

<特集「神経変性疾患のトピックス」>

パーキンソン病における α -シヌクレインを介した 神経変性メカニズムについて

田口 勝敏, 田中 雅樹*

京都市立医科大学大学院医学研究科生体構造科学

Mechanism of Neurodegeneration in Parkinson's Disease Via Pathophysiological Property of α -synuclein

Katsutoshi Taguchi and Masaki Tanaka*

Department of Anatomy and Neurobiology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

α -シヌクレイン (α Syn) はパーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症に特徴的な病理所見であるレビー小体の主要構成分子であり、遺伝子のミスセンス変異や重複が家族性PDを引き起こすことから、その発症メカニズムに深く関与すると考えられている。レビー小体の形成領域は病期の進行に伴って下部脳幹から大脳皮質へと上行性に拡大する。近年、神経変性とその領域拡大の分子の基盤と考えられている α Syn 重合核 (Seed) のプリオン様神経細胞間伝播に関する実験的検証が進み、そのメカニズムに関する知見が蓄積されてきた。本稿では、 α Syn の内在性発現プロファイルと神経変性 (PD 病理) の連関、そして Seed の神経細胞間伝播による変性領域拡大の分子メカニズムに焦点を定め、最近の研究報告を基にこれらについて概説する。更に、今後の展望を通して、解明しなければならない課題を明確にすると共に、新しい神経保護ストラテジー構築への応用についても論じたい。

キーワード: α -シヌクレイン, レビー小体, プリオン様神経細胞間伝播, シード, オリゴマー。

Abstract

α -Synuclein (α Syn) is one of major constituents of Lewy bodies (LB) and Lewy neurites (LN), which are well-known pathological hallmarks of α -synucleinopathies such as Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). Several missense mutations, as well as duplicate and triplicate regions of the α Syn gene are responsible for familial PD. Those intracellular aggregates, LB and LN, are formed by recruitment of endogenous soluble α Syn into the insoluble aggregate core. Therefore, endogenous expression of α Syn and seeds which accelerate α Syn polymerization are required for the aggregate formation.

令和3年12月27日受付 令和4年1月15日受理

*連絡先 田中雅樹 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

mtanaka@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.02.123

Furthermore, accumulated evidence suggests that prion-like cell-to-cell transmission of pathogenic α Syn seeds in the brain is a critical event for neurodegeneration. Here, we focused on the relationship between differential expression profiles of α Syn and selective neuronal vulnerability, and on the pathological process during the transneuronal propagation of α Syn seeds. Finally, we further discuss several perspectives on the development of an innovative therapeutic strategy of PD and DLB.

Key Words: α -Synuclein, Lewy body, Prion-like neuron-to-neuron transmission, Seed, Oligomer.

はじめに

α -シヌクレイン (α -Synuclein, α Syn) はパーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) やレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies, DLB) に特徴的な病理所見であるレビー小体の主要構成分子である¹⁾。 α Syn 遺伝子のミスセンス変異や重複が家族性PDを引き起こすことから、その発症に関わる重要な分子と位置付けられている²⁾。神経細胞内における α Synの過剰発現は凝集体形成と神経細胞の脱落を引き起こすことが報告されており³⁻⁶⁾、 α Synの高い発現が神経変性の危険因子であることを示唆している。現在、様々な要因によって細胞内に形成された α Syn重合体 (オリゴマー) がオートファジー系やユビキチン-プロテアソーム系といった細胞内分解系を阻害し、タンパク質の異常蓄積を伴った神経変性を引き起こす要因になると考えられている^{7,8)}。分解系と神経変性の関係については本特集の渡邊の総説を参照されたい。また、細胞内で生じたオリゴマー、あるいは家族性PD変異として知られているA53T型 α Synの過剰発現は細胞内活性酸素の発生レベルを上昇させ、細胞障害を引き起こすことを示す結果が培養系を用いた研究により示されている^{9,11)}。

本稿では、近年明らかになりつつある α Synの内在性発現プロファイルと神経変性 (PD病理) の連関に着目すると共に、神経変性領域拡大の分子メカニズムとして注目されているプリオン様神経細胞間伝播について、最近の知見を交えながら概説する。

