

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300133

研究課題名(和文)レビー小体病理進展機序の解明

研究課題名(英文)Analysis of protein propagation scheme of Lewy body- related alpha- synucleinopathy

研究代表者

村山 繁雄 (Murayama, Shigeo)

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：50183653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、高齢者連続剖検例の全身網羅的検討で、Lewy小体病理陽性症例を抽出し、異常蛋白進展仮説を検証することである。嗅覚系に関して、嗅粘膜上皮にレビー小体病理が出現することをはじめて示し、中枢へのエントリーゾーンであることを支持するデータを得た。またレビー小体病理の発現において、嗅球・扁桃核系と、末梢自立神経・脊髄・脳幹系は独立していることを示した。さらに、交感神経節前線維において、レビー小体病理は末梢より中枢に進展することを明らかにした。さらに一次知覚ニューロンについてもレビー小体病理が出現することを明らかにし、この場合も末梢より中枢に病変が進展することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to elucidate prion hypothesis of Lewy body- related alpha- synucleinopathy (LBAS). We first found LBAS in the olfactory epithelial cells and supported dual hit hypothesis by Braak's group. We also proved that LBAS involving the olfactory bulb and amygdala pathway was independent from LBAS in the peripheral autonomic nervous system, spinal cord and brain stem. We also confirmed that LBAS in the preganglionic sympathetic nerves extended from distal axons to their perikarya, as was reported in the postganglionic sympathetic nerves. We also first demonstrated that LBAS affected the primary sensory neurons. LBAS there extended from distal to proximal axons. LBAS in the spinal cord apparently extended from the caudal to rostral extension. These data supported the prion hypothesis of LBAS that its initial peripheral seeding propagated to the central nervous system via neural network.

研究分野：神経内科・神経病理

キーワード：レビー小体病 免疫組織化学 シヌクレイン ブレインバンク プリオン パーキンソン病 レビー小体型認知症 純粋自律神経不全症

1. 研究開始当初の背景

Braak は、PD 及び認知症を伴わない高齢者連続剖検例の、抗非リン酸化 α シヌクレイン (\square syn) 抗体による検討より、PD の病因は、腸管より迷走神経を、あるいは扁桃より舌咽神経を逆行し、迷走神経背側核、孤束核周辺に至り、さらに脳幹を上行し、辺縁系・新皮質に至るとする、神経回路網進展仮説を提唱した。また、脳幹上行系とは独立して、嗅粘膜上皮より嗅球に至る進展型が存在することをその後追加した。その後胎児黒質移植片にレビー小体 (LB) を認めたとの報告より、レビー小体関連 α シヌクレイノパチー (LBAS) プリオン仮説 (Prusiner, Prion 2010 Salzburg, 私信) が注目を浴びている。

Braak 仮説は、症例の選択バイアスにより、DLB、純粋自律神経不全症 (PAF) だけでなく、アルツハイマー病 (AD) 等の認知症患者が合併する LBAS を全て除外している。また末梢から中枢神経系に LBAS が進展するという直接的根拠は示していない。

我々は、これまでバイアスのかからない高齢者連続剖検例において、中枢神経系における LBAS の頻度と進展範囲を、至適固定と最適化した抗リン酸化 α シヌクレイン (psyn) 抗体免疫染色で明らかにしてきた。さらに、副腎(業績 25)、次いで皮膚(業績 14)の LBAS と中枢の LBAS との対応を検討し、末梢に LBAS が独立して出現することを明らかにした。さらに、嗅球の検討で、嗅球・扁桃核系の LBAS は、脳幹の LBAS より頻度が高くかつ独立していることを明らかにした(業績 12)。

それに対し Braak らは、外因物質が腸管と嗅球の二カ所を攻撃し、レビー小体病理が進展するという、二重ヒット仮説を新たに提出してきた。

外因説に対し、長谷川成人博士は、異常凝集した \square syn が seed となり、正常 \square syn を巻き込み、ネットワークを通しシナプスを介して広がる蛋白伝搬仮説を提唱した。この検証には、嗅上皮・嗅球・扁桃核進展型路と、腸管・脳幹上行経路が独立しているかの検討が重要である。

