

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：14101
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2023
課題番号：18K07368
研究課題名(和文) 紀伊ALS/PDCにおける新規血液バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) New blood biomarker for Kii ALS/PDC

研究代表者
小久保 康昌 (KOKUBO, Yasumasa)

三重大学・地域イノベーション学研究所・招へい教授

研究者番号：60263000
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、紀伊ALS/PDCの生前診断に有用で簡便な血液バイオマーカーの開発を目指し、高感度ELIZA法 SIMOA(Single Molecular Assay)を用いた検討を行った。タウPET解析を行った3名を含めた11名の患者について検体を収集し解析を行った。この中で、SIMOAとタウPET解析をともに施行した剖検例を得たため、脳内病理と画像および血液バイオマーカーとの比較解析を行った。結果は、タウPETはPDC病理とよく合致したが、SIMOAはAD変化を示しPDC病理とは一致しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

紀伊ALS/PDCでは、脳内にタウ、 α -synuclein、TDP-43蛋白が多重蓄積するため、血液中でこれらの蛋白質を検出できれば、臨床研究に向けた生前診断法の確立に結びつけることができる。本研究からは、SIMOAによる血中微量蛋白質の検出結果は、タウPET画像解析結果および脳内病理とは一致しなかった。具体的には、脳内にはないA β が血中で検出された。ALS/PDCでは、脳内病理と血中蛋白質で乖離があるのか、あるいは脳内蛋白質のクリアランスが亢進してA β が蓄積しにくいメカニズムがあるのかもわからない。

研究成果の概要(英文)：In this study, the highly sensitive ELIZA method SIMOA (Single Molecular Assay) was used to develop a useful and simple blood biomarker for the diagnosis of Kii ALS/PDC. Samples were collected and analyzed from 11 patients, including three who underwent tau PET analysis. Among these, an autopsy case in which both SIMOA and tau PET analysis were performed was obtained, and a comparative analysis of brain pathology and imaging and blood biomarkers was performed. The results showed that tau PET was in good agreement with PDC pathology, while SIMOA showed AD changes and was not consistent with PDC pathology.

研究分野：神経内科学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 パーキンソン認知症複合 血液バイオマーカー SIMOA PET タウ アミロイド

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患は、病状が進展した時点ではすでに神経細胞の不可逆的傷害が進行し、治療薬の効果が望めないということがコンセンサスとなってきており、できるだけ早期で病変が軽度にとどまっている状態をいかに早く検知し、治療に結びつけていくかが将来の根本治療薬開発に向けた喫緊の課題である。

紀伊半島南部に多発する筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とパーキンソン認知症複合 (parkinsonism-dementia complex;PDC)は、1) 特定地域に多発する、2) 家族内発症率が高い、3) パーキンソニズム、認知症、筋萎縮症が同一患者に複合して出現する、4) 脳内にはタウ蛋白、 α -synuclein 蛋白、TDP-43 蛋白が広汎に出現しアミロイド β 蛋白が乏しい、5) 紀伊半島の他にはグアム島、プアア州にしか存在しない、といった特徴を持つ特有の神経難病である。我々は紀伊 ALS/PDC の複数の発症者においてタウ PET を施行し、病理学的所見に一致するタウ病変の検出に成功した。さらに、濃厚な家族歴を有する非発症者 1 名にタウ PET を施行し、発症者に類似しかつ軽度の陽性所見を得たことからタウ PET が紀伊 ALS/PDC の発症前診断に活用できる可能性が判明した。

神経変性疾患では、これまで主に髄液を用いたバイオマーカー研究が行われており、我々も紀伊 ALS/PDC の髄液でのバイオマーカーを検討し $A\beta$ は減少し総タウ、リン酸化タウは増加しない、という結果を得ている (J Neurodegenerative Diseases 2013)。しかしながら、髄液検査は侵襲性が高く血液バイオマーカーの開発が求められている。本研究では、発症者や家族歴のある非発症者に血液中の各種蛋白定量とタウ PET 等を組み合わせて施行し、経時的に追跡することで紀伊 ALS/PDC 早期診断のための新たなバイオマーカーの確立を目指す。

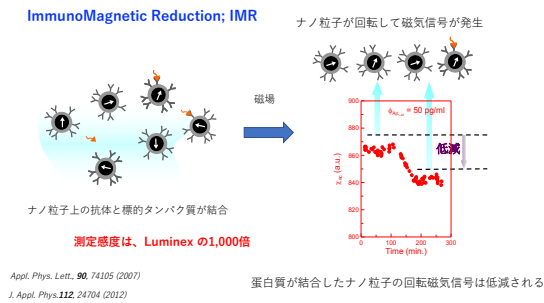
2. 研究の目的

近年、従来 of Luminex 法と比較して約 1,000 倍の感度を有し、物質を pg~fg/ml order で測定できる新しい超高感度磁気検出システム (Immuno Magnetic Reduction;IMR)が開発され、血液中の微量蛋白が検出可能となった。本研究では、紀伊 ALS/PDC 患者血液を用いて、タウ、 α -synuclein、TDP-43 および $A\beta$ の測定を試み、疾患に特異的なバイオマーカーの開発を目指す。

