

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07939

研究課題名(和文)パーキンソン症候群の病態解明へのChromogranin Bを含むシーズ探索研究

研究課題名(英文)Seeds research including Chromogranin B for elucidation of pathophysiology of Parkinson's syndrome

研究代表者

瀧川 洋史(TAKIGAWA, Hiroshi)

鳥取大学・医学部・講師

研究者番号：30511373

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)：パーキンソン病を含めたパーキンソン症候群(PS)は、原因不明の進行性の神経変性疾患であり、未だに有効な治療法はない。PSでは臨床的に鑑別診断が困難な場合が少なくない。脳脊髄液を用いたプロテオミクス解析にてPSの一種である進行性核上性麻痺(PSP)のバイオマーカー候補としChromogranin B(CHGB)、アミロイド前駆タンパク(APP)などの分子を得た。また、microRNAアレイ解析によってPSP特異的microRNA候補を得てきた。これらのバイオマーカー候補について検証研究を進め、PSに対する臨床研究推進のシーズとなることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PSは原因不明で有効な治療法はなく、各疾患の関連や相違など疾患分類や位置づけについてこれまでも多くの議論がなされてきているが、未だ明らかにはなっていない。PSでは明確なバイオマーカーは確立されておらず、臨床症状、形態画像、薬剤への反応性などから臨床診断するしかなく、病初期には臨床診断が困難な場合が少なくない。バイオマーカーの確立は、早期臨床診断、病態解明、治療戦略開発にむけたシーズになることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Parkinson's syndrome (PS), including Parkinson's disease, is a progressive neurodegenerative disease of unknown cause, and there is still no effective treatment. Differential diagnosis of PS is often difficult clinically. Proteomics analyzes of cerebrospinal fluid revealed molecules such as chromogranin B (CHGB) and amyloid precursor protein (APP) as candidate biomarkers for progressive supranuclear palsy (PSP), a type of PS. We have also obtained PSP-specific microRNA candidates by microRNA array analysis. Validation studies were conducted on these biomarker candidates, and it was suggested that these biomarkers could serve as seeds for the promotion of clinical research on PS.

研究分野：脳神経内科

キーワード：神経学 老年医学 神経変性疾患 分子生物学 進行性核上性麻痺 大脳皮質基底核変性症 パーキンソン症候群 バイオマーカー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は、振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害を四徴とした進行性の神経変性疾患であるが、根治療法は確立されていない。パーキンソン症候群 (PS) は、PD に加えて、パーキンソンニズムとして四徴のいずれかを含めた神経徴候を呈する症候群であり、進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、多系統萎縮 (MSA) などの多くの神経変性疾患が含まれる。PSP、CBD、MSA は、しばしば PD と類似した症状を示すが、臨床症状が非常に多彩であり、病初期には鑑別診断が困難であることが少なくない。神経変性疾患においては、これまでの対症療法やリハビリテーションによる治療から抗タウ抗体などによる疾患修飾療法が開発され、治験が進みつつある。早期からの正確な診断による治療介入が有用であることが望まれる。

PS は原因不明であるが、病理学的な知見からは PD や MSA で認められる細胞内封入体にはシヌクレインが含まれ、PSP や CBD では異常タウの脳内への蓄積が指摘されており、これらのタンパクが病態に関与していると考えられている。しかしながらシヌクレインやタウに関する分子生物学的な解析では、これらのタンパクのみで病態の全貌を解明するのは困難であり、RNA 代謝異常、変性タンパク質の凝集・蓄積による神経細胞内のタンパク質分解、転写調整、軸索輸送、ミトコンドリア、シナプスなどの機能障害、炎症・免疫など非神経細胞による細胞非自立的な病態の関与も示されている。PSP を含めた PS では明確なバイオマーカーは確立されておらず、臨床症状、形態画像、薬剤への反応性などから臨床診断するしかなく、確定診断には病理学的な検討に委ねられている。多様な臨床像のために病初期には臨床診断が困難であることがある。これまでも PSP のバイオマーカー候補として脳脊髄液のタウ、ニューロフィラメント軽鎖、YKL-40 などが報告されてはいるが、十分な検証には至っていない。各疾患の関連や相違など疾患分類位置づけに関しても多くの議論がなされてきており、臨床的、遺伝学的、病理学的、生化学的な詳細な研究の推進が待たれている。

