

厚生労働科学研究費補助金(難治疾患克服研究事業)
分担研究報告書

日本発抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究
—プロテアソーム系と細胞内封入体:新しい封入体細胞モデルの検討—

分担研究者	服部信孝	順天堂大学脳神経内科・老人性疾患病態治療研究センター
主任研究者	村田美穂	国立精神神経センター武蔵病院神経内科
研究協力者	町田裕	順天堂大学脳神経内科
	野田和幸	順天堂大学脳神経内科
	北見聡章	順天堂大学脳神経内科
	田中啓二	東京都臨床医学総合研究所分子腫瘍

研究要旨:ゾニサミドの治療効果は MAO-B 阻害効果もその作用機序の一つである。封入体形成にドパミン代謝と α -シヌクレインの関与が指摘されている。そしてプロテアソームの活性低下が α -シヌクレインの凝集体形成において重要な鍵を握っていることは間違いない。従ってゾニサミドの詳細な薬理学的作用や神経保護作用を持つ新規誘導体の開発には封入体形成のメカニズムを検討できるような in vitro の実験系の確立が必要である。パーキンソン病 (PD) では neuroinflammation と蛋白文系系の関与が指摘されている。両系に関与する I κ B α がヒト PD 剖検脳のレビー小体に存在していることを見出した。この I κ B α はリン酸化フォームであり、封入体内にはその他に SCF リガーゼの校正成分である ROC1, Cullin-1, Nedd8 が存在していた。更にドパミン神経細胞の特徴を持つ SH-SY5Y 細胞を使い封入体形成モデルを確立した。この細胞系にプロテアソーム阻害剤を投与することで封入体形成を観察できることができた。封入体はヒト PD 剖検脳レビー小体と同じものを観察できた。この系を用いて封入体形成と細胞死がそれぞれ非依存的に関与していることが実験系から分かった。更に我々は遺伝性 PD の原因遺伝子産物であるパーキンの機能解析からドパミンキノン体が細胞死の実行分子であることを見出した。キノン体と α -シヌクレイン複合体がレビー小体形成に関与していることが指摘されているが、両分子がドパミン代謝産物に対して関与していることが分かった。これら実験系を駆使してゾニサミドの新規作用を探索する。

A. 研究目的

ゾニサミドの治療効果は MAO-B 阻害効果もその作用機序の一つである。封入体形成にドパミン代謝と α -シヌクレインの関与が指摘されている。そしてプロテアソームの活性低下が α -シヌクレインの凝集体形成において重要な鍵を握っていることは間違いない。従ってゾニサミドの詳細な薬理学的作用や神経保護作用を持つ新規誘導体の開発には封入体形成のメカニズムを検討できるよう

な in vitro の実験系の確立が必要である。平成 15 年度はレビー小体形成のメカニズムの検討と培養細胞系を使った実験系の確立を目指した。またゾニサミドが Monoamine oxidase inhibitor 作用を持つことからドパミン代謝産物との相互作用を示す可能性がある。遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子であるパーキンがこのドパミン代謝へ影響を与える可能性を考え、loss-of-function 効果を検討すべくパーキンのアンチセンスストランドを使いパ

ーキン蛋白のノックダウンを行い、細胞死が惹起されるか否か検討した。

B. 研究方法

1) 免疫組織化学的アプローチ

PD の発症機序を考える上で neuroinflammation の関与と蛋白分解系の関与が推定される。そこで両系で最もよく分かっている分子 I κ B α に注目してその抗体でヒト PD 剖検脳のレビー小体などについて免疫組織化学的検討を行った。ヒト PD 剖検脳5例、びまん性レビー小体病1例、神経疾患のない正常対症7例に抗体を使い検討した。

2) 封入体形成検討のための培養細胞系の確立
従来、封入体形成については過剰発現系を用いた研究が殆どである。そこで我々はヒト PD 剖検脳レビー小体と同様な構成成分が含むような培養細胞系の確立を目指した。ドパミン神経細胞の特徴を持っている SH-SY5Y 細胞を用いてプロテアソーム阻害剤を培養細胞に添加した。MG1323 を阻害剤として使った。更にリン酸化 I κ B α がレビー小体に認められたのでリン酸化を促進させる目的で TNF α も添加した。

