

ムの鍵をにぎる Parkin の基質なのではないかという仮説を立てた。本研究ではまず Pael-R と DAT、NET の結合を明らかにするとともに、これら Pael-R 複合体形成タンパク質と Parkin の関係について明らかにする。

B. 研究方法

HEK293T 細胞を用いた過剰発現系においてヒト Pael-R とヒト DAT または NET、あるいはヒト Parkin と各トランスポーターの結合を免疫沈降実験により確認した。また、*in vitro* ubiquitination assay を行い、各トランスポーターが Pael-R 同様に Parkin の基質となり得るのかを解析した。さらに、HEK293T 細胞の過剰発現系を用いたプロテアソーム阻害剤 (MG-132) 処理実験で Parkin を介した基質候補タンパク質の UPS による分解を確認した。

C. 研究結果

免疫沈降実験により、既報告のあった DAT に加え、NET も Pael-R と結合することが明らかとなった。また、Pael-R 同様に DAT、NET が Parkin と結合することも明らかとなった。*in vitro* ubiquitination assay の結果から Parkin がユビキチンの 48 番目のリジン残基 (K48) を介した DAT、NET のポリユビキチン鎖付加を促進することが明らかとなった。さらに、外在性 Parkin の非存在下に比べ、Parkin の過剰発現下では DAT、NET の 1% Trinton X-100 不溶性分画が明らかに減少し、MG-132 処理によってほぼ完全な回復を示したことから、Parkin を介した DAT、NET の UPS による分解が示唆された。

D. 考察

我々の過剰発現系において Pael-R、Parkin と結合することが明らかになった DAT、NET はいずれも十分な糖鎖付加を受けずおそらく小胞体レベルで留まっているであろう未成熟なものか凝集体となったものであったことから、この結合は小胞体膜レベルで起こっているものと考えられる。これは、Marazziti らの報告 (Marazziti, D. PNAS., 2007)

を支持するものであり、小胞体において Pael-R が DAT と結合することでその細胞膜表面への発現が阻害され、小胞体内にとどまっているこの複合体の UPS による分解を Parkin が促進すると考えられる。一般的に DAT、NET はいずれもオリゴマーを形成して細胞膜表面へ発現していくと考えられている。このとき成熟型のトランスポーターと未成熟なトランスポーターのオリゴマーが形成されると膜表面への発現が抑制されることが示唆され、Jiang, H. et al., JBC 2004 も、Parkin は成熟型の DAT の発現を阻害するような未成熟 DAT を基質としており、結果的に成熟型 DAT の膜表面における発現を促進する方向に働くことが報告されている。トランスポーターの膜表面への発現を阻害する Pael-R が Parkin の基質であり、成熟型のトランスポーターの膜表面における発現を阻害する未成熟なトランスポーターもまた Parkin の基質であること、さらに Pael-R と結合するのは未成熟なトランスポーターであることを踏まえると、Parkin の機能低下・欠損により DAT、NET の膜表面への発現が減少し、結果として代謝変化が起こるとするのは十分、検証するに値すると考えられる。これは Pael-R の生理機能を明らかにすることにもつながり、Pael-R の蓄積を中心とした AR-JP におけるカテコールアミン作動性ニューロン特異的な変性の根底にあるメカニズムの解明のためにも、今後は是非検討していきたい点である。また Pael-R とトランスポーターの結合が新規合成の段階で起こっているのか、トランスポーターのリサイクル過程で起こっているのかは不明であり、今後 Pael-R の生理機能を解明する上でも明らかにすべき点であると考えられる。

E. 結論

Pael-R は未成熟型の DAT、NET と結合し、Parkin はこれら Pael-R 複合体構成タンパク質の少なくとも一部を基質とし UPS による分解を促進している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

Yamanaka, K., Chun, S.J., Boillee, S., Fujimori-Tonou, N., Yamashita, H., Gutmann, D.H., Takahashi, R., Misawa, H. and Cleveland, D.W. (2008 Feb 3) Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. **Nat. Neurosci.** 11, 251-253

Moriwaki, Y., Kim, Y.J., Ido, Y., Misawa, H., Kawashima, K., Endo, S. and Takahashi, R. (2008) L347P PINK1 mutant that fails to bind to Hsp90/cdc37 chaperones is rapidly degraded in a proteasome-dependant manner. **Neurosci. Res.** 61, 43-8

Ogawa, M., Mizuguchi, K., Ishiguro, A., Koyabu, Y., Imai, Y., Takahashi, R., Mikoshina, K. and Aruga, J. (2008) Rines/RNF180, a novel RING finger gene-encoded product, is a membrane-bound ubiquitin ligase. **Gene Cells**, 13, 397-409

Imai, Y., Gehrke, S., Wang, H.Q., Takahashi, R., Hasegawa, K., Oota, E. and Lu, B. (2008) Phosphorylation of 4E-BP by LRRK2 affects the maintenance of dopaminergic neurons in *Drosophila*. **EMBO J.** 27, 2432-43.

