

## パーキンソン病病態解明研究講座

医療技術や生活環境の向上の恩恵によってもたらされた長寿社会は、老化と共に発症する神経変性疾患にかかる人の割合をむしろ増やしています。老人性神経変性疾患には、記憶が障害されるアルツハイマー病、運動機能に障害が現れるパーキンソン病が主なものとして挙げられます。これらの疾患は、特定の神経集団が老化と共に顕著に変性していくことによって起こることが明らかになっていますが、神経変性がおこる原因の解明は大きく遅れています。私たちはアルツハイマー病に次いで罹患率の高いパーキンソン病の研究を中心に、神経変性がおこる分子メカニズムを明らかにすることを目標としています。

### 遺伝性パーキンソン病

パーキンソン病の 5-10%に遺伝性のものが見られます。最近その原因遺伝子群が明らかにされつつあり、分子生物学的アプローチが可能となりました(表1)。これら遺伝子の変異により中脳黒質のドーパミン神経が変性し、パーキンソン病が発症することが分かっていますが、それぞれの遺伝子産物の変異が神経変性にどのように寄与しているのか、共通の神経変性メカニズムが存在するのかはよく分かっていません。

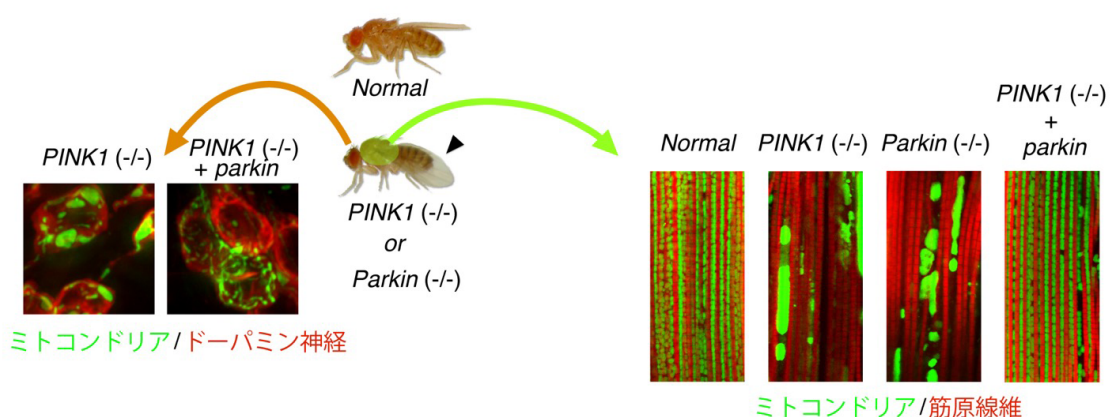


図1. *PINK1*, *Parkin* モデルショウジョウバエはミトコンドリア変性を示す

ショウジョウバエも *PINK1*, *Parkin* 遺伝子を持ち、これらのノックアウト(-/-)ショウジョウバエは、筋肉(右)やドーパミン神経(左)のミトコンドリア(写真内、緑色)が変性(巨大なミトコンドリアの塊が変性像)し、羽が下垂します(矢頭)(Imai, *PLoS Genet.* 2010)。 *PINK1* ノックアウトショウジョウバエに、外から *Parkin* 遺伝子を入れると、ミトコンドリアの変性が改善します(それぞれの写真の右端)。

	Gene symbol	gene name	Possible functions	Hereditary form	Onset age	Lewy body pathology
PD causative genes	PARK1/PARK4	$\alpha$ -Synuclein (SNCA)	Regulation of synapse vesicle trafficking	AD	early	+
	PARK2	Parkin	Ubiquitin ligase	AR	early	-
	PARK6	PINK1	Mitochondrial kinase	AR	early	-
	PARK7	DJ-1	Antioxidant protein	AR	early	-
	PARK8	LRRK2	Protein kinase	AD	late	+/-
	PARK9	ATP13A2	Lysosomal ATPase	AR	early	?
	PARK11	GYGYF2	IGF signaling	AS	late	?
	PARK13	HtrA2	Mitochondrial serine protease	AS	early / late	+
	PARK14	iPLA2B	Phospholipase A2	AR	early	+
	PARK15	FBOX7	Ubiquitin ligases	AR	early	+
	PARK17	Vps35	Retromer component	AD	late	-
	PARK18	eIF4G	Protein translation	AD	late	+
	PARK19	Auxilin	Endocytosis	AR	early	+
	PARK20	Synaptojanin 1	Polyphosphoinositide phosphatase	AR	early	+
	PARK21	DNAJC13	Endosomal transport	AD	late	+
	PARK22	CHCHD2	Mitochondrial protein	AD	late	+
	PARK23	Vps13c	Endosomal transport	AR	early	+
	TMEM230	TMEM230	Synaptic vesicle protein	AD	late	+

Risk loci	RAB7L1/Rab29	Rab7L	Rab family protein
	GAK	GAK	Cochaperone with a kinase domain
	INPP5F/Sac2	INPP5F	Phosphoinositide 4-phosphatase

### 表 1. パーキンソン病原因遺伝子

AD; 常染色体優性遺伝、AR; 常染色体劣性遺伝、AS; 感受性遺伝子。? は未同定・未解明を意味します。青は小胞輸送に関連する遺伝子、緑はミトコンドリアに関連のある遺伝子、オレンジはその他の機能をもつ遺伝子です。遺伝子産物は様々な機能をもつタンパク質ですが、これらが独立に機能しているのか、あるいは共通の病理経路で作用しているのか、ということは解明すべき重要な課題です。我々はショウジョウバエをモデルとして、*Parkin* と *PINK1* に遺伝的相互作用があることを明らかにしました (Yang, *PNAS* 2006)。

