

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07491

研究課題名（和文）分子PET画像とCSF分析による脳アミロイドアンギオパチーからタウ病理発生の解明

研究課題名（英文）Tau pathology associated from cerebral amyloid angiopathy by molecular PET images and CSF analyses

研究代表者

池田 将樹 (Ikeda, Masaki)

埼玉医科大学・保健医療学部・教授

研究者番号：50222899

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病の臨床病型（早期発症、後期発症、ロゴペニック型（lvPPA）、後部脳萎縮型）ではlvPPAにおいてCMBの分布、CMBと軸索神経変性の関連を明らかにした。APOE 2ホモ接合体を有するAD症例において、低アポリポ蛋白B血症、低脂血症、脳表ヘモジデリン沈着を認め、脳アミロイドアンギオパチーによる脳葉出血を呈し、血管Aの病理所見を報告した。PiB-PETによる脳Aの蓄積、THK5351-PETにより脳内のastrogliosisおよび一部のタウ蓄積を反映する所見を得た。遺伝子解析では、脂質異常症に関連する複数の遺伝子多型変異を認め、APOE 2アレルとCAAの関連が推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非定型アルツハイマー病（AD）のロゴペニック型（lvPPA）では脳葉微小出血（CMB）の左側偏位の分布、軸索神経変性との関連を明らかにした。アポリポ蛋白E遺伝子（APOE）2ホモ接合体を有し、再発性脳葉出血を呈するADにおいて、低アポリポ蛋白B血症、低脂血症、PiB-PETによる脳Aの蓄積、THK5351-PETによりタウ蓄積およびastrogliosisを反映する所見を得た。遺伝子解析では脂質異常症に関連する複数の遺伝子多型変異を認めており、APOE 2とCAAの関連が推測された。ADのCAAにはAPOE 2、4アレルに加え、複数のリスク因子が関与し、脳葉出血に至ることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We found that logopenic aphasia in atypical Alzheimer's disease (AD) presenting with lobar microbleeds (CMB) distributed relatively in left side and significant correlations between the number of CMB and the CSF levels of neurofilament light chain (NfL), which might have positive correlation between cerebral amyloid angiopathy (CAA) and axonal neurodegeneration in lvPPA based upon AD pathology. We demonstrated one patient with Alzheimer's disease presenting with Apolipoprotein E gene (APOE) 2 homozygote, recurrent lobar hemorrhages, and hypobetalipoproteinemia resulting in hypocholesterolemia. The PiB-PET showed widespread deposits of cortical A accumulation and the THK5351-PET showed astrogliosis reflecting lobar hemorrhages and partly tau accumulation. Genetic analysis revealed multiple related gene variants of dyslipidemia, which might involve close relationship between APOE 2 allele and CAA.

研究分野：認知症

キーワード：脳アミロイドアンギオパチー アルツハイマー病 アミロイド タウ アポリポ蛋白E 脳脊髄液 アミロイドPET タウPET

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) の臨床症候においては、早期発症または後期発症の記憶障害を呈する病型が主体だが、ロゴペニック型進行性失語型 (lvPPA) 後部脳萎縮型 (PCA) の臨床病型が報告されており、NIA-AA (2018) や IWG-2 (2021) にも記載され注目されている。一方、脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の病型として、lobar cerebral microbleeds (CMB: 脳葉微小出血) や cortical superficial siderosis (cSS: 脳表ヘモジデリン沈着) とともに CAA 関連脳出血が近年多く報告されている。CAA 血管病変は認知症の原因になり得るため、その病態解明は重要である。

2. 研究の目的

1. AD の 4 つの臨床病型の症例群に関して、各種脳画像、AD の髄液マーカーの解析を行い、AD 臨床病型の群間の比較検討を行った。CMB 血管病変 (数と同在) と 4 つの AD 臨床病型や認知機能障害の関連性について脳画像、脳脊髄液 (CSF) マーカー/血清生化学、アポリポ蛋白 E 遺伝子 (APOE) 多型の解析を行い、これらの関連について検討を行った。