3) パーキンノックダウン

劣性遺伝性 PD の原因遺伝子であるパーキンをノックダウンさせることを目的に全長パーキンのアンチセンスストランドをアデノウィルスベクターに構築しパーキン蛋白の発現を抑制させた。

C. 研究結果

I κ B α はレビー小体のみ染色された。リン酸化フォームが染色された。1例のみであるがびまん性レビー小体病においても皮質型レビー小体が同様に染色された。更に I κ B α 関連分子である R0C1, Nedd8, Cullin-1 についても検討したが全てレビー小体に局在していた。つまり SCF リガーゼの構成蛋白がレビー小体に存在していることになる。更に MG132 を SH-SY5Y 細胞に添加したところヒト PD 剖検脳同様に封入体形成が観察された。封入体様凝集体について免疫組織化学的検討を行ったところ SCF リガーゼの構成成分である I κ B α , R0C1, Cullin-1, Nedd8 の抗体で封入体が染色された。更に I κ B α のリン酸化酵素を阻害させると封入体形成が抑制された。Cell viability を検討すると細胞死

と封入体形成には 相関を認めなかった。

パーキンのノックダウンでは、アデノウィルスの titer 依存性に細胞死が惹起された。SH-SY5Y 細胞には内在性 α -シヌクレインが少なくことがわかったのでこの細胞系にアデノウィルスベクターに α -シヌクレインを構築しパーキンアンチセンスと α -シヌクレインセンスストランドを感染させたところ細胞死が抑制された。 α -シヌクレインセンスストランドを感染させた場合、細胞死の抑制とともにドパミンキノン体の減少が認められた。

D. 考察

封入体構成成分にパーキンと同様にリガーゼである SCF 複合体リガーゼの構成成分が認められた。つまりコピキチン・プロテアソーム系の関与を示すものである。更に SH-SY5Y 細胞にプロテアソーム阻害剤を添加して観察された封入体もまた SCF リガーゼの構成成分で染色された。この系を用いて I κ B α のリン酸化を選択的に阻害すると封入体形成の頻度が抑制された。細胞死と封入体との関連については細胞死を誘導する可能性と保護的に作用する可能性が指摘されている。細胞死に関しては封入体形成を抑制しても細胞死の比率は殆ど変化が認められなかった。つまり細胞死と封入体形成は非依存性に作用している可能性が考えられる。

パーキンノックダウンの実験系からはドパミンキノン体が遺伝性 PD の実行分子である可能性が指摘される。更にこのキノン体の毒性は、 α -シヌクレインによって毒性が緩和された。従来、報告では α -シヌクレインとドパミンキノン体の複合体が細胞死に影響を与えることが指摘されていた。このことを踏まえて病態を推測するとフリーのキノン体が若年性 PD の発症機序上重要であり、孤発型 PD では α -シヌクレインの過剰発現優位が重要なかもしれない。もう一つの可能性としては、ドパミンキノン体・ α -シヌクレイン複合体の量が重要であり、ある程度までこの複合体は細胞毒性に対し抑制的に働いている可能性がある。何れにしる遺伝性の原因遺伝子産物である α -シヌクレイン、パーキンともにドパミンキノン体形成において重要な作用を示していることが示唆された。