予備的検討として、腸管神経叢と嗅粘膜上皮の LBAS についての検討を開始した。検索部位として、死後変化が少なく LBAS の最好発部位(若林孝一博士、2010 年神経病理学会、私信)とされる、胃・食道移行部を至適固定し、抗 psyn 抗体免疫染色での検討を開始した。101 連続剖検例で 37 例に中枢神経系に LB 病理を認め、うち 27 例に腸管神経叢に陽性所見を得た。嗅粘膜上皮に関しては、篩板を頭蓋内より採取し、左の篩板は固定・脱灰後切片を作成し、抗 psyn 抗体免疫染色で検討を開始した。最初の 59 連続剖検例で、うち 26 例に中枢神経系内にレビー小体病理を認めたが、6

症例で嗅粘膜内無髄線維に陽性所見を認めた。しかし嗅上皮に陽性所見はなく、篩板内神経線維には 1 例のみ陽性所見を認めた。

嗅球に関しては 450 例の検討で LBAS 陽性率はおよそ 25% である。また、延髄・扁桃核に関しての 800 例の検討で LB 病理陽性率はそれぞれ 24%、30% である。これに、嗅上皮と腸管神経叢を加え、初期沈着部位の同定を免疫組織化学的に検討することが可能な状況である。

さらに現在前方視的に、左室前壁無髄線維、橋脚被蓋核、線条体を抗 psyn 抗体免疫染色で検索し、MIBG 心筋シンチグラフィ、睡眠障害、認知症との関連の検討を開始している。線条体は Braak らの検討には含まれておらず、我々は認知症との関連をドーパミントランスポーター (^{11}C -CFT)、D2 リガンド (^{11}C -raclopride) の PET の結果を踏まえ検討している。臨床症状と、病理所見を組み合わせることで、LB 病変の進展を推察することは、これらの部位を検索部位に加えることで、より明確にすることが可能となると予想される。

2. 研究の目的

LBAS のコアとなる解剖学的部位を、中枢から末梢神経系に至るまで、真の意味で網羅的に検討することができる施設は、世界中で我々の施設と米国 Sun City Institute (Beach 博士) だけである。特に篩板を検索している施設は我々のみである。さらに、篩板内に存在する嗅上皮軸索の検索研究は、我々以外には見あたらない。

我々は 4%パラフォルム 48 時間固定材料を剖検時採取することを主任研究者が当施設に赴任した 1999 年より続けている。

開頭許可のある全身剖検例全例に、神経病理専門医と技師が必ずつき、専門的採取と固定を継続してきた点が、国際的にみて、ブレインバンクとしても独自であり、LBAS 研究における独創性を規定している根幹である。

これらの独自に蓄積したリソースを元に、LBAS がプリオンのように神経回路網に沿って伝搬していくのかを解明することが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 嗅上皮: 嗅上皮の検索として、篩板は、剖検時頭蓋内より、のみを用い採取し、東京都健康長寿医療センターでは骨きり包丁で正中二分割する。篩板・嗅球は剖検日より、偶数日は左側、奇数日は右側を 20%中性緩衝ホルマリン 48 時間固定する。国立精神・神経医療研究センターでは篩板全体をホルマリン固定する。脱灰、固定後抗 psyn 単クローン (psyn#64)、多クローン抗体 (PSer129、岩坪威博士供与)、抗リン酸化ニューロフィラメン

ト抗体 (SMI31)、抗 PGP9.5(多クローン、Affinity)抗体、抗チロシン水酸化酵素 (TH) 単クローン抗体 (Calbiochem) を用い、Ventana NX20 で免疫染色を行う。LBAS に関しては、psyn#64 でスクリーニングし、陽性所見が疑われる症例は Pser129 で確認する。

(2) 嗅球：嗅球に関してはこれまでと同様に、重量計測後、凍結篩板と同側をティッシュコンパウンド内で迅速凍結する。反対側は 4% パラフォルム 48 時間固定後矢状断で半割し、半分をパラフィン包埋、半分を 25% sucrose buffer クリオプロテクション後-10 度 C で保存することを継続する。免疫染色はこれまで通りパラフィン包埋 6 μ m 厚切片を作成し、psyn#64 で全例スクリーニングを行う。さらに、抗リン酸化タウ (ptau, AT8) A β (11-28) 抗体によるスクリーニングも継続する。