2. 再発性脳出血、低脂血症、低リポ蛋白 B 血症を呈し、APOE ε2 アレル・ホモ接合体を有する AD 症例について、次世代シーケンシング (NGS) 遺伝子解析による脂質異常症関連遺伝子の解析を行い、遺伝子多型と CAA 病変の発生機序を明らかにする。

3. 研究の方法

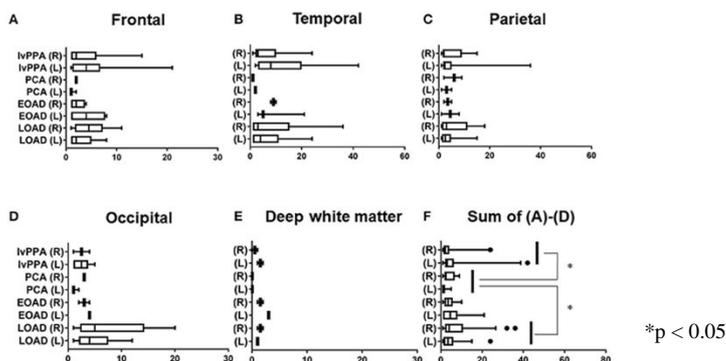
1. AD の各臨床病型と CAA による脳小血管病変である CMB、脳画像 (頭部 MRI T2*WI または SWI による CMB の検出、^{99m}Tc ECD-SPECT による局所脳血流、¹¹C PiB-PET による脳アミロイド検出) 脳脊髄液 (CSF) マーカー (Aβ1-42、Aβ1-40、Aβ1-38、リン酸化タウ 181 [P-Tau]、総タウ [T-Tau]、軸索変性マーカー [NFL]、アストログリアマーカー [YKL-40]) の解析を行い、AD の 4 つの臨床病型との関連を検討した。CAA 血管病変と AD の臨床病型や認知機能障害の関連性について脳画像、CSF マーカー/血清生化学、アポリポ蛋白 E 遺伝子 (APOE) 多型 (ε2、ε3、ε4) の解析を行った。

2. 再発性脳出血および多発性 cSS、低脂血症、低リポ蛋白 B 血症を呈し、アポリポ蛋白遺伝子 (APOE) ε2 アレル・ホモ接合体を有する AD 症例について、リポ蛋白分画解析、NGS 遺伝子解析を行い、血清アポリポ B 蛋白 (APOB) の遺伝子解析を行い、これらの所見から APOE 遺伝子型と CAA 病変の発生機序、臨床病型の解析を通じて考察を行った。