E. 結論

ドパミン神経細胞の特徴を持つ SH-SY5Y 細胞を使い in vitro 系で封入体及びドパミンキノン体が、細胞死のトリガーとなるような実験系を確立できた。封入体形成とドパミン代謝からゾニサミドの新規作用機序を探索していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kobayashi H, Krüger R, Maropoulou K, Wszolek Z, Chace B, Taka H, Mineki R, Murayama K, Riess O, Mizuno Y, Hattori N: Haploinsufficiency at the α -synuclein gene underlies phenotype severity in familial Parkinson's disease. *Brain* 126: 32-42, 2003.
2. Kobayashi T, Matsumine H, Zhang J, Imamichi Y, Mizuno Y, Hattori N: Pseudo-autosomal dominant inheritance of Park2: two families with parkin gene mutations. *J Neurol Sci* 207:11-17, 2003
3. Inzerberg R, Hattori N, Nisipeanu P, Blumen S, Carasso RL, Mizuno Y: Two different phenotypes of the same Parkin mutations in a large family. *Neurology* 60:1393-1394, 2003
4. Sakata E, Yamaguchi Y, Kurimoto E, Kikuchi J, Yokoyama S, Kawamura H, Yokosawa H, Hattori N, Mizuno Y, Tanaka K, Kato K.: Parkin binds the S5a subunit of 26S proteasome with the ubiquitin-like domain. *EMBO rep* 2003 4:301-306, 2003
5. Gouider-Khouja N, Larnaout A, Amouri R, Sfar S, Belal S, Ben hamida C, Ben Hamida M, Hattori N, Mizuno Y, Hentati F: Autosomal recessive parkinsonism linked to parkin gene in a Tunisian family. Clinical, genetic and pathological study. *Parkinsonism Relat Disord* 9:247-251, 2003
6. Okuma Y, Hattori N, Mizuno Y. Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (Park2). *Parkinsonism Relat Disord* 9:313-314, 2003
7. Kim SJ, Sung JY, Um JW, Hattori N, Mizuno Y, Tanaka K, Paik SR, Kim J, Chung KC. Parkin cleaves intracellular alpha-synuclein's inclusions via the activation of calpain. *J Biol Chem* 278:41890-41899, 2003
8. Nagano Y, Yamashita H, Takahashi T, Kishida S, Nakamura T, Iseki E, Hattori N, Mizuno Y, Kikuchi A, Matsumoto M.: Siah-1 facilitates ubiquitination and degradation of synphilin-1. *J Biol Chem* 278:51504-51514, 2003
9. Rawal N, Periquet M, Lohmann E, Lucking CB, Teive HA, Ambrosio G, Raskin S, Lincoln S, Hattori N, Guimaraes J, Horstink MW, Dos Santos Bele W, Brousolle E, Destee A, Mizuno Y, Farrer M, Deleuze JF, De Michele G, Agid Y, Durr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. New parkin mutations and atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 60:1378-1381, 2003
10. Takahashi R, Imai Y, Hattori N, Mizuno Y.: Parkin and endoplasmic reticulum stress. *Ann NY Acad Sci* 991:101-106, 2003.
11. Mori H, Hattori N, Mizuno Y.: Genotype-phenotype correlation: familial Parkinson disease. *Neuropathology* 23: 90-94, 2003.
12. Hattori N, Kobayashi H, Sasaki-Hatano Y, Sato K, Mizuno Y. Familial Parkinson's disease: a hint to elucidate the mechanisms of nigral degeneration. *J Neurol* 205 [suppl3]: 2-10, 2003
13. Toda T, Momose Y, Murata M, Tamiya G, Yamamoto M, Hattori N, Inoko H. Toward identification of susceptibility genes for sporadic parkinson's disease. *J. Neurol* 205 [suppl3] : 40-43, 2003
14. Hattori N, Mizuno Y. Parkin and Parkinson disease. In: *Encyclopedia of the human genome*, edited by Cooper D, Macmillan Publishing Ltd, Nature publishing group, London, New York, Tokyo, 4: 492-497, 2003.

