

令和 5 年 11 月 1 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07988

研究課題名(和文) 嗜銀顆粒性認知症の随伴神経・精神症状と責任病巣に関する臨床神経病理学的研究

研究課題名(英文) Clinical neuropathological study on the associated neurological/psychiatric symptoms and the responsible lesion in argyria granule dementia

研究代表者

齊藤 祐子 (Saito, Yuko)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60344066

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)：パーキンソニズム(PA)の原因として、黒質線条体系ドパミン作動ニューロンの機能低下の可能性を、免疫組織化学的に検討。抗チロシンヒドロキシラーゼ抗体、抗ドパミントランスポーター抗体を用いて評価。黒質を含む脳幹断面では、PA群では黒質主体に嗜銀顆粒を認めたが、DG群では認めなかった。線条体陽性線維密度は、AGD群ではDGDにより強い線維密度低下が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソニズムの原因として、嗜銀顆粒も関与することが明らかとなった。パーキンソニズムの病態を知ろうえで、また、薬剤反応性の悪い群にこのような例が存在することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Immunohistochemical investigation of the possibility that nigrostriatal dopaminergic neuron dysfunction in AGD may be the cause of parkinsonism (PA). AGD group with PA and dementia (DGP), AGD group with dementia and no PA (DG), normal control (NC) group, Parkinson's disease (PD) group, and PSP group. Immunostaining was performed. Evaluation using anti-tyrosine hydroxylase antibody and anti-dopamine transporter antibody. Brainstem cross-sections including the substantia nigra showed argyrophilic granules mainly in the substantia nigra in the DGP group, but not in the DG group. The striatum-positive fiber density was significantly decreased by DGD in the AGD group compared to NC. PA in AGD may be due to hypofunction of nigrostriatal dopaminergic neurons.

研究分野：神経病理

キーワード：パーキンソニズム タウオパチー 高齢者 認知症

## 1. 研究開始当初の背景

嗜銀顆粒性認知症は高齢者認知症を引き起こす疾患とされてきていた。しかし認知症以外にも様々な疾患との関連が近年の検討では示唆されている。まず、双極性障害の報告があり<sup>1)</sup>であるが、これは、NCNP ブレインバンクコホートにおいて、双極性障害の生前診断を有した連続症例 11 例中、2 例が嗜銀顆粒性認知症と診断され、さらに 2 例は認知症を伴わないものの Saito stage 3 の嗜銀顆粒性疾患であった。

晩期発症の統合失調症と妄想障害 23 例のうち、認知機能正常だった 40 歳以上での発症例のうち、5 人で病理検査にて嗜銀顆粒性疾患がみられた。さらに、65 歳以上で発症した 11 例の晩期統合失調症や妄想障害では、36%に当たる 4 例に嗜銀顆粒性疾患がみられた。また、希死念慮・自殺との関連性に関して、法医解剖された脳梗塞後うつによる自殺例 11 例中 6 例に AGD の合併を認めた。法医解剖症例連続 1449 例のコホートでは、自殺の頻度と精神疾患の病歴が AGD 陽性例で有意に高く、自殺の相対リスクは 1.72 (1.30-2.26) であったことが報告されている<sup>2)</sup>。

さらに当部門では、parkinsonism と認知症を呈し、背景病理として嗜銀顆粒性認知症が考えられた症例を経験した。

さらに生化学的解析でも、parkinsonism を伴わない DG の典型例とも同一のウエスタンブロット解析の結果、およびクライオ電子顕微鏡においても同一の立体構造を示していた。この結果は、嗜銀顆粒性疾患が大脳辺縁系だけではなく、脳幹や基底核にも広がりをもたらし、また臨床的な parkinsonism との関連を示唆するものである。

## 2. 研究の目的

本研究では、上記の症例以外にも parkinsonism を呈した嗜銀顆粒性認知症の症例の有無、およびその臨床像や画像所見、病理像について東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンクを用いて、後方視的に検討した(第 2 章)。続いて、これまで示してきた通り、脳幹や基底核においては連続的な嗜銀顆粒性疾患の蓄積、拡がりがあり、これがある一定の閾値を超えることで parkinsonism を呈すると考え、東京都健康長寿医療センター高齢者連続剖検コホートを用いて、脳幹・基底核における進展のパターンについて検討を行った。