神経変性の生じやすさを規定する因子について

孤発性PDを発症した脳組織の詳細な病理解剖所見から、変性を生じやすい神経細胞の形態学的特徴として、ミエリン化が乏しく、核外に投射する長い軸索を有しているという性質が指摘されていた¹²⁾。近年では、レビー小体様凝集体 *in vivo*再現モデルを用いた解析から、 α Syn凝集体の形成とその領域拡大を規定する重要な因子として、神経細胞間の直接的なつながりと共にその神経細胞における α Synの発現量が挙げられている¹³⁾。直接的な神経間ネットワークの存在は後述するプリオン様神経細胞間伝播プロセスにおいて重要な意味を持ち、また α Synの内在性発現は凝集体形成に必須であることから¹⁴⁾、PDにおける病理像と神経変性の分子メカニズムを理解する上で非常に重要である。

細胞種により異なる発現調節を受ける α Synについて

健常な脳内においても α Synは発現しており、主にシナプスにおいて存在している^{15,18)}。 α SynはSNARE複合体の形成促進やシナプス小胞の開口放出を調節することによってシナプス伝達に関与することが報告されている^{19,20)}。 α Synの脳内分布について、Liらによりカテコールアミン作動性神経系では α Synの内在性発現が高い一方、コリン作動性神経では比較的低い発現量であることが報告されている²¹⁾。また我々は近年、大脳皮質や海馬においては、 α Synが興奮性神経終末に豊富に発現する一方、抑制性神経終末ではその発現が極めて低いことを見出した⁶⁾²²⁾ (図1)。興味深いことに、抑制性神経終末におけ

る α Syn の発現レベルは脳部位によって異なる制御を受けている²²⁾。迷走神経背側運動核や青斑核、黒質緻密部 (Substantia nigra pars compacta, SNC) の抑制性神経終末では α Syn を発現するものとしらないものが混在するが、淡蒼球や黒質網様部の抑制性神経終末では明瞭にその発現を検出することができる。このように、α Syn は神経細胞の種類、あるいは脳部位によって異なる発現制御を受けていることが明らかとなった²³⁾。PD で障害を受けやすい脳部位では、マウス脳内においても α Syn の発現が高い傾向にあることも見出しており、迷走神経背側運動核や SNC 等では、細胞体においても α Syn が豊富に発現している²²⁾ (図1)。

α Syn の内在性発現と神経変性の関係について

大腸菌を用いて合成した α Syn を精製後、試験管内で人工的に重合させ、高分子化させた線維様 α Syn (preformed fibrils, PFF) を含む培養液で神経細胞を培養すると、レビー小体と同様に129番目のセリン残基がリン酸化修飾された α Syn の凝集体が細胞内に形成されること、α Syn ノックアウト (KO) マウスから調製した初代培養神経細胞では PFF 処理を行っても、内在性 α Syn が存在しないため、レビー小体様凝集体は形成されることが報告されている¹⁴⁾。更に、マウス黒質、あるいは線条体に PFF を投与することによって凝集体形成が脳内各所に伝播することも報告されている²⁴⁾²⁵⁾。これらの実験系を用いて、α Syn 発現レベルの異なる二種類の海馬神