申請者らは PSP、PD、ならびに、神経変性疾患を伴わない疾患対照群 (CTL) の髄液を用いた SELDI-TOF MS 法によるタンパク質発現プロファイリングを解析して、PSP において特異的に減少する候補分子として Chromogranin B (CHGB) 由来ペプチド (bCHGB_6255) を同定し (図 1)、ROC 解析では、感度 91.7%、特異度 66.7%であった。一方、脳脊髄液中の全長 CHGB について ELISA 法によって解析したところ PSP においては、PD や健常対象者と比較して有意に高値であり、bCHGB_6255/CHGB と比を取ることで分別能が向上することを示してきた (図 2)。bCHGB_6255 に含まれると予測されるペプチドを抗原としたポリクローナル抗体を作成し、脳脊髄液に対する Western blotting (WB) による半定量による検証研究を進めてきたが、bCHGB_6255 が極めて微量であるために WB による検出は困難であった。また、ショットガンプロテオミクス解析においては CHGB だけではなく、Amyloid precursor protein (APP) など 36 種類のペプチドが、PSP に特異的な変化を認めることを確認した。さらに、血清より抽出した microRNA (miRNA) を用いて PSP、CTL の 2 群間で比較したアレイ解析にて 8 種類の miRNA に発現量の差を確認してきた。これらの候補は PSP の早期診断、病態解明、治療戦略開発のシーズとなることが期待される。

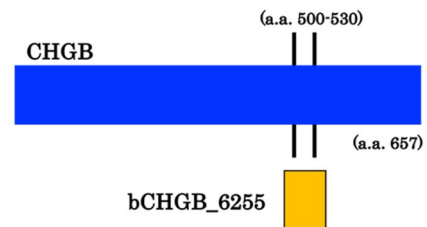


図 1. CHGB と bCHGB_6255

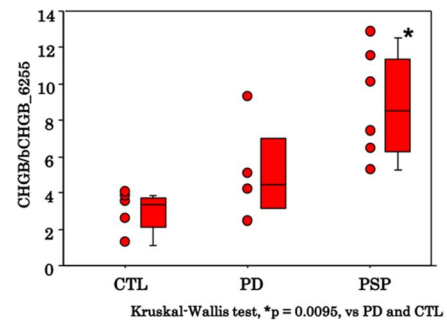


図 2. 脳脊髄液中の CHGB/bCHGB_6255
PSP において CHGB/bCHGB_6255 は有意に高値である。

2. 研究の目的

本研究では、先行研究によって得られているバイオマーカー候補について多数例での検証研究、ならびに、分子生物学的な解析を行うことによって、バイオマーカーとしての有用性、各神経変性疾患との関連性を解き明かし、PS の早期診断、病態解明、治療戦略開発のシーズとなる礎を築くことを目的としている。

3. 研究の方法

(1) bCHGB_6255 に関する解析

CHGB ではバリエーションのひとつである bCHGB_6255 を同定するために CHGB が存在することが明らかとなっている神経系培養細胞 SH-SY5Y から抽出したライセートに対して bCHGB_6255 への特異的結合が予想されるペプチドを抗原とするポリクローナル抗体を用いた免疫沈降法 (IP) をを行い、bCHGB_6255 の濃縮精製を試みた。精製されたサンプルを SDS-PAGE による電気泳動にて

分離し、銀染色によってバンドを検出した。bCHGB_6255 と予測されるサイズのバンドを切り出し、質量分析による解析を行った。

(2) バイオマーカー候補に関するパスウェイ解析

脳脊髄液サンプルを活用したショットガンプロテオミクスプロファイルの結果より得られた PSP に特異的に変化する 36 種類の候補分子について、これまでの知見を考慮しながら、ウェブ上に公開されているデータベースを用いたパスウェイ解析を行った。

