

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591708

研究課題名(和文) 老年期統合失調症と認知症の認知機能障害の特性に関する比較臨床神経病理学的検討

研究課題名(英文) Pathological bases of schizophrenia-like psychotic disorders in the elderly

研究代表者

横田 修 (Yokota, Osamu)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：60379732

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者に認められる認知症を欠く統合失調症様精神病性障害(LOSD)に関係する病理学的背景を検討した。LOSD全例(対正常対照群)ではレビー小体病(LBD)を26.1%(11.3%)、嗜銀顆粒病(AGD)を21.7%(8.5%)、皮質基底核変性症(CBD)を4.3%(0.0%)に認め、LOSD群におけるLBD、AGD、CBDの合計頻度は対照群より有意に高かった。特に65歳以上発症LOSD例でLBDは36.4%(19.4%)、AGDは36.4%(8.3%)と高頻度であり、AGDの頻度は正常対照群より有意に高かった。以上からAGDは高齢者の精神病性障害と関係すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We examined the relationship between neurodegenerative diseases including argyrophilic grain disease (AGD) and late-onset schizophrenia-like psychotic disorders (LOSD; onset age >40 years of age). In all LOSD cases (compared to controls), the frequencies of Lewy body disease (LBD), AGD, and corticobasal degeneration (CBD) were 26.1% (11.3%), 21.7% (8.5%), and 4.3% (0.0%), respectively. The total frequency of LBD, AGD, and CBD was significantly higher in LOSD cases than in normal controls. In LOSD patients whose onset occurred at >65 years of age, the frequencies of LBD and AGD were 36.4% (19.4%) and 36.4% (8.3%), respectively, and AGD was significantly more frequent in LOSD patients than in normal controls. Given these findings, AGD may be associated with the occurrence of LOSD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：タウオパチー 嗜銀顆粒病 グレイン性認知症 レビー小体病 精神病性障害 統合失調症 遅発性統合失調症

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は 40 才以下で発症することが多い。一方で、ほぼ同一の精神病性障害の臨床像は高齢者においてもしばしば認められる。現在、統合失調症の診断は発症年齢は考慮しないことになっており、ICD-10 や DSM-IV においても発症年齢に関する要件はない。

しかしながら、1943 年に Manfred Bleuler によってなされた歴史的な報告以来、多くの研究が遅発性統合失調症患者と早期発症の統合失調症患者の臨床像は異なることを指摘してきた。例えば高齢発症の統合失調症患者では感情平板化が軽症で、思考障害は軽度であり、予後もより良いことが指摘されている。以下、本稿では 40 才以上発症の精神病性障害を late-onset schizophrenia and delusional disorders (LOSD) と呼ぶ。

高齢で初発する LOSD 患者における病理学的知見は非常に限られている。まとまった数の症例を対象にした 2 つの検討では LOSD 患者は辺縁系に軽度から中等度の神経原線維変化 (NFT, AD 病理の一つ) を有していることや、海馬錐体細胞数は減少していないことが示されている。一部の LBD 患者では初発症状として LOSD を呈することも知られている。報告された症例数は少ないが、皮質基底核変性症 (CBD) や進行性核上性麻痺 (PSP) といった 4 リピートタウの異常蓄積を認めるタウオパチーの患者の一部は精神病性障害を呈することも報告されている。

嗜銀顆粒病 (AGD) は CBD や PSP と同じく 4 リピートタウの異常蓄積を認める変性疾患である。AGD は加齢と共に増加する特徴がある。広範囲に嗜銀顆粒の出現した症例では認知症を高頻度に有し、その一部では易怒性、抑うつ、幻覚妄想を呈す。しかしながら AGD は主に認知症との関係が検討されてきたため、LOSD 発症と AGD の関係は不明であった。

上述の様に高齢者における精神病性障害に関する病理学的知見は断片的であり、包括的、網羅的に高齢発症の精神病性障害の病理背景を調べた報告はこれまでない。LOSD の病理学的背景に関する知見が乏しいため、医師は LOSD 患者を診察する際に機能性精神疾患であるのか器質性精神疾患であるのかという精神科の基本的診断を確率的根拠を持って行うことが出来ない状況にある。