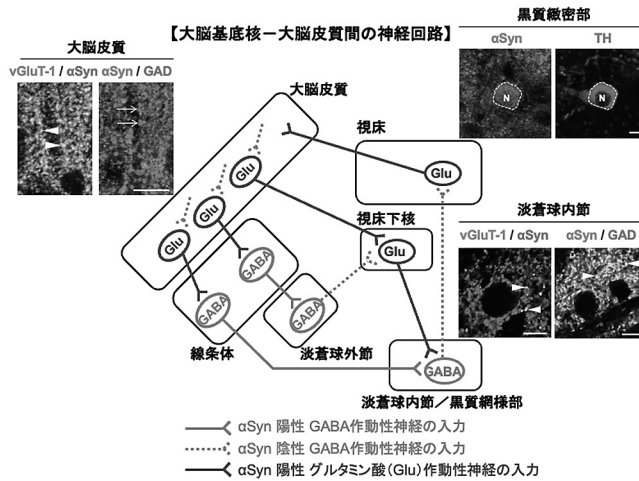


図1 大脳基底核-大脳皮質間の神経回路における α Syn の内在性発現プロファイル

α Syn は興奮性神経終末において、明瞭にその発現を検出することができる (矢頭)。しかしながら、大脳皮質や海馬に存在する抑制性神経終末では、α Syn の発現を検出することはできない (矢印)。一方、淡蒼球内節では興奮性神経終末のみならず、抑制性神経終末においても明瞭に α Syn の発現を検出することができる (矢頭)。淡蒼球内節・外節、及び黒質網様部は、線条体に存在する medium spiny neurons (MSN) からの抑制性神経投射を受けており、MSN は α Syn を発現していることが分かる。また、淡蒼球や黒質網様部から抑制性神経投射を受ける視床や視床下核では、抑制性神経終末における α Syn の発現を検出することはできない。このように、抑制性神経における α Syn の発現は脳部位に依存して大きく異なっている。更に興味深いことに、パーキンソン病で障害を受けやすい、いくつかの脳部位では、α Syn の発現が高い傾向があり、細胞体において α Syn が高発現する神経細胞が存在する (図中の黒質緻密部を参照)。Bars: 10 μm. GABA: gamma-aminobutyric acid; GAD: glutamic acid decarboxylase; Glu: glutamic acid; TH: tyrosine hydroxylase; vGluT-1: vesicular glutamate transporter-1

経細胞, Math2陽性アンモン角構成神経細胞(Math2神経)とProx1陽性歯状回構成神経細胞(Prox1神経)の間でPFF処理による神経変性の感受性を比較したところ, α Synを高発現するMath2神経の方が, α Synの発現が低いProx1神経よりも感受性が高く, 障害を受け易かった²⁶⁾. また, 初代培養神経細胞をPFF処理した後, シナプスの形態に着目してその影響を解析した結果, 成熟したスパイン構造が有意に減少した²⁷⁾. 興味深いことに, α Syn-KO神経ではこの現象は誘導されなかった. これらの結果はPFFが内在性 α Syn分子と共にシナプスに影響を与え, スパイン構造を不安定化させることを示唆している.

次に, ヒトの死後脳を用いた α Syn発現解析により, PDにおいて障害を受け易い脳部位では α Synの発現量が高い傾向にあることが報告されている²⁸⁾. また, ヒト大脳皮質の抑制性神経細胞における α Synの内在性発現プロファイルは現在のところ不明であるが, DLB患者脳の大脳皮質に存在するパルプアルブミン陽性神経細胞ではレビー小体の形成率が非常に低く, 神経変性を生じにくいことが報告されており²⁹⁾, この報告は我々がマウス大脳皮質で見出した, 抑制性神経では α Synの発現レベルが非常に低い

という知見と整合性のある結果であると考えられる.

このように α Synの高い内在性発現レベルが特徴的な病理像の出現や神経障害プロセスに密接に関係していることが様々な実験系を用いて明らかにされつつある(図2). しかしながら, α Synの発現量が一義的な神経変性の決定因子ではないことも指摘しておかなければならない. 例えば, α Synの高い細胞内発現はSNCのドーパミン作動性神経のみならず, 腹側被蓋野(VTA)に存在するドーパミン作動性神経でも観察できる²⁹⁾. PDではVTAドーパミン神経はほとんど影響を受けない. この違いは α Synの発現量に依存するものではなく, 両神経細胞間でのペースメーカー機構やL型カルシウムチャネルの分子動態に起因する神経活動性の違いによるものであると考えられている³⁰⁾³¹⁾. SNCドーパミン神経とVTAドーパミン神経は, 共に自発的かつ規則的に活動電位を発生させている(normal autonomous pacemaking, NAP). 興味深いことに, SNCドーパミン神経では規則的なカルシウムオシレーションが観測される一方, VTAドーパミン神経では観測できない. このカルシウムの細胞内流入にはL型カルシウムチャネルが関与しているが, NAPの発生機序とは独立し

