

服部 信孝 博士
略歴と研究業績

2024年11月

公益財団法人 武田科学振興財団

はっとり のぶたか
服部 信孝 博士 略歴

学歴・職歴

- 1985年3月 順天堂大学医学部卒業
1985年5月 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
臨床研修医及び専攻生
1990年4月 順天堂大学大学院医学研究科 博士課程 入学
8月 名古屋大学医学部生化学第二 国内留学
～1993年8月まで
1994年3月 順天堂大学大学院医学研究科 博士課程 修了
順天堂大学にて医学博士の学位授与
1995年4月 順天堂大学医学部神経学講座 助手
1999年7月 順天堂大学医学部神経学講座 臨床講師
2000年8月 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態治療研究センター 専任講師
9月 順天堂大学医学部神経学講座 講師併任
2003年5月 順天堂大学医学部神経学講座 助教授
2006年7月 順天堂大学医学部神経学講座 教授
2019年4月～2024年3月
順天堂大学医学部長・大学院医学研究科長 併任
2020年10月 理化学研究所脳神経科学研究センター神経変性疾患連携研究チーム
チームリーダー 併任
2024年4月 順天堂大学学長補佐 併任
現在に至る



受賞歴

- 2001年度 順天堂大学同窓会学術奨励賞
2001年度 財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞
2001年度 第42回日本神経学会総会会長賞（金澤一郎会長）
2002年度 第39回ベルツ賞1等賞（テーマ：神経変性疾患の分子機構）
2003年度 日本神経学会賞
2004年度 Thomson Scientific社 Research Front Award（13部門16人）
2005年度 ESIの高被引用回数（1996年-2006年でパーキンソン病部門世界第7位）
2012年度 文部科学大臣賞 科学技術賞 研究部門
2014年度 MDS-AOS: Yoshikuni Mizuno Lecture Award (Pattaya, Thailand)
2017年度 日本神経学会榎林賞
2022年度 MDS: C.David Marsden Lecture Award (Madrid, Spain)
2023年度 MDS: The HONORARY Membership Award (Copenhagen, Denmark),
U.S.National Academy of Medicine Healthy Longevity Global Grand Challenge
(NAM-HLGC) Catalyst Award
2024年度 時実利彦記念賞

服部 信孝 博士 研究略歴

ミトコンドリア電子伝達系の組織科学的検討と NDUFV2 遺伝子のクローニング

服部信孝博士は、1985年に順天堂大学を卒業し、脳神経内科に入局して臨床神経学の研鑽に努めた。入局当初、主任教授はパーキンソン病の定位脳手術で著名な榎林博太郎先生（初代教授）であり、神経生理学が主体の教室であった。服部博士は神経生理部門に参加し、パーキンソン病のH反射に関する研究の手ほどきを受けた。その後、神経放射線や脳神経外科の研修を経て、入局3年目からは関連病院での研修が始まり、国立療養所富士病院に赴任した。そこで森本啓介先生（元部長）の指導の下、神経免疫疾患の研究を開始し、生化学の手ほどきを受けた。この約2年間の間に、シアリドーシスの病態解明やMタンパク血症と末梢神経障害に関する研究を臨床研修と並行して行った。

1989年に大学に帰局し、二代目主任教授の水野美邦先生が赴任され、パーキンソン病（PD）の発症機序に関する研究を大学院に進学して開始した。まず進めたのがPDのミトコンドリア機能低下に関するテーマで、免疫組織科学的検討により複合体Iのサブユニットの低下を見出し、1994年3月に医学博士を取得した。その間、ミトコンドリア研究の我が国の中心であった名古屋大学医学部生化学第2教室（小澤高将教授）に国内留学し、複合体Iの24-kDaサブユニット（NUFV2）の核構造を明らかにする目的で研究を行った。NUFV2は剖検脳の解析で蛋白が低下しており、核構造を明らかにすることで感受性遺伝子多型の有無をスクリーニングできると考えた。分子生物学のバイブルとも称される「Molecular Cloning」に初めて触れ、その学びを深め、生化学第2教室で田中雅嗣先生（当時助教授）および鈴木寛先生（当時講師）の指導を受けた。ちょうどその時期、塩基配列解析においてアイソトープ法からABI社の蛍光色素を用いる新たな手法が日本に導入されたばかりであり、その方法の確立に立ち会えたことは貴重な経験となった。最終的にはNDUFV2の遺伝子構造、NDUFV2の遺伝子多型解析を進め論文化に成功したが、構造解析には4年の歳月を要した。

若年性パーキンソン病の原因遺伝子 parkin の単離・同定とその機能解析

NUFV2 遺伝子の構造解析で慶應義塾大学分子生物学の清水信義先生と共同研究を行ったことが縁で、大学に帰局してからは清水先生の研究室に出入りする機会を得た。この時、Keio BAC ライブラリーの存在を知り、100kb サイズの遺伝子断片がクローニングされたもので PCR を数回行うだけでターゲットとする遺伝子クローンを単離・同定できるシステムであることに驚愕した。このライブラリーを利用することで若年性パーキンソン病の原因遺伝子を単離できると確信し、結果として parkin の単離・同定に成功した。

次にドメイン解析で parkin の N 末にユビキチン様構造を持つことから蛋白分解系に関わることを推測し、東京都臨床医学総合研究所の田中啓二先生に相談し共同研究を開始した。その結果、parkin がユビキチンリガーゼであることを明らかにした。2006年にこれらの成果が認められ教授に就任した。遺伝性PD研究に加えて、名古屋大学農学部内田浩二先生との共同研究で脂質過酸化の代謝産物の Hydroxy-2-nonenal とパーキンソン病に関する研究、九州大学生体防御医学研究所の中別府雄作先生、同臨床検査医学分野の康東天先生との共同研究で遺伝子修復酵素とパーキンソン病に関する研究成果を発表している。ミトコンドリア機能低下とPDの関連が指摘されていたが、

ミトコンドリアに局在するミトコンドリア遺伝子の酸化修飾を受けた塩基の修復酵素群がPDで上昇していることを見出している。服部博士は、大学院時代に学んだ情報収集と結果を早く出すことの重要性を認識しており、その後の研究戦略におけるスタンスに繋がっている。

遺伝性PDの原因遺伝子CHCHD2とProsaposinの同定

服部博士は教授に就任する前から、アイデアを考案し実行することを大学院時代に身につけ、様々なプロジェクトを立ち上げて成果を挙げてきた。教授に就任してからも順天堂大学神経学講座をさらに発展させるべく遺伝子スクリーニングを柱にして研究を進めた。その結果、常染色体顕性遺伝性PDの原因遺伝子CHCHD2、Prosaposinを同定・単離することに成功した。

教室の研究力を高めるため、強力な臨床データを基に企業との共同研究講座設置を積極的に推進し、実に13講座の開設に至った。さらに、基礎研究者を採用し、臨床と基礎研究の両輪を進める体制を整えた。遺伝子の単離・同定にとどまらず、遺伝子産物の機能解析、遺伝子改変マウスモデルおよび遺伝子改変ショウジョウバエの解析を行い、臨床の教室としては臨床サンプルのみならず、遺伝子改変モデルも作出して病態解明を進めた。

バイオマーカーと生物学的ステージングに向けて

2014年に大型研究費であるAMED-CRESTにおいて「パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定」が採択されて以来、服部博士はパーキンソン病(PD)におけるバイオマーカーの研究に注力している。まず、ビリルビン代謝がPDで低下していることを発見し、さらにカフェイン代謝の低下も明らかにした。カフェイン代謝の低下は腸管からの吸収障害が関与していることを見出した。さらに、皮脂腺におけるRNAプロファイリングにより、ミトコンドリア電子伝達系の関与が明らかになった。また、¹²³I-MIBG(メタヨードベンジルグアニジン)の心筋への取り込み低下と甲状腺への取り込み低下に相関が認められ、便秘があるグループでより甲状腺への¹²³I-MIBGの取り込み低下が強いことを発見している。