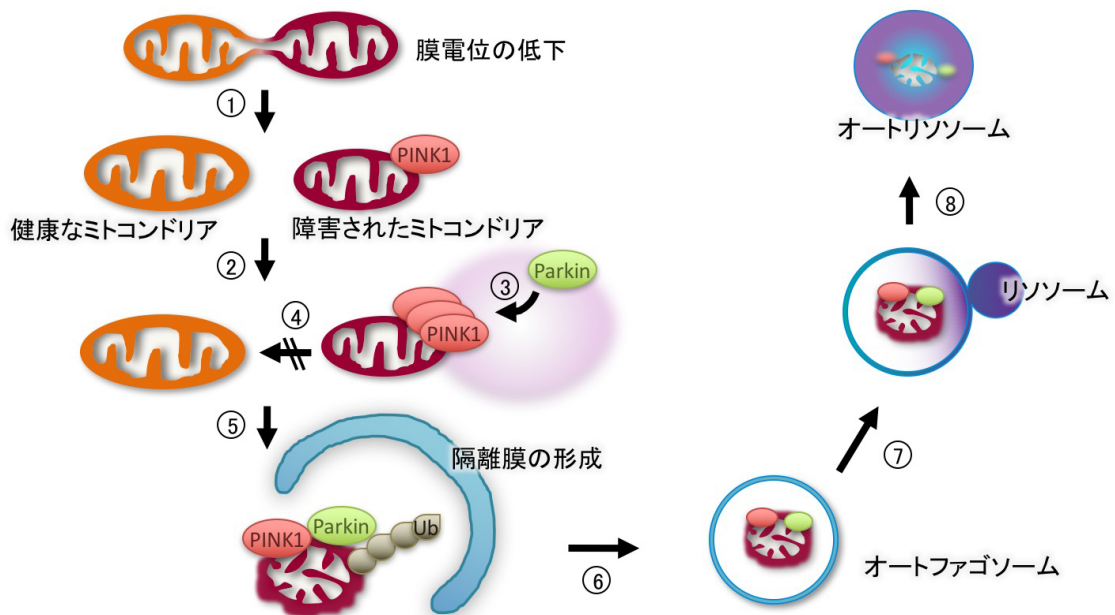
### パーキンソン病モデルショウジョウバエ

この問題を明らかにするため、分子遺伝学的解析に適し寿命が短いショウジョウバエを用いて解析を行っています (図 1, 5, 6)。ショウジョウバエもドーパミン神経を持ち、ヒトと同じように老化します。例えば、運動能力・認知能力の低下、脂質の酸化、生殖能力の低下などが見られます。マウスをモデルとし複数のパーキンソン病遺伝子の関係を明らかにするには数年かかりますが、ショウジョウバエを用いると1年以内にその関係を知ることができます。

私たちは、モデルハエを使って、表 1にあるミトコンドリアに関するパーキンソン病原因遺伝子 (図 7) と小胞輸送に関するパーキンソン病遺伝子 (図 8-11) の機能とその変異による神経変性のメカニズムを明らかにしようと取り組んでいます。

### プロテオミクス解析

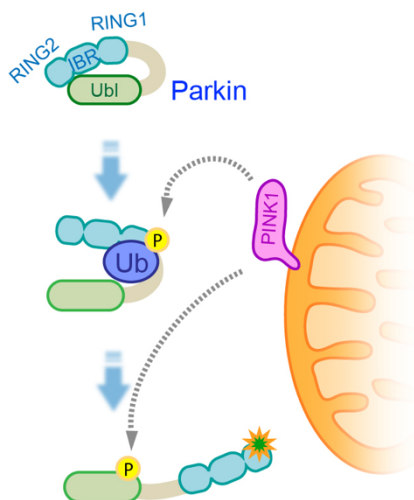
分子遺伝学的解析のみでは、パーキンソン病原因遺伝子から作られるタンパク質の働きは分かりません。パーキンソン病の病因変異がタンパク質の働きにどのように作用するかは、株化細胞、初代培養神経の培養やプロテオミクス解析により研究しています。また、パーキンソン病モデルマウスを使って、タンパク質の働きを解析することもあります。ミトコンドリアの機能維持に働くパーキンソン病原因遺伝子 PINK1 と Parkin の役割は、培養細胞でも明らかにしてきました (図 2-4) (Shiba-Fukushima, *Sci Rep.* 2012; *PLoS Genet.* 2014b)。



**図 2. PINK1-Parkin シグナルによるマイトファジー（ミトコンドリアのオートファジー）**

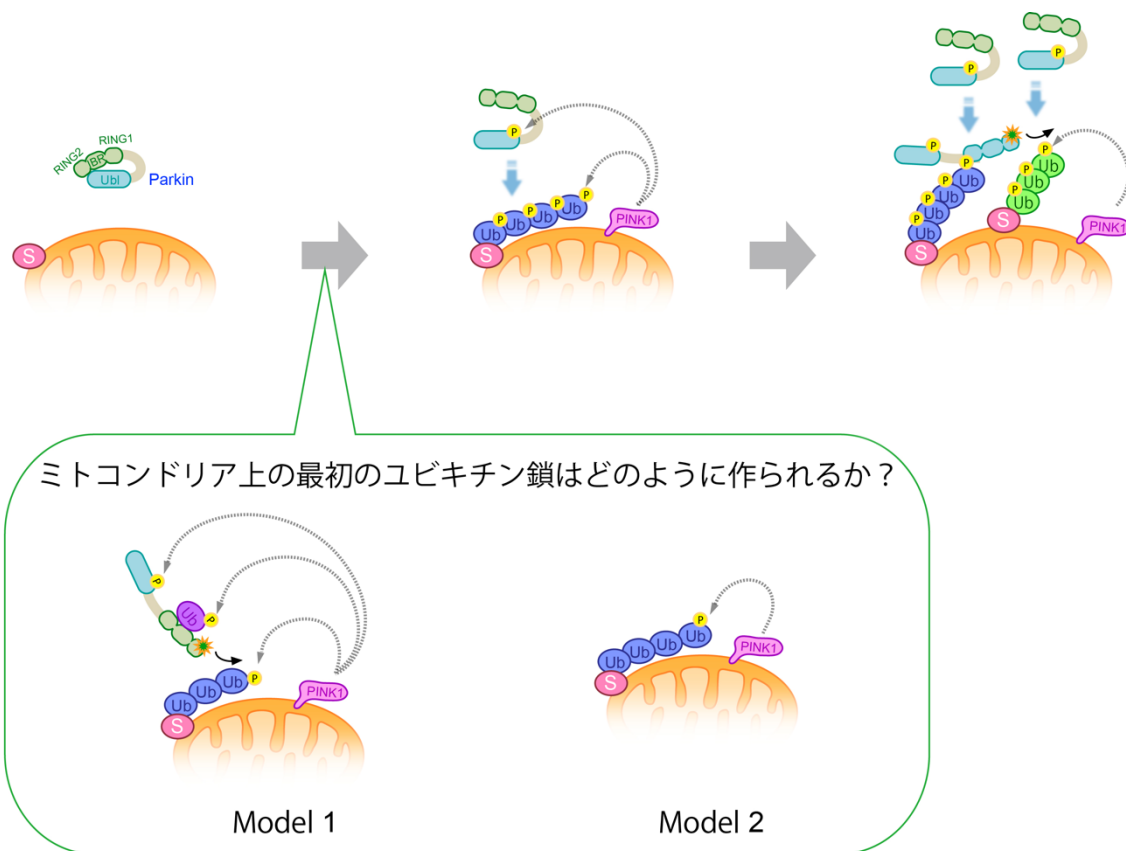
PINK1-Parkin シグナルは不良ミトコンドリアを以下のようなステップを経て除去する。

