

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02916

研究課題名(和文) 神経毒性蛋白の髄液代謝経路障害が示す認知障害と排泄促進による脳沈着の相違

研究課題名(英文) Cerebral deposition due to excrete promotion indicated by cerebrospinal fluid metabolic pathway impairment of neurotoxic protein

研究代表者

新井 一 (ARAI, HAJIME)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：70167229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：脳脊髄液(CSF)は脳機能を保つため、脳活動で産出された老廃物の洗浄に重要な役割を担う。高齢者では加齢とともに脳から神経毒性蛋白の排泄が阻害され、認知症発症と密接に関連する。本研究では高齢者特有の疾患として、CSFの吸収障害を原因とした特発性正常圧水頭症(iNPH)に着目した。認知障害、歩行障害、尿失禁の症候が、CSF及び血液中タウおよびアミロイドの神経毒性蛋白量、陽電子放出断層撮影解析により外科的なCSF排出促進による治療予後を予測しiNPHの重症度分類を提案した。また加齢とともにiNPHを発症する疾患動物モデルを作成し、病的蛋白のCSF代謝の促進による脳実質蓄積速度の遅延化を立証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳脊髄液の排泄障害は、加齢とともに誰しもが起こり得る生理的な変化である。脳脊髄液の代謝は脳の恒常性を保つため、必要不可欠であり、その障害はさまざまな神経変性に関与し、認知症の主要な原因の一つとして解明すべき課題である。本研究では、脳脊髄液の排泄障害を発症原因とした特発性正常圧水頭症病態に着目し、神経活動により産出されるアミロイド、タウ蛋白などの神経毒性蛋白を測定し、脳脊髄液排泄促進による神経症状の改善と病態ステージを、臨床研究の知見と線毛運動障害動物モデルによる実験から髄液排泄障害の重症度を提案した。脳脊髄液代謝の調整による脳老廃物の代謝、及び神経症候の変化について新たな知見を提供した。

研究成果の概要(英文)：Cerebrospinal fluid (CSF) plays a crucial role in maintaining brain function by clearing waste products generated from brain activity. However, in elderly individuals, the elimination of neurotoxic proteins from the brain is hindered due to aging, which is closely associated with the onset of dementia. In this study, we focused on idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH), a condition unique to the elderly, which arises from CSF malabsorption. We proposed a classification system to assess the severity of iNPH based on the prognosis of treatment through CSF drainage enhancement. This classification considers cognitive impairment, gait disturbance, urinary incontinence symptoms, as well as levels of phosphorylated tau and amyloid (A β) neurotoxic proteins in CSF and blood. Furthermore, we developed an animal model of iNPH that simulates age-related development and demonstrated that the accumulation rate of pathological proteins can be delayed through accelerated CSF metabolism.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳代謝 認知症 脳脊髄液 水頭症 線毛運動