一般的に器質性疾患を有する患者においては、症状の進行や運動障害の出現によって予後不良となる可能性を予想しつつ介入すべきである。しかし上述のような知見の不足の為、LOSD の高齢者には根拠の乏しいまま薬物療法、ケア、リハビリテーションの介入を行い、予後予測をしなければならない状況がある。このため、LOSD の病理背景の検討は、単なる診断的問題を超えてリハビリテーションやケアといった多

様な臨床場面の介入方針決定に影響を与える知見を得ることに繋がると考えられた。

2. 研究の目的

LOSD に関係する病理学的背景を特に変性疾患に注目して網羅的に検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象

以下の 3 群を設定した。40 才以上で LOSD を初発した 23 例。疾患対照群として 40 才以上で LOSD 以外の精神疾患を初発した 22 例。LOSD 群と死亡時年齢をマッチさせた正常対照群 71 例。これは東京都健康長寿医療センターのブレイン・バンクから精神症状、運動障害、神経疾患を欠いた症例を抽出した。

(2) 試料

全例のホルマリン固定パラフィン包埋したブロックから一般染色用に 10 μ m 厚、免疫染色用には 6 μ m 厚の切片を作成し、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核、中脳、橋、延髄、小脳のパラフィン包埋切片を作成した。

(3) 一般染色

H&E, Klüver-Barrera, Gallyas 銀, Bielschowsky 銀染色を行った。

(4) 免疫染色

使用した抗体は、リン酸化タウ (AT8, mouse, monoclonal, 1:1,000, Innogenetics, Ghent, Belgium), タウ (T46: mouse, monoclonal, 1:1,000, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), three-repeat (3R) tau (RD3: mouse, monoclonal, 1:3,000, Upstate, Syracuse, NY, USA), four-repeat (4R) tau (RD4: mouse, monoclonal, 1:200, Upstate), A β 11-28 (12B2, mouse, monoclonal, 1:2,000, Immuno-Biological Laboratories, Fujioka, Japan), A β 42 (A β 42, rabbit, polyclonal, 1:100, Immuno-Biological Laboratories), リン酸化 α -synuclein (psyn#64, mouse, monoclonal, 1:5,000, Wako, Osaka, Japan), α -synuclein (anti- α -synuclein, mouse monoclonal, 1:10,000, Invitrogen, Burlington, ON, Canada), リン酸化 TDP-43 (pS409/410-2, rabbit polyclonal, 1:5,000, Cosmo Bio, Tokyo, Japan), TDP-43 (anti-TDP-43, rabbit polyclonal, 1:1,000, ProteinTech, Chicago, IL, USA), リン酸化 neurofilament (SMI31, mouse, monoclonal IgG, 1:10,000, Sternberger Monoclonals, Baltimore, MD, USA) 各抗体で ABC 法で免疫染色した。

(5) 病変の半定量的評価

病変の評価は以下の標準的方法で行った。NFT は AT8 染色標本上で Braak stage (stage 0-VI) を用いて評価した。

老人斑は A β 染色を用いて Braak stage

(stage 0, A, B, C)で評価した。アルツハイマー病の病理診断は NIA-Reagan criteria を用いた。

レビー小体関連病理はコンセンサスガイドライン第3版に基づく脳幹型、辺縁系型、新皮質型と、後に報告された扁桃核型の4型に分類した。

AGDは Saito's AGD stage (stage 0-III) に基づいて分類した。

PSP の診断は診断基準に加え tufted astrocytes を有す例とした。CBD は astrocytic plaques の出現を必須とした。

TDP-43 病理は辺縁系、側頭葉皮質、舌下神経核で評価し、タウオパチーに合併する場合は扁桃核型、辺縁系型、新皮質型に分類した。

神経細胞脱落は H&E と KB 染色を用いて軽度、中等度、高度に分類した。血管障害は LOSD を含む全ての精神疾患症例において左半球標本で評価した。血管病変の頻度は LOSD 群と他の精神疾患群とで比較した。なお、正常対照群症例はスタンダードサイズの小型切片しか利用できず血管病変評価への影響が大きいと、血管病変の検討は行わなかった。

