

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°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バーチャルマイクروسコープ 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。

タイプ I および II ミクログリアの分離：新生ラット脳より調製した混合グリア培養から既報の方法によりタイプ I および II ミクログリアを分離した。両者は CD86 陽性細胞であるが、CD40 タンパク質の発現の有無（タイプ I は CD40 陽性、タイプ II は陰性）で区別した。

Abeta オリゴマーの調製とミクログリアによる食食分解実験：¹²⁵I で標識した 5 mM

A beta(1-42) ペプチドの DMSO 溶液を HAM F12 培地にて 10 倍希釈し、4 度で 24 時間巡回攪拌してオリゴマーを調製した。TP24 テストプレートもしくは 6cm dish に播種したタイプ I および II ミクログリアにオリゴマーを添加し、37 度で 6 時間反応した後、PBS で洗浄しプロテイナーゼ K で 4°C 15 分反応して細胞外の A beta(1-42) オリゴマーを分解除去した後、細胞を回収して総取り込み量や分解について分析した。ミクログリアによる A beta(1-42) オリゴマーの取り込み量の測定は、回収した細胞を 0.1M NaOH にて溶解し細胞内の放射活性を測定して定量した。A beta(1-42) オリゴマーの分解はウエスタンブロッティングにより分析した。

ウエスタンブロッティングによる A beta(1-42) オリゴマー分解の測定：回収したミクログリア (5×10^6 細胞) を 1% SDS, 2% ショ糖、4mM EDTA, 1mM PMSF, 1ug/ml pepstatin A, 1ug/ml leupeptin, 10ug/ml trypsin 阻害剤を含む 10mM Tris-HCl (pH 7.6) で溶解し、その一部に DTT を加えて加熱熱変性した。タンパク質量で 50ug のサンプルを SDS-PAGE で分離し、ニトロセルロースに転写後、抗 A beta(1-17) 抗体 (6E10, 1/500 倍希釈) で反応 HRP 標識二次抗体で標識後、ECL にて検出した。

(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

ミクログリアの毒性転換に関する研究：神経保護的作用を持つ状態と毒性転換した状態のミクログリアの遺伝子プロファイル解析から、毒性転換した場合に発現が低下する TREM2b を同定した。TREM ファミリー遺伝子は新規ペア型受容体ファミリーに属する膜受容体タンパク質ファミリーで、内在性リガンドは同定されていないが、NK 細胞や好中球において Fc 刺激やリポポリ多糖による活性化のオン・オフを調節している分子として知られている。ミクログリアにおいても活性化-毒性転換に深く関わることが予想されるが、内在性リガンドが不明であるため詳細についてはよくわかっていない。そこで、本研究ではミクログリア由来 TREM2b を発現する SST クローンを用いて免疫を行い、TREM2b のアゴニスティック抗体およびアンタゴニスティック抗体を分離することをスタートした。これまでにミクログリアの活性化を変化させる可能性がある 5 クローンを分種した。

毒性転換したミクログリアによるオートファジー細胞死誘導について：共培養において、未刺激ミクログリアでは抗腫瘍効果は見られなかったが、刺激；LPS (0.1 μ g/ml) と IFN- γ (100unit) を加えると腫瘍細胞に細胞死を誘導することがわかった。同様の効果は NO ドナーの添加によってもみられた。また、NO 阻害剤の添加で抑制されたが、caspase inhibitor で抑制されることはなかった。

障害を受けた脳腫瘍細胞の核は形態的に異状を呈したものの、断片化などのアポトーシスの特徴的な所見は見られなかった。また TUNEL 染色でも陰性であった。一方、刺激ミクログリアと共培養された悪性脳腫瘍細胞内には、アクリジンオレンジ染色で染色される dim red の蛍光を呈する小器官の誘導が見られた。さらに、GFP-LC3 導入脳腫瘍細胞では、細胞質に瀰漫性に存在していた LC3-GFP が刺激ミクログリアとの共培養により斑状に凝集することがわかった。抗 GFP 抗体および抗 LC3 抗体を用いた western blotting による解析では、LC3- I (18K) から LC3- II (16K) へのシフトが見られた。

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、 $[^{11}\text{C}]$ 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。

$[^{18}\text{F}]$ 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：
 $[^{18}\text{F}]$ 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。

ミクログリアのサブタイプの分離：新生ラット脳より調製した混合グリア培養から既報の方法によりタイプ I および II ミクログリアを分離した。両者は CD86 陽性細胞であるが、タイプ I は CD40 陽性、タイプ II は陰性であった。一方、IL-4 受容体発現についてはタイプ I ではほとんど発現が見られなかったが、タイプ II では発現が見られた。CD36 スカベンジャー受容体は無刺激では両者ともわずかに検出できる程度であったが、IL-4 で活性化をするとタイプ II ミクログリアで発現が増大した。CD36 の発現誘導はミクログリアの活性化を起こす事が知られている LPS, インターフェロン γ , M-CSF などでは見られなかった。一方、スカベンジャー受容体 A は両者とも高発現しており、活性化剤などでの発現誘導は見られなかった。