4. 研究成果

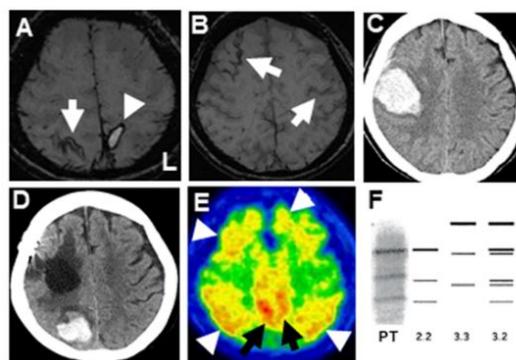
アルツハイマー病 (AD) の脳脊髄液 (CSF) マーカーとして、Aβ、タウ以外に、軸索変性マーカーである Neurofilament light chain (NFL) とアストログリアマーカーである Chitinase-3 like 1 protein (YKL-40) が増加することを示し、CAA の一種である脳葉微小出血 (CMB) を有する AD 臨床 4 病型 (早期発症記憶障害型 AD [EOAD]、後期発症型記憶障害型 AD [LOAD]、ロゴペニック型 AD [lvPPA]、後部脳萎縮型 AD [PCA]) の 4 群間において、優位はみられなかったものの、lvPPA-AD では CMB の左側偏在を認めた (p=0.1833)。また、^{99m}Tc ECD-SPECT では、lv-PPA は右側に比較して、左側の側頭葉、前頭葉、頭頂葉の血流低下を認めた (それぞれ p<0.05)。また、PCA においては、両側後頭葉の血流低下が他の臨床病型群に比して、有意に低下を認めた (vs. lvPPA [p<0.05]、EOAD [p<0.01]、LOAD [p<0.01])。AD 全体は非認知症群に比較して、CSF NFL に有意な高値を認め、CMB 数と軸索障害による神経変性との有意な関連を認め、lvPPA はその傾向は顕著に認められた (p=0.005, r=+0.587)。また、¹¹C PiB-PET による AD 各病型の PIB 局所集積平均の比較では有意差は認められなかった。AD の 4 病型群の脳脊髄液 (CSF) マーカーの群間比較では、Aβ1-42、Aβ1-40、Aβ1-38、リン酸化タウ 181 (P-Tau)、総タウ (T-Tau)、アストログリアマーカー Chitinase-3 like 1 protein (YKL-40) について病型群間において有意差は認められなかったが、Neurofilament light chain (NFL) について、lvPPA は、PCA (p<0.003)、EOAD (p=0.014) と有意に増加していた (Ikeda M et al. Front Neurol 2021)。

図 1. 4 つの AD 臨床病型における ^{99m}Tc ECD-SPECT 局所脳血流量の比較 (文献 Figure 1 より)



低頻度で見られる *APOE* ϵ_2 は、AD 発症に保護的因子とされている一方、*APOE* ϵ_4 とともに CAA に伴う脳葉出血の高リスク因子であることが報告されてきた。我々は *APOE* ϵ_2/ϵ_2 ホモ接合体を有し、 ^{11}C PiB-PET 陽性、再発性脳葉出血、低アポリポ蛋白 B 血症、低 LDLC 血症、 ^{18}F -THK5358 PET によるタウおよび CAA 関連 astrogliosis を反映する脳画像所見、脳生検による血管 $\text{A}\beta$ 病理所見を確認した AD 症例を世界で初めて発表した (Ikeda M et al. Front Neurol 2021)。この症例の血清学的特徴として、低 LDL-C 血症、低 ApoB 血症、低 Lip(a)血症、PAGE 電気泳動では、2~4 分画に broad pre β パターンを認めた。この症例の DNA について次世代シーケンス (NGS)解析により、同症例が複数の脂質異常症関連遺伝子 (*APOB*、*PCSK9*、*LDLRAP1*、*MTPT1*) にて複数の変異を認める polygenic variants を明らかにした (Ikeda M et al. Neurogenetics 2022)。*APOE* ϵ_2/ϵ_2 症例の CAA 病理と脂質異常症関連遺伝子の変異については、今まで報告のない新しい知見である。

図 2 . *APOE* ϵ_2/ϵ_2 ホモ接合体 AD 症例の画像 (A, B : 1 回目の入院時 MRI, C : 2 回目の入院時 CT, D : 3 回目の入院時 CT, E : ^{11}C PiB-PET 検査) と ApoE 表現型解析 (F)。
(文献 Figure 1 より改変)



超高齢社会である本邦において、AD および CAA の頻度は今後も高まるものと想定されている。AD および CAA による認知機能障害の病態解明と防止策は緊急の課題である。MRI 脳画像にて CMB を認め、CSF マーカー分析を行い、アミロイド β 、タウ病理、軸索障害による神経変性との関連を検討し、非定型アルツハイマー病 (AD) のロゴペニック型 (lvPPA) では CMB の左側偏位の分布、軸索神経変性との関連を明らかにした。2022 年 8 月、CAA ボストン診断基準が改訂され、第 2 版が発表された (Charidimou A et al. Lancet Neurol. 2022)。変更点としては、従来の cSS、CMB に加え、円蓋部くも膜下出血 (cSAH) および大脳白質高信号 (WMH)、半卵円中心・血管周囲腔 (PVS) 拡大が画像項目として加えられた (池田将樹 老年精神医学雑誌 2023)。これらの追加変更は WMH と PVS は皮質下白質における小血管アミロイド由来の病理変化が CAA 脳出血と密接に関連しているという従来からの知見に基づいている。