(6)統計解析

Mann-Whitney U test, Fisher's exact test で群間比較し、多重比較は Bonferroni 補正を行った。P<0.05 を有意とした。

(7)倫理的配慮

剖検に際して家族から書面で同意を得た。全ての症例は連結不可能匿名化を実施したのち研究に使用された。研究計画について岡山大学倫理委員会の承認を得た。

4. 研究成果

(1)40 才以上発症の LOSD 群(N=23)と死亡年齢をマッチさせた正常対照群(N=71)の比較

LOSD 群(対正常対照群)の死亡年齢は 58-91 才、平均 75.1±7.5 才(56-90 才、72.3±6.6 才)であった。

LOSD 群(対正常対照群)において、LBD は 26.1 % (11.3 %), AGD は 21.7 % (8.5 %), CBD は 4.3 % (0.0 %)であった。LOSD 群においても、正常対照群においても、病理学的にアルツハイマー病(AD)の診断基準を満たす例はなかった。

LOSD 群(対正常対照群)において、中等度 AD 病理(Braak NFT stage III-IV)のみを有す例は 8.7%(1.4%)であった。軽度 AD 病理(Braak NFT stage I-II)のみを有す例は 39.1%(69.0%)であった。

LOSD 群、正常対照群に PSP, ピック病, tangle only dementia, primary TDP-43 proteinopathy, 脱髄性疾患, 腫瘍性疾患, 臨床的に有意な感染症を認めた症例はなかった。

LOSD 群と正常対照群では病理診断の比率が統計学的に有意に異なっていた(P = 0.0015, Fisher's exact test [α/7])。

LOSD 群では正常対照群と比べ AGD, LBD, CBD の頻度は高い傾向にあったが有意差には達しなかった(P = 0.09, 0.09, 0.24, Fisher's exact test [α/7])。

LOSD 群での LBD, AGD, CBD の合計頻度は正常対照群より有意に高かった(P = 0.0037, Fisher's exact test [α/7])。

軽度の AD 病理のみ有す症例の頻度は LOSD 群で正常対照群より有意に低かった(P = 0.0006, Fisher's exact test [α/7])。

中等度 AD 病理のみ有す症例の頻度は LOSD 群と正常対照群間で有意差はなかった(P = 0.15, Fisher's exact test [α/7])。

AGD, LBD, CBD のいずれかの神経変性疾患の所見を認めるリスクは LOSD 群で正常対照群に対して 4.4 倍高かった(odds 比 4.44, 95 %信頼区間 1.62-12.1)。

AGD stage は LOSD 群では正常対照群より有意に高度であった(P = 0.0225, Mann-Whitney U test)。CBD を欠 pure AGD 例では病変が辺縁系と隣接する側頭葉皮質に留まっていた。

AD 病理である NFT stage は LOSD 群で正常対照群より有意に高かった(P < 0.0001, Mann-Whitney U test)。

AD 病理である Aβ 陽性老人斑の分布は LOSD 群と正常対照群で有意差はなかった(P = 0.83, Mann-Whitney U test)。

(2)65 才以上発症の LOSD 群(N=11)と死亡年齢をマッチさせた正常対照群(N=36)の比較

LOSD 群(対正常対照群)の死亡年齢は 72-91 才、平均 80.4±6.1 才(73-90 才、77.2±3.8 才)であった。

65 才以上発症の LOSD 症例(対正常対照群)では、LBD は 36.4 % (19.4 %), AGD は 36.4 % (8.3 %)であった。

中等度 AD 病理(Braak NFT stage III-IV)のみを有す LOSD 症例(対正常対照群)は 18.2 % (2.8 %)であった。

軽度 AD 病理(Braak NFT stage I-II)のみを有す LOSD 症例(対正常対照群)は 9.1 % (69.4 %)であった。

65 才以上発症の LOSD 群において AGD は年齢をマッチさせた正常対照群より有意に高頻度であった(P = 0.0424, Fisher's exact test)。