近年、パーキンソン病はプリオン病と同様に α -シヌクレイン(α -Syn)の伝播によることが指摘されており、服部博士らも伝播モデルの再現および伝播能を持つ α -Synシードを血液中から検出することに成功した。PDの前駆症状とされるレム睡眠行動異常症でも血中 α -Synシード陽性症例が存在することがわかり、早期治療介入が可能となった。

疾患の進行段階を基に個人を共通の生物医学的特徴に基づいて分類するという概念は、1930年代の癌研究から始まり、癌のTNM(T:腫瘍、N:リンパ節、M:転移)分類システムがその代表格である。患者の症状を除外しているが、数十年にわたり予後の確立や治療プロトコルの指針として効果的であることが証明されている。血液中の生物学的マーカーである異常 α -Synシードの発見は、PDに対しても同様の疾患分類やステージングシステムを作成することへの関心を高めている。

以上、服部博士は遺伝子解析を基盤とした研究、さらに臨床医としても多くの患者を診察し、臨床医の視点からも研究を精力的に進め、パーキンソン病研究を世界的にリードし、国際的な舞台上で卓越した活動を続けている。

研究業績概要

「遺伝子解析を基盤としたパーキンソン病の発症機構解明」

概要

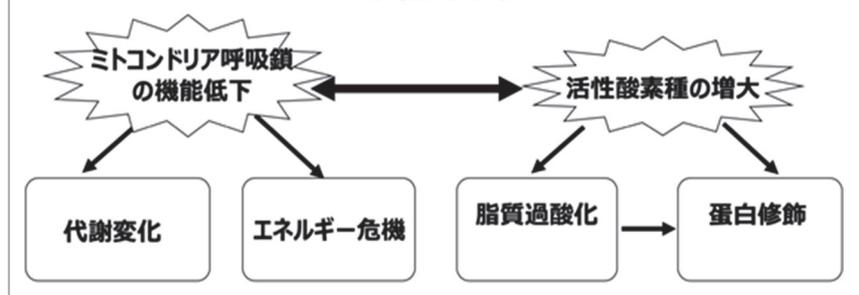
パーキンソン病(PD)は神経難病の一つであり、アルツハイマー病に次いで発症頻度の高い疾患である。近年、対症療法の治療開発の目覚ましいものがあるが、パーキンソニズムを代表とする運動症状のみならず認知症などの非運動症状の問題も Quality of Life において最重要課題となっており、発症機構の解明に加えて根本治療の開発や進行を遅くする disease modifying therapy (疾患修飾療法) の実現は喫緊の課題である。そのために病態解明は不可欠であり、単一遺伝子異常で PD を発症する遺伝性 PD 研究は、原因究明戦略として有効であり、完治が困難な PD の完治療法や進行阻止可能な疾患修飾療法の開発に遺伝性 PD 及び孤発型 PD の両面からアプローチすることが効果的であると考えられる。

孤発型 PD に関する研究

服部信孝博士は孤発型 PD の病態にミトコンドリアが関与しているという興味深い知見を世界に先駆けて見出し、学位を授与されている。学位論文は、PD の残存ドパミン神経細胞でミトコンドリア電子伝達系複合体 I のサブユニットが減少していることを組織学的に証明した(①Ann Neurol 1991)。また、脂質過酸化のマーカーである 4-Hydroxy-2-nonenal の修飾蛋白を認識する抗体で PD のドパミン神経細胞に脂質過酸化された蛋白が蓄積していることを発表した(②PNAS 1996)。本論文の Citation Index は 800 を

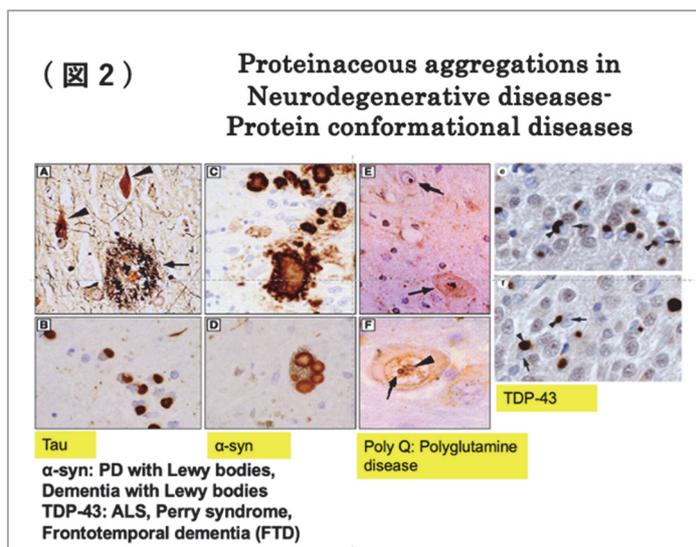
超えている(CI: 894, SCOPUS Aug27, 2024)。さらにはミトコンドリアマトリックスにあるミトコンドリア遺伝子の体細胞変異エラー、特に 8-オキソグアニン(8-oxoG)の蓄積を抑制する酵素である MTH1(③Ann Neurol 1999)、OGG1(④Acta Neuropathologica 2005)そして hMUTYH (⑤Acta Neuropathologica 2006) などが、PD で上昇していることを報告した。このように孤発型 PD の病態にミトコンドリア機能低下、ミトコンドリア DNA の修復機構や活性酸素種の増大が関与している可能性が考えられている(図1)。つまりミトコンドリア機能低下と酸化ストレスの関与が神経変性に重要な役割を果たしている。1997年以降、遺伝性 PD の原因遺伝子が 24 種類単離・同定され、遺伝性 PD の原因遺伝子 α -synuclein (PARK1)や LRRK2 (PARK8)が孤発型 PD の感受性遺伝子としても報告された(⑥Nat Genet 2009)。このことから、孤発型パーキンソン病(PD)の病態解明において、遺伝性 PD の病態を手掛かりとする手法が極めて有効であることは疑いようがない。

(図1) ミトコンドリアを中心とした神経細胞死のメカニズム



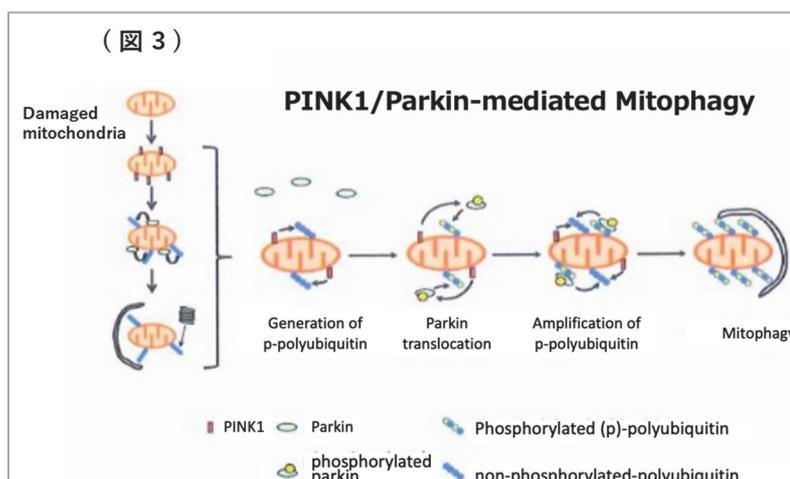
PD 遺伝子の発見と機能解析

1997 年以降遺伝性 PD 研究が隆盛を迎えることになるが、その原動力となったのが常染色体潜性(劣性)遺伝性若年性 PD (AR-JP : autosomal recessive juvenile parkinsonism, 日本で発見された神経変性疾患) の原因遺伝子 parkin の単離 (⑦Nature 1998) である。Parkin は若年性 PD の原因遺伝子としては最も頻度が高く、その発見は神経科学において世界を驚かせるに足る強いインパクトがあった。さらに服部博士らはその翻訳産物である parkin が蛋白分解系の構成要素であるユビキチン連結酵素 (E3) であることを証明した (⑧ Nature Genetics 2000)。図 2 に示すように多くの神経変性疾患では残存神経細胞やグリア細胞に蛋白の凝集体が検出されている。しかし AR-JP の脳にはユビキチン陽性の封入体(レヴィ小体)が観察されないことから、蛋白分解系の関与を想定した。そして、parkin がユビキチンリガーゼであるとする発見は、PD のみならず神経難病に広く観察される封入体の形成メカニズムに深く蛋白分解系が関与していることを示唆しており、神経変性のメカニズムに新たな一石を投じることとなった (⑨Lancet 2004)。parkin の発見以後、今日、神経変性疾患の発症機構に蛋白分解系が関与することが、世界的に共通の認識になってきた。さらに服部博士は、若年性 PD のもう一つの原因遺伝子 PINK1(プロテインキナーゼ)に遺伝子変異家系が存在していることを海外のグループと独立して見出した (⑩ Ann Neurol 2004)。その後の研究により、PINK1 が parkin の上流で作用し、PINK1 が parkin



