

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：81304

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390219

研究課題名(和文)パーキンソン病認知症の早期診断法確立と治療介入に関する研究

研究課題名(英文)Early diagnosis and treatment of Parkinson disease dementia

研究代表者

武田 篤 (TAKEDA, ATSUSHI)

独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院(臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：70261534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：認知症は今やパーキンソン病(PD)の最も大きな予後規定因子であることが知られている。この研究課題では、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PETを用いてPD脳内のシヌクレイン沈着の分布と進展を評価した。検討した19例の内9例では前頭葉眼窩回や扁桃核、帯状回などの辺縁系に高い $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 信号を認めた。これらの高信号域は時間経過とともに拡大した。一方で残りの症例についてはほとんど陽性信号を認めなかった。これらの結果から、PDのシヌクレイン沈着には辺縁系タイプと脳幹タイプの二つのパターンがあることが推定されたが、さらに特異度の高いプローブによる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Dementia is now known to be the greatest risk factor for poor prognosis of Parkinson disease (PD). Thus an early diagnosis and therapeutic intervention for cognitive impairments may enable to improve the long-term prognosis of PD. In this project, we investigated the distribution and propagation process of synuclein aggregation in PD brain by using the $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET. Nine of 19 PD cases showed high uptake in limbic system such as orbitofrontal area, amygdale, and cingulate cortex. The areas of high uptake were increasing by time-dependent manner. Other cases showed little of BF-227 signals. From these results, we speculate that there may be two patterns of synuclein deposition in PD, that is, limbic type with high BF-227 signals and brainstem type without apparent BF-227 uptake, although further study by using new probes more specific for synuclein aggregation are needed to confirm the present results.

研究分野：神経内科学

キーワード：シヌクレイノパチー 分子イメージング レビー小体 グリア細胞質封入体

1. 研究開始当初の背景

ドイツの病理学者 Braak らは多数の剖検脳による検討から下部脳幹から始まるパーキンソン病の病態進行モデルを提唱した。一方でその後の追試研究から、それと同じかそれ以上に嗅球から扁桃体を中心に病態が進展する一群も多く存在することが示されて来ている。我々は嗅覚低下が扁桃体を含む脳辺縁系の代謝低下と密接に関連していること (Movement Disorders 26:621-628, 2011) また重度の嗅覚低下が、最も高い特異性と感度を持ってパーキンソン病認知症への進展を予測する事を世界で初めて証明した (Brain 135:161-169, 2011)。このことは嗅球から扁桃体を含む大脳辺縁系への病理進展が、臨床的には嗅覚低下からパーキンソン病認知症と言う症状進展と関連していることを示唆する。

一般外来におけるパーキンソン病認知症の頻度はパーキンソン病全体の 30~40%と決して少なくなく、またパーキンソン病症例の 80%は経過とともにパーキンソン病認知症へ移行すると云われている。近年の人口高齢化に伴い、高齢発症のパーキンソン病症例が特に増加している。一方でドパミン補充療法の充実もあり、パーキンソン病の予後を現在最も大きく左右するのは随伴する認知症の有無であることが明らかとなっている。このためドパミン系のみならずターゲットを絞った薬物療法や遺伝子治療、再生医学の応用だけでは、その治療効果に限界があることが次第に明らかとなって来ている。こうした背景から、早期にパーキンソン病認知症への移行群を検出し、治療介入する方法論の確立が強く求められている。

我々は本邦で独自に開発されたプローブである BF-227 により世界で初めてヒト脳内の シヌクレイン沈着を画像化することに成功した (Brain 133:1772-1778, 2010)。本研究ではこれらの知見の蓄積を応用し、パーキンソン病に於けるシヌクレイン沈着様式を時系列的に解析、さらに嗅覚低下を中心とする嗅球・扁桃体機能の臨床評価や PET を用いた脳代謝評価と組み合わせることにより、パーキンソン病認知症への病態進展様式を明らかにするとともに、その早期診断法の確立し、さらに治療介入法を確立することを目的として企画された。

2. 研究の目的

我々は PET による分子イメージング法を多系統萎縮症に応用し、本邦で独自に開発されたプローブである BF-227 を用いることにより、世界で初めてヒト脳内の シヌクレイン沈着を画像化することに成功した (Brain 133:1772-1778, 2010)。本研究ではこの技術をパーキンソン病に応用し、そのシヌクレイン沈着様式を時系列的に解析することにより、パーキンソン病の病態進展様式を明らかにすることを旨とする。これにより特に嗅球・

