

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：84303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07753

研究課題名(和文)部分凝集 シヌクレインが細胞内外からもたらす神経機能異常の解明

研究課題名(英文) The analysis of aberrant machinery mediated by intraneural and extraneural alpha-synuclein oligomers

研究代表者

山本 兼司 (Yamamoto, Kenji)

独立行政法人国立病院機構(宇多野病院臨床研究部)・その他部局等・研究員(移行)

研究者番号：50378775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細胞電気生理学的・免疫化学的手法を用いて、部分凝集した シヌクレイン(So)とアミロイド(Ao)が、神経細胞の発火特性やカルシウム動態へどのように作用して機能的異常をもたらすかを解析した。その結果、So細胞内存在下では、神経細胞が高頻度発火するだけで生ずる小胞体上のIP3受容体からの異常Ca²⁺遊離がCa²⁺制御不全とSo拡がりの相乗効果を生ずるのに対して、Ao細胞内存在下では、アミロイド前駆体蛋白やHomer蛋白を介する間接作用によってBK型Kチャンネルを抑制してCa²⁺流入増大によるCa²⁺制御不全が生ずると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、申請者らがこれまで確立してきた細胞電気生理学的手法を用いて、パーキンソン病やアルツハイマー型認知症で神経変性を生ずる原因とされている細胞内の凝集タンパクが、神経細胞死を生ずる以前に、神経細胞内のどの分子に特異的に作用して、神経活動の際のカルシウム制御不全という機能障害をもたらす標的を直接検証することによって、神経変性の進行を防御する新たな治療の足がかりを提供できる。

研究成果の概要(英文)：-Synuclein oligomers (So) and amyloid- oligomers (Ao), and dysregulated activity-dependent Ca²⁺ homeostasis play pivotal roles in the neuronal damage occurring in Lewy body disease and Alzheimer's disease. The current study used electrophysiological and immunochemical analyses to evaluate how intracellular So and Ao act on the neuronal excitability and Ca²⁺ dynamics in neocortical pyramidal neurons. This study suggest that intracellularly applied higher-order So causes the aberrant form of Ca²⁺-induced Ca²⁺ release from IP3 receptor during multiple spikes, which suggest the complicity of So and Ca²⁺ dyshomeostasis in selective neuronal vulnerability in Lewy body disease, and intracellular Ao indirectly suppresses BK-type potassium channel via the association with amyloid precursor protein and Homer protein, which can cause Ca²⁺ dysregulation mediated by spike-induced excess Ca²⁺ influx.

研究分野：神経内科学

キーワード：シヌクレイン アミロイド オリゴマー カルシウムチャンネル カリウムチャンネル アミロイド前駆体蛋白 Homer パッチクランプ

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。

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

部分凝集した シヌクレイン (S) パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) における神経変性に重要とされ、神経細胞内に蓄積するだけでなく神経細胞間を伝搬することによって神経変性が広がっていくというプリオン仮説が提唱されている。また、DLB では、 S だけでなくアルツハイマー型認知症 (AD) 患者と同レベルのアミロイド (A) を認め、アミロイド沈着が認知機能障害の程度と相関することが報告されている。さらに、AD でも、A やタウ蛋白が細胞内から細胞外を経て神経細胞間を伝搬して、神経変性が広がっていくというプリオン仮説が提唱されている。こうしたプリオン仮説の担い手である S や A は、細胞内外から神経細胞に機能異常を誘発して神経変性をもたらす可能性がある。 S や A は部分凝集したオリゴマーの形をとると神経細胞に対する毒性をもつとされているが、オリゴマー特異的に神経毒性をもたらす作用点となるチャンネルや受容体はまだ明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、部分凝集した S や A が、神経細胞の発火特性や Ca^{2+} 動態、シナプス伝達に、細胞内外からどのように作用して機能的異常をもたらすかを細胞電気生理学的に解析し、これらの疾患で細胞死に先駆けて生じる神経機能異常の仕組みを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) S については、野生型マウス前頭葉新皮質スライスにおける 2/3 層、又は 5 層錐体細胞にパッチクランプし whole-cell 記録を行い、種々の recombinant S をピペット内から投与した。これらの溶液の凝集状態はイムノプロットによって解析した。 S オリゴマーと他の蛋白との結合状態は免疫沈降法にて解析した。電流固定記録にて静止膜電位、脱分極刺激による単発スパイク・連発スパイクを記録、電圧固定記録で SK(AHP) 電流、 Ca^{2+} 電流を測定した。各受容体・チャンネルの阻害剤や関連蛋白とその抗体を細胞内外に投与して発火・ Ca^{2+} 動態の解析を行った。

