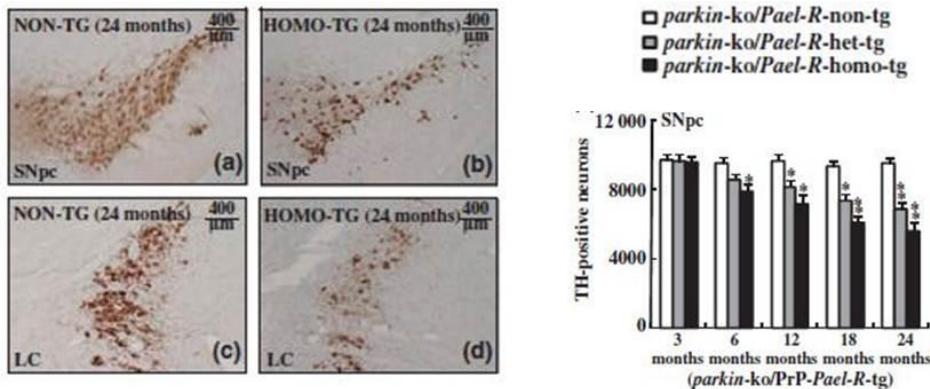


図9：Pael-R Tg×Parkin KO マウスでは進行性のドパミン神経細胞死を認める

8. 部位・時期特異的プロテアソームノックアウトマウスの確立

神経変性疾患では、変異タンパク質の蓄積が認められ、ユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) やオートファジー-リソソーム系 (ALP) の障害が病因仮説として挙げられている。脊髄運動ニューロン特異的に 26S プロテアソームとオートファジーに必須な分子を欠損するマウスを作製した。方法として、26S プロテアソームサブユニットの一つである Rpt3 遺伝子、およびオートファゴソーム形成関連因子の一つである Atg7 をそれぞれ lox 配列で挟むよう遺伝子改変した floxed-Rpt3 マウス及び floxed-Atg7 マウスと、脊髄運動ニューロン特異的に Cre を発現するマウス (VACHT-Cre, Fast マウス) を掛け合わせ、Rpt3-CKO および Atg7-CKO マウスを作製した。Rpt3-CKO マウスは、8 週齢以降に振戦様症状を呈し始め、ロタロッド、握力測定にて運動機能の低下を示した (図10)。また6週 齢の Rpt3 欠損運動ニューロンにおいて、ユビキチンの蓄積を、12 週齢脊髄での H&E 染

色では、孤発性 ALS に特徴的な chromatolytic neuron や basophilic inclusion を認め、TDP-43, FUS, optineurin, ubiquilin2 それぞれに局在変化・蓄積・凝集が確認された。また運動ニューロン数は進行性に減少していた。これらはヒトの孤発性 ALS で見られる病理所見と類似していた。一方、Atg7-CKO マウスは 2 年齢まで表現型・運動機能の変化や細胞数減少は認められなかったことから、UPS は ALP と比較し、より ALS の病態に関与していると考えられた (Tashiro Y, et al. **J Biol Chem**, 2012)。また部位特異的 UPS・ALP 阻害マウスは、将来の神経変性疾患研究に非常に有用な tool であると考えられた。

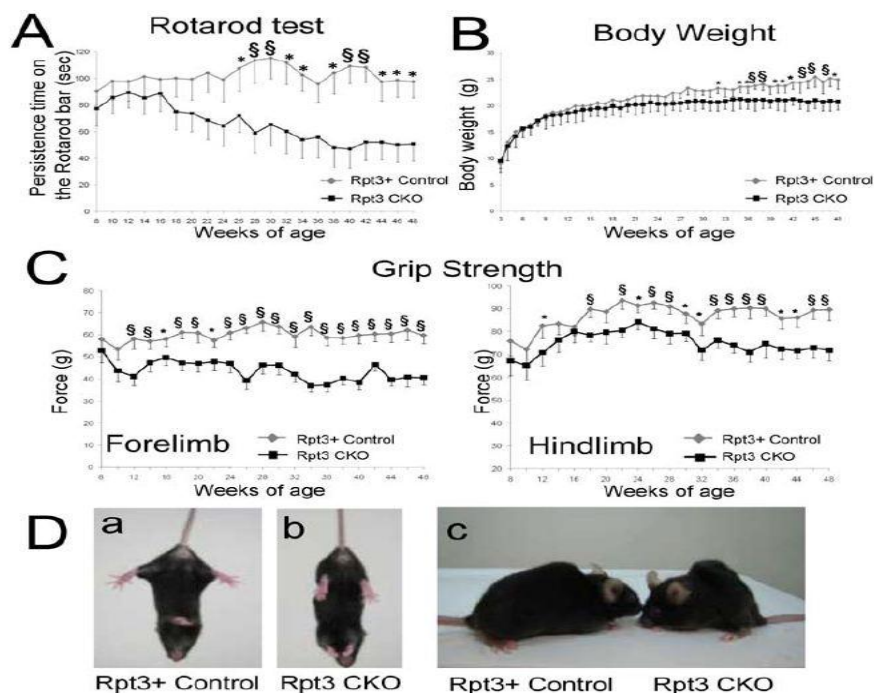


図 10: 運動ニューロン特異的プロテアソームノックアウトマウスは、進行性の運動機能障害と体重減少を認める。

(2) 研究成果の今後期待される展開

① PD メダカモデルにおいて、同じ脊椎動物であるマウスと異なり表現型が出やすい点、あるいは従来の TILLING 法に加え TALEN 法などの新技術の開発もあり遺伝子改変が比較的容易な点、薬剤負荷が比較的容易な点は、パーキンソン病モデル動物として有望である。今後は薬剤スクリーニングを含めた治療への応用を進める予定である。

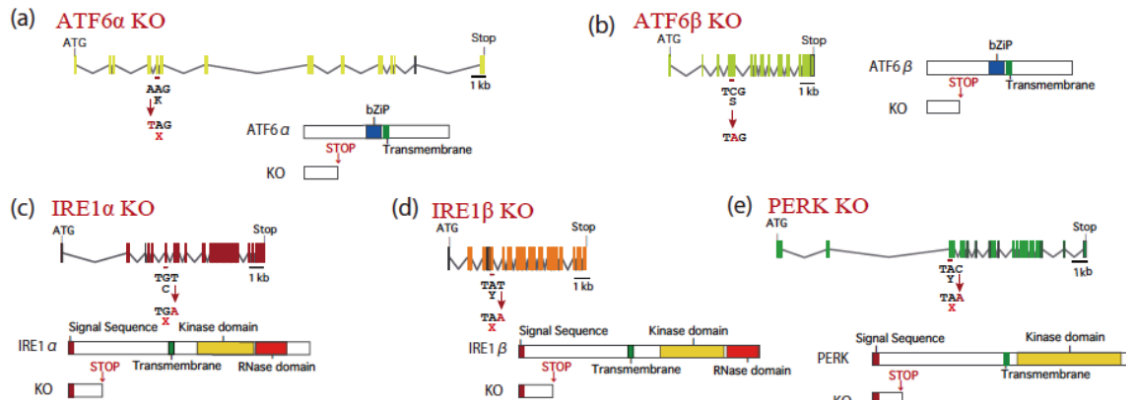
② ドパミン神経保護に重要なミトコンドリアの品質管理にマイトファジーは必須である。Parkin が関与するマイトファジーの調整に関わる低分子化合物・薬剤の同定は、孤発性・家族性パーキンソン病の治療に直結させることが可能である。

③ α -シヌクレイン BAC トランスジェニックマウスではドパミン神経変性は認めなかった。しかし、 α -syn の発現量は孤発性 PD 発症の重要な要因であり、このマウスは α -syn の遺伝子発現調整領域を含んでいることから、 α -syn 発現量をターゲットにした創薬の in vivo モデルとして有用である。現在ルシフェラーゼアッセイを基本とした化合物スクリーニングの系を確立し、スクリーニングを実施中である。

4. 2 小胞体ストレス応答欠損個体・細胞を活用したパーキンソン病発症機構の解析 (京都大学 森グループ)

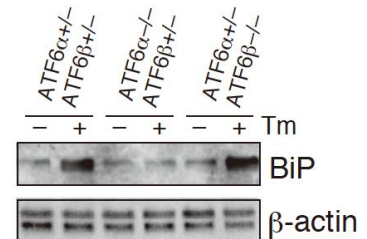
(1) 研究実施内容及び成果

小胞体ストレス応答発動タンパク質として、哺乳動物には、ATF6 α 、ATF6 β 、PERK、IRE1 α 、IRE1 β が存在するが、メダカにも全く同じように3種類計5個存在していた。これらすべてのノックアウトメダカを同定し、バッククロスを掛けた。メダカではいずれのノックアウトも胎生致死とはならなかった。

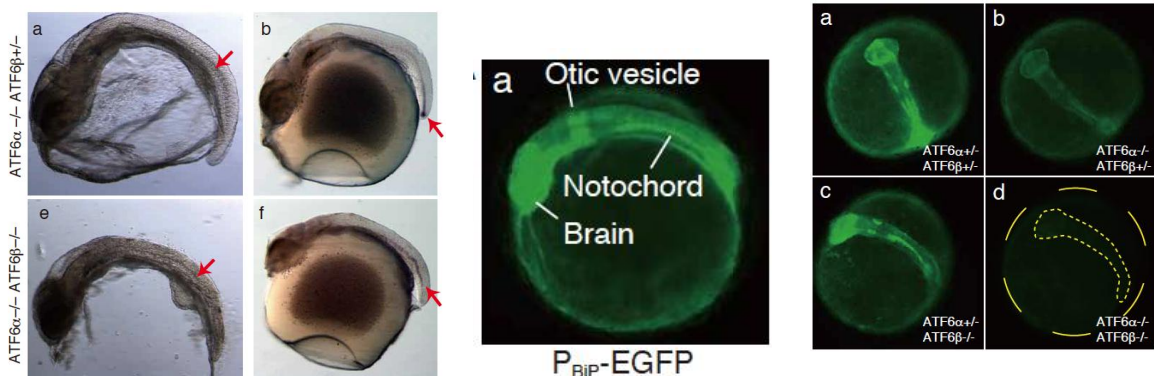


そこで、様々なダブルノックアウトメダカを交配により作出して解析したところ、ATF6 α ・ATF6 β > ATF6 α ・IRE1 α > ATF6 α ・PERK > IRE1 α ・IRE1 β > IRE1 α ・PERK の順で強い表現型が得られ、ATF6 α ・ATF6 β と ATF6 α ・IRE1 α ダブルノックアウトメダカは胚性致死に、その他のダブルノックアウトメダカは生後死亡した。従って、ATF6 α がメダカの初期発生に最も重要であると結論した。

ATF6 α 、ATF6 β ノックアウトメダカを解析した結果、小胞体ストレスに応答した小胞体内分子シャペロンBiPの転写誘導には ATF6 α が中心的な役割をしていることが明らかになった。この結果はマウスの場合と同じで、IRE1が重要な役割を果たしている無脊椎動物とは異なっていた。すなわち、背骨の発達とともにBiPの制御因子がIRE1からATF6 α にスイッチしたと考えられる。



野生型（下左図上段2つ）に比べ ATF6 α ・ATF6 β ダブルノックアウトメダカ（下左図下段2つ）では、脊索の発達が途中で止まっていることがわかった。BiPの発現量を表すレポーター遺伝子を導入すると、発達中の脊索では実際にBiPの発現量が上昇しており（下中央図）、この上昇にはATF6 α とATF6 β が関与していることが明らかになった（下右図）。すなわち、野生型で見られる蛍光量（下右図a）がATF6 β のノックアウトで30%低下し（下右図c）、ATF6 α のノックアウトで50%低下し（下右図b）、ダブルノックアウトで80%低下した（下右図d）。



脊索ではBiPの発現量が亢進していたが、神経管では上昇していないことから、脊索が大量に合成し、分泌している細胞外マトリックスタンパク質に着目した。様々に検索した結果、8型コラーゲンをモルフォリンによりノックダウンすると、レポーターの蛍光量が有意に低下したため、コラーゲンの大量合成が脊索において小胞体ストレスを惹起していると考えた。

マイクロアレイ解析の結果、ATF6 α 、ATF6 β ノックアウトメダカでは小胞体ストレスが亢進し、IRE1経路やPERK経路の標的遺伝子の転写量が上昇しているが、ATF6経路が機能しないため、BiP、GRP94、calreticulin、PDI等の小胞体内分子シャペロンの発現量が低下していた。