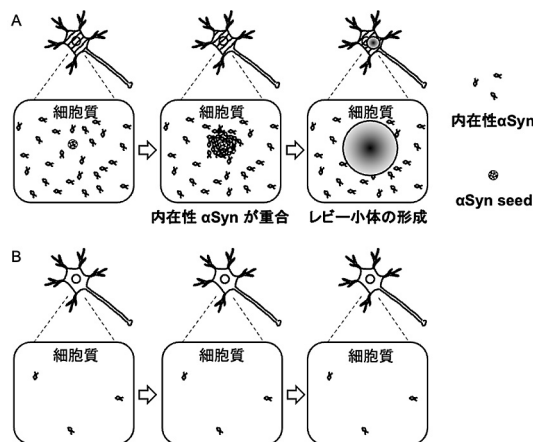


図2 α Synの内在性発現レベルと凝集体形成の関係

- A) α Synを高発現する神経細胞における凝集体形成プロセスを示す。
 B) α Synの発現が低い神経細胞では凝集体形成が生じない。

ている。Guzmanらは、SNCドーパミン神経ではATP依存的なカルシウムイオンの細胞外排出に伴った酸化リン酸化の亢進とこれに起因したミトコンドリアにおける恒常的酸化ストレスの発生をredox感受性GFPの可視化により明らかにした³⁰⁾。このように、SNCドーパミン神経がVTAドーパミン神経よりも酸化ストレスを生じやすい状況にあり、特徴的な神経活動の結果として脆弱性につながる事が示唆されている。

プリオン様神経細胞間伝播について

レビー小体の形成領域はPD病期の進行に伴い、迷走神経背側運動核を含む下部脳幹から大脳皮質に向かって上行性に拡大する¹²⁾。現在、この変性領域拡大の分子的基盤としてプリオン様神経細胞間伝播が注目されている³²⁾。高分子化したαSynが神経細胞内へ取り込まれるとこれが重合核となり、内在性αSynが更に重合を開始し、最終的にはレビー小体の形成に繋がると考えられている(図3)。この過程における重合核はSeedと呼ばれているが、その生化学的性質や産生メカニズムについては現在も不明な点が数多く残されている。また、Seedの発生源についてもその詳細は不明であるが、近年ではPD患者の腸管に存在する神経叢においてαSynを含む凝集体が形成され³³⁾、これが迷走神経を介して延髄まで上行する伝播モデル(Gut-to-Brain propagation)が提唱されており³⁴⁾、実験的にはPFFを十二指腸管壁に注入した後、迷走神経を介して脳内にまで凝集体形成が広がることが確か

められている³⁵⁾。腸管は体外から取り入れられた食物とこれに付着する農薬等の化学物質に暴露される部位であり、長期間にわたり様々なストレスを受けている。これらが引き金となり、タンパク質の異常凝集を引き起こすと推察されているが、その具体的なメカニズムについては不明である。

Seed授受の過程においてはシナプスが重要な窓口となっていることが指摘されている¹³⁾³⁶⁾。また、神経活動の亢進がSeed(αSyn-PFF)の取り込みや凝集体形成領域の拡大、αSynの細胞外への放出量を上昇させることも示されており³⁷⁾³⁸⁾、凝集体形成とその形成領域の拡大に関与する要素として、直接的な神経回路の存在やαSyn発現レベルのみならず、興奮性もその重要な因子であることが明らかになりつつある。

αSynの細胞内凝集を伴う、いわゆるα-Synucleinopathiesとして、PDやDLBの他に、多系統萎縮症(Multiple System Atrophy, MSA)も挙げることができる。ただし、MSAにおけるαSyn凝集体はオリゴドンドロサイト内部に形成される封入体(glial cytoplasmic inclusion)として検出される。近年、これらα-Synucleinopathiesに属する疾患の多様性の一端がSeed分子の性質の違いに起因することを示す結果が蓄積されてきた³⁹⁾⁴¹⁾。認知機能障害を伴うPD、及びMSAを発症した脳組織からそれぞれ生化学分画により調製したSeedを含む画分を出発材料として、プロテアーゼ耐性試験や細胞毒性試験を実施したところ、プロテアーゼ感受性

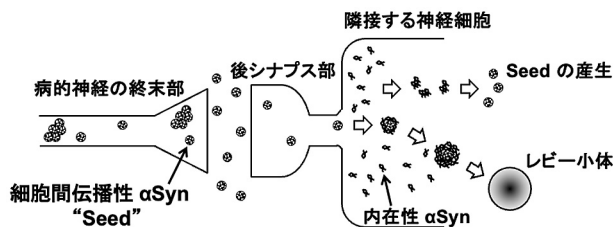


図3 プリオン様神経細胞間伝播の模式図

病的神経細胞から放出されたαSyn seedが隣接する神経細胞に取り込まれ、凝集体形成が開始し、最終的にはレビー小体の出現につながると考えられている。一方、Seedの産生経路については現在も不明な点が数多く残されている。