①膜電位の低下した不良ミトコンドリアは分断され、④再融合しない。②膜電位の低下したミトコンドリア上で PINK1 が蓄積し、キナーゼ活性が活性化する。⑤PINK1 により Parkin が活性化され、Parkin は細胞質からミトコンドリアへ移行する。次に Parkin はミトコンドリア外膜タンパク質群をユビキチン (Ub) 化する。⑥～⑧ユビキチン化を受けたミトコンドリアに TBK1, Optineurin, LC3 などのオートファジー関連タンパク質がリクルートされ、不良ミトコンドリアはオートファジー経路で分解される。



**図 3 PINK1 による Parkin 活性化メカニズム**

定常時、Parkin は細胞質で不活性な状態としてコンパクトに折り畳まれている。ミトコンドリア機能障害により膜電位が低下すると PINK1 が活性化する。活性化 PINK1 によりリン酸化 (P) されたユビキチン (Ub) が Parkin の RING1-IBR 領域に入り込むことにより Parkin の構造が緩み、次に PINK1 が Parkin のユビキチン様領域 (Ubl) をリン酸化する。これによりユビキチンリガーゼ活性中心が露出し、Parkin が活性型ユビキチンリガーゼとなる。



#### 図4 ミトコンドリア上でのリン酸化ポリユビキチン鎖形成による Parkin の移行モデル

Parkin は不活性型のユビキチンリガーゼとして細胞質に局在する（左）。ミトコンドリアが損傷し膜電位が低下すると、PINK1 が蓄積・活性化し、Parkin のユビキチン様ドメインをリン酸化する。ミトコンドリア上にポリユビキチン鎖が形成され、さらに PINK1 がこれをリン酸化する。Parkin はリン酸化ポリユビキチン鎖に親和性があり、ミトコンドリアへ局在化する（中央）。

リン酸化ポリユビキチン鎖に結合した Parkin は、ユビキチンリガーゼ活性が活性化し、ミトコンドリア外膜タンパク質にポリユビキチン鎖を繋ぐ。さらに、このポリユビキチン鎖を PINK1 がリン酸化することにより、ミトコンドリア外膜上でリン酸化ポリユビキチン鎖の増幅反応が起こり、Parkin の迅速なミトコンドリア移行と活性化が達成される（右）。

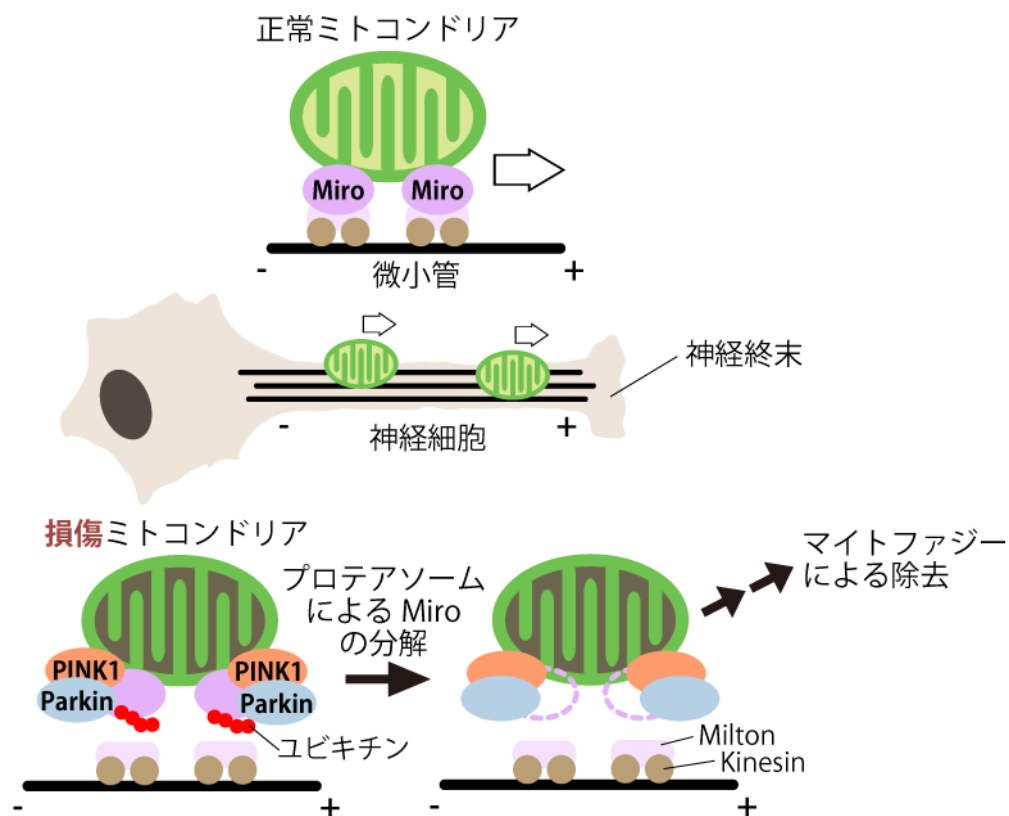
Ub; ユビキチン, P; リン酸化, S; ミトコンドリア外膜上のユビキチン化基質タンパク質。

(下の囲み) 最初のリン酸化ポリユビキチン鎖はどのように形成されるか？

PINK1 によりリン酸化を受けたモノユビキチンによって Parkin が活性化される。活性化された Parkin は自由拡散によりミトコンドリア上の基質をユビキチン化し、それを PINK1 がリン酸化修飾する可能性（モデル1）と、Parkin 以外のユビキチンリガーゼによって生理的にユビキチン化修飾を受けるミトコンドリア外膜タンパク質のユビキチン鎖が PINK1 によりリン酸化され、それが Parkin のミトコンドリア局在の最初の足場として使われる可能性（モデル2）が考えられる (Shiba-Fukushima, *PLoS Genet.* 2014b; 図は、今居ら 実験医学 2014 より転載)。