AGD を有するリスクは LOSD 群で正常対照群に対して 6.3 倍高かった(odds 比 6.29; 95 %信頼区間 1.14-34.6)。

(3)65 才未満発症の LOSD 群(N=12)と死亡年齢をマッチさせた正常対照群(N=59)の比較

LOSD 群(対正常対照群)の死亡年齢は 58-77 才, 平均 70.3±5.0 才であった(58-77 才, 70.8±5.2 才)。

65 才未満発症の LOSD では LBD, AGD, CBD の頻度は 16.7%, 8.3%, 8.3% で, 正常対照群ではそれぞれ 10.2%, 5.1%, 0.0% であった。AGD の頻度は二群間で有意差はなかった ($P = 0.53$, Fisher's exact test)。

(4) 経過末期に認知症を呈した LOSD 例とそれを欠いた LOSD 例の比較

経過後期の認知症の有無に関する臨床情報が利用できた症例は LOSD 23 例中 19 例で, その内 7 例で認知症を認めた。認知症を呈した LOSD 群と欠いた LOSD 群間で, Braak NFT stage, AGD stage, LBD の頻度に有意差はなかった ($P = 0.54, 0.27, 0.33, 0.12$, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test)。

(5) LOSD 以外の精神疾患患者の病理背景

LOSD 群に対する疾患対照群としてうつ病 ($N=11$), 双極性障害 ($N=2$), 人格変化 ($N=6$), 神経症性障害 ($N=3$) を検討した。AGD と LBD をうつ病群の一部の症例のみで認めた。

うつ病群と正常対照群の二群間で AGD の頻度に有意差はなかった ($9.1\% \text{ vs. } 8.5\%$, $P = 0.56$, Fisher's exact test [$\alpha/2$])。

うつ病群における LBD の頻度は正常対照群より約 2 倍高かったが, 有意差には達さなかった ($27.3\% \text{ vs. } 11.3\%$, $P = 0.12$, Fisher's exact test [$\alpha/2$])。

65 才以上発症のうつ病 5 症例に注目すると, 3 例は LBD を有しており, これは死亡年齢をマッチさせた正常対照群 ($N=56$) より有意に高頻度であった ($60.0\% \text{ vs. } 10.7\%$, $P = 0.0198$, Fisher's exact test)。65 才以上発症のうつ病群に AGD 例はなかった。

65 才未満発症のうつ病 6 例では 1 例が AGD を有した。LBD を有す例はなかった。このうつ病群における AGD の頻度は死亡時年齢をマッチさせた正常対照群 ($N=21$) と比べて有意差はなかった ($16.7\% \text{ vs. } 14.3\%$, $P = 0.66$, Fisher's exact test)。

CBD はうつ病 1 例と 65 才未満発症の人格変化を呈した 2 例で認められた。うつ病, 双極性障害, 人格変化, 神経症各群で脱髄性疾患, 腫瘍性疾患, 臨床的に有意な感染症を認めた例はなかった。

(6) LOSD 群と非 LOSD 精神疾患群における血管病変の比較

LOSD 群の死亡年齢 (75.1 ± 7.5 才) と非 LOSD 群の死亡年齢 (70.5 ± 8.1 才) に有

意差はなかった ($P = 0.082$, Mann-Whitney U test)。

大脳新皮質における血管障害の重症度は, LOSD 群と非 LOSD 群で有意差はなかった ($P = 0.42$, Mann-Whitney U test)。

基底核における血管障害の重症度も, LOSD 群と非 LOSD 群で有意差はなかった ($P = 0.78$, Mann-Whitney U test)。

(7) AGD 群, LBD 群, CBD 群, 非変性疾患群の臨床像の比較

病理診断群間の臨床特徴を比較した。

AGD 群は AGD を有し LBD や CBD を欠く例を含めた ($N=6$)

LBD 群は LBD を有し AGD や CBD を欠く例を含めた ($N=9$)。

CBD 群は CBD 病理を有する全ての例を含めた ($N=4$)。

非変性疾患群には軽度 AD 病理 (Braak NFT stage I-II, Braak A β stage 0-A) のみを有する例を含めた ($N=19$)。

