

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06910

研究課題名(和文) 線条体の機能改善によるパーキンソン病治療法の開発

研究課題名(英文) Development of treatment for Parkinson's disease by improving striatal function

研究代表者

別宮 豪一 (Beck, Goichi)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任講師(常勤)

研究者番号：20626353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：片側パーキンソン病モデルラットの線条体において、ウィルスベクターを用いて FosBを抑制した場合、ならびに合成したデザイナーリガンドにより抑制を受ける遺伝子改変したGタンパク質共役受容体を線条体に発現させ神経細胞の活動を抑制した場合のいずれにおいても、L-ドパの薬理作用を減弱することなく、L-ドパ誘発性ジスキネジアの発現を有意に阻害できた。線条体における病理学的評価では、神経細胞毒性やグリア細胞の過剰な活性化は観察されなかった。いずれの方法においても、L-ドパによる運動症状改善効果を減じることなくジスキネジアの発現を抑えることができ、かつ安全面でも問題ないことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

L-ドパ誘発性ジスキネジアは、慢性期パーキンソン病患者においてADLを著しく低下させる運動合併症であるが、現時点では有効な治療法が存在しない。本研究では、動物モデルにおいてL-ドパの抗パーキンソン病効果を減弱することなく、かつウィルス注入による神経細胞毒性を呈することなく、有意にL-ドパ誘発性ジスキネジアの発現を抑制することができた。本研究の成果は、L-ドパ誘発性ジスキネジアに対する有効な新規治療法として可能性を有するものであり、慢性期パーキンソン病患者に対する新たな治療選択肢として期待できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：L-Dopa-induced dyskinesia (LID) is associated with upregulation of striatal delta FosB, or hyperactivity of medium spiny neurons (MSNs), in animal models and patients with Parkinson's disease (PD). Animals with dopamine depletion received striatal injections of rAAV-delta FosB shRNA, the inhibitory DREADDs (designer receptor exclusively activated by designer drugs) hm4Di or a control virus before exposure to chronic L-Dopa treatment. Development of LIDs during the entire L-Dopa treatment period was markedly inhibited by delta FosB gene knockdown (KD) or chronic activation of inhibitory DREADDs. The antiparkinsonian action of L-Dopa was unchanged. This shRNA-based method of gene KD applied did not cause structural/cellular damage in the striatum. These results indicate that strategies to reduce the gene KD of delta FosB or to reduce the hyperactivity of MSNs could inhibit the development of LIDs.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 線条体 L-ドパ ジスキネジア ウィルスベクター FosB DREADDs グルタミン酸受容体

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。

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は中年期以降に発症し、中脳黒質のドーパミン神経細胞が変性脱落することにより様々な運動障害をきたす疾患である。原因は未だ解明されておらず、その治療はドーパミン前駆体 (L-ドパ) やドーパミン作動薬 (ドーパミン受容体アゴニスト) によるドーパミンの“補充療法”が主体となる。ところが、薬物治療 (特にL-ドパ) が長期となった場合、motor fluctuation あるいは難治性不随意運動 (L-ドパ誘発性ジスキネジア) などの合併症がしばしば起こることが問題となる。

進行期のパーキンソン病においては、黒質から伸びるドーパミン神経の受け手である線条体の神経細胞にも機能の異常が起こっており、これが運動合併症、特にL-ドパの長期投与により引き起こされる難治性の不随意運動 (ジスキネジア) と密接に関連している。この機能異常とは、

線条体の神経細胞が過活動となっておりその発火頻度が異常に増加していること、ドーパミン刺激により、線条体神経細胞の活動は変化をするが、この変化が“不安定”となること、の2点である (Liang et al, J Neurosci 2008; Beck et al, J Neural Transm 2018; Beck et al, PNAS 2019)。線条体神経細胞の過活動には、グルタミン酸受容体 (NMDA 型あるいはAMPA 型) を介した経路が関与していることが報告されており (Singh et al, Cell Rep 2018) 一方で線条体神経細胞のドーパミン刺激に対する“不安定性”に関しては、これまでの報告から Δ FosB やリン酸化 DARPP-32 (dopamine and cAMP-regulated neuronal phosphoprotein) といった因子が強く関連していることが示唆されている (Beck et al, PNAS 2019)。