2. 学会発表及び講演

Hattori N, Chikaoka Y, Mizuno Y. Parkin function as a regulator for exocytosis. UK-Japan Conference Horizons in Ageing and Health-New Targets for Therapies, Newcastle, July 14th-16th, 2003

Hattori N. Oxidative stress in neurodegenerative disorders. The Second International Symposium on Redox Life Science, Hokkaido, August 20-22, 2003
服部信孝. S9 コピキチン・プロテアソーム系と神経疾患 Parkin and Parkinson's disease. 第46回日本神経化学学会大会, 新潟, 9月24日-26日, 2003
石垣泰則, 服部信孝, 田中亮太. 神経難病患者の在宅ターミナルケア. 平成15年度同窓会お茶の水神経内科懇話会. 東京, 11月1日, 2003

E. 講演

服部信孝. パーキンソン病の臨床から基礎まで. パーキンソン病学術講演会. 福井市. 1月30日, 2003

服部信孝. パーキンソン病の治療から病態解明まで-ガイドラインに基づく治療とオーダーメイド医療- 第4回中・四国セレギリン研究会. 松山. 2月22日, 2003

服部信孝. パーキンソン病の臨床から基礎まで. 第1回大分神経内科治療懇話会. 大分. 3月7日, 2003

服部信孝, 高梨雅史, 北見 聡章, 飯島真喜子, 水野美邦. 何故老人性疾患でレビー小体が出現するのか? 第26回医学会総会. 福岡, 4月4-6日, 2003

服部信孝. 若年性パーキンソン病におけるパーキンソン遺伝子変異と臨床型の解析. 第44回日本神経学会総会. 横浜. 5月15日-17日, 2003

服部信孝. パーキンソン病の発症機序. 第3回分子制御分野セミナー. 大阪. 5月28日, 2003

服部信孝. Parkin and Parkinson's Disease. 第46回日本神経化学学会大会, 新潟. 9月24日-26日, 2003

服部信孝. パーキンソン病の原因を追って. 第24回多摩パーキンソン病懇話会. 東京. 7月12日, 2003

服部信孝. パーキンソン病の臨床から基礎まで. 富山県医師会生涯教育企画認定講座 学術講演会. 富山. 7月25日, 2003

服部信孝. 早期パーキンソン病の初期治療 早期治療指針の重要性. パーキンソン病の治療とケア. 長野. 8月9日, 2003

服部信孝. 家族性パーキンソン病の病態解明から新薬開発を目指して. 第47回日本薬学会 関東支部大会. 東京. 10月4日

服部信孝. パーキンソン病の原因を追って. 日本神経学会市民公開講座 パーキンソン病:基礎知識と研究の進歩. 高松. 10月17日, 2003

服部信孝. Dopamine Agonist の至適維持量と長期的有効性について. 第2回パーキンソン病治療を考える会. 熊本. 10月30日, 2003

服部信孝. パーキンソン病の基礎と臨床. 千葉パー

キンソン病懇話会. 千葉. 11月6日, 2003

服部信孝. 「阪神地区パーキンソン病座談会」 11月14日, 2003

服部信孝. パーキンソン病の基礎から臨床まで. 第3回高知セレギリン研究会. 高知. 11月21日, 2003

老化とミトコンドリア. 学術講演会. 郡山. 11月28日, 2003

3. その他

服部信孝. パーキンソン病の発症研究. 2003年度日本神経学会賞 受賞

Hattori N. corresponding member of American Neurological Association. 128th Annual meeting of ANA, San Francisco. 10/19-22, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

15. 特許取得

なし

16. 実用新案登録

なし

17. その他

なし

開 催 会 議

15 年度 班会議

日 時： 平成 16 年 2 月 7 日（土曜日）

場 所： 全共連ビル 本館 4 階 特別会議室 2
〒102-0093 東京都千代田区平河町 2-7-9

議 題： 研究成果発表

出席者： 金澤一郎、浅沼幹人、園田智広、戸田達史、野元正弘、
野田和幸、長谷川一子、服部信孝、森豊隆志、山本光利、
村田美穂、藤田晶子、工藤里美

(以上 13 名)

班 構 成 員 名 簿

「日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究班」

(H15-難治-01)