(2) A に関しては、細胞内 A 増加が AD の症状やリスク遺伝子とも関連する、A₄₂ は、AD 初期変化に重要である、A と神経活動とが密接に相互作用する、といった過去の知見に基づいて、申請者らは、A₁₋₄₂ を細胞内注入した野生型マウス、及び、3xTg AD モデルマウス (3xTg) の大脳皮質錐体細胞では BK 型 Ca^{2+} 活性化 K チャンネル (BK チャンネル) が抑制されること、BK チャンネル抑制によりスパイク潜時が延長し、 Ca^{2+} 流入が増大することで、神経細胞機能異常に繋がる Ca^{2+} 制御不全が生じること、BK チャンネル抑制は、BK チャンネル開口を促進する足場蛋白 Homer1a の発現によってレスキューされることを報告してきた (引用文献 1)。細胞内注入に用いた A₁₋₄₂ 溶液は三量体・四量体が含まれるのに対して、BK チャンネルに影響しない A₁₋₄₀ 溶液は、単量体のみから成ることから、3xTg でも低分子 A オリゴマーが BK チャンネルを抑制している可能性がある。一方で、近年、A だけでなくアミロイド前駆体蛋白 (APP) も AD 病理に関わっていること、BK チャンネルや Homer1 は孤発性 AD の病因に関わる Player であること、A によって神経細胞で生ずる BK チャンネル抑制は脂質二重膜や非神経細胞では生じないことが報告されている (引用文献 2)。

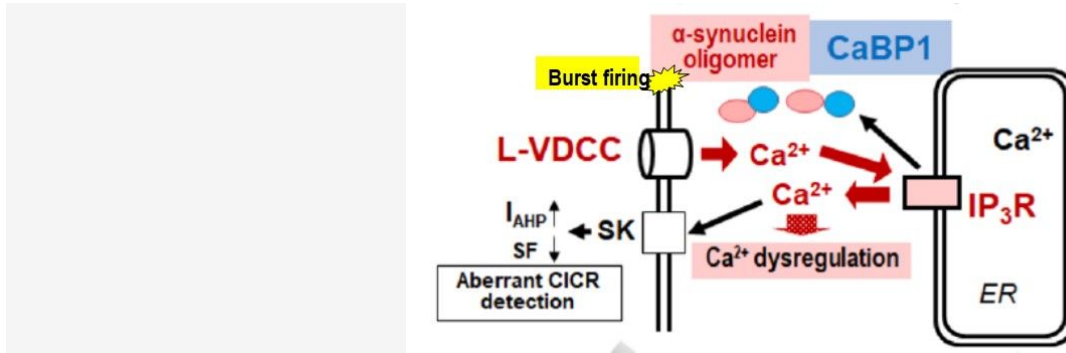
そこで、本研究では金沢医科大学との共同研究で、A と APP が過剰に発現している 3xTg AD モデルマウスで BK チャンネルが抑制され神経興奮性が高まるメカニズムを調べた。

具体的には、1) 3xTg マウス、あるいは homer1a をノックアウトした 3xTg マウスの大脳皮質錐体細胞内に A や APP に対する種々の抗体を注入、2) 野生型マウスの大脳皮質錐体細胞内に APP を注入した上で、細胞電気生理学的に解析した。神経細胞機能異常を生ずる A の分子種を同定するため、細胞内に注入する抗体として、G2-10 (A₁₋₄₀ モノマー抗体)、G2-11 (A₁₋₄₂ モノマー抗体)、11A1 (A オリゴマー 22/23 での毒性ターンに対する抗体)、A11 (アミロイドオリゴマー抗体)、82E1 (A ・ APP 断片に対する抗体)、6E10 (APP 抗体、かつ A 抗体)、22C11 (APP N 末抗体)、A8717 (APP C 末抗体) を用いた。

