

Perry（ペリー）症候群の診断および治療方法の

更なる推進に関する研究

研究代表者：服部信孝（順天堂大学脳神経内科教授）

研究要旨

Perry 症候群はパーキンソニズム，うつ，体重減少，低換気をきたす予後不良の遺伝性疾患であり，2009 年に *DCTN1* が原因遺伝子として報告されたが，更に解析が進み我が国の 5 家系を含む世界で 15 家系と極めて稀な疾患である．本疾患の分布や頻度，臨床像は明らかにされておらず，L-Dopa 反応性の症例もあり，パーキンソン病との異同が問題となる．そこで本研究は，本症候群を臨床疫学的，分子遺伝学的に明らかにし，臨床診断基準を作成することを目的とする．研究代表者の施設にはパーキンソニズムを中心とした国内外からの約 3000 例の DNA バンクが確立できており，大規模解析により変異頻度を明らかにし，早晚疫学調査に繋げ得る点で意義がある．

日本人パーキンソニズム 973 例中 5 家系 24 人と，日本にも少なからず症例が存在することが判明した．新規変異も 2 つ同定した．ハプロタイプ解析から創始者効果が存在すること，九州地方一円に多発していることを確認した．これら臨床症状を中心に Mayo clinic の Wasolek らと診断基準を論文発表する予定である．国際的な臨床診断基準を作成し，国内および国際学会やインターネットを通じて，広くこの疾患の存在を啓蒙活動していく予定である．我が国の臨床症状の解析から中枢性呼吸障害は必須であることが判明した．これまでの睡眠ポリグラフをまとめると全例に睡眠時の不規則呼吸や呼吸停止がみられ，この疾患の診断における中核的所見と考えられた．よって突然死の予防のためにも今後，早期診断と治療指針の確立の必要性があると言える．

神経病理学的特徴としては TDP-43 の蓄積を示し，*DCTN1* 変異は TDP-43 プロテノパチーとしての筋萎縮性側索硬化症(ALS)を引き起こすことも知られ，その機能解析は封入体形成機構を明らかに出来る可能性を秘めている．

最終年度は，モデル動物の作製も進み，病態解明にその成果が得られた．実際野生型 dynactin は alpha-tubulin と共局在し，微小管輸送に関与するが，変異型 dynactin の強制発現は dynactin 凝集物を細胞質内に形成させ，オルガネラ（特にリソソーム）の分布を変化させ，内因性経路活性化によるアポトーシス，オートファジー不全状態を誘導することがわかった．更に *DCTN1* ショウジョウバエモデルも樹立できており，ドーパミン神経特異的に Glued をロックダウンしたハエは睡眠覚醒リズムに異常が見られた．すなわち，夜間の活動量が増加し，睡眠量が減る傾向にあった．Perry 症候群同様多くの神経変性疾患には睡眠障害を呈しており，ショウジョウバエモデルはその解明に有効なモデルとなり得ることが明らかになった．

尚，本解析は順天堂大学倫理委員会の承認に基づき行った．

研究代表者： 服部信孝^{1),3)}

分担研究者： 坪井義夫²⁾，今居 譲³⁾，富山弘幸¹⁾³⁾，波田野琢¹⁾，斉木臣二¹⁾

¹⁾順天堂大学脳神経内科，²⁾福岡大学神経内科，

³⁾順天堂大学大学院医学研究科神経変性疾患病態治療探索講座

A. 研究目的

Perry症候群はパーキンソニズム，うつ，体重減少，低換気をきたす予後不良の稀な遺伝性疾患とされる．2009年坪井らのグループによりDCTN1が原因遺伝子として報告された(Farrer et al. Nat Genet)が，本邦5家系を含む世界で17家系のみで報告され，分布や頻度，臨床像は明らかでない．L-Dopa反応性の症例もあり，パーキンソン病との異同が問題である．