IL-4 で活性化したタイプ II ミクログリアで A beta オリゴマーの取り込み、分解が促進される：1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の ^{125}I 標識 A beta(1-42)オリゴマーを添加して 37°C で 6 時間反応させた場合、タイプ II ミクログリアは mg タンパク質あたり約 70ng の A beta(1-42)オリゴマーを取り込んだ。また 5ng/ml の IL-4 で活性化すると約 70% 取り込み量が増大 (120ng/mg タンパク) した。細胞内の量は 6-12 時間でピークとなるが、その後減少する事から細胞内で分解排除されると考えられる。この分解はネプリライシン阻害剤のチオルファンの前処理やインシュリン分解酵素の基質であるインシュリンにより抑制される事から両酵素が関わっている事が推定できた。また、両酵素は IL-4 による活性化で増大する事から、IL-4 で活性化されたタイプ II ミクログリアは神経毒性の強い A beta(1-42)オリゴマーの排除に特異的に関わっている可能性が考えられた。

A beta(1-42)オリゴマーの取り込みメカニズム：タイプ II ミクログリアによる A beta(1-42)オリゴマーの取り込みが IL-4 による活性化により CD36 の発現と並行して増大する事、A beta(1-42)オリゴマーが CD36 などのスカベンジャー受容体のリガンドになることなどから、今回検出しているミクログリアによる A beta(1-42)オリゴマーの取り込みには CD36 が関与していると考えられる。その可能性を確認するために以下の実験を行った。まず、スカベンジャー受容体の競

合的リガンドであるフコイタンを添加したところ、A beta(1-42)オリゴマーの取り込み量が減少した。次に、CD36 を強制発現した CHO 細胞で A beta(1-42)オリゴマーの取り込みが検出できる事がわかった。さらに、CD36 の機能変異をも SHR/NCrj ラットから調製したタイプ II ミクログリアでは IL-4 依存的な A beta(1-42)オリゴマーの取り込み量増大が見られなかった。これらの結果から、タイプ II ミクログリアによる A beta(1-42)オリゴマーの取り込みは CD36 スカベンジャー受容体を經由して起こる事がわかった。

D. 考察

ミクログリア株細胞の活性酸素産生を指標にして毒性状態を誘導し、刺激前後の細胞から mRNA を取得して比較することによってミクログリアの毒性にかかわる遺伝子を検索した。その過程でミクログリア細胞膜表面に存在する TREM2b を同定した。そこで、ミクログリア細胞の cDNA を SST-REX ベクターに導入して TREM2b を高発現する SST クローンを作成した。このクローンを用いて発現構造を維持したままの TREM2b タンパク質に対する抗体を作成してミクログリア細胞に添加して iNOS 誘導性を指標にミクログリア活性の調節能力をスクリーニングし、活性調節抗体候補 5 クローンを分離した。現在、これらの抗体を用いてミクログリアの毒性転換をコントロールできるかどうかについて検討を行っている。今後ミクログ

リアの毒性転換にかかわる TREM2b の発現を調節することおよび現在取得を試みている活性調節抗体によって神経変性におけるミクログリアの状態をコントロールし、パーキンソン病におけるミクログリアの役割を明らかにするために利用できる。

LPS と IFN γ の刺激によって活性化されたミクログリアは標的細胞に対して NO 賛成に依存したオートファジー様の細胞死を誘導することがわかった。この細胞死はアポトーシスとは異なっており、形態的にも生化学的にも autophagic cell death の特徴を示した。しかし、ミクログリアがオートファジーを誘導するメカニズムについては今後解析を続けていく必要がある。今回確立した *in vitro* での assay 系を用いることによって、ミクログリアの神経毒性をコントロールして神経疾患を治療する薬剤のスクリーニングが可能となる。

一方、毒性転換したミクログリアをイメージングする手法の開発においても一定の成果を得ることができた。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局限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}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。

CD36は、マクロファージに存在するタイプBスカベンジャー受容体で、特定の酸化リン脂質や酸化リポタンパク質を認識するスカベンジャー受容体として機能することによりアポトーシス細胞、特定の細菌病原体や真菌病原体、および修飾低密度リポタンパク質の細胞内移行に関与し、それによって炎症応答などに寄与する。CD36の下流のシグナル伝達経路には、非受容体型チロシンキナーゼ、特異的なマイトジェン活性化プロテインキナーゼ、およびVavファミリーのグアニンヌクレオチド交換因子のリガンド依存型リクルートメントと活性化、接着斑の構成要素の調節、および細胞内での活性酸素種の産生が関与する。多くの細胞において、CD36はコレステロールを豊富に含む特殊な膜マイクロドメインに局在しており、テトラスパニンやインテグリンなどの他の膜受容体と相互作用している可能性もある。今回明らかになったA beta(1-42)オリゴマーの取り込みに関わるCD36シグナル伝達経路の詳細を明らかにすることができれば、パーキンソン病の病態各段階における各サブタイプの