(3) APP に関する検証研究

タンパク質発現プロファイリングを解析にて得られた PSP に特異的な変化を認めた APP は、複数のバリエーションの存在が知られている。PSP 23 例、PD 24 例、CBS 13 例、アルツハイマー型認知症 (AD) 16 例、CTL 7 例の脳脊髄液に対して APP の N 末側、C 末側に対する抗体を用いた WB によって得られたバンドについてバンド輝度を定量化し、PSP に特異的な変化を示すバリエーションについて解析した。

(4) 候補 miRNA に関する検証研究

血清より抽出した miRNA を用いたアレイ解析によって PSP において CTL と比較して発現量に差を認めた 8 個の miRNA について、検証研究を行った。PSP 20 例、CTL 20 例の血清より抽出した miRNA について qPCR 法による発現量の比較を行った。また、PSP 5 例、CTL 5 例の凍結剖検脳より抽出した miRNA に対する qPCR 法を行い、発現量を比較した。さらに、PSP 剖検脳組織標本に対する In situ hybridization (ISH) を行い、脳組織内における候補 miRNA の局在を検討した。

4. 研究成果

(1) bCHGB_6255 に関する解析

SH-SY5Y 細胞より抽出したライセートに対する IP を行い、bCHGB_6255 と予想されるバンドを検出し、質量分析による解析を行ったが、精製量が少なく bCHGB_6255 のアミノ酸配列を同定することは出来なかった。ライセートの量を増やし、限外ろ過を用いた濃縮、複数の抗体を用いて IP など条件検討を繰り返したが、いずれにおいても十分量のタンパク質を濃縮精製するには至らなかった。そこで bCHGB_6255 の精製効率を改善するために CHGB の N 末側に FLAGx3、C 末側に GFP を付加した発現ベクターを作成し、SH-SY5Y 細胞への十分なトランスフェクションを得るための条件検討を行い、強制発現系を確立した。

今後は、強制発現した SH-SY5Y 細胞より抽出したライセートに対して抗 CHGB 抗体、抗 FLAG 抗体、抗 GFP 抗体を用いた IP を行い、検出されるバンドパターンより bCHGB_6255 の範囲を狭め、アミノ酸配列の同定を試みる予定である。bCHGB_6255 の正確なアミノ酸配列を決定することは、ペプチド合成による標準品の作成、HPLC による定量化、バイオマーカーの確立、bCHGB_6255 に特異的な抗体作成、分子機能解析、関連分子、カスケードの解析など多くの知見をもたらすことが期待される。

(2) バイオマーカー候補に関するパスウェイ解析

パスウェイ解析を行ったところ 4 種類のパスウェイ、12 種類に分子について統計学的な有意差を認めていた (図 3)。候補パスウェイは、タンパク質の翻訳後リン酸化や細胞骨格や細胞接着分子に関するパスウェイであった。前者は PSP の病態仮説として考えられている異常リン酸化タウタンパクの凝集・蓄積との関連したものであり、後者は中枢神経系機能や恒常性の維持に関連が推定された。これまでに AD、PSP などの神経変性疾患に対する疾患修飾療法として凝集タンパク質に対する自己抗体やワクチン療法の開発が進められているが、有効な治療薬の開発には至っていない。このことから凝集タンパク質のみを標的とした治療戦略だけでは不十分であり、中枢神経系機能や恒常性の維持を含めたパスウェイが新たな治療標的となる得ることが期待できる。

(3) APP に関する検証研究

APP の N 末側の抗体を用いた WB によって 9 種類のバリエーションが検出された。内在性タンパク質としての β -actin との比を計算し、各群間で比較したところ 2 種類のバリエーションについて統計学的に有意に PSP に特異的な変化を示した。これらのバリエーションにおける PSP に関する ROC 解析では、感度：約 40%、特異度：約 90%であった。今後、更に多数例での検証を進めると共に重症度や予後など臨床的な解析が望まれる。