Wang, H.Q., Imai, Y., Inoue, H., Kataoka, A., Iita, S., Nukina, N. and Takahashi, R. (2008) Pael-R transgenic mice crossed with parkin deficient mice displayed progressive and selective catecholaminergic neuronal loss. **J. Neurochem.** 107, 171-85.

Fujiwara, M., Marusawa, H., Wang, H.Q., Iwai, A., Ikeuchi, K., Imai, Y., Kataoka, A., Nukina, N., Takahashi, R. and Chiba, T. (2008) Parkin as a tumor suppressor gene for hepatocellular carcinoma. **Oncogene**, 27, 6002-11.

Kawamoto, Y., Kobayashi, Y., Suzuki, Y., Inoue, H., Tomimoto, H., Akiguchi, I., Budka, H., Martins, L.M., Downward, J. and Takahashi, R. (2008) Accumulation of HtrA2/Omi in neuronal and glial inclusions in brains with alpha-synucleinopathies. **J. Neuropathol Exp Neurol.**, 67, 984-93.

Inoue, H., Kondo, T., Lin, L., Mi, S., Isacson, O. and Takahashi, R. (2008) Protein Misfolding and Axonal Protection in Neurodegenerative, "Disease Protein Folding and Misfolding: Neurodegenerative Diseases" Ovadi, J. and Orosz, F. Springer, Hungary, 97-109

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

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

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

小林芳人、高橋良輔：Parkin 遺伝子、蛋白質 核酸 酵素、53、1076-1076、2008

江川斉宏、高橋良輔：Pael 受容体、蛋白質 核酸 酵素、53、1075-1075、2008

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

高橋良輔：神経変性疾患研究の課題、臨床神経学、48、903-905、2008

高橋良輔：神経変性疾患とゲノム、ゲノム医学、8、88-89、2008

麓 直浩、富本秀和、井上治久、福山秀直、高橋良輔：下肢単麻痺を呈した延髄内側梗塞の1例、神経内、68、92-94、2008

2.学会発表

高橋良輔：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」、2008.5.16、横浜

北口浩史、富本秀和、猪原匡史、植村健吾、木原武士、浅田めぐみ、木下彩栄、高橋良輔：慢性脳虚血はAβ沈着を促進する、第49回日本神経学会総会、2008.5.15、横浜

河本恭裕、小林芳人、高橋良輔、秋口一郎：alpha-synuclein 関連疾患脳内の封入体におけるOmi/HtrA2の蓄積第49回日本神経学会総会、2008.5.15、横浜

井上治久、高橋良輔：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」、2008.7.9、東京

高橋良輔：AANとMDSの取り組み、第2回Movement Disorder Society, Japan 学術集会、オープニングセミナー「パーキンソン病治療ガイドラインupdate」、2008.10.2、京都

近藤孝之、井上治久、富本秀和、高橋良輔：自律神経障害の新たな疾患概念；Autoimmune Autonomic Ganglionopathy、第61回日本自律神経学会総会、シンポジウム「自律神経学における最近のトピックス」、2008.11.7、横浜

Ryosuke Takahashi : 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」、2008.12.11、神戸

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

分担研究報告書

ミクログリアの毒性転換の *in vivo* イメージング

分担研究者 澤田 誠 名古屋大学教授

研究要旨

片側 6-OHDA 投与パーキンソンモデルラットの投与側線条体ではミクログリアの活性化がみられ、 $[^{14}\text{C}]$ PK11195 などの末梢性ベンゾジアゼピン受容体リガンドにより *in vivo* 検出が可能である。しかし、 $[^{14}\text{C}]$ PK11195 は特異性が低く、必ずしも活性化ミクログリアだけを描出している訳ではなく、さらに二相性を示す活性化ミクログリアのどちらを認識しているかは明らかでない。今回、特異的結合能を示す新規化合物 $[^{18}\text{F}]$ FEPPA を用いて同モデルで活性化ミクログリアの検出解析を行い、 $[^{18}\text{F}]$ FEPPA がドーパミン神経に対して毒性を持つ状態のミクログリアをイメージングできることを見いだした。