役割を調べる事により発症や病態形成のメカニズムが明らかになるばかりでなく、広く神経変性の治療に有効な薬物開発のための新たな標的がもたらされるとかんがえられる。

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的因子、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 beta、PD の場合 α シヌクレイン酸などのような蛋白、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 すると考えている。ミクログリアのサブタイプによって、第2段階の刺激における感受性に相違がある可能性が考えられ、このミクログリアの2段階 toxic change のモデルという考えに基づき、各々の患者におけるミクログリアの活性化の違いや活性化したミクログリアの役割の違いがあることを踏まえた取り組みが必要と思われる。

本研究により、今後様々な中枢神経疾患における治療薬、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る。神経変性疾患において、ミクログリアのさらなる理解が必要であると考

える。

E. 結論

1) ミクログリアの毒性転換モデルの解析から毒性転換にかかわる細胞表面上のタンパク質に絞り SST-REX 法を行って TREM-2b 遺伝子を単離した。この遺伝子産物はリガンド未解明の受容体でこの分子がミクログリアの毒性転換にかかわっていることを証明するため SST クローンを使った刺激抗体・抑制抗体を分離することを行っている。また、ミクログリアが NO を賛成してグリオーマ細胞にオートファジー細胞死を誘導することを見出した。

2) 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。

3) 神経変性疾患の病態形成においてはミクログリアの毒性転換が重要であるが、発症のメカニズムの解明には毒性転換と

脳保護作用の両方を調べる必要がある。そこでミクログリアの脳保護作用について検討を行い、typeII ミクログリアをIL-4 で活性化させると CD36 スカベンジャーレセプターが増大し神経毒性の高い A beta オリゴマーの貪食が増大、並行してネプリライシンやインシュリン分解酵素 (IDE) が増大してオリゴマーを分解して神経毒性を低下させる事がわかった。サブタイプの活性化条件はそれぞれ異なる事から、パーキンソン病の病態各段階における各サブタイプの役割を調べる事により発症や病態形成のメカニズムへの関与が明らかになると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

S Hashioka, Han Youn-Hee, S Fuji, T Kato, A Monji, H Utsumi, M Sawada, H Nakanishi, S Kanba: Phospholipids modulate superoxide and nitric oxide production by lipopolysaccharide and phorbol 12-myristate-13-acetate-activated microglia. *Neurochemistry International* 50(3): 499-506, 2007.

F Imai, H Suzuki, J Oda, T Ninomiya, K Ono, H Sano, M Sawada: Neuroprotective effect of exogenous microglia in global ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 27(3): 488-500, 2007.

S Hashioka, Youn-Hee Han, S Fujii, T Kato, A

Monji, H Utsumi, M Sawada, H Nakanishi, S Kanba: Phosphatidylserine and phosphatidylcholine-containing liposomes inhibit amyloid beta and interferon-gamma-induced microglial activation. *Free Radical Biology & Medicine* 42(7): 945-954, 2007.

M Nakanishi, T Mori, K Nishikawa, M Sawada, M Kuno, A Asada: The effects of general anesthetics on P2X7 and P2Y receptors in a rat microglial cell line. *Anesthesia and Analgesia* 104(5):1136-1144, 2007.

S Ito, K Kimura, M Haneda, Y Ishida, M Sawada, K Isobe: Induction of matrix metalloproteinases (MMP3, MMP12 and MMP13) expression in the microglia by Amyloidbeta stimulation via the PI3K/Akt pathway. *Experimental Gerontology* 42(6): 532-537, 2007.

H Sawada, R Hashida, Y Hirata, K Ono, H Suzuki, S Muramatsu, I Nakano, T Nagatsu, M Sawada: Activated microglia affect the nigro-striatal dopamine neurons differently in neonatal and aged mice treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Journal of Neuroscience Research* 85(8): 1752-1761, 2007.

S Hashioka, Andis Klegeris, A Monji, T Kato, M Sawada, Patrick L McGeer, S Kanba: Antidepressants Inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Experimental Neurology* 206(1): 33-42, 2007.