2. 研究の目的

進行期パーキンソン病において、線条体神経細胞の過活動状態やドーパミン刺激に対する不安定性を是正することにより、運動合併症である不随意運動 (特にL-ドパ誘発性ジスキネジア) が改善できるかを調べ、これらの革新的治療法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

神経毒である6-hydroxydopamine (6-OHDA) を片側内側前脳束に局所注入することにより、片側のみパーキンソン症状を呈する動物モデルを作成する。このうち、L-ドパを連用投与して特徴的な不随意運動 (AIMs: abnormal involuntary movements) が惹起させる。

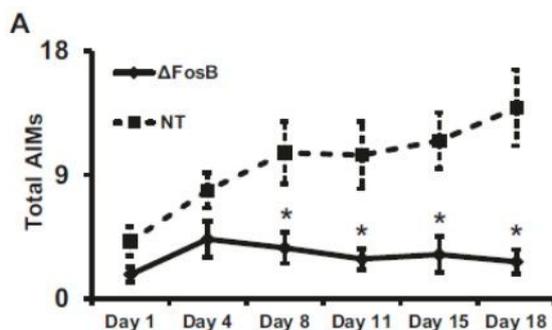
(1) 転写因子である Δ FosB の発現を抑制させるウイルスベクター (rAAV-shRNA delta FosB) を作成、片側線条体に注入して局所での Δ FosB の発現を抑制し、L-ドパ連用投与に対する反応を評価した。

(2) 合成したデザイナーリガンドにより抑制を受ける遺伝子改変した G タンパク質共役受容体を発現させるウイルスベクター (rAAV-hSyn-hM4D(Gi) あるいはグルタミン酸受容体 (NR2B) の発現を特異的に抑制するウイルスベクター) を片側線条体に注入し、同部位の神経細胞の活動を抑制した際にL-ドパ連用投与に対する反応がどのように変化するか評価した。

(3) グルタミン酸受容体 (NR2B) の発現を特異的に抑制するウイルスベクターを作成する。

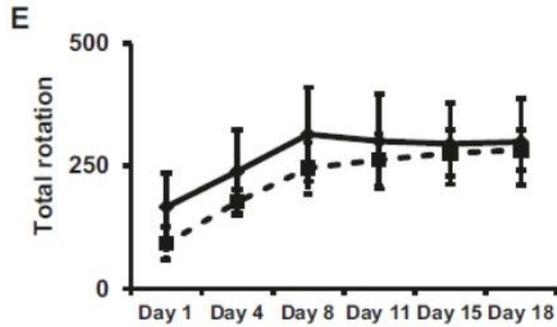
4. 研究成果

(1) 線条体局所において Δ FosB の発現を抑制すると、L-ドパ誘発性 AIMs の重症度を有意に低下させた。

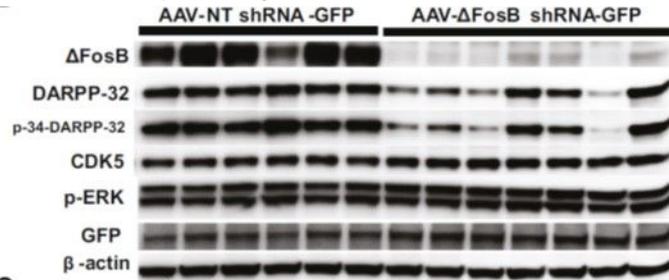


今回、我々は片側パーキンソン病モデル動物を用い、片側線条体に rAAV-shRNA delta FosB を注入した群 (Δ FosB ノックダウン群) とコントロールウイルス (NT, scrambled shRNA) を注入した群で、連日L-ドパ投与によりAIMsの発現がどのように変化があるかを観察した。