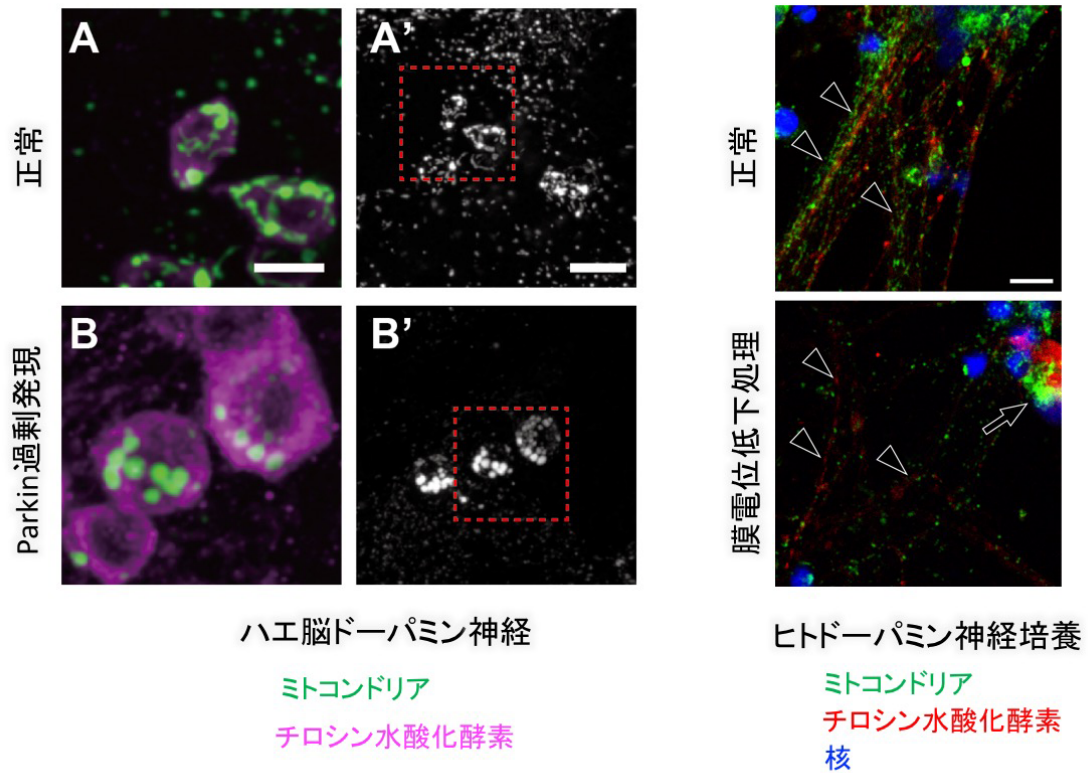
## 臨床サンプルでの研究

順天堂大学神経学講座と協力して、パーキンソン病患者さんから単離した培養細胞（iPS 細胞）も用いたりもします。ショウジョウバエやプロテオミクス解析で分かったことが、患者さんの体の中で起こっているかどうか確認するためです。例えば、ショウジョウバエモデルで見つけた Parkin のユビキチン化基質に Miro があります。Miro はミトコンドリアの輸送に必要なタンパク質で、Parkin が活性化されるとミトコンドリアの神経細胞での輸送が止まります。ハエで観察した事象が、ヒトの iPS 細胞から作ったドーパミン神経でも再現できました（図 6）。さらに、Parkin に変異のある患者さんのドーパミン神経では不良ミトコンドリアの輸送が止まりにくくなっていました。



**図 5 PINK1-Parkin による Miro の安定性制御が、神経のミトコンドリアを管理する**  
Miro はミトコンドリアの微小管輸送を担い、神経では神経終末までミトコンドリアを運ぶ。損傷したミトコンドリアでは PINK1 が Parkin を活性化し、Miro を分解する。これにより、損傷したミトコンドリアの神経終末への輸送を防止する。神経細胞体に留められたミトコンドリアはマイトファジーで分解されると考えられる (Liu, *PLoS Genet.* 2011)。





**図 6 PINK1-Parkin によるドーパミン神経細胞でのミトコンドリア輸送**

(A-B') ハエの脳のドーパミン神経 (チロシン水酸化酵素陽性の細胞)。左のイメージは右の赤枠の拡大図。(A', B') ドーパミン神経のミトコンドリアシグナル。(A, A') 正常なドーパミン神経のミトコンドリア像。(B, B') Parkin を過剰に発現すると Miro の分解が進み、神経終末のミトコンドリアシグナルが消失する。一方、神経細胞体に断片化したミトコンドリアが蓄積する (Shiba-Fukushima, *PLoS Genet.* 2014b)。ヒト iPS 細胞から分化させたドーパミン神経において、膜電位低下処理を行うと、ハエ同様、神経軸索 (矢頭) のミトコンドリアが消失し、神経細胞体に蓄積する (矢印)。スケール: 5  $\mu\text{m}$  (A, B)、10  $\mu\text{m}$  (A', B'), 10  $\mu\text{m}$  (ヒト神経)。