A. 研究目的

脳に器質性および機能性の障害が生じたときにミクログリアは活性化され様々な生体応答を生じる。このとき、ミクログリアの活性化には二相性があり、脳内細胞を保護するような活性化とダメージを受けた細胞を積極的に排除するような活性化の両者が見られる。これまでの研究から、ミクログリアの活性化には2段階のステップ、軽度な活性化では神経保護的な作用を示すミクログリアが、何らかの因子の作用を受けて神経毒性を持つようになると考えている。本研究では薬物パーキンソン病モデルなど脳に人為的に損傷を誘導したときの *in vivo* の

ミクログリアの変化を生体でイメージングにより検出することを目的に行った。

我々はこれまでの研究において、病態時においてミクログリアが活性化を受けると神経障害性を発現すると考えられてきたが、同時に神経保護的に作用する因子も多く産生することを見いだした。そこで我々は、ミクログリアの活性化には2段階あり、軽度な活性化では神経保護的な作用を示すミクログリアが、何らかの因子の作用を受けて神経毒性を持つようになると考えた。その見解を、AIDS 脳症における神経障害のモデルとして確立した HIV-1 nef 導入ミクログリアを用いた実験により証明した。神経保護作用

を示すミクログリアについて神経毒性を示すように変化させることができ、2段階モデルの証明の端緒が得られた。

ミクログリアは様々な生理的な刺激により、活性化される。しかし、軽度な活性化においては、ミクログリアは神経保護の因子、及び神経栄養因子などを放出し、神経保護的に働くと考えている。その時、さらに神経変性疾患の病因になるような、例えばアルツハイマー病の場合A β 、パーキンソン病の場合 α シヌクレインのような蛋白、またはウイルス、及び炎症性細胞などにより、2段階に活性化されると、ミクログリアはtoxic change していると考えている。したがって、様々な中枢神経疾患の診断技術や治療法を開発する上で、ミクログリアの性質を把握する事は不可欠であり、さらにサブタイプによる活性化の相違や、2段階toxic change という新しい見解を考慮する事が重要であると考えられる。また、傷害性と保護的なミクログリアがin vivo で非侵襲的に区別できると病態形成の初期段階の検出だけでなく重症度や予後の予測までできると考えられる。

このような中、活性化したミクログリアにはいくつかの特徴的な変化があり、そのうちのひとつとして末梢性ベンゾジアゼピン受容体(peripheral benzodiazepine receptor:以下PBRと略する)へのリガンドの結合性の変化が病変部に関連したミクログリアの活性化状態と密接に関連している可能性が示唆されてい

る。特にPBRリガンドのうち脳移行性がありポジロン標識体が容易に合成できるPK11195を用いて活性化ミクログリアとPBR信号の関連について研究されてきた。しかし、PK11195は結合の特異性が低いためバックグラウンドシグナルが強く、その信号がミクログリアの変化に由来しているか否か、その生物学的意義などについては十分な検討がなされていない。

そこで本年度の研究では活性化ミクログリアの性質をin vivo イメージングで峻別するためにトロント大学のAlan A. Wilson博士が合成したリガンドで親和性がPK11195の18倍以上高いFEPPA(N-(2-(2-fluoroethoxy)benzyl)-n-(4-phenoxy pyridin-3-yl))を用いて片側6-OHDA投与パーキンソンモデルラットにおけるミクログリアの活性化について検討した。

B. 研究方法

動物モデルの作製: 生後9週・体重280~300gの雄Wistarラット(日本チャールス・リバー)を用い、ペントバルビツール麻酔(50mg/kg)で全身麻酔を行った。脳定位固定装置(ナリシゲ)にて頭部を固定後、頭部皮膚を切開して頭蓋骨を露出した。Bregma(冠状縫合および矢状縫合の会合部にあたる頭蓋上の点)からanterior=0.4mm, lateral=3mm, ventral=4.5mmの位置に骨削ドリルで頭蓋骨に穴を開け、10 μ l Hamilton シリンジで右側線条体に6-hydroxydopamineを注入し傷害を作製した。