が各々の疾患によって異なること、更にMSA患者脳由来Seedの方がより強い細胞毒性を有するなど、Seedの性質の違いが細胞に異なる影響を与えることが明らかとなった。より以前の報告では、精製した α Synを人工的に重合させ、PFFを調製する際、重合の場となる緩衝液の条件、例えば塩強度を変えることにより、異なる形態を有するPFFを作出し、これらが超微細形態のみならず、細胞毒性にも違いが生じることが報告されている⁴²⁾。しかしながら、様々な疾患の細胞内において、どのようにしてそれぞれに特徴的な性質を持つSeedが産生されるか、というSeed産生機構については現在も不明である。

今後の課題と展望について

PDにおける神経変性とその領域拡大を抑制するストラテジーの開発が、 α Synを中心とした細胞障害メカニズムに関する様々な研究から試みられているが、積極的に神経保護を可能とする治療方法は現在も確立されていない。本稿ではPD病理を α Synの発現量と神経細胞間のネットワーク、プリオン様神経細胞間伝播の視点から眺めてきたが、最後にこれらの視点で今後の展望についてまとめたい。

α Synの発現量を調節する様々な転写因子やシグナル関連分子がこれまでに同定されている。ZSCAN21⁴³⁾⁴⁴⁾やGATA-1及びGATA-2⁴⁵⁾、Nurr1⁴⁶⁾やTRIM32⁴⁷⁾などがその代表的な分子として挙げられるが、これらの転写因子は α Synのプロモーター領域に直接結合してその発現レベルを制御する。これらの転写因子の活性を調節することにより、 α Synの発現レベルを低下させ、神経保護に寄与できることが期待される。近年では、 β 2-アドレナリンレセプター(β 2AR)も α Synの発現を制御するシグナル関連分子として報告されている⁴⁸⁾。選択的アゴニストによ

る β 2ARの活性化がマウス黒質における α Synの発現量を有意に低下させること、逆に β 2ARの活性、あるいはその発現抑制が α Synの発現量を増加させることが明らかとなった。更に、ノルウェーにおけるパーキンソン病患者を対象とした疫学調査によって、 β 2AR遮断薬(propranolol)がパーキンソン病発症のリスクを高めることが示された。 β 2ARを介して α Syn発現レベルを積極的に低下させることにより、神経変性の抑制につながるかも知れない。

一方、プリオン様神経細胞間伝播を対象とした神経保護ストラテジーの構築にはいくつか標的とすべきポイントがあると考えられる。一つはSeedの産生とその細胞外放出を抑制することである。次に、細胞外に放出されたSeedを不活化することである。Seed産生機構の詳細はいまだ不明であり、今後の研究が待たれる。その基礎的課題として、神経細胞間伝播を担うSeedの性状について明らかにすることが必要であると考える。Seedの性状を詳細に解析することにより、Seed産生機構の解明に繋がると共に、その産生を効率的に阻害する方法、あるいは α Synの多量体化を阻害する方法も明らかになることが期待される。Seedの放出という点では現在、複数の経路が提唱されており、Seed分子がそのまま放出される経路の他、エキソソームを介して近傍の細胞に取り込まれる経路や細胞間トンネルの形成を介してSeedが直接受け渡されるという現象も報告されている³²⁾⁴⁹⁾。転写調節を介した α Syn発現レベルの制御も含め、克服すべき基礎的課題は多く存在するが、将来的にはSeedの生化学的特性と産生機構に関する詳細な情報を基に、より効率的かつ効果的な神経保護ストラテジーの開発が望まれる。