3. 研究の方法

IMR の測定原理

- ① 抗体をコーティングしたナノ粒子に磁場をかけるとナノ粒子が回転して磁気信号が生成される。
- ② 血漿と混合すると、標的蛋白質と結合したナノ粒子の回転磁気信号が低減する。
- ③ この低減率から標的蛋白質の濃度を推定する。



血液検査を行った患者は可能な限りタウや A β の PET 検査 (放射線医学研究所との共同研究) を行い、血液バイオマーカーとの real-time での相関を検討する。さらに、死亡時には剖検での確認を行い、脳内変化との関連性を明らかにする。

- ① 臨床情報収集、神経学的診察、神経心理学的検査、検体採取、病理解剖：臨床情報の収集、ALS やパーキンソン症状に関する神経学的診察を行う。ALS 症状は、ALSFRS-R、パーキンソン症状については、UPDRS の各評価尺度を用いて評価する。高次機能検査としては、紀伊 ALS/PDC で主に障害される前頭葉と側頭葉の機能評価を行う。具体的には、スクリーニング検査 (MMSE)、知能検査 (レーブン色彩マトリックス検査)、記憶検査 (三宅式記銘力検査、リバーミード行動記憶検査)、遂行機能検査 (FAB、Wisconsin Card Sorting Test)、失語症検査 (標準失語症検査)、意欲テスト (apathy rating scale) を施行する。患者から血液検体の採取と死亡時には可能なかぎり病理解剖を行う。
- ② 血液中バイオマーカー解析：INR を用いた血液内微量蛋白質 (タウ、 α -synuclein、TDP-43、アミロイド β) の解析研究を行う。解析は、森本が MagQu および (株) アルバックの協力の下、担当する。
- ③ 神経放射線学的検査：放射線医学総合研究所において、頭部 MRI (脳萎縮、特に前頭葉、側頭葉の萎縮の検出)、FDG PET (糖代謝低下部位の検出)、PiB PET (アミロイド β 蓄積の有無)、Tau PET (PBB3) (タウ蛋白蓄積の有無と範囲の特定) を施行し、プレクリニカルステージにおける神経画像に関するデータを蓄積する。

4. 研究成果

当初、台湾のベンチャー企業である MagQu (磁量) が開発した超高感度磁気検出システム (Immuno Magnetic Reduction; IMR) を用いて、血液中の特異的バイオマーカーを探索する計画であったが、2019 年度中に IMR では、標準試料を用いた測定でバリデーションが十分に取れないということが判明した。従って、IMR と平行して測定を行う予定であった高感度 ELISA 法 SIMOA (Single Molecular Assay) に切り替えて血液バイオマーカーの同定を行うこととした。2018 年度は、本研究の倫理申請承認、検査対象者をリクルートするための患者レジストリの整備、PBB3 リガンドを用いたタウ PET 解析を行った。2019 年度は、SIMOA 用の血液サンプルの採