(3) 黒質・扁桃核・嗅内野・側頭極：半脳凍結側より剖検時 7mm スライスを得、4%パラフォルム 48 時間固定後 5mm 厚パラフィン包埋切片の作製と、2mm 浮遊切片の確保を行っており、これを継続する。LB 病理と A β アミロイドーシス、タウオパチーの網羅的スクリーニングを継続する。

(4) 腸管神経叢：胃・食道接合部に関しては、剖検時に採取し、濾紙に虫ピンでとめて進展し 4%パラフォルム 48 時間固定後パラフィン包埋し、6 μ m 切片を作製する。また、隣接部位をティッシュコンパウンド内で迅速凍結標本を作成し、免疫プロット用に確保する。Auerbach 及び Missner 神経叢、並びに漿膜下迷走神経終末を psyn#64 免疫染色でスクリーニング、Pser129 免疫染色で確認する。

(5) 心臓交感神経系・交感神経節・皮膚：左室前壁については 5mm 厚標本を得て、腸管神経層と同様の検討を継続する。心臓支配部位にほぼ一致させ採取している胸部交感神経節、及び、生検診断を考慮し採取している腹部・上腕の皮膚に関しても、同様な処理を継続する。検索については、腸管神経叢と同様、psyn#64 によるスクリーニング、Pser129 による確認を行う。

(6) 中性ホルマリン固定標本での検討：中性ホルマリン 7-14 日固定パラフィン包埋標本のスクリーニング部位として、DLB 改訂コンセンサスガイドライン (2006) 指定部位として、延髄、橋上部 (青斑核) 中脳 (黒質) 扁桃核、マイネルト基底核、嗅内野、前帯状回、第二前頭回、第二側頭回、頭頂間溝に加え、海馬 CA2、嗅内野、線条体 (尾状核頭部と被殻前方) 橋脚被蓋核、脊髄中間外側核、副腎を、psyn#64 免疫染色でスクリーニングすることを継続する。

(7) 他の変性型老化性変化の半定量的評価

老人斑：抗 A β (11-28、IBL) 抗体免疫染色とメセナミン銀染色で、Braak ステージ分類、

改定 CERAD 分類、Thal 分類を全例に適用することを継続する。

神経原線維変化：Gallyas- Braak 鍍銀染色で、前方海馬の中切片を評価することで、Braak のステージ分類を行うことを継続する。さらに、Brain Net Europe AT8 ステージ分類 (2008) を、前方・後方海馬、第二側頭回、後頭葉を AT8 免疫染色で評価することで継続する。

嗜銀顆粒：Gallyas- Braak 鍍銀染色で、前方・後方海馬、扁桃核、前帯状回、側坐核・中隔をスクリーニングすることに加え、AT8、4 リピートタウアイソフォーム特異抗体 (RD4) で確認する作業を併用し、我々のステージ分類 (Saito et al 2004) を適用することを継続する。この分類は欧州神経病理学会で採用され、国際的地位を得ている。

アミロイドアングリオパチー：アミロイドアングリオパチーの解剖学的部位に基づく進展分類と、血管壁の変性の程度に基づく強度分類をあわせ たステージ分類 (初田ら、2008 神経学会報告) での評価を継続する。

TDP 43 プロテノパチー：現在、腰髄前角、延髄、前方海馬で、抗リン酸化 TDP43 単クローン抗体 (PSer409/410) によるスクリーニングを行い、DLB 改訂版コンセンサスガイドライン (2006) でのグレード評価を適応しているが、この評価を継続する。