開示すべき潜在的利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Stefanis L. alpha-Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2: a009399, 2012.
- 2) Goedert M. NEURODEGENERATION. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled Abeta, tau, and alpha-synuclein. *Science*, 349: 1255555, 2015.
- 3) Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, Sagara Y, Sisk A, and Mucke L. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science*, 287: 1265-1269, 2000.
- 4) Van der Perren A, Toelen J, Casteels C, Macchi F, Van Rompuy AS, Sarre S, Casadei N, Nuber S, Himmelreich U, Osorio Garcia MI, Michotte Y, D'Hooge R, Bormans G, Van Laere K, Gijsbers R, Van den Haute C, Debyser Z, and Baekelandt V. Longitudinal follow-up and characterization of a robust rat model for Parkinson's disease based on overexpression of alpha-synuclein with adeno-associated viral vectors. *Neurobiol Aging*, 36: 1543-1558, 2015.
- 5) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muentner M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, and Gwinn-Hardy K. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*, 302: 841, 2003.
- 6) Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tatebe H, Miyata S, Tokuda T, Mizuno T, and Tanaka M. Differential expression of alpha-synuclein in hippocampal neurons. *PLoS One*, 9: e89327, 2014.
- 7) Tsujimura A, Taguchi K, Watanabe Y, Tatebe H, Tokuda T, Mizuno T, and Tanaka M. Lysosomal enzyme cathepsin B enhances the aggregate forming activity of exogenous alpha-synuclein fibrils. *Neurobiol Dis*, 73: 244-253, 2015.
- 8) Watanabe Y, Taguchi K, and Tanaka M. Ubiquitin, Autophagy and Neurodegenerative Diseases. *Cells*, 9, 2020.
- 9) Reeve AK, Ludtmann MH, Angelova PR, Simcox EM, Horrocks MH, Klenerman D, Gandhi S, Turnbull DM, and Abramov AY. Aggregated alpha-synuclein and complex I deficiency: exploration of their relationship in differentiated neurons. *Cell Death Dis*, 6: e1820, 2015.
- 10) Cappai R, Leck SL, Tew DJ, Williamson NA, Smith DP, Galatis D, Sharples RA, Curtain CC, Ali FE, Cherny RA, Culvenor JG, Bottomley SP, Masters CL, Barnham KJ, and Hill AF. Dopamine promotes alpha-synuclein aggregation into SDS-resistant soluble oligomers via a distinct folding pathway. *FASEB J*, 19: 1377-1379, 2005.
- 11) Smith WW, Jiang H, Pei Z, Tanaka Y, Morita H, Sawa A, Dawson VL, Dawson TM, and Ross CA. Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cell death pathways mediate A53T mutant alpha-synuclein-induced toxicity. *Hum Mol Genet*, 14: 3801-3811, 2005.
- 12) Braak H, Rub U, Gai WP, and Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*, 110: 517-536, 2003.
- 13) Henderson MX, Cornblath EJ, Darwich A, Zhang B, Brown H, Gathagan RJ, Sandler RM, Bassett DS, Trojanowski JQ, and Lee VMY. Spread of alpha-synuclein pathology through the brain connectome is modulated by selective vulnerability and predicted by network analysis. *Nat Neurosci*, 22: 1248-1257, 2019.
- 14) Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP, Tanik SA, Riddle DM, Stieber A, Meaney DF, Trojanowski JQ, and Lee VM. Exogenous alpha-synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron*, 72: 57-71, 2011.
- 15) Withers GS, George JM, Banker GA, and Clayton DF. Delayed localization of synelfin (synuclein, NACP) to presynaptic terminals in cultured rat hippocampal neurons. *Brain Res Dev Brain Res*, 99: 87-94, 1997.
- 16) Totterdell S, Hanger D, and Meredith GE. The ultrastructural distribution of alpha-synuclein-like protein in normal mouse brain. *Brain Res*, 1004: 61-72, 2004.
- 17) Totterdell S, and Meredith GE. Localization of alpha-synuclein to identified fibers and synapses in the normal mouse brain. *Neuroscience*, 135: 907-913, 2005.
- 18) Vivacqua G, Casini A, Vaccaro R, Fornai F, Yu S, and D'Este L. Different sub-cellular localization of alpha-synuclein in the C57BL/6J mouse's central nervous system by two novel monoclonal antibodies. *J Chem Neuroanat*, 41: 97-110, 2011.
- 19) Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, and Sudhof TC. Alpha-synuclein pro-