扁桃体から進展する病型の早期診断法を確立し、さらに BF-227 を利用した分子イメージングがパーキンソン病の病態進行マーカーとしても応用できるかどうかを明らかとする。さらに重度の嗅覚障害群の約半数が3年以内にパーキンソン病認知症へ移行する一方で、嗅覚正常または中等度の嗅覚低下群からは認知症への移行例が全く見られなかった我々の研究結果 (Brain 135:161-169, 2011) に基づき、嗅覚をスクリーニングすることでパーキンソン病認知症への移行群を早期に抽出し、治療介入する方法論の確立を目指す

本課題で提案する分子イメージングによるシヌクレイン凝集体の検出はパーキンソン病や多系統萎縮症などの正確な発症前(早期)診断、客観的な病期進行や治療効果判定等を世界で初めて可能にする可能性のある新規の技術である。また重度の嗅覚低下がパーキンソン病認知症への移行を高い特異性・感度で予測できる事を示した我々のデータ (Brain 135:161-169, 2011) は、現在パーキンソン病の予後を最も不良とする認知症の併発を早期に予見し、治療介入する技術の確立へ大きく寄与することが期待できる。

3. 研究の方法

今回使用する BF-227 はチオフラビン T を基盤として合成された日本発のオリジナルプローブであり、 $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET は *in vivo* でアルツハイマー病脳内のアミロイドを検出することに成功した (J Nucl Med 48: 553, 2007)。残念ながら老人班に対する感度と特異性では先行する PIB に劣ることが次第に明らかとなったが、その後の病理検体を用いた検討でレビー小体 (Eur J Pharmacol, 617: 54, 2009) およびグリア細胞質内封入体にも結合することが明らかとなり、シヌクレインパチーの *in vivo* 分子イメージングに応用できる可能性が示唆された。

本研究では BF-227 PET などの画像診断法を活用して認知症を併発するパーキンソン病症例の発症前特徴を明らかとし、その早期診断法の確立を目指す。これらを通して認知症併発群を早期に検出する方法論を確立し、さらに早期に治療介入することによる予後改善の可能性についても検討する。

4. 研究成果

パーキンソン病患者でも BF227 プローブを用いた検討を行った結果、全体の 3~4 割の症例で、嗅球から扁桃体、さらに大脳辺縁系への高い集積を認めた。これは BF-227 を用いてこれまでに検討されたアルツハイマー病とも多系統萎縮症とも全く異なる極めて特異な分布であった。

PD 患者 19 人に 1 回目の $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET 撮影を施行した。そのうち、9 人に平均約 2.5 年の間隔を置いて、2 回目の $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET 撮影を施行した。1 回目と 2 回目の撮像条件

は同様に[11C]BF-227 投与後 60 分間の PET ダイナミック撮像で行った。認知機能、嗅覚機能、運動機能の指標として、それぞれ MMSE、OSIT-J、UPDRS (motor score) を用いた。解析には PMOD ver3.6 (PNEURO)を用いて、各個人の MRI 画像をテンプレートにして自動的に前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、尾状核、被殻、淡蒼球、視床、扁桃核、嗅皮質、延髄、中脳、小脳領域に ROI を設定した。小脳を参照領域とし、各領域と小脳との比 (SUVr) を用いて、15 人の正常コントロール群(年齢:58.9±13.5 年、性別 M/F:10/5、MMSE score:29.9±0.2)と比較した。統計解析には Mann-Whitney U test、paired T-test を使用した。その結果、PD 患者群は正常コントロール群と比較して、前頭葉、側頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球において有意差をもって [11C]BF-227 の集積亢進を認めた。経時的には、前頭葉と補足運動野で集積の増加を認めた。この補足運動野領域と OSIT-J ならびに MMSE のスコアと相関を認めた。集積亢進を示したこれらの領域は PD の病理でレビー小体が比較的多い領域と一致していた。アルツハイマー病にみられる側頭頭頂から後頭葉領域での集積亢進とは異なっており、PD での [11C]BF-227 集積亢進はアミロイド を反映していないと考えられた。また、経時変化における補足運動野での [11C]BF-227 集積の増加は認知機能悪化との関連が示唆された。

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)

[雑誌論文](計 17 件)