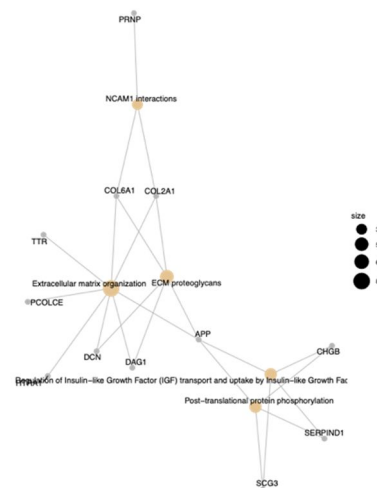


図 3. 候補分子による pathway 解析
PSP に特異的な変化を認めた分子と
関連した 4 種類の pathway が示された。

(4) 候補 miRNA に関する検証研究

血清より抽出した miRNA を用いた qPCR によって 8 種類の候補 miRNA について検証したところ 1 種類の miRNA においては、CTL と比較して PSP では有意に高発現であった。しかしながら、剖検脳より抽出した miRNA を用いた qPCR では、PSP と CTL に発現量に有意差を認めなかった。一方、剖検脳の前頭葉を用いた ISH では、本 miRNA が中枢神経系に広く存在することが示された。このことは PSP においては神経変性によって本 miRNA が放出され、細胞外への分泌が亢進していること、あるいは、脳組織以外からの発現量の増加による影響などが考察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Y, Adachi T, Sakuwa M, Sakata R, Takigawa H, Hasegawa M, Hanajima R.	4. 巻 42
2. 論文標題 An autopsy case of progressive supranuclear palsy. Pallido-nigro-luysian type with argyrophilic grains clinically presenting with personality and behavioral changes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 447-452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12815. Epub 2022 Jul 10.	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 Nerei Ryoji, Murakami Takenobu, Kawase Shinya, Takigawa Hiroshi, Hanajima Ritsuko	4. 巻 62
2. 論文標題 Unilateral asterixis after hemiballism in a patient with acute cerebral infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 793 ~ 796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001752	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 瀧川 洋史、花島 律子	4. 巻 59
2. 論文標題 特集 令和の頭痛診療-プライマリ・ケア医のためのガイド 頭痛診療One-up 頭痛患者の生活指導-食事,睡眠,運動,体重,ストレスのコントロール	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 medicina	6. 最初と最後の頁 2398 ~ 2402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1402228647	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 中島健二, 饗場郁子, 足立正, 新井哲明, 粟田圭一, 池内健, 大崎康史, 古和久典, 榊原隆次, 篠遠仁, 下畑享良, 瀧川洋史, 徳田隆彦, 中野俊也, 長谷川一子, 平野成樹, 山本敏之, 横田修, 冨本秀和, 伊井裕一郎, 飯嶋睦, 和泉唯信, 伊藤瑞規, 仙石鍊平, 村井弘之, 村松和浩, 森田昭彦, PSP診療ガイドライン2020作成委員会	4. 巻 37
2. 論文標題 進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 435-493
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Ito S, Adachi T, Takigawa H, et al.	4. 巻 267
2. 論文標題 Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1321-1330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09655-9. Epub 2020 Jan 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 -