8. 臨床症状の後方的抽出：剖検例の病歴と画像に関しては、開院時より全例保存されている。高齢者ブレインバンクでは、神経放射線画像 (CT/ MRI/ 脳血流 SPECT/ MIBG 心筋シンチ：研究協力者 徳丸阿耶博士による；¹⁸F-FDG, ¹¹C- PIB, ¹¹C- CFT, ¹¹C- Raclopride PET: 研究協力者：石井賢二神経内科専門医による) 髄液バイオマーカー (タウ、リン酸化タウ、Ab 1-42、HVA、SHIAA：研究協力者：金丸和富博士による) に関しては、連結可能匿名化の元、高齢者ブレインバンクデータベースに移行している。また、LB 病 (PD/ 認知症を伴う PD: PDD/ DLB/ PAF) 例のカルテは全て電子化し保存している。

今回は、嗅上皮と腸管神経叢が主要なターゲットであるので、これまでも行っていた、嗅覚異常と腸管機能障害 (便秘、胃・食道逆流) の抽出について、より注意を払い検討する。これらは前方視的縦断研究においても注意項目として、病歴に残す努力を続けているが、それを継続する。

4. 研究成果

初年度には嗅粘膜上皮の検討を継続し、LBASは高率に存在することを明らかにした。また嗅上皮細胞には出現を認めないことが確認された。この業績で筆頭著者は順天堂大学学位を取得し、発表論文は日本神経病理学会

賞を受賞できた。

さらに臨床的にパーキンソン症状ないし認知症を呈したLewy小体病例では、Lewy小体病理は消化管に全例存在することを明らかにした。しかし発症前症例では、胸部交感神経節と嗅球の病理が先行することを明らかにした。そして交感神経節は脳幹のLBASと関連するが、嗅球とは独立していること、交感神経節と腸管では交感神経節の方が先行することを明らかにした。

以上の検討を元に、レビー小体病臨床疑診例の消化管手術既往標本を検討した。髄液HVA、5HIAA 低値を示し、MIBG 心筋シンチグラフィないしドーパミントランスポーター低下を示す症例では、レビー小体病理は全例陽性であり、診断への有用性が確認された。この研究により、筆頭研究者は東京大学医学博士号を受け、英文誌に発表できた。

二年目は脊髄一次感覚ニューロンに注目した。パーキンソン病で restless leg syndrome や痛みが出現することが知られているが、一次知覚ニューロンに注目した報告はない。高齢者ブレインバンク連続登録例を用い、仙・腰・胸・頸髄と後根、後根神経節を抗リン酸化 α シヌクレイン単クローン・多クローン抗体で免疫染色することで、LBAS の出現を検討した。その結果 LBAS は後角、後根、後根神経節の順に伝播して行くことが明らかとなった。一次知覚ニューロンに LBAS が出現すること、また軸索末端より逆行し神経細胞体に到達する伝搬を示す可能性を示唆する。

最終年度には、交感神経節前線維の検討で、交感神経節末端より脊髄中間外側核に LBAS が進展する所見を得た。さらに脊髄内では尾側より頭側に進展する可能性を示唆する結果を得た。また脊髄の LBAS は脳幹の LBAS と関連し、嗅球の LBAS とは独立して出現する結果を得た。これらの成果に関して論文投稿中である。

さらに国立精神神経センターにおける師板全部を連続切片で検討する方法で、嗅上皮細胞に LBAS が出現する所見を世界ではじめて明らかにした。PD では高率に陽性だが、症例数は少ないが DLB では陽性所見は得られなかった。現在 Movement Disorder 誌に改訂投稿中である。

以上の成果は、LBAS が末梢から中枢に神経回路網を伝い伝播するプリオン仮説を支持する結果と考えられるが、さらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[英文雑誌原著論文](計16件)

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 (in press)

DOI: 10.1111/neup.12191

査読あり

2. Kuninaka, N., Kawaguchi, M., Ogawa, M., Sato, A., Arima, K., Murayama, S., Saito, Y.: Simplification of the modified Gallyas method. Neuropathology 2015; 35 (1) 10-15