取に向けたマニュアルを作成しタウ PET 解析を行った 3 名を含めた 11 名の患者について検体を収集した。2020 年度は、SIMOA を用いた解析を開始し、2021 年度に各蛋白質の解析結果を得た。2022 年度は、SIMOA とタウ PET 解析をともに施行した剖検例を得たため、2023 年度に脳内病理と画像および血液バイオマーカーとの比較解析を行った。結果は、タウ PET は PDC 病理とよく合致したが、SIMOA は AD 変化を示し PDC 病理とは一致しなかった。本研究からは、SIMOA による血中微量蛋白質の検出結果は、タウ PET 画像解析結果および脳内病理とは一致しなかった。具体的には、脳内にはない A β が血中で検出された。ALS/PDC では、脳内病理と血中蛋白質で乖離があるのか、あるいは脳内蛋白質のクリアランスが亢進して A β が蓄積しにくいメカニズムがあるのかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ryogen Sasaki, Satoru Morimoto, Fumiko Ozawa, Hideyuki Okano, Mari Yoshida, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, and Yasumasa Kokubo	4. 巻 99
2. 論文標題 APOE alleles with tau and A pathology in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e2437, e2442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.000000000201156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki, Masato Hasegawa, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Mari Yoshida, Naohisa Yamazoe, Mitsukazu Miyazaki, Shigeki Kuzuhara	4. 巻 43
2. 論文標題 An immigrant family with Kii Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 1423, 1425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-021-05737-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tadashi Sakaguchi, Yasumasa Kokubo, Kazuki Furuhashi, Yuki Nakamura, Yuta Suzuki, Kentaro Ito, Kentaro Fujiwara, Yoichi Nishii, Osamu Taguchi, Osamu Hataji	4. 巻 3
2. 論文標題 An Extensive-stage Small-cell Lung Cancer Case With Preexisting Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Successfully Treated With an Immune Checkpoint Inhibitor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e273, e275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2021.09.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 小久保康昌	4. 巻 95
2. 論文標題 紀伊半島に多発するALSとALS-parkinsonism dementia complex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 489, 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoru Morimoto, Mitsuru Ishikawa, Hirotaka Watanabe, Miho Isoda, Masaki Takao, Shiho Nakamura, Fumiko Ozawa, Yoshifumi Hirokawa, Shigeki Kuzuhara, Hideyuki Okano, Yasumasa Kokubo	4. 巻 9
2. 論文標題 Brain transcriptome analysis links deficiencies of stress-responsive proteins to the pathomechanism of Kii ALS/PDC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9050423	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bert M. Verheijen, Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki, Kiyomitsu Oyanagi, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Fred W. van Leeuwen	4. 巻 79
2. 論文標題 Expression of mutant ubiquitin and proteostasis impairment in Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex brains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuropathol Exp Neurol	6. 最初と最後の頁 902,907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlaa056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hitoshi Shinotoh, Hitoshi Shimada, Yasumasa Kokubo, et al.	4. 巻 92
2. 論文標題 Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula, Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e136, e147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000006736	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小久保康昌	4. 巻 714
2. 論文標題 紀伊 ALS/PDC の現状 2019	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 1236, 1244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201433	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kokubo Yasumasa	4. 巻 1
2. 論文標題 Amyotrophic Lateral Sclerosis / Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) of Guam, West New Guinea, and the Kii peninsula of Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Guam Medical Journal	6. 最初と最後の頁 69,73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shinotoh Hitoshi, Shimada Hitoshi, Kokubo Yasumasa, Tagai Kenji, Niwa Fumitoshi, Kitamura Soichiro, Endo Hironobu, Ono Maiko, Kimura Yasuyuki, Hirano Shigeki, Mimuro Maya, Ichise Masanori, Sahara Naruhiko, Zhang Ming-Rong, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto	4. 巻 92
2. 論文標題 Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e136, e147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000006736	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hata Yukiko, Ma Ning, Yoneda Misao, Morimoto Satoru, Okano Hideyuki, Murayama Shigeo, Kawanishi Shosuke, Kuzuhara Shigeki, Kokubo Yasumasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Nitrate Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2017.00751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Satoru, Hatsuta Hiroyuki, Motoyama Rie, Kokubo Yasumasa, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Kuzuhara Shigeki, Murayama Shigeo	4. 巻 28
2. 論文標題 Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex patients in Kii Peninsula, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 422, 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Satoru, Hatsuta Hiroyuki, Kokubo Yasumasa, Nakano Yuta, Hasegawa Masato, Yoneda Misao, Hirokawa Yoshifumi, Kuzuhara Shigeki, Shiraiishi Taizo, Murayama Shigeo	4. 巻 28
2. 論文標題 Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the Kii Peninsula, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 287,291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12500	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chao Qi, Bert M Verheijen, Yasumasa Kokubo, Yang Shi, Stephan Tetter, Alexey G. Murzin, Asa Nakahara, Satoru Morimoto, Marc Vermulst, Ryogen Sasaki, Eleonora Aronica, Yoshifumi Hirokawa, Kiyomitsu Oyanagi, Akiyoshi Kakita, Benjamin Ryskeldi-Falcon, Mari Yoshida, Masato Hasegawa, Sjors H W Scheres, Michel Goedert.	4. 巻 120