〔学会発表〕 計50件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Ritsuko Hanajima.
2. 発表標題 Amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as biomarkers for Progressive Supranuclear Palsy.
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 阪田良一, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 進行性核上性麻痺患者の脳脊髄液中YKL-40濃度の推移.
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 河瀬真也, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 当院におけるCT灌流画像を用いた超急性期脳梗塞診療の現状
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 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 進行性核上性麻痺患者における頭痛に関する臨床的検討
3. 学会等名 第50回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花島律子, 瀧川洋史, 池内 健, 小野寺理, 饗場郁子, 森田光哉, 徳田隆彦, 村山繁雄, 下畑享良, 長谷川一子, 古和久典, 徳丸阿耶, 金澤雅人, 中島健二, JALPAC研究コンソーシアム
2. 発表標題 JALPAC研究の登録状況ならびに登録症例の臨床像に関する検討
3. 学会等名 令和4年度神経変性疾患領域における基盤的調査研究班
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐桑真悠子, 足立 正, 鈴木有紀, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 進行性核上性麻痺における認知機能障害とタウ病理の分布に関する検討
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河瀬真也, 柴田 曜, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 院内発症脳卒中疑いとして対応した薬剤性脳症の2例
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学科学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柴田 曜, 河瀬真也, 瀧川洋史, 花島律子, 坂本誠, 黒崎雅道, 上田敬博
2. 発表標題 院内発症脳卒中対応システム定着のための当院の取り組みと効果
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学科学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水滝智香, 田尻佑喜, 鈴木有紀, 河瀬真也, 清水崇宏, 足立正, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 10年来の臥位性高血圧・起立性低血圧を契機にSjogren症候群に伴う自律神経障害の診断に至った1例
3. 学会等名 第111回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本正太, 清水崇宏, 種田建太, 守安正太郎, 渡辺保裕, 瀧川洋史, 緒方英紀, 磯部紀子, 花島律子
2. 発表標題 感覚性運動失調, 振戦, 左外転神経麻痺を呈し, 経頭蓋磁気刺激で中枢伝導時間延長を認めた抗NF155抗体陽性CIDPの1例
3. 学会等名 第111回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田紗矢, 清水崇宏, 守安正太郎, 岡田直也, 種田建太, 鈴木有紀, 足立正, 瀧川洋史, 鈴木重明, 西野一三, 花島律子
2. 発表標題 ELISA法が陰性であったがRNA免疫沈降法で抗EJ抗体, 抗Ku抗体が陽性となった抗ARS症候群の一例
3. 学会等名 第112回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木有紀, 阪田良一, 村上丈伸, 瀧川洋史, 牧島かれん, 足立正, 高橋健太, 中道一生, 三浦義治, 花鳥律子
2. 発表標題 オピヌツズマブ・ベンダムスチン(GB) 療法後に リング状造影増強効果を伴う病変を呈した 進行性多巣性白質脳症の一例
3. 学会等名 第112回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山代 薫, 守安正太郎, 清水崇宏, 岡田直也, 種田建太, 渡辺保裕, 瀧川洋史, 花鳥律子
2. 発表標題 変動する小脳性運動失調を呈した橋本脳症の1例
3. 学会等名 第126回日本内科学会中国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根鈴怜治, 村上丈伸, 河瀬真也, 瀧川洋史, 花鳥律子
2. 発表標題 ヘミパリスム後に片側アステリキシスを呈した急性期脳梗塞の1例
3. 学会等名 第126回日本内科学会中国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根鈴怜治, 村上丈伸, 守安正太郎, 瀧川洋史, 渡辺保裕, 花鳥律子
2. 発表標題 5回目の再発に対して治療し軽快した脳幹脳炎の1例
3. 学会等名 第127回日本内科学会中国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上丈伸, 河瀬真也, 増田恭隆, 鈴木有紀, 阪田良一, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 複数の脊髄腫瘍に脊髄長軸病変を伴ったフォンヒッペル・リンダウ病の1例
3. 学会等名 第127回日本内科学会中国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内裕彦, 松本正太, 佐桑真悠子, 田尻佑喜, 河瀬真也, 瀧川洋史, 桑本雄平, 坂本誠, 黒崎雅道, 花島律子
2. 発表標題 脳静脈洞血栓症に硬膜動静脈瘻を合併した一例
3. 学会等名 第34回日本老年医学会中国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田直也, 守安正太郎, 山代薫, 種田建太, 清水崇宏, 森本健一, 桑本聡史, 瀧川洋史, 渡辺保裕, 花島律子
