

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07909

研究課題名(和文) バイオメタルが誘導するタウオリゴマー形成促進機構の解明

研究課題名(英文) Tau oligomerization by BioMetals

研究代表者

濱野 忠則 (Hamano, Tadanori)

福井大学・学術研究院医学系部門・准教授

研究者番号：40334817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病でみられる神経原線維変化(NFT)にZn<sup>2+</sup>、Cu<sup>2+</sup>を含むバイオメタルが蓄積するとNFTの構成要素タウのリン酸化・重合を促進する。クリオキノール(CQ)はBBBを通過するバイオメタルキレート薬である。CQがタウ蛋白のリン酸化、およびオリゴマー形成に及ぼす影響につき野生型タウ(4RON)を発現する神経系細胞を用いて検討したところ、2μMのCQによりタウを発現させた細胞内のCu<sup>+</sup>が著しく減少し、さらにCQはタウリン酸化酵素JNK、P38MAPキナーゼを不活性化し、リン酸化タウを減少させること、プロテアソーム、オートファジーを活性化し重合タウを減少させることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

バイオメタルキレート薬 クリオキノールは細胞内のCu<sup>+</sup>を減少させた。また10μM以下であれば細胞毒性を示すことはなかった。さらに、タウリン酸化酵素を阻害することによるリン酸化タウの減少、ならびにオートファジー・プロテアソームを活性化し、重合した分子を含むタウを減少させることが明らかとなった。剖検脳でのバイオメタルの確認やマウスを用いた検討を行った後に、臨床研究を介して臨床応用するなどトランスレーショナルリサーチに応用できる可能性があり、今後の発展性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Neurofibrillary tangles (NFTs) which is pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) is composed of highly phosphorylated tau protein. Accumulation of biometals including Zn<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup> in NFTs promotes phosphorylation and aggregation of tau. Clioquinol (CQ) is a biometal chelator that passes through the blood brain barrier. The effects of CQ on tau phosphorylation and oligomer formation were examined in neuroblastoma cell line expressing wild-type tau (4RON) via Tetracycline off induction. Two μM of CQ significantly reduced Cu<sup>+</sup> in tau-expressing cells. Cu<sup>+</sup> in tau-expressing cells was significantly reduced. Furthermore, CQ decreased phosphorylated tau via inactivating tau kinases, NK and P38MAP kinase. CQ decreased oligomeric tau by activating proteasomes and autophagy. Biometal chelator, such as CQ can be the therapeutic target of AD.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：バイオメタル アルツハイマー病 タウ蛋白 リン酸化 オートファジー プロテアソーム

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の進展とともに、急増し続けるアルツハイマー病(AD)の主たる病理所見は、高度にリン酸化し、重合したタウ蛋白から形成される神経原線維変化(NFT)とアミロイドβ蛋白より形成される老人斑(SP)である。タウ蛋白は微小管を安定化させる重要な生理作用を有するが、GSK3βなどのリン酸化酵素により高度にリン酸化されると、重合が促進し、オリゴマー形成、NFT形成、神経細胞死に至る。また、アポトーシスのシグナル・caspase活性化により、タウのC末端が切断すると、タウ重合が促進する。

NFTの前段階のタウオリゴマーはシナプス変性、記憶障害をきたす(J Biol Chem 286:23063,2011)。変異タウ(P301L)を発現するマウスでは、神経変性の程度とタウオリゴマー量は相関し、NFT量とは相関しない(J Neurosci 27: 3650, 2007)。