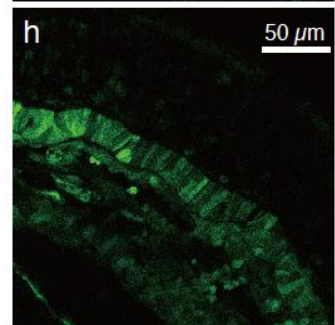
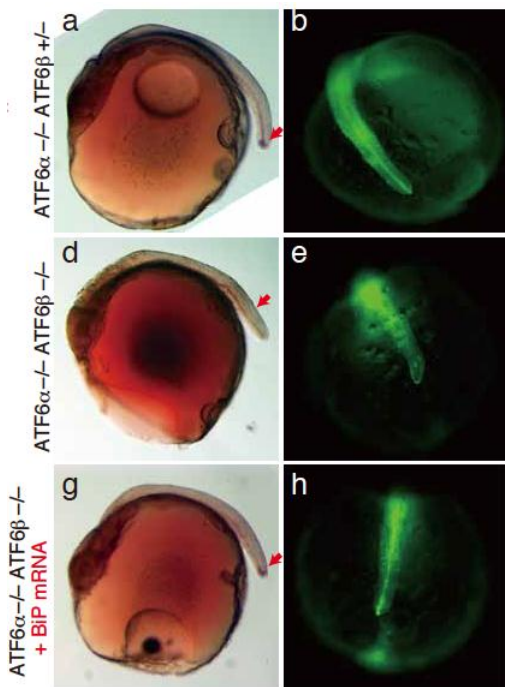
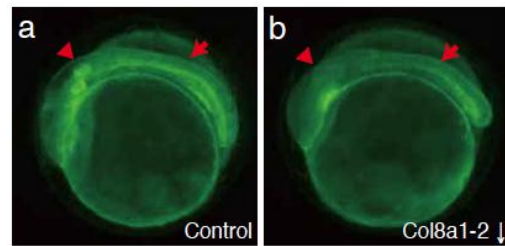
そこで、BiP mRNAを1細胞期胚にインジェクションすると、脊索が伸張した。右図上段の野生型では尾の先まで脊索が伸びているが、中段のダブルノックアウトでは伸びが途中で止まっている。しかし、BiP mRNAをインジェクションすると（下段）、まだ尾は短いものの脊索が先まで伸びている。

以上の結果から、背骨ができるまで体の軸として機能する脊索は、大量の細胞外マトリックスタンパク質を合成し、分泌している。これらのタンパク質の品質管理のためには小胞体内シャペロンの増量が必要であり、このためATF6 α およびATF6 β を活性化している。ATF6 α およびATF6 β が存在しないと、小胞体のシャペロン増量という要求に応えることができないために、細胞外マトリックスタンパク質の品質を整えることができず、脊索を構成している円盤状の細胞が、通常なら右図上段のようにきれいに整列するのであるが、ダブルノックアウトメダカでは右図下段のようにジグザグになり、伸張が止まると考えられた。(Ishikawa, et al. *Mol. Biol. Cell*, 2013)

(2) 研究成果の今後期待される展開

上述した様々なダブルノックアウトメダカの表現型を解析することによって小胞体ストレス応答の生理的意義を明らかにすることができる。表現型が現れる原因を究明することによって、生体にとって小胞体ストレスとは何かという根本を明らかにすることができる。

上述のように、PERKノックアウトメダカは正常に発達し、IRE1 α ・IRE1 β ダブルノックアウトメダカは生後しばらくの間は生存している。ATF6 α ・ATF6 β ダブルノックアウトメダカは脊索の発達不全のために胚性致死となるので、脊索特異的にATF6を戻せば、胚性致死を回避して生まれてくるのではないかと考えられる。そうならば、IRE1



経路、PERK 経路、ATF6 経路の 3 つの経路をそれぞれ完全に遮断したレポーターを保有することができる。これらと、高橋Gにより作出された病態モデルメダカと交配させることにより、病態進展におけるそれぞれの経路の役割〔保護的〕を明らかにし、ノックアウトにより発症を早めたり重篤にすることができる。

4. 3 家族性パーキンソン病多重遺伝子変異モデルマウス・メダカの作製と解析 (順天堂大学 服部グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

パーキンソン病は多因子遺伝性疾患であり、遺伝的素因と環境要因が複雑に絡み合って発症すると推測されている。当グループの最終目標は大多数を占める孤発性パーキンソン病の病態解明と、病態を基盤とした治療法の開発にあるが、その前段階の過程として孤発性パーキンソン病の遺伝的リスクの研究も多施設との共同研究で行っている (Pirkevi C, et al. Neurogenetics 2009, Satake W et al. Nature Genet 2009, Evangelou E, et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010)。その結果として遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が孤発性パーキンソン病のリスクになることが明らかになってきた。以上より遺伝性のパーキンソン病と孤発性パーキンソン病には共通の病態が存在する可能性が高いことが推測され、遺伝子異常のスクリーニングを継続するとともに、遺伝性パーキンソン病の病態解明を精力的に行ってきた。本研究によって新しい原因遺伝子が同定され、その機能を解析することにより疾患の遺伝子変異と環境因子についての新しい知見が得られる可能性が高い。しかし一方でタンパク質分解系の障害がドーパミン細胞の細胞死と凝集体形成へいかに影響を与えるかについては未だ不明な点も多い。これまでにいくつかの遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が単離されているが、我々は国内で初めて park9(ATP13A2 の F182L 変異)の家系を見出し報告した(Ning et. al. Neurology 2008, Kanai K, et al. Mov Disord 2009)。Park9 の患者は常染色体劣性の遺伝形式を呈し、若年発症のパーキンソンニズムに錐体路障害、認知機能障害を合併する。その発症初期においては L-ドーパが効果あるが、やがて症状が急速に進行する難治性疾患である。我々はその原因遺伝子 ATP13A2 がコードするタンパク質に着目し、その局在やタンパク質の機能について検討した。ATP13A2 タンパク質は本来リソソームに局在するが、今回見出した ATP13A2 変異体を一過性に培養細胞に発現させると変異タンパク質は小胞体にとどまることが分かった。変異タンパク質は小胞体から本来あるべきリソソームに輸送されないことによりリソソームの機能異常ならびにタンパク質分解異常をきたすことが推測された(図 11)。

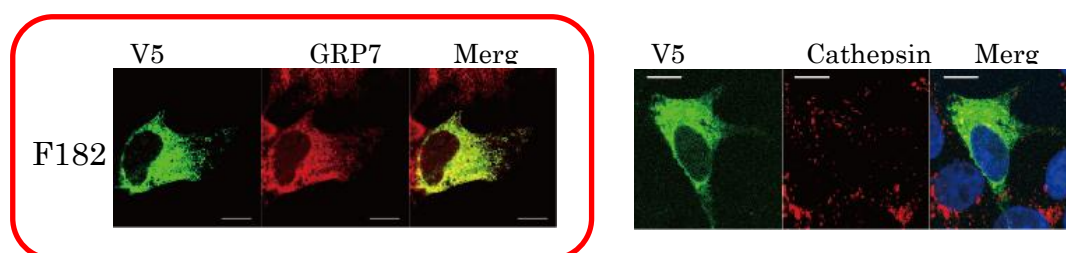


図 11 ATP13A2 の変異体は小胞体に局在する

Cell Viability (% of Negative control siRNA)

さらに培養細胞にて ATP13A2 遺伝子を抑制することにより神経系細胞特異的に細胞死を誘発することから(図 12), ATP13A2 は神経で重要な機能をはたしていることが推測された。

さらに細胞死の原因を追究するために、それら細胞を電子顕微鏡により観察すると多重の膜構造物や異常なリソソームと思われる構造物が細胞内に多数存在していた(図 13)。多重の膜構造物についてはリソソーム内に存在するカテプシン D の欠損マウスに同様な報告があることから、我々も ATP13A2 ノックダウン細胞においてカテプシン D 活性を測定した

ところ活性の低下を示した。これはリソソームの機能不全による 2 次的な変化と考えられた。

In vivo での機能については高橋グループのメダカモデル実験と連携し解析を行った。既知の病的変異を有する ATP13A2 ノックダウンメダカは 1 年の経過でドーパミン細胞の細胞死が誘発されるとともにカテプシン D の活性低下がみられた。さらに興味深いことに電顕観察にて細胞実験でみられたのと同様な膜様の構造物が観察された。

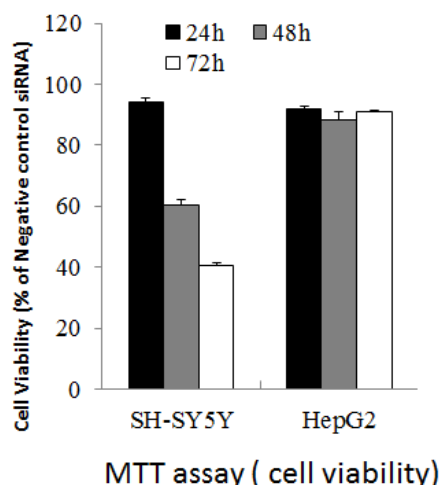


図 12 ATP13A2 ノックダウンは細胞死を誘発する

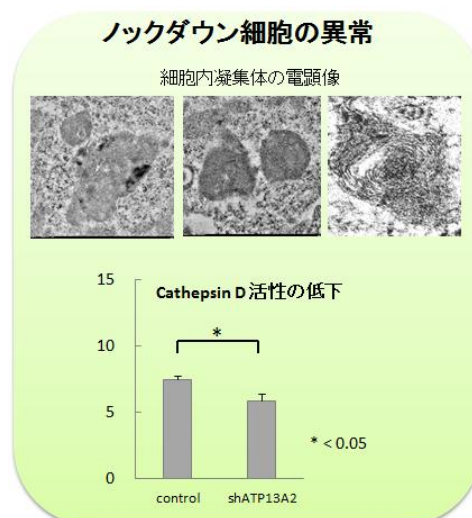


図 13 ノックダウン細胞での異常リソソームの蓄積と膜様構造物

以上のことから ATP13A2 の変異はリソソームの機能異常を引き起こし、やがては神経変性の原因となることが明らかになった。マウスのノックアウトモデルについても現在解析を継続している。1 年の経過にて明らかな運動障害や認知障害は見られない、しかしながら病理解析にてユビキチンの蓄積やグリーンスが観察されることからタンパク質分解の異常が蓄積し細胞死を起こしかけていることが推測された (Matsui H, et al. *FEBS Lett*, 2013)。

残念ながらマウスモデルではメダカほどの異常を研究期間内に見出すことはできなかった。今後も継続して観察していく予定である。

(2) 研究成果の今後期待される展開

我々のグループは、劣性遺伝性パーキンソン病の病態としてユビキチン・プロテアソーム系の関与を提案してきた。本研究では神経細胞死の機序としてリソソーム系の関与を明らかにしたものであり、タンパク分解系の異常と神経変性の関連を一層強く支持するものである。このような結果は遺伝性パーキンソン病の研究に留まることなく、多くの割合を占める孤発性パーキンソン病の病態解明に応用展開が可能である。遺伝子改変モデルではメダカモデルが有用であり、今後オートファジーを制御する薬剤スクリーニングなど新規治療法開発への利用が期待される。

4. 4 パーキンソン病関連遺伝子変異メダカの樹立・交配・解析 (京都大学 武田グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

高橋グループにメダカの飼育施設を提供・維持した。

(2) 研究成果の今後期待される展開

小型魚類において新たな遺伝子破壊法が実用化され、その結果、これまで我々が使って

いた遺伝子破壊法 (Tilling 手法、Taniguchi, Y. *Genome Biol.* 7(12):R116, 2006) の弱点が克服された。Tilling 手法の弱点とは、目的の遺伝子座に導入した変異以外にも他の遺伝子座にも大量の変異が挿入されることである。ところが、目的の遺伝子座のみに変異を導入する為の遺伝子破壊法 (人工制限酵素による遺伝子破壊) が改善され、この手法をゼブラフィッシュに応用したところ、人工制限酵素を打ち込んだ受精卵に由来する次世代数%に遺伝子破壊が継承された (Bedell, VM. et al., *Nature.* 491:114-8, 2012)。この遺伝子破壊はメダカでも効率よく実施できる。この新たな手法の実現によって、メダカを使ってマウスよりも低コストに目的の遺伝子座のみを破壊できるようになった。その結果、高橋グループが樹立に成功したメダカ PD 疾患モデルを、他の遺伝子破壊メダカと交配することも可能になった。この遺伝学的解析により、PD 発症の分子基盤を遺伝学的に解明できるようになる。

4. 5 小胞体ストレス応答遺伝子破壊 DT40 細胞株の樹立と解析 (京都大学 武田グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

小胞体ストレス応答遺伝子である Parkin と Siah1a (Parkin 関連ユビキチン化酵素) とを破壊したニワトリ DT40 細胞株を樹立した。ATG5 (オートファジーに必要な遺伝子) を破壊した DT40 細胞株を樹立した。ATG5^{-/-}細胞は、小胞体ストレス (チュニカマイシン処理) を与えると細胞内にユビキチン化タンパクが溜る。

(2) 研究成果の今後期待される展開

我々は、米国 National Institute of Health (NIH) 附属の Chemical Genomic Center (NCGC) に、小胞体ストレスおよびそれへの応答に影響を及ぼす化学物質を、DT40 細胞株を使ってハイスループットに解析するプロジェクトを提案した。NCGC 担当者 (Dr. Xia, Menghang) は、そのプロジェクトを進めることに合意した。この実験では、京大・岡田准教授 (森 研究室) から供与される ATF6^{-/-}、PERK^{-/-}、XBPI^{-/-}の各 DT40 細胞および2重遺伝子破壊細胞、3重遺伝子破壊細胞 (ATF6^{-/-}/PERK^{-/-}/XBPI^{-/-}) を使う。この実験により ATF6、PERK、IRE1 の各応答経路を個別に刺激する小胞体ストレスの原因になる化学物質を同定できる。同様に、ATF6、PERK、IRE1 の各応答経路を抑制する化学物質を同定できる。

4. 6 モデルマウスを用いたシヌクレインおよびタウによる神経変性機構と抑制系の解析 (名古屋大学 木下グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