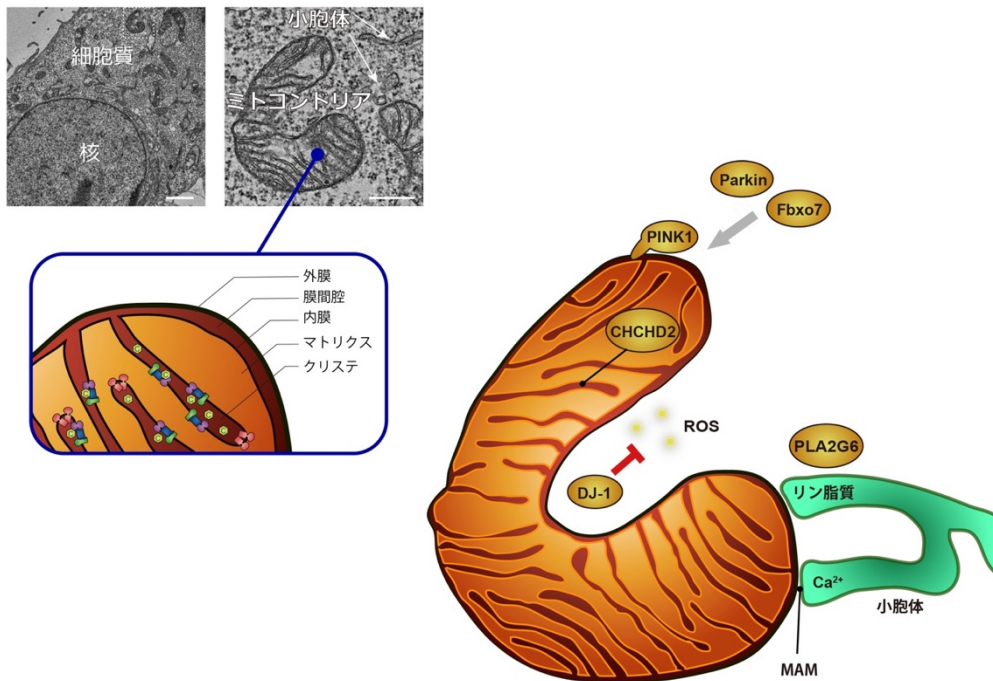


図7 パーキンソン病遺伝子産物のミトコンドリアにおいて想定されている機能図

PINK1-Parkinはミトコンドリアの品質管理に関わる。Fbxo7もParkinと共に働く。DJ-1は、ミトコンドリアから発生する活性酸素種（ROS）の除去に関わる。CHCHD2はミトコンドリア膜間腔に存在し、呼吸鎖複合体の活性維持に関与する。PLA2G6はリン脂質のリモデリングを介して、ミトコンドリアで発生するROSにより過酸化された脂質の除去、小胞体から流入するCa<sup>2+</sup>の制御に関わる。ミトコンドリアは、小胞体と物質（Ca<sup>2+</sup>、脂質など）のやりとりをしており、近接部位（30 nm以下）はとくにMitochondria Associated Membrane（MAM）と呼ばれて、タンパク質複合体で繋がっている。ヒト培養細胞の電子顕微鏡写真のスケール：2 μm（左）、500 nm（右）。（図は、今居 日本臨牀 2017より）

### パーキンソン病原因遺伝子による小胞輸送制御

小胞輸送とは閉じた脂質膜で物質が運ばれる細胞内の現象です。細胞小器官（ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体、リソソームなど）間の物質のやり取りのために使われます。また細胞の外への物質の放出（エキソサイトーシス）、取り込み（エンドサイトーシス）にも使われます。

パーキンソン病原因遺伝子の多くが細胞内小胞の輸送に関わっていることが明らかになってきました（図8）。これらの遺伝子は神経細胞、非神経細胞いずれでも働いていることが分かっています。特にパーキンソン病の病態に関係が深いドーパミン神経では、前シナプスからのエンドサイトーシス（図9）に関わっていることが、私たちおよび他研究者の研究から明らかになりつつあります。



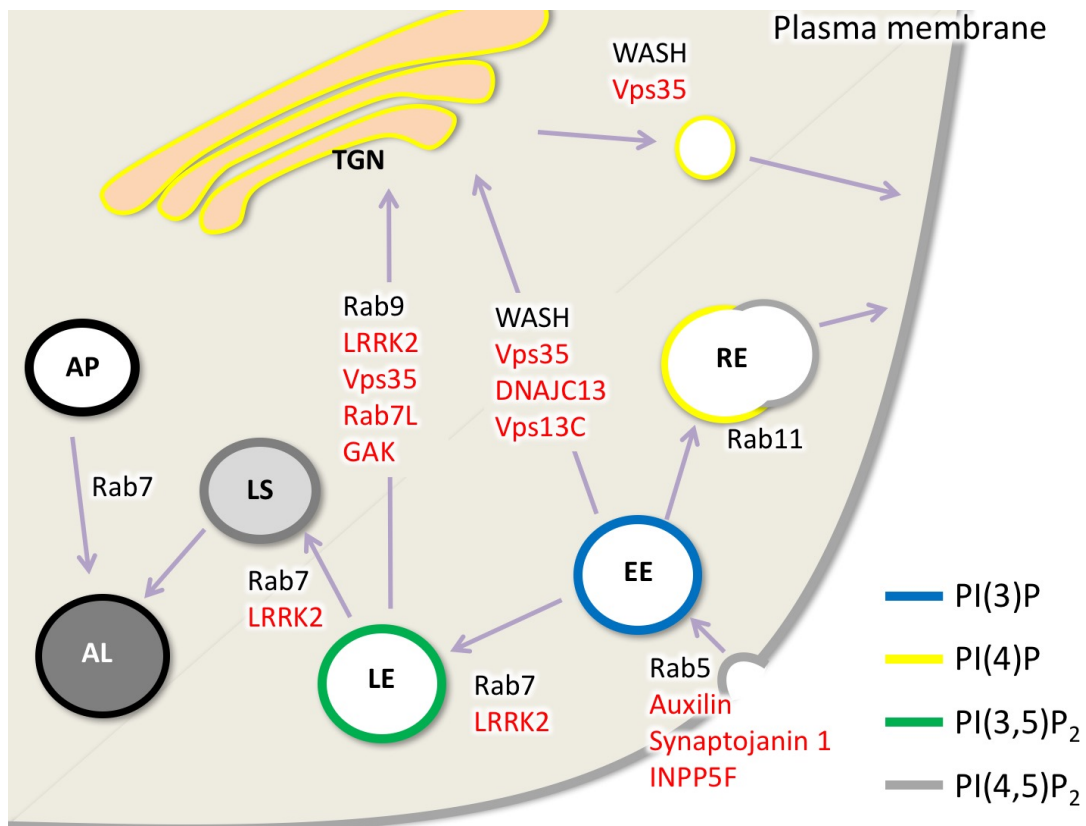
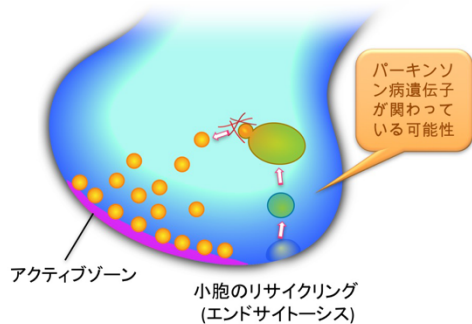


図8 パーキンソン病遺伝子産物の小胞輸送において想定されている機能図

ここでは細胞膜からのエンドサイトーシス、エンドソーム、リソソーム、ゴルジ体間の小胞輸送を示す。赤字で示すものがパーキンソン病原因遺伝子あるいは感受性遺伝子。それぞれの小胞は特別なリン酸化修飾を受けたイノシトールリン脂質により囲まれている。TGN, トランスゴルジネットワーク; AL, オートリソソーム; AP, オートファゴソーム; LS, リソソーム; EE, 初期エンドソーム; LE, 後期エンドソーム; RE, リサイクリングエンドソーム。(図は、Inoshita and Imai, *AIMS Mol Sci.* 2015 より)