Valentino Laquintana, Nunzio Denora, Angela Lopedota, H Suzuki, M Sawada, Mariangela Serra, Giovanni Biggio, Andrea Latrofa,

- Giuseppe Trapani, Gaetano Liso: N-Benzyl-2-(6,8-dichloro-2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(6-(7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylamino) hexyl) acetamide as a New Fluorescent Probe for Peripheral Benzodiazepine Receptor and Microglial Cell Visualization. *Bioconjugate Chemistry* 18(5): 1397-1407, 2007
- T Nagatsu, M Sawada: Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects. *Journal of Neural Transmission Supplement* (72):113-120, 2007
- H Morihata, J Kawawaki, M Okina, H Sakai, T Notomi, M Sawada, M Kuno: Early and late activation of the voltage-gated proton channel during lactic acidosis through pH-dependent and -independent mechanisms. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 455(5): 829-838, 2008
- Kirstine Roepstorff, Izabela Rasmussen, M Sawada, Christophe Cudre-Maroux, Patrick Salomon, Gary Bokoch, Bo Van Deurs, Frederik Vihardt: Stimulus dependent tion of the phagocyte NADPH oxidase by a VAV1, rac 1, and PAK1 signaling axis. *The Journal of Biological Chemistry* 283(12): 7983-7993, 2008
- M Sawada, H Sawada, T Nagatsu: Effects of aging on neuroprotective and neurotoxic properties of microglia in neurodegenerative diseases. *Neuro-degenerative Diseases* 5(3-4): 254-256, 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
- 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): 12255-12267, 2008.
- T Matsuura, A Sakai, M Nagano, M Sawada, H Suzuki, M Umino, H Suzuki: Increase in hemokinin-1 mRNA in the spinal cord during the early phase of a neuropathic pain state. *British Journal of Pharmacology* 155(5): 767- 774, 2008.
- E Shimizu, K Kawahara, M Kajizono, M Sawada, H Nakayama: Interleukin-4-induced Selective Clearance of Oligomeric beta-Amyloid Peptide by Rat Primary Type-2 Microglial. *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.
- T Nagatsu, M Sawada: L-dopa therapy for Parkinson's disease: Past, present, and future. *Parkinsonism & Related Disorders* 15: S3-S8, 2009.
- M Sawada: Neuroprotective and toxic changes in microglia in neurodegenerative diseases. *Parkinsonism & Related Disorders* 15: S39-S41, 2009.
- K Kawahara, A Yoshida, K Koga, S Yokoo, A Kuniyasu, T Gotoh, M Sawada, H Nakayama: Marked induction of inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha in rat CD40(+) microglia by comparison to CD40(-) microglia. *Journal of Neuro-immunology* 208(1-2): 70-79, 2009.
- M Kuno, H Ando, H Morihata, H Sakai, H Mori, M Sawada, S Oiki: Temperature dependence of proton permeation through a voltage-gated proton channel. *The Journal of General Physiology* 134(3): 191-205, 2009
- T Chikuma, T Yoshimoto, M Ohba, M Sawada, T Kato, T Sakamoto, Y Hiyama, H Hojo: Interleukin-6 induces prostaglandin E₂ synthesis in mouse astrocytes. *Journal of Molecular Neuroscience* 39(1-2): 175-184, 2009
- K Ono, K Fuma, K Tabata, M Sawada: Ferritin reporter used for gene expression imaging by magnetic resonance. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 388(3): 589-594, 2009
- H Sawada, H Suzuki, T Nagatsu, M Sawada: Neuroprotective and Neurotoxic Phenotypes of Activated Microglia in Neonatal Mice with Respective MPTP- and Ethanol-Induced Brain Injury. *Neuro-degenerative Diseases* 7(1-3): 64-67, 2010
- F Ito, H Toyama, G Kudo, H Suzuki, K Hatano, M Ichise, K Katada, K Ito, M Sawada: Two activated stages of microglia and PET imaging of peripheral benzodiazepine receptors with [(11)C]PK11195 in rats. *Annals of Nuclear Medicine* 24(3): 163-169, 2010
- H Yukawa, Y Kagami, M Watanabe, K Oishi, Y Miyamoto, Y Okamoto, M Tokeshi, N Kaji, H Noguchi, K Ono, M Sawada, Y Baba, N Hamajima, S Hayashi: Quantum dots labeling using octa-arginine peptides for imaging of adipose tissue-derived stem cells. *Biomaterials* 31(14): 4094-4103, 2010
- K Ono, H Suzuki, M Sawada: Delayed neural damage is induced by iNOS-expressing microglia in a brain injury model. *Neuroscience Letters* 473(2): 146-150, 2010

書籍

- 澤田 誠: 老年期痴呆の治療ターゲットとしてのミクログリア. 老年期痴呆研究会誌 14: 59, 2007.
- 澤田 誠: 家族性パーキンソン病は弧発性パーキンソン病のモデルになるか? *Frontiers in Parkinson Disease* メディカルレビュー社、

20-23, 2009.

澤田 誠: 炎症. パーキンソン病-基礎・臨床研究のアップデート 日本臨床 126-130, 2009.