大多数のパーキンソン病と類縁疾患は、責任蛋白質 α -シヌクレイン (α S) を主成分とする凝集体 (レヴィ小体) 形成という共通病態を示すことからシヌクレイン病と総称される。病態メカニズムには不明な点が多いが、 α S に対する抗体薬がレヴィ小体型認知症などの治療を目指して開発されつつある (米国 Elan 社など)。当グループでは凝集体の副成分であり、 α S と相互作用するセプチン SEPT4 の欠損が変異型ヒト α S^{A53T} トランスジェニック (Tg) マウスの病態を悪化させることを独自に見出した (Neuron 2007)。また、SEPT4 はアルツハイマー病等で出現する tau を主成分とする神経原線維変化の副成分でもある事実 (Am J Pathol 2003) と未発表データに基づき、 α S とセプチン、tau とセプチンの関係に着目して以下の研究項目で病態を解析するとともに、臨床応用への可能性を探索した。

- ① SEPT4 欠損 α S^{A53T} および SEPT4 欠損 tau^{P301S} Tg マウスを用いた変性機構解析
- ② pSer¹²⁹ α S および SEPT4 ELISA 系の確立と臨床検体測定
- ③ α S のリン酸化・変性抑制機構の探索と応用

④モデルマウスを用いた神経保護機構の解析(追加項目)

①パーキンソン病のレヴィ小体とアルツハイマー病の神経原線維変化に共通する構成成分 SEPT4 と tau に着目して、神経保護治療法開発のシーズ探索を試みた。アルツハイマー病の責任蛋白質 ヒト tau^{P301S} を発現する tauopathy モデルマウス(Yoshiyama, Lee ら、Neuron 2007)を SEPT4KO マウスと交配して得た 165 個体のコホートを2年間飼育して神経症状、病理像、生化学等を遺伝子型別に比較検討した。しかし、先行論文よりも発症時期が大幅に遅延して野生型同様に生存するという問題が発生した。表現型が減弱した理由として、遺伝的背景の変化(C3H/C57BL/6 の交雑種→C57BL/6)、ゲノム上の tau^{P301S} 遺伝子のコピー数の減少ないしエピジェネティックな不活化が考えられた。しかし、異動に伴う京都大学グループの解散と、名古屋大学には利用可能な SPF 飼育施設がなかったことにより、別の系統を用いた再実験は施行できなかった。

②パーキンソン病進行例ではドパミンニューロン内に Ser¹²⁹ リン酸化 α S が増加する一方、SEPT4 が欠乏する(Neuron 2007)。パーキンソン病によるドパミン神経障害の進行や治療効果をモニターするバイオマーカーとして脳脊髄液中のリン酸化 α S ないし α S が用いられるのと同様に、SEPT4 が微量でも検出されればバイオマーカーとして併用できる可能性がある。既存のマウス SEPT4 抗体による免疫沈降とイムノブロットでヒト脳脊髄液中にごく微量ながら SEPT4 の存在が確認できたため、より高い力価を目標に抗ヒト SEPT4 抗体を新規作製し、サンドイッチ ELISA 系を用いてヒト脳脊髄液の測定を行った。5種類のオリゴペプチドおよびヒト組み換え SEPT4 蛋白質を抗原としてウサギに免疫して作製したアフィニティ精製抗体を用いて、神戸薬科大学病態生化学研究室と共同で ELISA 系を構築して抗原および少数検体で SEPT4 の検出を試みたが、高感度 ELISA に必要十分な S/N 比を示す高力価抗体は得られず、臨床検体のスクリーニングには至らなかった。作製した抗体の一部は高感度 ELISA 以外の用途には十分使用できるため、パーキンソン病研究用試薬として提供することは可能である。

③組み換え蛋白質を用いた in vitro 結合実験により、SEPT4 の全長とカルボキシル末端 200 残基が α S と弱く会合することがわかった。この領域をオリゴペプチドにまで絞り込み、 α S の異常リン酸化とオリゴマー化ないし不溶化に対する阻害活性を有するペプチドが開発できるかを検証する計画であったが、それ以下に削ると親和性が大幅に減少したことから、 α S と同様に脂質膜などの環境依存的な立体構造変化が両者の会合に必要である可能性が推測された。さらに、以下の背景も考慮して実験系を in vivo に切り換え、SEPT4 過剰発現マウスにおける α S のリン酸化と可溶性を検討した。[背景:ユビキチンリガーゼ parkin の機能喪失を伴う遺伝性若年発症型パーキンソン病では、SEPT4、SEPT5 を含む parkin の基質の蓄積がドパミンニューロンの機能障害ないし細胞死をもたらすという仮説が提唱されている(Dawson ら PNAS 2000 など)。この仮説はラットのドパミンニューロンにアデノウイルスベクターで SEPT5 を発現すると変性・脱落する実験で指示されるが(Dong ら PNAS 2003)、急性の過剰発現による非特異的毒性という問題があった。]

我々はプリオン・プロモーターにより、脳全域で SEPT4 を一中脳と線条体においては内在性の 3~5 倍発現する SEPT4Tg マウスを樹立した。 α S の異常リン酸化や不溶化、組織～行動レベルの異常が検出されないことから、SEPT4 慢性負荷のみではドパミンニューロンの機能異常や変性を発生させるには不十分であると結論付けた(投稿中)。他の遺伝/環境因子と複合して「合成致死性」が顕在化する可能性はあるが、複数の海外グループが提唱してきた「SEPT4/5=悪玉」仮説には否定的な結果となった。 α S^{A53T}Tg マウスにおける α S の異常リン酸化と不溶化、組織変性が SEPT4 の過剰で抑制されるか、逆に増悪するかは SEPT4/ α S^{A53T} double Tg マウスを作製して検討を続けている。

④服部グループより提供されたパーキンソン病死後脳の解析により、被殻では SEPT4 以外のセプチンも欠乏していることを見出した。これに基づき、セプチンの欠乏が脳機能障害と変性をもたらす可能性を、小脳選択的 SEPT7 欠損マウスを用いて検証したところ、小脳皮質ではニューロンとグリアの両方で細胞質内凝集体が多発していた。これらの細胞ではアグリソームの形

成と凝集体のバルク分解(オートファジー)の両方で必要とされる脱アセチル化酵素 HDAC6 が欠乏していることから、SEPT7がHDAC6と直接会合してその安定化に寄与する新たな分子機構が示唆された(投稿準備中)。並行して、ドパミンニューロン選択的 SEPT7 欠損マウスを作製している。この系統は SEPT4 マウス欠損で見られたドパミン伝達機能低下に加えて、SEPT7 欠損マウスでみられたような凝集体がドパミンニューロンで再現される可能性があり、ユニークなパーキンソン病様モデル動物になる可能性がある。

NAD 依存性脱アセチル化酵素 SIRT1 はエピジェネティック機構や転写因子の修飾などを介した細胞保護作用の他、種によっては寿命延長作用が示されている。SIRT1 は堀グループのレスベラトロール誘導体の標的分子の1つであるが、単純な増量によって神経変性疾患への抵抗性が増すかは不明である。そこで脳選択的 SIRT1Tg マウスを樹立して神経保護効果を検証した。(研究リソースとして開発したこの系統には簡便に低コストで維持・分与できるよう PCR なしで遺伝子型判別ができる独自の蛍光マーカーを実装した。)まず行動レベルでは顕著な異常がないことを確認した上で(投稿準備中)、堀グループとの共同研究により、ドパミン神経毒 MPTP の急性投与モデルを用いた予備的解析において SIRT1Tg マウスが若干の耐性を持つことがわかった(未発表データ)。次に、独自の精神・神経疾患モデルを保有する4研究室との共同研究を開始した。これまでに、慢性低灌流による白質病変モデル(先端医療センター猪原研究室)や SOD1 変異による遺伝性 ALS モデル(理研 BSI 山中研究室)などの神経変性モデルにおいても SIRT1Tg マウスが耐性を示すことが示され、いずれも学会報告した。今後は他の神経疾患モデルにおける SIRT1 過剰の効果をスクリーニングするとともに、効果の高い神経変性モデルでは SIRT1 賦活効果を持つ低分子化合物(レスベラトロール誘導体など)に治療効果があるかも検証する。

(2)研究成果の今後期待される展開

- ・抗体、マウス系統など新たに確立した実験研究用リソースを研究者コミュニティーを通じて広めることで精神・神経疾患研究に寄与する。
- ・ α S, SEPT4, SEPT7, HDAC6 の分子間相互作用の in vitro とマウス脳病態における役割など、未解決の問題に関して研究を継続する。
- ・脳選択的 SIRT1Tg マウスには異なる神経変性や虚血ストレスに対する抵抗性があることがわかった。今後は SIRT1 による神経保護効果の選択性やメカニズムを明らかにすることで神経保護治療に向けた新たな分子標的の発見につなげていく。

4.7 小胞体理論に基づく新規リード化合物のスクリーニング(金沢大学 小川→堀グループ)

(1)研究実施内容及び成果

- ・培養系による小胞体ストレス制御物質の探索

小胞体ストレスに特に脆弱性を示す F9Herp 欠損細胞を用いて小胞体ストレス制御物質の探索を行った。CREST スタートの時点で既に探索は開始していたが、その後探索を推進し、最終的に天然物約 200 種類、合成化合物約 800 種類について探索を行った。その結果、複数の候補化合物を得ることができ、そのうちのひとつ、メトキシフラボン(フラボノイドの一種)に属するタンゲレチンについて小胞体ストレス応答(UPR)活性化作用を確認するとともに、以下のマウスパーキンソン病モデル動物において神経保護効果を明らかにした。また、他の候補化合物の一つ DBM(ジベンゾイルメタン)がアストロサイトの保護作用、抗炎症作用を有することも報告した。一方、既に市販されている UPR 活性化物質 Salburinal について、パーキンソン病関連神経毒 6-OHDA から神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を保護することを確認した。

- ・モデル動物を用いた上記化合物の検証

小胞体ストレス制御物質の探索により得られたメトシキフラボンの一種タンゲレチンが、①マウス黒質神経細胞及びアストロサイト（グリア細胞の一種）において、UPRの主要経路 PERK-eIF2 α -ATF4 及び ATF6 を選択的に活性化すること、②ヒトの病態に近いと考えられるマウスパーキンソン病モデル、MPTP/Probenecid 慢性投与モデルにおいて神経保護作用を有することを証明した（図 14）。

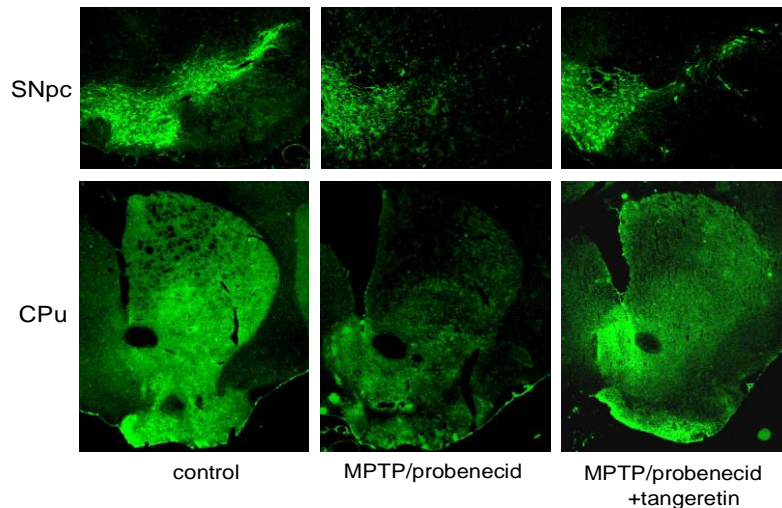


図 14 : MPTP/P 慢性投与マウス PD モデルにおけるタンゲレチンの神経保護効果

これまで小胞体ストレス制御化合物の神経保護効果は比較的多く報告されてきたが、パーキンソン病モデル動物での報告は少ない。本研究の成果はヒトの病態に近いと考えられる MPTP 慢性投与モデルを用いて得られたものであり、その価値は大きいと考えられる。また、現時点で、タンゲレチンに重篤な副作用は観察されていない。

・新たなパーキンソン病モデル動物の開発と検証

UPR 主幹遺伝子 ATF6 α のノックアウトマウスに MPTP/P 慢性投与を行う新たな PD モデルを開発した。本モデルマウスは野生型マウスに比し黒質神経細胞死の増強、ユビキチン陽性の蛋白質凝集体を認めた。更に、同マウスではアストロサイトで活性化が十分行われず、アストロサイトを介した神経保護が抑制されていることが明らかになった（図 15）。これまで、MPTP 投与パーキンソン病モデルマウスにおいてアストロサイトが神経保護的に働くことは知られていたが、ATF6 経路がアストロサイトの活性化、及びアストロサイトを介した神経保護に重要であることは報告が無かった。この点で今回の成果は極めて重要であると考えられる。

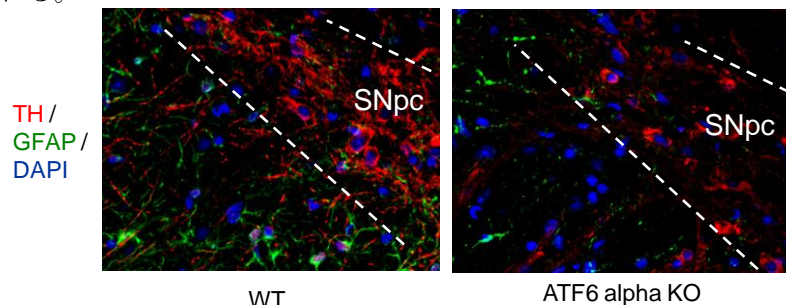


図 15 : ATF6a が MPTP/P 投与後の黒質神経変性及びアストロサイト活性化に与える影響
野生型及び ATF6a ノックアウト (KO) マウスに MPTP/P を 3 回投与した後に環流固定し、脳切片を作製した。抗 TH 抗体及び抗 GFAP 抗体を用いて免疫染色を行い、DAPI で核染色した。赤 : TH、緑 : GFAP、青 : DAPI