MRI の撮像: パーキンソン病モデルラット作製後、以前に我々が報告した方法 (*Ann. Nucl. Med.* 22. 417-424, 2008) に基づき、定位的な撮像法で位置を決定し、ラット線条体の傷害の程度や血液脳関門崩壊の有無を T1 強調像、T2 強調像、Gd-DTPA 造影 T1 強調像で評価した。使用した MRI 装置は、臨床用に用いている SIGNA INFINITY EXCITE (1.5 テスラ、GE Healthcare, USA) と手首用コイル (Q-WRIST: GE Healthcare, USA) を使用した。

PET の撮像: Sakiyama ら (*Ann. Nucl. Med.* 21. 447-453, 2007) および我々が報告した方法 (*Ann. Nucl. Med.* 22. 417-424, 2008) を用いて、抱水クロラル (300mg/kg) 腹腔内麻酔下において、ラットの頭部をアクリル製脳定位固定装置 (浜松ホトニクス) に固定した。尾静脈から抱水クロラル持続注入 (100mg/kg/時間) した全身麻酔下において、 $[^{11}\text{C}]$ PK11195 もしくは $[^{18}\text{F}]$ FEPPA もしくは $[^{11}\text{C}]$ raclopride (中枢性ドーパミン D2 受容体リガンド; 線条体の位置同定のため) を 39~64Mbq ボーラス静注直後 60 分間経時的 (1min/frame) に撮像した。撮像中は体温低下を防ぐため、ヒートマット上にラットを置き、その直腸温が 37.0 ± 0.5 を維持できる様に体温調節を行った。このとき、使用した PET 装置は、SHR-2000 (浜松ホトニクス: 空間分解能: 3.5mm FWHM) である。

PET のデータ解析: 以前に我々が報告した

方法 (*Ann. Nucl. Med.* 22. 417-424, 2008) を用いて PET 画像の解析を行った。最初に $[^{11}\text{C}]$ raclopride の PET 画像から定位的に決定した両側線条体の断面上に関心領域 (regions of interest: 以下 ROI と略す) を設定し、その ROI を元に $[^{11}\text{C}]$ PK11195 もしくは $[^{18}\text{F}]$ FEPPA の PET 画像上に定位的に両側線条体上に ROI を設定した。PBR の結合量の評価は、以下の理論に基づいて、左右線条体の時間-放射能曲線 (time activity curve: TAC) 下面積 (area under the curve: 以下 AUC と略す) の左右比を用いた。脳内分布容積 (distribution volume: 以下 V とする) は、以下のように定義される (*J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12. 709-716, 1992)。

$$V = \frac{\int_0^{\infty} ROI dt}{\int_0^{\infty} Plasma dt}$$

撮像開始 0 分から無限大までのリガンドの TAC の AUC と plasma の TAC の AUC の比であるが、今回の検討では、スキャン時間が 60 分間であることから、0 分から 60 分後までの積分値 (V_{60}) から V を推定した。薬物処理を行った右線条体 (right striatum: 以下 RST と略する) に対する非処理側の左線条体 (left striatum: 以下 LST と略する) の V_{60} の比は、 $V_{60}(\text{RST}) / V_{60}(\text{LST}) = (\text{RST AUC}/\text{plasma AUC}) / (\text{LST AUC}/\text{plasma AUC}) = \text{RST AUC}/\text{LST AUC}$ となり、動脈採血を省略した定量法として評

価した。

免疫組織学的評：PET 撮像後、ラットをペントバルビタール腹腔内投与 (50mg/kg) による麻酔下において、0.01M PBS (pH7.4) で経心灌流を行った後、脳組織を摘出した。摘出した新鮮組織は 0.C.T コンパウンド剤に入れて封入急速冷凍した後、クリオスタットで厚さ 10 μ m の切片を作製し、ゼラチンコートしたスライドガラスに張り付けた。脳切片を 4% para-formaldehyde/0.1M リン酸緩衝液で室温にて 10 分固定した後、Biotin 標識 Isolectin-B4 溶液でミクログリアの染色を、抗チロシン水酸化酵素抗体で線条体のドーパミン神経の染色を行った。一次抗体は 4 $^{\circ}$ C で 24 時間反応させた。PBS 洗浄後、Streptoavidin-HRP conjugate 試薬 (KPL) で室温 30 分間反応後、ジアミノベンジジン 四塩酸塩 3-3' -diaminobezidine (DAB : Vector Lab.) で室温 10 分間反応させた。DAB 発色後、ヘマトキシリンで核染色を行った。染色後は、顕微鏡一体型システムパーチャルマイクロスコプ Aperio (Aperio Technologies) で、左右線条体内の IB4 陽性ミクログリア細胞について組織学的解析を行った。解析には、システムに内蔵されている Image Pro ソフトを用いた。

