

蛋白スポット		PS1		PS2	
		wt	G384A	wt	M239V
pH5・25 kD	正常	++	±	+	±
	血清(-)	±	+	-	±
pH6・20 kD	正常	-	-	±	+
	血清(-)	+	+	+	-
pH7・17 kD	正常	+	-	+	-
	血清(-)	-	+	-	+

表 1. 2DE differential display により差異が見られる 3 種の蛋白スポット. 野生型および変異型 PS2 をトランスフェクトした細胞で、無血清培地による酸化ストレスを誘導し、ストレスに対する反応に差がでる蛋白を探索している。

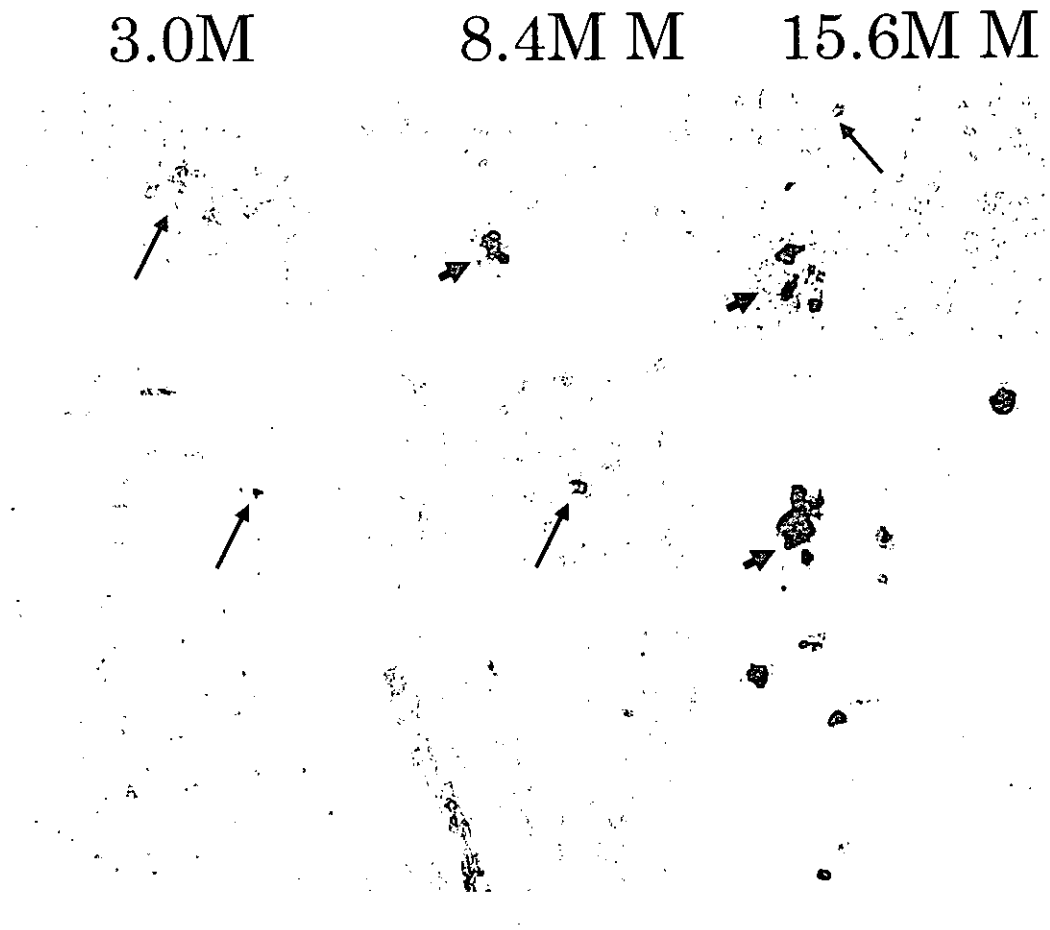


図1. 変異型 APP トランスジェニックマウス(Tg2576)脳における Aβ42 沈着. 8ヶ月齢以降で細胞外沈着を認めるが(矢頭), 神経細胞内の沈着は3ヶ月齢の一部でも認められる(矢印).