更に我々は、MPTP 以外のパーキンソン病モデルマウスを作成するため、 α -synuclein トランスジェニックマウスと ATF6 ノックアウトマウスを交配した。しかし、 α -synuclein トランスジェニックマウス自身の表現型がほとんど観察されず、交配マウスの評価は困難であった。

(2) 研究成果の今後期待される展開

他の研究グループにより開発された種々のパーキンソン病モデル（特にメダカモデル）におけるタンゲレチン、DBL の神経保護効果を検証することで、今後、小胞体ストレス制御化合物を用いた新たなパーキンソン病治療への道が開かれると考えられる。

§ 5 成果発表等

(1) 原著論文発表（国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 59 件）

1. Igaki T, Suzuki Y, Tokushige N, Aonuma H, Takahashi R, Miura M. Evolution of mitochondrial cell death pathway: Proapoptotic role of HtrA2/Omi in Drosophila. *Biochem Biophys Res Commun.* **356**, 993-997 (2007)
2. Yamashita H, Kawamata J, Okawa K, Kanki R, Nakamizo T, Hatayama T, Yamanaka K, Takahashi R, Shimohama S. Heat-shock protein 105 interacts with and suppresses aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase; clues to a possible strategy for treating ALS. *J. Neurochem.* **102**, 1497-1505 (2007)
3. Tamo W, Imaizumi T, Tanji K, Yoshida H, Takanashi S, Wakabayashi K, Takahashi R, Hattori N, Satoh K. Parkin is expressed in vascular endothelial cells. *Neurosci Lett.* **419**, 199-201 (2007)
4. Iwasato T, Katoh H, Mishimaru H, Ishikawa Y, Inoue H, Saito YM, Ando R, Iwama M, Takahashi R, Negishi M, Itohara S. Rac-GAP α -Chimerin Regulates Motor-Circuit Formation as a Key Mediator of EphrinB3/EphA4 Forward Signaling. *Cell* **130**, 742-753 (2007)
5. Imai Y, Inoue H, Kataoka A, Wang HQ, Masuda M, Ikeda T, Tsukita K, Soda M, Kodama T, Fuwa T, Honda Y, Kaneko S, Matsumoto S, Wakamatsu K, Ito S, Miura M, Aosaki T, Itohara S, Takahashi R. Pael receptor is involved dopamine metabolism in the nigrostriatal system. *Neurosci. Res.* **59**, 413-425. (2007)
6. Yamanaka K, Chun SJ, Boillee S, Fujimori-Tonou, N, Yamashita H, Gutmann DH, Takahashi R, Misawa H. Cleveland, D.W. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Neurosci.* **11**, 251-253 (2008 Feb 3)
7. Takano K, Tabata Y, Kitao Y, Murakami R, Suzuki H, Yamada M, Iinuma M, Yoneda Y, Ogawa S, Hori O. Methoxyflavones protect cells against endoplasmic reticulum (ER) stress and neurotoxin. *Am. J. Physiol.* **292**(1): C353-C361. (2007)
8. Kitao Y, Imai Y, Ozawa K, Kataoka A, Ikeda T, Soda M, Namekawa K, Kiyama H, Stern DM, Hori O, Wakamatsu K, Ito S, Itohara S, Takahashi R, and Ogawa S.

Pael receptor induces death of dopaminergic neurons in the substantia nigra via endoplasmic reticulum stress and dopamine toxicity, which is enhanced under condition of parkin inactivation. *Human Mol. Genetics.* 16(1); 50-60. (2007)

9. Kitao Y, Matsuyama T, Takano K, Tabata Y, Yoshimoto T, Momoi T, Yamatodani A, Ogawa S, Hori O. Does ORP150/HSP12A protect dopaminergic neurons against MPTP/MPP(+)-induced neurotoxicity? *Antioxid Redox Signal.* 9: 589-595. c
10. Tabata Y, Takano K, Ito T, Inuma M, Yoshimoto T, Miura H, Kitao Y, Ogawa S, Hori O. Vatanol B, a resveratrol tetramer, regulates endoplasmic reticulum (ER) stress and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol.* Jul;293(1):C411-8 (2007)
11. Takano K, Kitao Y, Tabata Y, Miura H, Sato K, Takuma K, Yamada K, Hibino S, Choshi T, Inuma M, Suzuki H, Murakami R, Yamada M, Ogawa S, Hori O. A dibenzoylmethane (DBM) derivative protects dopaminergic neurons against both oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* ;293(6):C1884-94. (2007 Dec)
12. Ihara M, Yamasaki N, Hagiwara A, Tomimoto H, Kitano A, Tanigaki A, Hikawa E, Noda M, Takanashi M, Mori H, Hattori N, Miyakawa T, Kinoshita M. Sept4, a component of presynaptic scaffold and Lewy bodies, is required for the suppression of α -synuclein neurotoxicity. *Neuron* 53, 519-533, 2007 (featured article).
13. Tada T, Simonetta A, Batterton M, Kinoshita M, Edbauer D, Sheng M. Role of Septin cytoskeleton in spine morphogenesis and dendrite development in neurons. *Current Biology* 17, 1752-1758. (2007)
14. Moriwaki Y, Kim YJ, Ido Y, Misawa H, Kawashima K, Endo S, Takahashi R. L347P PINK1 mutant that fails to bind to Hsp90/cdc37 chaperones is rapidly degraded in a proteasome-dependant manner. *Neurosci. Res.*;61(1):43-8. Epub 2008 Jan 21. (2008 May)
15. Ogawa M, Mizuguchi K, Ishiguro A, Koyabu Y, Imai Y, Takahashi R, Mikoshina K, Aruga J. Rines/RNF180, a novel RING finger gene-encoded product, is a membrane-bound ubiquitin ligase. *Gene Cells* ;13(4):397-409. (2008 Apr)
16. Spiliotis ET, Hunt S, Hu Q, Kinoshita M, Nelson WJ. Morphogenesis of polarized epithelia requires Sept2-mediated coupling of vesicle transport to polyglutamylated microtubules. *Journal of Cell Biology* 180, 295-303, (2008)
17. Imai, Y., Gehrke, S., Wang, H.Q., Takahashi, R., Hasegawa, K., Oota, E. and Lu, B. Phosphorylation of 4E-BP by LRRK2 affects the maintenance of dopaminergic neurons in Drosophila. *EMBO J.* 27, 2432-43. (2008)
18. Wang, H.Q., Imai, Y., Inoue, H., Kataoka, A., Iita, S., Nukina, N. and Takahashi, R. Pael-R transgenic mice crossed with parkin deficient mice displayed progressive and selective catecholaminergic neuronal loss. *J. Neurochem.* 107, 171-85. (2008)
19. Fujiwara, M., Marusawa, H., Wang, H.Q., Iwai, A., Ikeuchi, K., Imai, Y., Kataoka, A., Nukina, N., Takahashi, R. and Chiba, T. Parkin as a tumor suppressor gene for hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 27, 6002-11. (2008)

20. A carbazole derivative protects cells against endoplasmic reticulum (ER) stress and glutathione depletion. Miura H, Takano K, Kitao Y, Hibino S, Choshi T, Murakami R, Suzuki H, Yamada M, Ogawa S, Hori O. *J Pharmacol Sci*. 108, 164-71. (2008)
21. Miura H, Takano K, Kitao Y, Hibino S, Choshi T, Murakami R, Suzuki H, Yamada M, Ogawa S, Hori O. A carbazole derivative protects cells against endoplasmic reticulum (ER) stress and glutathione depletion. *J Pharmacol Sci*. 108, 164-71. (2008)
22. Fukae J, Sato S, Shiba K, Sato K, Mori H, Sharp PA, Mizuno Y, Hattori N. Programmed cell death-2 isoform1 is ubiquitinated by parkin and increased in the substantia nigra of patients with autosomal recessive Parkinson's disease. *FEBS Lett*. 4583(3):521-5. (2009 Feb)
23. Matsui H, Taniguchi Y, Inoue H, Uemura K, Takeda S, Takahashi R. A chemical neurotoxin, MPTP induces Parkinson's disease like phenotype, movement disorders and persistent loss of dopamine neurons in medaka fish. *Neurosci Res* 65: 263-271. (2009)
24. Matsui H, Taniguchi Y, Inoue H, Kobayashi Y, Sakaki Y, Toyoda A, Uemura K, Takeda S, Takahashi R. Loss of PINK1 in medaka fish (*Oryzias latipes*) causes late-onset decrease in spontaneous movement. *Neurosci Res*. 66(2):151-61. (2009)
25. Takuma K, Fang F, Zhang W, Yan S, Fukuzaki E, Du H, Sosunov A, McKhann G, Funatsu Y, Nakamichi N, Nagai T, Mizoguchi H, Ibi D, Hori O, Ogawa S, Stern DM, Yamada K, Yan SS. RAGE-mediated signaling contributes to intraneuronal transport of amyloid-beta and neuronal dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 20021-6. (2009)
26. Pirkevi C, Lesage S, Condroyer C, Tomiyama H, Hattori N, Ertan S, Brice A, Başak AN. A LRRK2 G2019S mutation carrier from Turkey shares the Japanese haplotype. *Neurogenetics* 10, 271-3. (2009)
27. Kanai K, Asahina M, Arai K, Tomiyama H, Kuwabara Y, Uchiyama T, Sekiguchi Y, Funayama M, Kuwabara S, Hattori N, Hattori T. Preserved cardiac 123I-MIBG uptake and lack of severe autonomic dysfunction in a PARK9 patient. *Mov Disord* 24, 1403-4. (2009)
28. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nature Genet* 41, 1303-1307 (2009)
29. Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, Mizuno Y, Kubo S, Toda T, Hattori N. Mutation analysis for DJ-1 in sporadic and familial parkinsonism: Screening strategy in parkinsonism. *Neurosci Lett* 455, 159-61. (2009)
30. Ji K, Kogame T, Choi K, Wang X, Lee J, Taniguchi Y, Takeda S. A novel approach using DNA-repair-deficient chicken DT40 cell lines for screening and characterizing the genotoxicity of environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 117, 1737-44. (2009)

31. Matsui H, Ito H, Taniguchi Y, Inoue H, Takeda S, Takahashi R. Proteasome inhibition in medaka brain induces the features of Parkinson disease. *J Neurochem* 115, 178-87. (2009)
32. Fulda S, Gorman AM, Hori O, Samali. A Cellular Stress Responses: cell survival and cell death. *Int. J Cell Biol.* (Epub 2010 Feb 21)
33. Miura H, Hashida K, Sudo H, Awa Y, Takarada-Iemata M, Kokame K, Kitao Y, Hori O. Deletion of Herp facilitates degradation of cytosolic proteins. *Genes Cells* 15, 843-53. (Epub Jul 2. 2010)
34. Matsui H, Ito H, Taniguchi Y, Takeda S, Takahashi R. Ammonium chloride and tunicamycin are novel toxins for dopaminergic neurons and induced Parkinson's disease-like phenotypes in medaka fish. *J Neurochem.*;115(5):1150-60. (2010 Dec)
35. Evangelou E, Maraganore DM, Annesi G, Brighina L, Brice A, Elbaz A, Ferrarese C, Hadjigeorgiou GM, Krueger R, Lambert JC, Lesage S, Markopoulou K, Mellick GD, Meeus B, Pedersen NL, Quattrone A, Van Broeckhoven C, Sharma M, Silburn PA, Tan EK, Wirdefeldt K, Ioannidis JP, Hattori N, Tomiyama H, Funayama M, Yoshino H, Yuanzhe Li Non-replication of association for six polymorphisms from meta-analysis of genome-wide association studies of Parkinson's disease: Large-scale collaborative study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 1, 220-8. (2010)
36. Takahara K, Oyadomari S, Okada T, Sato T, Harada A, Mori K. Induction of Liver Steatosis and Lipid Droplet Formation in ATF6a-knockout Mice Burdened with Pharmacological Endoplasmic Reticulum Stress. Yamamoto K, *Mol. Biol. Cell*, 21, 2975-2986. (2010)
37. Amo T, Sato S, Saiki S, Wolf A M, Toyomizu M, Gautier C A, Shen J, Ohta S, Hattori N. Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects. *Neurobiology of Disease*, 41(1), 111-118 [doi: 10.1016/j.nbd.2010.08.027] (2011)
38. Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Sato S, Iwamura T, Hattori N, Ikeda K. Enhanced Hyperthermia Induced by MDMA in Parkin Knockout Mice. *Current 39.Neuropharmacology*, 9(1), 96-99 [doi:10.2174/157015911795016985] (2011)
40. Takeichi T, Takarada-Iemata M, Hashida K, Sudo H, Okuda T, Kokame K, Hatano T, Takanashi M, Funabe S, Hattori N, Kitamura O, Kitao Y, Hori O. The effect of Ndr2 expression on astroglial activation. *Neurochemistry International*, 59(1), 21-27. [doi:10.1016/j.neuint.2011.03.019] (2011)
41. Usami Y, Hatano T, Imai S, Kubo S, Sato S, Saiki S, Fujioka Y, Ohba Y, Sato F, Funayama M, Eguchi H, Shiba K, Ariga H, Shen J, Hattori N. DJ-1 associates with synaptic membranes. *Neurobiol Dis*, 43(3), 651-662. [doi: 10.1016/j.nbd.2011.05.014] (2011)
42. Yasuda T, Hayakawa H, Nihira T, Ren Y R, Nakata Y, Nagai M, Hattori N, Miyake K, Takada M, Shimada T, Mizuno Y, Mochizuki H. Parkin-Mediated Protection of Dopaminergic Neurons in a Chronic MPTP-Minipump Mouse Model of Parkinson Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70 (8): 686-697. [doi:10.1097/Nen.0b013e3182269ecd] (2011)