Zn, Cu, Fe, Mgなどは生体必須微量元素(バイオメタル)である。AD脳のSPには、健康者の9.1~10.7倍の量のCu, Znが蓄積する。NFTにもZn<sup>2+</sup>を含むバイオメタルが蓄積し(Ann Neurol 31:286, 1992)、タウのリン酸化・重合を促進する可能性が示唆されている(J Biol Chem 284: 34648, 2009)。また、Znのタウへの結合自体がリン酸化とは独自にタウ毒性を高めることも示唆されている(Cell Rep 8: 831, 2014)。抗アメバ薬クリオキノール(CQ)(5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoline)はmetal protein attenuating compounds (MPACs)であり、キレート薬としてZn<sup>2+</sup>やCu<sup>2+</sup>に選択的に結合し、血液脳関門を通過する。バイオメタル(Cu, Zn)がタウオリゴマー形成に重要な役割を果たすか、Cu, Znのキレート剤がタウオリゴマー形成を抑制しうるか、という疑問が本研究の核心となる問いである。

### 2. 研究の目的

TET-OFF誘導系を導入した神経系細胞モデルを用い、バイオメタル(Cu, Zn)によるタウ重合促進の機構の検討、ならびにZn, Cuのキレート薬によるタウ蛋白重合抑制機序につき詳細に検討することを本研究の目的とする。

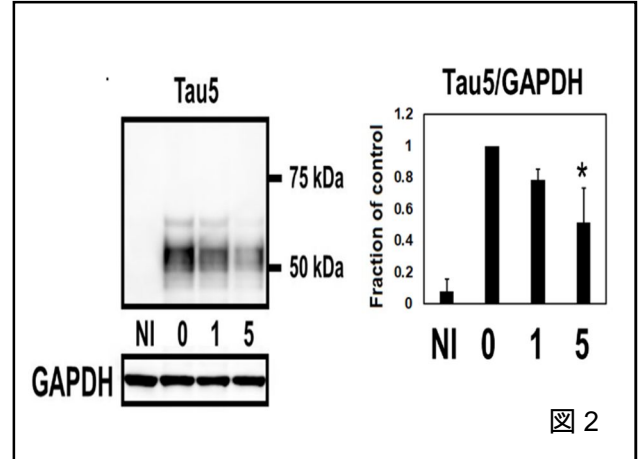
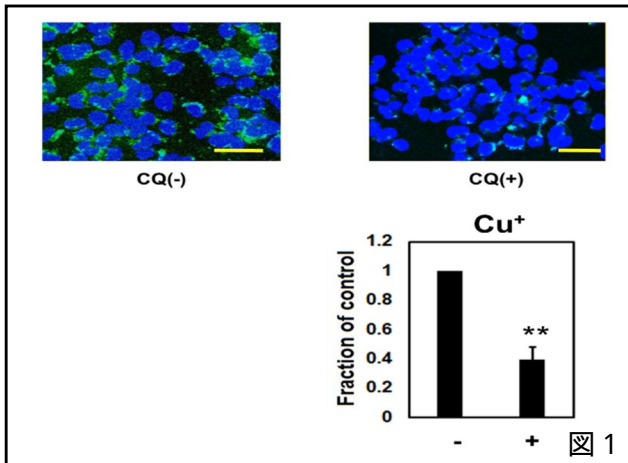
タウ蛋白リン酸化、オリゴマー形成機序は未だ完全には解明されていない。さらにバイオメタルやキレート剤がタウ重合に及ぼす影響についての検討は皆無に等しい。TET-OFF誘導系を導入した神経細胞株は、ADの原因物質である野生型タウを短期間で、また発現量も自在に調節させることができ、薬剤スクリーニングのツールとして利用できる、新規性のある研究開発である。本研究で、キレート剤の有効性が確認された場合、より安全性の高いキレート剤の選択により、トランスレーショナルリサーチとしての発展性が極めて高くなり、本研究による社会的貢献度は極めて高いものと思われる。