近年の高齢者脳出血の原因であるアミロイド性 CAA 脳出血が減少すれば、認知症の増悪を軽減できる可能性が出てくる。さらに施行開始された抗アミロイド β 抗体療法においてみられる ARIA (アミロイド関連画像異常) への対応策の可能性も見い出されると考えられる。

APOE ϵ_2 ホモ接合体を有し、再発性脳葉出血を呈する AD において、低アポリポ蛋白 B 血症、低脂血症、PiB-PET による脳 $\text{A}\beta$ の蓄積、THK5351-PET により astrogliosis および一部タウ蓄積を反映する所見を得た。遺伝子解析では脂質異常症に関連する複数の遺伝子多型変異を認めており、*APOE* ϵ_2 アレルと CAA の関連が推測された。AD の CAA には *APOE* ϵ_2 、 ϵ_4 アレルに加え、複数のリスク因子が関与し、脳葉出血に至ることが示唆された。

<引用文献>

Ikeda M, Kodaira S, Kasahara H, et al. Cerebral Microbleeds, Cerebrospinal Fluid, and Neuroimaging Markers in Clinical Subtypes of Alzheimer's Disease. Front Neurol. 2021 Apr 6;12:543866. doi: 10.3389/fneur.2021.543866.

Ikeda M, Okamoto K, Suzuki K, et al. Recurrent Lobar Hemorrhages and Multiple Cortical Superficial Siderosis in a Patient of Alzheimer's Disease with Homozygous *APOE* ϵ_2 Allele Presenting Hypobetalipoproteinemia and Pathological Findings of ^{18}F -THK5351 Positron Emission Tomography: A Case Report. Front Neurol. 2021 Jul 7;12:645625. doi: 10.3389/fneur.2021.645625.

Ikeda M, Okamoto K, Suzuki K, et al. Polygenic variants related to familial hypobetalipoproteinemia in a patient with Alzheimer's disease homozygotic for the *APOE* ϵ_2 allele presenting multiple cortical superficial siderosis and recurrent lobar hemorrhages. Neurogenetics. 2022 Jan;23(1):69-71. doi: 10.1007/s10048-021-00672-3.

池田将樹. 脳アミロイドアンギオパチー・ARIA - CAA 診断のための Boston 診断基準第 2 版 : 改訂のポイントも含めて - . 老年精神医学雑誌 34 巻 5 号 2023 年 440-448 .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19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 9件）