DOI: 10.1111/neup.12144

査読あり

3. Mitsui, J., Matsukawa, T., Sasaki, H., Yabe, I., Matsushima, M., Durr, A., Brice, A., Takashima, H., Kikuchi, A., Aoki, M., Ishiura, H., Yasuda, T., Date, H., Ahsan, B., Iwata, A., Goto, J., Ichikawa, Y., Nakahara, Y., Momose, Y., Takahashi, Y., Hara, K., Kakita, A., Yamada, M., Takahashi, H., Onodera, O., Nishizawa, M., Watanabe, H., Ito, M., Sobue, G., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Kanai, K., Hattori, T., Kuwabara, S., Arai, K., Koyano, S., Kuroiwa, Y., Hasegawa, K., Yuasa, T., Yasui, K., Nakashima, K., Ito, H., Izumi, Y., Kaji, R., Kato, T., Kusunoki, S., Osaki, Y., Horiuchi, M., Kondo, T., Murayama, S., Hattori, N., Yamamoto, M., Murata, M., Satake, W., Toda, T., Filla, A., Klockgether, T., Wullner, U., Nicholson, G., Gilman, S., Tanner, C., Kukull, M., Stern, W. A., Lee, M.B., Trojanowski, V.M., Masliah, J.Q., Low, E., Sandroni, P.A., Ozelius, P., Foroud L.J.T., Tsuji, S: Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol 2015; 2 (4) 417- 426

DOI: 10.1002/acn3.185

査読あり

4. Yamada, M., Tanaka, M., Takagi, M., Kobayashi, S., Taguchi, Y., Takashima, S., Tanaka, K., Touge, T., Hatsuta, H., Murayama, S., Hayashi, Y., Kaneko, M., Ishiura, H., Mitsui, J., Atsuta, N., Sobue, G., Shimozawa, N., Inuzuka, T., Tsuji, S., Hozumi, I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. Neurology 2014; 82(8): 705-712.

DOI: 10.1212/WNL.000000000000143

査読あり

5. Nagao, S., Yokota, O., Ikeda, C., Takeda, N., Ishizu, H., Kuroda, S., Sudo, K., Terada, S., Murayama, S., Uchitomi, Y.: Argypophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014; 264(4): 317-331.

DOI: 10.1007/s00406-013-0472-6

査読あり

6. Ito, S., Takao, M., Hatsuta, H., Kanemaru, K., Arai, T., Saito, Y., Fukayama, M., Murayama, S.: Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for

diagnosis of Lewy body disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(4): 1714-1723. DOI: none
査読あり

7. Sakurai, K., Tokumaru, A.M., Nakatsuka, T., Murayama, S., Hasebe, S., Imabayashi, E., Kanemaru, K., Takao, M., Hatsuta, H., Ishii, K., Saito, Y., Shibamoto, Y., Matsukawa, N., Chikui, E., Terada, H.: Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition. *Insights Imaging* 2014; 5(3): 375-385
DOI: 10.1007/s13244-014-0312-x.

査読あり

8. Matsumoto, H., Sengoku, R., Saito, Y., Kakuta, Y., Murayama, S., Imafuku I.: Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *J Neurol Sci* 2014; 343(1-2): 149-152.
DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.060

査読あり

9. Dan A, Takahashi M, Masuda-Suzukake M, Kametani F, Nonaka T, Kondo H, Akiyama H, Arai T, Mann DMA, Saito, Y., Hatsuta H, Murayama, S., Hasegawa M: Extensive deamidation at asparagine residue 279 accounts for weak immunoreactivity of tau with RD4 antibody in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathologica Communications* 2013, 1:54
DOI:10.1186/2051-5960-1-54 25

査読あり

10. Hasegawa, M., Watanabe S., Kondo H., Akiyama H., Mann, D. M., Saito, Y., Murayama, S.: 3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2014; 127(2): 303-305.
DOI 10.1007/s00401-013-1191-9

査読あり

11. The Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2013;369:233-44

査読あり

12. Sakurai, Y., Ishii, K., Sonoo, M., Saito, Y., Murayama, S., Iwata, A., Hamada, K., Sugimoto, I., Tsuji, S. and Mannen, T. (2013) Progressive apraxic agraphia with micrographia presenting as corticobasal syndrome showing extensive Pittsburgh compound B uptake. *J Neurol* 260 (8): 1982-91