このような背景の中，その診断基準を作成し，世界及び本邦での疾患の分布，頻度およびその実態を明らかにすることを本研究の主目的とした．最長寿命国である日本においては，高齢化社会のなか医療費公費負担も年々増加していくものと予想される．また介護保険制度改革の中，介護の人材不足とともに介護保険もますます負担が増えるものと予想され，さらにALSにおいては医療費公費負担とともに，24時間体制で介護が必要なことも多く，人工呼吸器管理患者の療養先，高額医療がますます問題となると予想される．臨床症状からは中枢性呼吸障害のため突然死などの原因になることが予想されるため早期診断の必要性がある．よって世界共通した診断基準の必要性は焦眉の急と言える．

更に本研究は難病の医療費公費負担，介護保険制度，療養型病床の利用など医療と介護の制度につき，より広く発展した形で社会的成果をもたらす，厚生労働行政の課題の解決の一助になる可能性がある．このように本研究は，医学の向上から，間接的には行政及び国民の保健・医療・福祉の向上等社会へ貢献することを究極の目的とした．

B. 研究方法

研究目的の達成のため，約3000例のDNAバンク症例中，日本の973例に対し，DCTN1の変異解析を行った．正常対照の解析も行い，解析可能な家系では家系内での変異の共分離も確認し，病的変異としての意義を確認した．変異陽性家系については同意を得た上で実地診療に赴き，変異陽性患者を実際に診察の上，検査所見を検討，解析した．

その情報に基づき，臨床診断基準（案）を世界のPerry症候群患者の担当医，世界のPerry症候群患者の研究者とともに作成した．

また，機能解析は細胞をもちいた実験でDCTN1の凝集の確認，凝集体の局在の確認，免疫組織化学・生化学的検討を行った．DCNT1の野生型，変異型を発現させたlineやDrosophilaのDNCT1のオルソログであるGluedをノックダウンした各lineの樹立を行い，睡眠のリズムの検討した．

運動神経細胞死・黒質神経細胞死の共通メカニズムを解明すべく，初年度に同定した変異型p150glued強制発現によって誘導されたアポトーシスの性質について分子病態を検討した．凝集体形成とアポトーシス誘導との関係を詳細に解明すべく，変異型p150gluedが十分に発現した細胞のみを評価する必要があるため，全ての実験はフローサイトメーターを用いて評価した．

(倫理面への配慮)

本課題は，個人の遺伝情報を取り扱うので，

DNA，RNA検体採取にあたっては研究対象者，研究協力者の不利益・危険性が排除されるよう十分な説明と同意を得た．各試料はランダム化し，研究者は個々人の特定ができないように配慮するとともに，得られた個人情報については人権擁護のため法令等を遵守のうえ厳重に管理し，漏洩等のないように十分注意して研究を遂行した．遺伝子解析については順天堂大学倫理委員会の承認に基づいた．

本研究ではモデル動物として，ハエの作製を行ったが，動物実験計画に基づき研究を進めた．動物の取り扱いについては学内倫理委員会の承認を得て，SPF内でP2レベルの安全管理のもとに実験を行い，実験が終了した動物は速やかに焼却処分し拡散の防止に努めた．

C. 研究結果

1．新規変異，新規家系を複数同定し，世界の中で本邦での疫学を明らかにした．その中で新規家系を含み本邦家系症例の特徴は，平均発症年齢が48.5歳（範囲：35-70歳），平均罹病期間が5.4年（範囲2-14年）で，孤発性パーキンソン病より若年発症で経過が速い点では変わりなかった．治療効果はほぼ全例でみられ，早期の運動合併症が見られる症例が散見された．体重は1～2年以内に10kg以上の減少がみられる例が多く，左右対称性の筋固縮，動作緩慢，姿勢反射障害がみられた．不眠，中途覚醒は多くの頻度でみられ，精神症状としては治療による衝動性制御障害が多くみられた．検査所見では頭部MRIは前頭萎縮を示すものと正常なものがあり，脳血流SPECT検査では前頭葉における血流低下が特徴であり，レビー小体病とは異なった．肺活量，胸部CTなどの異常は見られず，睡眠ポリグラフでは検査を行った6例全例に中枢性の呼吸異常が認められた．死因は突然死あるいは呼吸不全が5例と最も多く，肺炎等の合併症や自殺でなくなる例もみられた．