1. 研究開始当初の背景

脳脊髄液 (CSF) は脳機能を保つため、脳活動で産出された老廃物の洗浄に重要な役割を担う。高齢者では加齢とともに脳から神経毒性蛋白の排泄が阻害され、認知症発症と密接に関連する。そこで本研究では高齢者特有の疾患として、CSF の吸収障害を原因とした特発性正常圧水頭症 (iNPH) に着目した。iNPH では、髄液シャント術により日常生活の自立や認知機能の改善が得られる (Hakim & Adamus, 1965)。本邦では 2004 年に欧米に先行して iNPH ガイドラインが刊行され (Ishikawa et al., 2004)、2011 年にこれが改訂された (Mori et al., 2012)。ガイドラインに基づけば、開脚小刻み歩行に代表される歩行障害、精神運動速度が低下する認知障害、尿意切迫や尿失禁が主体である過活動膀胱などの臨床症状と、脳室拡大に加え、高位円蓋部くも膜下腔の狭小化、シルビウス裂より下方のくも膜下腔の不均衡な拡大 (DESH: Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus) (Kitagaki et al., 1998) の画像所見を確認することにより、高い精度をもって iNPH は診断されることになる。そして、iNPH と診断された症例に CSF 短絡術 (シャント) を行うと、80% 以上で modified Rankin Scale (mRS) の改善が得られることが明らかとなった。しかし、裏を返せばおよそ 2 割の iNPH 患者では CSF シャントを行っても症状の改善が得られないことになり、その一因としてアルツハイマー病 (AD) 病理の合併が推定される。CSF シャントで症状が改善するはずの iNPH に AD 病理が合併すると何故に治療効果が乏しくなるのか、勿論 AD に伴う臨床症状が単純にオーバーラップしている可能性は考えなくてはならないが、その原因として病的蛋白の脳内沈着が神経毒性蛋白の髄液排泄を阻害する可能性を想定した。AD 病理とは、脳内へのアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の蓄積 (老人斑) および異常リン酸化されたタウ蛋白 (p -tau) の沈着 (神経原線維変化) を指している。 $A\beta$ は脳で常に産生されているが、正常下では分解あるいは除去されて脳に蓄積されることはない。何らかの異常で $A\beta$ の分解・除去が不十分となり、老人斑として蓄積すると考えられている。タウ蛋白は、本来細胞の中、特に神経細胞が別の神経細胞に情報を伝えるために細長く伸ばした突起の中で大切な役割を果たしているが、そのタウ蛋白が異常リン酸化されて正常な機能を失い、神経細胞の中に異常な繊維を作って蓄積し神経原線維変化を来す。CSF ターンオーバーが改善することが AD 病理の進行を遅らせるか否かについては明確なエビデンスはなく、本研究によってその点が明らかになることが期待される。神経毒性蛋白の髄液排泄経路を解明することは、他の認知症変性疾患に対しても予防的な治療を考慮する上で重要な知見となる。AD 病理を有する iNPH 患者に対する CSF シャントの介入コホート研究により、髄液シャント術の有効性と、それによって修飾されるはずの $A\beta$ 、 p -tau などの神経毒性蛋白の髄液排泄を検証する。さらにアミロイド陽電子放出断層撮影 (PET) イメージングを用いることにより、従来組織生検を行わなければ観察することができなかった初期の病理変化を捉えることが可能となるものと考えられる。

2. 研究の目的

対象となる iNPH 患者に対して脳脊髄液および血液によるバイオマーカー診断 ($A\beta$ 、 p -tau 測定) を行い、アミロイド PET イメージングによる脳画像診断を施行して、両検査の相互関係を明確にする。認知障害、歩行障害、尿失禁の症候が、CSF 及び血液中タウおよびアミロイドの神経毒性蛋白量、イメージ解析により外科的な CSF 排出促進による治療予後を予測

し iNPH の重症度分類を提案した。また加齢とともに iNPH を発症する疾患動物モデルを作成し、病的蛋白の髄液代謝の促進による蓄積速度の遅延化を立証する。

3. 研究の方法

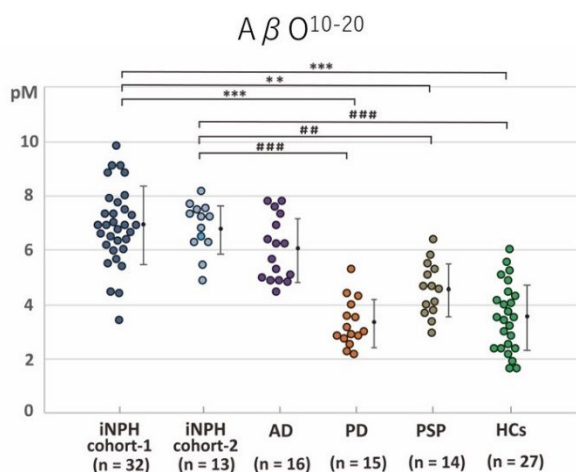
(1) アミロイド凝集と脳脊髄液クリアランスについての検証

シャント治療介入した iNPH 患者 (iNPH コホート 1), 神経疾患のない健常高齢者 (HCs), アルツハイマー病患者 (AD), パーキンソン病患者 (PD), 進行性核上性麻痺患者 (PSP) を対象に, $A\beta$ 凝集体値を測定し, 各疾患を鑑別し得るか解析した。本結果の検証には別施設で治療された iNPH 患者 (iNPH コホート 2) の髄液検体を用いた。次に iNPH コホート 1 において, 脳脊髄液短絡術前および術後での神経症状, および髄液中 $A\beta$ 凝集体値を比較した。術前後の変化から, $A\beta$ 凝集体値低下群と $A\beta$ 凝集体値上昇群に 2 群化し, 術後 3 年での神経学的予後を比較することで, シャント術の予後予測バイオマーカーの可能性を検証した。