- 1) Baba T., Kikuchi A., Hirayama K., Nishio Y., Hosokai Y., Kanno S., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Suzuki K., Takahashi S., Fukuda H., Aoki M., Itoyama Y., Mori E., Takeda A., Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study, *Brain* 135:161-169, 2012.
- 2) Sawada Y., Nishio Y., Suzuki K., Hirayama K., Takeda A., Hosokai Y., Ishioka T., Itoyama Y., Takahashi S., Fukuda H., Mori E., Attentional set-shifting deficit in Parkinson's disease is associated with prefrontal dysfunction: An FDG-PET study. *PLoS ONE* 7: e38498, 2012.
- 3) Hiraoka K., Okamura N., Funaki Y., Hayashi A., Tashiro M., Hisanaga K., Fujii T., Takeda A., Yanai K., Iwata R., Mori E., Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia, *Eur Neurol* 68:137-143, 2012.
- 4) Konno M., Hasegawa T., Baba T., Miura E., Sugeno N., Kikuchi A., Fiesel FC., Sasaki T., Aoki M., Itoyama Y., Takeda A., Suppression of dynamin GTPase decreases -Synuclein uptake by neuronal and oligodendroglial cells: a potent therapeutic target for synucleinopathy, *Molecular Neurodegeneration* 7:38, 2012.
- 5) Kaneko K., Tano O., Kikuchi A., Hasegawa T., Tateyama M., Yoshioka M., Saito H., Watanabe O., Takeda A., Aoki M., Anti-voltage-gated potassium channel antibody is associated with chronic autonomic and sensory neuropathy, *J. Neurol.* 260:315-317, 2013.
- 6) Kikuchi A., Baba T., Hasegawa T., Kobayashi M., Sugeno N., Konno M., Miura E., Hosokai Y., Ishioka T., Nishio Y., Hirayama K., Suzuki K., Aoki M., Takahashi S., Fukuda H., Itoyama Y., Mori E., Takeda A., Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study, *BMJ Open* 3:e002249, 2013.
- 7) Hasegawa T., Kikuchi A., Takeda A., Pathogenesis of multiple system atrophy. *Neurology and Clinical Neuroscience* 1:189-194, 2013.
- 8) Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E., Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 4:181-187, 2014.
- 9) Stankovic I., Krismer F., Jelic A., Antonini A., Benke T., Brown RG., Burn DJ., Holton JL., Kaufmann H., Kostic VS., Ling H., Meissner WG., Poewe W., Semnic M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning GK., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) Study Group., *Movement Disorders* 29:857-867, 2014.
- 10) Sugeno N., Hasegawa T., Tanaka N., Fukuda M., Wakabayashi K., Oshima R., Konno M., Miura E., Kikuchi A., Baba T., Anan T., Nakao M., Geisler S., Aoki M., Takeda A., K63-linked ubiquitination by Nedd4-1 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein., *J. Biol. Chem.* 289: 18137-18151, 2014.
- 11) Miura E., Hasegawa T., Konno M., Suzuki M., Sugeno N., Fujikake N., Geisler S., Tabuchi M., Oshima R., Kikuchi A., Baba T., Wada K., Nagai Y., Takeda A., Aoki M., VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of -synuclein and

exacerbates neurotoxicity in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 71; 1-13, 2014.

- 12) Shoji Y., Nishio Y., Baba T., Uchiyama M., Yokoi K., Ishioka T., Hosokai Y., Hirayama K., Fukuda H., Aoki M., Hasegawa T., Takeda A., Mori E., Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study., *PLoS One*. 9:e110547, 2014.
- 13) Uchiyama M., Nishio Y., Yokoi K., Hosokai Y., Takeda A., Mori E., Pareidolia in Parkinson's disease without dementia: A positron emission tomography study., *Parkinsonism & relat. disord.* 21: 603-9, 2015.
- 14) Kawasaki I., Baba T., Takeda A., Mori E., Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease., *Parkinsonism & related dis.* 22: 74-79, 2016.
- 15) Odagiri H., Baba T., Nishio Y., Iizuka O., Matsuda M., Inoue K., Kikuchi A., Hasegawa T., Aoki M., Takeda A., Taki Y., Mori E., On the Utility of MIBG SPECT/CT in Evaluating Cardiac Sympathetic Dysfunction in Lewy Body Diseases. *PLoS One*. 11:e0152746, 2016.
- 16) Oshima R., Hasegawa T., Tamai K., Sugeno N., Yoshida S., Kobayashi J., Kikuchi A., Baba T., Futatsugi A., Sato I., Satoh K., Takeda A., Aoki M., Tanaka N., ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways., *Scientific Reports* (in press), 2016.
- 17) Yoshihara A., Fukatsu M., Hoshi K., Ito H., Nolle K., Yamaguchi Y., Ishii R., Tokuda T., Miyajima M., Arai H., Kato T., Furukawa K., Arai H., Kikuchi A., Takeda A., Ugawa Y., Hashimoto Y., Subgroup differences in 'brain-type' transferrin and α -synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Biochem.* (in press), 2016.