また、脳幹や基底核における嗜銀顆粒の蓄積に伴う parkinsonism について、黒質線条体系の機能障害が関与している可能性を考慮した。このため、免疫染色を用いてこれを明らかにすることを検討した。

## 3. 研究の対象および方法

対象：東京健康長寿医療センター高齢者連続剖検例中、生前に parkinsonism と認知症を呈し、その背景病理として嗜銀顆粒性疾患が考えられた 5 症例(男性 3 例、女性 2 例)を対象とした。対象症例の死亡時平均年齢は  $87.8 \pm 3.9$  歳(84 歳～93 歳)である。

方法：

### ・臨床症状の評価

東京都健康長寿医療センターにおいて剖検が施行された全例において、二人の神経内科専門医が病歴(含 Mini-Mental State Examination (MMSE))、改定長谷川式簡易知能スケール、手段的日常生活動作、Instrumental ADL、主治医との協議、許可の得られる場合は介助

者のインタビューを通じ、Clinical dementia rating (CDR)を決定し、認知機能の評価をおこなった。また病歴より生前のパーキンソン症状の有無を評価した。

#### ・神経病理学的評価

##### 1)剖検時

脳の凍結部位を検討し、脳は写真撮影後、脳重量測定。凍結側の大腦は 7mm 厚冠状断、脳幹は約 5mm 厚水平断、小脳は 7mm 厚矢状断の断面を作成、断面の肉眼的観察、写真撮影を行った後、凍結側より組織学的検索を行うルーチン部位として前頭葉、側頭極、頭頂間溝を含む頭頂葉、後頭葉、中心前回、扁桃核、後方海馬、歯状核を含む小脳、中脳、嗅球を採取し、その他病変部位を適宜追加採取した。これらを 4%パラホルムアルデヒドに 30 - 48 時間固定し、パラフィン包埋後、6 $\mu$ m 切片を通常染色に加え、後述する特殊染色や免疫組織化学染色を施行し病理組織学的に評価を行った。

##### 2)固定後

凍結側の反対側は 20%中性緩衝ホルマリンに 7 - 13 日固定後、ブレインカッティングカンファランスを施行。固定後の半脳も原則として凍結側と同様に断面を作成した。老年性変化や血管病変の評価が可能全 29 箇所を基本として切り出しを行った。パラフィン包埋後、6 $\mu$ m 切片を作成し、通常染色に加え後述する特殊染色や免疫組織化学染色を施行し病理組織学的評価を行った。

##### 3) 染色

通常染色として全切片に hematoxylin & eosin (以下 HE)染色と Kluver-Barrera(以下 KB)染色、改良 mehenamine 銀染色、Gallyas-Braak 染色、Bielschowsky 染色、Congo-red 染色、そして血管病理の評価目的に elastica Masson trichrome 染色を行った。免疫組織化学染色は Ventana 20NX autostainer (Ventana, Tucson, AZ)を用いて免疫染色を行った。以下の抗体を用いた。抗リン酸タウ抗体 (AT8, monoclonal, Innogenetics, Temse, Belgium)、抗 4 リピートタウ抗体 (RD4, monoclonal, Upstate, Lake Placid, NY, USA)、抗 3 リピートタウ抗体 (RD3, monoclonal; Upstate, Lake Placid, NY, USA)。嗜銀顆粒性疾患以外の神経変性型老化関連病理の評価のためには以下の抗体を用いた。抗アミロイド 抗体(A 11-28, 12B2, monoclonal, IBL, Maebashi, Japan)、抗リン酸化 シヌクレイン 抗体 (psyn)(psyn#64, monoclonal)、抗リン酸化 TAR DNA binding protein of 43kDa(TDP-43)抗体(pS409/410)、抗ユビキチン抗体(polyclonal, DAKO, Glostrup, Denmark)。