## アミロイド蛋白と小胞体ストレスに関する研究

分担研究者 工藤 喬 大阪大学大学院医学系研究科 助教授

**研究要旨** アミロイドペプチド(A $\beta$ )は小胞体(ER)ストレスを惹起し、ER特異的なカスパー12 或いはカスパー4を活性化し、ERを介したアポトーシス系路により細胞死がもたらされることが示された。一方、ERストレス反応(unfolded protein response; UPR)が障害されるとA $\beta$ の産生が増加することが示された。従って、ERストレスはA $\beta$ の上昇をきたし、そのA $\beta$ は更なるERストレスをきたし、この悪循環によって神経変性をきたす可能性が示唆された。

### A. 研究目的

アルツハイマー病(AD)における神経変性過程の全貌は未だ解明されていない。家族性AD(FAD)の原因遺伝子であるプレセニリン1(PS1)がERに局在することから、我々はPS1変異体のERストレスに対する影響に注目した。ERには、種々のストレスに対して細胞の恒常性を保つためにUPRという機構があり、Irel、PERK、ATF6などのER膜に局在するセンサー分子によって調節されている。IrelはUPRとして自己のリン酸化が起こり、分子シャペロンGRP78などが誘導され、unfolded proteinのfoldingを促すとされる。我々の過去のデータでは、PS1変異体はこのUPRとしてのGRP78誘導を阻害し、Irelの自己リン酸化を阻害することがわかった。また、PERKはUPRとして自己リン酸化し、eIF2 $\alpha$ をリン酸化することで翻訳抑制をかけるが、PS1変異体はPERKとeIF2 $\alpha$ のリン酸化を阻害し、UPRとしての翻訳抑制を不十分にせしめることが示されている。アミロイドカスケードと言われるように、ADの病理過程の根幹はA $\beta$ の上昇である。そこで、本研究では、A $\beta$

上昇とUPRの関連について検討する。即ち、A $\beta$ はERストレスを惹起するか否か、UPR障害時にERストレスはA $\beta$ 上昇をもたらすかに絞って検討する。

### B. 研究方法

#### 1) A $\beta$ によるERストレス

60% confluentのマウス胎児より調整した神経初代培養細胞およびヒト神経芽細胞SK-N-SH細胞をfresh mediumで1時間 pre-incubationの後、25 $\mu$ MのA $\beta$  25-35、A $\beta$  1-40、A $\beta$  1-42、A $\beta$  35-25、A $\beta$  40-1をmediumに加え、12、24、48時間後にLDHアッセイを用いて細胞死を検討する。更に、A $\beta$ 負荷後6、12時間後のGRP78誘導、PERKとeIF2 $\alpha$ のリン酸化、及びカスパー12とカスパー4の活性化についてウエスタン法にて検討した。また、カスパー12とカスパー4のdsRNAを合成し、それらを前処理してA $\beta$ を負荷して、細胞死が抑制できるかを検討した。

#### 2) UPR障害細胞におけるA $\beta$ 産生について

Irelのキナーゼ部分を欠失したコンス

トラクト ( $\Delta Ire$ ) を作成し、野生型及び MOCK と共に N2A 細胞に遺伝子導入し、stable cell line を確立した。また、PERK のノックアウト線維芽細胞を New York University の David Ron 氏より供与を受けた。細胞が sub-confluent になった段階で、無血清培地に転換し、24 時間後の培地を回収し、ELISA 法 (武田薬品工業から供与) にて A $\beta$  40 及び 42 量について計測した。

### C. 研究結果

#### 1) A $\beta$ による ER ストレス

A $\beta$  25-35、A $\beta$  1-40 処理細胞は無処理細胞及び A $\beta$  35-25 処理細胞より、細胞死を早期に来ることが確認された (Fig. 1)。また、A $\beta$  25-35、A $\beta$  1-40 は eIF2 $\alpha$  及び PERK のリン酸化、GRP78 誘導即ち ER ストレスを早期に惹起することが示された (Fig. 2)。更に、A $\beta$  25-35、A $\beta$  1-40 による細胞死には、ER ストレスにより活性化するカスパー 12 (ネズミ由来細胞) またはカスパー 4 (ヒト由来細胞) を介する系が関与することが示された (Fig. 3, 4)。

2) UPR 障害細胞における A $\beta$  産生について  $\Delta Ire$  発現細胞は、野生型に比し、有意に培地に放出される A $\beta$  40 及び A $\beta$  42 が共に上昇していた (Fig. 5)。PERK ノックアウト細胞では培地に放出される A $\beta$  40 及び A $\beta$  42 が共に上昇していて、A $\beta$  42 優位な上昇パターンを示した (Fig. 6)。