1. 著者名 池田 将樹	4. 巻 74
2. 論文標題 増大特集 次の一手-神経筋疾患難治例をどのように治療するか カブグラ症候群を含む妄想性誤認症候群が強いレビー小体型認知症の高齢者-脳神経内科医の立場から対応と介入のあり方を考える	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 692 ~ 699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416202098	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 Kasuga Kensaku, Kikuchi Masataka, Tsukie Tamao, Suzuki Kazushi, Ihara Ryoko, Iwata Atsushi, Hara Norikazu, Miyashita Akinori, Kuwano Ryoza, Iwatsubo Takeshi, Ikeuchi Takeshi, collaboration author: Masaki Ikeda	4. 巻 4
2. 論文標題 Different AT(N) profiles and clinical progression classified by two different N markers using total tau and neurofilament light chain in cerebrospinal fluid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Neurology Open	6. 最初と最後の頁 e000321 ~ e000321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjno-2022-000321	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 Okamoto Koichi, Amari Masakuni, Ikeda Masaki, Fukuda Toshio, Suzuki Keiji, Takatama Masamitsu	4. 巻 42
2. 論文標題 A comparison of cerebral amyloid angiopathy in the cerebellum and CAA positive occipital lobe of 60 brains from routine autopsies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 483 ~ 487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12838	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 Ikeda Masaki, Okamoto Koichi, Suzuki Keiji, Amari Masakuni, Takai Eriko, Takatama Masamitsu, Yokoo Hideaki, Ishibashi Shun, Ikeda Yoshio	4. 巻 23
2. 論文標題 Polygenic variants related to familial hypobetalipoproteinemia in a patient with Alzheimer's disease homozygotic for the APOE 2 allele presenting multiple cortical superficial siderosis and recurrent lobar hemorrhages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 neurogenetics	6. 最初と最後の頁 69 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10048-021-00672-3	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 Ikeda Masaki, Okamoto Koichi, Suzuki Keiji, Takai Eriko, Kasahara Hiroo et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Recurrent Lobar Hemorrhages and Multiple Cortical Superficial Siderosis in a Patient of Alzheimer's Disease With Homozygous APOE 2 Allele Presenting Hypobetalipoproteinemia and Pathological Findings of 18F-THK5351 Positron Emission Tomography: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 645625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.645625	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 Ikeda Masaki, Okamoto Koichi, Suzuki Keiji, Takai Eriko, Kasahara Hiroo et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Cerebral Microbleeds, Cerebrospinal Fluid, and Neuroimaging Markers in Clinical Subtypes of Alzheimer's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 543866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.543866	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 Ikeda M, Okamoto K, Suzuki K, Takai E, Kasahara H, Furuta N, Furuta M, Tashiro Y, Shimizu C, Shoji M, Takatama S, Naito I, Sato M, Sakai Y, Amari M, Takatama M, Takahashi M, Higuchi T, Tsushima Y, Yokoo H, Kurabayashi M, Ishibashi S, Ishii K, Ikeda Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Recurrent Lobar Hemorrhages and Multiple Cortical Superficial Siderosis in a Patient of Alzheimer's Disease with Homozygous APOE e2 Allele Presenting Hypobetalipoproteinemia and Pathological Findings of 18F-THK5351 PET	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Masaki, Kodaira Sayaka, Kasahara Hiroo, Takai Eriko, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Cerebral Microbleeds, Cerebrospinal Fluid, and Neuroimaging Markers in Clinical Subtypes of Alzheimer's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 543866-881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.543866	