43. Kawamoto Y, Ito H, Ihara M, Takahashi R. Immunohistochemical localization of X-linked inhibitor of apoptosis protein in brainstem-type and cortical Lewy bodies. *Neuroreport* 23:162-167. (2012)
44. Kanao T, Sawada T, Davies SA, Ichinose H, Hasegawa K, Takahashi R, Hattori N, Imai Y. The Nitric Oxide-Cyclic GMP Pathway Regulates FoxO and Alters Dopaminergic Neuron Survival in Drosophila. *PLoS One*. 7:e30958. Epub 2012 Feb 29.(2012)
45. Liu S, Sawada T, Lee S, Yu W, Silverio G, Alapatt P, Millan I, Shen A, Saxton W, Kanao T, Takahashi R, Hattori N, Imai Y, Lu B. Parkinson's Disease-Associated Kinase PINK1 Regulates Miro Protein Level and Axonal Transport of Mitochondria. *PLoS Genet*. 8: e1002537. Epub 2012 Mar 1. (2012)
46. Kuroda Y, Sako W, Goto S, Sawada T, Uchida D, Izumi Y, Takahashi T, Kagawa N, Matsumoto M, Matsumoto M, Takahashi R, Kaji R, Mitsui T. Parkin interacts with Klok1 for mitochondrial import and maintenance of membrane potential. *Hum Mol Genet* 21:991-1003. (2012)
47. Yamakado H, Moriwaki Y, Yamasaki N, Miyakawa T, Kurisu J, Uemura K, Inoue H, Takahashi M, Takahashi R. α -Synuclein BAC transgenic mice as a model for Parkinson's disease manifested decreased anxiety-like behavior and hyperlocomotion. *Neurosci Res*. 73(2):173-7 (2012)
48. Yeo CW, Ng FS, Chai C, Tan JM, Koh GR, Chong YK, Koh LW, Foong CS, Sandanaraj E, Holbrook JD, Ang BT, Takahashi R, Tang C, Lim KL. Parkin pathway activation mitigates glioma cell proliferation and predicts patient survival. *Cancer Res* 72:2543-2253. (2012)
49. Tashiro Y, Urushitani M, Inoue H, Koike M, Uchiyama Y, Komatsu M, Tanaka K, Yamazaki M, Abe M, Misawa H, Sakimura K, Ito H, Takahashi R. Motor Neuron-specific Disruption of Proteasomes, but not Autophagy, Replicates Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Biol Chem*. 287(51):42984-94. (2012)
50. Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, Hattori N. VPS35 mutation in Japanese patients with typical Parkinson's disease. *Mov Disord*. 27(11):1413-7. (2012)
51. Ujiie S, Hatano T, Kubo S, Imai S, Sato S, Uchihara T, Yagishita S, Hasegawa K, Kowa H, Sakai F, Hattori N. LRRK2 I2020T mutation is associated with tau pathology. *Parkinsonism Relat Disord*. 18(7):819-23. (2012)
52. Hashida K, Kitao Y, Sudo H, Awa Y, Maeda S, Mori K, Takahashi R, Iinuma M, Hori O. ATF6 α promotes astroglial activation and neuronal survival in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*. Epub 2012 Oct 24. (2012)
53. Hattori N, Fujimoto K, Kondo T, Murata M, Stacy M. Patient perspectives on Parkinson's disease therapy in Japan and the United States: results of two patient surveys. *Patient Relat Outcome Meas*. 3:31-38. (2012)

54. Shiba-Fukushima K, Imai Y, Yoshida S, Ishihama Y, Kanao T, Sato S, Hattori N. PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy. *Sci Rep*. 2:1002. (2012)
55. Nuber S, Harmuth F, Kohl Z, Adame A, Trejo M, Schonig K, Zimmermann F, Bauer C, Casadei N, Giel C, Calaminus C, Pichler BJ, Jensen PH, Muller CP, Amato D, Kornhuber J, Teismann P, Yamakado H, Takahashi R, Winkler J, Masliah E, Riess O. A Progressive Dopaminergic Phenotype Associated with Neurotoxic Conversion of alpha-Synuclein in BAC Transgenic Rats. *Brain*. 136:412-32. (2013)
56. Ishikawa T, Okada T, Ishikawa-Fujiwara T, Todo T, Kamei Y, Shigenobu S, Tanaka M, Saito T, Yoshimura J, Morishita S, Toyoda A, Sakaki Y, Taniguchi Y, Takeda S and Mori K. ATF6 α/β -mediated adjustment of ER chaperone levels is essential for development of the notochord in medaka fish. *Mol. Biol. Cell*, in press. (2013)
57. Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, Hattori N, Takahashi R. ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons. *FEBS Lett*. 2013 Mar 13. [Epub ahead of print] (2013)
58. Matsui H, Gavinio R, Asano T, Uemura N, Ito H, Taniguchi Y, Kobayashi Y, Maki T, Shen J, Takeda S, Uemura K, Yamakado H, Takahashi R. PINK1 and Parkin complementarily protect dopaminergic neurons in vertebrates. *Hum Mol Genet*. 2013 Mar 6. [Epub ahead of print] (2013)
59. Ansai S, Sakuma T, Yamamoto T, Ariga H, Uemura N, Takahashi R, Kinoshita M. Efficient targeted mutagenesis in medaka using custom-designed transcription activator-like effector nucleases. *Genetics*. 193:739-749. (2013)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

①査読審査の入る proceedings 等

1. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, Sato S, Nishioka K, Hatano T, Tomiyama H, Funayama M, Machida Y, Mochizuki H. Progress in the pathogenesis and genetics of parkinson's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*.; 363: 2215-2227. (2008)
2. Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83 (4), 430-436. [doi:10.1136/jnnp-2011-301205] (2011)
3. Sato S, Hattori N. Genetic mutations and mitochondrial toxins shed new light on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 979231. [doi: 10.4061/2011/979231] (2011)
4. Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Hattori N. Genetic mutations and functions of PINK1.

Trends Pharmacol Sci, 32(10), 573-580. [doi: S0165-6147(11)00097-6]
[pii:10.1016/j.tips.2011.06.001] (2011)

5. Hattori N. Autosomal dominant parkinsonism: its etiologies and differential diagnoses. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S1-3.[doi: S1353-8020(11)70003-7] [pii:10.1016/S1353-8020(11)70003-7] (2012)
6. Shimura H, Mizuno Y, Hattori N. Parkin and Parkinson disease. *Clin Chem*. 58(8):1260-1. (2012)
7. Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 83(4):430-6. (2012)

②その他

1. Inoue H, Kondo T, Lin L, Mi S, Isacson O, Takahashi R. Protein Misfolding and Axonal Protection in Neurodegenerative, “Disease Protein Folding and Misfolding: Neurodegenerative Diseases” Ovadi, J. and Orosz. F. Springer, Hungary, 97-109. (2008)
2. Kinoshita M. Insight into septin functions from mouse models. *In The Septins* (eds. S.E.H. Russell, J.Pringle, and P. Hall), John Wiley & Sons (2008)
3. 竹内啓喜、高橋良輔：パーキンソン病の成因、日本老年医学会雑誌、44、415-421、2008
4. 松井秀彰、高橋良輔：パーキンソン病、蛋白質 核酸 酵素、53、981—981、2008
- 5.山門穂高、高橋良輔： α シヌクレイン、蛋白質 核酸 酵素、53、1102-1102、2008
- 6.小林芳人、高橋良輔：Pakin遺伝子、蛋白質 核酸 酵素、53、1076-1076、2008
7. 江川斉宏、高橋良輔：Pael受容体、蛋白質 核酸 酵素、53、1075-1075、2008
8. 高橋良輔：神経変性疾患研究の進歩、日本内科学会雑誌、97、2243-2249、2008
9. 高橋良輔：神経変性疾患研究の課題、臨床神経学、48、903-905、2008
10. 梶谷憲司、武田俊一、谷口善仁：p53 ノックアウトメダカ。分子細胞治療 Vol.7, No.6, pp. 56-61,2008.
11. 谷口善仁、武田俊一：「魚類を利用した創薬。」 実験医学 2009年3月増刊号.
12. 木下 専：「物質輸送システムの支持機構としてのセプチン系とその破綻」 遺伝子医学 MOOK 12号「創薬医学者必見！最新トランスポーター研究2009」95-101.2009
13. 猪原匡史、木下 専：「黒質-線条体ドパミン投射系におけるセプチン・スカフォールドの重要性とパーキンソン病との関連」 BRAIN and NERVE（神経研究の進歩）61巻4号「大脳基底核—分子基盤から臨床まで」、2009.

14. 猪原匡史、木下 専：「パーキンソン病関連遺伝子 Sept4」日本臨床 2009 年増刊号、2009
15. 木下 専：「物質輸送システムの支持機構としてのセプチン系とその破綻」 遺伝子医学 MOOK 12号「創薬医学者必見！最新トランスポーター研究2009」(杉山雄一、金井好克 編集) 95-101, 2009.
16. 祝迫恵子、木下 専：「Sept4」分子細胞治療 (先端医学社)8巻2号, 68-69, 2009.
17. 猪原匡史、木下 専：「セプチン細胞骨格系の機能とドーパミン神経伝達における役割」 BRAIN and NERVE (神経研究の進歩) 61巻4号「大脳基底核—分子基盤から臨床まで」(川島隆太 企画、高田昌彦 編集) 4月号, 419-428, 2009.
18. 木下 専：「セプチン細胞骨格の変幻自在な高次集合性と多彩な生理機能」蛋白質核酸酵素 54巻9号Review (6月22日発刊) 1150-1158, 2009.
19. 猪原匡史、木下 専：「パーキンソン病関連遺伝子Sept4」日本臨床 2009年増刊号「パーキンソン病—基礎・臨床研究のアップデート」(6月28日発刊) 75-78, 2009.
20. 志村秀樹, 卜部貴夫, 田中茂樹, 服部信孝：進行期パーキンソン病に対するゾニサミドの臨床効果の検討. *Pharma Medica* 29 巻 8 号 Page115-119、2011
21. 服部信孝、河尻澄宏：遺伝性パーキンソン病. III. 基礎応用編. よくわかるパーキンソン病のすべて. *Clinical Textbook of Parkinson's Disease*. 永井書店、2011.
22. 藤本健一, 村田美穂, 服部信孝, 近藤智善：大規模患者調査で明らかになった日本における Parkinson 病薬物治療の実態 Parkinson 病患者の服薬状況および疾患・治療に対する意識調査. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 63 巻 3 号 255-265. 2011
23. 波田野琢, 服部信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査. *Pharma Medica*. 29 巻 3 号 157-162. 2011
24. Takanashi M, Hattori N. Neurodegenerative diseases. *Nihon Rinsho*, 70(1), 94-98. (2012)
25. 服部信孝：神経疾患治療ガイドライン 国際比較からみた本邦の特徴 Parkinson 病治療ガイドラインの国際比較(解説). *神経治療学* 29(3):319-326, 2012.5
26. 船山学, 服部信孝：【パーキンソン病医学・医療の最前線】(第1部)基礎編 遺伝子研究からわかったこと(解説/特集). *Progress in Medicine* 32(6):1167-1172,2012.6
27. 佐藤栄人, 服部信孝：【ミトコンドリア病-up to date】神経疾患、老化とミトコンドリア異常 パーキンソン病(解説/特集). *Clin. Neurosc.* 30(9):1047-1050,2012.9
28. 波田野琢, 服部信孝：遺伝子工学からの恩恵～Parkinson 病に対する遺伝子治療の歴史～ *BIO Clinica*, 27 巻 1 号 100-104. 2012
29. 服部信孝. パーキンソン病の遺伝学と遺伝子診断の手順. GP レジデントのためのパーキンソン病テキストブック(山本光利編)、p74-8、アルタ出版 (東京) ,2012