### 3. 研究の方法

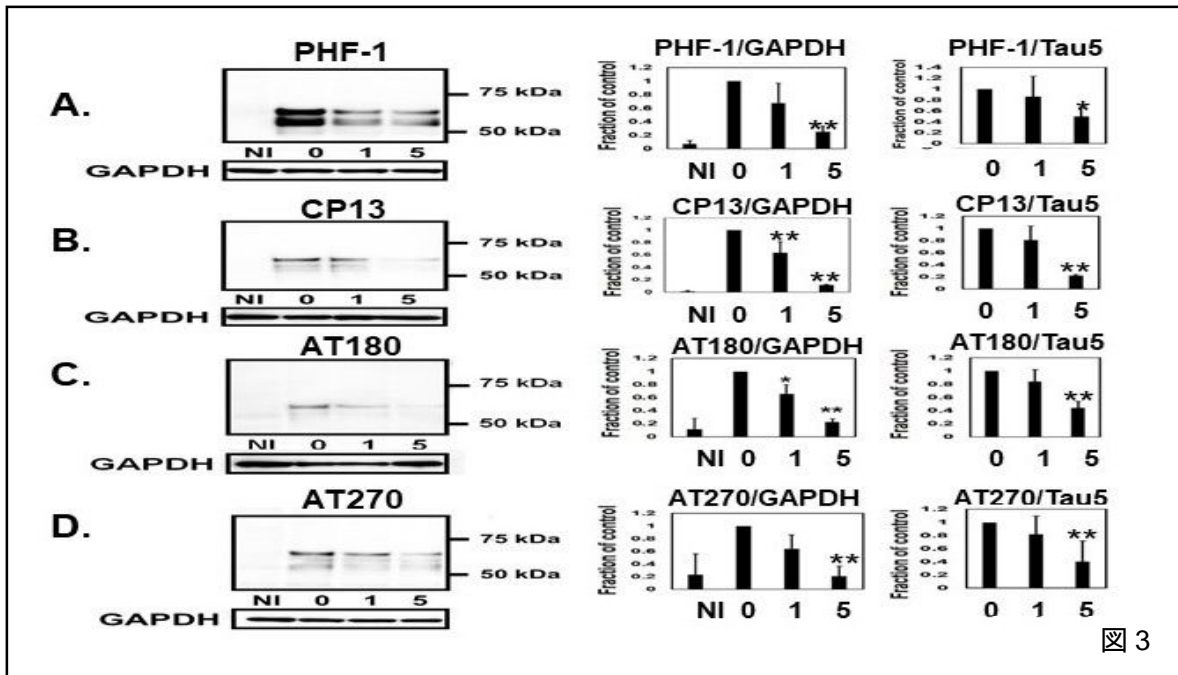
申請者らはタウオリゴマー形成促進機構、および抑制機構につき科学研究費補助金(19K07909、16K09235、15K08904)により一連の検討をおこなってきた。今回バイオメタルがタウリン酸化、およびオリゴマー形成する機序をTET-OFF誘導系を導入し、野生型タウ蛋白を発現する神経系細胞を用いてWestern blot法、および免疫組織化学法により検討することを研究の主たる目的とする。また、バイオメタルがcaspase活性におよぼす影響や、細胞毒性についても検討する。また、タウの主要な分解経路であるオートファジー(Hamano et al., Eur J Neurosci 27:119, 2008)活性に及ぼす影響についても同様に検討する。同様にCu, Znのキレート剤がタウオリゴマー形成を抑制するかについても検討を加える。変異型タウ(P301L)を発現するマウスモデルに対し、Cu, Znの過剰摂取によるタウオリゴマー形成促進機構、キレート剤によるオリゴマー抑制機構についてもin vivoで詳細に検討する。ブレインバンク剖検脳を用い、AD患者脳におけるバイオメタル(Zn, Cu)とオリゴマータウ、リン酸化タウ、タウリン酸化酵素との共存についても研究協力者の村山とともに検討を加える。