やユビキチンのリン酸化を通して parkin の活性化に関与していること (⑪ PLoS Genet 2014a)、活性型 parkin は異常ミトコンドリアに移行して外膜タンパク質をユビキチン化すること (⑫ PLoS Genet 2014b)、そしてポリユビキチン化された異常ミトコンドリアは選択的なオートファジー(mitophagy)で分解除去されること等を明らかにした(図 3、⑬ J Cell Biol 2010; ⑭ Nat Commun 2012 他、論文多数)。即ち、PINK1 や Parkin が変異して異常ミトコンドリアを消去する品質管理が破綻すると PD が発症することが判明したのである。

これらの発見が嚆矢となり、その後服部博士は遺伝性 PD の遺伝子単離とその機能解析による PD 発症機構の解明を主体とする研究に



邁進してきた。具体的には遺伝性 PD に関わる成果として、レヴィ小体の主要構成成分である α -synuclein (α -Syn) の遺伝子(PARK1)コピーが正常の3倍ある duplication 家系(PARK4)を見出した (15)Ann Neurol 2006)。この発見は、 α -Syn の点変異が少ない中、他の遺伝子の解析結果からアジア人の変異型に欠失変異の頻度が高いことに着目し、欠失と遺伝子の挿入は共通メカニズムに基づくと考え「遺伝子コピーの多い multiplication 家系が少なからず我が国には存在する」とする作業仮説に基づいた成果であった。最近では、multiplication 家系の実に半分以上がアジア圏からの報告であることが明らかになり、本論文は PD における人種による遺伝子脆弱性の違いを示す先駆けとなった。その後、新たに α -Syn 新規変異 A53V (Neurobiol Aging, 2017)、V15A 変異 (Mov Disord 2022) や既報変異である A53T (Parkinsonism Relat Disord 2020) を報告している。また、O-結合型糖化 α -Syn の存在を見出し、 α -Syn 33Thr, 44Thr, 54Thr に NeuNAc2-3Galb1-3GalNAc1 が結合していることを質量分析法により見出している (16)Science 2001)。他方、新たな常染色体顕性(優性)遺伝性 PD の原因遺伝子として、CHCHD2 (PARK22)の単離・同定に成功し、その成果を Lancet Neurology に発表した (17)Lancet Neurol 2015)。CHCHD2 はミトコンドリアに局在しており、孤発型 PD でミトコンドリア機能低下が指摘されていた (前述) が、電子伝達系に参与する分子 CHCHD2 が遺伝性 PD の原因遺伝子であることを見出したことは、PINK1

と parkin に加えて、ミトコンドリアの異常と PD 発症機構を関連づける大きな発見となった (18)Nat Commun 2017)。さらに 2020 年に、PARK24 の原因遺伝子 Prosaposin (サポシン前駆体)の Saposin D ドメインに変異を持つ家系を見出した。即ち Prosaposin を持つ遺伝性 PD の 3 家系では、小胞体に Prosaposin が停滞することで小胞体ストレスによる神経変性が惹起されることを報告した (19)Brain 2020)。サポシンはリソソームでのスフィンゴ脂質の分解に必須のタンパク質で、その異常は小児期発症の神経型リソソーム病を引き起こすことが分かっている。また神経型リソソーム病の1つであるゴーシェ病の責任遺伝子グルコセレブロシダーゼ (GBA) の遺伝子変異は PD の最大の遺伝的リスクであり、日本人の場合オッズ比が 20 倍以上となることが報告されている。サポシン D に変異を持つ遺伝性 PD の発見は

表 パーキンソン病の原因遺伝子PARK1-24

	日本人家系の変異報告	染色体上の位置	遺伝子	遺伝形式	発表年
PARK1/4	○	4q22.1	SNCA/ α -synuclein	常顕/感受性	1997/2003
PARK2	○	6q25 2-27	parkin	常潜	1998
PARK3		2p13	unknown	常顕	-
PARK5		4q13	UCH-L1	常顕	1998
PARK6	○	1p36.12	PINK1	1998+A1:F25	2004
PARK7		1p36.23	DJ-1	常潜	2003
PARK8	○	12q12	LRRK2	常顕/感受性	2004
PARK9	○	1p36.13	ATP13A2	常潜	2006
PARK10		1p32	unknown	感受性	-
PARK11		2q37.1	GIGYF2	常顕	2008
PARK12		Xq21-q25	unknown	感受性	-
PARK13		2p13.1	HTRA2	常顕	2005
PARK14	○	22q13.1	PLA2G6	常潜	2009
PARK15		22q12.3	FBXO7	常潜	2009
PARK16		1q32	unknown	感受性	-
PARK17	○	16q11.2	VPS35	常顕	2011
PARK18		3q27.1	EIF4G1	常顕	2011
PARK19		1p31.3	DNAJC6	常潜	2012
PARK20		21q22.11	SYNJ1	常潜	2013
PARK21		3q22.1	DNAJC13	常顕	2014
PARK22	○	7p11.2	CHCHD2	常顕	2015
PARK23		15q22.2	VPS13C	常潜	2016
PARK24	○	10q22.1	PSAP/Prosaposin	常顕	2020

<備考>

常染色体顕性 (常染色体優性から表記変更) : 常顕

常染色体潜性 (常染色体劣性から表記変更) : 常潜

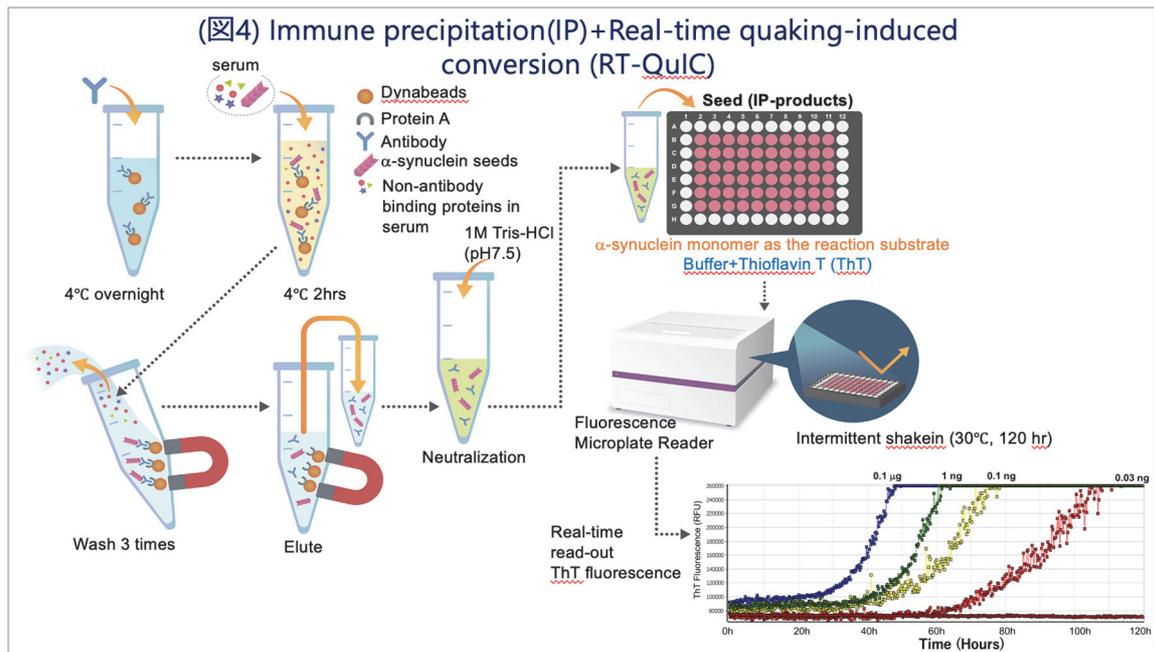
リソソームとの関連で重要な成果と言える。この成果は、Brain 誌の掲載発刊号のカバーを飾った。さらに脂質代謝異常に関係する PLA2G6 に変異を持つ遺伝性 PD (PARK14) について遺伝子改変ショウジョウバエを作出し、脂質膜の長鎖脂肪酸の含有量が低下することで α -synuclein が遊離しやすくなり凝集するメカニズムを見出した。この所見は餌にリノール酸を加えることで改善することを見出している(⑳PNAS 2019)。これは医食同源が可能なことを示すものとして国内外から注視されている。上表で示すように PARK1-24 が報告されているが、PARK2、22、24 (上表のオレンジ色の行の一で示された遺伝子)が服部博士らのチームが単離・同定したもので、3種の原因遺伝子を単離・同定したのは世界でも1グループのみであり、まさしく遺伝性 PD 研究のトップランナーと言える。