2. 学会発表

招待講演

神澤孝夫: がんにおけるオートファジーの役割. 名古屋大学群馬大学生体調節研究所第4回合同シンポジウム, 2007, 11. (前橋)

M Sawada: Neuroprotective and toxic change of microglia in neurodegenerative disease. 3rd International Symposium on Dopaminergic and Nondopaminergic Mechanisms in Parkinson's Disease (INPD), 2007, 11. (大阪)

澤田 誠: 血液脳関門を壊さない脳標的化ドラッグデリバリー. 群馬大学生体調節研究所シンポジウム, 2007, 11. (前橋)

小野健治、澤田 誠: 骨髄中に微量に含まれる脳移行性細胞に関する解析. 第3回生理学研究所・名古屋大学環境医学研究所合同シンポジウム, 2008, 2. (岡崎)

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. 医薬ライセンス協会講演第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)

澤田 誠: シンク トロン光を用いた細胞制御脳研究への道. 第16回「先端技術と原子力」シンポジウム, 2009.8. (名古屋)

澤田 誠: ミクログリアの毒性転換の in vivo イメージング. 第7回神経科学研究会, 2009.9. (東京)

澤田 誠: ミクログリアの毒性転換の in vivo イメージングと脳の標的化 DDS 技術. 第3回アルツハイマー病の早期診断・治療・予防法の開発研究会, 2009.12. (名古屋)

一般演題

神澤孝夫: 悪性脳腫瘍細胞における新規プログラム細胞死の解析とその意義. 第25回日本脳腫瘍病理学会, 2007, 4. (熊本)

伊藤文隆、工藤 元、外山 宏、鈴木弘美、篠野健太郎、加藤隆司、片田和広、市瀬正則、澤田 誠、伊藤健吾: 動物PETによるラット線条体障害モデルにおけるミクログリア毒性転換の検討. 日本分子イメージング学会第2回総会・学術集会, 2007, 6. (福井)

小野健治、山本奈穂、鈴木弘美、神澤孝夫、澤田 誠: 脳損傷モデルマウスにおける脳移行性骨髄細胞と分化のイメージング. 第50回日本神経化学(横浜)大会、第30回日本神経科学大会、第17回日本神経回路学会大会合同大会, 2007, 9. (横浜)

H Aoki, T Kanzawa: Telomere 3' Overhang-Specific DNA Oligonucleotides Induce Autophagy in Human Malignant Glioma Cells In Vitro and In Vivo. 第66回日本癌学会学術総

- 会, 2007, 10. (横浜)
- 神澤孝夫 : Autophagic cell death in malignant glioma cells by upregulation of mitochondrial cell death protein BNIP3. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, 10. (横浜)
- 神澤孝夫 : 放射線のラット神経幹細胞に与える影響について. 第 66 回日本脳神経外科学会総会, 2007, 10. (東京)
- 鈴木弘美、外山 宏、篠野健太郎、工藤 元、伊藤文隆、小野健治、加藤隆司、伊藤健吾、澤田 誠: 動物 PET によるラット線条体障害モデルにおけるミクログリアの毒性転換の検討. 第 16 回日本バイオイメージング学会学術集会, 2007, 10. (千葉)
- 神澤孝夫 : Programmed cell death in cancer therapy. 第 25 回日本脳腫瘍学会, 2007, 12. (東京)
- 小野健治、山本奈穂、鈴木弘美、佐藤愛美、神澤孝夫、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活性化と分化に関する解析. 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, 2007, 12. (横浜)
- Fatima A. Sehba, Rowena Flores, K Ono, H Suzuki, M Sawada, T Kanzawa: Expression of Cytokines and Neurotrophins after acute Subarachnoid Hemorrhage. 2008 International Stroke Conference, 2008, 2. (New Orleans)
- 神澤孝夫 : 急性期クモ膜下出血 : 全脳虚血モデルにおける新しいプログラム細胞死の解析. 第 33 回日本脳卒中学会総会, 2008, 3. (京都)
- 鈴木弘美、外山宏、篠野健太郎、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制剤: $[^{18}\text{F}]$ 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)
- K Ono, T Furukawa, H Suzuki, E Sato, M 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)
- K Hatano, H Toyama, T Yamada, G Kudo, H Suzuki, M Ichise, Wilson A.A. M Sawada, K Ito: A practical preparation of $[^{18}\text{F}]$ FEPPA using a protic solvent system. 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, 2009.7. (Edmonton, Canada), Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals 52: S273-S273 Supple. 1
- 鈴木陽之、梶村益久、岩間信太郎、鈴木弘美、有馬 寛、澤田 誠、大磯ユタカ: SIADH モデルラットにおいてミノサイクリンは浸透圧性脱随の発症・進展を防止する. 第 36 回日本神経内分泌学会学術集会, 2009.9.