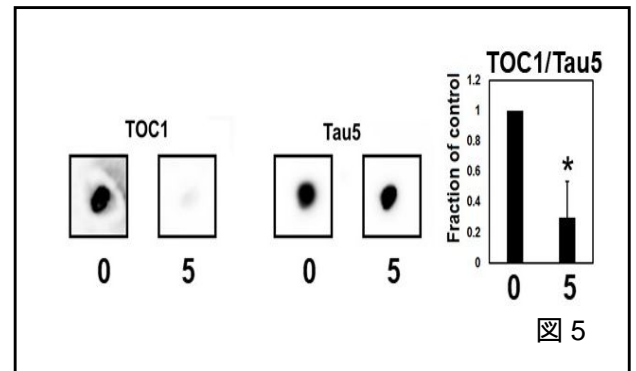
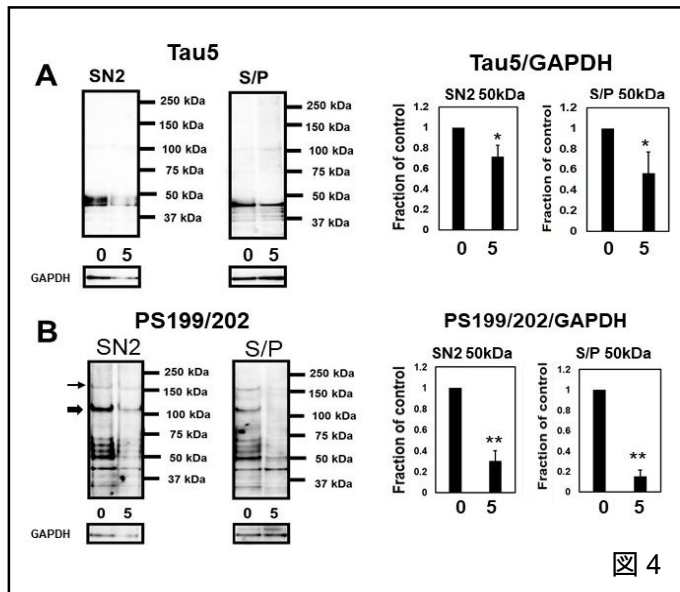
### 4. 研究成果

まず、タウを発現させた神経系細胞内での  $\text{Cu}^+$  の発現につき検討したところ、細胞内に多量の  $\text{Cu}^+$  が存在することが明らかとなった。バイオメタルキレート薬であるクリオキノール(CQ)を  $2\mu\text{M}$  投与したところ、細胞内の  $\text{Cu}^+$  の量が著しく減少した(図1)。

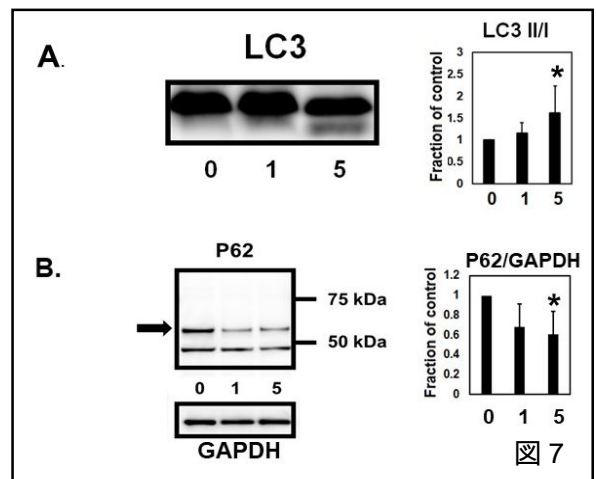
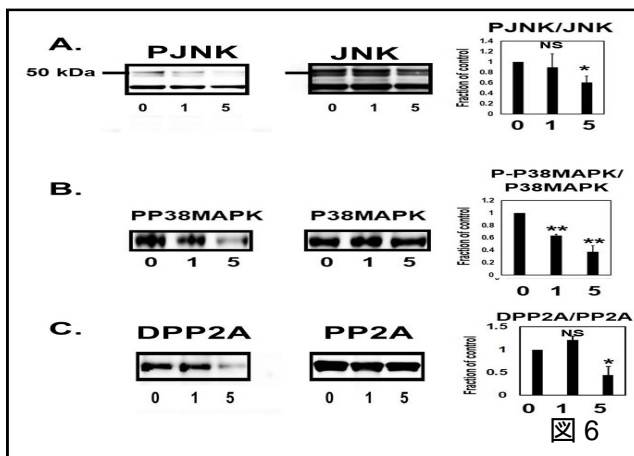