4. 研究成果

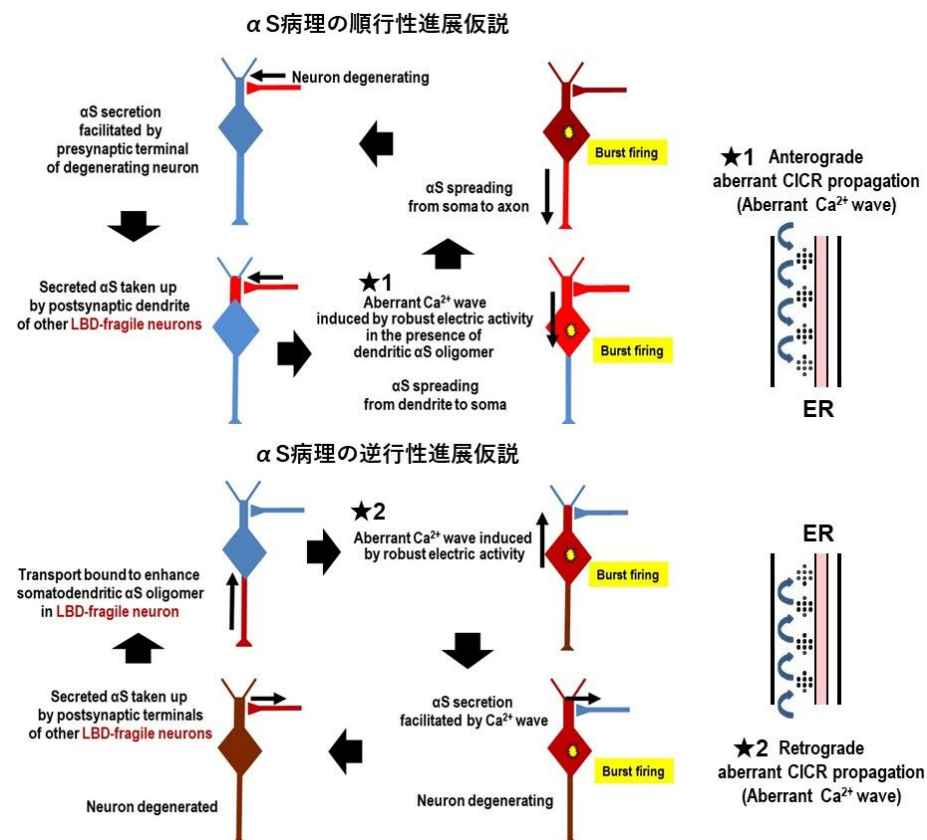
(1) 部分凝集 S を神経細胞内投与すると、神経細胞が高頻度発火するだけで小胞体上の IP3 受容体から異常 Ca^{2+} 遊離を生ずること、この異常 Ca^{2+} 遊離は、神経細胞内で IP3 受容体の開閉を調整する Calcium binding protein 1 (CaBP1) に 100kD 以上の S オリゴマーが結合することによって生ずることを細胞電気生理と免疫沈降法によって確かめた (図 1、引用文献 3)。

図1 細胞内 Ca^{2+} が内因性 CaBP1 に結合して、IP3 受容体からの異常 Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (CICR) を生じ Ca^{2+} 恒常性不全をきたす



連発発火時の異常 Ca^{2+} 遊離が続くと、長期的にはミトコンドリア Ca^{2+} 負荷をもたらす。また、この異常 Ca^{2+} 遊離による Ca^{2+} 恒常性不全は、蛋白恒常性の攪乱や S の凝集促進・細胞間伝搬の誘因にもなる。PD や LBD では、 S オリゴマーが過剰になった神経細胞で、異常 Ca^{2+} 遊離が Ca^{2+} 恒常性を破綻させ、神経脆弱性や病理伝搬を引き起こす分子的基盤となっていると考えられた。さらに、 S オリゴマーの存在下で神経細胞が発火すると、異常 Ca^{2+} 遊離が小胞体に沿って樹状突起内を順行性、または逆行性に伝搬すると (異常 Ca^{2+} 波) Ca^{2+} 制御不全と S オリゴマーとが相乗的に細胞内で広がっていく可能性が推察された (図2、引用文献4)。