- (北九州)
- H Suzuki, Y Sugimura, S Iwama, H Suzuki, H Arima, M Sawada, Y Oiso: Minocycline prevents osmotic demyelination by inhibiting the activation of microglia in rats. 第 8 回国際下垂体後葉ホルモン学会, 2009.9. (北九州)
- 小野 健治、山本奈穂、鈴木弘美、澤田 誠: Protective roles of brain-migrated immature bone marrow cells against NO-dependent neurotoxicity in a brain injury model. 第 32 回日本神経科学大会, 2009.9. (名古屋), Neuroscience Research 65: S43-S43 Supple.1
- 澤田浩秀、鈴木弘美、永津俊治、澤田 誠: Neuroprotective or neurotoxic phenotypes of activated microglia in neonatal mice in neuronal injuries. 第 32 回日本神経科学大会, 2009.9. (名古屋), Neuroscience Research 65:S118-S118 Supple.1
- 梶村益久、村瀬孝司、竹藤聖子、高木博史、岩間信太郎、鈴木陽之、高岸芳子、有馬 寛、澤田 誠、大磯ユタカ、村田善晴: The differing pathological effects of nitric oxide synthase isoforms in osmotic demyelination syndrome in rats. 第 32 回日本神経科学大会, 2009.9. (名古屋), Neuroscience Research 65: S53-S53 Supple.1
- H Suzuki, Y Sugimura, SIwama, H Suzuki, H Arima, M Sawada, Y Oiso: Protective effects of minocycline on osmotic demyelination syndrome in rats. Neuroscience 2009, 2009.10. (Chicago)
- 小野 健治、夫馬和也、田畑香織、澤田 誠: 遺伝子発現変化を核磁気共鳴イメージングで可視化する方法の開発. 日本生化学会第 82 回大会, 2009.10. (神戸)
- 川原浩一、清水英介、鍛冶園誠、澤田 誠、中山 仁: インターロイキン 4 で活性化したラット初代培養 2 型ミクログリアによるオリゴマー状アミロイドβペプチド₁₋₄₂の選択的クリアランス. 日本生化学会第 82 回大会, 2009.10. (神戸)
- H. 知的財産権の出願、登録
1. 特許取得 :
出願: 脳移行型融合ポリペプチド
(出願日: 平成 21 年 12 月 4 日)
特許取得: 株化ミクログリア
(取得日: 平成 21 年 10 月 9 日)
 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
Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, Sakamoto M, Ida H, Sugiura T, Tomiyama H, Suzuki H, Takahashi Y, Miyajima H, <u>Hattori N</u> , Mizuno Y	Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier	J Neurol Sci.	252	181-184	2007
Ishihara L, Gibson RA, Warren L, Amouri R, Lyons K, Wielinski C, Hunter C, Swartz JE, Elango R, Akkari PA, Leppert D, Surh L, Reeves KH, Thomas S, Ragone L, <u>Hattori N</u> , Pahwa R, Jankovic J, Nance M, Freeman A, Gouider-Khouja N, Kefi M, Zouari M, Ben Sassi S, Ben Yahmed S, El Euch-Fayeche G, Middleton L, Burn DJ, Watts RL, Hentati F.	Screening for Lrrk2 G2019S and clinical comparison of Tunisian and North American Caucasian Parkinson's disease families	Mov Disord.	22	55-61	2007
Ephraty L, Porat O, Israeli D, Cohen OS, Tunkel O, Yael S, Hatano Y, <u>Hattori N</u> , Hassin-Baer S.	Neuropsychiatric and cognitive features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations	Mov Disord	22	566-569	2007
Funayama M, Li Y, Tomiyama H, Yoshino H, Imamichi Y, Yamamoto M, Murata M, Toda T, Mizuno Y, <u>Hattori N</u>	LRRK2 G2385R variant is a risk factor for Parkinson disease in Asian population	Neuroreport	18	273-275	2007
Ihara M, Yamasaki N, Hagiwara A, Tanigaki A, Kitano A, Hikawa R, Tomimoto H, Noda M, Takanashi M, Mori H, <u>Hattori N</u> , Miyakawa T, Kinoshita M.	Sept4, a Component of Presynaptic Scaffold and Lewy Bodies, Is Required for the Suppression of alpha-Synuclein Neurotoxicity	Neuron	53	519-33	2007
Hatano T, Kubo S, Imai S, Maeda M, Ishikawa K, Mizuno Y, <u>Hattori N</u> .	Leucine-rich repeat kinase 2 associates with lipid rafts	Hum Mol Genet	16	678-690	2007