	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	村田 美穂	国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	医 長
分担研究者	野元 正弘	愛媛大学医学部臨床薬理学講座	教 授
	長谷川一子	国立相模原病院神経内科	医 長
	服部 信孝	順天堂大学脳神経内科・老人性疾患病態治療研究センター	助教授
研究協力者	浅沼 幹人	岡山大学大学院医歯学総合研究科神経情報学分野神経薬理化学	助教授
	近藤 智善	和歌山県立医科大学医学部神経内科	教 授
	戸田 達史	大阪大学大学院医学系研究科ゲノム機能分野	教 授
	山本 光利	香川県立中央病院神経内科	部 長
事務局	藤田 晶子	国立精神・神経センター TEL042-341-1780 Fax042-346-1762	
	工藤 里美	東京大学医学部附属病院神経内科 TEL03-5800-8672 Fax03-5800-6548	

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
村田美穂	パーキンソン病の治療(4) 自律神経症状の治療	水野美邦, 近藤智善	よくわかるパーキンソン病のすべて	永井書店	大阪	2003	152-159
長谷川一子	日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」	作成小委員会	パーキンソン病治療ガイドライン-マスターエディション	医学書院		2003	
長谷川一子	Parkinson 病とその他の錐体外路疾患.	福井次矢, 黒川清監修.	ハリソン内科学. 原著 15 版日本語訳	メデイカルサイエンスインターナショナル		2003	2463-2470
堀内恵美子, 長谷川一子	case15 振戦, 歩行障害で発症した49歳男性.	鈴木則宏編	専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ7 神経疾患第3版	日本医事新報社		2003	153-162
服部信孝, 水野美邦	パーキンソン病の原因を追って-孤発性パーキンソン病, 家族性パーキンソン病発症の分子機構		最新医学・第58巻・第1号 第39回ベルツ賞受賞論文	最新医学社		2003	148-182
Hattori N, Mizuno Y.	Parkin and Parkinson disease.	Edited by Cooper D, Macmillan Publishing Ltd	Encyclopedia of the human genome	Nature publishing group	London, New York, Tokyo.	2003	492-497
服部信孝	パーキンソン病の発症機序-今その病態ここまでわかった-	水野美邦	特集 パーキンソン病の新しい展開. Medical Science Digest Vol. 29 No. 6. 特集編輯	ニュー・サイエンス社		2003	22-25
服部信孝	薬物療法のすべて. 難病と在宅ケア		パーキンソン病講座	(株)日本プランニングセンター		2003	55-56
服部信孝	4. パーキンソン病研究の進歩 パーキン蛋白の機能解析と黒質変性およびその防御		脳科学研究の現状と課題-脳とこころの病気の解明はここまで進んだ-	じほう	東京	2003	115-130