### D. 考察

従来 A $\beta$  は細胞毒性を持つことは指摘

されていたが、本研究の結果より ER を介するアポトーシスの系路が関与していることが示唆された。すなわち、A $\beta$  は ER ストレスを惹起し、ER に特異的なカスパーを活性化することが示された。細胞外に負荷された A $\beta$  が如何にして ER ストレスを生じるのか、細胞内に生じた A $\beta$  は ER ストレスを生じるのかなどが今後の課題である。

一方、UPR を担う ER ストレスセンサー分子である Ire 及び PERK の機能を低下或いは欠失せしめた細胞で A $\beta$  上昇が見られた。これらの細胞では、UPR が障害されているため、ER ストレスが持続することが考えられる。ER ストレス下では、ER-ゴルジ間の逆行性輸送が優位となることが知られており、プロセッシングを受ける APP が生理的な局在を変え、それに伴って A $\beta$  が上昇したと推論される。PERK のノックアウトでは、A $\beta$  42 が優位に上昇したが、 $\Delta Ire$  発現細胞では A $\beta$  40 及び A $\beta$  42 共に上昇したが、この差異については今後の検討が必要であろう。

本研究より、何らかの原因 (プレセニリンの変異、加齢など) で、ER ストレスが持続するような状況下では、A $\beta$  産生機構に変化を来し A $\beta$  42 有意な上昇が発現する。産生された A $\beta$  自身は ER ストレスを更に惹起し、更なる A $\beta$  産生の増加を来す。このように ER ストレスと A $\beta$  産生は悪循環を形成し、神経組織変性が進行すると考えられた。

### E. 結論

unfolded protein response が障害されると A $\beta$  の産生が増加する。一方、A $\beta$  の上

昇は小胞体ストレスをきたす。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Sato N, Imaizumi K, Manabe T, Taniguchi M, Hitomi J, Katayama T, Yoneda T, Morihara T, Yasuda Y, Takagi T, Kudo T et al: Increased production of  $\beta$ -amyloid and vulnerability to endoplasmic reticulum stress by an aberrant spliced form of presenilin 2. *J Biol Chem* 276:2108-2114, 2001
2. Katayama T, Imaizumi K, Honda A, Yoneda T, Kudo T et al: Disturbed activation of endoplasmic reticulum stress transducers by familial Alzheimer's disease-linked presenilin-1 mutations. *J Biol Chem* 276:43446-43454, 2001
3. Yasuda Y, Kudo T, Katayama T, Imaizumi K et al: FAD-linked presenilin-1 mutants impede translation regulation under ER stress. *Biochem Biophys Res Commun* 296:313-318, 2002
4. Manabe T, Katayama T, Sato N, Kudo T et al: The cytosolic inclusion bodies that consist of splice variants that lack exon 5 of the presenilin-2 gene differ obviously from Hirano bodies observed in the brain from sporadic cases of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 328:198-200, 2002
5. Okochi M, Steiner H, Fukumori A, Tanii H, Tomita T, Tanaka T, Iwatsubo T, Kudo T et al: Presenilins mediate a dual intramembranous  $\gamma$ -secretase cleavage