世界の17家系中5家系が本研究によるものであり，本研究の国際的成果，影響力も大きなものであった．その中で新規家系を含み本邦家系症例の特徴は，平均発症年齢が48.5歳（範囲：35-70歳），平均罹病期間が5.4年（範囲2-14年）で，孤発性パーキンソン病より若年発症で経過が速い点では変わらない．肺活量，胸部CTなどの異常は見られず，眠ポリグラフでは検査を行った6例全例に中枢性の呼吸異常が認められた．死因は突然死あるいは呼吸不全が5例と最も多く，肺炎等の合併症や自殺でなくなる例もみられた．

2．国際臨床診断基準を作成，公表した．

この結果が得られたことにより，臨床像の評価に基づき，国際臨床診断基準を作成し公表することができた（国内外の7つの学会）．今後も，日本人のみならず人種を超えた多数例での臨床症状，MRI，

SPECT, MIBG心筋シンチ, 電気生理学的所見, 認知機能やうつ病スケールなどの検査所見, 経過などに基づき, 診断基準の改定を繰り返し, よりよいものにupdateしていく必要がある.

3. 細胞実験により変異型dynactin細胞質内凝集物形成からアポトーシス, 細胞死に至る機序を確認した.

以下に診断基準を示す.

主要徴候:

A). L-dopa反応性のparkinsonism (対称性の固縮, 無動など)

B). うつ, Apathy

C). 中枢性低換気

D). 体重減少

に加え,

支持項目:

a). 家族歴 (パーキンソニズム, うつ, 突然死)

b). 急激な進行

c). 50歳以前の若年発症

d). 夜間呼吸困難/無呼吸

e). 日中の過度な眠気

f). 自殺年慮, 企図

g). 自律神経障害

h). ポリソムノグラフィ: 中枢性無呼吸/低換気,

stage 3/4 とREM睡眠の減少

を加え,

確定: A) の他に2つの主要症状, および2つ以上の支持項目に加え, 遺伝子診断もしくは病理診断がされていること

疑い: A) の他に2つの主要症状, および2つ以上の支持項目

可能性あり: A) の他に1つの主要症状, および3つ以上の支持項目

を満たすこととしている.

ただし, Perry症候群の症例数はまだまだ少ないと言え, 今後は, 日本人のみならず人種を超えた多数例での臨床症状, MRI, SPECT, MIBG心筋シンチ, 電気生理学的所見, 認知機能やうつ病スケールなどの検査所見, 経過などに基づき, 診断基準の改定を繰り返し, よりよいものにupdateしていく必要がある. 尚, PSGに関しては, 検査そのものが一泊する必要があるのでQuestionnaireで対応できるようPostumaらの論文によりスクリーニングする予定である.

3. 機能解析研究では運動神経細胞死・黒質神経細胞死の共通メカニズムを解明すべく, 病因変異を持ったdynactinの強制発現による細胞死への影響が検討できた. 変異型dynactin細胞質内凝集物を形成した細胞では細胞死が有意に高頻度で惹起されており, cleaved caspase3陽性, 核濃縮・核断片化が進行しており, アポトーシスが誘導されていると考えられた. 同アポトーシスはcaspase阻害薬にて抑制された. 以上の結果より細胞質内凝集物が, 細胞死に対して重要な役割を果たすことが示唆され, 誘導される細胞死はアポトーシスであることから, アポトーシス阻害 (caspase-9, caspase-3のノックダウン, 抗アポトーシス剤の添加) などが有力な細胞死抑制手段として候補に挙げると考えられた.

4. ショウジョウバエモデル動物を作製し, 解析を

行った. Perry症候群の変異型や野生型, 或いはショウジョウバエのオルソログであるGluedをノックダウンさせ睡眠のリズムを検討し, 睡眠覚醒リズムに異常が存在することが判明した.

総じて研究結果は研究計画に沿って予定通り出てきたといえる.