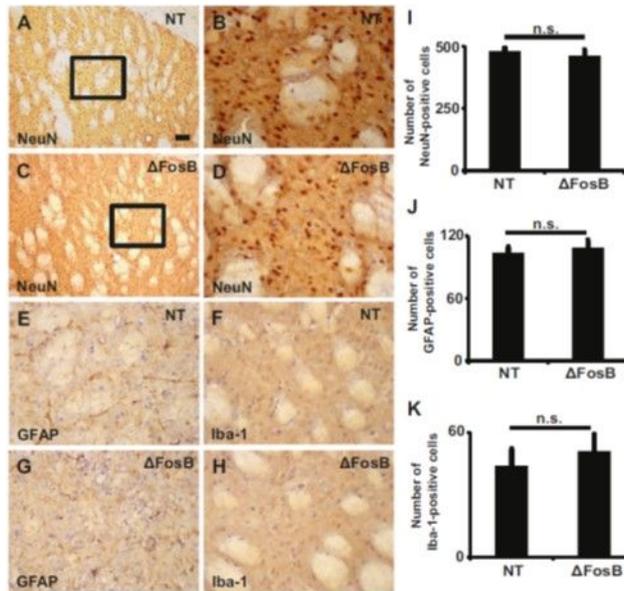
上図の通り、ノックダウン群 (Δ FosB) ではコントロール群と比較して、Day8以降、有意にAIMsの重症度 (AIMsスコア) が低下した。



一方で、L-ドパの薬理効果 (= 抗パーキンソン病効果と捉えてよい) を見ると、両群間において明らかな差異は見られなかった。この結果は、本ウイルスベクターは線条体における L-ドパの効果に影響を与えないことが示された。



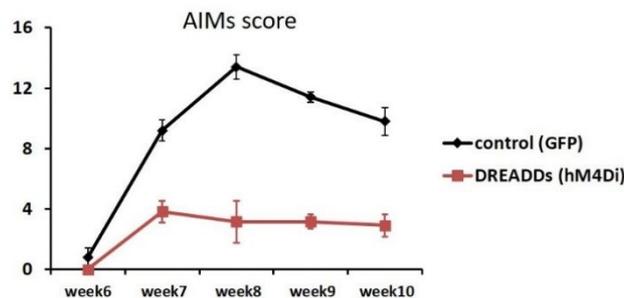
また、行動試験後に採取した脳サンプルを生化学的に解析したところ、 Δ FosB のほかリン酸化 DARPP-32 など L-ドパ誘発性ジスキネジアと関連がある因子が、ノックダウン群では有意に発現が低下していた。



加えて、両群の線条体を病理学的に評価したが、一部のウイルスベクターにて報告されている細胞毒性は観察されなかった。本ウイルスベクターの生体への安全性が証明された。

(Beck G, et al., Gene Ther 2021)

(2) 合成したデザイナーリガンドにより抑制を受ける遺伝子改変した G タンパク質共役受容体を発現させるウイルスベクター (rAAV-hSyn-hM4D(Gi)) を線条体に注入し、局所での神経活動を抑制すると、L-ドパ誘発性 AIMs の重症度を有意に低下させた。

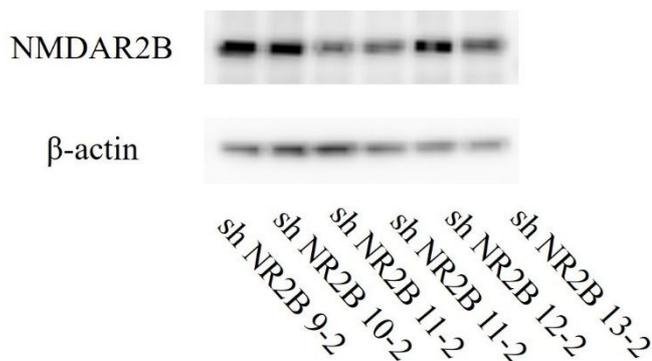


上述の実験と同じく、片側パーキンソン病モデル動物を用い、片側線条体に rAAV-hSyn-

hM4D(Gi)あるいはコントロールウイルス (GFP) を注入した。両群において、L-ドパおよびデザイナーリガンドであるクロザピン-N-オキシド (CNO) の連日投与を行った。

上図の通り、コントロール群と比較して、デザイナーリガンドにより、線条体神経細胞の活動を抑制された群では、有意にAIMsの重症度 (AIMsスコア) が低下した。以上より、線条体神経細胞の過活動状態を抑制することにより、不随意運動の発現が抑えられることが示された。

(3)さいごに、グルタミン酸受容体 (NR2B) の発現を特異的に抑制するウイルスベクターを作成し、HEK293細胞におけるノックダウン効果を見たところ、コントロール (scrambled) と比較して優位にNR2Bの発現を抑制することに成功した。(下図のsh NR2B 11-2)