#### ・組織学的評価方法

##### 1) 嗜銀顆粒性疾患の病理の評価

嗜銀顆粒性疾患(Argyrophilic grain disease, 以下 AGD)の病理学的変化は、単純に正常所見と病的所見に二分割できるものではなく、ある程度予測可能な分布に従いながら、徐々に広がるとともに、病変程度を増していくものである。つまり、臨床症状を呈していない症例にも嗜銀顆粒病理を認めることがあり、この病変がある閾値を超えた場合にのみ、臨床的に症状を示すようになる。我々は、この加齢に伴う異常蛋白の蓄積は連続的プロセスであり、一定の閾値を超えた時に臨床症状を呈するという、変性型認知症診断基準の原則に配慮して、嗜銀顆粒性疾患の評価を行った。

辺縁系における嗜銀顆粒性疾患の評価法としては、高齢者ブレインバンクの提唱する齊藤らの分類に基づき、ステージ 0: なし、ステージ 1: 迂回会を含む側頭葉内側面・扁桃核移行部に原曲、ステージ 2: 側頭極から候補海馬に至る側頭葉内側面に進展、ステージ 3: 中隔、前帯状回、島回に広がり、迂回回の変性を伴う、の 4 段階で評価を行った。嗜銀顆粒

性認知症の病理学的診断は、嗜銀顆粒がステージ Ⅰ か、ステージ Ⅱ でも他に認知症を呈する病理を認めないことを診断根拠とした。

## 2) その他の老年性変化の評価

神経原線維変化、老人斑は Braak 分類に基づいて評価を行った。レビー小体病(Lewy body disease, 以下 LBD)の病理学的変化は、Braak らによる PD の進展ステージと DLB 国際診断基準会議に基づくレビー小体スコアによる評価法、我々のステージ<sup>3)</sup>の3つにより行った。

## 4. 研究成果と考察

### ・臨床像

発症から死亡までの経過年数は  $5 \pm 3.3$  年であった。全例で Clinical dementia rating (CDR)の評価が可能であり、CDR1 が2例、CDR2 が2例、CDR3 が1例であった。認知機能スケールテストの結果は、長谷川式簡易認知機能スケール(HDS-R)は CDR 1 の2例でそれぞれ 21 点、14 点、CDR2 の2例でそれぞれ 21 点、18 点、CDR3 の1例は7点であった。Mini-mental-scale-examination(MMSE)の結果は CDR 1 の2例でそれぞれ 24 点、18 点、CDR2 の2例でそれぞれ 21 点、18 点、CDR3 の1例は12点であった。生前診断は Lewy 小体型認知症(DLB: dementia with Lewy bodies)が3例、進行性核上性麻痺(PSP: progressive supranuclear palsy)が1例、PSP とアルツハイマー病(AD: Alzheimer disease)の合併が1例であった。

Parkinsonism の特徴としては、Parkinson 病の古典的な4徴である姿勢反射障害、振戦、無動、筋強剛のうち、姿勢反射障害は全例に共通してみられ、とくに生前 PSP と診断された2症例でより顕著であった。四肢の筋強剛は DLB と診断された3症例で指摘されていた。振戦は1例で認めるのみで、明らかな無動を指摘されていた症例は認めなかった。眼球上転制限については PSP + AD と診断された1例で認めた。また、Parkinson 病や DLB しばしば合併する自律神経障害やレム睡眠行動異常(RBD)、嗅覚低下を指摘された症例はいなかった。

画像所見については、頭部 MRI 画像では、全例で嗜銀顆粒性認知症の特徴である、PSP でみられるような中脳被蓋の萎縮はいずれの症例でも明らかでなかった。核医学検査に関しては、脳血流 SPECT 画像(123IMP-SPECT)では、両側側頭葉内側の集積低下を認めた。大脳新皮質では集積低下は目立たなかった。MIBG 心筋シンチは1例でのみ施行され、集積低下を認めたが、拡張型心筋症の影響であり、末梢自律神経系の  $\alpha$ -synuclein 蓄積によるものではなかった。