(2) 脳室上衣線毛機能障害によって引き起こされる脳内病的変化

家族性正常圧水頭症の家系より抽出された線毛運動を制御する蛋白である dynein axonal heavy chain (DNAH) 14 を欠損させた DNAH14-ノックアウト (KO) マウスを作成した。脳内老廃蛋白の排泄機構における脳室上衣線毛の生理的存在意義を明らかにし, 加齢に伴いこの線毛機能が低下することを検証した。脳室内でのクリアランスを評価し, 8 週齢マウス側脳室内にマイクロビーズを注入し, 1, 3, 5, 7, 10 分後に大槽から採取した CSF 中のビーズ量を測定し野生型マウスと比較した。同様にマウス側脳室内に蛍光色素を注入し, 5 分後に大槽から採取した髄液および左右の大脳切片内の色素量を測定し野生型マウスと比較した。ついで, 脳内炎症性変化の評価を目的とし, 48 週齢マウスの海馬 (CA1/2, CA3, Hilus) および嗅内野切片の免疫染色 (GFAP, Iba1) を行い, 野生型と比較した。

4. 研究成果



(1) iNPH コホート 1 において, 髄液中 $A\beta$ 凝集体値は HCs, PD および PSP 群と比較し, 有意に高値を示した (図 1: iNPH, 6.90 ± 1.45 pM; HCs, 3.53 ± 1.20 pM; PD, 3.30 ± 0.88 pM; PSP, 4.55 ± 0.98 pM)。

PD および PSP 群を対象とした ROC 解析における曲線下面積は 0.94 であった。AD 群 (6.01 ± 1.18 pM) とは明らかな有意差を認めなかった。iNPH コホート 2 (6.73 ± 0.92 pM) による検証で, 同様の結果を得た。iNPH コホート 1 全体では術後 1 年時における $A\beta$ 凝集体値は, 術前と比較し有意に低下した ($p < 0.001$)。術後 1 年時 $A\beta$ 凝集体値が低下した群における, 術後 3 年の神経学的予後は, 同 $A\beta$ 凝集体値が上昇した群より良好であった ($p = 0.039$)。

iNPH の認知機能障害の早期病態変化として CSF 中の 56-kDa (~ 30 -kDa) の $A\beta$ オリゴマーの定量化を実現した。 $A\beta$ オリゴマーは CSF ターンオーバーが低下した iNPH 病態下にて, 他の変性疾患と比較し有意に高値となることを突き止め, このような脳内環境の長期

暴露により神経変性が進行することを予測した。本病態に対するシャントによる CSF 停滞の解除は、A β オリゴマーの減少に寄与することを明らかにした。

(2) DNAH14-KO マウスでは、加齢に伴い脳室拡大と、認知障害およびバランス障害を呈し、ヒトにおける正常圧水頭症と類似する表現型を呈すること、マイクロビーズを用いた脳室内髄液流の評価において髄液流の乱流形成を認めることを確認した(図2)。

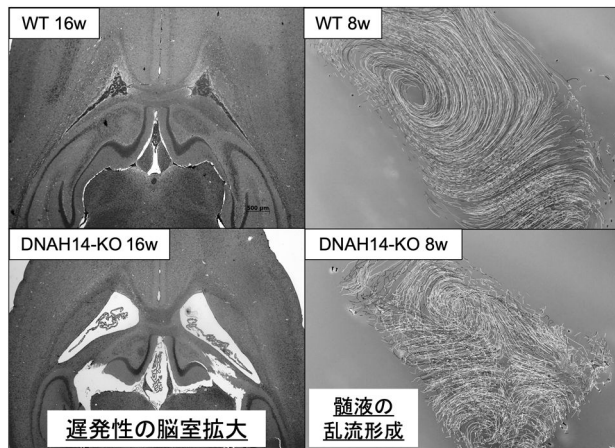


図2左: マウス脳 HE 染色切片 .16 週齢において、DNAH14-KO マウス(下段)では野生型マウス(上段)と比較し脳室拡大を呈した。

図2右: マウス側脳室内に注入したビーズの軌跡の観察 .野生型マウスでは統制された髄液流を認めるが(上段)、DNAH14-KO マウスではこれが障害され、乱流形成を認めた(下段)。

