

服部信孝



專攻學科目 臨牀神經學・神經科學
生年 昭和三年四月
略歴 昭和六〇年三月

臨和三年四月	臨床神経学・神経科学
昭和六〇年三月	順天堂大学医学部医学科卒業
同 六〇年五月	順天堂大学医学部付属順天堂医院脳神経内科臨床研修医、専攻生
平成 二年八月	名古屋大学医学部生化学第二国内留学（平成五年八月まで）
同 六年三月	順天堂大学大学院医学研究科博士課程修了
同 六年三月	博士（医学）（順天堂大学）
同 七年四月	順天堂大学医学部助手
同 一一年七月	順天堂大学医学部臨床講師
同 一二年八月	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
同 一二年九月	順天堂大学医学部講師（併任）
同 一五年五月	順天堂大学医学部助教
同 一八年七月	順天堂大学医学部主任教授（令和七年三月まで）
同 三一年四月	順天堂大学大学院医学系研究科長・医学部長（令和六年三月まで）
令和 二年一〇月	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、令和七年四月よりチームディレクター）
同 七年四月	順天堂大学医学部特任教授（現在に至る）
同 七年四月	ニューヨークグリア クロスリンクセンター順天堂センター長（現在に至る）

博士（医学）服部信孝氏の「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」に対する授賞審査要旨

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頻度の高い神経変性疾患である。近年対症療法の治療開発が目覚ましい進歩を遂げているが、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も Quality of Life に大きな影響を与えており、根本治療の開発や進行を遅らせる疾患修飾療法の実現は喫緊の課題である。その中で服部信孝氏は大学院に入学して以来、この最も重要な病態解明という大きな課題に取り組んでいる。特筆すべき成果は、若年性パーキンソン病での原因遺伝子 parkin の単離・同定そしてその機能解明である。Parkin 遺伝子は若年性パーキンソン病の原因遺伝子としては最も頻度の高いものであり、その遺伝子単離は神経科学にとってインパクトのある発見と言える。更に服部氏らは、この parkin が蛋白分解系の構成要素であるユビキチンリガーゼとして機能していることを明らかにしたが、これはパーキンソン病のみならず神経難病に観察される封入体

形成のメカニズムに蛋白分解系が関与しているとする知見を示しており、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と言える。

この発見以後、神経変性に共通して観察される封入体の形成メカニズムに蛋白分解系の関与は必然的現象と捉えられるようになっていく。加えて若年性パーキンソン病の原因遺伝子産物 PINK1 もまた parkin と協働して、オートファジーリソソーム系の一種である mitophagy として異常ミトコンドリアを消去することを見出している。ユビキチン・プロテアソーム系とオートファジーリソソームが連結していることが神経疾患で見出されたことは大きな発見と言える。また二〇一五年には、服部氏らは遺伝性 PD の原因遺伝子であるミトコンドリア関連遺伝子 CHCHD2 を単離・同定し、さらに二〇二〇年にはリソソームに関連する Prosaposin (Saposin D domain) による遺伝性 PD の三家系を見出している。これまで三種類の原因遺伝子の単離・同定に成功しているのは世界でも服部氏らのグループのみである。単一遺伝子異常で発症する PD の研究は、遺伝子産物の機能解析により神経変性のメカニズムを明らかにできることから、孤発型の病態解明に最も有効と言える。

また最近では、服部氏のグループが創薬や新たなバイオマーカーの創出を目指しており、PD 等で観察される封入体・レヴィ小体の

主要成分である α -シヌクレイン (α -Syn) が細胞間を伝播することを確認し、また α -Syn シードが血液にも存在することを世界で初めて報告している。レヴィ小体を含む α -Synの凝集体が神経病理で観察される疾患群であるシヌクレイノパチーには、PD、レヴィ小体型認知症 (DLB)、そして多系統萎縮症 (MSA) が属する。この三疾患の発症早期は臨床症状のみでは鑑別が難しいとされているが、血液中に循環している α -Syn シードの構造が各疾患で異なることを発見しており、早期における疾患鑑別に役立つばかりか、パーキンソンズを発症していない前駆症状の段階での診断可能な技術として世界中で注目されている。また α -Syn 以外にも、パーキンソン病のバイオマーカーの探索を行っており、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。