[学会発表](計 28 件)

- 1) Hasegawa T., Konno M., Baba T., Sugeno N., Kikuchi A., Miura E., Takeda A., The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of α -synuclein, NRF-JSPS Asian Science Seminar 2012, Seoul, Korea, 2012.
- 2) Baba T., Kikuchi A., Hirayama K., Nishio Y., Hosokai Y., Kanno S., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Suzuki K., Takahashi S., Fukuda H., Aoki M., Itoyama Y., Mori E., Takeda A., Severe olfactory

dysfunction is predictive of dementia associated with Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study, NRF-JSPS Asian Science Seminar 2012, Seoul, Korea, 2012.

- 3) Hasegawa T., Konno M., Baba T., Sugeno N., Kikuchi A., Miura E., Takeda A., The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of α -synuclein, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 4) Baba T., Kikuchi A., Hirayama K., Nishio Y., Hosokai Y., Kanno S., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E., Takeda A., Severe olfactory dysfunction is predictive of dementia associated with Parkinson's disease: A 3-year longitudinal study, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 5) Konno M., Hasegawa T., Baba T., Miura E., Sugeno N., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., Dynamin GTPase activity decreases α -synuclein uptake in neuronal and oligodendroglial cells, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 6) Sugeno N., Hasegawa T., Konno M., Miura E., Baba T., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., The E3 ligase Nedd4 participates in the internalization process of α -synuclein, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 7) Shoji Y., Nishio Y., Takeda A., Uchiyama M., Kashinoura T., Hosokai Y., Fukuda H., Mori E., Neural basis of memory impairment in Parkinson's disease: A longitudinal PET study, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 8) Satake W., Yamamoto K., Ando Y., Takeda A., Tomiyama H., Kawakami H., Hasegawa K., Obata F., Watanabe M., Tamaoka A., Nakashima K., Sakoda S., Yamamoto M., Hattori N., Murata M., Nakamura Y., Toda T., Japanese 2nd GWAS identifies strong association at a novel risk locus and MCCC1 for Parkinson's disease, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 9) Takeda A., Severe hyposmia is a prodromal symptom of dementia in Parkinson disease, 9th International congress on mental dysfunction & other non-motor features in Parkinson's disease and related disorders, Seoul, South Korea, 2013.
- 10) Kikuchi A. Baba T. Hasegawa T. Sugeno N.