30. 船山 学, 服部 信孝. 遺伝子工学からの恩恵 連鎖解析、疾患遺伝子の探索 パーキン遺伝子発見の経緯、*BIO Clinica* 27: 294-297, 2012
31. 西岡 健弥, 服部 信孝. 【神経科学新章!脳疾患のバイオマーカーとオプトジェネティクス】(第1部) Biomarker α -シヌクレインを中心としたパーキンソン病研究の現状と課題、*実験医学* 30:2563-2567, 2012
32. 木下 専: ドーパミン神経伝達と変性におけるセプチン細胞骨格系の役割 *日本神経精神薬理学会誌* 32, 25-29, 2012.
33. 上田(石原)奈津実、木下 専: 「セプチン」生化学辞典 (印刷中)
- (3)国際学会発表及び主要な国内学会発表
① 招待講演 (国内会議 41 件、国際会議 45 件)
1. Takahashi R (Kyoto Univ): The molecular mechanisms underlying parkin-related parkinsonism. Croucher Advanced Study Institute -Innovative therapies of movement disorders; basic and clinical sciences- Hong Kong, China (2007.11.28)
2. Hori O (Kanazawa Univ) : A screening system for compounds to protect cells against endoplasmic reticulum (ER) stress , 6th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Science (Japanese Society for Alternatives and Animal Experiments), Tokyo, Japan, 2007.8.25
3. Kinoshita M (Kyoto Univ): Keynote Lecture: Sept4, a component of presynaptic scaffold and Lewy bodies, is required for the suppression of alpha-synuclein neurotoxicity. EMBO Workshop/The 2nd International Septin Workshop. (Ascona, Switzerland), 2007.5.6-10
4. Kinoshita M (Kyoto Univ): Presynaptic septin function and Parkinson's disease. National Parkinson Foundation 10th International Symposium on Parkinson Research. (San Diego, USA), 2007.11.1-2
5. Kinoshita M (Kyoto Univ): Significance of submembranous septin polymers for the structural, mechanical and functional integrity of the cell cortex. Joint Symposium for the 1st iCeMS Symposium, featuring mesoscopic interactions in cells and cellular membranes and the 11th International Membrane Research Forum. (Kyoto, Japan), 2008.2.19-21
6. 高橋良輔 (京都大学) : 家族性パーキンソン病を起こす原因蛋白は相互に作用しあうか? 第一回 Movement Disorder Society, Japan 学術集会、東京、2007.10.5
7. 高橋良輔 (京都大学) : 品質管理病としてのパーキンソン病。臨床ストレス応答学会、福岡、2007.11.30
8. 高橋良輔 (京都大学) : 家族性パーキンソン病と小胞体ストレス。BMB2007、横浜、2007.12.13
9. 高橋良輔 (京都大学) : メダカを用いたパーキンソン病モデル作製の試み。生理学研究所研究会「細胞死研究の多面的、包括的理解に向けて」、岡崎、2008.3.18

10. Takahashi R (Kyoto Univ): The role of Pael-R in the life and death in dopaminergic neurons. FASEB Summer research conferences - From unfolded proteins in the endoplasmic reticulum to disease-. organized by Kaufman, R.J., and Hendershot, L.M. Indian Wells, California, USA, 2008. 7.31
11. Hattori N (Juntendo Univ): Parkinson's Disease genetics in Asia, GEOPD meeting, Norway, 2008.6.10
12. Hattori N (Juntendo Univ): Plenary Session III "Young onset PD". the 2nd Asian Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, New Delhi, India. 2009.2.16.
13. Kinoshita M (Kyoto Univ): Metastability and function of cortical septin polymers. Membrane dynamics and cytoskeleton. The 60th annual meeting of Japan Society for Cell biology. Yokohama, June 30, 2008.
14. Kinoshita M (Kyoto Univ): Septin cytoskeleton restrains membrane shape and the diffusion of solute carriers. French-Japanese workshop on Water in Biological Systems, Kyoto November 26-27, 2008.
15. Iwaisako K, Hatano E, Kinoshita M (Kyoto Univ): Loss of a septin subunit exacerbates liver fibrosis through the dysregulation of hepatic stellate cells. The 48th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Francisco, December 13-17, 2008.
16. Kinoshita M (Kyoto Univ): Probing submembranous septin functions in vitro and in vivo. HHMI-Janelia Conference "Structure and Function of Septins" March 22-25, 2009, Ashburn, USA.
17. Takeda S (Kyoto Univ): "A critical role for the ubiquitin-conjugating enzymes Ubc13 and RNF8 in homologous recombination" Genome Stability in Health and Disease, Tel Aviv, Israel, September 21-25, 2008.
18. 高橋良輔 (京都大学) : はじめに一神経変性疾患研究の課題、第49回日本神経学会総会シンポジウム「神経変性疾患研究の焦点—新たな病的因子の登場と臨床への展望」、横浜、2008.5.16
19. 井上治久、高橋良輔 (京都大学) : パーキンソン病における治療標的としての軸索再生、Neuroscience2008、シンポジウム「中枢神経系疾患に於ける軸索再生/変性のメカニズム」、東京、2008.7.9
20. 高橋良輔 (京都大学) : The molecular mechanisms underlying parkin-related parkinsonism, BMB2008、シンポジウム「神経変性疾患関連遺伝子探索と機能解析」、神戸、2008.12.11
21. 高橋良輔 (京都大学) : メダカを用いたパーキンソン病モデル作製の試み。生理学研究所研究会「細胞死研究の多面的、包括的理解に向けて」、岡崎、2009.3.18
22. 堀 修 (金沢大学) : ER stress response and neuronal cell death in the substantia nigra. 日本神経化学会、富山、2008.9.13

23. 服部信孝 (順天堂大学) : 遺伝性パーキンソン病の最近の進歩. 発達障害研究所シンポジウム, 愛知県心身障害者コロニー, 愛知県, 2009.1.29
24. 木下 専 (京都大学) : "Identification of para-, and extra-synaptic membrane subdomains underpinned by septin clusters." 生理学研究所研究会「シナプス可塑性の分子基盤」、岡崎、2008.6.5
25. Takahashi R (Kyoto Univ): The molecular mechanisms underlying parkin-related parkinsonism. International conference "Protein folding and neurodegenerative diseases", Kyoto, 2009.4.7
26. Hattori N. (Juntendo Univ): Mechanisms of Parkinson's disease. International Conference Protein folding and neurodegenerative disease, Kyoto, 2009.4.7.
27. Hattori N. (Juntendo Univ): Fragile X permutation and movement disorders, Asian Scientific Symposium, Tokyo, 2009.7.4.
28. Hattori N. (Juntendo Univ): Molecular genetics of a-synuclein pathogenesis, the 22nd Biennial Joint Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN) and the Asian Pacific Society for Neurochemistry (APSN), Korea, 2009.8.25.
29. Kinoshita M. (Nagoya Univ): Septins as a determinant of dopamine metabolism and alpha-synuclein aggregation. International conference on protein folding and neurodegenerative diseases, Kyoto, 2009.4.7
30. Kinoshita M. (Nagoya Univ): Exploring diverse biological phenomena through the septin system—the protean cytoskeleton. Symposium of International Young Scientists Career Development Organization, Kyoto, 2009.5.20
31. Takeda S. (Kyoto Univ) : "A critical role for the ubiquitin-conjugating enzymes Ubc13 and RNF8 in homologous recombination" Genome Stability in Health and Disease, Tel Aviv, Israel, 2008.9. 21-25
32. Mori K. (Kyoto Univ) : "Role of ATF6 in quality control of proteins in the ER." The 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, Sapporo, 2009.10.7.
33. Mori K. (Kyoto Univ) : The unfolded protein response: Cellular response that maintains the homeostasis of the ER. BIT's 3rd Annual Protein and Peptide Conference (PepCon-2010). 基調講演, Beijing, China, Beijing, China. 2010.3. 21st
34. 高橋良輔 (京都大学) : 孤発性パーキンソン病の病因 : 環境要因とリスク遺伝子。第50回日本神経学会総会、仙台、2009.5.22.
35. 高橋良輔 (京都大学) : 家族性パーキンソン病の分子メカニズム — 神経保護治療に向けて—シンポジウム「神経変性疾患の分子標的治療への新たな展開」、第32回日本神経科学学会、名古屋、2009.9.18.
36. 服部信孝 (順天堂大学) : イブニングセミナー8. パネルディスカッション「大規模患者調査からみた PD 薬物治療の動向」. 第 50 回日本神経学会総会. イブニングセミナー1

(ES-1)、仙台、2009.5.21.

- 37.服部信孝 (順天堂大学) : シンポジウム「パーキンソン病の病因・診断・治療研究の進歩」. 第 50 回日本神経学総会. イブニングセミナー1 (ES-1)、仙台、2009.5.22.
- 38.服部信孝 (順天堂大学) : パーキンソン病の病態解明：遺伝性パーキンソン病から分かったこと. The pathogenesis of Parkinson's disease (PD):Insights from monogenic forms of PD 日本神経科学大会ランチョンセミナー、名古屋、2009. 9.17.
- 39.森 和俊 (京都大学) : 「小胞体ストレス応答の発見、解析とそのインパクト」、第 7 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、大阪、2009.12.8.
- 40.Takahashi, R. (Kyoto Univ): Multipl System Atrophy-update in Diagnosis and Etiopathogenesis. The 3rd Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress (AOPMC), Taipei, Taiwan , 2011.3.26
- 41.Hattori N (Juntendo Univ): New Strategies for Neurotherapeutic Intervention of Neurodegenerative Disorders: A Hint From Monogenic of Familial Parkinson's Disease. Joint German-Japanese Symposium (Juntendo University & Charite University), Berlin, 2010.10.13
- 42.Kinoshita M (Nagoya Univ): Probing septin functions *in vitro* and *in vivo*. National Institute for Physiology Lecture Course, Okazaki, 2010.10.1
- 43.Kinoshita M (Nagoya Univ): What is the pathophysiological role of the Cdc42-Borg/Cdc42ep-septin pathway? EMBO Workshop/The 4th International Septin Workshop. St.Goar, Germany, 2011.3.6.
- 44.Mori K (Kyoto Univ): New Systems to Study ER Quality Control. FASEB Summer Research Conference on "Protein Folding in the Cell", Saxtons River, Vermont, USA. 2010.7. 29th.
- 45.Mori K (Kyoto Univ): New systems to study quality control of proteins in the endoplasmic reticulum, The 3rd International Symposium on "Protein Community", Nara, 2010.9.13
- 46.Mori K (Kyoto Univ): Protein Quality Control by the Unfolded Protein Response, Symposium "Protein Quality Control & Cellular Homeostasis" , 6th APOCB Congress, Manila, Philippine, 2011.2.26
- 47.高橋良輔 (京都大学) : メダカのパーキンソン病モデル、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会・合同大会、神戸、2010.12.8
- 48.服部信孝 (順天堂大学) : Parkinson's complex:パーキンソン病を one of neuropsychiatric disorder として捉まえる」。第 51 回日本神経病理学会・ランチェンセミナー3. 東京、2010.4.24
- 49.服部信孝 (順天堂大学) : パーキンソン病の分子病態機序のブレイクスルー. 第 51 回日本神経学会総会シンポジウム 4. 東京、2010.5.21

50. 服部信孝 (順天堂大学) : パーキンソン病の治療、私の処方. 第 28 回日本神経治療学会総会ランチョンセミナー5. 横浜、2010.7.15
51. 木下 専 (名古屋大学) : 「セプチン欠損マウスを用いた神経病態へのアプローチ」愛知県心身障害者コロニー、発達障害研究所セミナー、2011.3.23
52. 森 和俊 (京都大学) : The Unfolded Protein Response in *Oryzias latipes*、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会・合同大会、神戸国際会議場、2010.12.8
53. 森 和俊 (京都大学) : 小胞体ストレスと病気、第 27 回日本毒性病理学会学術集会、大阪国際交流センター、2011.1.27
54. Takahashi R: The molecular mechanisms underlying autosomal recessive form of familial Parkinson's disease. International Symposium on Recent Progress in Neurodegenerative disorders. -Focus on Alzheimer's and Parkinson's disease. Seoul, Korea, 2011.5.27
55. Takahashi R (Kyoto Univ) : Molecular mechanisms underlying Parkin/PINK1-related Parkinson's disease. International Symposium "Parkinson Disease and Mitophagy", Tokyo Japan , 2011.6.11
56. Takahashi R, Matsui H, Uemura N, Roberto Gavinio, Taniguchi Y, Takeda S (Kyoto Univ) : Modeling Parkinson's disease in Medaka Fish, The 1st Strategic Meeting for Medaka Research, Okazaki, Japan, 2011.11.24
57. Takahashi R (Kyoto Univ) : Exploration into the Molecular Mechanisms Underlying Parkinson's Disease Using Medaka Fish. Models. German-Japanese Symposium on Ageing and Neurodegeneration. (sponsored by German Research and Innovation Forum Tokyo)Osaka, Japan, 2011.12.12
58. Hattori N(Juntendo Univ): A novel protein degradation system in young onset Parkinson's disease: Mitophagy is a therapeutic target as a quality control for damaged mitochondria. International Symposium "Parkinson Disease and Mitophagy", Tokyo Japan, 2011.6.11
59. Hattori N(Juntendo Univ): A Way Toward Ideal PD Treatment – The Dosage and Regimen of Dopamine Agonist. Taiwan Parkinson's Disease Summit: The Treatment for Parkinson's Disease: Convention and Future. Taiwan, 2011.11.11-12
60. Hattori N(Juntendo Univ): The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Hint of Insights from Monogenic Form of Parkinson's Disease. Quadricentennial Neuroscience Summit 2011, University of Santo Tomas, Philippines, 2012.1.2
61. Mori K (Kyoto Univ) : Reverse genetic analysis of protein quality control system in the ER, FASEB Summer Research Conference on "From unfolded proteins in the endoplasmic reticulum to disease", Saxtons River, Vermont, USA, 2011.6.15
62. Mori K (Kyoto Univ) : Protein quality control by the unfolded protein response, Conference on "Quality Control: folding and degradation of proteins in the endoplasmic reticulum", Ascona, Switzerland, 2011.9.14