2. 発表標題 心内血栓摘除術及び左心耳閉鎖術後に心内血栓の再形成を認めた心原性脳塞栓症の一例
3. 学会等名 第24回中国四国脳卒中研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Hanajima
2. 発表標題 MicroRNA expression profiles in Progressive Supranuclear Palsy as potential diagnostic markers
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 本田誠, 清水崇宏, 守安正太郎, 瀧川洋史, 宇川義一, 花島律子
2. 発表標題 反復経頭蓋磁気刺激を用いた進行性核上性麻痺における神経可塑性の検討
3. 学会等名 第14回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河瀬真也, 柴田曜, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 プレホスピタル診療が超急性期脳梗塞治療と機能予後に与える影響についての検討
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 河瀬真也, 柴田 曜, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 搬送経路及び搬送時間帯が超急性期脳梗塞治療および予後に与える影響についての検討
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 種田建太, 瀧川洋史, 足立正, 花島律子
2. 発表標題 角膜内皮ジストロフィーを契機に診断された歯状核赤核淡室球ルイ体萎縮症の1例
3. 学会等名 第109回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 守安正太郎、清水崇宏、谷口晃一、渡辺保裕、瀧川洋史、花島律子
2. 発表標題 頭蓋内圧亢進を呈したX染色体モザイク症の1例
3. 学会等名 第109回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田誠、清水崇宏、守安正太郎、瀧川洋史、宇川義一、花島律子
2. 発表標題 進行性核上性麻痺における神経可塑性異常：反復4連発磁気刺激法（QPS）を用いた検討
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 種田建太、清水崇宏、守安正太郎、岡田直也、渡辺保裕、瀧川洋史、花島律子
2. 発表標題 特発性血小板減少性紫斑病に合併した多発ニューロパチーの1例
3. 学会等名 第125回日本内科学会中国地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田恭隆、村上丈伸、鈴木有紀、阪田良一、河瀬真也、瀧川洋史、花島律子
2. 発表標題 上肢症状を欠き、緩徐な進行をたどった非典型的なギラン・バレー症候群の一例
3. 学会等名 第125回日本内科学会中国地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口晃一, 守安正太郎, 柴田曜, 清水崇宏, 瀧川洋史1, 渡辺保裕, 宇野哲弘, 花島律子
2. 発表標題 脳静脈洞血栓症を契機に先天性プロテインC欠乏症と診断した一例
3. 学会等名 第124回日本内科学会中国地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 花島律子, 瀧川洋史, 池内 健, 小野寺理, 饗場郁子, 森田光哉, 徳田隆彦, 村山繁雄, 下畑享良, 長谷川一子, 古和久典, 徳丸阿耶, 中島健二, JALPAC研究コンソーシアム
2. 発表標題 JALPAC研究の登録状況ならびに登録時の臨床診断と進行に関する検討
3. 学会等名 令和3年度神経変性疾患領域における基盤的調査研究班
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 最近の頭痛の診断・治療
3. 学会等名 第69回日本心臓病学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 守安正太郎, 清水崇宏, 岡田直也, 谷口晃一, 柴田曜, 渡辺保裕, 野中喬文, 小谷昌広, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤投与中に脳梗塞を発症し抗リン脂質抗体症候群様の病態が疑われた1例
3. 学会等名 第110回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧川洋史、花島律子
2. 発表標題 片頭痛症例における頭痛重症度と生体組成に関する検討
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田直也、守安正太郎、清水崇宏、谷口晃一、柴田曜、渡辺保裕、瀧川洋史、福田哲也、花島律子
2. 発表標題 エルトロンボパグの関与が疑われた脳梗塞の一例
3. 学会等名 第109回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田誠、清水崇宏、守安正太郎、瀧川洋史、宇川義一、花島律子
2. 発表標題 Richardson症候群を伴う進行性核上性麻痺における一次運動野興奮性変化の検討
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水崇宏、本田誠、守安正太郎、富永奈保美、瀧川洋史、宇川義一、花島律子
2. 発表標題 進行性核上性麻痺におけるすくみ足は小脳順応機能障害と関連している
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河瀬真也, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 当院におけるたこつば型心筋症を併発した脳梗塞の検討
3. 学会等名 第47回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroschi Takigawa, Ryoichi Sakata, Toshiaki Inoue-Nishida, Hisanori Kowa, Kenji Nakashima, Ritsuko Hanajima
2. 発表標題 Chromogranin B in cerebrospinal fluid as a novel biomarker for Progressive supranuclear palsy.
3. 学会等名 Movement Disorder Society Virtual Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 崇宏, 本田 誠, 守安 正太郎, 瀧川 洋史, 富永 奈保美, 宇川 義一, 花島 律子