### ・病理像

全例で扁桃体を主体として、辺縁系に多数の嗜銀顆粒の蓄積を認めた。嗜銀顆粒の Saito stage は3が3例、2が2例であった。蓄積の左右差は○例に認め、左優位の症例が○例、右優位の症例が○例であった。これらの分布のパターンは嗜銀顆粒性疾患においてみられる既知の進展パターンと相違はなかった。

いずれの症例でも脳幹においては、中脳の切片において、黒質緻密部、黒質網様部、中心灰白質、赤核、上丘にリン酸化タウ免疫染色(AT8)陽性の嗜銀顆粒、pretangle, bush-like astrocytes を認め、Gallyas 染色陽性の嗜銀顆粒を黒質緻密部および中心灰白質に認めた。青斑核を含む橋の切片では、青斑核、正中中心核、橋中心灰白質に同様に、AT8 免疫染色陽性の嗜銀顆粒、pretangle, bush-like astrocytes を認め、青斑核、正中中心核、橋中心灰白質には Gallyas 染色陽性嗜銀顆粒を少数認めた。橋核においては、4例で少数の AT8 免疫染色

嗜銀顆粒 ,pretangles を認めたが ,Gallyas 染色陽性の嗜銀顆粒は明らかでなかった .

基底核においては ,齊藤らの報告にある通り ,全例で側坐核に多数の AT8 免疫染色陽性嗜銀顆粒 ,pretangles ,bush-like astrocytes を認め ,Gallyas 染色陽性の嗜銀顆粒を Saito stage3 であった 3 例で認めた .加えて ,被殻では側坐核を含む前方の被殻から ,視床下核を含む最後方のレベルまで ,リン酸化タウ免疫染色陽性嗜銀顆粒 ,pretangles ,bush-like astrocytes を認めた .Gallyas 染色でも少数の嗜銀顆粒を認めた .また尾状核では尾状核頭優位に多数のリン酸化タウ免疫染色陽性嗜銀顆粒 ,pretangles ,bush-like astrocytes を認めた .Gallyas 染色でも少数の嗜銀顆粒を認めた .同様の所見はマイネルト基底核でも得られた .視床下核では ,1 例で同様の所見を認めたが ,残りの 4 例では AT8 免疫染色陽性の嗜銀顆粒を少数認めるにとどまった .視床では ,前核を優位に AT8 免疫染色陽性の嗜銀顆粒 ,pretangles ,bush-like astrocytes を認めた .背内側核 ,腹外側核でも同様の所見を程度を減じて認めた .Gallyas 染色陽性の嗜銀顆粒はごく少数にとどまった .淡蒼球では外節 ,内節ともにリン酸化タウ免疫染色陽性嗜銀顆粒を少数認めるにとどまった .詳細な分布および蓄積量を表○に示す .これらのいずれの蓄積量についても ,4 リピートタウ免疫染色優位であり ,3 リピートタウ免疫染色陽性構造部はごく少数認めるにとどまった .また ,辺縁系 ,基底核 ,脳幹や大脳新皮質のいずれの部位においても tufted astrocytes や astrocytic plaques , globular astrocytes など ,他のタウオパチーの合併を示唆する所見は明らかでなかった .

これらのことから ,80 代 ,90 代になり緩徐に進行する認知症と parkinsonism を呈する症例では ,背景病理として嗜銀顆粒性認知症を考慮する必要があると考えられた .また ,進行が速い進行性核上性麻痺や自律神経障害や幻視のコントロールが課題となる Lewy 小体型認知症と区別されることで ,早期に診断されることにより ,予測される必要な介護負担や医療資源を適切に見積もることができる .

また ,将来的な進行性核上性麻痺 ,Lewy 小体型認知症 ,嗜銀顆粒性認知症を標的とした将来の治療薬開発に際して ,適切な臨床診断を行うことができ ,患者選択を行う上で有用な情報となることが明らかとなった .