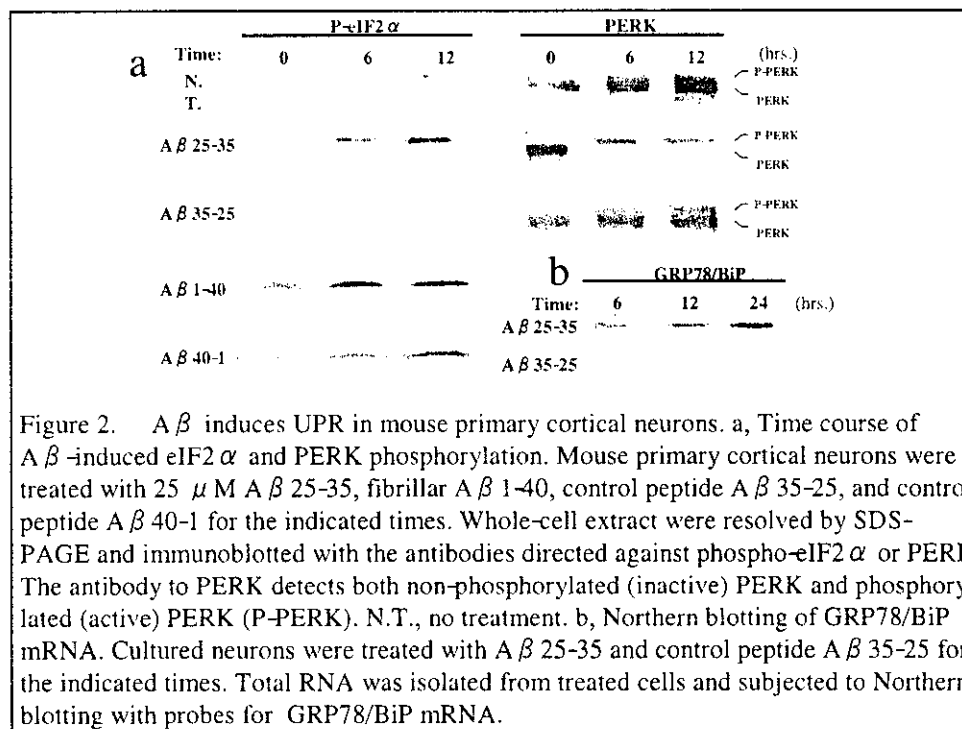
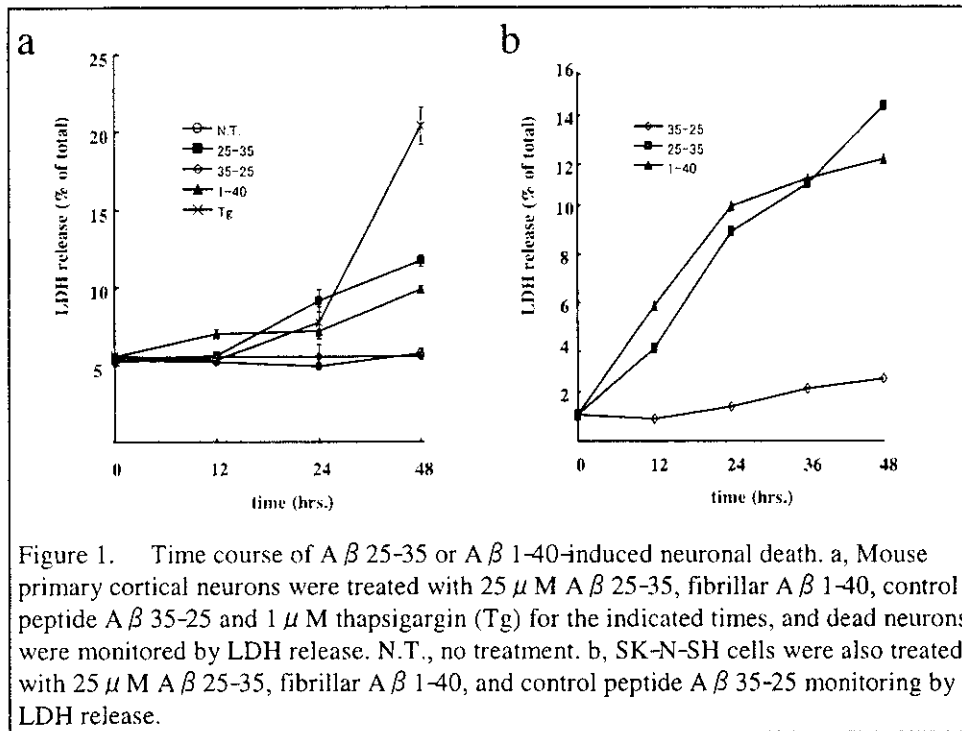
of Notch-1. *EMBO J* 21:5408-5416, 2002