PD の臨床研究

服部博士は臨床医としての責任を自覚し、PD の創薬や新たなバイオマーカーの創出を目指している。疾患バイオマーカーの探索研究については、PD 患者におけるビリルビン代謝(㉑JNNP 2016)、カフェイン代謝(㉒Neurology 2018；㉓Mov Disord 2020)、ポリアミン代謝(㉔Ann Neurol 2019)の低下など着々と成果を挙げてきた。ポリアミン低下のみならず、その代謝産物であるアクロレインが PD 群で高値であることを示した。加えて培養細胞系での解析でアクロレインの添加によりリソソームが微小管中心形成に集合する作用があることを見出すと共にその詳細な機序を明らかにした(㉕EMBO J 2022)。さらに人工知能を使った皮脂腺内の RNA を用いて疾患特異的 RNA のパターンを見出した(㉖Sci Rep 2021)。また、¹²³I-MIBG (メタヨードベンジルグアニジン)の心筋への取り込み低下と甲状腺への取り込

み低下に相関が認められ、便秘があるグループでより甲状腺への ¹²³I-MIBG の取り込み低下が強いことを見出している(㉗Ann Neurol 2023)。

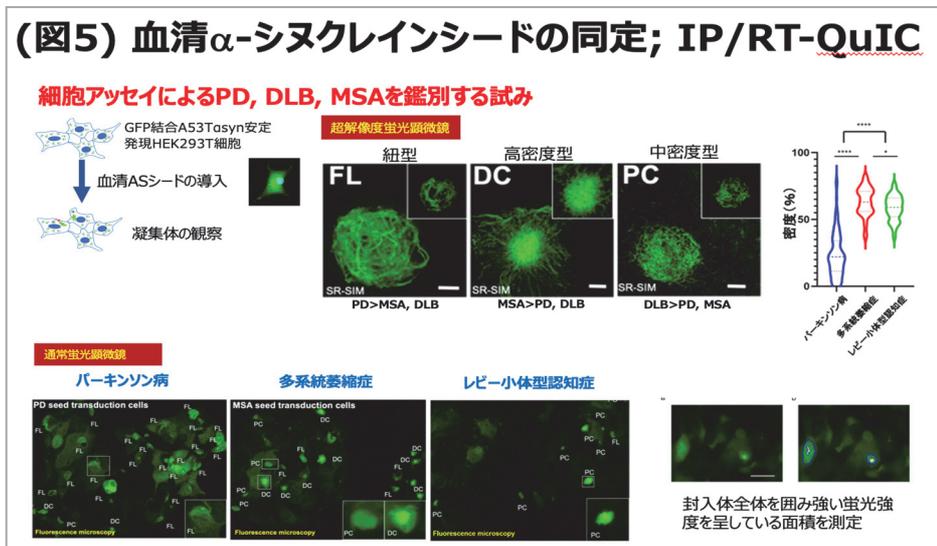
近年、パーキンソン病は、プリオン病と同様 α -Syn の伝播によることが指摘されており、服部博士らも伝播モデルの再現および α -Syn シードを血液中より検出することに成功している(㉘Acta Neuropathol Commun 2018, ㉙Nat Med 2023)。これまで異常 α -Syn は全身に沈着していることが分かっており、全身伝播のメカニズムは神経経路を介して沈着するとされているが、網膜や皮膚など神経経路だけでは説明できない。そこで血液を介した伝播メカニズムを作業仮説として考案し、微量に存在している異常 α -Syn シードを想定して、増幅法 (Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC))に免疫沈降法を加えることで血液中に異常 α -Syn シードが存在していることを世界で初めて証明した(㉚Nat Med 2023)。RT-QuIC は、少量の病原性シードを増幅するためにシーディング変換メカニズムを用いており、血液中のシードを検出するために血液から α -Syn シードを濃縮するための免疫沈降 (IP) を加えて微量に存在している α -Syn シードを半定量的に測定する方法である(図 4)。調製したプレートを蛍光プレートリーダーにセットし、30°Cで 120 時間、断続的に振盪を繰り返しながらインキュベートして、チオフラビンの発する蛍光度を測定することで間接的に α -Syn シード量を測定することが可能となる方法である。この方法で体中に存在する α -Syn シードの有無を調べることは、神経変性疾患の診断バイオマーカーとして有望であり、脳脊髄液などのさまざまな生体試料から α -Syn シードの有無を知ることができる。さらに、RT-QuIC 法によって増幅された α -Syn 線維の構造解析では、細胞ベースのアッセイで患者由来の α -Syn



シードによって誘導された凝集体の形態が、PD、Dementia with Lewy bodies (DLB)、そして Multiple system atrophy (MSA) で異なり、疾患鑑別に有効であることも発見している。PD では紐型を呈し、MSA では高密度型、そして DLB では中密度型を呈しており (図 5)、同じ α -Syn が蓄積するシヌクレイノパチーの有効な鑑別法になることが分かった。そしてこれまで PD と DLB では同じ範疇に入ると考えられていたが、 α -Syn シードの構造の違いから異なる疾患の可能性を指摘している。さらに重要な知見としては PD の前駆症状とされているレム睡眠行動異常症 (RBD) の患者由来 α -Syn シード構造が DLB と同じ中密度型を呈していることを明らかにしている。このことは PD を発症していない RBD の段階で、認知症を伴う DLB に罹患することを

予測できることになる。言い換えれば、前駆段階の早期でも発症や疾患タイプを予測できることになる。これまで臨床症状で診断してきた時代から、病的マーカーを検出することで生物学的バイオマーカーを用いたバイオリジカルステージの時代へと変遷することが期待される。

今後は疾患修飾療法の実現に向けて、細胞間伝播様式の機序、脳領域間伝播様式の機序を解明し、最終的ゴールとして臨床症状の進行抑制に繋がりたいと考えている。さらに MSA の病理では、 α -Syn 含む封入体が神経細胞ではなく



主にオリゴデンドログリア封入体である GCI (glial cytoplasmic inclusion) を特徴としているが、 α -Syn シードの違いが異なる封入体形成に繋がるのかは未解決であり、PD と MSA の α -Syn シードの違いの有無と伝播様式の相違点の有無を明らかにすることで対症療法すら存在しない MSA の疾患修飾療法の基盤を確立することを目指している。

服部博士は、病態解明だけでなく PD の新規治療開発にも注力している。例えばハイスループットのドラッグスクリーニングシステムを構築し、バイオマーカーの 1 つであるビリルビン代謝の低下をモニターするシステムとして、ウナギに観察されるビリルビンと反応して緑色蛍光を発する UnaG を用いて新規治療薬の探索を行っている。実際、既にウナギの色素をマーカー(Una-G)にビリルビンモデュレーターである化合物 BUP-1 を同定しており、この化合物によってロテノン (ミトコンドリア阻害剤) による神経細胞死 (PD の細胞モデル) が抑制されることを報告している (⑩ J Neurochem 2020)。