CBD 群の精神症状発症年齢 (60.5 ± 16.8 才) は AGD 群 (67.0 ± 12.0 才) や LBD 群 (70.1 ± 8.3 才) より約 10 才早かった。

AGD, LBD, CBD 各群で認められた症候の頻度を, 非変性疾患群におけるそれと比較したところ, 妄想は AGD 群で最も高く, 非変性疾患群より有意に高頻度であった ($100\% \text{ vs. } 38.9\%$, $P = 0.0127$, Fisher's exact test [$\alpha/3$])。

脱抑制は CBD 群で非変性疾患群より有意に高頻度であった ($P = 0.0026$, Fisher's exact test [$\alpha/3$])。

(8) 国内外の過去の知見との関連および臨床現場へのインパクトについて

AGD の存在と高齢者の幻覚妄想の関連

認知症を有する AGD の一部の症例は妄想, 幻覚, 攻撃性, 強迫等の精神症状を呈する事が報告されてきた。しかし我々の知る限り認知症のない LOSD と AGD の関係を示した報告は過去にない。一般的には, 病理学的変化は死亡時の状態を反映し, 精神症状はしばしば死亡より数十年先行するため, 病変と精神症状出現の因果関係を検討する際には, 年齢の影響を考慮する必要がある。しかし今回の結果は, LOSD 患者において高頻度に認められる AGD は加齢の影響で説明できないことを示唆している。

軽度の AGD 病理の高齢者の幻覚妄想出現における意義

我々の LOSD 症例群における AGD の分布は, 過去に報告された認知症を呈した AGD 例のそれよりも限局的である。認知症を呈す AGD では病変が新皮質に広範囲に拡がる AGD stage III が通常である。しかし我々の LOSD 症例の AGD stage は I か II と軽度である。この事

は LOSD を呈す AGD 例が経過の中期まで認知症を欠いていた事と矛盾しないと考えられる。このような軽度から中等度の AGD が気分、不安、思考といった精神機能にどのような機序で影響を与えるのかは現時点では不明である。しかし、精神病性エピソードは脳血管障害、頭部外傷、てんかん等により辺縁系や隣接する側頭葉皮質が障害された状態で出現しやすい事が知られているので、AGDにおいてもその病変が辺縁系を中心に存在する事と関係するのかもしれない。今回の結果は LOSD は軽度から中等度の AGD 症例の臨床表現型の一つである可能性を示しているとも言えるだろう。

LBDとAGDの症状スペクトラムの違いと病変分布との関係

AGD 以外の病理で妄想と関係しうるものは LBD が知られている。例えば妄想の頻度はパーキンソン病では 17-30%、レビー小体型認知症では 25-28.6% である。一方、LBD はうつ病との関係も良く知られている。今回の検討でも LBD の頻度は LOSD 全体において正常対照群より 2.5 倍高頻度であり、発症年齢が 65 才以上のうつ病症例における LBD の頻度は正常対照群より有意に高かった。対照的に、我々の検討したうつ病症例の中に AGD を有す例は認められなかった。検討した症例数が少ないため LBD と AGD の臨床スペクトラムが異なるのか否かは現時点では結論できないが、一般的には病変の分布は臨床表現と密接に関係するので、LBD と AGD の病変分布は異なっている事は注目すべきかもしれない。例えば LBD では辺縁系と幾つかの脳幹諸核(例えば raphe 核や青斑核)が高頻度に障害され、これらの部位の障害はうつ病に関係するとされる。一方 AGD ではタウ病理は辺縁系や新皮質以外の脳幹諸核には殆ど出現しない。AGD と LBD の臨床表現スペクトラムが異なる可能性や、AGD で LOSD 以外の精神疾患の臨床表現の頻度が高まるかは今後の検討を要す。