活性化ミクログリアの指標としてのサイトカイン発現の測定：免疫組織に用いた脳切片と隣接関係にある切片を用いて、炎症性サイトカイン TNF α 、IL-1 β の mRNA 発現を確認するため RT-PCR で解析

を行った。

(倫理面への配慮) 動物実験に関しては名古屋大学の実験動物倫理規定に従い実験を行った。

C. 研究結果

ミクログリアの活性化：活性化ミクログリアを認識するレクチン IB4 の蛍光染色にてラット脳線条体のエタノール傷害側は健常側に比較し活性化ミクログリアの集積が確認できた。このとき薬物処理線条体における TNF α 、IL-1 β の発現の増大がみられ、それらの発現の増大率と処理側の PBR 結合シグナル強度との間に正の相関関係が認められた (TNF α mRNA vs [18 F]FEPPA, $r^2=0.641$, $p=0.030$; IL-1 β vs [18 F]FEPPA, $r^2=0.498$, $P=0.076$)。

[18 F]FEPPA と [11 C]PK11195 の PBR シグナル強度の比較：処理側の PBR 結合シグナルは [11 C]PK11195、[18 F]FEPPA とともに増大がみられたが、[18 F]FEPPA の方がより高い数値を示した ([18 F]FEPPA, %SUV = 1.27 \pm 0.15; [11 C]PK11195, %SUV = 1.13 \pm 0.09)。信号時間変化解析から [18 F]FEPPA はより強い脳内保持性を示し、投与 60 分後においてもピーク値の 95%以上のシグナルが得られた。一方、[11 C]PK11195 では投与 60 分後においてはピーク値の 60%程度に低下していた。

[18 F]FEPPA シグナルは毒性転換した活性化ミクログリアと反応している：
[18 F]FEPPA の信号強度はチロシン水酸化酵素陽性のドーパミン神経終末の密度に

逆相関の関係があることがわかった ($y=-1.14x+2.07$, $r^2=0.773$, $p=0.021$)。すなわち、 $[^{18}\text{F}]$ FEPPA で検出されるミクログリアはドーパミン神経に対して毒性を持つ状態であることが考えられる。

D. 考察

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性を伴う疾患だけでなく、脳腫瘍やてんかん、統合失調症に至るほとんどすべての脳疾患においてミクログリアの活性化が見られることが報告されている。この活性化は多くの疾患で病態形成のごく初期からみられることから、活性化されたミクログリアを生体でイメージングすることで多様な神経疾患の早期検出が可能になると考えられる。脳全体に広汎に存在するいわゆる休止ミクログリアはその検出が難しいが、活性化ミクログリアはマクロファージ様の性質を持つようになるため、マクロファージを認識する種々の抗体で検出でき、脳疾患の病理像では疾患部位に集積した活性化ミクログリアが多数観察することができる。しかもそれらがあたかも神経変性や炎症などの疾患の原因を引き起こしているようにさえ見える。さらに、単離したミクログリアが細胞傷害性をもつ因子を産生すること、活性化したミクログリアが病理切片においても培養下においても細胞傷害性のマクロファージと区別が付けることが難しいことから、種々の脳疾患において、ミクログリアが病変を形成

する「悪役」として考えられてきた。しかし、より多くの抗体や染色法が開発され、それらを用いた疾患脳の検索が行われた結果、ミクログリアの活性化は病変部に限局しているわけではなく、正常な組織像を呈する部分にも出現していることも明らかになりつつある。このようなミクログリアは少なくとも病態形成とは無関係であり、「悪いミクログリア」とは明らかに異なる作用をしていると考えられる。したがって、「悪いミクログリア」と「良いミクログリア」を区別して検出することができればより精度の高い脳疾患の診断技術となることが期待できる。

本研究において $[^{18}\text{F}]$ FEPPAのような特異的結合能が高い末梢性ベンゾジアゼピン受容体リガンドを用いることで二相性を示す活性化ミクログリアのうち神経毒性に関係するミクログリアを検出することができることがわかった。今後、このような特異性の高いイメージングリガンドが臨床に使用されるようになればより詳細な病態の把握が可能となることが期待できる。

E. 結論

様々な中枢神経疾患の診断において、ミクログリアの性質を把握する事は不可欠であり、さらにサブタイプによる活性化の相違や、2段階 toxic change という新しい見解を考慮する事が重要であると考える。われわれは特異性が高い PBR イメージングリガンドを用いることにより、