また ATP アッセーを用いた検討では、少なくとも  $10\mu\text{M}$  までの CQ では明らかな細胞毒性はみられなかった。野生型タウ(4R0N)を発現した細胞では、 $1\sim 5\mu\text{M}$  の CQ の投与により、総タウ(図2)、およびリン酸化タウ(図3)が用量依存性に減少していた。画分法では NFT の形成に重要なサルコシル不溶性画分のタウが著しく減少する(図4)とともに、オリゴマータウの減少も示された(図5)。





また、タウのリン酸化酵素 JNK、および P38MAP キナーゼ活性の低下が示された。さらに脱リン酸化酵素 PP2A の活性化も示された(図 6)。ユビキチン化タウ、および P62 の減少、LC3II の割合の増加(図 7)が示され、CQ によるプロテアソーム・オートファジーの活性化が示唆された。以上の結果から、CQ はタウ蛋白のリン酸化酵素 JNK、P38MAP キナーゼを不活性化することによりリン酸化タウを減少させること、プロテアソーム、オートファジーを活性化することによりタウオリゴマー、およびサルコシル不溶性画分の線維化したタウを減少させることが明らかとなった。以上のごとくキレート剤は AD 治療へ応用できる可能性が示唆された。



今後剖検脳を用いた検討、ならびにマウスモデルを用いた検討を継続して行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Hama Y, Hamano T, Shirafuji N, Hayashi K, Ueno A, Enomoto S, Nagata M, Kimura H, Matsunaga A, Ikawa M, Yamamura O, Ito T, Kimura Y, Kuriyama M, Nakamoto Y.	4. 巻 12(10):
2. 論文標題 Influences of Folate Supplementation on Homocysteine and Cognition in Patients with Folate Deficiency and Cognitive Impairment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 3138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu12103138.	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 Hamano T, Shirafuji N, Yen SH, Yoshida H, Kanaan NM, Hayashi K, Ikawa M, Yamamura O, Fujita Y, Kuriyama M, Nakamoto Y.	4. 巻 89
2. 論文標題 Rho-kinase ROCK inhibitors reduce oligomeric tau protein.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurobiol Aging.	6. 最初と最後の頁 41-54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.009.	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 Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M.	4. 巻 418
2. 論文標題 Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 117094
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2020.117094.	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 Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, Inoue I, Yamakawa M, Suzuki S, Hamano T, Saito H, Saito Y, et al.	4. 巻 27(4)
2. 論文標題 Statin Intolerance Clinical Guide 2018.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 375-396
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.50948.	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 Kitazaki Y, Ueno A, Maeda K, Asano R, Satomi H, Nishio T, Nakamoto Y, Hamano T.	4. 巻 21
2. 論文標題 A case of longitudinally extensive transverse myelitis with an isolated pontine lesion following epidural and spinal anesthesia for cesarean section.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci.	6. 最初と最後の頁 100264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2020.100264.	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 Kitazaki Y, Ikawa M, Enomoto S, Shirafuji N, Hayashi K, Yamamura O, Yamada S, Arishima H, Noriki S, Nakamoto Y, Hamano T.	4. 巻 415
2. 論文標題 An autopsy case of tuberculous meningitis undiagnosed by nested-PCR of CSF samples and brain biopsy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 116968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116968.	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 Kitazaki Y, Ikawa M, Yamaguchi T, Enomoto S, Kishitani T, Shirafuji N, Hayashi K, Yamamura O, Nakamoto Y, Hamano T.	4. 巻 59(6)
2. 論文標題 Autoimmune Encephalitis Associated with Anti-gamma-aminobutyric Acid B Receptor Antibodies Mimicking Syncope	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 843-847.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3652-19.	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 Kitazaki Y, Asano R, Hayashi K, Yamamura O, Tanabe S, Hamano T.	4. 巻 60(12)
2. 論文標題 A case of asymptomatic Stanford type A aortic dissection with multiple perforator infarcts due to pseudointracavitary thrombus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku.	6. 最初と最後の頁 874-877.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneurology.001474.	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 Asano R, Kitazaki Y, Ikawa M, Kurebayasi H, Koike H, Hamano T.	4. 巻 60(11)