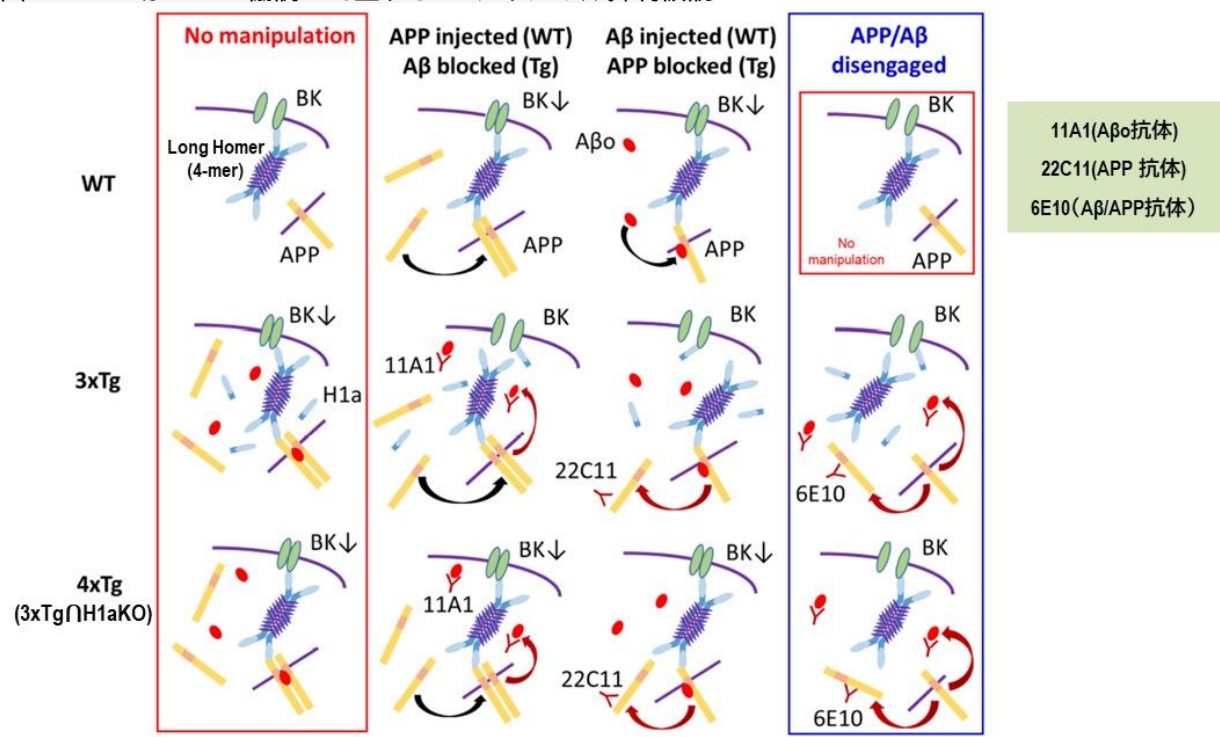
図2 異常 Ca^{2+} 遊離 (異常 Ca^{2+} 波) による S 病理進展仮説



(2) A 単量体抗体の細胞内注入では、マウス 3xTg 大脳皮質錐体細胞の BK チャンネル抑制はレスキューできなかった。A オリゴマー抗体 (11A1) と A /APP 抗体 (6E10) が、3xTg neurons の BK チャンネル抑制をレスキューした。また、APP N 末抗体 (22C11) ・ C 末抗体 (A8717) も 3xTg neurons の BK チャンネル抑制をレスキューした。野生型マウスの大脳皮質錐体細胞では、APP の細胞内注入が、APP 由来の A オリゴマーを介さずに、BK チャンネルを抑制した。これらの結果からは、WT では APP と A オリゴマー (A_o) がそれぞれ単独で BK チャンネルを阻害する