以上の結果により、線条体の局所において転写因子である Δ FosBの発現を抑制すると、L-ドパ連用投与により惹起される不随意運動を抑えることができ、L-ドパ誘発性ジスキネジアと関連の深い諸因子の発現も低下させることができた。加えて、我々の作成したウイルスベクターの安全性も証明することができた。つづいて、合成したデザイナーリガンドにより線条体局所の神経細胞の活動を抑制することにより、こちらもL-ドパ連用投与により惹起される不随意運動を抑えることができた。以上の結果は、L-ドパ誘発性ジスキネジアの新規治療法として期待できる。

参考文献：

- Liang L, et al., J Neurosci 2008
- Beck G, et al., J Neural Transm 2018
- Singh A, et al., Cell Rep 2018
- Beck G, et al., PNAS 2019
- Beck G, et al., Gene Ther 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Beck Goichi, Zhang Jie, Fong Kayoko, Mochizuki Hideki, Mouradian M. Maral, Papa Stella M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Striatal FosB gene suppression inhibits the development of abnormal involuntary movements induced by L-Dopa in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 760 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41434-021-00249-7	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 該当する
1. 著者名 Mitani Tomoki T., Beck Goichi, Kido Kansuke, Yamashita Rika, Yonenobu Yuki, Ogawa Takuya, Saeki Chizu, Okuno Tatsusada, Nagano Seiichi, Morii Eiichi, Hasegawa Masato, Saito Yuko, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki	4. 巻 41
2. 論文標題 Amyotrophic lateral sclerosis with speech apraxia, predominant upper motor neuron signs, and prominent iron accumulation in the frontal operculum and precentral gyrus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 324 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12763	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 Matsumura Tsuyoshi, Inoue Kimiko, Toyooka Keiko, Inoue Michio, Iida Aritoshi, Saito Yoshihiko, Nishikawa Tatsuya, Moriuchi Kenji, Beck Goichi, Nishino Ichizo, Fujimura Harutoshi	4. 巻 31
2. 論文標題 Clinical trajectory of a patient with filaminopathy who developed arrhythmogenic cardiomyopathy, myofibrillar myopathy, and multiorgan tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuromuscular Disorders	6. 最初と最後の頁 1282 ~ 1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nmd.2021.10.002	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 Abdelhamid Rehab F., Ogawa Kotaro, Beck Goichi, Ikenaka Kensuke, Takeuchi Eriko, Yasumizu Yoshiaki, Jinno Jyunki, Kimura Yasuyoshi, Baba Kousuke, Nagai Yoshitaka, Okada Yukinori, Saito Yuko, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki, Nagano Seiichi	4. 巻 59
2. 論文標題 piRNA/PIWI Protein Complex as a Potential Biomarker in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 1693 ~ 1705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-021-02686-2	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 Beck Goichi, Shigenobu Kazue, Ukon Koto, Yamashita Rika, Yonenobu Yuki, Morii Eiichi, Hasegawa Masato, Ikeda Manabu, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki	4. 巻 42
2. 論文標題 An autopsy case of Alzheimer's disease with amygdala predominant Lewy pathology presenting with frontotemporal dementia like psychiatric symptoms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 147 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12786	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 Wadayama Tomoya, Shimizu Mikito, Kimura Ikko, Baba Kousuke, Beck Goichi, Nagano Seiichi, Morita Ryo, Nakagawa Hidenori, Shirano Michinori, Goto Tetsushi, Norose Kazumi, Hikosaka Kenji, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki	4. 巻 -
2. 論文標題 Erdheim-Chester Disease Involving the Central Nervous System with Latent Toxoplasmosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.8564-21	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 Beck Goichi, Hori Yumiko, Hayashi Yoshito, Morii Eiichi, Takehara Tetsuo, Mochizuki Hideki	4. 巻 2020
2. 論文標題 Detection of Phosphorylated Alpha-Synuclein in the Muscularis Propria of the Gastrointestinal Tract Is a Sensitive Predictor for Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/4687530	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 Dyavar Shetty Ravi, Potts Lisa F., Beck Goichi, Dyavar Shetty Bhagya Laxmi, Lawson Benton, Podany Anthony T., Fletcher Courtney V., Amara Rama Rao, Papa Stella M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Transcriptomic approach predicts a major role for transforming growth factor beta type 1 pathway in L Dopa induced dyskinesia in parkinsonian rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes, Brain and Behavior	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) 10.1111/gbb.12690	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 該当する