2. 論文標題 A case of post-surgical inflammatory neuropathy with lower-extremity weakness after surgery for anorectal malignant melanoma that showed the effectiveness of immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku.	6. 最初と最後の頁 762-767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001441.	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 Endo Y, Hayashi K, Ikawa M, Yamamura O, Ookura K, Hamano T.	4. 巻 60(2)
2. 論文標題 A case of neuromyelitis optica spectrum disorder with persistent nausea and repeated syncope	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku.	6. 最初と最後の頁 142-145.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001345.	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 Kitazaki Y, Iwasaki H, Kitai R, Takahashi K, Nakamichi K, Hamano T.	4. 巻 72(5)
2. 論文標題 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with HIV Infection Diagnosed by Brain Biopsy with Repeated Negative PCR Testing of CSF JC Virus DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Nerve.	6. 最初と最後の頁 541-546.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201559.	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 濱野忠則、白藤 法道、佐々木 宏仁、山口 智久、遠藤 芳徳、武藤 多津郎、中本 安成	4. 巻 53巻1号
2. 論文標題 Tau蛋白とオートファジー	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 44-46
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 Hamano T, Shirafuji N, Yen SH, et al.,	4. 巻 89:
2. 論文標題 Rho-kinase ROCK inhibitors reduce oligomeric tau protein.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurobiol Aging.	6. 最初と最後の頁 41-54.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.009.	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 Kitazaki Y, Ikawa M, Yamaguchi T, Enomoto S, Kishitani T, Shirafuji N, Hayashi K, Yamamura O, Nakamoto Y, Hamano T	4. 巻 59:
2. 論文標題 Autoimmune Encephalitis Associated with Anti-gamma-aminobutyric Acid B Receptor Antibodies Mimicking Syncope.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 843-847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3652-19.	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 Hamano T, Mutoh T, Naiki H, Shirafuji N, Ikawa M, Yamamura O, Dickson DW, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Subventricular glial nodules in neurofibromatosis 1with craniofacial dysmorphism and occipital meningoencephalocele.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci.	6. 最初と最後の頁 100213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2019.100213.	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 Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, Inoue I, Yamakawa M, Suzuki S, Hamano T, et al. Statin Intolerance Clinical Guide Working Group; The Japan Society of Hepatology, Japanese Society of Neurology, Japan Atherosclerosis Society, The Japanese Society for the Study of Xenobiotics.	4. 巻 27
2. 論文標題 Statin Intolerance Clinical Guide 2018.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 375-396.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.50948.	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 Matsunaga A, Ikawa M, Kawamura Y, Kishitani T, Yamamura O, Hamano T, Kimura H,	4. 巻 406
2. 論文標題 Serial brain MRI changes related to autoimmune pathophysiology in Hashimoto encephalopathy with anti-NAE antibodies: A case-series study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 116453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116453.	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 Enomoto S, Shigemi H, Kitazaki Y, Ikawa M, Yamamura O, Hamano T, Tai K, et al.	4. 巻 399:
2. 論文標題 Cladophialophora bantiana infection mimicking neuromyelitis optica.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 169-171.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.12.013.	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 Endo Y, Hasegawa K, Nomura R, Arishima H, Kikuta KI, Yamashita T, Inoue Y, Ueda M, Ando Y, Wilson MR, Hamano T, Nakamoto Y, Naiki H.	4. 巻 7(1):