が、3xTg では BK チャンネル阻害に APP と A β の両方が必要であることが判明した。この違いを説明するメカニズムとして、3xTg では神経活動が高まっており、Homer1a が細胞内で持続して緩やかに発現していることによるという仮説が成り立つ。そこで、Homer1a をノックアウトした 3xTg (4xTg) でこの仮説を検証したところ、4xTg neurons では、A β /APP 抗体 (6E10) が BK チャンネルをレスキューし APP 抗体 (22C11)・A β オリゴマー抗体 (11A1) ではレスキュー出来なかった。よって、1)APP は A β によって生ずる BK チャンネル抑制に関わっている、2)A β による BK 抑制は、直接作用ではなく、Homer や APP を介した間接作用によって生ずる、3)A β と APP の双方が過剰発現している 3xTg neurons では、活動電位依存的に Homer1a も発現しているため、BK チャンネル抑制には A β と APP の協調が必要であると考えられた。A β 、APP、Homer 蛋白、BK チャンネルの相互作用を調べた過去の研究からは、A β と APP とは直接結合する (Lorenzo et al., 2000; Van Nostrand et al., 2002; Shaked et al., 2006; Fogel et al., 2014)、APP は long Homer と結合して scaffolding を維持する (Parisiadou et al., 2008; Kyrtatzi et al., 2015)、Long Homer は 4 量体を形成して、受容体・イオンチャンネル・足場蛋白と結合して、それらのカップリングを担う (Hayashi et al., 2009)、BK チャンネルは C 末の細胞内領域で、Homer と結合する consensus motif proline rich domain (PPXXF) をもつ (Tian et al., 2006)、といった報告がなされている。本研究の結果とこれらの先行研究を合わせると、Homer や BK チャンネルは、APP や A β と共に分子複合体を形成し、A β が APP と Homer を介して間接的に BK チャンネルを抑制すると推察された (図 3、引用文献 2)。A β だけでなく APP が BK チャンネル抑制による Ca $^{2+}$ 制御不全に関わることから、AD 治療は単に A β を減らすだけでは十分でない可能性が示唆された。