LOSD を呈す CBD 患者と AGD 患者との臨床的差異

今回の検討では一部の LOSD 例は CBD 病理を有した。過去の検討では病理学的に確定された CBD 症例が生前に精神病性症状を呈す事は稀とされていた。興味深い事に、LOSD を呈した病理学的 CBD 症例の発症年齢は 65 才未満である。これは AGD や LBD における LOSD 発症年齢が高い事と対照的である。すなわち、臨床実地では、CBD は発症年齢が 65 才以上の LOSD 例より発症年齢が 65 才未満の LOSD 例で予想すべき病理背景なのかもしれない。CBD 例で LOSD が出現する機序は不明である。しかし全ての CBD 症例で認められた AGD 合併が LOSD 出現に関与しているかもしれない。

LOSD と高度 AD 病理および中等度 AD 病理の関係

過去の幾つかの検討では、LOSD は少なくとも高度の AD 病理(Braak NFT stage V-VI)とは関係しない事が示されており、これは本研究でも一致していた。一方、辺縁系に分布する中等度の AD 病理(Braak NFT stage III-IV)と LOSD の関係に関する過去の知見は、必ずしも否定的な物ばかりではない。例えば、海馬や側頭葉皮質の NFT の程度は若年発症の統合失調症と LOSD 症例で有意な差がなかったという報告がある一方で、辺縁系の NFT (Braak stage III-IV)が LOSD に関連したという報告もある。我々の LOSD 症例でも、Braak stage III-IV の中等度の NFT のみを有している症例の頻度は 8.7% と高くはなかったが、正常対照(1.4%)と比べて高い傾向があった。以上を踏まえると、辺縁系に分布する中等度の NFT に関連して出現する LOSD 症例は存在する可能性があると思われる。ただしその頻度は LOSD 全体の中では高くはないだろうとも考えられる。

なお、今回の検討では、LOSD における Braak NFT stage は年齢をマッチさせた正常群より有意に高かったが、これは単純に NFT の程度が高度であれば LOSD 発症と関係する可能性を示したのではないだろう。なぜなら、LOSD 群においては NFT を有する LBD、AGD、CBD といった症例の頻度が高いため、NFT 単独ではなく AGD、LBD、CBD が LOSD 発症に関与した可能性があるためである。

AGD による認知症と LOSD との関係

AGD 病変の高度な例における代表的な臨床像には易怒性を伴う認知症が知られてきたが、今回の結果は、LOSD は軽度から中等度の AGD 症例の臨床像である可能性を示唆している。AGD 病変は最初に迂回回と扁桃核に出現し、隣接する側頭葉皮質に広がるという進展様式を取るが、これは AGD を有する患者が認知症になる前に精神症状を呈することと矛盾しないと思われる。

LOSD 患者の病理の生前予測

本研究では LOSD 患者は多様な病理背景を高い頻度で有す事と、中でも AGD の頻度が高い事が明らかとなった。今回の結果は、各種のタウオパチーやシヌクレイノパチーといった変性疾患で開発が進められているバイオマーカーが、LOSD 患者の背景病理の予測に有用な可能性を示唆している。LOSD 患者のより正確な理解と治療法開発の為に臨床病理学的知見の更なる蓄積が必要だろう。

また、本研究では無視できない比率の LOSD 患者において、運動障害の出現に繋がしやすい LBD や CBD 病理が認められる事も明らかとなった。AGD およびこれらの病理を LOSD 患者が有している可能性を考慮した上で、それぞれの LOSD 患者において適切な治療、リハビリテーション、ケアの方針が検討される事が望まれる。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 4 件)

Nagao S, Yokota O, Ikeda C, Takeda N, Ishizu H, Kuroda S, Sudo K, Terada S, Murayama S, Uchitomi Y. Argrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (印刷中). 査読有、DOI: 10.1007/s00406-013-0472-6.

Nagao S, Yokota O, Nanba R, Takata H, Haraguchi T, Ishizu H, Ikeda C, Takeda N, Oshima E, Sakane K, Terada S, Ihara Y, Uchitomi Y. Progressive supranuclear palsy presenting as primary lateral sclerosis but lacking parkinsonism, gaze palsy, aphasia, or dementia. *J Neurol Sci* 2012;323:147-153. 査読有、DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.005.