2. 論文標題 Apolipoprotein E and clusterin inhibit the early phase of amyloid- aggregation in an in vitro model of cerebral amyloid angiopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun.	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-019-0662-1.	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 Onishi H, Yamamura O, Matsuo S, Tanaka T, Daitoku S, Konokawa S, Tsubouchi H, Chiba H, Sone M, Kaku B, Enomoto S, Yamamoto T, Hashimoto Y, Hamano T, Hayashi H,	4. 巻 58
2. 論文標題 Localized Right Subclavian Artery Dissection Detected by Accident on an Ultrasound Examination: A Case Report and Literature Review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 73-78.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1451-18.	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 Kitazaki Y, Shirafuji N, Takaku N, Yamaguchi T, Enomoto S, Ikawa M, Yamamura O, Nakamoto Y, Hamano T.	4. 巻 24;
2. 論文標題 Autoimmune basal ganglia encephalitis associated with anti-recoverin antibodies: A case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci.	6. 最初と最後の頁 100382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2021.100382.	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 Onishi H, Yamamura O, Tsubouchi H, Hirobe T, Kosugi I, Enomoto S, Yamamoto T, Daitoku S, Satou N, Chiba H, Kai Y, Hashimoto Y, Hamano T, Terasawa H.	4. 巻 Nov 19
2. 論文標題 Long-Term Prevalence of Disaster-Related Deep Vein Thrombosis in Minamiaso Village After the 2016 Kumamoto Earthquakes: A Prospective Cross-Sectional Analysis. .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Disaster Med Public Health Prep.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/dmp.2021.271.	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 Hamano T, Enomoto S, Shirafuji N, Ikawa M, Yamamura O, Yen SH, Nakamoto Y.	4. 巻 ;22(14):
2. 論文標題 Autophagy and Tau Protein.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 7475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22147475.	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 Lin G, Zhu F, Kanaan NM, Asano R, Shirafuji N, Sasaki H, Yamaguchi T, Enomoto S, Endo Y, Ueno A, Ikawa M, Hayashi K, Yamamura O, Yen SH, Nakamoto Y, Hamano T.	4. 巻 22(21):
2. 論文標題 Clioquinol Decreases Levels of Phosphorylated, Truncated, and Oligomerized Tau Protein. .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 12063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222112063.	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 Matsuo H, Kubota M, Matsumura M, Takayama M, Mae Y, Kitazaki Y, Enomoto S, Ueno A, Ikawa M, Hamano T, Takahashi A, Tsubokawa M, Shimada S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Center of pressure velocities in patients with body lateropulsion: three case report series of Wallenberg's syndrome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiother Theory Pract.	6. 最初と最後の頁 1-9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09593985.2021.1990448.	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 Kumutpongpanich T, Ogasawara M, et al., Hamano T, Sugie K, et al.,	4. 巻 78(7):.
2. 論文標題 Clinicopathologic Features of Oculopharyngodistal Myopathy With LRP12 CGG Repeat Expansions Compared With Other Oculopharyngodistal Myopathy Subtypes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA Neurol.	6. 最初と最後の頁 853-863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2021.1509.	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 Ito Y, Goto T, Huh JY, Yamamura O, Hamano T, Kikuta KI, Hayashi H.	4. 巻 30(7):
2. 論文標題 Development of a Scoring System to Predict Prolonged Post-Stroke Dysphagia Remaining at Discharge from a Subacute Care Hospital to the Home.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 105804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105804.	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 Kitazaki Y, Ikawa M, Kishitani T, Kamisawa T, Nakane S, Nakamoto Y, Hamano T.	4. 巻 60(14):
2. 論文標題 Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus (PERM)-like Symptoms Associated with Anti-ganglionic Acetylcholine Receptor Antibodies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2307-2313.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6419-20.	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 Ueno A, Ikawa M, Maeda K, Tai K, Ito T, Shirafuji N, Yamamura O, Nakamoto Y, Hamano T.	4. 巻 -