生体内でミクログリアの性質の違いを識別できることを示した。今後、このような特異性の高いイメージングリガンドが臨床に使用されるようになればより詳細な病態の把握が可能となることが期待できる。さらに、神経毒性を持たないミクログリアがどのような機能を持っているかや、神経変性疾患の発症における役割などが明らかになっていくと考えられる。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hiroshi Toyama, Kentaro Hatano, Hiromi Suzuki, Masanori Ichise, Sotaro Momosaki, Gen Kudo, Fumitaka Ito, Takashi Kato, Hiroshi Yamaguchi, Kazuhiro Katada, Makoto Sawada, Kengo Ito: In vivo imaging of microglial activation using a peripheral benzodiazepine receptor ligand: [(11)C]PK-11195 and animal PET following ethanol injury in rat striatum. *Annals of Nuclear Medicine* 22(5): 417-424. 2008

Bin Ji, Jun Maeda, Makoto Sawada, Maiko Ono, Takashi Okauchi, Motoki Inaji, Ming-Rong Zhang, Kazutoshi Suzuki, Kiyoshi Ando, Matthias Staufenbiel, John Q Trojanowski, Virginia M.Y. Lee, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara: Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor Expression as Biomarkers of Detrimental versus Beneficial Glial Responses in Mouse Models of Alzheimer's and Other CNS

Pathologies. *Journal of Neuroscience*, 28(47): 12255-12267, 2008

Makoto Sawada: Neuroprotective and toxic changes in microglia in neurodegenerative disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 15: S39-S41, 2009

Eisuke Shimizu, Kohichi Kawahara, Makoto Kajizono, Makoto Sawada, Hitoshi Nakayama: Interleukin-4-induced Selective Clearance of Oligomeric b-Amyloid Peptide by Rat Primary Type-2 Microglia. *Journal of Immunology* 181(9): 6503-6513, 2008

Hideyuki Takeuchi, Jin Shijie, Hiromi Suzuki, Yukiko Doi, Liang Jianfeng, Jun Kawanokuchi, Tetsuya Mizuno, Makoto Sawada, Akio Suzumura: Blockade of microglial glutamate release protects against ischemic brain injury. *Experimental Neurology* 214(1): 144-146, 2008

Hideki Miura, Norio Ozaki, Makoto Sawada, Ken-ichi Isobe, Tatsuro Ohta, Toshiharu Nagatsu: A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress* 11(3): 198-209, 2008

澤田 誠: パーキンソン病-炎症- - 基礎・臨床研究のアップデート - 日本臨床社(in press)

2. 学会発表 招待講演

澤田 誠: 血液脳関門を壊さない脳標的化技術:
脳疾患の新規治療. 医薬ライセンシング協
会講演第 200 回記念講演会, 2008.5. (東京)

神澤孝夫: 正確かつ迅速な脳腫瘍病理診断に
向けて. 日本顕微鏡学会第 64 回学術講演会,
2008.5. (京都)

澤田 誠: 血液脳関門を壊さない脳の標的化
DDS 技術. 第 16 回群馬遺伝子診療研究会,
2008.6. (前橋)

澤田 誠: ミクログリアイメージングの意義-
基礎から臨床へ-. 第 24 回ブレイン・ファン
クション・イメージング・カンファレンス,
2008.9. (神戸)

一般演題

鈴木弘美、外山宏、旗野健太郎、工藤 元、
伊藤文隆、小野健治、加藤隆司、Alan Wilson,
伊藤健吾、市瀬正則、澤田 誠: 新規抹消性
ベンゾジアゼピン受容体製剤: ;{18F}FEPPA
PET とパーキンソン病モデルラットを用い
た活性化ミクログリアのイメージング. 第 3

回日本分子イメージング学会, 2008.5. (埼玉)

小野健治、古川大記、鈴木弘美、佐藤愛美、
澤田 誠: 脳移行性骨髄細胞の脳腫瘍形成・
増殖に対する促進的関与. 第 31 回神経科学
学会, 2008.7. (東京)

小野健治、山本奈穂、鈴木弘美、佐藤愛美、
澤田 誠: 脳損傷モデルマウスにおける脳移
行性骨髄細胞の神経保護効果. 第 51 回神経
化学学会大会, 2008.9. (富山)

Kenji Ono, Taiki Furukawa, Hiromi Suzuki, Emi
Sato, Makoto Sawada: Enhancement of glioma
formation and growth by brain-migrated
immature bone marrow cells. 第 81 回日本生
化学会大会第 31 回日本分子生物学会年会合同
大会(BMB2008), 2008.12. (神戸)