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 Ikeda Masaki, Kuwabara Takeo, Takai Eriko, Kasahara Hiroo, Furuta Minori, Sekine Akiko, Makioka Kouki, Yamazaki Tsuneo, Fujita Yukio, Nagashima Kazuaki, Higuchi Tetsuya, Tsushima Yoshito, Ikeda Yoshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Increased Neurofilament Light Chain and YKL-40 CSF Levels in One Japanese IBMPFD Patient With VCP R155C Mutation: A Clinical Case Report With CSF Biomarker Analyses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 757-766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.00757	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 Shibata M, Kasahara H, Makioka K, Ikeda M, Nagashima K, Fujita Y, Ikeda Y.	4. 巻 267
2. 論文標題 Neurogenic calf amyotrophy with CK elevation by entrapment radiculopathy; clinical, radiological, and pathological analyses of 18 cases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 3528-3540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-020-10021-3	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 Abe K, Shang J, Shi X, Yamashita T, Hishikawa N, Takemoto M, Morihara R, Nakano Y, Ohta Y, Deguchi K, Ikeda M, Ikeda Y, Okamoto K, Shoji M, Takatama M, Kojo M, Kuroda T, Ono K, Kimura N, Matsubara E, Osakada Y, Wakutani Y, Takao Y, Higashi Y, Asada K, Senga T, Lee LJ, Tanaka K.	4. 巻 73
2. 論文標題 A New Serum Biomarker Set to Detect Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease by Peptidome Technology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 217-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191016.	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 Ikeda M	4. 巻 72
2. 論文標題 Pitfalls for Diagnoses of Dementia Disease: Careful Points of Attentions in a Diagnosis of Atypical Dementia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Nerve	6. 最初と最後の頁 323-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201531	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 池田 将樹	4. 巻 72
2. 論文標題 増大特集 神経疾患の診断における落とし穴-誤診を避けるために 認知症疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 323 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201531	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 Abe K, Shang J, Shi X, Yamashita T, Hishikawa N, Takemoto M, Morihara R, Nakano Y, Ohta Y, Deguchi K, Ikeda M, Ikeda Y, Okamoto K, Shoji M, Takatama M, Kojo M, Kuroda T, Ono K, Kimura N, Matsubara E	4. 巻 73
2. 論文標題 A New Serum Biomarker Set to Detect Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease by Peptidome Technology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 217 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191016	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 Kasahara Hiroo, Ikeda Masaki, Nagashima Kazuaki, Fujita Yukio, Makioka Kouki, Tsukagoshi Setsuki, Yamazaki Tsuneo, Takai Eriko, Sanada Etsuko, Kobayashi Ayumi, Kishi Kazuhiro, Suto Takayuki, Higuchi Tetsuya, Tsushima Yoshito, Ikeda Yoshio	4. 巻 68
2. 論文標題 Deep White Matter Lesions Are Associated with Early Recognition of Dementia in Alzheimer's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 797 ~ 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180939	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 Nagashima Kazuaki, Makioka Kouki, Fujita Yukio, Ikeda Masaki, Ikeda Yoshio	4. 巻 405
2. 論文標題 Clinical usefulness of scales for evaluating cognitive impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116414 ~ 116414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.07.032	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 Yamashita Satoshi, Takahashi Yuji, Hashimoto Jun, Murakami Ayuka, Nakamura Ryoichi, Katsuno Masahisa, Izumi Rumiko, Suzuki Naoki, Warita Hitoshi, Aoki Masashi, the Japan MSP Study Group.	4. 巻 11