また、iPS を使った研究も推進しており、parkin 変異由来の中脳オルガノイドを樹立し、アストロサイトの機能低下が起こっていることを発見している。このことは parkin の神経細胞死に非自律性細胞死が関与している可能性を示唆している (⑪ npj Parkinson's Dis 2020)。また遺伝性 PD の iPS を樹立すると共に孤発型 PD の iPS バンクを構築して、これまで遺伝性 PD で、病態として想定されているミトコンドリア機能異常、リソソーム異常、酸化ストレス、蛋白分解系の関与について、iPS 由来ドパミン神経細胞を用いて各々の経路の関与を解析している。さらに PD 患者から得られる臨床データを基盤としたアプローチも進

めており、特に頭部 MRI 画像を用いた解析も行っている (⑫ Parkinsonism Relat Disord 2021)。臨床からのアプローチにも重点を置いた研究も展開しており、人工知能の導入により顔認証で PD と対象者を鑑別するシステムの構築を目指している。このシステムはアルツハイマー病にも臨床応用されており、短い時間で認知症の有無を判断できるシステムの構築を目指している。

PD 発症機序解明研究における服部博士の研究業績の位置づけ

1997 年に『Science』誌に発表された研究により、 α -Syn 遺伝子のミス変異症例と α -Syn 蛋白がレヴィ小体の主要構成成分であることが示され、一気に遺伝性パーキンソン病(PD) の遺伝子産物と孤発型 PD の病態関連が急速に注目を集めるようになった。それ以来、遺伝性 PD 研究が孤発型 PD の病態解明にとって最も効率的な戦略と考えられている。これまでに遺伝性 PD から PARK1-24 までの遺伝子座および原因遺伝子が同定されており、特に PARK2 (parkin)、PARK22 (CHCHD2)、PARK24 (Prosaposin) は服部博士らによって単離・同定されたものである。このように 3 種類の原因遺伝子を発見したのは、世界でも服部博士の研究室のみである。

さらに、PARK1/4 (α -synuclein)、PARK6 (PINK1)、PARK8 (LRRK2)、PARK14 (PLA2G6) など他の PD 遺伝子産物についても変異スクリーニングや機能解析に取り組んできた。現在、世界中で遺伝性 PD 研究の重要性が注目されており、 α -Syn はレヴィ小体、parkin と PINK1 は蛋白分解系の関与と孤発型 PD の発症機構解明に重要なヒントを与えている。さらに、PLA2G6 による遺伝性 PD が

脂質代謝異常に関与し、CHCHD2 はミトコンドリア電子伝達系に関わり、PSAP はリソソームネットワークに関与していることが明らかになっている。

服部博士の研究は、遺伝性パーキンソン病 (PD) と孤発型 PD の病態解明において極めて重要な役割を果たしており、その功績は神経科学の発展に大きく寄与している。博士は、遺伝性 PD の遺伝子変異スクリーニングおよび遺伝子産物の機能解析を精力的に進め、数々の成果を挙げている。このように、服部博士は世界的に見ても PD 遺伝子研究の第一人者とみなされており、これらの PD 遺伝子群に関する研究は、当該分野をブレイクスルーさせるものとして高く評価されている。事実、博士の発表論文は何れも高い引用回数を獲得しており、特に parkin の遺伝子単離および機能解析の論文は、それぞれ Nature 誌 (1998 年)、Nature Genetics 誌 (2000 年) に発表され、その被引用回数も現在までそれぞれ 5,671 回と 2,361 回 (Google Scholar) と驚異的な数値を示している。そして 2018 年には、博士が主催して「The 20th Anniversary of Parkin Discovery - to the Past, the Present, and the Future」と題したシンポジウムを日本で開催している。

上記のように、遺伝性 PD の研究は孤発型 PD の病態解明のために重要な知見を提供してきたと言える。このコンセプトに基づき、家族性 PD の遺伝子スクリーニングおよび遺伝子産物の機能解析を幅広い視点で推進しつつ、PD 患者の多くを占める孤発型 PD の病態機構解明を大きなゴールとして目指している。2020 年に発表された Newsweek 誌において、服部博士が主宰する順天堂大学脳神経内科は、脳神経内科部門で世界 10 位 (国内 1 位) にランクされており、当研究室の臨

床研究および基礎研究の高い評価の証左と言える。

これまでに服部信孝博士は、ベルツ賞 1 等賞、文部科学大臣賞、日本神経学会賞、日本神経学会榎林賞、高被引用論文を評価する Thomson Scientific Front Award、さらに 2024 年には時実利彦記念賞を受賞している。博士の業績は、英文論文数 1,114 報、総引用回数 46,474、h-index も 89 を示しており (SCOPUS, 2024 年 8 月時点)、これらの数値は服部博士が世界におけるパーキンソン病 (PD) 研究のトップランナーであることを強く印象づけるものである。

また、バイオマーカー研究においても、カフェイン、ポリアミン、皮脂腺由来 RNA といった臨床応用可能なマーカーを見出し、高い評価を得ている。さらに、血液中に存在する異常 α -Syn シードの発見は、世界中に大きなインパクトを与えている。疾患の進行段階を基に個人を共通の生物医学的特徴に基づいて分類するという概念は、1930 年代の癌研究から始まり、臨床研究や医療実践において重要なツールとなっている。癌における TNM (T:腫瘍、N:リンパ節、M:転移) 分類システムは、主に解剖学および生物学的特徴に基づいており、患者の症状を除外しているが、数十年にわたり予後の確立や治療プロトコルの指針として効果的であることが証明されている。血液中の生物学的マーカーである異常 α -Syn シードの発見は、PD に対しても同様の疾患分類やステージングシステムを作成することへの関心を高めている (③Nat Rev Neurol 2024)。

さらに、服部博士は血液中に存在する異常 α -Syn シードを選択的に取り除く方法として血漿交換療法を考案し、現在多系統萎縮症 (MSA) 患者を対象に探索研究を進めており、一定の治

療効果を得ている。また、疾患特異的異常 α -Syn シードに対する抗体を作製し、進行阻止を目指した疾患修飾療法としての抗体療法の臨床応用を目指している。さらに、デジタルトランスフォーメーション (DX) や人工知能 (AI) のパーキンソン病 (PD) 臨床研究や診療現場への応用など、幅広い視野で研究を推進している。服部博士は、2018 年に発表されたパーキンソン病 (PD) 研究において、「The 100 Most Cited Articles」に 4 論文がランクインするという偉業を達成している。この卓越した業績を反映し、2022 年にマドリードで開催された最大規模の国際学会組織である International Congress Parkinson's Disease and Movement Disorders[®] において、優れた基礎研究の成果を上げた功労者に贈られる C. David Marsden Lecture Award を受賞した。また、2023 年には同学会より名誉会員に選出されており、これは日本人として 3 人目の快挙である。

「おわりに」

服部博士は、現在も臨床医として多くの PD 患者を診察し、臨床の現場から生まれる臨床カルクエスチョンに対する回答を得るために基礎的な研究を推進している。また、様々な視点から病態解明に向けた臨床研究も進めており、バイオレットライトを用いた幻覚軽減治療やデジタルボールペンを活用した PD および PD 関連疾患の鑑別法など、多岐にわたる研究を展開している。さらに、4 つ目の新規遺伝性 PD の原因遺伝子の単離にも成功しており、IP/RT-QuIC による診断バイオマーカーの技術改良を進め、保険収載を視野に入れている。PD における免疫学的関与についても精力的に研究を進め、「PD は自己免疫性疾患か？」という問いに対する回答を得るべく努力している。

このように、服部博士の学術的功績は誠に顕著であり、特に神経科学領域の発展への寄与は計り知れないものである。

関連論文抜粋

総論総数: 1,150 論文、 Total CI: 46,474、 h-index: 89 (SCOPUS, Aug 27, 2024)