63. Mori K (Kyoto Univ) : The unfolded protein response: Cellular response that maintains the homeostasis of the ER, International Symposium on Green Toxicology & Technology: Computational Toxicity Evaluation System, Seoul, Korea, 2011.9.30
64. Mori K (Kyoto Univ) : Toward comprehensive understanding of the unfolded protein response. The 1st Strategic Meeting for Medaka Research, Okazaki, Japan, 2011.11.24
65. 高橋良輔 (京都大学)、中枢神経疾患に対する細胞治療の展望と課題 (オーバービュー)、シンポジウム 23 : 神経疾患に対する細胞治療の開発—現状と展望、第 52 回日本神経学会学術大会、名古屋、2011.5.20
66. 高橋良輔 (京都大学) : 遺伝性パーキンソン病、第 5 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、東京、2011.10.6
67. 服部信孝 (順天堂大学) : 神経変性をどう考えるか? 病態理解に至る最近の進歩. シンポジウム 14「若年性パーキンソン病の病態解明:インスリン開口機構からその病因に迫る」、第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋国際会議場. 平成 23 年 5 月 19 日. 服部信孝、Hattori N.加齢と神経変性疾、ベーシックサイエンス企画シンポジウム 2、「加齢性疾患とエピジェネティクス」、第 11 回日本抗加齢医学会総会、日国立京都国会館、2011.5.27
68. 服部信孝 (順天堂大学) : Mitophagy and Parkinson Disease. 東京医科歯科大学 歯学部特別講堂. 東京医科歯科大学. 2011.6.11
69. Ageta-Ishihara N, Kinoshita M (Nagoya Univ) : Exploration of the physiological and pathological septin functions in the mouse brain 日本神経化学会シンポジウム(in English)、加賀市、2011.9.26
70. 森 和俊 (京都大学) : 小胞体の機能と制御のダイナミクス、大阪大学大学院生命機能研究科・研究交流会 (F B S コロキウム)、吹田市、2011.4.20
71. 森 和俊 (京都大学) : 小胞体ストレス応答によるタンパク質品質管理、第 5 4 回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌市、2011.5.21
72. 森 和俊 (京都大学) : 小胞体ストレス応答によるタンパク質品質管理、第 8 4 回日本生化学会大会、京都市、2011.9.23
73. 森 和俊 (京都大学) : 小胞体ストレスと疾患、名城大学学術フロンティア平成 2 3 年度研究成果報告会、名古屋市、2012.2.8
74. 森 和俊 (京都大学) : 「小胞体ストレス応答」の小宇宙に挑む、第 1 9 5 回生命科学フォーラム、東京都千代田区、2012.3.23
75. Takahashi R (Kyoto Univ): Cognitive and Psychiatric features of PD animal models. 8th International Symposium on Mental Dysfunction and other Non-Motor Features in Parkinson's Disease and Related Disorders. Berlin, Germany. 2012.5.4

76. Hattori N (Juntendo Univ): Familial Parkinsonism(FPD): Its Pathogenesis Provides a Hint for Elucidating the Pathogenesis for Nigral Neurodegeneration, 2012 Mackey International Symposium: Mitochondrial Dysfunction and Aging-related Disease, New Taipei City, Taiwan, 2012. 7.8.
77. Mori K (Kyoto Univ): "Reverse genetic analysis of protein quality control system in the ER, FASEB Summer Research Conference "Protein Folding in the Cell", Saxtons River, Vermont, USA. August 2, 2012.
78. Mori K (Kyoto Univ): Plenary lecture "Protein quality control by the unfolded protein response" 22th IUBMB & 37th FEBS "From single molecules to systems biology" Seville, Spain, September 5, 2012.
79. 堀 修 (金沢大学): 「中枢神経系における小胞体ストレス応答の重要性」第 24 回日本脳循環代謝学会、広島、2012.11.8
80. 服部信孝 (順天堂大学) : ランチョンセミナーLS(1)-1 1。第 53 回日本神経学会学術大会、東京、2012.5.23
81. 服部信孝 (順天堂大学) : オープニングセミナー 6 CDD の実際。第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2012.10.10
82. 森 和俊 (京都大学) : The unfolded protein response and cancer、第 7 1 回日本癌学会学術総会コアシンポジウム「Projection from basic biology to cancer Research」、札幌市、2012.9.19
83. Hattori N (Juntendo Univ): Lecture, Annual meeting 2012 GEO-PD, Seoul, Korea. Oct 8, 2012,
84. 森 和俊 (京都大学) : 小胞体の機能と制御のダイナミクス、第 7 回小胞体ストレス研究会、広島市、2012.11.9
85. 森 和俊 (京都大学) : Reverse Genetic Analysis of protein quality Control System in the Endoplasmic Reticulum、第 8 5 回日本生化学会大会シンポジウム「New Paradigm of organelle biology」、福岡市、2012.12.16
86. 森 和俊 (京都大学) : 小胞体ストレスと疾患、第 11 回関西間脳下垂体疾患研究会、大阪市、2013.2.16

② 口頭発表 (国内会議 25 件、国際会議 2 件)

1. Kinoshita M. (Kyoto Univ): Sept4, a component of presynaptic scaffold and Lewy bodies, is required for the suppression of alpha-synuclein neurotoxicity. Society for Neuroscience Annual Meeting, San Diego, USA, 2007.11.
2. Egawa N, Yamamoto K. Inoue H. Nishi K, Mori K, Takahashi R. (Kyoto Univ): Endoplasmic reticulum stress sensor ATF6α plays a critical role in the protection from 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-derived Oxidative Stress in the Dopaminergic Neurons, "FASEB Summer Reserch Conferences" Vermont, U.S.A. 2009.6.11.

3. 堀 修 (金沢大学) : 小胞体に於けるストレス制御と黒質神経細胞死。日本薬学会北陸支部120回例会、金沢、2009.7.11
4. 堀 修 (金沢大学) : NDRG2によるアストロサイトの活性化制御。日本解剖学会第69回中部支部学術集会、浜松、2009.10.11
5. 服部信孝 (順天堂大学) : パーキンソン病の発症機序：遺伝性パーキンソン病からのアプローチ。発生工学・疾患モデル研究会 第72回定例会「病気の本能を極めるー深くて簡明、重くて軽妙、情熱的で冷静ー」、東京 (順天堂大学)、2009.1.19.
6. 服部信孝 (順天堂大学) : パーキンソン病の診断と治療。順天堂静岡病院内科医学総会、静岡 (順天堂静岡病院) 2009.10.3
7. 服部信孝 (順天堂大学) : パーキンソン病の診断と治療・Up Date. 日本内科学会関東支部主催第41回生涯教育講演会、東京、2009.12.12
8. 木下 専 (名古屋大学) : 「精神・神経疾患の修飾因子としてのセプチン細胞骨格系の異常」「筋萎縮性側索硬化症の病態に基づく画期的治療法の開発」班ワークショップ (東京) 2009.7.31
9. 石原奈津美、木下 専 (名古屋大学) : 神経突起形成における CaM キナーゼの役割。神経科学研究会、東京、2009.9.19
10. 松井秀彰、高橋良輔 (京都大学) : パーキンソン病にはオートファジー・リソソーム系の異常が関与している。Abnormal autophagy/lysosome function may play some role in Parkinson's disease. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会)、神戸、2010.9.2
11. 澤田知世、高橋良輔 (京都大学) : PGAM5によるPINK1シグナルの制御 Regulation of the PINK1 signaling by a mitochondrial protein PGAM5. Neuro2010 (第33回日本神経科大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会)、神戸、2010.9.2
12. Zhang C、Takahashi R (Kyoto Univ) : 小胞体ストレス応答における Parkin と Derlin の相互作用: Parkin interplays with Derlin, a mammalian endoplasmic reticulum-associated degradation component, in the unfolded protein response. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会)、神戸、2010.9.3
13. Imai Y, Sawada T, Kobayashi Y, Takahashi R (Kyoto Univ): The Loss of PGAM5 Suppresses the Mitochondrial Degeneration Caused by Inactivation of PINK1 in Drosophila. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会、神戸、2010.12.8
14. 橋田耕治、堀 修 (金沢大学) : ERAD分子 Herp の欠損はMPTPによる神経障害を軽減させる。日本解剖学会第70回中部支学術集会回中部支学術集会、岐阜市じゅうろくプラザ、2010.10.17

- 15.石川時郎、森 和俊 (京都大学) : メダカ小胞体ストレス応答の解析、特定領域研究「タンパク質の社会」若手 WS、福岡、2010.7.2
- 16.澤田知世、金尾智子、小林芳人、高橋良輔、今居讓 (京都大学) : HECT 型ユビキチンリガーゼ Mule/Huwe1 による PINK1 安定性の調節. 第 52 回日本神経学会学術大会、名古屋、2011.5.18
- 17.澤田知世、金尾智子、小林芳人、高橋良輔、今居讓 (京都大学) : The HECT-type ubiquitin ligase Huwe1/Mule mediates the stability of PINK1. Neuroscience2011 (第 34 回日本神経科学大会)、横浜、2011.9.17
- 18.PINK1 and Parkin regulate the mitochondrial transport machinery. 第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011.12.14
- 19.江川齊宏、山本敬祐、井上治久、桧川理恵、西克典、森和俊、高橋良輔 (京都大学) : 小胞体ストレスセンサーATF6α はドパミン神経毒に対して保護的に働く。シンポジウム「小胞体ストレスの新概念と疾患」第 84 回日本生化学会大会、京都、2011.9.22
- 20.堀 修 (金沢大学) : MPTP/プロベネシド慢性投与パーキンソン病モデルにおける小胞体ストレス応答の重要性、第 84 回日本生化学会大会、京都、2011.9.22
- 21.堀 修 (金沢大学) : Roles of the unfolded protein response (UPR) in MPTP-induced neurotoxicity、第 54 回日本神経化学会大会、金沢、2011.9.28
- 22.Ageta-Ishihara N, Kinoshita M (名古屋大学) : 小脳バーグマングリア突起における Cdc42-Cdc42ep4-septin パスウェイの生化学的・機能的解析、第 2 回神経科学と構造生物学の融合研究会、岡崎、2011.11.21-22
- 23.Sawada T, Liu S , Kanao T, Hattori N, Lu B, Takahashi R, Imai Y(京都大学): PINK1 and Parkin Regulate Axonal Transport of Mitochondria. 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012.9.18
- 24.Uemura N, Matsui H,Fujiwara-Ishikawa T, Kinoshita M, Todo T, Takeda T, Takahashi R. (京都大学): Analysis of the association between GBA mutations and Parkinson's disease using medaka fish. 小型魚類研究会、京都、2012.9.23
- 25.澤田知世、Song Liu、Bingwei Lu、服部信孝、今居讓、高橋良輔 (京都大学) : 若年性家族性パーキンソン病原因遺伝子 PINK1、Parkin によるミトコンドリア輸送制御。第 10 回神経科学研究会、東京、2012.11.10
26. 大垣光太郎、李元哲、今道洋子、吉野浩代、舩山学、高梨雅史、本井ゆみ子、富山弘幸、服部信孝(順天堂大学). 日本人患者 24 症例の Frontotemporal dementia における PSEN1 遺伝子解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、2012.5.23
- 27.佐藤栄人、服部信孝(順天堂大学) : [シンポジウム]家族性パーキンソン病の分子病態を基盤としたバイオマーカーの検討、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、2012.5.25

③ポスター発表 (国内会議 38 件、国際会議 17 件)

1. Hagiwara A, Kinoshita M. (Kyoto Univ) : Three-dimensional distribution and stability of neural septin scaffolds. EMBO Workshop/The 2nd International Septin Workshop. Ascona, Switzerland, 2007.5.6-10
2. 三浦比佳理、北尾康子、小川智、堀 修 (金沢大学) : Vaticanol B, a resveratrol tetramer, regulates endoplasmic reticulum (ER) stress and inflammation, 第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会、横浜、2007.12.11
3. Tanaka Y, Kinoshita M. (Kyoto Univ) : Submembranous septin polymers: dynamics and interplay with other cortical molecules. Joint Symposium for the 1st iCeMS Symposium, featuring mesoscopic interactions in cells and cellular membranes and the 11th International Membrane Research Forum. Kyoto, Japan, 2008.2. 19-21,,
4. Takeda S., Nakamura K, Taniguchi Y (Kyoto Univ): "BRCA1-CTIP complex plays a novel role in cellular tolerance to double-strand breaks associated with polypeptides in the presence of topoisomerase poisons" abcam, Maintenance of Genome Stability Conference 2008, Puerto Vallarta, Mexico, 2008 3.4-7.
5. Yamakado H, Moriwaki Y, Kurisu J, Tsunekawa N, Yamazaki N, Miyakawa T, Uemura K, Inoue H, Takahashi R. (Kyoto Univ): "PARK4 mouse model" the 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, , Washington, DC, USA, 2008.11.15-19
6. Tanaka Y, Kinoshita M. (Kyoto Univ): A critical region that governs the enzymatic and dynamic properties of mammalian septins. HHMI-Janelia Conference "Structure and Function of Septins", Ashburn, USA. 2009.3.22-25
7. Taniguchi Y, Takeda S. (Kyoto Univ): "Inactivation of Medaka Genes by Target-Selected Mutagenesis" 8th International Meeting on Zebrafish Development and Genetics. Madison, U.S.A., 2008.6.25-29
8. 江川齊宏、山本敬祐、井上治久、植村健吾、小川 智、森 和俊、高橋良輔 (京都大学)、パペル受容体が誘導する小胞体ストレス応答における ATF6 α の役割、Neuroscience2008、東京、2008.7.9
9. 松井秀彰、谷口善仁、武田俊一、井上治久、小林芳人、植村健吾、竹内秀明、高橋良輔 (京都大学)、PINK1 ノックアウトメダカの解析、Neuroscience2008、東京、2008.7.10
10. Miura H, Kitao Y, Ogawa S, Hori O. (Kanazawa Univ), Decreased expression of ERAD molecule Herp facilitates degradation of α -synuclein and synphilin-1, The 31st annual meeting of the Japan Neuroscience Society 東京, 2008.7.9-11
11. Takeichi T, Kitao Y, Miura H, Kitamura O, Ogawa S, Hori O. (Kanazawa Univ): NDRG2 regulates the motility of astroglial cells. 第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会合同大会、神戸、2008.12.9-12
12. Awa Y, Miura H, Hashida K, Kitao Y, Hibino S, Choshi T, Murakami R, Suzuki H, Yamada M, Ogawa S, Hori O. (Kanazawa Univ): A Carbazole derivative protects cells against endoplasmic reticulum (ER) stress and glutathione depletion. 第31回日本分