2. 論文標題 Nationwide survey of patients with multisystem proteinopathy in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 938 ~ 945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.52011	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 Masuda H, Mori M, Hirano S, Uzawa A, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoki R, Hirano Y, Japanese Alzheimer 's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI).	4. 巻 13
2. 論文標題 Higher longitudinal brain white matter atrophy rate in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD compared with healthy controls	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-38893-1	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 Kasuga K, Tsukie T, Kikuchi M, Tokutake T, Washiyama K, Shimizu S, Yoshizawa H, Kuroha Y, Yajima R, Mori H, Arakawa Y, Onda K, Miyashita A, Onodera O, Iwatsubo T, Ikeuchi T.	4. 巻 127
2. 論文標題 The clinical application of optimized AT(N) classification in Alzheimer 's clinical syndrome (ACS) and non-ACS conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 23 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2023.03.007	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25件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 池田将樹、牧岡幸樹、笠原浩生、長嶋和明、甘利雅邦、岡本幸市、高玉真光、藤田行雄、池田佳生
2. 発表標題 アルツハイマー病の臨床病型における脳微小出血と脳脊髄液マーカーの解析
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池田将樹
2. 発表標題 認知症の薬物療法（BPSDを含む）日本認知症学会/日本老年精神医学会専門医試験対策講座
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術大会，第37回日本老年精神医学会 合同開催（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田将樹，牧岡幸樹，藤田行雄，長嶋和明，甘利雅邦，岡本幸市，高玉真光，池田佳生
2. 発表標題 Microbleeds and CSF Markers in Clinical Subtype of Alzheimer's Disease
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術大会，第37回日本老年精神医学会 合同開催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田将樹，桑原武夫，牧岡幸樹，長嶋和明，藤田行雄，池田佳生
2. 発表標題 CSF NFL and YKL-40 increased in IBMPFD with VCP R155C mutation
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術大会，第37回日本老年精神医学会 合同開催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笠原先生，池田将樹，池田佳生
2. 発表標題 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の効果に対する脳虚血性変化の影響
3. 学会等名 第12回日本脳血管・認知症学会総会 VAS-COG Japan 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田将樹, 桑原武夫, 牧岡幸樹, 笠原先生, 長嶋和明, 藤田行雄, 池田佳生
2. 発表標題 CSF NFL and YKL-40 increased in IBMPFD with VCP R155C mutation: a case report and literature review
3. 学会等名 第12回日本脳血管・認知症学会総会 VAS-COG Japan 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田将樹, 桑原武夫, 池田佳生
2. 発表標題 CSF NFL and YKL-40 increased in IBMPFD with VCP R155C mutation: a case report and literature review
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田将樹, 岡本幸市, 鈴木慶二, 高井恵理子, 笠原浩生, 古田夏海, 古田みのり, 清水千聖, 酒井保治郎, 甘利雅邦, 高玉真光, 樋口徹也, 対馬義人, 横尾英明, 倉林正彦, 石橋 俊, 石井賢二, 池田佳生
2. 発表標題 再発性脳出血を呈し、THK5351 PETにて異常所見を認めたAPOE 2/ 2保有アルツハイマー病症例
3. 学会等名 第47回日本脳卒中学会学術集会 (STROKE2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ikeda M, Okamoto K, Suzuki K, Takai E, Kasahara H, Furuta N, Furuta M, Shimizu C, Sakai Y, Amari M, Takatama M, Higuchi T, Tsushima Y, Yokoo H, Ishibashi S, Kurabayashi M, Ishii K, Ikeda Y.
2. 発表標題 Lobar Hemorrhages and Cortical Superficial Siderosis in AD with APOE 2/ 2 and THK5351 PET findings
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠原浩生、池田将樹、池田佳生
2. 発表標題 アルツハイマー病患者における、脳アミロイド蓄積と大脳白質病変との定量的解析
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ikeda M, Okamoto K, Suzuki K, Takai E, Kasahara H, Furuta N, Furuta M, Shimizu C, Sakai Y, Amari M, Takatama M, Higuchi T, Tsushima Y, Yokoo H, Ishibashi S, Kurabayashi M, Ishii K, Ikeda Y
2. 発表標題 Lobar Hemorrhages and Cortical Superficial Siderosis in AD with APOE 2/2 and THK5351 PET findings