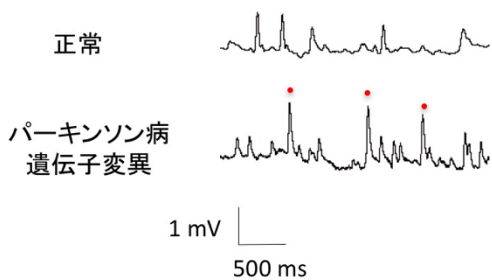
### シナプスのエンドサイトーシス

神経はシナプスを介して信号のやり取りをしています(図10)。シナプスは神経と神経あるいは筋線維や他の細胞との接合部位です。神経伝達物質や電気信号で信号がやり取りされます。神経伝達物質は信号を伝える神経から小胞(特にシナプス小胞と呼ぶ)によって放出されます。小胞はシナプス膜と融合した後、エンドサイトーシスにより回収されます。ショウジョウバエの神経-筋シナプスはシナプス小胞の取り込みをみることに適しており、パーキンソン病原因遺伝子の変異で起こる異常を調べています(図11)。



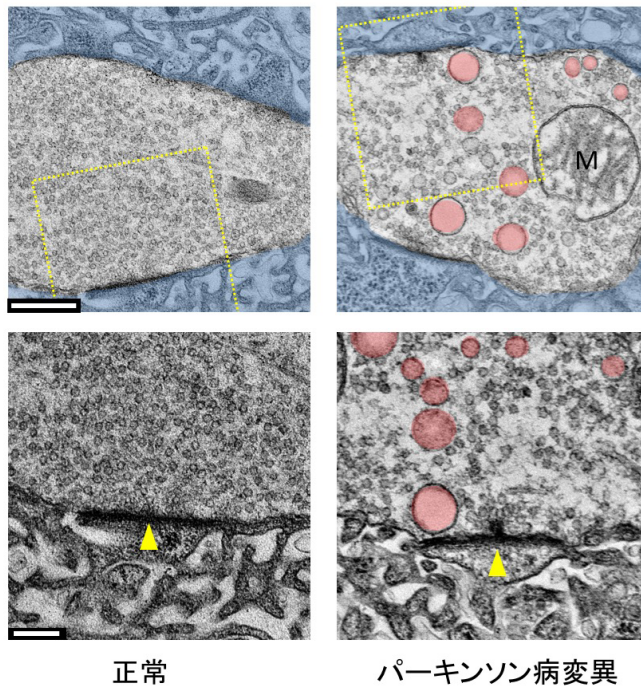
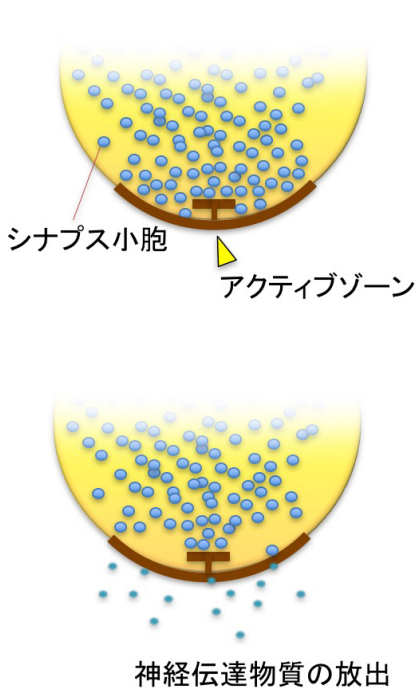
**図9** パーキンソン病遺伝子産物が神経で関わっていると考えられる部位

小胞輸送に関わっているパーキンソン病原因遺伝子の少なくとも2つ以上が、前シナプスのエンドサイトーシス（シナプス小胞膜の回収）とシナプス小胞の再生に関わっている可能性が想定される。遺伝子間の関係は、ショウジョウバエ分子遺伝学で明らかにできると期待される。



**図10** パーキンソン病原因遺伝子によるシナプス機能の異常

ショウジョウバエの神経-筋接合部の電気信号を測定したパターン。波形により神経から筋肉への信号が分かる。パーキンソン病変異で信号の異常（赤い点で示す）が見られる。



**図11** ショウジョウバエ幼虫の神経-筋接合部位のシナプス

（左）シナプス小胞は、アクティブゾーンと呼ばれる前シナプス膜構造とドッキングし、内部に格納していた神経伝達物質を放出する。

（右）シナプスの電子顕微鏡写真。（上）前シナプス（運動神経終末）を無着色、後シナプス（ここでは筋細胞）を青でしめす。M、ミトコンドリア。（下）黄色の破線の領域の拡大図。アクティブゾーンを矢頭で示す。パーキンソン病遺伝子変異で、前シナプスに異常に大きい小胞（ピンク）が見られる。小さい小胞は、シナプス小胞で直径約 35 nm。スケール：500 nm（上）、200 nm（下）。パーキンソン病原因遺伝子はエンドサイトーシスからシナプス小胞の再生までの過程に関わっていると考えられる。

## 脳の老化

脳の老化によって、どんな人でも神経の細胞死が少しずつ起こっています。そして、老人性の神経変性疾患においても、脳の老化が重要な危険因子になります。私たちのグループ(下写真)は脳の老化が分子レベルでどのように起こるのかも含めて解明したいと考えています。これらの成果は、疾患の大半を占める遺伝的要因が不明なパーキンソン病、アルツハイマー病の原因究明に役立てたいと考えています。