マイクロビーズの大槽への排泄量のピークは野生型で7分であるのに対し、DNAH14-KO マウスでは10分と排泄遅延を認めた。注入5分後の大槽部髄液中蛍光色素量は DNAH14-KO マウスで有意に低値を示した ($p=0.0477$)。海馬切片の GFAP 陽性細胞数は DNAH14-KO マウスで有意に高値であり ($p=0.0089, 0.0097, 0.0132$)、嗅内野の Iba1 陽性細胞数もまた DNAH14-KO マウスで有意に高値であった ($p=0.0291$)。ビーズおよび蛍光色素を用いた検討により、線毛機能障害が側脳室内溶質の排泄障害を呈すると考えられ、脳室内髄液浸透圧上昇による髄液貯留や、老廃蛋白排泄遅延による脳内蓄積の増加の可能性が示唆された。また、線毛機能障害が脳実質内の炎症性変化を惹起することが確認され、DNAH14-KO マウスにおける認知機能障害の一因であることが示唆された。

本実験で、線毛運動障害により脳内の老廃蛋白排泄が障害される、また加齢により線毛機能が低下することを証明した。脳室上衣線毛運動が脳内クリアランス機構に寄与することを示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu, Akiba Chihiro, Ogino Ikuko, Kawamura Kaito, Sugano Hidenori, Hara Takeshi, Tange Yuichi, Fusegi Keiko, Karagiozov Kostadin, Arai Hajime	4. 巻 16
2. 論文標題 In Reply: Lumboperitoneal Shunts for the Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Comparison of Small-Lumen Abdominal Catheters to Gravitational Add-On Valves in a Single Center	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Operative Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 E29 ~ E31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ons/opy329	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 Nakajima Madoka, Hara Takeshi, Miyajima Masakazu, Akiba Chihiro, Kawamura Kaito, Sugano Hidenori, Tange Yuichi, Shimoji Kazuaki, Karagiozov Kostadin, Arai Hajime	4. 巻 126
2. 論文標題 Shunt Malfunction and Calcification of Abdominal Fascia Tissue Resulting in Obstruction of Abdominal Catheter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 96 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.01.285	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 Nakajima Madoka, Kuriyama Nagato, Miyajima Masakazu, Ogino Ikuko, Akiba Chihiro, Kawamura Kaito, Kurosawa Michiko, Watanabe Yoshiyuki, Fukushima Wakaba, Mori Etsuro, Kato Takeo, Sugano Hidenori, Tange Yuichi, Karagiozov Kostadin, Arai Hajime	4. 巻 68
2. 論文標題 Background Risk Factors Associated with Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 735 ~ 744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180955	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 Saito Asami, Kamagata Koji, Ueda Ryo, Nakazawa Misaki, Andica Christina, Irie Ryusuke, Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu, Hori Masaaki, Tanaka Fumiaki, Arai Hajime, Aoki Shigeki	4. 巻 -
2. 論文標題 Ventricular volumetry and free-water corrected diffusion tensor imaging of the anterior thalamic radiation in idiopathic normal pressure hydrocephalus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of 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) 10.1016/j.neurad.2019.04.003	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 Goto Masami, Kamatgata Koji, Saito Asami, Abe Osamu, Motoi Yumiko, Miyajima Masakazu, Nakajima Madoka	4. 巻 61
2. 論文標題 Detection of lesions depends on the DARTEL template used in group comparisons with voxel-based morphometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Radiologica	6. 最初と最後の頁 236 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0284185119855735	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 Akiba Chihiro, Gyanwali Bibek, Villaraza Steven, Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu, Cheng Ching-Yu, Wong Tien Yin, Venketasubramanian Narayanaswamy, Hilal Saima, Chen Christopher	4. 巻 408
2. 論文標題 The prevalence and clinical associations of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH), an imaging feature of idiopathic normal pressure hydrocephalus in community and memory clinic based Singaporean cohorts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116510 ~ 116510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116510	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 Irie Ryusuke, Otsuka Yujiro, Hagiwara Akifumi, Kamagata Koji, Kamiya Kouhei, Suzuki Michimasa, Wada Akihiko, Maekawa Tomoko, Fujita Shohei, Kato Shimpei, Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu, Motoi Yumiko, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 -
2. 論文標題 A Novel Deep Learning Approach with a 3D Convolutional Ladder Network for Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer 's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	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) 10.2463/mrms.mp.2019-0106	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 Hara Takeshi, Nakajima Madoka, Sugano Hidenori, Karagiozov Kostadin, Miyajima Masakazu, Arai Hajime	4. 巻 19