2. 論文標題 A Case of Persistent Severe Cerebral Edema with Neutrophil Infiltration Following Listeria Meningitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med.	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) 10.2169/internalmedicine.8291-21.	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 Ueno A, Hamano T, Enomoto S, Shirafuji N, Nagata M, Kimura H, Ikawa M, Yamamura O, Yamanaka D, Ito T, Kimura Y, Kuriyama M, Nakamoto Y.	4. 巻 14(7):
2. 論文標題 Influences of Vitamin B12 Supplementation on Cognition and Homocysteine in Patients with Vitamin B12 Deficiency and Cognitive Impairment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14071494.	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 Ikeuchi T, Yano Y, Sato W, Morikawa F, Toru S, Nishimura C, Miyazawa N, Kuroha Y, Koike R, Tanaka S, Utsumi K, Kasuga K, Tokutake T, Ono K, Yano S, Naruse S, Yajima R, Hamano T, Yokoyama Y, Kitamura A, Kaneko E, Yamakado M, Nagao K.	4. 巻 14(3)
2. 論文標題 Development of a Novel Nutrition-Related Multivariate Biomarker for Mild Cognitive Impairment Based on the Plasma Free Amino Acid Profile.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 :637.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14030637.	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 Yamaguchi T, Ikawa M, Enomoto S, Shirafuji N, Yamamura O, Tsujikawa T, Okazawa H, Kimura H, Nakamoto Y, Hamano T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Arterial spin labeling imaging for the detection of cerebral blood flow asymmetry in patients with corticobasal syndrome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroradiology.	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) 10.1007/s00234-022-02942-9.	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Zhu, F., Lin, G., Hamano, T., Kanaan, N. M., Yen, S. H., Asano, R. Nakamoto, Y.
2. 発表標題 Clioquinol reduces tau phosphorylation and oligomerization: Molecular and cell biology/tau.
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamaguchi, T., Hamano, T., Sada, K., Kanaan, N. M., Sasaki, H., Yen, S. H., ... & Nakamoto, Y. (2020).
2. 発表標題 Syk inhibitor reduces oligomeric tau associated with GSK3 inactivation and autophagy activation
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ueno, A., Hamano, T., Enomoto, S., Shirafuji, N., Nagata, M., Yamaguchi, T., Kuriyama, M.
2. 発表標題 VITAMIN B12 SUPPLEMENTATION IMPROVES HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH VITAMIN B12 DEFICIENCY.
3. 学会等名 AAIC2019 Alzheimer's Association of International Conference2019 in Los Angeles. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Enomoto, S., Hamano, T., Jiang, P., Shirafuji, N., Sasaki, H., et al.
2. 発表標題 ALPHA-SYNUCLEIN PHOSPHORYLATION BY HOMOCYSTEINE.
3. 学会等名 AAIC2019 Alzheimer's Association of International Conference2019 in Los Angeles (国際学会)
4. 発表年 2019年

## 〔図書〕 計4件

1. 著者名 濱野忠則	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 439
3. 書名 認知症診療実践ハンドブック 改訂2版 3 抗認知症薬による治療	

1. 著者名 濱野忠則	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 439
3. 書名 認知症診療実践ハンドブック 改訂2版 9 若年性認知症を支える	

1. 著者名 林 浩嗣、濱野忠則	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 439
3. 書名 認知症診療実践ハンドブック 改訂2版 12 内分泌・代謝・栄養欠乏性疾患	

1. 著者名 濱野忠則	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2079
3. 書名 今日の診断指針 第8版	

## 〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ROCK阻害剤およびSyk阻害剤の利用	発明者 濱野忠則	権利者 国立大学法人福井大学
産業財産権の種類、番号 特許、2020-218869	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	白藤 法道  (Shirafuji Norimichi)  (40529319)	福井大学・学術研究院医学系部門・助教    (13401)	

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			
米国	Mayo Clinic Jacksonville	Michigan State University		
中国	Zhejiang Provincial People's Hospital	Tongde Hospital of Zhejiang Province		
米国	Mayo Clinic Jacksonville	Michigan State University		