2015.7 シカゴ学会



2015.12 居室にて

以下は、パーキンソン病遺伝子、アルツハイマー病遺伝子の働きに関して発表したおもな論文リストです。

#### 主な論文発表 (2000–2016)

1. Iyer J, Wang Q, Le T, Pizzo L, Grönke S, Ambegaokar S, Imai Y, Srivastava A, Llamusi Troisi B, Mardon G, Artero R, Jackson GR, Isaacs AM, Partridge L, Kumar JP, Girirajan S. Quantitative assessment of eye phenotypes for functional genetic studies using *Drosophila melanogaster*. **G3**. 6(5):1427-1437 (2016)
2. Klionsky DJ, *et al.*: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). **Autophagy**. 2(1): 1-222 (2016)
3. Imai Y, Kobayashi Y, Inoshita T, Meng H, Arano T, Uemura K, Asano T, Yoshimi K, Zhang C-L, Matsumoto G, Ohtsuka T, Kageyama R, Kiyonari H, Shioi G, Nukina N, Hattori N†, and Takahashi R†: The Parkinson's disease-associated protein kinase LRRK2 modulates Notch signaling through the endosomal pathway. **PLoS Genet**. 11(9): e1005503 (2015)
4. Vaikath NN, Majbour NK, Paleologou KE, Ardah MT, van Dam E, van de Berg WD, Forrest SL, Parkkinen L, Gai WP, Hattori N, Takanashi M, Lee SJ, Mann DM, Imai Y, Halliday GM, Li JY, El-Agnaf OM: Generation and characterization of novel conformation-specific monoclonal antibodies for  $\alpha$ -synuclein pathology. **Neurobiol Dis**. 79: 81-99 (2015)
5. Shiba-Fukushima K, Arano T, Matsumoto G, Inoshita T, Yoshida S, Ishihama Y, Ryu K-K, Nukina N, Hattori N, Imai Y: Phosphorylation of Mitochondrial Polyubiquitin by PINK1 Promotes Parkin Mitochondrial Tethering. **PLoS Genet**. 10: e1004861 (2014b)  
This article is featured in a mini review: A Polyubiquitin Chain Reaction: Parkin Recruitment to Damaged Mitochondria. **PLoS Genet**. 11: e1004952 (2015)
6. Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Hattori N, Imai Y: Lysine 63-linked polyubiquitination is dispensable for Parkin-mediated mitophagy. **J Biol. Chem**. 289: 33131-33136 (2014)
7. Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Hattori N, Imai Y: PINK1-mediated phosphorylation of Parkin boosts Parkin activity in *Drosophila*. **PLoS Genet**. 10(6): e1004391 (2014a)
8. Wu Z, Sawada T, Shiba K, Liu S, Kanao T, Takahashi R, Hattori N, Imai Y, Lu B: Tricornered/NDR kinase signaling mediates PINK1-directed mitochondrial quality control and tissue maintenance. **Genes Dev**. 27:157-162 (2013)
9. 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: Article number: 1002 (2012)
10. Liu S, Sawada T, Lee S, Yu W, Silverio G, Alapatt P, Millan I, Shen A, Saxton WM, 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 (2012)

11. Kanao T, Sawada T, Davies S-A, 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 (2012)
12. Imai Y, Lu B: Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Parkinson's disease: Disordered cellular power plant becomes a big deal in a major movement disorder. ***Curr Opin Neurobiol***. 21: 935–941 (2011)
13. Imai Y, Kanao T, Sawada T, Kobayashi Y, Moriwaki Y, Ishida Y, Takeda K, Ichijo H, Lu B, Takahashi R: The Loss of PGAM5 Suppresses the Mitochondrial Degeneration Caused by Inactivation of PINK1 in *Drosophila*. ***PLoS Genet***. 6: e1001229 (2010)
14. Kanao T, Venderova K, Park DS, Unterman T, Lu B, Imai Y: Activation of FoxO by LRRK2 induces expression of proapoptotic proteins and alters survival of postmitotic dopaminergic neuron in *Drosophila*. ***Hum Mol Genet***. 19: 3747-3758 (2010)
15. Gehrke S, Imai Y, Sokol N, Lu B: Pathogenic LRRK2 negatively regulates microRNA-mediated translational repression. ***Nature***. 466: 637-641 (2010)
16. Imai Y, Gehrke S, Wang HQ, Takahashi R, Hasegawa K, Oota E, Lu B: Phosphorylation of 4E-BP by LRRK2 affects the maintenance of dopaminergic neurons in *Drosophila*. ***EMBO J***. 27: 2432-2443 (2008)
17. Wang HQ, Imai Y, Inoue H, Kataoka A, Iita S, Takahashi R: Pael-R transgenic mice crossed with parkin deficient mice displayed progressive and selective catecholaminergic neuronal loss. ***J Neurochem***. 107: 171-185 (2008)
18. Wang J-W, Imai Y, Lu B: Activation of PAR-1 kinase and stimulation of tau phosphorylation by diverse signals require the tumor suppressor protein LKB1. ***J Neurosci***. 27: 2457-2467 (2007)
19. 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, 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. ***Hum Mol Genet***. 16: 50-60 (2007)
20. Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang J-W, Yang L, Beal MF, Vogel H, Lu B: Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by *Drosophila* PINK1 is rescued by Parkin. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 103: 10793-10798 (2006)
21. Yang Y, Gehrke S, Haque ME, Imai Y, Kosek J, Yang L, Beal MF, Nishimura I, Wakamatsu K, Ito S, Takahashi R, Lu B: Inactivation of *Drosophila* DJ-1 leads to impairments of oxidative stress response and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 102: 13670-13675 (2005)
22. Imai Y and Takahashi R: How do Parkin mutations result in neurodegeneration? ***Curr Opin Neurobiol***. 14: 384-389 (2004)
23. Yang Y, Nishimura I, Imai Y, Takahashi R, Lu B: Parkin suppresses dopaminergic neuron-selective neurotoxicity induced by Pael-R in *Drosophila*. ***Neuron***. 37: 911-924 (2003)

24. Imai Y, Soda M, Hatakeyama S, Akagi T, Hashikawa T, Nakayama K-I, Takahashi R: CHIP is associated with Parkin, a gene responsible for familial Parkinson's disease, and enhances its ubiquitin ligase activity. *Mol Cell*. 10: 55-67 (2002)
25. Suzuki Y, Imai Y, Nakayama H, Takahashi K, Takio K, Takahashi R: A serine protease, HtrA2, is released from the mitochondria and interacts with XIAP, inducing cell death. *Mol Cell*. 8: 613-621 (2001)
26. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R: An unfolded putative membrane transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell*. 105: 891-902 (2001)
27. Imai Y, Soda M, Takahashi R: Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin-protein ligase activity. *J Biol Chem*. 275: 35661-35664 (2000)

