

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16277

研究課題名(和文)パーキンソン病と多系統萎縮症におけるインフラマソームを介した神経免疫制御の探索

研究課題名(英文) Exploring inflammasome-mediated neuroimmune regulation in Parkinson's disease and multiple system atrophy

研究代表者

綾木 孝 (Takashi, Ayaki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60749555

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：2019年度はシヌクレイン変異をもつマウスが行動異常とヒト組織での解析結果との比較を報告した。2020年度はプロテアソームの変異によっておこる中條西村病の筋病理において、炎症と細胞内封入体が見られることを論文報告した。2021年度は神経炎症系のシグナルについて、インフラマソームと同じく、自然免疫のひとつであるSTING経路について検討を行い、MSAのアストロサイトにおけるSTING関連タンパクについて、剖検脳での検討を行い、シヌクレインとSTING関連タンパク陽性ミクログリアが増加することを報告し、患者髄液でのインターロイキンの測定を行った。実験結果は、井上らと、STING経路を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症、パーキンソン病でのシヌクレインパチーで、自然免疫系の反応を明らかにした。また他の神経変性疾患(中條西村症候群)での、炎症系シグナルの反応を明らかにした。仮説として、変性疾患における変性タンパクに対する免疫応答機序が想定された。また、社会的には、変性疾患(特にアルツハイマー病)に対するワクチン治療が始まっており、変性疾患に対する免疫応答は治療探求にも重要である。今回の研究結果は、変性疾患に対する免疫応答は治療探求に示唆を与え、貢献する結果であると考えた。

研究成果の概要(英文)：In 2019, we reported behavioral abnormalities in mice with synuclein mutations compared with analysis results in human tissues. In 2020, I reported that inflammation and intracellular inclusion bodies were observed in the muscle pathology of Nakajo Nishimura disease caused by proteasome mutation.

In 2021, we will examine the STING pathway, which is one of the innate immunity, as well as the inflammasome, with regard to neuroinflammatory signals. We reported an increase in STING-related protein-positive microglia and measured interleukin levels in patients' cerebrospinal fluid. Experimental results were reported for the STING pathway with Inoue et al.

研究分野：脳神経病理学

キーワード：-シヌクレイン ミクログリア インフラマソーム NLRP3 IL1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患の難治性疾患として多系統萎縮症や、パーキンソン病があるが、本邦では、多系統萎縮症は1万人、パーキンソン病は10万人程度の患者が存在するとされており、進行抑制の治療方法は確立しておらず、いずれも5~10年程度で介護が必要になることの多い疾患である。従来、多系統萎縮の病変部にミクログリアが多く見られることが知られていたが、ミクログリア活性化のメカニズムについては殆ど注目、研究されていなかった。

多系統萎縮の病変部のミクログリアにおける NLRP3 インフラマソーム系の亢進の現象は、このたび、申請者が、剖検脳の組織像を用いた研究で新たに見出し、報告したものである (Li F et al. J Neuropathol Exp Neurol 2018.)。

本研究の目的は、パーキンソン病 (PD) や多系統萎縮症 (MSA) などの α -シヌクレイノパチーで、ミクログリアのインフラマソームの活動を介した IL1 分泌が亢進していることを確認し、疾患モデル細胞において、神経細胞死の制御が可能であることを明らかにすることである。

2. 研究の目的

本研究は、NLRP3 インフラマソームを介した IL1 系が α -シヌクレイノパチーにおける神経細胞死を引き起こす機構を解明することを目的とする。本研究では、 α -シヌクレイノパチーにおいて、ミクログリアにおけるインフラマソームの寄与を追及するために、ミクログリア・神経細胞モデルから、生体由来の患者検体、剖検検体までを用いた包括的な研究を行う。そのほか、インフラマソームに関連した病態として、変性タンパクに対する、自然免疫系の経路応答についても、検討を行った。疾患としては、ALS や中條西村症候群の検討を行った。

3. 研究の方法

具体的には、NLRP3 インフラマソームを介した IL1 系を中心とした、疾患脳、患者髄液の検討を行う。

疾患の剖検脳を用いて、インフラマソーム関連タンパク質の免疫染色による神経組織学的検討、及びウェスタンブロットや ELISA 法による定量評価し、活性化を確認した。

患者の髄液内の IL1 の量を ELISA 法で測定を行った。

マウスのミクログリア、オリゴデンドロサイト、神経細胞培養細胞を用いて、 α -シヌクレインに対する応答を解析した。

自然免疫系の経路応答としては、STING 経路の活性化について、MSA の剖検脳を用いて検討を行った。

変性タンパクと、炎症の関係に関するものとして、プロテアソームの変異によっておこる中條西村病の筋病理の検討を行った。

4. 研究成果

2019 年度はシヌクレイン変異をもつマウスが行動異常を呈することを報告し、ヒト組織での解析結果との比較を報告した (Taguchi T, et al. Brain. 2020)