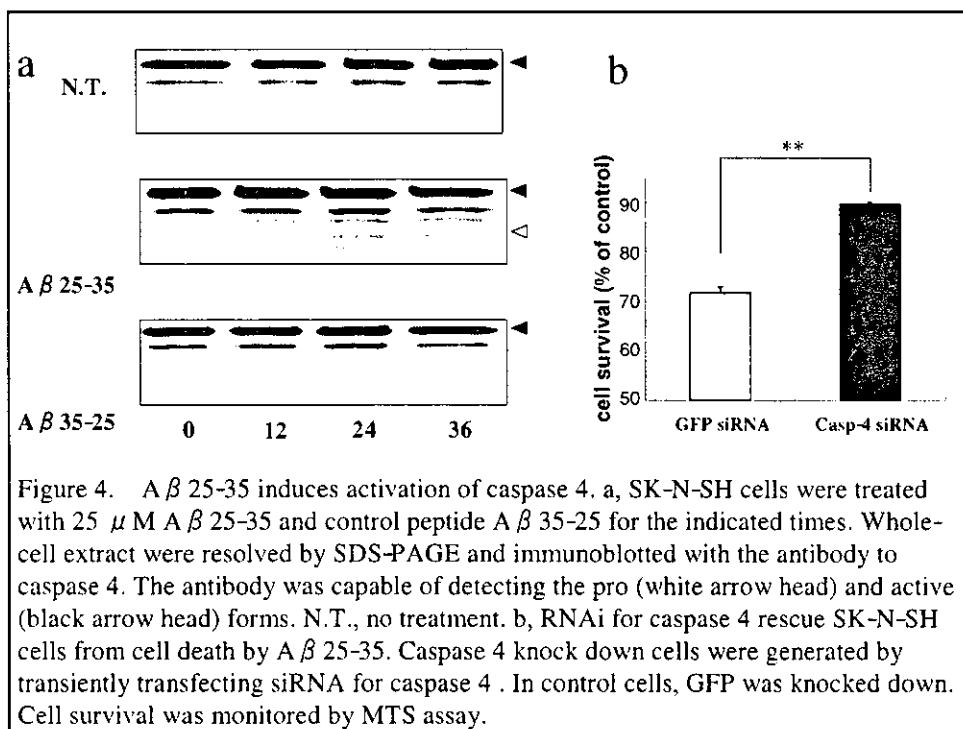
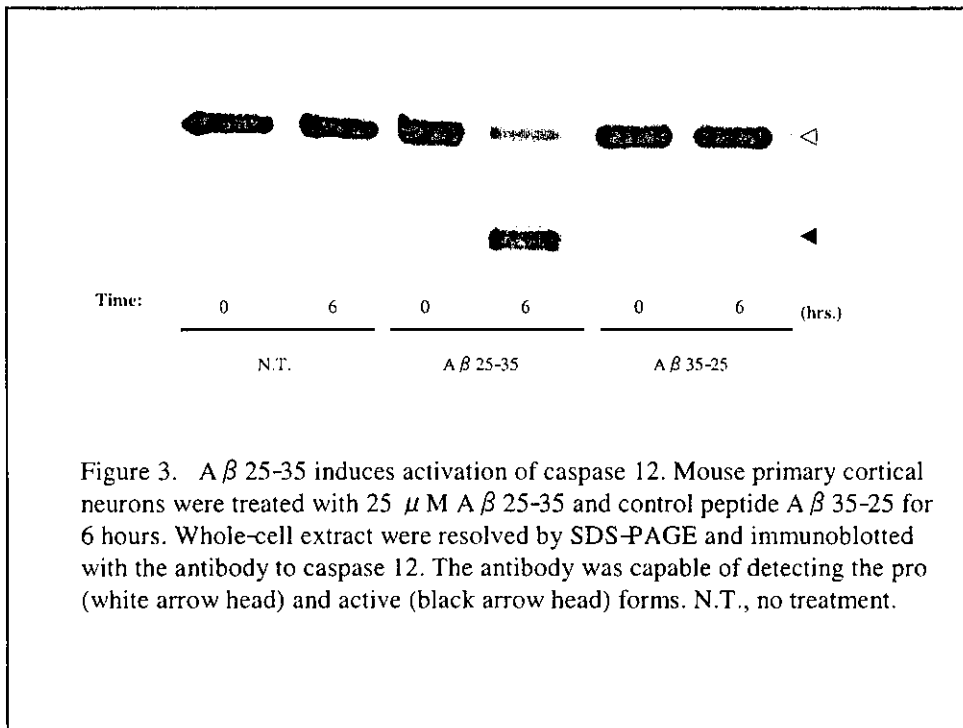
学会発表