#### 主な英文総説 (2003–2016)

1. Inoshita T, Imai Y: Regulation of vesicular trafficking by Parkinson's disease-associated genes. *AIMS Mol Sci*, 2(4): 461-475 (2015)
2. Hattori N, Saiki S, Imai Y: Regulation by mitophagy. *Int J Biochem Cell Biol*. 53: 147–150 (2014)
3. Lee S, Imai Y, Gehrke S, Liu S, Lu B: The synaptic function of LRRK2. *Biochem Soc Trans*. 40:1047-1051 (2012)
4. Imai Y: Mitochondrial regulation by the PINK1-Parkin signaling. *ISRN Cell Biol*. 2012: Article ID 926160 (2012)
5. Imai Y, Venderova K, Lim K-L: Editorial; Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2012: Article ID 729428 (2012)
6. Imai Y, Lu B: Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Parkinson's disease: Disordered cellular power plant becomes a big deal in a major movement disorder. *Curr Opin Neurobiol*. 21: 935–941 (2011)
7. Imai Y, Venderova K, Park DS, Cai H, Schmidt E: Editorial; Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011: Article ID 364328 (2011)
8. Imai Y: Dysregulation of microRNA-mediated translational repression is involved in neurodegeneration in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Bulletin* 75: 39-56 (2011)
9. Imai Y and Takahashi R: Parkinson's disease and ER stress. In: Molecular mechanisms in Parkinson's disease. Kähle P and Haass C eds, Georgetown: *Landes Biosci*. (2005)
10. Imai Y and Takahashi R: How do Parkin mutations result in neurodegeneration? *Curr Opin Neurobiol*. 14: 384-389 (2004)
11. Takahashi R and Imai Y: Pael receptor, endoplasmic reticulum stress, and Parkinson's disease.



*J Neurol.* 250 Suppl 3: III25-29 (2003)

12. Takahashi R, Imai Y, Hattori N, Mizuno Y: Parkin and endoplasmic reticulum stress. *Ann N Y Acad Sci.* 991: 101-106 (2003)

#### 主な和文総説・解説 (2001-2016)

1. 今居 譲: 「ミトコンドリア機能障害とパーキンソン病」日本臨牀 第75巻1号. 印刷中.
2. 今居 譲: エコ実験 Returns 「もちつもたれつ! 試料をリクエストしよう」実験医学 第33巻13号: 2143-2146 (2015)
3. 今居 譲、柴佳保里、服部信孝: Current Topics 「PINK1 と Parkin が紡ぐリン酸化ポリユビキチンの鎖が、Parkin をミトコンドリアへと局在化させる」実験医学 第33巻6号: 940-943 (2015)
4. 今居 譲: 「ショウジョウバエを用いた遺伝性パーキンソン病の発症機序の研究」Aging & Health、第23巻1号: 38-41 (2014)
5. 今居 譲: 「パーキンソン病の病態機序」 シリーズ アクチュアル 脳・神経疾患の臨床, パーキンソン病と運動異常、中山書店: 286-292 (2013)
6. 澤田知世、今居 譲、高橋良輔: 「ミトコンドリア病としてのパーキンソン病」脳21 第16号: 65-70(2013)
7. 澤田知世、高橋良輔、Bingwei Lu、今居 譲: Current Topics 「PINK1 と Parkin はミトコンドリアの神経軸索輸送を制御する」実験医学 第30巻11号: 1778-1781 (2012)
8. 今居 譲: 「モデルショウジョウバエを用いた遺伝性若年性パーキンソン病の研究」自律神経 第50巻1号: 13-15 (2012)
9. 今居 譲、服部信孝: 「神経変性疾患に関与するmiRNAとその臨床応用への可能性」臨床・創薬利用がみえてきたmicroRNA. 遺伝子医学MOOK、第23号: 44-47(2012)
10. 今居 譲、斉木臣二、服部信孝: 「加齢と神経変性疾患: 遺伝性パーキンソン病原因遺伝子の機能解析から明らかとなってきたミトコンドリアの品質管理機構」アンチ・エイジング医学、第7巻6号: 56-61 (2011)
11. 今居 譲: 「遺伝性パーキンソン病発症の分子基盤」ブレインサイエンス・レビュー 伊藤 正男 川合 述史編、クバプロ 185-204 (2011)
12. 今居 譲: 「パーキンソン病原因遺伝子研究の進展」最新医学 第65巻4号: 799-805 (2010)
13. 今居 譲: 「遺伝性パーキンソン病原因遺伝子研究の新展開」実験医学増刊号 第28巻5号: 172-178 (2010)

14. 今居 讓: News & Hot Paper Digest 「小胞体を形作る GTPase と運動ニューロンの変性」 実験医学 第 27 卷 18 号: 2978-2979 (2009)
15. 今居 讓、高橋良輔: 遺伝性パーキンソン病研究の最前線: 分子標的治療にむけて、*Brain and Nerve* 第 61 卷 8 号: 903-913 (2009)
16. 今居 讓: News & Hot Paper Digest 「食事制限なしでも長生き」 実験医学 第 25 卷 16 号: 2516-2517 (2007)
17. 今居 讓: News & Hot Paper Digest 「殺し屋の別の顔」 実験医学 第 25 卷 1 号: 50-51 (2007)
18. 今居 讓、高橋良輔: 「パーキンソン病におけるドーパミン神経細胞死: 異常タンパク質の蓄積は原因か結果か?」 蛋白質・核酸・酵素 第 49 卷増刊 7 号: 1113-1117 (2004)
19. 今居 讓: 「Parkin 蛋白質とパーキンソン病発症メカニズム」 日本老年医学会雑誌 第 41 卷第 6 号: 619-621 (2004)
20. 今居 讓: 「小胞体ストレスと神経変性疾患」 痴呆症学 第 61 卷増刊 9 号 77-82 (2003)
21. 今居 讓、高橋良輔: 「小胞体ストレスとパーキンソン病」 *Dementia Japan* 第 17 卷 1 号: 8-13 (2003)
22. 今居 讓、高橋良輔: 「パーキンソン病に関与する異常タンパク質の分解機構 - 新規 Parkin 結合分子は、ユビキチンリガーゼと分子シャペロンであった」 遺伝子医学 第 6 卷 4 号: 122-124 (2002)
23. 今居 讓、高橋良輔: 「若年性 Parkinson 病発症の分子メカニズム」 *Clinical Neuroscience* 第 20 卷 6 号: 721 (2002)
24. 高橋良輔、今居 讓: 「パーキンソン病と小胞体ストレス細胞死」 医薬ジャーナル *Medical Front Line* 第 38 卷 S-2 号: 68-73 (2002)
25. 今居 讓、高橋良輔: 「パーキンソン病と小胞体ストレス」 細胞工学 第 21 卷 4 号: 389-394 (2002)
26. 今居 讓、服部信孝、高橋良輔: 「パーキンソン病: 異常タンパク質蓄積による神経細胞死病」 実験医学 第 19 卷 17 号: 2277-2282 (2001)