図 3 A β が APP と協調して生ずる BK チャンネル抑制仮説



引用文献

- (1) Yamamoto et al., Suppression of a neocortical potassium channel activity by intracellular amyloid-beta and its rescue with Homer1a. *J Neurosci* 31(2011)11100-11109.
- (2) Yamamoto et al., Amyloid β and amyloid precursor protein synergistically suppress large-conductance calcium-activated potassium channel in cortical neurons. *Front Aging Neurosci.* 13(2021)660319.
- (3) Yamamoto et al., α -Synuclein oligomers mediate the aberrant form of spike-induced calcium release from IP3 receptor. *Sci Rep* 9(2019)15977.
- (4) Yamamoto, Complicity of α -synuclein oligomer and calcium dyshomeostasis in selective neuronal vulnerability in Lewy body disease. *Arch Pharm Res.* 44(2021)564-573.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Yamamoto K	4. 巻 44
2. 論文標題 Complicity of α -synuclein oligomer and calcium dyshomeostasis in selective neuronal vulnerability in Lewy body disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arch Pharm Res.	6. 最初と最後の頁 564-573
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12272-021-01334-6	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 Yamamoto K, Yamamoto R, Kato N.	4. 巻 13
2. 論文標題 Amyloid β and Amyloid Precursor Protein Synergistically Suppress Large-Conductance Calcium-Activated Potassium Channel in Cortical Neurons.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci.	6. 最初と最後の頁 660319
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2021.660319	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 Togo K, Ishihara T, Yamamoto K, Sawada H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Older-onset levodopa-responsive parkinsonism with normal DAT-SPECT and pterin hypometabolism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Case Rep.	6. 最初と最後の頁 e240067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bcr-2020-240067	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 Sawada H, Oeda T, Kohsaka M, Tomita S, Umemura A, Park K, Yamamoto K, Kiyohara K	4. 巻 22
2. 論文標題 Early-start vs delayed-start donepezil against cognitive decline in Parkinson disease: a randomized clinical trial.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Expert Opin Pharmacother.	6. 最初と最後の頁 363-371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14656566.2020.1814255.	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 Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, Mori M, Nakashima I, Misu T, Umemura A, Yamamoto K, Sawada H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lancet Neurol.	6. 最初と最後の頁 298-306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1474-4422(20)30066-1	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 Tahara Masayuki, Oeda Tomoko, Okada Kazumasa, Ochi Kazuhide, Maruyama Hirofumi, Fukaura Hikoaki, Nomura Kyoichi, Shimizu Yuko, Nakashima Ichiro, Misu Tatsuro, Umemura Atsushi, Yamamoto Kenji, Sawada Hideyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Multiple Sclerosis and Related Disorders	6. 最初と最後の頁 103730 ~ 103730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2022.103730	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29件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yamamoto K, Yamamoto R, Kato N
2. 発表標題 THE COOPERATIVE SUPPRESSION OF LARGE-CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED POTASSIUM CHANNEL BY AMYLOID BETA AND AMYLOID PRECURSORPROTEIN IN CORTICAL NEURONS
3. 学会等名 24th World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto K, Yamamoto R, Kato N
2. 発表標題 The mode of cooperative suppression on large conductance calcium-activated potassium channel by amyloid oligomer and amyloid precursor protein
3. 学会等名 北米神経科学学会 (Neuroscience 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto K, Yamamoto R, Kato N
2. 発表標題 THE MODE OF SYNERGISTIC SUPPRESSION ON LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED POTASSIUM CHANNEL BY AMYLOID BETA OLIGOMER AND AMYLOID PRECURSOR PROTEIN
3. 学会等名 16th International Conference on Alzheimer ' s & Parkinson ' s Diseases (AD/PD2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto K, Yamamoto R, Kato N
2. 発表標題 The mode of synergistic suppression on large conductance calcium-activated potassium channel by amyloid and amyloid precursor protein
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本兼司, 山本亮, 加藤伸郎
2. 発表標題 アミロイド とアミロイド前駆蛋白の協調によるBKチャンネル抑制様式
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石原 稔也, 大江田 知子, 野元 翔平, 朴 貴瑛, 高坂 雅之, 梅村 敦史, 富田 聡, 田原 将行, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 進行性核上性麻痺における垂直性眼球運動障害と予後の関連
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高坂 雅之, 大江田 知子, 梅村 敦史, 富田 聡, 朴 貴瑛, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 レボドパ・カルビドパ配合経腸用液療法の長期有効性と安全性の検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田秀幸, 大江田知子, 高坂 雅之, 富田聡, 梅村 敦史, 朴 貴瑛, 山本 兼司, 田原 将行, 清原 康介
2. 発表標題 パーキンソン病認知機能に対するドネペジル早期治療群と遅発治療群のランダム比較試験