Kubo S, Iwatake A, Ebihara N, Murakami A, <u>Hattori N</u>	Visual impairment in Parkinson's disease treated with amantadine: case report and review of the literature.	Parkinsonism Relat Disord	14	166-169	2008
Ning Y, Kanai K, Tomiyama H, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Sato S, Asahina M, Kuwabara S, Takeda A, <u>Hattori T</u> , Mizuno Y, <u>Hattori N</u>	PARK9-linked parkinsonism in Eastern Asia: Mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype	Neurology	70	1491-1493	2008
Ross OA, Wu YR, Lee MC, Funayama M, Chen ML, Soto AI, Mata IF, Lee-Chen GJ, Chen CM, Tang M, Zhao Y, <u>Hattori N</u> , Farrer MJ, Tan EK, Wu RM.	Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease	Ann Neurol	64	88-92	2008
Ross, OA, Braithwaite, AT, Skipper, LM, Kachergus, J, Hulihan, MM, Middleton, FA et al.	Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism	Ann Neurol	63	743-50	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;363	2215-2227	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, <u>Hattori N</u>	Familial parkinsonism with digenic parkin and PINK1 mutations	Mov Disord	65	802-808	2008
Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Mizuno Y, <u>Hattori N</u> , Kuzuhara S.	Mutation analyses in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Kii	Mov Disord	23	2344-2348	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, <u>Hattori N</u>	Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson disease.	Arch Neurol	65	802-808	2008
Mizuta, I, Tsunoda, T, Satake, W, Nakabayashi, Y, Watanabe, M, Takeda, A et al.	Calbindin 1, fibroblast growth factor 20, and alpha-synuclein in sporadic Parkinson's disease	Hum Genet	124	89-94	2008
Tomiyama H, Mizuta I, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Li L, Murata M, Yamamoto M, Kubo S, Mizuno Y, Toda T, <u>Hattori N</u>	LRRK2 P755L variant in sporadic Parkinson's disease.	J Hum Genet	53	1012-1015	2008
Mellick GD, Siebert GA, Funayama M, Buchanan DD, Li Y, Imamichi Y, Yoshino H, Silburn PA, <u>Hattori N</u>	Screening PARK Genes for Mutations in Early Onset Parkinson's Disease Patients from Queensland, Australia	Parkinsonism & Related Disorders	15	105-109	2009
Momma K, Funayama M, Li Y, Ichinose H, Motoyoshi K, <u>Hattori N</u> , Mizuno Y, Kamakura K	A new mutation in the GCH1 gene presents as early-onset Parkinsonism	Parkinsonism & Related Disorders	15	160-161	2009
Fukae J, Sato S, Shiba K, Sato K, Mori H, Sharp PA, Mizuno Y, & <u>Hattori N</u>	Programmed cell death-2 isoform1 is ubiquitinated by parkin and increased in the substantia nigra of patients with autosomal recessive Parkinson's disease.	<i>FEBS Lett</i>	383	521-525	2009
Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, Mizuno Y, Kubo S, Toda T, & <u>Hattori N</u>	Mutation analysis for DJ-1 in sporadic and familial parkinsonism: Screening strategy in parkinsonism	<i>Neurosci Lett</i>	455	159-161	2009
Sasaki K, Shimura H, Itaya M, Tanaka R, Mori H, Mizuno Y, Kosik KS, Tanaka S, & <u>Hattori N</u>	Excitatory amino acid transporter 2 associates with phosphorylated tau and is localized in neurofibrillary tangles of tauopathic brains	<i>FEBS Lett</i>	583	2194-200	2009