2020 年度はシヌクレインたんぱく質が、MSA のオリゴデンドロサイト分化障害にかかわっていることを報告し、また、ヒト組織での解析結果との比較を報告した (Kaji S, et al. Acta Neuropathol Commun. 2020)。

そのほか、神経炎症の制御にかかわっているリニアユビキチンが ALS の細胞質内封入体において、陽性であることを和歌山大学との共同研究で報告した (Nakayama Y, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2020)。

また、筋における変性タンパクと、炎症の関係に関するものとして、プロテアソームの変異によっておこる中條西村病の筋病理において、炎症と細胞内封入体が見られることを報告した (T Ayaki et al. Neuropathol Appl Neurobiol. 2020)。

2021 年度は、多系統萎縮症の神経炎症系のシグナルについて、インフラマソームと同じく、自然免疫のひとつである STING 経路について検討を行い、MSA のアストロサイトにおける STING 関連タンパクについて、剖検脳での検討を行い、 α -シヌクレインと STING 関連タンパク陽性アストロサイトが増加することを報告した。また、患者髄液でのインターロイキンの測定を行った。実験結果は、井上らと、論文報告した (Yutaka Inoue et al. Neurosci Lett. 2021)。

そのほか、広島大学との共同研究で、OPTN 変異マウスの病理像と、ヒト剖検脳との比較を行い、OPTN 変異により、オートファジー異常が起こることを報告した (Kurashige T, et al. Neurobiol Dis. 2021)。

2022 年度には、大阪市立大学との共同研究で、パーキンソン病と多系統萎縮症において、チロシンヒドロキシラーゼによる α -シヌクレインのチロシンの DOPAN 化によりオリゴマーが形成されることを報告した (Jin M, et al. Nat Commun. 2022 Nov 12;13(1):6880.)