2. 発表標題 プリズム順応課題を用いた進行性核上性麻痺における小脳機能の評価
3. 学会等名 第14回 日本パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 鑑別が必要な認知症 進行性核上性麻痺の研究の進歩
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本田 誠, 清水 崇宏, 守安 正太郎, 瀧川 洋史, 宇川 義一, 花島 律子
2. 発表標題 進行性核上性麻痺における反復4連発磁気刺激法による神経可塑性の検討
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Takigawa, Ryoichi Sakata, Toshiaki Inoue-Nishida, Hisanori Kowa, Kenji Nakashima, Ritsuko Hanajima
2. 発表標題 Cerebrospinal fluid proteomic profiling of PSP: Chromogranin B as a diagnostic potential biomarker
3. 学会等名 61 st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後に頭痛頻度が減少した前兆のない片頭痛の1例
3. 学会等名 第48回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河瀬真也, 瀧川洋史, 花島律子
2. 発表標題 若年性脳梗塞の特徴における性差についての検討
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河瀬真也, 中村知哉, 本田 誠, 佐乗真悠子, 足立 正, 瀧川洋史, 渡辺保裕, 花鳥律子
2. 発表標題 神経根MRIが病変の広がり の把握に有用であった抗ガ ラクトセレプロシド抗体陽性純粋運動型脱髄性ニューロ パチーの1例
3. 学会等名 第108回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阪田良一, 瀧川洋史, 足立 正, 佐乗真悠子, 鈴木有紀, 渡辺保裕, 花鳥律子
2. 発表標題 易怒性や暴力行為が目立った進行性核上性麻痺の一部検例
3. 学会等名 第108回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河瀬真也, 瀧川洋史, 花鳥律子
2. 発表標題 一側動眼神経麻痺と対側上直筋麻痺を呈した中脳梗塞の1例
3. 学会等名 第22回中国四国脳卒中研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Takigawa, Takeshi Ikeuchi, Ikuko Aiba, Mitsuya Morita, Osamu Onodera, Takayoshi Shimohata, Takahiko Tokuda, Shigeo Murayama, Kazuko Hasegawa, Hisanori Kowa, Aya Tokumaru, Ritsuko Hanajima, Kenji Nakashima, JALPAC study group
2. 発表標題 Longitudinal study of PSP rating scale and clinical diagnosis in Progressive supranuclear palsy cases
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧川洋史, 中野俊也, 花島律子
2. 発表標題 頭痛患者におけるBody Mass Index (BMI)とPrognostic Nutritional Index (PNI)の検討
3. 学会等名 第47回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阪田良一, 瀧川洋史, 渡辺保裕, 花島律子
2. 発表標題 頭痛症状が前景にたったギラン・バレー症候群(GBS)の1症例
3. 学会等名 第47回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阪田 良一, 瀧川 洋史, 足立 正, 金谷 優広, 渡辺 保裕, 花島 律子
2. 発表標題 大脳皮質基底核症候群を呈したレビー小体病と考えられた症例
3. 学会等名 第106回日本神経学会中国・四国地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 竹島多賀夫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 216
3. 書名 「頭痛の診療ガイドライン2021」準拠 あなたも名医！ ジェネラリストのための頭痛診療マスター【電子版付】	

1. 著者名 中島健二, 饗場郁子, 足立正, 新井哲明, 粟田主一, 池内健, 大崎康史, 古和久典, 榊原隆次, 篠遠仁, 下畑享良, 瀧川洋史, 徳田隆彦, 中野俊也, 長谷川一子, 平野成樹, 深田育代, 山本敏之, 横田修, 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 診療マニュアル2020作成委員会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」監修	5. 総ページ数 61
3. 書名 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 診療マニュアル2022	

1. 著者名 下畑享良, 花島律子, 瀧川洋史, 平野成樹, 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 242
3. 書名 非定型パーキンソニズムー基礎と臨床ー	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 進行性核上性麻痺の臨床診断マーカとしてのChromogranin B	発明者 瀧川洋史, 中島健二, 花島律子	権利者 鳥取大学
産業財産権の種類、番号 特許、2021-1007575	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 進行性核上性麻痺の診断マーカー	発明者 瀧川洋史, 花島律子	権利者 鳥取大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022-074987	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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