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, <u>Hattori N</u> , Murata M, Nakamura Y, & Toda T.	Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease	<i>Nat Genet</i>	41	1303-1307	2009
Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Sato F, Hatano T, Eguchi H, & <u>Hattori N</u>	PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy	<i>FEBS Lett</i>	584	1073-1079	2010

研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年～21年）（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
Komatsu, M., Ueno, T., Waguri, S., Uchiyama, Y., Kominami, E., and Tanaka, K.	Constitutive autophagy: Vital role in clearance of unfavorable proteins in neurons.	Cell Death and Differ.	14	887-894	2007
Mizushima, T., Yoshida, Y., Kumanomidou, T., Hasegawa, Y., Suzuki, A., Yamane, T., and Tanaka, K.	Structural basis for selection of glycosylated substrate by SCF ^{Fbs1} ubiquitin ligase.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	104	5777-5781	2007
Murata, S., Sasaki, K., Kishimoto, T., Niwa, S., Hayashi, H., Takahama, Y., and Tanaka, K.	Regulation of CD8 ⁺ T cell development by thymus-specific proteasomes.	Science	316	1349-1353	2007
Komatsu M., Wang QJ., Holstein GR., Friedrich VL., Iwata JI., Kominami E., Chait BT., Tanaka K., and Yue Z.	Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	104	14489-14494	2007
Hamazaki J., Sasaki, K., Kawahara, H., Hisanaga, S., Tanaka, K., and Murata, M.	Rpn10-mediated degradation of ubiquitinated proteins is essential for mouse development.	Mol. Cell. Biol.	27	6629-6638	2007
Komatsu, M., Waguri, S., Koike, M., Sou, Y., Ueno, T., Hara, T., Mizushima, N., Iwata, J., Ezaki, J., Murata, S., Hamazaki, J., Nishito, Y., Iemura, S., Natsume, N., Yanagawa, T., Uwayama, J., Warabi, E., Yoshida, H., Ishii, T., Kobayashi, A., Yamamoto, M., Yue, Z., Uchiyama, Y., Kominami, E., and Tanaka, K.	Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice.	Cell	131	1149-1163	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koike, M., Shibata, M., Tadakoshi, M., Gotoh, K., Komatsu, M., Waguri, S., Kawahara, N., Kuida, K., Nagata, S., Kominami, E., Tanaka, K., and Uchiyama, Y.	Inhibition of Autophagy Prevents Hippocampal Pyramidal Neuron Death after Hypoxic-Ischemic Injury	Am. J. Pathol.	172	454-469	2008
Yashiroda, H., Mizushima, T., Okamoto, K., Kameyama, T., Hayashi, H., Kishimoto, T., Kasahara, M., Kurimoto, E., Sakata, E., Suzuki, A., Hirano, Y., Murata, S., Kato, K., Yamane, T., and Tanaka, K.	Crystal structure of a chaperone complex that contributes to the assembly of yeast 20S proteasomes.	Nat. Struct. Mol. Biol.	15	228 - 236	2008
Ichimura, Y., Kumanomidou, T., Sou, Y.S., Mizushima, T., Ezaki, J., Ueno, T., Kominami, E., Yamane, T., Tanaka, K., and Komatsu, M.	Structural basis for sorting mechanism of p62 in selective autophagy.	J. Biol. Chem.	283	22847-22857	2008
Saeki, Y., Kudo, T., Sone, T., Kikuchi, Y., Yokosawa, H., Toh-e, A., and Tanaka, K.	Lysine 63-linked polyubiquitin chain may serve as a targeting signal for the 26S proteasome.	EMBO J.	28	359 - 371	2009
Kimura, Y., Yashiroda, H., Kudo, T., Koitabashi, S., Murata, S., Kakizuka, A., and Tanaka, K.	An inhibitor of deubiquitinating enzyme regulates ubiquitin homeostasis.	Cell	137	549-559	2009
Saeki, Y., Toh-e, A., Kudo, T., Kawamura, H., and Tanaka, K.	Multiple proteasome-interacting proteins assist the assembly of the yeast 19S regulatory particle.	Cell	137	900-913	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaneko, T., Hamazaki, J., Iemura, S., Sasaki, K., Furuyama, K., Natsume, T., Tanaka, K., and Murata, S.	Assembly pathway of the mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones.	Cell	137	914-925	2009
Nitta, T., Murata, S., Sasaki, K., Fujii, H., Ripen, A. M., Ishimaru, N., Koyasu, S., Tanaka, K., and Takahama, Y.	Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8 T cells.	Immunity	32	29-40	2009
Murata, S., Yashiroda, H., and Tanaka, K.	Molecular mechanisms of proteasome assembly.	Nat. 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
Tonoki, A., Kuranaga, E., Tomioka, T., Hamazaki, J., Murata, S., Tanaka, K., and Miura, M.	Genetic evidence linking age-dependent attenuation of the 26S proteasome with aging process.	Mol. Cell. Biol.	29	1095-1106	2009
Komatsu, M., Kurokawa, H., Waguri, S., Taguchi, K., Kobayashi, A., Ichimura, Y., Sou, Y-S., Ueno, I., Sakamoto, A., Tong, K. I., Kim, M., Nishito Y., Iemura, S., Natsume, T., Ueno, T., Kominami, E., Motohashi, H., Tanaka, K., and Yamamoto, M.	The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1.	Nat. Cell Biol.	12	213-223	2010
Yue, Z., Friedman, L., Komatsu, M., and Tanaka, K.	The cellular pathways of neuronal autophagy and their implication in neurodegenerative diseases.	Biochem. Biophys. Acta	1793	1496-1507	2009
Yoshida, Y. and Tanaka, K.	Lectin-like ERAD players in ER and cytosol.	Biochem. Biophys. Acta	1800	172-180	2010
Kimura, Y. and Tanaka, K.	Regulatory mechanisms involved in the control of ubiquitin homeostasis.	J. Biochem. in press			2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuda, N., Sato, S., Shiba, K., Okatsu, K., Saisho, K., Gautier, CA Sou, Y., Saiki, S., Kawajiri, S., Sato, F., Kimura, M., Komatsu, M., Hattori, N., and Tanaka, K.	PINK1 stabilized by depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy.	J. Cell Biol. in press			2010