H. 知的財産権の出願、登録

1. 特許取得: 該当なし
2. 実用新案登録: 該当なし
3. その他: 該当なし

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 (服部信孝)

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
Kubo S, Iwatake A, Ebihara N, Murakami A, Hattori N.	Visual impairment in Parkinson's disease treated with amantadine: case report and review of the literature.	Parkinsonism Relat Disord.	14(2)	166-9	2008
Kumazawa R, Tomiyama H, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Yoshino H, Yokochi F, Fukusako T, Takehisa Y, Kashihara K, Kondo T, Elibol B, Bostantjopoulou S, Toda T, Takahashi H, Yoshii F, Mizuno Y, Hattori N.	Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson disease.	Arch Neurol	65(6)	802-8	2008
Funayama M, Li Y, Tsoi TH, Lam CW, Ohi T, Yazawa S, Uyama E, Djaldetti R, Melamed E, Yoshino H, Imamichi Y, Takashima H, Nishioka K, Sato K, Tomiyama H, Kubo S, MD, Mizuno Y, Hattori N.	Familial parkinsonism with digenic parkin and PINK1 mutations	Mov Disord	23(10)	1461-5	2008
Ning Y, Kanai K, Tomiyama H, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Sato S, Asahina M, Kuwabara S, Takeda A, Hattori T, Mizuno Y, Hattori N	PARK9-linked parkinsonism in Eastern Asia: Mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype.	Neurology	70(16)	1491-3	2007
Ross OA, Wu YR, Lee MC, Funayama M, Chen ML, Soto AI, Mata IF, Lee-Chen GJ, Chen CM, Tang M, Zhao Y, Hattori N, Farrer MJ, Tan EK, Wu RM	Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease.	Ann Neurol.	64(1)	88-92	2008
Ross OA, Braithwaite AT, Skipper LM, Kachergus J, Hulihan MM, Middleton FA, Nishioka K, Fuchs J, Gasser T, Maraganore DM, Adler CH, Larvor L, Chartier-Harlin MC, Nilsson C, Langston JW, Gwinn K, Hattori N, Farrer MJ.	Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism.	Ann Neurol..	63(6)	743-50	2008
Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Mizuno Y, Hattori N, Kuzuhara S.	Mutation analyses in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan.	Mov Disord	23(16)	2344-8	2008

Tomiyama H, Mizuta I, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Li L, Murata M, Yamamoto M, Kubo S, Mizuno Y, Toda T, Hattori N.	LRRK2 P755L variant in sporadic Parkinson's disease.	J Hum Genet	53(11-12)	1012-5	2008
Mizuno Y, Hattori N, Kubo SI, 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	27(1500)	2215-27	2008
名取司保子, 服部信孝	パーキンソン病患者さんに発生する合併症の諸問題と具体的対応策.	難病と在宅ケア	14 巻 4 号	25-28	2008
服部信孝	薬学セレクト 疾患と薬物治療 知っておきたい common diseases 101. 富野康日己・望月正隆 編	医歯薬出版 5 月			2008
服部信孝	高齢者パーキンソン病の治療戦略 (座談会)	Pharma Medica	26 巻 3 号	153-159	2008

研究成果の刊行に関する一覧表 (田中啓二)

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
Yue, Z., Friedman, L., Komatsu, M., and Tanaka, K.,	Diverse effects of pathogenic mutations of Parkin that catalyzes multiple mono-ubiquitylation in vitro.	Biochem Biophys Acta - Mol Cell Res.		in press	2009
Matsuda, N. and Tanaka, K.	Does impairment of ubiquitin-proteasome system predispose to neurodegenerative disorders?	Journal of Alzheimer's Disease		in press	2009
Murata, S., Yashiroda, H., and Tanaka, K.	Molecular mechanisms of proteasome assembly.	Nature Rev. Mol Cell Biol	10	104-115	2009
Tanaka, K.	The proteasome: Overview of structure and functions.	Proc. Jpn. Acad. Ser B Phys Biol Sci.	85	12-36	2009

研究成果の刊行に関する一覧表 (高橋良輔)

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
Inoue, H., Kondo, T., Lin, L., Mi, S., Isacson, O. and Takahashi, R.	Protein Misfolding and Axonal Protection in Neurodegenerative Disease	Ovadi, J. and Orosz, F.	Protein Folding and Misfolding: Neurodegenerative Diseases	Springer Science+Business Media B.V.	Netherlands	2008	97-109