文献リスト

- 1) Taguchi T, Ikuno M, Hondo M, Parajuli LK, Taguchi K, Ueda J, Sawamura M, Okuda S, Nakanishi E, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Ayaki T, et al. α -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model. *Brain*. 2020 Jan 1;143(1):249-265.
- 2) Kaji S, Maki T, Ueda J, Ishimoto T, Inoue Y, Yasuda K, Sawamura M, Hikawa R, Ayaki T, et al. BCAS1-positive immature oligodendrocytes are affected by the α -synuclein-induced pathology of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun*. 2020 Jul 29;8(1):120.
- 3) Nakayama Y, Tsuji K, Ayaki T, et al. Linear PolyubiquitinChain Modification of TDP-43-Positive Neuronal Cytoplasmic Inclusions in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020 Mar 1;79(3):256-265.
- 4) Ayaki T, et al. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 Oct;46(6):579-587.
Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy.
- 5) Inoue Y, Ayaki T, et. The stimulator of interferon genes (STING) pathway is upregulated in striatal astrocytes of patients with multiple system atrophy. *Neurosci Lett*. 2021 Jul 13;757:135972.
- 6) Kurashige T, Kuramochi M, Ohsawa R, Yamashita Y, Shioi G, Morino H, Kamada M, Ayaki T, et al. Optineurin defects cause TDP43-pathology with autophagic vacuolar formation. *Neurobiol Dis*. 2021. Jan;148:105215.
- 7) Jin M, Matsumoto S, Ayaki T, et al. DOPA-nitrosylation of tyrosine in α -synuclein by tyrosine hydroxylase leads to the formation of oligomers. *Nat Commun*. 2022 Nov 12;13(1):6880.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 0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 Asada-Utsugi Megumi, Uemura Kengo, Ayaki Takashi, T. Uemura Maiko, Minamiyama Sumio, Hikiami Ryota, Morimura Toshifumi, Shodai Akemi, Ueki Takatoshi, Takahashi Ryosuke, Kinoshita Ayae, Urushitani Makoto	4. 巻 5
2. 論文標題 Failure of DNA double-strand break repair by tau mediates Alzheimer's disease pathology in vitro	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03312-0	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 Yasuda Ken, Ayaki Takashi, Li Fangzhou, Kuwata Yasuhiro, Maki Takakuni, Sainouchi Makoto, Moriyoshi Koki, Nakamura Michikazu, Takahashi Ryosuke	4. 巻 42
2. 論文標題 White matter edematous change with moderate vascular lesions in pretreated acute stage of leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12782	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 Yoshii Daisuke, Ayaki Takashi, Wada Takafumi, Ozaki Akihiko, Yamamoto Toru, Miyagi Yoshimi, Senzaki Hideto, Takahashi Ryosuke	4. 巻 42
2. 論文標題 An autopsy case of adult onset neuronal intranuclear inclusion disease with perivascular preservation in cerebral white matter	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 66 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12778	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 Okada Tomohisa, Handa Shinya, Ding Bill, Urayama Shin ichi, Fujimoto Koji, Shima Atsushi, Yoshii Daisuke, Ayaki Takashi, Sawamoto Nobukatsu, Takahashi Ryosuke, Onoe Hirotsuka, Isa Tadashi, Petropoulos Labros	4. 巻 87
2. 論文標題 Insertable inductively coupled volumetric coils for MR microscopy in a human 7T MR system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medicine	6. 最初と最後の頁 1613 ~ 1620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrm.29062	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 Yutaka Inoue, Takashi Ayaki, Tomoyuki Ishimoto, Hodaka Yamakado, Takakuni Maki, Shuichi Matsuzawa, Nobukatsu Sawamoto, Ryosuke Takahashi	4. 巻 757
2. 論文標題 The stimulator of interferon genes (STING) pathway is upregulated in striatal astrocytes of patients with multiple system atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Lett .	6. 最初と最後の頁 135972
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 Ono Erina, Ishii Akira, Higashi Yoshiaki, Koita Natsuko, Ayaki Takashi, Tanigaki Katsuya, Takayanagi Shunsuke, Kondo Naoya, Sakai Kaoru, Endo Shuichiro, Yokoi Hideki, Matsubara Takeshi, Minamiguchi Sachiko, Nishino Ichizo, Takahashi Ryosuke, Yanagita Motoko	4. 巻 22
2. 論文標題 Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)-related AL amyloidosis complicated by amyloid myopathy: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-021-02272-7	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 Oka Yuwa, Saiki Hidemoto, Hashimoto Yasumasa, Terada Yuta, Nakamura Takashi, Ayaki Takashi, Orimo Satoshi, Matsumoto Sadayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Japanese Familial Cases of Frontotemporal Dementia and Parkinsonism with <sc>N279K</sc> Tau Gene Mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 126 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.13100	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 Kurashige T, Kuramochi M, Ohsawa R, Yamashita Y, Shioi G, Morino H, Kamada M, Ayaki T, Ito H, Sotomaru Y, Maruyama H, Kawakami H.	4. 巻 148
2. 論文標題 Optineurin defects cause TDP43-pathology with autophagic vacuolar formation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiol Dis	6. 最初と最後の頁 105215
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 Ono Erina, Ishii Akira, Higashi Yoshiaki, Koita Natsuko, Ayaki Takashi, Tanigaki Katsuya, Takayanagi Shunsuke, Kondo Naoya, Sakai Kaoru, Endo Shuichiro, Yokoi Hideki, Matsubara Takeshi, Minamiguchi Sachiko, Nishino Ichizo, Takahashi Ryosuke, Yanagita Motoko	4. 巻 22
2. 論文標題 Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)-related AL amyloidosis complicated by amyloid myopathy: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 74 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-021-02272-7	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 Kawamoto Yasuhiro, Ayaki Takashi, Urushitani Makoto, Ito Hidefumi, Takahashi Ryosuke	4. 巻 415
2. 論文標題 Accumulation of HAX-1 and PARL in brainstem- and cortical-type Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116928 ~ 116928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116928	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 Kaji Seiji, Maki Takakuni, Ueda Jun, Ishimoto Tomoyuki, Inoue Yutaka, Yasuda Ken, Sawamura Masanori, Hikawa Rie, Ayaki Takashi, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 8