1. Hattori, N, Tanaka, M, Ozawa, T, and Mizuno, Y.: Immunohistochemical studies on Complex-I Complex-II Complex-III and Complex-IV of mitochondria in Parkinsons-disease. *Ann Neurol.*, 30;563-571, 1991.
2. Yoritaka, A, Hattori, N, Uchida, K, Tanaka, M, Stadtman, ER, and Mizuno, Y.: Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 93;2696- 2701, 1996.
3. Shimura-Miura, H, Hattori, N, Kang, D, Miyako, K, Nakabeppu, Y, and Mizuno, Y.: Increased 8-oxo-dGTPase in the mitochondria of substantia nigral neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol.*, 46;920-4, 1999.
4. Fukae, J, Takanashi, M, Kubo, S, Nishioka, K, Nakabeppu, Y, Mori, H, Mizuno, Y, and Hattori, N.: Expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol.*, 109;256-62, 2005
5. Arai, T, Fukae, J, Hatano, T, Kubo, S, Ohtsubo, T, Nakabeppu, Y, Mori, H, Mizuno, Y, and Hattori, N.: Up-regulation of hMUTYH, a DNA repair enzyme, in the mitochondria of substantia nigra in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 112;139-45, 2006
6. 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, Hattori, N, Murata, M, Nakamura, Y, and Toda, T.: Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet.*, 41;1303-7, 2009.
7. Kitada, T, Asakawa, S, Hattori, N, Matsumine, H, Yamamura, Y, Minoshima, S, Yokochi, M, Mizuno, Y, and Shimizu, N.: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism, *Nature*, 392;605-608, 1998.
8. Shimura, H, Hattori, N, Kubo, S, Mizuno, Y, Asakawa, S, Minoshima, S, Shimizu, N, Iwai, K, Chiba, T, Tanaka, K, and Suzuki, T.: Familial Parkinson disease gene product parkin is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet.*, 25;302-305, 2000.
9. Hattori, N, and Mizuno, Y.: Pathogenetic mechanisms of parkin in Parkinson's disease. *Lancet*, 364;722-4, 2004.
10. Hatano, Y, Li, Y, Sato, K, Asakawa, S, Yamamura, Y, Tomiyama, H, Yoshino, H, Asahina, M, Kobayashi, S, Hassin-Baer, S, Lu, CS, Ng, AR, Rosales, RL, Shimizu, N, Toda, T, Mizuno, Y, and Hattori, N. Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol.*, 56;424-7, 2004
11. Shiba-Fukushima, K, Inoshita, T, Hattori, N, and Imai, Y.: PINK1-mediated phosphorylation of Parkin boosts Parkin activity in *Drosophila*. *PLoS Genet.*, 10;e1004391. 2014
12. Shiba-Fukushima, K, Arano, T, Matsumoto, G, Inoshita, T, Yoshida, S, Ishihama, Y, Ryu, KY, Nukina, N, Hattori, N, and Imai, Y.: Phosphorylation of mitochondrial polyubiquitin by PINK1 promotes Parkin mitochondrial tethering. *PLoS Genet.*, 10;e1004861, 2014
13. Matsuda, N, Sato, S, Shiba, K, Okatsu, K, Saisho, K, Gautier, CA, Sou, Y-S, Saiki, S, Kawajiri, S, Sato, F, Kimura, M, Komatsu, M, Hattori, N, and Tanaka, K.: PINK1 stabilized by

- mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol.*, 189;211-221, 2010.
14. Okatsu, K, Oka, T, Iguchi, M, Imamura, K, Kosako, H, Tani, N, Kimura, M, Go, E, Koyano, F, Funayama, M, Shiba-Fukushima, K, Sato, S, Shimizu, H, Fukunaga, Y, Taniguchi, H, Komatsu, M, Hattori, N, Mihara, K, Tanaka, K, and Matsuda, N: PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria, *Nat Commun.*, 3;1016, 2012.
 15. Nishioka, K, Hayashi, S, Farrer, MJ, Singleton, AB, Yoshino, H, Imai, H, Kitami, T, Sato, K, Kuroda, R, Tomiyama, H, Mizoguchi, K, Murata, M, Toda, T, Imoto, I, Inazawa J, Mizuno, Y, and Hattori, N.: Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 59;298-309, 2006.
 16. Shimura, H, Schlossmacher, MG, Hattori, N, Frosch, MP, Trockenbacher, A, Schneider, R, Mizuno, Y, Kosik, KS, and Selkoe, DJ.: Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: Implications for Parkinson's disease. *Science*, 293;263-269, 2001.
 17. Funayama, M, Ohe, K, Amo, T, Furuya, N, Yamaguchi, J, Saiki, S, Li, Y, Ogaki, K, Ando, M, Yoshino, H, Tomiyama, H, Nishioka, K, Hasegawa, K, Saiki, H, Satake, W, Mogushi, K, Sasaki, R, Kokubo, Y, Kuzuhara, S, Toda, T, Mizuno, Y, Uchiyama, Y, Ohno, K, and Hattori, N.: CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol.*, 14;274-282, 2015.
 18. Meng, H, Yamashita, C, Shiba-Fukushima, K, Inoshita, T, Funayama, M, Sato, S, Hatta, T, Natsume, T, Umitsu, M, Takagi, J, Imai, Y., and Hattori N.: Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial crista structure and destabilizes cytochrome c. *Nat Commun.*, 8;15500, 2017.
 19. Oji, Y, Hatano, T, Ueno, SI, Funayama, M, Ishikawa, KI, Okuzumi, A, Noda, S, Sato, S, Satake, W, Toda, T, Li, Y, Hino-Takai, T, Kakuta, S, Tsunemi, T, Yoshino, H, Nishioka, K, Hattori, T, Mizutani, Y, Mutoh, T, Yokochi, F, Ichinose, Y, Koh, K, Shindo, K, Takiyama, Y, Hamaguchi, T, Yamada, M, Farrer, MJ, Uchiyama, Y, Akamatsu, W, Wu, YR, Matsuda, J, and Hattori, N.: Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain*, 143;1190-1205, 2020.
 20. Mori, A, Hatano, T, Inoshita, T, Shiba-Fukushima, K, Koinuma, T, Meng, H, Kubo, SI, Spratt, S, Cui, C, Yamashita, C, Miki, Y, Yamamoto, K, Hirabayashi, T, Murakami, M, Takahashi, Y, Shindou, H, Nonaka, T, Hasegawa, M, Okuzumi, A, Imai, Y, and Hattori N: Parkinson's disease-associated iPLA2-VIA/PLA2G6 regulates neuronal functions and α -synuclein stability through membrane remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 116;20689-20699, 2019.
 21. Hatano, T, Saiki, S, Okuzumi, A, Mohney, RP, and Hattori, N.: Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 87;295-301, 2016
 22. Fujimaki, M, Saiki, S, Li, Y, Kaga, N, Taka, H, Hatano, T, Ishikawa, KI, Oji, Y, Mori, A, Okuzumi, A, Koinuma, T, Ueno, SI, Imamichi, Y, Ueno, T, Miura, Y, Funayama, M, and Hattori, N.: Serum caffeine and metabolites are reliable biomarkers of early Parkinson disease. *Neurology*, 90;e404-e411, 2018
 23. Takeshige-Amano, H, Saiki, S, Fujimaki, M, Ueno, SI, Li, Y, Hatano, T, Ishikawa, KI, Oji, Y, Mori, A, Okuzumi, A, Tsunemi, T, Daida, K, Ishiguro, Y, Imamichi, Y, Nanmo H, Nojiri, S, Funayama, M, and Hattori, N.: Shared Metabolic Profile of Caffeine in Parkinsonian Disorders. *Mov Disord.*, 35;1438-1447, 2020