ただし診療指針の作製, 治療法開発に至るまでの成果は本研究期間では達成できなかったため, 今後解決されるべき大きな課題として残った.

D. 考察

日本人973例の解析で, 本邦に少なくとも5家系24人の患者の存在が確認され, 地域特異性, 創始者効果の有無, 有病率, 分布など疫学調査を進めることができたことは, これまで世界で他に12家系だったことを考えると大きな進歩である. 新規変異も2家系で同定できていることは, 変異例ごとの臨床像の違いを検討しつつ, 機能解析へ応用することにおいても重要な意義をもたらしている. 得られた結果をもとに日本人での臨床症状, MRI, SPECT, MIBG心筋シンチ, 電気生理学的所見, 認知機能やうつ病スケールなどの検査所見, 経過など臨床像の評価も進んできており, その知見に基づき, 臨床診断基準を作成することができてきている. 2010年, 分担者の坪井らは起立性低血圧, 自律神経機能異常を呈し, MIBG心筋シンチの取り込み低下をきたす症例が存在したことをParkinsonism Relat Disor誌に報告したが, Perry症候群とPDとの類似点がさらに示された. このように当初の計画通りに順調に研究は進み, 実績が残せてきている一方, PDとの異同, 鑑別がますます重要になり, 今後の研究の重要性が増してきている. これまでMIBG心筋シンチでの心筋への取り込み低下の結果は, synucleinopathyのスペクトラムとしてLewy小体, -synucleinの蓄積の広がりやを反映しているとも考えられてきているが, 本疾患の病理像としてはTDP-43プロテインノパチーを呈しており両蛋白凝集機構のメカニズムの類似点を示していると推定される. 更に, 症例を獲得出来るようであれば, 臨床病理学的診断基準も付帯することも重要事項と考えられる. 研究代表者のグループの施設では海外からの症例も豊富であるため, 日本人以外の症例の解析を進め, 全世界的規模でPerry症候群の実態を明らかにしていく予定である.

平成23年度2月22-23日東京において国際シンポジウムInternational Symposium on Motor Neuron Disease and Perry Syndrome in Tokyoでの診断基準作成のための国際会議を開催し, 本邦を含めた国際的な診断基準を作成し, 論文, 日本神経学会, ホームページなどを通じて広く発表していくことができた. この国際会議では, Perry症候群の最初の変異家系群を発表したMayo Clinicのグループをはじめとした世界の最先端の研究者や臨床家が来日し, ALS/Motor Neuron DiseaseとPerry症候群に共通な分子メカニズムであるTDP-43プロテインノパチーの最先端の研究者とともに, 遺伝子, 分子レベルの発症機序の解明から, 本邦発のiPSを用いた治療の開発戦略にまで焦点をあてて議論し, 本研究の成果を確認するとともに, 今後の方向性を協議することができた. このことは研究計画以上に

本研究が進んだことを示している。今後も世界最先端の連携体制の中で情報交換を続けながら、Perry症候群、ALS/Motor Neuron DiseaseそしてPD、パーキンソン症候群といった神経変性疾患に対しての広い視点で、研究を進めていく体制をさらに確立していくことは大変重要なことと考えられた。