- notes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science*, 329: 1663-1667, 2010.
- 20) Logan T, Bendor J, Toupin C, Thorn K, and Edwards RH. alpha-Synuclein promotes dilation of the exocytotic fusion pore. *Nat Neurosci*, 20: 681-689, 2017.
 - 21) Li J, Henning Jensen P, and Dahlstrom A. Differential localization of alpha-, beta- and gamma-synucleins in the rat CNS. *Neuroscience*, 113: 463-478, 2002.
 - 22) Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, and Tanaka M. Brain region-dependent differential expression of alpha-synuclein. *J Comp Neurol*, 524: 1236-1258, 2016.
 - 23) Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, and Tanaka M. Expression of alpha-synuclein is regulated in a neuronal cell type-dependent manner. *Anat Sci Int*, 94: 11-22, 2019.
 - 24) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann DM, and Hasegawa M. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain*, 136: 1128-1138, 2013.
 - 25) Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, and Lee VM. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*, 338: 949-953, 2012.
 - 26) Luna E, Decker SC, Riddle DM, Caputo A, Zhang B, Cole T, Caswell C, Xie SX, Lee VMY, and Luk KC. Differential alpha-synuclein expression contributes to selective vulnerability of hippocampal neuron subpopulations to fibril-induced toxicity. *Acta Neuropathol*, 2018.
 - 27) Froula JM, Henderson BW, Gonzalez JC, Vaden JH, McLean JW, Wu Y, Banumurthy G, Overstreet-Wadiche L, Herskowitz JH, and Volpicelli-Daley LA. alpha-Synuclein fibril-induced paradoxical structural and functional defects in hippocampal neurons. *Acta Neuropathol Commun*, 6: 35, 2018.
 - 28) Erskine D, Patterson L, Alexandris A, Hanson PS, McKeith IG, Attems J, and Morris CM. Regional levels of physiological alpha-synuclein are directly associated with Lewy body pathology. *Acta Neuropathol*, 135: 153-154, 2018.
 - 29) Gomez-Tortosa E, Sanders JL, Newell K, and Hyman BT. Cortical neurons expressing calcium binding proteins are spared in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol*, 101: 36-42, 2001.
 - 30) Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Wokosin D, Kondapalli J, Ilijic E, Schumacker PT, and Surmeier DJ. Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature*, 468: 696-700, 2010.
 - 31) Khaliq ZM, and Bean BP. Pacemaking in dopaminergic ventral tegmental area neurons: depolarizing drive from background and voltage-dependent sodium conductances. *J Neurosci*, 30: 7401-7413, 2010.
 - 32) Uemura N, Uemura MT, Luk KC, Lee VM, and Trojanowski JQ. Cell-to-Cell Transmission of Tau and alpha-Synuclein. *Trends Mol Med*, 26: 936-952, 2020.
 - 33) Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, and Beach TG. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol*, 135: 1-12, 2018.
 - 34) Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJ, and Kraneveld AD. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 8: 37, 2017.
 - 35) Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, Lee JH, Kim WR, Kook M, Foss CA, Shen C, Lee H, Kulkarni S, Pasricha PJ, Lee G, Pomper MG, Dawson VL, Dawson TM, and Ko HS. Transneuronal Propagation of Pathologic alpha-Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*, 103: 627-641 e627, 2019.
 - 36) Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, Kam TI, Yin X, Xiong Y, Ge P, Umanah GE, Brahmachari S, Shin JH, Kang HC, Zhang J, Xu J, Chen R, Park H, Andrabi SA, Kang SU, Goncalves RA, Liang Y, Zhang S, Qi C, Lam S, Keiler JA, Tyson J, Kim D, Panicker N, Yun SP, Workman CJ, Vignali DA, Dawson VL, Ko HS, and Dawson TM. Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science*, 353, 2016.
 - 37) Wu Q, Shaikh MA, Meymand ES, Zhang B, Luk KC, Trojanowski JQ, and Lee VM. Neuronal activity modulates alpha-synuclein aggregation and spreading in organotypic brain slice cultures and in vivo. *Acta Neuropathol*, 140: 831-849, 2020.
 - 38) Yamada K, and Iwatsubo T. Extracellular alpha-synuclein levels are regulated by neuronal activity. *Mol Neurodegener*, 13: 9, 2018.
 - 39) Peng C, Gathagan RJ, Covell DJ, Medellin C, Stieber A, Robinson JL, Zhang B, Pitkin RM, Olufemi MF, Luk KC, Trojanowski JQ, and Lee VM. Cellular milieu imparts distinct pathological alpha-synuclein strains in alpha-synucleinopathies. *Nature*, 557: 558-563, 2018.
 - 40) Peng C, Gathagan RJ, and Lee VM. Distinct alpha-Synuclein strains and implications for heterogeneity