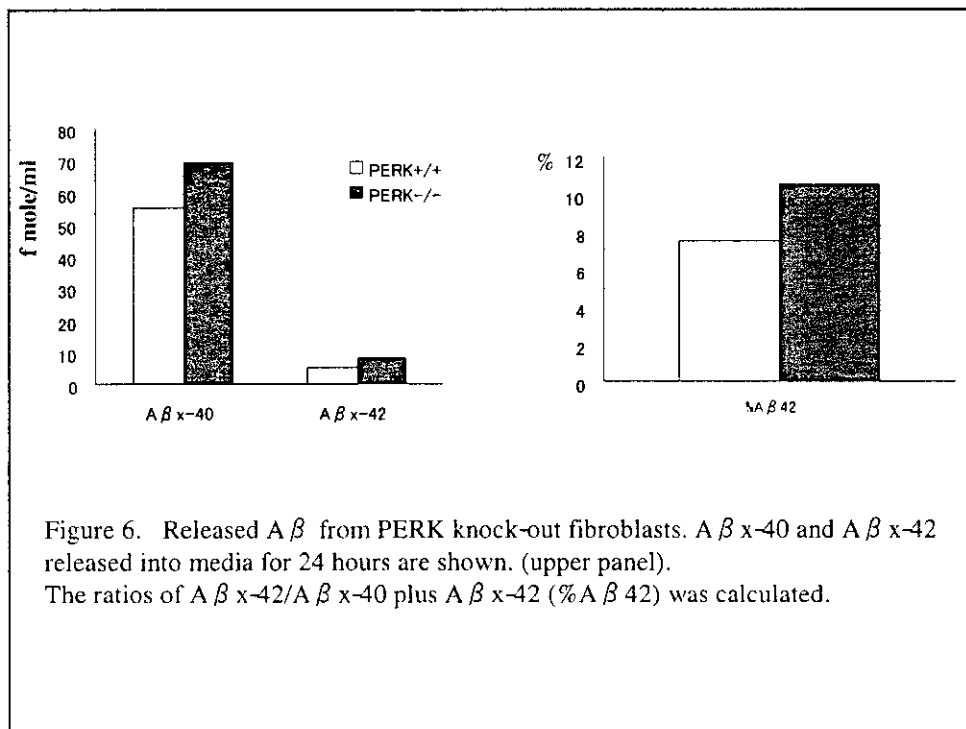
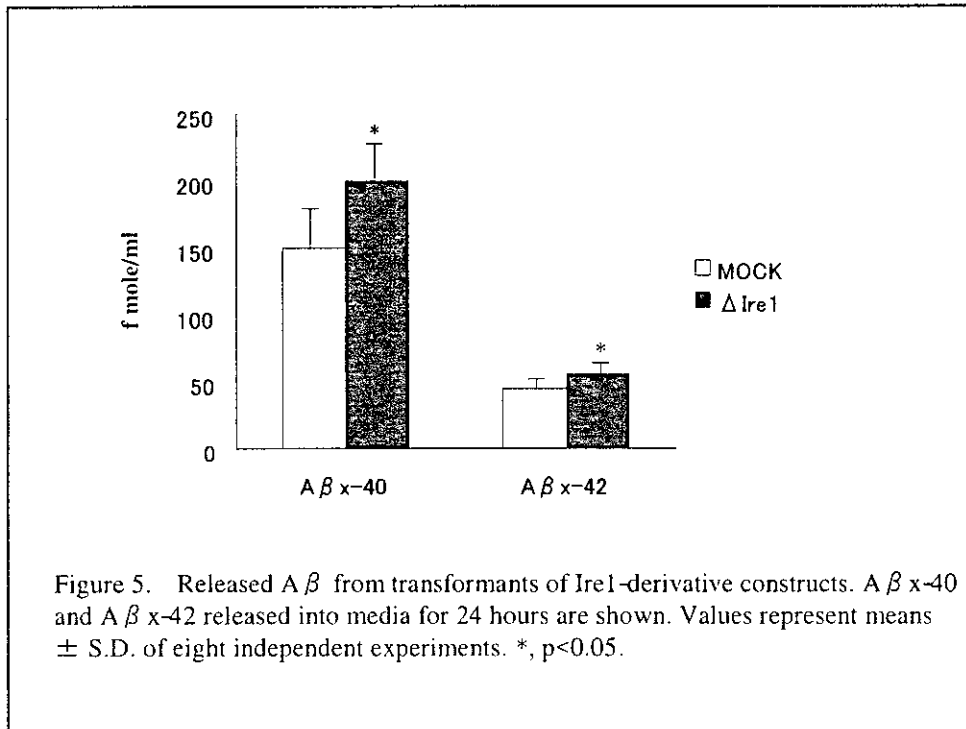
1. Takashi Kudo, Taiichi Katayama, Kazunori Imaizumi, Takeshi Tabira, Masaya Tohyama, Masatoshi Take-da: Endoplasmic reticulum stress and beta-amyloid production. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders 24 July, 2002 Stockholm