2. 論文標題 BCAS1-positive immature oligodendrocytes are affected by the α -synuclein-induced pathology of multiple system atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 120 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-00997-4	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 Kurashige Takashi, Kuramochi Masahito, Ohsawa Ryosuke, Yamashita Yui, Shioi Go, Morino Hiroyuki, Kamada Masaki, Ayaki Takashi, Ito Hidefumi, Sotomaru Yusuke, Maruyama Hirofumi, Kawakami Hideshi	4. 巻 148
2. 論文標題 Optineurin defects cause TDP43-pathology with autophagic vacuolar formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 105215 ~ 105215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2020.105215	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 Oka Yuwa, Saiki Hidemoto, Hashimoto Yasumasa, Terada Yuta, Nakamura Takashi, Ayaki Takashi, Orimo Satoshi, Matsumoto Sadayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Japanese Familial Cases of Frontotemporal Dementia and Parkinsonism with Tau Gene Mutation N279K	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 126 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.13100	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 Ayaki T., Murata K., Kanazawa N., Uruha A., Ohmura K., Sugie K., Kasagi S., Li F., Mori M., Nakajima R., Sasai T., Nishino I., Ueno S., Urushitani M., Furukawa F., Ito H., Takahashi R.	4. 巻 46
2. 論文標題 Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology	6. 最初と最後の頁 579 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12614	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 Nakayama Yoshiaki, Tsuji Kazumi, Ayaki Takashi, Mori Megumi, Tokunaga Fuminori, Ito Hidefumi	4. 巻 79
2. 論文標題 Linear Polyubiquitin Chain Modification of TDP-43-Positive Neuronal Cytoplasmic Inclusions in Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 256 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlz135	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 Taguchi Tomoyuki, Ikuno Masashi, Hondo Mari, Parajuli Laxmi Kumar, Taguchi Katsutoshi, Ueda Jun, Sawamura Masanori, Okuda Shinya, Nakanishi Etsuro, Hara Junko, Uemura Norihito, Hatanaka Yusuke, Ayaki Takashi, et al.	4. 巻 143
2. 論文標題 -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 249 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz380	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 Imamura Keiko, Izumi Yuishin, Banno Haruhiko, Uozumi Ryuji, Morita Satoshi, Egawa Naohiro, Ayaki Takashi, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral sclerosis Medicine (iDReAM) study: protocol for a phase I dose escalation study of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e033131 ~ e033131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-033131	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 Yasuda Ken, Maki Takakuni, Kimura Kimitoshi, Ayaki Takashi, Sawamoto Nobukatsu, Murase Nagako, Ohtani Ryo, Takahashi Ryosuke, Nakamura Michikazu	4. 巻 17
2. 論文標題 Two cases of delayed perforating artery infarction adjacent to intracranial hemorrhage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100209 ~ 100209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2019.100209	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 Kishida Natsue, Maki Takakuni, Takagi Yasushi, Yasuda Ken, Kinoshita Hisanori, Ayaki Takashi, Noro Takayuki, Kinoshita Yusuke, Ono Yuichi, Kataoka Hiroharu, Yoshida Kazumichi, Lo Eng H., Arai Ken, Miyamoto Susumu, Takahashi Ryosuke	4. 巻 8
2. 論文標題 Role of Perivascular Oligodendrocyte Precursor Cells in Angiogenesis After Brain Ischemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e011824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.011824	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 Shimada Takuya, Shindo Akihiro, Matsuyama Hirofumi, Yata Kenichiro, Niwa Atsushi, Sasaki Ryogen, Ayaki Takashi, Maki Takakuni, Wakita Hideaki, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 704
2. 論文標題 Chronic cerebral hypoperfusion upregulates leptin receptor expression in astrocytes and tau phosphorylation in tau transgenic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 133 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.04.009	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 Yamaguchi Yuko, Ayaki Takashi, Li Fangzhou, Tsujimura Atsushi, Kamada Masaki, Ito Hidefumi, Maki Takakuni, Sawamoto Nobukatsu, Urushitani Makoto, Takahashi Ryosuke	4. 巻 704
2. 論文標題 Phosphorylated NF- B subunit p65 aggregates in granulovacuolar degeneration and neurites in neurodegenerative diseases with tauopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 229 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.03.036	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 Yasuda Ken, Ayaki Takashi, Kawabata Yasuhiro, Murase Nagako, Ohtani Ryo, Nakamura Michikazu	4. 巻 59
2. 論文標題 An autopsy case after endovascular thrombectomy for cardioembolic stroke due to nonbacterial thrombotic endocarditis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 195 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneurolog.cn-001252	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 Nakayama Yoshiaki, Sakamoto Shinji, Tsuji Kazumi, Ayaki Takashi, Tokunaga Fuminori, Ito Hidefumi	4. 巻 703
2. 論文標題 Identification of linear polyubiquitin chain immunoreactivity in tau pathology of Alzheimer's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 53 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.03.017	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 Nagano Masahiro, Ayaki Takashi, Koita Natsuko, Kitano Toshiyuki, Nishikori Momoko, Goda Naoki, Minamiguchi Sachiko, Ikeda Akio, Takaori-Kondo Akifumi, Takahashi Ryosuke	4. 巻 58
2. 論文標題 Recurrent Epstein-Barr Virus-positive (EBV+) Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in a Patient with Clinical Features of Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 849 ~ 854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1246-18	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 -

〔学会発表〕 計0件

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

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