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid over-drainage associated with upper cervical myelopathy: Successful treatment using a gravitational add-on valve in two cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Interdisciplinary Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 100586 ~ 100586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.inat.2019.100586	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 Nakajima M, Miyajima M, Akiba C, Ogino I, Kawamura K, Sugano H, Hara T, Tange Y, Fusegi K, Karagiozov K, Arai H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Lumboperitoneal Shunts for the Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Comparison of Small-Lumen Abdominal Catheters to Gravitational Add-On Valves in a Single Center.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oper Neurosurg (Hagerstown)	6. 最初と最後の頁 634-642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ons/opy044.	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 Murakami Y, Matsumoto Y, Hoshi K, Ito H, Fuwa TJ, Yamaguchi Y, Nakajima M, Miyajima M, Arai H, Nollet K, Kato N, Nishikata R, Kuroda N, Honda T, Sakuma J, Saito K, Hashimoto Y.	4. 巻 164
2. 論文標題 Rapid increase of 'brain-type' transferrin in cerebrospinal fluid after shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prognosis marker for cognitive recovery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biochem.	6. 最初と最後の頁 205-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy043.	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 Akiba C, Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Motoi Y, Kawamura K, Adachi S, Kondo A, Sugano H, Tokuda T, Irie K, Arai H.	4. 巻 63
2. 論文標題 Change of Amyloid-1-42 Toxic Conformer Ratio After Cerebrospinal Fluid Diversion Predicts Long-Term Cognitive Outcome in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 989-1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180059.	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 Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Kuriyama N, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Karagiozov K, Arai H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Improves Patient Outcomes: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Neurol.	6. 最初と最後の頁 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00421.	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 Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kamohara C, Fusegi K, Harada Y, Hara T, Sugano H, Tange Y, Karagiozov K, Kasuga K, Ikeuchi T, Tokuda T, Arai H.	4. 巻 66
2. 論文標題 Preoperative Phosphorylated Tau Concentration in the Cerebrospinal Fluid Can Predict Cognitive Function Three Years after Shunt Surgery in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 319-331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180557.	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 Takahashi R, Ishii K, Tokuda T, Nakajima M, Okada T; SINPHONI-2 Investigators.	4. 巻 61
2. 論文標題 Regional dissociation between the cerebral blood flow and gray matter density alterations in idiopathic normal pressure hydrocephalous: results from SINPHONI-2 study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroradiology.	6. 最初と最後の頁 37-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-018-2106-1.	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 Nakajima M, Miyajima M, Akiba C, Ogino I, Kawamura K, Sugano H, Hara T, Tange Y, Fusegi K, Karagiozov K, Arai H.	4. 巻 16
2. 論文標題 In Reply: Lumboperitoneal Shunts for the Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Comparison of Small-Lumen Abdominal Catheters to Gravitational Add-On Valves in a Single Center.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oper Neurosurg (Hagerstown).	6. 最初と最後の頁 E29-E31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ons/opy329.	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 Nakajima M, Hara T, Miyajima M, Akiba C, Kawamura K, Sugano H, Tange Y, Shimoji K, Karagiozov K, Arai H.	4. 巻 126
2. 論文標題 Shunt malfunction and calcification of abdominal fascia tissue resulting in the obstruction of the abdominal catheter: case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 96-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.01.285.	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 Nakajima M, Kuriyama N, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Tange Y, Karagiozov K, Arai H.	4. 巻 68
2. 論文標題 Background Risk Factors Associated with Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 735-744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180955.	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 Saito A, Kamagata K, Ueda R, Nakazawa M, Andica C, Irie R, Nakajima M, Miyajima M, Hori M, Tanaka F, Arai H, Aoki S.	4. 巻 47
2. 論文標題 Ventricular volumetry and free-water corrected diffusion tensor imaging of the anterior thalamic radiation in idiopathic normal pressure hydrocephalus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuroradiol.	6. 最初と最後の頁 312-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurad.2019.04.003.	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 宮嶋雅一、萬代秀樹、伊藤敬孝、上田哲也、秋葉ちひろ、中島 円、新井 一	4. 巻 28