国際臨床診断基準については、国際学会を含む7つの学会、会議で発表した。今後も講演、学会誌上、インターネットなどを通じ広く公表を続けていく予定である。

機能解析において、これまでの培養細胞の実験では、Perry症候群の変異をもつp150蛋白はtubulinとの親和性がより低下することが判明しており、これら変異をもつ動物モデルの作製は病態の解明に必須である。これらの作製は容易であり、また中枢神経に病変を持つモデル動物が生まれる可能性も高いと思われ、今後の研究の成果が期待される。野生型・変異型DCTN1をショウジョウバエに発現させ、すでに各lineの樹立を完了したことは、本研究において同モデルの行動学的解析(主にclimbing testなどの運動機能)、睡眠覚醒リズムおよび形態的異常・病理学的異常の詳細な検討をし、一部結果が得られており、モデル動物を用いたDCTN1の機能解析として極めて重要な結果をもたらすものと考えられ、各種運動機能評価や免疫組織化学による凝集体の形成やドパミン細胞死の有無の検討、さらにはp150と相互作用する蛋白質の網羅的な解析等を行っている。PDにしてもよいモデルマウスが存在しない現在、Perry症候群の変異を持つTgマウス・ショウジョウバエは本疾患に限らず広く神経変性疾患の凝集体形成やドパミン神経細胞死の病態解析に有益となると予測される。同モデルの行動学的解析(主にclimbing testなどの運動機能)および形態的異常・病理学的異常の詳細な検討を継続していくことが必要であり、その結果が期待された。更に我々のグループによりドパミン放出機構をlive imagingする技術を確立出来ており、様々な遺伝性PDのドパミン放出機構をショウジョウバエで明らかに出来るものと考えている。

また、それらの知見の臨床応用から、診療指針の確立、国内さらには世界の患者の福利に役立てていくことを目指して研究を継続できた。このように医療費、制度等に関し、厚生労働行政の課題の解決の一助になる可能性をも広げてきており、遺伝診療、遺伝カウンセリング、病名告知、人工呼吸器装着から入院・介護など診療指針の検討・策定による行政政策への提言を可能なものとしてきている。

E. 結論

DCTN1変異例はPDとの異同が問題になる臨床症候を呈するとともに、TDP-43プロテインオパチーとしての筋萎縮性側索硬化症(ALS)を引き起こすことも知られ、動物モデルを含むDCTN1の機能解析は封入体形成機構、神経変性機構を明らかに出来る可能性を秘めている。本研究は、特殊と考えられている疾患の研究から広く主要な神経変性疾患の根本的病態解明に繋げることを究極の目標として独創的で意義深い成果を生むことができてきた。

本研究から得られた多くのデータに基づき、今後も遺伝子解析による診断のみならず蛋白機能解析、免疫組織学的解析も並行し、分子遺伝学の知見、病

理的知見も反映したより集学的に完成された形での国際臨床診断基準、さらには診療指針の確立を目指すとともに、難治性疾患、神経変性疾患の病態解明、克服にむけて研究がさらに推進されることが期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Hattori N, Imai Y: PINK1-mediated phosphorylation of Parkin boosts Parkin activity in *Drosophila*. *PLoS Genet.* in press.
- 2) Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N. p150^{glued}-associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway. *PLOS ONE* 9:e94645, 2014
- 3) Li Y, Sekine T, Funayama M, Li L, Yoshino H, Nishioka K, Tomiyama H, Hattori N. Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 2014;35:935.e3-8.
- 4) Furuya N, Ikeda SI, Sato S, Soma S, Ezaki J, Trejo JA, Takeda-Ezaki M, Fujimura T, Arikawa-Hirasawa E, Tada N, Komatsu M, Tanaka K, Kominami E, Hattori N, Ueno T. PARK2/Parkin-mediated mitochondrial clearance contributes to proteasome activation during slow-twitch muscle atrophy via NFE2L1 nuclear translocation. *Autophagy*. 2014 Jan 21;10(4). [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24451648.
- 5) 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 May 2;587(9):1316-25.
- 6) Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ;19:15-20
- 7) Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, Hattori N. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Aug;19(8):725-31.