#### 参考文献

- 1)Shioya A, Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Tanaka N, Murayama S, Tamaoka A. Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*. 2015 Jun;35(3):245-53. doi: 10.1111/neup.12191.
- 2) Yokota O, Miki T, Ikeda C, Nagao S, Takenoshita S, Ishizu H, Haraguchi T, Kuroda S, Terada S, Yamada N. Neuropathological comorbidity associated with argyrophilic grain disease. *Neuropathology*. 2018 Feb;38(1):82-97. doi: 10.1111/neup.12429. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28906054.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsubara Tomoyasu, Izumi Yuishin, Oda Masaya, Takahashi Masatoshi, Maruyama Hirofumi, Miyamoto Ryosuke, Watanabe Chigusa, Tachiyama Yoshiro, Morino Hiroyuki, Kawakami Hideshi, Saito Yuko, Murayama Shigeo	4. 巻 41
2. 論文標題 An autopsy report of a familial amyotrophic lateral sclerosis case carrying <sc><i>VCP</i> Arg487His </sc> mutation with a unique <sc>TDP 43</sc> proteinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 118 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12710	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 Sugiyama Atsuhiko, Yokota Hajime, Misawa Sonoko, Mukai Hiroki, Sekiguchi Yukari, Koide Kyosuke, Suichi Tomoki, Matsushima Jun, Kishimoto Takashi, Tanei Zen-ichi, Saito Yuko, Ito Shoichi, Kuwabara Satoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Cerebral large artery stenosis and occlusion in POEMS syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC 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) 10.1186/s12883-021-02260-2	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 Mitani Tomoki T., Beck Goichi, Kido Kansuke, Yamashita Rika, Yonenobu Yuki, Ogawa Takuya, Saeki Chizu, Okuno Tatsusada, Nagano Seiichi, Morii Eiichi, Hasegawa Masato, Saito Yuko, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki	4. 巻 41
2. 論文標題 Amyotrophic lateral sclerosis with speech apraxia, predominant upper motor neuron signs, and prominent iron accumulation in the frontal operculum and precentral gyrus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 324 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12763	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 Sugiyama Atsuhiko, Takeda Takahiro, Koide Mizuho, Yokota Hajime, Mukai Hiroki, Kitayama Yoshihisa, Shibuya Kazumoto, Araki Nobuyuki, Ishikawa Ai, Iose Sagiri, Ito Kimiko, Honda Kazuhiro, Yamanaka Yoshitaka, Sano Terunori, Saito Yuko, Arai Kimihito, Kuwabara Satoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Coexistence of neuronal intranuclear inclusion disease and amyotrophic lateral sclerosis: an autopsy case	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-021-02306-5	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 Araki Wataru, Kanemaru Kazutomi, Hattori Kotaro, Tsukamoto Tadashi, Saito Yuko, Yoshida Sumiko, Takano Harumasa, Sakata Masuhiro, Yokoi Yuma, Omachi Yoshie, Nagaoka Utako, Nagao Masahiro, Komori Takashi, Tachimori Hisateru, Murayama Shigeo, Mizusawa Hidehiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Soluble APP- and APP- in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging Clinical and Experimental Research	6. 最初と最後の頁 341 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40520-021-01935-7	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 Kudo Moeko, Wupuer Sidikejiang, Fujiwara Maki, Saito Yuko, Kubota Shinji, Inoue Ken-ichi, Takada Masahiko, Seki Kazuhiko	4. 巻 23
2. 論文標題 Specific gene expression in unmyelinated dorsal root ganglion neurons in nonhuman primates by intra-nerve injection of AAV 6 vector	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods & Clinical Development	6. 最初と最後の頁 11 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2021.07.009	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 -