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野元 翔平, 富井 康宏, 大江田 知子, 笠原 仁菜, 内炭 弘嗣, 富田 聡, 梅村 敦史, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 田原 将行, 山本 兼司, 戸田 真太郎, 山本 康正, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病(PD)/レビー小体型認知症(DLB)の血圧変動と精神症状および認知症の関連
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田 聡, 井上 貴美子, 山下 里佳, 大江田知子, 山本 兼司, 梅村 敦史, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 野元 翔平, 石原 稔也, 藤村 晴俊, 村山 繁雄, 澤田秀幸
2. 発表標題 A clinicopathological case report of limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy(LATE)
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野元 翔平, 富井 康宏, 大江田 知子, 笠原 仁菜, 内炭 弘嗣, 富田 聡, 梅村 敦史, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 田原 将行, 山本 兼司, 戸田 真太郎, 山本 康正, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病/レビー小体型認知症(PD/DLB)の血圧変動と精神症状および認知症との関連
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高坂 雅之, 大江田 知子, 富田 聡, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 野元 翔平, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 レボドパ・カルビドパ配合経腸用液療法の睡眠障害に対する長期効果
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田 聡, 井上 貴美子, 山下 里佳, 大江田知子, 山本 兼司, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 野元 翔平, 石原 稔也, 藤村 晴俊, 村山 繁雄, 澤田 秀幸
2. 発表標題 進行性認知症とParkinsonismを呈し、黒質変性を認めたTDP-43 proteinopathyの1例
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田秀幸, 大江田知子, 高坂 雅之, 富田聡, 梅村 敦史, 朴 貴瑛, 山本 兼司, 田原 将行, 清原 康介
2. 発表標題 パーキンソン病におけるドネペジルの疾患修飾効果 Delayed-start study
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高坂 雅之, 大江田 知子, 梅村 敦史, 富田 聡, 朴 貴瑛, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 レボドパ・カルビドパ配合経腸用液の長期投与における有効性と安全性の検討
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野元 翔平, 富井 康宏, 大江田 知子, 笠原 仁菜, 内炭 弘嗣, 富田 聡, 梅村 敦史, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 田原 将行, 山本 兼司, 戸田 真太郎, 山本 康正, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病/レビー小体型認知症の概日血圧変動と精神症状および認知症の関連
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田 聡, 大江田 知子, 高屋 成利, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 梅村 敦史, 森 裕子, 石原 稔也, 野元 翔平, 田原 将行, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病における咳感受性低下に関連する脳部位に関する検討
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高坂 雅之, 大江田 知子, 梅村 敦史, 富田 聡, 朴 貴瑛, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 レボドパ・カルビドパ配合経腸用液療法の長期有効性と安全性の検討
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 野元 翔平, 富井 康宏, 大江田 知子, 笠原 仁菜, 内炭 弘嗣, 富田 聡, 梅村 敦史, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 田原 将行, 山本 兼司, 戸田 真太郎, 山本 康正, 澤田 秀幸
2. 発表標題 PD/DLBの概日血圧変動と精神症状および認知症との関連
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石原 稔也, 大江田 知子, 朴 貴瑛, 高坂 雅之, 梅村 敦史, 富田 聡, 田原 将行, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 進行性核上性麻痺患者の垂直性眼球運動障害と生命予後の関係
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高坂 雅之, 大江田 知子, 梅村 敦史, 富田 聡, 朴 貴瑛, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 進行期パーキンソン病におけるレボドパ・カルビドパ配合経腸用液療法の長期有効性と安全性の検討
3. 学会等名 第74回国立病院総合医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamoto K, Yamamoto R, Kato N
2. 発表標題 The mode of synergistic suppression on BK channel by A β oligomer and amyloid precursor protein
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石原 稔也, 大江田 知子, 野元 翔平, 朴 貴瑛, 高坂 雅之, 富田 聡, 田原 将行, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 進行性核上性麻痺患者の臨床像の変化
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富田 聡, 大江田 知子, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 野元 翔平, 斎藤 慶介, 田原 将行, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病患者における嚥下機能障害の機序について～嚥下造影検査による検討
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高坂 雅之, 大江田 知子, 富田 聡, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 野元 翔平, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病の睡眠障害に対するレボドパ・カルビドパ配合経腸用液療法の長期有効性
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野元 翔平, 大江田 知子, 笠原 仁菜, 内炭 弘嗣, 富田 聡, 梅村 敦史, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 田原 将行, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病(PD)/レビー小体型認知症(DLB)の血圧日内変動と幻視
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富田 聡, 大江田 知子, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 野元 翔平, 齊藤 慶介, 西野 晃平, 水井 大介, 高木 宥磨, 米谷 廉, 田原 将行, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病における咳感受性低下は肺炎発症を予測する注目すべき非運動症状である
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高坂 雅之, 大江田 知子, 高屋 成利, 富田 聡, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 野元 翔平, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病の側屈姿勢における垂直認知障害と右側側頭頭頂皮質との関係
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野元 翔平, 大江田 知子, 内炭 弘嗣, 富田 聡, 高坂 雅之, 朴 貴瑛, 石原 稔也, 田原 将行, 山本 兼司, 澤田 秀幸
2. 発表標題 パーキンソン病(PD)/レビー小体型認知症(DLB)の異常な血圧変動と幻視の出現
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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	澤田 秀幸 (Sawada Hideyuki) (30335260)	独立行政法人国立病院機構(宇多野病院臨床研究部)・その他部局等・その他 (84303)	

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