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murata M	Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, Zonisamide, on Parkinson' s disease.	Current Pharmaceutical Design	10	687-693	2004
Murata M, Horiuchi E, Tsuji S, Kanazawa I.	Zonisamide- A new drug for Parkinson' s disease I. Long-term clinical effects.	Neurology	60(Suppl1)	A288	2003
Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, Mizuta E, Murata M, Nagatsu T, Nakamura S, Takubo H, Yanagisawa N, Narabayashi H.	Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson' s disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group.	Parkinsonism Relat Disord.	9(Suppl 1)	S47-S49	2003
Toda T, Momose Y, Murata M, Tamiya G, Yamamoto M, Hattori N, Inoko H.	Toward identification of susceptibility genes for sporadic Parkinson' s disease.	J Neurol.	250(Suppl 3)	III/40-III/43	2003
Liu W, Goto J, Wang YL, Murata M, Wada K, Kanazawa I.	Specific inhibition of Huntington' s disease gene expression by siRNAs in cultured cells.	Proc Japan Acad.	79 SerB	293-298	2003
村田美穂	新しいパーキンソン病治療薬	Medical Science Digest	29	18-21	2003
村田美穂	神経内科のすすめ	内科	91	588-590	2003
村田美穂	Motor fluctuationの治療と新しい抗 Parkinson病薬-Zonisamide	医学のあゆみ	208(6)	561-565	2004
村田美穂	特集:薬剤副作用としてのパーキンソニズム 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム~その成因, 特徴ならびに対応~ その他の抗精神病薬~非定型抗精神病薬~	医薬ジャーナル	40(1)	91-100	2004
Oyoshi T, Nomoto M, Hirano H, Kuratsu J.	Pathodynamics of Nitric Oxide Production Within Implanted Glioma Studied Whith an In Vivo Microdialysis Technique and Immunohistochemistry.	J Pharmacol Sci	91	15-22	2003
Nomoto M.	Clinical pharmacology and neuroprotection in Parkinson' s disease.	Parkinsonism & Related Disorders	9 (Suppl)	55-58	2003
Jie Zhang, Fu-rong Qu, Nakatsuka A, Nomura T, Nagai M, Nomoto M.	Parmacokinetics of L-dopa in Plasma and Extracellular Fluid of Striatum in Common Marmosets.	Brain Reserch	993	54-58	2003
中塚晶子, 野本正弘	抗パーキンソン病薬の種類と その特徴	日本内科学会雑誌	92(8)	29-35	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y Mizuno, N Yanagisawa, S Kuno, M Yamamoto, K Hasegawa, H Origasa, H Kowa, and the Japan Pramipexole study group:	Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease.	Movement Disord	18	1149-1156	2003
長谷川一子	「エキスパートに学ぶ治療戦略」パーキンソン病S	今日の治療第	10	39-42	2003
長谷川一子, 和田千鶴, 豊島 至	前頭側頭型痴呆ーFTDP-17を中心に, 内科キーワード	内科	91(6)	1319-1320	2003
長谷川一子	遺伝性ジストニア, 内科キーワード	内科	91(6)	1321-1322	2003
長谷川一子	パーキンソン病の治療ー自律神経, 痴呆, 精神症状に対する治療.	日本内科学会誌	92	1438-1447	2003
長谷川一子	パーキンソン病に於ける薬物療法ドパミンアゴニストのエビデンスをどう読むか?	Mebio	20	150-153	2003
長谷川一子	早期パーキンソン病の治療方針.	日本医事新報	89	4142	2003
長谷川一子	神経内科領域におけるめまい	カレントセラピー	21	41-46	2003
Kobayashi H, Krüger R, Maropoulou K, Wszolek Z, Chace B, Taka H, Mineki R, Murayama K, Riess O, Mizuno Y, Hattori N.:	Haploinsufficiency at the α -synuclein gene underlies phenotype severity in familial Parkinson's disease	Brain	126	32-42	2003
Kobayashi T, Matsumine H, Zhang J, Imamichi Y, Mizuno Y, Hattori N.:	Pseudo-autosomal dominant inheritance of Park2: two families with parkin gene mutations.	J Neurol Sci	207	11-17	2003
Inzerberg R, Hattori N, Nisipeanu P, Blumen S, Carasso RL, Mizuno Y	Two different phenotypes of the same Parkin mutations in a large family.	Neurology	60	1393-1394	2003