1. 著者名 Shinohara Mitsuru, Hirokawa Junko, Shimodaira Akemi, Tashiro Yoshitaka, Suzuki Kaoru, Gheni Ghupurjan, Fukumori Akio, Matsubara Tomoyasu, Morishima Maho, Saito Yuko, Murayama Shigeo, Sato Naoyuki	4. 巻 80
2. 論文標題 ELISA Evaluation of Tau Accumulation in the Brains of Patients with Alzheimer Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 652 ~ 662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlab047	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 Sanimi Nastaran, Sharma Govinda, Kimura Taeko, Matsubara Tomoyasu, Huo Anni, Chiba Kurumi, Saito Yuko, Murayama Shigeo, Akatsu Hiroyasu, Hashizume Yoshio, Hasegawa Masato, Farjam Mojtaba, Shahpasand Koorosh, Ando Kanae, Hisanaga Shin-ichi	4. 巻 108
2. 論文標題 Distinct phosphorylation profiles of tau in brains of patients with different tauopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 72 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2021.08.011	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 Matsubara Tomoyasu, Saito Yuko, Kurashige Takashi, Higashihara Mana, Hasegawa Fumio, Ogasawara Masashi, Iida Aritoshi, Nishino Ichizo, Adachi Tadashi, Kubota Akatsuki, Murayama Shigeo	4. 巻 24
2. 論文標題 Neuropathy/intranuclear inclusion bodies in oculopharyngodistal myopathy: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100348 ~ 100348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2021.100348	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 L?vestam Sofia, Schweighauser Manuel, Matsubara Tomoyasu, Murayama Shigeo, Tomita Taisuke, Ando Takashi, Hasegawa Kazuko, Yoshida Mari, Tarutani Airi, Hasegawa Masato, Goedert Michel, Scheres Sjors H. W.	4. 巻 11
2. 論文標題 Seeded assembly <i>in vitro</i> does not replicate the structures of synuclein filaments from multiple system atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 999 ~ 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13110	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 Sakashita Yasuhiro, Matsubara Tomoyasu, Takata Tadayuki, Tanei Zen ichi, Motoda Atsuko, Yamazaki Mikihiro, Kawakami Ito, Sengoku Renpei, Saito Yuko, Arai Tomio, Yamada Masahito, Murayama Shigeo	4. 巻 41
2. 論文標題 Lewy pathology of the submandibular gland in Lewy body disease: A report of autopsy cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 476 ~ 483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12772	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 Umeda Kentaro, Kawakami Ito, Ikeda Kenji, Tanei Zen ichi, Matsubara Tomoyasu, Murayama Shigeo, Murahashi Yuki, Niizato Kazuhiro, Oshima Kenichi, Iritani Shuji	4. 巻 41
2. 論文標題 Case report of anorexia nervosa showing periventricular gliosis at autopsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12711	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 Sano Terunori, Kawazoe Tomoya, Shioya Ayako, Mori Yoshimura Madoka, Oya Yasushi, Maruo Kazushi, Nishino Ichizo, Hoshino Mikio, Murayama Shigeo, Saito Yuko	4. 巻 42
2. 論文標題 Unique Lewy pathology in myotonic dystrophy type 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 104 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12790	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 Tokumaru Aya Midori, Saito Yuko, Murayama Shigeo	4. 巻 29
2. 論文標題 Diffusion-Weighted Imaging is Key to Diagnosing Specific Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America	6. 最初と最後の頁 163 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mric.2021.02.001	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 Kubo Shin-ichiro, Matsubara Tomoyasu, Taguchi Takeshi, Sengoku Renpei, Takeuchi Atsuko, Saito Yuko	4. 巻 21
2. 論文標題 Parkinson 's disease with a typical clinical course of 17 years overlapped by Creutzfeldt?Jakob disease: an autopsy case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC 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) 10.1186/s12883-021-02504-1	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 Matsubara Tomoyasu, Kameyama Masashi, Tanaka Noriko, Sengoku Renpei, Orita Makoto, Furuta Ko, Iwata Atsushi, Arai Tomio, Maruyama Hirofumi, Saito Yuko, Murayama Shigeo	4. 巻 98
2. 論文標題 Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of <sup>123</sup> I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1648 ~ e1659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000200110	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Murayama S, Saito Y
2. 発表標題 2021 annual report of Brain Bank for Aging Research
3. 学会等名 2021 AANP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

特にありません。
----------

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