2.学会発表

- 1) Hattori N. Impaired Mitochondrial Dynamics and Function in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. International Symposium on Mitochondria 2013. 2013. 11. 7. Tokyo.
- 2) Umezaki Y, Yoshii T, Helfrich-Förster C, Tomioka K, Hattori N, Imai Y: Analysis of rest-activity rhythms of aged flies and Parkinson's disease model. Neuro2013. Kyoto, 22 Jun. 2013
- 3) 梅崎勇次郎、吉井大志、今居 譲、Charlotte Helfrich-Förster、富岡憲治、服部信孝: パーキンソン病モデルショウジョウバエの睡眠覚醒リズム異常の検討. 第54回日本神経学会学術大会ポスター 東京、2013年5月29日
- 4) 吉野浩代、富山弘幸、今道洋子、李元哲、大垣光太郎、安藤真矢、舩山学、水野美邦、服部信孝. 日本人パーキンソン病における網羅的遺伝子解析. 第54回日本神経学会学術大会、2013年5月31日、東京.
- 5) 大垣光太郎、李元哲、熱田直樹、富山弘幸、舩山学、渡邊はづき、中村亮一、吉野英夫、谷藤誠司、田村麻子、内藤寛、谷口彰、藤田浩司、和泉唯信、梶龍兒、祖父江元、服部信孝、JaCALS. Analysis of C9orf72 repeat expansion in Japanese patients with ALS. 第54回日本神経学会学術大会、2013年5月31日、東京.
- 6) 舩山学、安藤真矢、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. 日本人パーキンソン病における VPS35 D620N 変異の同定. 第54回日本神経学会学術大会、2013年5月31日、東京.
- 7) 服部信孝. CN1-2 パーキンソン病の動物モデルは有用か- No, Controversy, 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2013年10月10日~12日、京王プラザホテル、東京

H.知的所有権の取得状況（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：特になし

研究成果の刊行に関する一覧表（服部 信孝）

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
服部信孝、波田野琢、西岡健弥、富山弘幸	総論、<専門医の立場から>パーキンソン病の病態と治療の現状と近未来的治療、平成25年度薬剤師継続学習通信教育講座 第5回パーキンソン病 - さまざまな症状に対応する薬物の評価 -	一般社団法人 日本女性薬剤師医師会	平成25年度薬剤師継続学習通信教育講座	一般社団法人日本女性薬剤師会発行	東京	2013	pp1-33

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
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, <u>Hattori N</u> , Takahashi R.	ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons.	FEBS Lett	587	1316-25	2013
Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, <u>Hattori N</u> .	Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS.	Parkinsonism Relat Disord.	19	15-20	2013
Wu Z, Sawada T, Shiba K, Liu S, Kanao T, Takahashi R, <u>Hattori N</u> , Imai Y, Lu B.	Tricornered/NDR kinase signaling mediates PINK1-directed mitochondrial quality control and tissue maintenance.	Genes Dev.	27	157-162	2013
Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, <u>Hattori N</u> .	Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks.	Parkinsonism Relat Disord.	19	725-31	2013
Shen Q, Yamano K, Head BP, Kawajiri S, Cheung JT, Wang C, Cho JH, Hattori N, Youle RJ, van der Bliek AM.	Mutations in Fis1 disrupt orderly disposal of defective mitochondria.	Mol Biol Cell.	25	145-59	2014
Yamanaka T, Wong HK, Tosaki A, Bauer PO, Wada K, Kurosawa M, Shimogori T, <u>Hattori N</u> , Nukina N.	Large-scale RNA interference screening in Mammalian cells identifies novel regulators of mutant huntingtin aggregation.	PLoS One.	9	e93891. doi: 10.1371/journal.pone.0093891.	2014
Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Matsumoto G, Koike M, Uchiyama Y, Maity SN, Shimogori T, <u>Hattori N</u> , Nukina N.	NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization.	Nat Commun.	5	3354. doi:10.1038/ncomms4354.	2014
Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, <u>Hattori N</u> .	p150 ^{gluc} -associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway.	PLoS One.	9	e94645	2014

Furuya N, Ikeda SI, Sato S, Soma S, Ezaki J, Trejo JA, Takeda-Ezaki M, Fujimura T, Arikawa-Hirasawa E, Tada N, Komatsu M, Tanaka K, Kominami E, <u>Hattori N</u> , Ueno T.	PARK2/Parkin-mediated mitochondrial clearance contributes to proteasome activation during slow-twitch muscle atrophy via NFE2L1 nuclear translocation.	Autophagy	10	631-41	2014
Li Y, Sekine T, Funayama M, Li L, Yoshino H, Nishioka K, Tomiyama H, <u>Hattori N</u> .	Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson disease.	Neurobiol Aging	35	935.e3-8	2014