Sakata E, Yamaguchi Y, Kurimoto E, Kikuchi J, Yokoyama S, Kawamura H, Yokosawa H, Hattori N, Mizuno Y, Tanaka K, Kato K.	Parkin binds the S5a subunit of 26S proteasome with the ubiquitin-like domain.	EMBO rep	4	301-306	2003
Gouider-Khouja N, Larnaout A, Amouri R, Sfar S, Belal S, Benhamida C, Ben Hamida M, Hattori N, Mizuno Y, Hentati F	Autosomal recessive parkinsonism linked to parkin gene in a Tunisian family. Clinical, genetic and pathological study.	Parkinsonism Relat Disord	9	247-251	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okuma Y, <u>Hattori N</u> , Mizuno Y.	Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (Park2).	Parkinsonism Relat Disord	9	313-314	2003
Kim SJ, Sung JY, Um JW, <u>Hattori N</u> , Mizuno Y, Tanaka K, Paik SR, Kim J, Chung KC.	Parkin cleaves intracellular alpha-synuclein' s inclusions via the activation of calpain.	J Biol Chem	Aug 12	[Epub ahead of pront]	2003
Nagano Y, Yamashita H, Takahashi T, Kishida S, Nakamura T, Iseki E, <u>Hattori N</u> , Mizuno Y, Kikuchi A, Matsumoto M.	Siah-1 facilitates ubiquitination and degradation of synphilin-1.	J Biol Chem	Aug 12	[Epub ahead of pront]	2003
Takahashi R, Imai Y, <u>Hattori N</u> , Mizuno Y.	Parkin and endoplasmic reticulum stress.	Ann NY Acad Sci	991	101-106	2003
Mori H, <u>Hattori N</u> , Mizuno Y.	Genotype-phenotype correlation: familial Parkinson disease.	Neuropathology	23	90-94	2003
<u>Hattori N</u> , Mizuno Y.	Parkinson Disease.	Nature Encyclopedia of the Human Genome		492-497	2003
<u>Hattori N</u> , Mizuno Y. parkinson	parkinson Disease.	Nature Encyclopedia of the Human Genome.		492-497	2003
<u>Hattori N</u> , Kobayashi H, Sasaki-Hatano Y, Sato k, Mizuno Y.	Familial Parkinson's disease: a hint to elucidate the mechanisms of nigral degeneration.	Journal of Neurology	205 [suppl3]	III/2-II 1/10. 2003	2003
Toda T, Momose Y, Murata M, Tamiya G, Yamamoto M, <u>Hattori N</u> , Inoko H.	Toward identification of susceptibility genes for sporadic parkinson's disease.	Journal of Neurology	205 [suppl3]	III/40-I II/43.	2003
<u>Hattori N</u>	Appropriate dosing of pergolide in monotherapy and adjunctive therapy in Parkinson' s disease.	Current Opinion in Neurology	16 [suppl1]	S21-S25	2003
服部信孝, 水野美邦.	パーキンソン病の原因を追って: 孤発性パーキンソン病, 家族性パーキンソン病発症の分子機構. ベルツ賞 2002年度受賞論文抄録紹介 (1等賞)	日本医師会雑誌	129(6)	777-784	2003
服部信孝, 波多野靖子, 佐藤健一, 水野美邦.	特集パーキンソン病と類縁疾患. I トピックス 3. 若年性パーキンソンニズム.	日本内科学会雑誌	9(8)	1406-1423	2003
服部信孝, 小林洋和, 水野美邦.	脳神経領域 パーキンソン病の遺伝子疫学.	現代医療	35(1)	225-233	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
服部信孝, 水野美邦.	パーキンソン病の原因を追って-孤発性パーキンソン病, 家族性パーキンソン病発症の分子機構-	最新医学	58(1)	148-182	2003
服部信孝	医学用語解説 パーキン遺伝子	炎症と免疫	11(2)	130(244) 131(245)	2003
服部信孝	家族性 parkinson 病研究の最前線.	神経内科 特集 Parkinson 病の成因と治療の最新トピックス,	58(6)	534-543	2003
服部信孝, 波田野靖子, 佐藤健一, 水野美邦	パーキンソン病と類縁疾患 1. トピックス 3. 若年性パーキンソンニズム	日本内科学会雑誌	92(8)	16-23	2003
服部信孝, 小林洋和, 水野美邦	パーキンソン病の遺伝疫学	現代医療.	35	225-233	2003
服部信孝, 水野美邦	第 39 回ベルツ賞受賞論文: パーキンソン病の原因を追って- 孤発型パーキンソン病, 家族性パーキンソン病発症の分子機構-	最新医学	58	148-182	2003
服部信孝	Parkin と α -Synuclein の生化学	遺伝子医学	17	58-63	2003
服部信孝, 水野美邦	ベルツ賞 2002 年度受賞論文抄録紹介 (一等賞): パーキンソン病の原因を追って: 孤発型パーキンソン病, 家族性パーキンソン病発症の分子機構	日本医師会雑誌	129	777-782	2003
服部信孝	パーキンソン病と ユビキチンシステム	ファルマシア	39(11)	1063- 1068	2003