- Konno M., Aoki M., Takeda A., Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [123I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
- 11) Sugeno N., Hasegawa T., Konno M., Miura E., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., Nedd4 E3 ubiquitin ligase facilitates the endosomal targeting of alpha-synuclein, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
 - 12) Miura E., Hasegawa T., Konno M., Sugeno N., Kikuchi A., Baba T., Aoki M., Takeda A., RNAi-mediated knockdown of VPS35 impairs -synuclein degradation by inhibiting the maturation of cathepsin D, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
 - 13) Hasegawa T., Konno M., Miura E., Sugeno N., Nagai Y., Fujikake N., Suzuki M., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., RNAi-mediated silencing of VPS35 exacerbates phenotypic and locomotor abnormalities in -synuclein transgenic drosophila, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
 - 14) Satake W., Ando Y., Tomiyama H., Takeda A., Hasegawa K., Yamamoto M., Murata M., Hattori N., Toda T., Search for rare-variant risks of Parkinson's disease by sequencing of candidate genes and exome sequencing, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
 - 15) Kikuchi A., Takeda A., In vivo visualization of -synuclein depositions in the human brain with multiple system atrophy and Parkinson's disease, 1st Annual MJFF Alpha-Synuclein Imaging Summit, New York, USA, 2013.
 - 16) Hasegawa T., Konno M., Miura E., Sugeno N., Nagai Y., Fujikake N., Suzuki M., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., RNAi-mediated silencing of VPS35 exacerbates phenotypic and locomotor abnormalities in alpha-synuclein transgenic drosophila, XX WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Geneva, Switzerland, 2013.
 - 17) Takeda A., Hyposmia and cholinergic deficiency in Parkinson Disease, The 13th International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu, Takamatsu, Japan, 2014.
 - 18) Kikuchi A., Okamura N., Tashiro M., Hasegawa T., Sugeno N., Baba T., Konno M., Miura E., Oshima R., Furumoto S., Funaki Y., Iwata R., Takahashi S., Fukuda H., Arai H., Kudo Y., Yanai K., Itoyama Y., Aoki M., Takeda A., In vivo visualization of -synuclein deposition by carbon-11-labeled 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole positron emission tomography in Parkinson's disease, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
 - 19) Stankovic I., Krismer F., Jesic A., Antonini A., Benke T., Brown R.G., Burn D.J., Holton J.L., Kaufmann H., Kostic V.S., Ling H., Meissner W.G., Poewe W., Semnig M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning G.K., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the neuropsychology task force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) study group, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
 - 20) 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, Stockholm, Sweden, 2014.
 - 21) Oshima R., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Kikuchi A., Tamai K., Takeda A., Tanaka N., Aoki M., Functional ESCRT machinery is required for the clearance of aggregate-prone proteins associated with neurodegenerative diseases, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
 - 22) Sugeno N., Hasegawa T., Tanaka N., Oshima R., Konno M., Miura E., Kikuchi A., Baba T., Fukuda M., Geisler S., Aoki M., Takeda A., K63-linked ubiquitination by Nedd4 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
 - 23) Takeda A., Hot Topics in Parkinson Disease, The 14th International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu, Takamatsu, Japan, 2015.
 - 24) Baba T., Hosokai Y., Nishio Y., Kikuchi A.,

- Hasegawa T., Hirayama K., Suzuki K., Aoki M., Itoyama Y., Takahashi S., Fukuda H., Takeda A., Mori E., Cortical metabolic alterations underlying cognitive decline in Parkinson's disease, 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, San Diego, USA, 2015.
- 25) Yoshida S., Hasegawa T., Miura E., Oshima R., Sugeno N., Kikuchi A., Takeda A., Aoki M., Parkinson's disease-linked mutation in DNAJC13 causes specific trafficking defect in endosomal pathway, 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, San Diego, USA, 2015.
- 26) Kikuchi A., Okamura N., Tashiro M., Furumoto S., Hasegawa T., Watanuki S., Hiraoka K., Funaki Y., Baba T., Kobayashi M., Sugeno N., Konno M., Miura E., Oshima R., Yoshida S., Iwata R., Takahashi S., Fukuda H., Itoyama Y., Arai H., Kudo Y., Yanai K., Aoki M., Takeda A., Longitudinal [11C]BF-227 PET study in MSA-C patients, 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, San Diego, USA, 2015.
- 27) Hasegawa T., Sugeno N., Kikuchi A., Oshima R., Yoshida S., Takeda A., Aoki M., CSF derived exosomal microRNA profile in patients with Parkinson's disease, 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, San Diego, USA, 2015.
- 28) Satake W., Ando Y., Suzuki M., Tomiyama H., Nagai Y., Kashihara K., Murayama S., Mochizuki H., Nakashima K., Hasegawa K., Takeda A., Wada K., Tsuji S., Yamamoto M., Murata M., Hattori N., Toda T., Exome association study and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease, 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, San Diego, USA, 2015.

〔図書〕(計1件)

- 1) Baba T., Estrada-Bellmann I., Mori E., Takeda A., Visual function in Parkinson's disease., Chaudhuri KR., Tolosa E, Schapira AHV., & Poewe W. (ed.); Non-motor symptoms of Parkinson's disease 2nded., p342-353, Oxford University Press, Oxford, UK, 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 篤 (TAKEDA Atsushi)
国立病院機構仙台西多賀病院・院長
研究者番号：70261534

(2) 研究分担者

長谷川隆文 (HASEGAWA Takafumi)
東北大学大学院・医学系研究科・講師
研究者番号：70361079

菊池昭夫 (KIKUCHI, Akio)
東北大学大学院・医学系研究科・助教
研究者番号：80463785