24. Saiki, S, Sasazawa, Y, Fujimaki, M, Kamagata, K, Kaga, N, Taka, H, Li, Y, Souma, S, Hatano, T, Imamichi, Y, Furuya, N, Mori, A, Oji, Y, Ueno, SI, Nojiri, S, Miura, Y, Ueno, T, Funayama, M, Aoki, S, and Hattori, N.: A metabolic profile of polyamines in parkinson disease: A promising biomarker. *Ann Neurol.*, 86;251-263, 2019
25. Sasazawa, Y, Souma, S, Furuya, N, Miura, Y, Kazuno, S, Kakuta, S, Suzuki, A, Hashimoto, R, Hirawake-Mogi, H, Date, Y, Imoto, M, Ueno, T, Kataura, T, Korolchuk, VI, Tsunemi, T, Hattori, N, and Saiki, S: Oxidative stress-induced phosphorylation of JIP4 regulates lysosomal positioning in coordination with TRPML1 and ALG2. *EMBO J.*, 41;e111476, 2022.
26. Uehara, Y, Ueno, SI, Amano-Takeshige, H, Suzuki, S, Imamichi, Y, Fujimaki, M, Ota, N, Murase, T, Inoue, T, Saiki, S, and Hattori, N.: Non-invasive diagnostic tool for Parkinson's disease by sebum RNA profile with machine learning. *Sci Rep.*, 11;18550, 2021
27. Miyamoto, K, Saiki, S, Matsumoto, H, Suzuki, A, Yamashita, Y, Iseki, T, Ueno, SI, Shiina, K, Kataura, T, Kamagata, K, Imamichi, Y, Sasazawa, Y, Fujimaki, M, Akamatsu, W, and Hattori, N.: Systemic Metabolic Alteration Dependent on the Thyroid-Liver Axis in Early PD. *Ann Neurol.*, 93;303-316, 2023
28. Okuzumi, A, Kurosawa, M, Hatano, T, Takanashi, M, Nojiri, S, Fukuhara, T, Yamanaka, T, Miyazaki, H, Yoshinaga, S, Furukawa, Y, Shimogori, T, Hattori, N., and Nukina, N.: Rapid dissemination of alpha-synuclein seeds through neural circuits in an in-vivo prion-like seeding experiment. *Acta Neuropathol Commun.*, 6;96, 2018.
29. Okuzumi, A, Hatano, T, Matsumoto, G, Nojiri, S, Ueno, S -I, Imamichi-Tatano, Y, Kimura, H, Kakuta, S, Kondo, A, Fukuhara, T, Li, Y, Funayama, M, Saiki, S, Taniguchi, D, Tsunemi, T, McIntyre, D, Gérardy, J-J, Mittelbronn, M, Kruger, R, Uchiyama, Y, Nukina, N, and Hattori, N: Propagative α -synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies. *Nat Med.*, 29;1448-1455, 2023.
30. Kataura, T, Saiki, S, Ishikawa, KI, Akamatsu, W, Sasazawa, Y, Hattori, N, and Imoto, M.: BRUP-1, an intracellular bilirubin modulator, exerts neuroprotective activity in a cellular Parkinson's disease model. *J Neurochem.*, 155;81-97, 2020
31. Kano, M, Takanashi, M, Oyama, G, Yoritaka, A, Hatano, T, Shiba-Fukushima, K, Nagai, M, Nishiyama, K, Hasegawa, K, Inoshita, T, Ishikawa, KI, Akamatsu, W, Imai, Y, Bolognin, S, Schwamborn, JC, and Hattori, N.: Reduced astrocytic reactivity in human brains and midbrain organoids with PRKN mutations. *npj Parkinson's Dis.*, 6;33, 2020
32. Ogawa, T, Hatano, T, Kamagata, K, Andica, C, Takeshige-Amano, H, Uchida, W, Saito, Y, Shimo, Y, Oyama, G, Umemura, A, Iwamuro, H, Ito, M, Hori, M, Aoki, S, and Hattori, N.: White matter alterations in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord.*, 90;8-14, 2021
33. Hattori, N: Towards the era of biological biomarkers for Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.*, 20; 317-318, 2024

本研究業績には引用していないその他の主要論文

34. Ide, T, Tsutsui, H, Kinugawa, S, Utsumi, H, Kang, D, Hattori, N, Uchida, K, Arimura, Ki, Egashira, K, and Takeshita, A.: Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circ Res.* 1999 Aug 20;85(4):357-63.

35. Imai, Y, Soda, M, Inoue, H, Hattori, N, Mizuno, Y, and Takahashi, R.: An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell*, 105;891-902, 2001
36. Tanaka, M, Cabrera, VM, González, AM, Larruga, JM, Takeyasu, T, Fuku, N, Guo, LJ, Hirose, R, Fujita, Y, Kurata, M, Shinoda, K, Umetsu, K, Yamada, Y, Oshida, Y, Sato, Y, Hattori, N, Mizuno, Y, Arai, Y, Hirose, N, Ohta, S, Ogawa, O, Tanaka, Y, Kawamori, R, Shamoto-Nagai, M, Maruyama, W, Shimokata, H, Suzuki, R, and Shimodaira, H.: Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan. *Genome Res.*, 14;1832-50, 2004
37. Yoshino, H, Tomiyama, H, Tachibana, N, Ogaki, K, Li, Y, Funayama, M, Hashimoto, T, Takashima, S, and Hattori, N.: Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology*, 75;1356-61, 2010
38. Sato, S, Chiba, T, Sakata, E, Kato, K, Mizuno, Y, Hattori, N, and Tanaka, K.: 14-3-3eta is a novel regulator of parkin ubiquitin ligase. *EMBO. J.*, 25;211-21, 2006
39. Hatano, T, Kubo, S, Imai, S, Maeda, M, Ishikawa, K, Mizuno, Y, and Hattori, N.: Leucine-rich repeat kinase 2 associates with lipid rafts. *Hum Mol Genet.*, 16;678-90, 2007
40. Ihara, M, Yamasaki, N, Hagiwara, A, Tanigaki, A, Kitano, A, Hikawa, R, Tomimoto, H, Noda, M, Takanashi, M, Mori, H, Hattori, N, Miyakawa, T, and 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
41. Mitsui, J, Mizuta, I, Toyoda, A, Ashida, R, Takahashi, Y, Goto, J, Fukuda, Y, Date, H, Iwata, A, Yamamoto, M, Hattori, N, Murata, M, Toda, T, and Tsuji, S.: Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol.*, 66;571-6, 2009
42. Nisipeanu, P, Inzelberg, R, Abo, Mouch, S, Carasso, RL, Blumen, SC., Zhang, J, Matsumine, H, Hattori, N, and Mizuno, Y.: Parkin gene causing benign autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Neurology*, 56;1573-5, 2001
43. Li, Y, Tomiyama, H, Sato, K, Hatano, Y, Yoshino, H, Atsumi, M, Kitaguchi, M, Sasaki, S, Kawaguchi, S, Miyajima, H, Toda, T, Mizuno, Y, and Hattori, N.: Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology*, 64;1955-7, 2005
44. Lim, SY, Tan, AH, Ahmad-Annuar, A, Klein, C, Tan, LCS, Rosales, RL, Bhidayasiri, R, Wu, YR, Shang, HF, Evans, AH, Pal, PK, Hattori, N, Tan, CT, Jeon, B, Tan, EK, and Lang, AE.: Parkinson's disease in the Western Pacific Region. *Lancet Neurol.*, 18;865-879, 2019
45. Kataura, T, Tashiro, E, Nishikawa, S, Shibahara, K, Muraoka, Y, Miura, M, Sakai, S, Katoh, N, Totsuka, M, Onodera, M, Shin-Ya, K, Miyamoto, K, Sasazawa, Y, Hattori, N, Saiki, S, and Imoto, M.: A chemical genomics-aggrephagy integrated method studying functional analysis of autophagy inducers. *Autophagy*, 17;1856-1872, 2021
46. Furuya, N, Ikeda, S, Sato, S, Soma, S, Ezaki, J, Oliva Trejo, JA, Takeda-Ezaki, M, Fujimura, T, Arikawa-Hirasawa, E, Tada, N, Komatsu, M, Tanaka, K, Kominami, E, Hattori, N, and 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
47. Miyazaki, H, Oyama, F, Inoue, R, Aosaki, T, Abe, T, Kiyonari, H, Kino, Y, Kurosawa, M, Shimizu, J, Ogiwara, I, Yamakawa, K, Koshimizu, Y, Fujiyama, F, Kaneko, T, Shimizu, H, Nagatomo, K, Yamada, K, Shimogori, T, Hattori, N, Miura, M, and Nukina, N.: Singular localization of sodium channel β 4 subunit in unmyelinated fibres and its role in the striatum. *Nat Commun.*, 5;5525, 2014