1. 著者名 Yamashita Rika, Shimizu Mikito, Baba Kousuke, Beck Goichi, Kinoshita Makoto, Okuno Tatsusada, Higuchi Osamu, Mochizuki Hideki	4. 巻 60
2. 論文標題 Anti-MuSK Positive Myasthenia Gravis with Anti-Lrp4 and Anti-titin Antibodies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 137 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4957-20	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 Beck Goichi, Hirozawa Daisuke, Honma Keiichiro, Baba Kousuke, Sumi Hisae, Morii Eiichi, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki	4. 巻 -
2. 論文標題 Adult-onset biotinidase deficiency induces acutely progressing leukoencephalopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology: Clinical Practice	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) 10.1212/CPJ.0000000000000862	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 Beck Goichi, Yamashita Rika, Saeki Chizu, Ogawa Takuya, Shimizu Mikito, Mochizuki Hideki	4. 巻 59
2. 論文標題 C1-inhibitor Deficiency Induces Myositis-like Symptoms Via the Deposition of the Membrane Attack Complex in the Muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2173 ~ 2176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4601-20	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 Yamashita Rika, Beck Goichi, Yonenobu Yuki, Inoue Kimiko, Mitsutake Akihiko, Ishiura Hiroyuki, Hasegawa Masato, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki	4. 巻 37
2. 論文標題 TDP 43 Proteinopathy Presenting with Typical Symptoms of Parkinson's Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1561 ~ 1563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.29048	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 Beck Goichi, Yamashita Rika, Kido Kansuke, Ikenaka Kensuke, Chiba Tomoya, Yonenobu Yuki, Saito Yoko, Morii Eiichi, Hasegawa Masato, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki	4. 巻 -
2. 論文標題 An autopsy case of progressive supranuclear palsy treated with monoclonal antibody against tau	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropathology	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) 10.1111/neup.12890	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 Yonenobu Yuki, Beck Goichi, Kido Kansuke, Maeda Norihisa, Yamashita Rika, Inoue Kimiko, Saito Yoko, Hasegawa Masato, Ito Hidefumi, Hasegawa Kazuko, Morii Eiichi, Iwaki Toru, Murayama Shigeo, Mochizuki Hideki	4. 巻 -
2. 論文標題 Neuropathology of spinocerebellar ataxia type 8: Common features and unique tauopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropathology	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) 10.1111/neup.12894	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 Ozono Tatsuhiko, Kimura Yasuyoshi, Suenaga Tadahiro, Beck Goichi, Jinno Jyunki, Aguirre Cesar, Ikenaka Kensuke, Krainc Dimitri, Mochizuki Hideki, Arase Hisashi	4. 巻 644
2. 論文標題 Extracellular transportation of α -synuclein by HLA class II molecules	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 25 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.12.082	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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Goichi Beck, Yumiko Hori, Yoshito Hayashi, Eiichi Morii, Tetsuo Takehara, Hideki Mochizuki.
2. 発表標題 The deposition of phosphorylated Syn in the ENS could be a sensitive biomarker for prodromal Parkinson's disease.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村山 繁雄、齊藤 祐子、別宮 豪一、望月 秀樹、谷池 雅子.
2. 発表標題 日本ブレインバンクネットワーク大阪拠点の構築.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 別宮 豪一、繁信 和恵、右近 琴、米延 友希、山下 里佳、池田 学、森井 英一、村山 繁雄、望月 秀樹.