査読あり

13. Wen, Y., Miyashita, A., Kitamura, N., Tsukie, T., Saito, Y., Hatsuta, H., Murayama, S., Kakita, A., Takahashi, H., Akatsu, H., Yamamoto, T., Kosaka, K., Yamaguchi, H., Akazawa, K., Ihara, Y. and Kuwano, R. (2013) SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 35 (2): 387-94

査読あり

14. Miyakawa S, Ogino M, Funabe S, Uchino A, Shimo Y, Hattori N, Ichinoe M, Mikami T,

Saegusa M, Nishiyama K, Mori H, Mizuno Y, Murayama, S., Mochizuki H: Lewy body pathology in a patient with a homozygous Parkin deletion. *Mov Disord* 2013; 28(3): 388-391.

査読あり

15. Funabe S, Takao M, Saito, Y., Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama, S.: Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology* 2013; 33: 47-58 (2013 日本神経病理学会賞) 査読あり

16. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito, Y., Murayama, S., Kuzuhara S: alpha-synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropath Exp Neurol* 2012; 71 (7): 625-30

査読あり

〔国際学会発表〕(計 11 件)

1. Murayama, S., Saito, Y.: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. Brain Conference 2014 The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology. November 6-8, 2014, Seoul, Korea

2. Uchino, A., Takao, M., Saito, Y., Sumikura, H., Nakano, Y., Hatsuta, H., Nishiyama, K., Murayama, S.: Incidence of TDP-43 proteinopathy in aging human brain. 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

3. Murayama, S., Saito, Y. And the members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

4. Kanemaru, K., Kanemaru, A., Murayama, S.: Assessment of CSF α -synuclein levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

5. Miyamoto, R., Takeuchi, T., Sumikura, H., Fujita, K., Mure, H., Morigaki, R., Goto, S., Murayama, S., Izumi, Y., Kaji, R.: An autopsy case of predominant generalized dystonia in a patient with cerebellar atrophy. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

6. Sengoku, R., Sumikura, H., Takao, M., Hatsuta, H., Nogami, A., Uchino, A., Saito, Y., Murayama, S.: Clinicopathological characteristics of pure type Lewy body disease with dementia (Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies). 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

7. Satake, W., Ando, Y., Tomiyama, H., Kashihara,

K., Mochizuki, H., Murayama, S., Takeda, A., Hasegawa, K., Tsuji, S., Yamamoto, M., Murata, M., Hattori, N., Toda, T.: Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

8. Izumi, Y., Sumikura, H., Fujita, K., Kamada, M., Shimatani, Y., Miyamoto, R., Koizumi, H., Miyazaki, Y., Hatsuta, H., Nodera, H., Nishida, Y., Murayama, S., Kaji, R.: Autopsy-proven amyotrophic lateral sclerosis coexisted with Parkinson disease: A novel association of TDP-43 proteinopathy and α -synucleinopathy. The 66th AAN Annual Meeting. April 26-May 3, 2014, Philadelphia, PA, USA

9. Murayama S., Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Itoh S, Nogami A, Uchino A, Saito Y.: Systemic distribution of Lewy body pathology in an aging cohort. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Australia Sydney, June 16-20 2013

10. Nakamoto FK, Takao M, Maeda D, Ikemura K, Hayashi T, Ito S, Takahashi Y, Fukayama M, Tsuji S, Murayama S.: FUS-immunopositive inclusions and compound Pick bodies in frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease (FTLD- MND- FUS). FTD 2012, Manchester, September 2012.

11. Morimoto S, Kokubo Y, Saito Y., Hasegawa M, Kihira T, Yoshida S, Takahashi H, Yoshida M, Kuzuhara S, Murayama S.: Establishment of pathology center for ALS/ PDC- Kii, Japan. 2012 AAIC, Vancouver, July 2012

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

www.mci.gr.jp/BrainBank/

6 . 研究組織

(1)研究代表者

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
村山繁雄 (Shigeo Murayama)

研究者番号 : 50183653

(2)研究分担者

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター
臨床検査部・臨床検査科
医長

齊藤祐子 (Yuko Saito)

研究者番号 : 60344066

(3)連携研究者 なし