- among alpha-Synucleinopathies. *Neurobiol Dis*, 109: 209-218, 2018.
- 41) Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, Watts JC, Rampersaud R, Berry DB, Patel S, Oehler A, Lowe JK, Kravitz SN, Geschwind DH, Glidden DV, Halliday GM, Middleton LT, Gentleman SM, Grinberg LT, and Giles K. Evidence for alpha-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112: E5308-5317, 2015.
- 42) Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, Gath J, Jensen PH, Habenstein B, Mадiona K, Olieric V, Bockmann A, Meier BH, and Melki R. Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains. *Nat Commun*, 4: 2575, 2013.
- 43) Clough RL, Dermentzaki G, and Stefanis L. Functional dissection of the alpha-synuclein promoter: transcriptional regulation by ZSCAN21 and ZNF219. *J Neurochem*, 110: 1479-1490, 2009.
- 44) Dermentzaki G, Paschalidis N, Politis PK, and Stefanis L. Complex Effects of the ZSCAN21 Transcription Factor on Transcriptional Regulation of alpha-Synuclein in Primary Neuronal Cultures and in Vivo. *J Biol Chem*, 291: 8756-8772, 2016.
- 45) Scherzer CR, Grass JA, Liao Z, Pepivani I, Zheng B, Eklund AC, Ney PA, Ng J, McGoldrick M, Mollenhauer B, Bresnick EH, and Schlossmacher MG. GATA transcription factors directly regulate the Parkinson's disease-linked gene alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 10907-10912, 2008.
- 46) Yang YX, and Latchman DS. Nurr1 transcriptionally regulates the expression of alpha-synuclein. *Neuroreport*, 19: 867-871, 2008.
- 47) Pavlou MAS, Colombo N, Fuertes-Alvarez S, Nicklas S, Cano LG, Marin MC, Goncalves J, and Schwamborn JC. Expression of the Parkinson's Disease-Associated Gene Alpha-Synuclein is Regulated by the Neuronal Cell Fate Determinant TRIM32. *Mol Neurobiol*, 54: 4257-4270, 2017.
- 48) Mittal S, Bjornevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, Abo KM, Long E, Jin M, Xu B, Xiang YK, Rochet JC, Engeland A, Rizzu P, Heutink P, Bartels T, Selkoe DJ, Caldarone BJ, Glicksman MA, Khurana V, Schule B, Park DS, Riise T, and Scherzer CR. beta2-Adrenoreceptor is a regulator of the alpha-synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science*, 357: 891-898, 2017.
- 49) Rajasekaran S, and Witt SN. Trojan horses and tunneling nanotubes enable alpha-synuclein pathology to spread in Parkinson disease. *PLoS Biol*, 19: e3001331, 2021.

著者プロフィール



田口 勝敏 Katsutoshi Taguchi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学・講師

略歴：2002年3月 京都工芸繊維大学繊維学部応用生物学科 卒業

2004年3月 神戸大学大学院自然科学研究科前期課程 修了

2007年3月 神戸大学大学院自然科学研究科後期課程 修了 博士（理学）

2007年4月～2011年3月

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

高次構造形成研究グループ 研究員

2011年4月～2016年2月

京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター

基礎老化学部門 助教

2016年3月～2021年8月

京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学 助教

2021年9月～現職

専門分野：神経解剖学

- 主な業績：1. [Taguchi K](#), Watanabe Y, Tsujimura A, and Tanaka M. α -Synuclein Promotes Maturation of Immature Juxtglomerular Neurons in the Mouse Olfactory Bulb. *Mol Neurobiol*, **57**: 1291-1304, 2020.
2. [Taguchi K](#), Watanabe Y, Tsujimura A, and Tanaka M. Expression of α -synuclein is regulated in a neuronal cell type-dependent manner. *Anat Sci Int*, **94**: 11-22, 2019.
3. Koizumi T, [Taguchi K](#), Mizuta I, Toba H, Ohigashi M, Onishi O, Ikoma K, Miyata S, Nakata T, Tanaka M, Foulquier S, Steinbusch HWM, and Mizuno T. Transiently proliferating perivascular microglia harbor M1 type and precede cerebrovascular changes in a chronic hypertension model. *J Neuroinflammation*, **16**: 79, 2019.
4. [Taguchi K](#), Watanabe Y, Tsujimura A, and Tanaka M. Brain region-dependent differential expression of alpha-synuclein. *J Comp Neurol*, **524**: 1236-1258, 2016.
5. Tsujimura A, [Taguchi K](#), Watanabe Y, Tatebe H, Tokuda T, Mizuno T, and Tanaka M. Lysosomal enzyme cathepsin B enhances the aggregate forming activity of exogenous α -synuclein fibrils. *Neurobiol Dis*, **73**: 244-253, 2015.
6. [Taguchi K](#), Watanabe Y, Tsujimura A, Tatebe H, Miyata S, Tokuda T, Mizuno T, and Tanaka M. Differential Expression of Alpha-Synuclein in Hippocampal Neurons. *PLoS One*, **9**(2): e89327, 2014.