Takeda N, Yokota O, Terada S, Haraguchi T, Nobukuni K, Mizuki R, Honda H, Yoshida H, Kishimoto Y, Oshima E, Ishizu H, Katsuya Satoh K, Kitamoto T, Ihara Y, Uchitomi Y. Creutzfeldt-Jakob disease with the M232R mutation in the prion protein gene in two cases showing different disease courses: a clinicopathological study. *J Neurol Sci*. 2012 Jan 15;312(1-2):108-16. 査読有、DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.008.

(学会発表) (計 15 件)

池田智香子, 横田修, 長尾茂人, 原口俊, 石津秀樹, 寺田整司, 井原雄悦, 秋山治彦, 内富庸介. 精神状態で初発する皮質基底核変性症の臨床病理学的検討. 第 32 回 日本認知症学会学術集会, 松本, 2013 年 11 月 8 日

長尾茂人, 横田修, 池田智香子, 大島悦子, 石津秀樹, 黒田重利, 森定ゆみ, 須藤浩一郎, 中島良彦, 寺田整司, 内富庸介. 遅発性精神病性障害を呈す病理背景とその臨床スペクトラム. 第 28 回 日本老年精神医学会, 大阪, 2013 年 6 月 5 日

長尾茂人, 横田修, 池田智香子, 大島悦子, 石津秀樹, 黒田重利, 森定ゆみ, 須藤浩一郎, 中島良彦, 寺田整司, 内富庸介. 晩発性精神病性障害: 神経変性疾患の頻度と重症度について. 第 54 回 日本神経病理学会総会, 東京, 2013 年 4 月 26 日

池田智香子, 横田修, 石津秀樹, 大島悦子, 岸本由紀, 武田直也, 長尾茂人, 坂根克明, 寺田整司, 森定ゆみ, 森定諦, 内富庸介. 初期に異常行動と幻覚を認めた皮質基底核変性症と argyrophilic grain disease の病理を有した二剖検例. 第 54 回 日本神経病理学会総会, 東京, 2013 年 4 月 25 日

長尾茂人, 横田修, 池田智香子, 大島悦子,

石津秀樹, 森定ゆみ, 須藤浩一郎, 寺田整司, 内富庸介. 中年期から老年期に精神疾患を初発した 52 剖検例における神経変性基盤. 第 31 回 日本認知症学会学術集会, 筑波, 2012 年 10 月 26 日

武田直也, 横田修, 石津秀樹, 吉田英統, 本田肇, 大島悦子, 岸本由紀, 池田智香子, 長尾茂人, 寺田整司, 佐々木健, 内富庸介. 著明な辺縁系・側頭葉萎縮を呈し高度の TDP-43 病理とアルツハイマー病理を有した二剖検例. 第 53 回 日本神経病理学会総会, 新潟, 2012 年 6 月 29 日

岸本由紀, 横田修, 寺田整司, 藤原雅樹, 大島義孝, 高橋真由美, 武田直也, 大島悦子, 本田肇, 石原武士, 石津秀樹, 高田理恵, 藤本明, 内富庸介. 体感幻覚や疼痛が前景に立ち認知症を指摘できなかったレビー小体病の二症例. 第 30 回 日本認知症学会学術集会 東京, 2011 年 11 月 12 日

武田直也, 横田修, 吉村文太, 本田肇, 大島悦子, 岸本由紀, 池田智香子, 寺田整司, 内富庸介. 初老期以降に精神状態で初発し気分障害圏と診断されていたびまん性レビー小体型認知症の 2 症例. 第 30 回 日本認知症学会学術集会 東京, 2011 年 11 月 12 日

(図書) (計 4 件)

Takeda N, Kishimoto Y, Yokota O. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Volume 724, Neurodegenerative diseases. Chapter 23. Pick's Disease. Landes Bioscience/Springer, 2012, 300-316.

(産業財産権)

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

(その他)

なし

6. 研究組織

研究代表者

横田 修 (OSAMU YOKOTA)

岡山大学医学部・客員研究員

研究者番号: 60379732