子生物学会年会、第81回日本生化学会合同大会 神戸, 2008.12.9-12

13. Hashida K, Miura H, Awa Y, Ogawa S, Kitao Y, Hori O (Kanazawa Univ) :
Decreased expression of ERAD molecule Herp facilitates degradation of α -synuclein
and synphilin-1 第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会合同大会 神戸,
2008.12.9-12
14. 萩原明、木下 専 (京都大学) : Organization of membrane proteins by septin clusters
underlying specific membrane regions in neurons and glia. 第31回日本分子生物学会
年会、第81回日本生化学会合同大会、神戸、2008.12.9-12
15. 木下 専 (京都大学) : プルキンエ細胞およびバーグマングリア特異的Sept7欠損マウス
の解析、文部科学省特定領域研究「分子脳科学」班会議、東京、2008.12.14
16. Tashiro Y, Inoue H, Yanazaki M, Abe M, Misawa H, Sakimura K, Takahashi R
(Kyoto Univ) : The analysis of 26S proteasome conditional knockout mice for a motor
neuron degenerative model , Neuroscience 2009, Chicago, 2009.10.18.
17. Egawa N, Yamamoto K, Inoue H, Nishi K, Mori K, Takahashi R (Kyoto Univ) :
Endoplasmic reticulum stress sensor ATF6 α plays a critical role in the protection
from 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neuronal
death Neuroscience 2009, Chicago, 2009.10.20.
18. Matusi H, Taniguchi Y, Takeda S, Takahashi R (Kyoto Univ) : Various toxins cause
parkinsonian phenotypes and different kind of inclusions in medaka fish Chicago,
2009.10.20.
19. Hikawa R, Takao K, Yamada S, Imai S, Miyakawa T, Kinoshita M (Kyoto Univ) :
“Generation and behavioral analysis of mice that overexpress NAD-dependent
deacetylase Sirtuin1 (SIRT1) in the brain.” 4th MCCS Asia International Symposium,
Nagoya, 2009.9.15.
20. Tanaka Y, Kinoshita M. (Kyoto Univ) :” Coupling of the dynamic property of septins
with their enzymatic activities.” 49th American Society for Cell Biology Annual
Meeting, San Diego, 2009.12.8.
21. Ishikawa T, Matusi H, Takahashi R, Mori K. (Kyoto Univ): Conserved features of
Medaka and mammalian unfolded protein response, FASEB Summer research
conference, Saxtons River, Vermont, USA, 2009.6.10-11
22. Ageta-Ishihara N, Kinoshita M (Nagoya Univ): Impact of the loss of septin function
on neural development in vitro and in vivo. 名古屋大学グローバル COE「システム生命
科学の展開：生命機能の設計」第3回リトリート、三重、2009.9.28
23. 石川時郎、松井秀彰、高橋良輔、森和俊 (京都大学) : メダカ小胞体ストレス応答の解
析、日本細胞生物学会大会、名古屋、2009.6.3
24. メダカ小胞体ストレス応答の解析、石川時郎、松井秀彰、高橋良輔、森和俊 (京都大
学) : 日本生化学会大会、神戸、2009.10.22
25. Ishikawa T, Yoshihito Taniguchi Y, Takeda S, Mori K (Kyoto Univ) : "Conserved

- features of medaka and mammalian unfolded protein response" FASEB Summer Research Conference on "Protein Folding in the Cell", Saxtons River, Vermont, USA, 2010. 7. 26
- 26.Sudo H, Takarada-Iemata M, Hashida K, Kokame K, Kitao Y, Hori O (Kanazawa Univ): Roles of ERAD molecule Herp in the Parkinson's disease (PD) models Neuro2010, Kobe, 2010, 9.3
- 27.石川時郎、岡田徹也、谷口善仁、武田俊一、森 和俊 (京都大学) :メダカ小胞体ストレス応答の解析、第 62 回日本細胞生物学会大会、大阪、2010. 5.19
- 28.Uemura N, Fujiwara-Ishikawa T, Todo, T, Takahashi R : Aanalysis of association between GBA mutation and Parkinson's disease using Medaka fish. The 1st Strategic Meeting for Medaka Research, Okazaki, Japan, 2011.11.24
- 29.Kobayashi Y, Takahashi R: LRRK2 modulates Notch signaling through endosomal pathway, "XIX World Cogress on Parkinson's Disease & Related Disorders Shanghai" China, 2011.12.14
- 30.橋田耕治、北尾康子、堀 修 : The unfolded stress response (UPR) in a chronic mouse model of Parkinson's disease (PD)、日本分子生物学会第 11 回・春季シンポジウム、金沢、2011.5.25-26
- 31.Yamakado H, Moriwaki Y, Ymazaki N, Kurisu J, Miyakawa T, Uemura K, Inoue H, Takahashi R :Decreased anxiety-like behavior in alpha-synuclein BAC transgenic mice recapitulates early non-motor symptoms in Parkinson disease, "The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society 2011" Yokohama, Japan, 2011.9.15
- 32.澤田知世、Liu S、金尾智子、Lu B、服部信孝、高橋良輔、今居讓 (京都大学) : PINK1 and Parkin regulate the mitochondrial transport machinery. 第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011.12.14
- 33.上村紀仁、石川智子、藤堂剛、高橋良輔 (京都大学) : GBA 変異とパーキンソン病の関係、第 5 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、東京、2011.10.7
- 34.服部信孝 (順天堂大学) : 日本と米国における L-dopa 治療に対する患者の思考—2 つの患者調査の結果、パーキンソン病 8 非運動機能異常、第 52 回日本神経学会学術大会、名古屋、2011.5.19
- 35.Kurita H, Fukazawa Y, Ageta-Ishihara N, Shigemoto R, Kinoshita M (Nagoya Univ): Ultrastructural localization analysis of the septin cytoskeleton /scaffold system in mammalian brain, 生理研研究会、電子顕微鏡機能イメージングの医学・生物学への応用 : 3D イメージングの最先端、岡崎、2011.11.30
- 36.Yamakado H, Moriwaki Y, N, Miyakawa T, Kurisu J, Uemura K, Inoue H, Takahashi M, Takahashi R (Kyoto Univ): α -synuclein BAC transgenic mice as a model for Parkinson's disease manifested decreased anxiety-like behavior. The MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dablin, Ireland, 2012. 6.21
- 37.Sawada T, Kanao T, Hattori N, Imai Y, Takahashi R (Kyoto Univ): Regulation of the PINK1 signaling by a mitochondrial protein PGAM5. Neuroscience 2012, New

Orleans, U.S.A., 2012.10.15

- 38.上村紀仁、石川 - 藤原智子、藤堂剛、高橋良輔 (京都大学) : メダカを用いた GBA 変異とパーキンソン病の関連性の解析。日本神経学会、東京、2012.5.25
- 39.山川健太郎、山下博史、澤田秀幸、齊藤祐子、初田裕幸、村山繁雄、高橋良輔 (宇多野病院) : パーキンソン病剖検脳における小胞体ストレスマーカーの解析。日本神経学会学術大会、東京、2012.5.25
- 40.澤田知世、高橋良輔、Song Liu、Bingwei Lu、今居讓 (京都大学) : 若年性家族性パーキンソン病原因遺伝子 PINK1、Parkin によるミトコンドリア輸送制御。第 21 回日本 Cell Death 学会学術集会、名古屋、2012.7.28
- 41.樽野 陽亮、松井秀彰、齊藤太郎、吉村淳、森下真一、重信秀治、田中実、上村紀仁、山門穂高、高橋良輔 (京都大学) : ATP13A2 (PARK9)変異メダカの解析。第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012.9.20
- 42.Gavinio R, Matsui H, Ito H, Taniguchi Y, Yamakado H, Maki T, Sawada T, Takeda S, Takahashi R. (京都大学) : Compensational relationship between Parkin and PINK1. 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012.9.20
- 43.Zhang C-L, Okuno Y, Gavinio R, Hagiwara M, Takahashi R. (京都大学) : Small molecular regulators of PINK1-Parkin pathway by high-content screening (HCS)。第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012.9.20
- 44.山川健太郎、山下博史、澤田秀幸、齊藤祐子、初田裕幸、村山繁雄、高橋良輔 (宇多野病院) : パーキンソン病剖検脳における小胞体ストレスマーカーの解析。日本神経科学大会、名古屋、2012.9.20
- 45.上村紀仁、石川 - 藤原智子、山門穂高、植村健吾、藤堂剛、高橋良輔 (京都大学) : メダカを用いた GBA 変異とパーキンソン病の関連性の解析。日本神経科学大会、名古屋、2012.9.20
- 46.澤田知世、Liu S、Lu B、服部信孝、今居讓、高橋良輔 (京都大学) : 若年性家族性パーキンソン病原因遺伝子 PINK1、Parkin によるミトコンドリア輸送制御。第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス (MDSJ) 、京都、2012.10.12
- 47.上村紀仁、石川 - 藤原智子、山門穂高、植村健吾、藤堂剛、高橋良輔 (京都大学) : メダカを用いた GBA 変異とパーキンソン病の関連性の解析。MDSJ、京都、2012.10.12
- 48.樽野陽亮、松井秀彰、上村紀仁、山門穂高、高橋良輔 (京都大学) : ATP13A2 (PARK9)変異メダカの解析。第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012.10.13
- 49.浅野剛史、山門穂高、高橋良輔 (京都大学) : BAC テクノロジーを用いたパーキンソン病の治療薬候補の探索。第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012.10.13
- 50.張長亮、奥野友紀子、Gavinio Roberto、萩原正敏、高橋良輔 (京都大学) : パーキンソン病における PINK1/Parkin 及びミトコンドリア機能調節低分子化合物の網羅的解析。

第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2012.10.13.

- 51.橋田耕治、堀 修（金沢大学）：マウスパーキンソン病モデル（MPTPP/P 慢性投与モデル）における小胞体ストレス応答の重要性、第35回日本分子生物学会年会、福岡、2012.12.12
52. 波田野琢、久保紳一郎、高梨雅史、王子悠、森聡生、板谷昌子、服部信孝(順天堂大学). 膜輸送の障害はパーキンソン病発症に関与するか. 第53回日本神経学会学術大会、東京、2012.5.25
53. 江口博人、今泉美佳、佐藤栄人、舩山学、斉木臣二、波田野琢、久保紳一郎、永公信哉、服部信孝(順天堂大学). Parkin ノックアウトマウスにおける分泌異常の検討、第53回日本神経学会学術大会、東京、2012.5.25
54. 安藤真矢、舩山学、李元哲、柏原健一、村上善勇、石津暢隆、豊田千純子、野口克彦、橋本貴司、中野直樹、佐々木良元、小久保康昌、葛原茂樹、大垣光太郎、山下力、吉野浩代、波田野琢、富山弘幸、服部信孝(順天堂大学). 日本人パーキンソン病患者におけるVPS35 p.D620N 変異の解析、第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)、京都、2012.10.12
55. 江口博人、今泉美佳、佐藤栄人、舩山学、柴香保里、斉木臣二、波田野琢、久保紳一郎、永公信哉、服部信孝(順天堂大学). Parkin ノックアウトマウスにおける分泌機構の検討、第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)、京都、2012.10.12

(4)受賞・報道等

①受賞

- 森 和俊 第26回大阪科学賞 平成20年10月29日
森 和俊 カナダガードナー国際賞 平成21年10月29日
森 和俊 紫綬褒章 平成22年4月29日
森 和俊 上原賞 平成24年3月9日

(5)成果展開事例

①実用化に向けての展開

平成21年度 科学技術振興機構 地域イノベーション創出支援事業重点地域研究開発推進プログラムシーズ発掘試験 A」課題名「トランスジェニック動物マーカーの開発と応用」開発した技術を「SIRT1を脳で過剰発現したマウス」作製に適用した。(木下 G)

§6 研究期間中の活動

6.1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
H21.4.6-7	International conference: Protein folding and neurodegenerative diseases	平安会館 (京都)	90	神経変性疾患とタンパク質のフォールディング異常に関する研究発表と討論

H24.3.10	京大アカデミックデイ	京都大学 百周年時計 台記念館	10 (来場者 500人)	国民と科学者が直接対話を し、研究内容をポスター形式 で紹介
----------	------------	-----------------------	---------------------	--------------------------------------