48. Kawajiri, S, Saiki, S, Sato, S, and Hattori, N.: Genetic mutations and functions of PINK1. *Trends Pharmacol Sci.*, 32;573-80, 2011
49. Ren, Q, Ma, M, Yang, J, Nonaka, R, Yamaguchi, A, Ishikawa, KI, Kobayashi, K, Murayama, S, Hwang, SH, Saiki, S, Akamatsu, W, Hattori, N., Hammock, BD, and Hashimoto, K.: Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 115;E5815-E5823, 2018
50. Taniguchi, D, Hatano, T, Kamagata, K, Okuzumi, A, Oji, Y, Mori, A, Hori, M, Aoki, S, and Hattori, N.: Neuromelanin imaging and midbrain volumetry in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 33;1488-1492, 2018
51. Saiki, S, Sasazawa, Y, Imamichi, Y, Kawajiri, S, Fujimaki, T, Tanida, I, Kobayashi, H, Sato, F, Sato, S, Ishikawa, K, Imoto, M, and Hattori, N.: Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy*, 7;176-87, 2011
52. Ogaki, K, Li, Y, Atsuta, N, Tomiyama, H, Funayama, M, Watanabe, H, Nakamura, R, Yoshino, H, Yato, S, Tamura, A, Naito, Y, Taniguchi, A, Fujita, K, Izumi, Y, Kaji, R, Hattori, N., and Sobue, G: Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS).: Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging*, 33;2527.e11-6, 2012
53. Hira, K, Ueno, Y, Tanaka, R, Miyamoto, N, Yamashiro, K, Inaba, T, Urabe, T, Okano, H, and Hattori, N.: Astrocyte-Derived Exosomes Treated with a Semaphorin 3A Inhibitor Enhance Stroke Recovery via Prostaglandin D₂ Synthase. *Stroke*, 49;2483-2494, 2018
54. Matsumoto, G, Shimogori, T, Hattori, N., and Nukina, N.: TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation. *Hum Mol Genet.*, 24;4429-42, 2015
55. Tsunemi, T, Perez-Rosello, T, Ishiguro, Y, Yoroisaka, A, Jeon, S, Hamada, K, Rammonhan, M, Wong, YC, Xie, Z, Akamatsu, W, Mazzulli, JR, Surmeier, DJ, Hattori, N., and Krainc, D.: Increased Lysosomal Exocytosis Induced by Lysosomal Ca²⁺ Channel Agonists Protects Human Dopaminergic Neurons from α -Synuclein Toxicity. *J Neurosci.*, 39;5760-5772, 2019
56. Ross, OA, Soto-Ortolaza, AI, Heckman, MG, Aasly, JO, Abahuni, N, Annesi, G, Bacon, JA, Bardiën, S, Bozi, M, Brice, A, Brighina, L, Van Broeckhoven, C, Carr, J, Chartier-Harlin, MC, Dardiotis, E, Dickson, DW, Diehl, NN, Elbaz, A, Ferrarese, C, Ferraris, A,,Fiske, B, Gibson, JM, Gibson, R, Hadjigeorgiou, GM, Hattori, N., Ioannidis, JP,,Jasinska-Myga, B, Jeon, BS, Kim, YJ, Klein, C, Kruger, R, Kyratzi, E, Lesage, S, Lin,CH, Lynch, T, Maraganore, DM, Mellick, GD, Mutez, E, Nilsson, C, Opala, G, Park, SS, Puschmann, A, Quattrone, A, Sharma, M, Silburn, PA, Sohn, YH, Stefanis, L, Tadic, V, Theuns, J, Tomiyama, H, Uitti, RJ, Valente, EM, van de Loo, S, Vassilatis, DK, Vilariño-Güell, C, White LR, Wirdefeldt, K, Wszolek ZK, Wu, RM, and Farrer, MJ; Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium.: Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.*, 10;898-908, 2011
57. Yoritaka, A, Takanashi, M, Hirayama, M, Nakahara, T, Ohta, S, and Hattori, N.: Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord.*, 28;836-9, 2013
58. Inoshita, T, Arano, T, Hosaka, Y, Meng, H, Umezaki, Y, Kosugi, S, Morimoto, T, KoikeM, Chang, HY, Imai, Y, and Hattori, N.: Vps35 in cooperation with LRRK2 regulates synaptic vesicle endocytosis through the endosomal pathway in *Drosophila*. *Hum Mol Genet.* 26;2933-2948, 2017

59. Shen, Q, Yamano, K, Head, BP, Kawajiri, S, Cheung, JT, Wang, C, Cho, JH, Hattori, N, Youle, RJ, and van der Blik, AM.: Mutations in Fis1 disrupt orderly disposal of defective mitochondria. *Mol Biol Cell.*, 25;145-59, 2014
60. Yoshino, H, Hirano, M, Stoessl, AJ, Imamichi, Y, Ikeda, A, Li, Y, Funayama, M, Yamada, I, Nakamura, Y, Sossi, V, Farrer, MJ, Nishioka, K, and Hattori, N.: Homozygous alpha-synuclein p.A53V in familial Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.*, 57;248.e7-248.e12, 2017
61. Imaizumi, Y, Okada, Y, Akamatsu, W, Koike, M, Kuzumaki, N, Hayakawa, H, Nihira, T, Kobayashi, T, Ohyama, M, Sato, S, Takanashi, M, Funayama, M, Hirayama, A, Soga, T, Hishiki, T, Suematsu, M, Yagi, T, Ito, D, Kosakai, A, Hayashi, K, Shouji, M, Nakanishi, A, Suzuki, N, Mizuno, Y, Mizushima, N, Amagai, M, Uchiyama, Y, Mochizuki, H, Hattori, N, and Okano, H.: Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and α -synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. *Mol Brain*, 5;35, 2012
62. Yamashiro, K, Tanaka, R, Urabe, T, Ueno, Y, Yamashiro, Y, Nomoto, K, Takahashi, T, Tsuji, H, Asahara, T, and Hattori, N.: Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One*, 12;e0171521, 2017
63. Kamagata, K, Motoi, Y, Hori, M, Suzuki, M, Nakanishi, A, Shimoji, K, Kyougoku, S, Kuwatsuru, R, Sasai, K, Abe, O, Mizuno, Y, Aoki, S, and Hattori, N.: Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI. *J Magn. Reson. Imaging*, 33;803-7, 2011
64. Ogawa, T, Hatano, T, Kamagata, K, Andica, C, Takeshige-Amano, H, Uchida, W, Kamiyama, D, Shimo, Y, Oyama, G, Umemura, A, Iwamuro, H, Ito, M, Hori, M, Aoki, S, and Hattori, N.: White matter and nigral alterations in multiple system atrophy-parkinsonian type. *npj Parkinson's Dis.*, 7;96, 2021
65. Andica, C, Kamagata, K, Saito, Y, Uchida, W, Fujita, S, Hagiwara, A, Akashi, T, Wada, A, Ogawa, T, Hatano, T, Hattori, N, and Aoki, S.: Fiber-specific white matter alterations in early-stage tremor-dominant Parkinson's disease. *npj Parkinson's Dis.*, 7;51, 2021
66. Cossu, D, Yokoyama, K, Sechi, LA, and Hattori, N.: Potential of PINK1 and PARKIN Proteins as Biomarkers for Active Multiple Sclerosis: A Japanese Cohort Study. *Front Immunol.*, 12;681386, 2021
67. Tezuka, T, Taniguchi, D, Sano, M, Shimada, T, Oji, Y, Tsunemi, T, Ikeda, A, Li, Y, Yoshino, H, Ogata, J, Shiba-Fukushima, K, Funayama, M, Nishioka, K, Imai, Y, and Hattori, N.: Pathophysiological evaluation of the LRRK2 G2385R risk variant for Parkinson's disease. *npj Parkinson's Dis.*, 8;97, 2022
68. Daida, K, Shimonaka, S, Shiba-Fukushima, K, Ogata, J, Yoshino, H, Okuzumi, A, Hatano, T, Motoi, Y, Hirunagi, T, Katsuno, M, Shindou, H, Funayama, M, Nishioka, K, Hattori, N, and Imai, Y.: α -Synuclein V15A Variant in Familial Parkinson's Disease Exhibits a Weaker Lipid-Binding Property. *Mov Disord.*, 37;2075-2085, 2022