2. 論文標題 Tau Filaments from Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia (ALS/PDC) adopt the CTE Fold.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 e2306767120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2306767120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 小久保康昌	4. 巻 41
2. 論文標題 紀伊 ALS	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 322,324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasumasa Kokubo	4. 巻 3
2. 論文標題 Amyotrophic Lateral Sclerosis / Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii peninsula of Japan. -As a tauopathy -	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Guam Medical Journal	6. 最初と最後の頁 60,63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroya Kobayashi, Koji Ueda, Satoru Morimoto, Mitsuru Ishikawa, Nicolas Leventoux, Ryogen Sasaki, Yoshifumi Hirokawa, Yasumasa Kokubo, Hideyuki Okano	4. 巻 44
2. 論文標題 Protein profiling of extracellular vesicles from iPSC-derived astrocytes of patients with ALS/PDC in Kii peninsula.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 4511,4516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-023-07000-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasumasa Kokubo, Satoru Morimoto, and Mari Yoshida	4. 巻 20
2. 論文標題 Questioning the cycad theory of Kii ALS/PDC causation.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature review neurology	6. 最初と最後の頁 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41582-024-00936-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 小久保康昌
2. 発表標題 「疾患概念が拡大するタウオパチーの現在」日本の紀伊半島のALSとパーキンソン認知症複合(PDC)
3. 学会等名 第63回日本神経学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林博也, 森本 悟, 植田幸嗣, 小久保康昌, 岡野栄之
2. 発表標題 Kii ALS/PDC患者iPS細胞由来グリアモデルを用いた、エクソソーム中網羅的タンパク質プロファイリング
3. 学会等名 第63回日本神経学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki, Fumiko Ozawa, Hideyuki Okano, Mari Yoshida, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo
2. 発表標題 APOE alleles with tau and A pathology in patients with ALS/PDC in Kii peninsula
3. 学会等名 第41回日本認知症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林博也, 森本 悟, 植田幸嗣, 小久保康昌, 岡野栄之
2. 発表標題 Kii ALS/PDCアストロサイト由来エクソソーム中タンパク質の特異性
3. 学会等名 第41回日本認知症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森本悟, 佐々木良元, 小澤史子, 岡野栄之, 吉田真理, 石浦浩之, 辻省次, 葛原茂樹, 小久保康昌
2. 発表標題 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合患者のAPOE 2対立遺伝子はタウ病理と関連する
3. 学会等名 第65回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasumasa Kokubo, Bert M. Verheijen, Satoru Morimoto, Ryogen Sasaki, Kiyomitsu Oyanagi, Shigeki Kuzuhara, Fred W. van Leeuwen
2. 発表標題 Expression of mutant ubiquitin and proteostasis impairment in Kii ALS/PDC
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, K Kanai, K Okamoto, T Kihira, S. Kuzuhara
2. 発表標題 Medical manual for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan
3. 学会等名 第61回日本神経学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami.
2. 発表標題 Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan.
3. 学会等名 30th International Symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒川裕也、伊藤俊次、石口宏、河本純子、廣西昌也、伊東秀文、小久保康昌、紀平為子.
2. 発表標題 紀伊半島南部ALS多発地域のALS患者における血中酸化ストレスマーカーの検討
3. 学会等名 第59回日本臨床化学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami.
2. 発表標題 Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan.
3. 学会等名 第13回MDSJ
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yasumasa Kokubo
2 . 発表標題 Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula
3 . 学会等名 6th Asian and Oceanian Parkinson ' s Disease and Movement Disorders Congress (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, S. Kuzuhara, A. Ishigami.
2 . 発表標題 Abnormal Accumulation of Citrullinated Proteins of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan
3 . 学会等名 第60回日本神経学会総会学術研究会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Y. Kokubo, S. Morimoto, R. Sasaki, K Kanai, K Okamoto, T Kihira, S. Kuzuhara.
2 . 発表標題 A Clinical Manual of Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula of Japan.
3 . 学会等名 第59回日本神経学会総会学術研究会
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Maya Mimuro, Mari Yoshida, Ryogen Sasaki, Keita Sakurai, Masato Hasegawa, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo.
2 . 発表標題 the three subtypes in Kii ALS/PDC of the H focus : clinicopathological differences of each subtype.
3 . 学会等名 第59回日本神経学会総会学術研究会
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 網野寛、澁谷和幹、三澤園子、関口縁、水地智基、常山篤子、鈴木陽一、島田斉、小久保康昌、桑原聡。
2. 発表標題 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における末梢神経軸索興奮性変化
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maya Mimuro, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki, Ryogen Sasaki, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo.
2. 発表標題 Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula : pathological findings as a multiple proteinopathy
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miki Yoshitake., Kazumoto Shibuya, Matthew Kiernan...Yasumasa Kokubo21番目, Satoshi Kuwabara.
2. 発表標題 Doctor's current practice and perspectives on delivering diagnosis in amyotrophic lateral sclero-sis: An international survey in Asian and Oceanian countries.
3. 学会等名 PACTALS (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 -Kii ALS/PDC http://kii-als-pdc-project.com
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森本 悟 (Morimoto Satoru) (00816952)	三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト (14101)	
研究分担者	葛原 茂樹 (Kuzuhara Shigeki) (70111383)	鈴鹿医療科学大学・看護学部・教授 (34104)	削除:2022年2月21日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関