2. 論文標題 正常圧水頭症：治療法の現状と今後の課題	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 脳神経外科速報	6. 最初と最後の頁 662-667
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 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 中島 円	4. 巻 32
2. 論文標題 iNPH - シャント治療介入の適応とタイミング, 医療経済効果.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 225-232
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 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15件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 中島 円
2. 発表標題 iNPHと併存する神経変性疾患について
3. 学会等名 第14回新潟県脳機能解析研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Madoka Nakajima
2. 発表標題 Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus using protein tyrosine phosphatase receptor type Q concentration in the cerebrospinal fluid
3. 学会等名 Hydrocephalus 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 円
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症におけるPTPR type Qの髄液診断価値と脳内での役割 日本とフィンランドの多国間分析
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第78回総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 円
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症におけるPTPR type Qの髄液診断価値と脳内の役割
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 .Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Kaito Kawamura, Kazuaki Shimoji, Yuichi Tange, Hajime Arai
2. 発表標題 Endoscopic third ventriculostomy for the management of communicating hydrocephalus in adults
3. 学会等名 9th IFNE (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakajima M
2. 発表標題 Brain Localization of Leucine-Rich α 2-Glycoprotein and Role.
3. 学会等名 8th Kuopio Alzheimer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajima M, Akiba C, Miyajima M
2. 発表標題 Leucine-rich α 2-glycoprotein overexpression in the brain contribute to age-related memory impairment.
3. 学会等名 FENS 11th Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 円, 宮嶋雅一, 秋葉ちひろ, 新井 一
2. 発表標題 xMAP platformによる術前髄液のリン酸化タウ蛋白測定は特発性正常圧水頭症患者のシャント術後3年後の認知機能を予測し得る
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 円, 秋葉ちひろ, 宮嶋雅一
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症患者の初期髄液中p-Tauはシャント術後3年後の認知機能を予測した.
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 円, 秋葉ちひろ, 宮嶋雅一
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症患者の病理学的考察.
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichi Miyazaki, Kazunari Ishii, Ryuichi Takahashi, Takahiko Tokuda, Madoka Nakajima, Takaharu Okada, Hiroaki Kazui, Masakazu Miyajima, Etsuro Mori, Masatsune Ishikawa
2. 発表標題 Correlation between disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus MRI findings and clinical improvement after shunt operation in idiopathic normal pressure hydrocephalus.
3. 学会等名 Hydrocephalus 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, Chihiro Akiba, Kaito Kawamura, Hajime Arai
2. 発表標題 Early stage p-tau measurement of cerebrospinal fluid can predict cognitive function 3 years after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.
3. 学会等名 Hydrocephalus 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chihiro Kamohara, Masakazu Miyajima, Madoka Nakajima, Ikuko Ogino, Hajime Arai
2. 発表標題 The Neuropsychological tests predict comorbidity of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer's disease pathology and Parkinson's syndrome.
3. 学会等名 Hydrocephalus 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川村海渡、中島円、宮嶋雅一、荻野郁子、蒲原千尋、新井一
2. 発表標題 iNPH患者における髄液中アミロイド 高分子オリゴマーの定量的評価
3. 学会等名 第20回日本正常圧水頭症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 円、宮嶋雅一、秋葉ちひろ、蒲原千尋、川村海渡、荻野郁子、新井 一
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症におけるPTPRQ髄液診断の汎用性の検証.
3. 学会等名 第20回日本正常圧水頭症学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班 / 日本正常圧水頭症学会 監修	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 136
3. 書名 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第3版 (監修)	

1. 著者名 新井一 齊藤延人 若林俊彦 (監修)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 382
3. 書名 最新主要文献でみる 脳神経外科学レビュー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

機能Group/順天堂大学 https://functionalneurosurgeryjuntendouniversity.wordpress.com 神経機能外科疾患治療について https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/noge/about/disease/kanja12.html

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	中島 円 (Nakajima Madoka) (50317450)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	宮嶋 雅一 (Miyajima Masakazu) (60200177)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	菅野 秀宣 (Sugano Hidenori) (90265992)	順天堂大学・医学部・先任准教授 (32620)	

6. 研究組織（つづき）

	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	川村 海渡 (Kawamura Kaito) (60814895)	順天堂大学・医学部・助手 (32620)	削除：2018年8月9日

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