3. 学会等名 第11回日本脳血管・認知症学会学術集会 (VAS COG J 2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田将樹、岡本幸市、鈴木慶二、高井恵理子、笠原浩生、古田夏海、古田みのり、清水千聖、酒井保治郎、甘利雅邦、高玉真光、樋口徹也、対馬義人、横尾英明、倉林正彦、石橋 俊、石井賢二、池田佳生
2. 発表標題 APOE 2/2、低脂血症、脳葉出血、THK5351 PETにて特異的所見を認めたアルツハイマー病
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaki Ikeda, Koichi Okamoto, Keiji Suzuki, Eriko Takai, Hiroo Kasahara, Natsumi Furuta, Minoru Furuta, Chisato Shimizu, Yasujiro Sakai, Masakuni Amari, Masamitsu Takatama, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Hideaki Yokoo, Shun Ishibashi, Masahiko Kurabayashi, Kenji Ishii, Yoshio Ikeda
2. 発表標題 Lobar Hemorrhages and Cortical Superficial Siderosis in AD with APOE e2/e2 and THK5351 PET findings
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田将樹、小平明果、笠原浩生、牧岡幸樹、長嶋和明、藤田行雄、漆田優樹、甘利雅邦、針谷康夫、岡本幸市、樋口徹也、対馬義人、池田佳生
2. 発表標題 Clinical and CSF analyses in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田将樹、笠原浩生、牧岡幸樹、長嶋和明、藤田行雄、池田佳生
2. 発表標題 アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチーの臨床的意義
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaki Ikeda, Hiroo Kasahara, Kouki Makioka, Kazuaki Nagashima, Yukio Fujita, Yoshio Ikeda
2. 発表標題 Clinical characteristics and CSF biomarkers in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田将樹、笠原浩生、長嶋和明、藤田行雄、池田佳生
2. 発表標題 アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチーの臨床的意義
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田将樹、笠原浩生、長嶋和明、藤田行雄、池田佳生
2. 発表標題 アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチーの臨床的意義
3. 学会等名 第10回日本脳血管・認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田将樹、笠原浩生、長嶋和明、藤田行雄、池田佳生
2. 発表標題 皮質脳表ヘモジデリン沈着を呈するアルツハイマー病の脳微小出血の臨床的意義
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田将樹、笠原浩生、藤田行雄、長嶋和明、池田佳生.
2. 発表標題 Transient focal neurological episodes in AD cases presenting cortical superficial siderosis.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田将樹、笠原浩生、藤田行雄、長嶋和明、池田佳生.
2. 発表標題 脳表ヘモジデリン沈着を呈するアルツハイマー病にみられる脳微小出血の臨床的検討.
3. 学会等名 第9回日本脳血管・認知症学会総会VAS-COG Japan 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田将樹, 笠原浩生, 藤田行雄, 長嶋和明, 池田佳生.
2. 発表標題 皮質脳表へモジデリン沈着を呈するアルツハイマー病にみられる脳微小出血の臨床的検討.
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田将樹, 笠原浩生, 藤田行雄, 長嶋和明, 池田佳生.
2. 発表標題 皮質脳表へモジデリン沈着を呈するアルツハイマー病にみられる脳微小出血の臨床的意義.
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田将樹, 牧岡幸樹, 笠原浩生, 長嶋和明, 甘利雅邦, 岡本幸市, 高玉真光, 藤田行雄, 池田佳生
2. 発表標題 アルツハイマー病の臨床病型における脳微小出血と脳脊髄液マーカーの解析
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池田将樹, 牧岡幸樹, 笠原浩生, 藤田行雄, 甘利雅邦, 岡本幸市, 高玉真光, 池田佳生
2. 発表標題 アルツハイマー病の臨床病型における脳微小出血と脳脊髄液マーカーの解析
3. 学会等名 第13回日本脳血管・認知症学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 池田将樹 (分担執筆：認知症の薬物療法 (BPSDを含む))	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本認知症学会/日本老年精神医学会編集	5. 総ページ数 213
3. 書名 令和4年日本認知症学会/日本老年精神医学会専門医試験対策講座テキスト	

1. 著者名 池田将樹、池田佳生	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 603
3. 書名 「放射線脊髄症」 pp.391-396 脳神経内科診断ハンドブック (下畑享良編著)	

1. 著者名 池田将樹、池田佳生	4. 発行年 2024年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 614
3. 書名 「放射線脊髄症」 pp.401-406脳神経内科診断ハンドブック改訂2版 = Handbook for diagnosis on neurology (下畑享良 編著)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	池田 佳生 (Ikeda Yoshio) (00282400)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授 (12301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	対馬 義人 (Tsushima Yoshito) (20375546)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授 (12301)	
研究分担者	藤田 行雄 (Fujita Yukio) (70420172)	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授 (12301)	
研究分担者	山崎 恒夫 (Yamazaki Tsuneo) (80200658)	群馬大学・大学院保健学研究科・教授 (12301)	
研究分担者	笠原 浩生 (Kasahara Hiroo) (80781898)	群馬大学・医学部附属病院・講師 (12301)	

	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
研究協力者	岡本 幸市 (Okamoto Koichi)	公益財団法人老年病研究所附属病院・診療部医局・研究所所長 (82309)	

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
---------	---------