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Yamanaka, K., Chun, S.J., Boillee, S., Fujimori-Tonou, N., Yamashita, H., Gutmann, D.H., Takahashi, R., Misawa, H. and Cleveland, D.W.	Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis.	Nat. Neurosci.	11	251-253	2008
Moriwaki, Y., Kim, Y.J., Ido, Y., Misawa, H., Kawashima, K., Endo, S. and Takahashi, R.	L347P PINK1 mutant that fails to bind to Hsp90/cdc37 chaperones is rapidly degraded in a proteasome-dependant manner.	Neurosci. Res.	61	43-48	2008
Ogawa, M., Mizuguchi, K., Ishiguro, A., Koyabu, Y., Imai, Y., Takahashi, R., Mikoshina, K. and Aruga, J.	Rines/RNF180, a novel RING finger gene-encoded product, is a membrane-bound ubiquitin ligase.	Gene Cells	13	397-409	2008
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	2432-2443	2008
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	171-185	2008
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	6002-6011	2008
Kawamoto, Y., Kobayashi, Y., Suzuki, Y., Inoue, H., Tomimoto, H., Akiguchi, I., Budka, H., Martins, L.M., Downward, J. and Takahashi, R.	Accumulation of HtrA2/Omi in neuronal and glial inclusions in brains with alpha-synucleinopathies.	J. Neuropathol Exp Neurol.	67	984-993	2008

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
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
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
小林芳人、高橋良輔	Pakin 遺伝子	蛋白質 核酸 酵素	53	1076-1076	2008
江川斉宏、高橋良輔	Pael 受容体	蛋白質 核酸 酵素	53	1075-1075	2008
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
高橋良輔	神経変性疾患研究の課題	臨床神経学	48	903-905	2008
高橋良輔	神経変性疾患とゲノム	ゲノム医学	8	88-89	2008

研究成果の刊行に関する一覧表（澤田 誠）

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
澤田 誠	パーキンソン病ー 炎症ー・基礎・臨 床研究のアップデ ート			日本臨社		2009	印刷中

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
H Toyama, K Hatano, H Suzuki, M Ichise, S Momosaki, G Kudo, F Ito, T Kato, H Yamaguchi, K Katada, M Sawada, K Ito	In vivo imaging of microglial activation using a peripheral benzodiazepine receptor ligand: [(11)C]PK-11195 and animal PET following ethanol injury in rat striatum	Annals of Nuclear Medicine	22(5)	417-424	2008
B Ji, M Sawada, M Ono, T Okauchi, M Inaji, M Zhang, K Suzuki, K Ando, M Staufenbiel, J.Q Trolanowski, V.M.Y Lee, M Higuchi, T Suhara	Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor Expression as Biomarkers of Detrimental versus Beneficial Glial Responses in Mouse Models of Alzheimer's and Other CNS Pathologies	Journal of Neuroscience	28(47)	12255-122 67	2008
M Sawada	Neuroprotective and toxic changes in microglia in neurodegenerative disease	Parkinsonism & Related Disorders	15	S39-S41	2009
E Shimizu, K Kawahara, M Kajizono, M Sawada, H Nakayama	Interleukin-4-induced Selective Clearance of Oligomeric b-Amyloid Peptide by Rat Primary Type-2 Microglia1	Journal of Immunology	181(9)	6503-6513	2008
H Takeuchi, J Shizie, H Suzuki, Y Doi, L Jianfeng, J Kawanokuchi, T Mizuno, M Sawada, A Suzumura	Blockade of microglial glutamate release protects against ischemic brain injury	Experimental Neurology	214(1)	144-146	2008

H Miura,N Ozaki,M Sawada, K Isobe, T Ohta, T Nagatsu	A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression	Stress	11(3)	198-209	2008
---	---	--------	-------	---------	------

研究成果の刊行物・別刷り



ELSEVIER

Parkinsonism and Related Disorders 14 (2008) 166–169

Parkinsonism &
Related Disorders

www.elsevier.com/locate/parkreldis

Case report

Visual impairment in Parkinson's disease treated with amantadine: Case report and review of the literature

Shin-ichiro Kubo*, Akira Iwatake, Nobuyuki Ebihara, Akira Murakami, Nobutaka Hattori

Departments of Neurology and Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Received 15 January 2007; received in revised form 17 March 2007; accepted 19 March 2007

ELSEVIER

2008