このように服部氏は、三〇年以上に渡り遺伝性 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おり、世界的に見ても PD 遺伝子研究の第一人者とみなされている。二〇一八年には、第四一回神経科学大会においてエルゼビアの後援を得て「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。また、パーキンソン病等の運動障害疾患関連の最

大規模の国際学会組織である International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders® (MDS) では、二〇一五年〜二〇一七年までアジア・オセアニア地区の理事長に任ぜられ、この地区の医師や医療従事者らの教育および患者啓蒙に従事し、二〇二二年には同学会の優れた基礎研究の成果を挙げた功労者に与えられる C. David Marsden Lecture Award を受賞しており、二〇二三年には同学会の名誉会員に選出された。

このように、服部氏は世界的に高く評価されるパーキンソン病研究の第一人者であると同時に、現在も多くの患者を診察する現役の臨床医として活躍し、また、パーキンソン病の患者およびそのご家族への細やかな配慮を欠かさない、徳望ある医師でもある。卓越した研究者としての飽くなき探求心と、患者との交流を通して診断や治療の新たな手が見出す臨床医としての姿勢を兼ね備えた優れた医学研究者と言える。以上の理由により服部信孝氏の業績は、真に日本学士院賞に相応しいと判断される。

主要な著書・論文の目録

主要論文*Corresponding author

1. 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.

2. Hattori, N*, Kitada, T, Matsumine, H, Asakawa, S, Yamamura, Y, Yoshino, H, Kobayashi, T, Yokochi, M, Wang, M, Yorioka, A, Kondo, T, Kuzuhara, S, Nakamura, S, Shimizu, N, and Mizuno, Y*: Molecular genetic analysis of a novel Parkin gene in Japanese families with autosomal recessive juvenile parkinsonism: Evidence for variable homozygous deletions in the Parkin gene in affected individuals. **Ann. Neurol.**, 44; 935–941, 1998.
3. Shimura, H, Hattori, N, Kubo, S, Mizuno, Y, Asakawa, S, Mimoshima, 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.
4. Hattori, N*, and Mizuno, Y: Pathogenetic mechanisms of parkin in Parkinson's disease. Review, **Lancet**, 364; 722–724, 2004.
5. 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.
6. 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.
7. 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 α -synuclein gene duplication in Parkinson's disease. **Ann. Neurol.**, 59; 298–309, 2006.
8. 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.
9. 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.
10. Meng, H, Yamashita, C, Shiba-Fukushima, K, Inoshita, T, Funayama, M, Sato, S, Hattori, N, Natsume, T, Umitzu, M, Takagi, J, Imai, Y*, and Hattori, N*: Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial cristae structure and destabilizes cytochrome c. **Nat. Commun.**, 8; 15500, 2017.
11. 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.
12. 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 pPLA2-VIA/PLA2G6 regulates neuronal functions and α -synuclein stability through membrane remodeling. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 116; 20689–20699, 2019.
13. Hattori, N, Tanaka, M, Ozawa, T, and Mizuno, Y*: Immunohistochemical stud-

- ies on Complex-I Complex-II Complex-III and Complex-IV of mitochondria in Parkinson's disease. **Ann. Neurol.**, 30; 563–571, 1991.
14. Yorioka, A., Hattori, N*, Uchida, K., Tanaka, M., Stadman, ER, and Mizuno, Y.: Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 93; 2696–2701, 1996.
 15. 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; 920–924, 1999.
 16. 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; 1303–1307, 2009.
 17. Hatano, T., Saiki, S., Hattori, N., 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.
 18. 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.
 19. Okuzumi, A., Kurosawa, M., Hatano, T., Takashi, M., Nojiri, S., Fukuhara, T., Yamanaka, T., Miyazaki, H., Yoshinaga, S., Funakawa, 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.
 20. 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.
 21. 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., Korolechuk, 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.
 22. Hattori N*: Elsevier/NSR Symposium: The 20th Anniversary of Parkin Discovery — To the Past, the Present, and the Future. **Neurosci. Res.**, 159; 1–2, 2020.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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., Gérard, J-J, Mitcheibrom, M., Krüger, R., Uchiyama, Y., Nukina, N., and Hattori, N*: Propagative α -synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies. **Nat. Med.**, 29; 1448–1455, 2023.