2. 発表標題 行動型前頭側頭型認知症様症状を呈した辺縁系優位レビー病理を伴うアルツハイマー病の一部検例.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米延 友希、山下 里佳、別宮 豪一、村山 繁雄、望月 秀樹.
2. 発表標題 脊髄小脳失調症8型 (SCA8) に進行性核上性麻痺 (PSP) 様非定型4R-tauopathyを合併した一例.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuto Hayashi, Goichi Beck, Shigeo Murayama, Hideki Mochizuki.
2. 発表標題 A twenty-seven-year-old woman with 12 weeks of gestation who developed immune-mediated necrotizing myopathy favorably responding to immuno-modified treatment.
3. 学会等名 5th Annual National Conference of Neuropathology Society of India (NPSICON 2021) with Asia-Oceanian Society of Neuropathology (AOCN) Congress. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 里佳、井上 貴美子、米延 友希、別宮 豪一、光武 明彦、望月 秀樹、村山 繁雄 .
2. 発表標題 パーキンソン病と臨床診断されたTDP43関連黒質変性症の一例 .
3. 学会等名 第22回神経病理学会近畿地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米延 友希、山下 里佳、別宮 豪一、望月 秀樹、村山 繁雄 .
2. 発表標題 脊髄小脳変性症8型に進行性核上性麻痺様4R tauopathyを合併した一剖検例 .
3. 学会等名 第22回神経病理学会近畿地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 別宮 豪一、村山 繁雄、繁信 和恵、右近 琴、米延 友希、山下 里佳、池田 学、森井 英一、望月 秀樹 .
2. 発表標題 生前診断が行動型前頭側頭型認知症で、病理学的にアルツハイマー病と診断した一例 .
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 林 友豊、奥野 龍禎、別宮 豪一、大園 達彦、池中 建介、村山 繁雄、望月 秀樹 .
2. 発表標題 妊娠中に発症し免疫療法が奏功した免疫介在性壊死性ミオパチーの一例 .
3. 学会等名 第120回日本神経学会近畿地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 別宮 豪一.
2. 発表標題 大阪ブレインバンクの構築～病理と基礎研究の架け橋として～
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 別宮豪一、山下里佳、城戸完介、佐伯千寿、小川拓也、奥野龍禎、森井英一、村山繁雄、望月秀樹
2. 発表標題 上位運動ニューロン優位の変性と鉄沈着を伴ったALSの一部検例
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下 里佳、米延 友希、 別宮 豪一、城戸 完介、本山 雄一、千葉 智哉、池中 建介、森井 英一、村山 繁雄、望月 秀樹
2. 発表標題 Tau 沈着が極めて著明であった進行性核上性麻痺の一例
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Goichi Beck & Hideki Mochizuki
2. 発表標題 Deposition of phosphorylated α -synuclein in the muscularis externa of the gastrointestinal tract in patients in the premotor phase of Parkinson's disease.
3. 学会等名 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Goichi Beck, Stella M Papa, Hideki Mochizuki
2. 発表標題 Reducing the hyperactivity of SPNs can inhibit development of L-Dopa-induced dyskinesias.
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 別宮 豪一、林 友豊、大園 達彦、米延 友希、山下 里佳、池中 建介、奥野 龍禎、村山 繁雄、望月 秀樹
2. 発表標題 妊娠中に発症し良好な転機をたどった免疫介在性壊死性ミオパチーの1例
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米延 友希、右近 琴、別宮 豪一、木下 福章、山下 里佳、森井 英一、村山 繁雄、望月 秀樹
2. 発表標題 脳深部刺激療法 (DBS) の電極刺入部にタウ沈着が見られたパーキンソン病の一例
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下 里佳、矢田 知大、山田 敏雅、米延 友希、別宮 豪一、長谷川 成人、森井 英一、森悦朗、村山 繁雄、望月 秀樹
2. 発表標題 大脳新皮質に広範かつ層状に広がるTDP病理が特徴的であったFTD-MND/ALSDの一例
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Goichi Beck, Stella M. Papa, Hideki Mochizuki
2. 発表標題 A therapeutic approach to reduce the hyperactivity of striatal neurons for controlling dyskinesias.
3. 学会等名 Neuro 2022 (第45回日本神経科学大会/第65回日本神経化学会大会/第32回日本神経回路学会大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Goichi Beck, Yuki Yonenobu, Rika Yamashita, Toru Iwaki, Shigeo Murayama, Hideki Mochizuki
2. 発表標題 Neuropathological profile of 4-repeat tau in spinocerebellar ataxia type 8.
3. 学会等名 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 別宮 豪一、米延 友希、河井 真季子、池中 建介、大園 達彦、島田 勇毅、山下 里佳、森井 英一、村山 繁雄、望月 秀樹
2. 発表標題 遺伝性ATTRアミロイドーシス (E61K変異) の1剖検例
3. 学会等名 第48回臨床神経病理懇話会
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
---------------------------	-----------------------	----

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		
米国	Emory University	Robert Wood Johnson Medical School	