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし









分担研究報告書

アルツハイマー病脳における神経細胞死に関する研究

分担研究者 秋山 治彦 (財) 東京都医学研究機構 副参事研究員  
東京都精神医学総合研究所

**研究要旨** 脳病理標本において従来の方法で観察可能な A $\beta$  沈着と神経細胞変性との明らかな空間的關係は、これまでのところ、示されていない。そこで、A $\beta$  の産生や分泌、脳からの除去といった A $\beta$  代謝を考慮することで、病理組織切片上で直接見ることができない可溶性細胞外 A $\beta$  濃度の上昇部位を推定し、その部位において、細胞死に関連すると考えられている神経細胞の表現型変化を調べた。多数の抗体を使用し、他の急性病変を有する標本を陽性対照として用いながら検討を行ったが、細胞外 A $\beta$  濃度上昇が示唆される部位において、虚血や低酸素症などに典型的に見られる既知の急性細胞死に伴う蛋白発現の亢進を示す所見は得られなかった。また、神経細胞内に出現する A $\beta$  42C 末端免疫活性を電子顕微鏡にて検討したが、神経原線維変化以外の明瞭な細胞内構造への局在を明らかにすることはできなかった。アルツハイマー病脳における神経細胞死は、既知の細胞死プロセスとは異なる機序によって生じている可能性があり、今後さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

アルツハイマー病脳における神経細胞死がどのようなプロセスをとるのかを解明し、アルツハイマー病の病理機序における A $\beta$  異常の位置づけを明らかにする。A $\beta$  がどのような機序で神経細胞変性を引き起こすのかはアルツハイマー病治療戦略の根幹となる問題であるが、いまだに明らかな解答が得られていない。その理由のひとつとして、従来の病理学的研究では、顕微鏡下で観察可能な、老人斑として細胞外に沈着した A $\beta$  のみを対象に検討されてきたことを挙げることができる。そこで A $\beta$  の産生や分泌、脳からの除去までの A $\beta$  代謝 (図 1) を考慮して、A $\beta$  と神経細胞変性との関係を再検討する。具体的にはアルツハイマー病患者剖検脳組織標本を用いて、神経細胞内に出現する A $\beta$  42C 末端免疫活性の出現様式ならびにタウ異常蓄積との関連、ならびに病理組織切片上では本来観察できない可溶性細胞外 A $\beta$  濃度を反映すると考えられる指標をもとに推測した細胞外 A $\beta$  濃度上昇と神経細胞の表現型変化との関係などを明らかにする。

B. 研究方法

剖検に際して海馬を含む側頭葉内側下面その他各部位の脳皮質を小ブロックとして切り出し、短時間パラフォルムアルデヒド固定を行った後、凍結マイクロトームで 30 $\mu$  厚の浮遊切

片を作製した。目的とする様々な蛋白質やそのフラグメントに対する一次抗体を使用し、ABC 法による免疫組織化学染色を行った。また、標本の一部はグルタルアルデヒドで再固定の後樹脂包埋を行い、超薄切片を作成してイムノゴールドを用いた後包埋法による免疫電顕観察を行った。

剖検脳において病理組織学的に観察しうる不溶性沈着を形成する以前の、可溶性 A $\beta$  の脳組織内濃度上昇は、グリア細胞内への A $\beta$  蓄積、毛細血管への A $\beta$  蓄積 (毛細血管型のアミロイドアンギオパチー) など複数の間接的な指標をもとに推定した。そして、それらの部位において、様々な細胞死プロセスやストレス負荷に伴い生じるとされる神経細胞の表現型変化などを、免疫組織化学的に検討した。神経細胞死に伴う表現型変化を検出するに当たっての陽性コントロールとして、死亡前に虚血や低酸素症、痙攣などを合併した症例を用いた。

(倫理面での配慮)

本分担研究ではヒトゲノム遺伝子解析研究を計画・実施しなかった。しかしヒト剖検脳材料の病理学的・免疫化学的解析にあたっては、厚生労働省によるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日) に準じ、本研究に必要な病歴データを抽出・記載した後に東京都精神医学総合研究所個人情報管理者による匿名化を行うとともに、同研究所倫

理委員会の承認を得た上で使用した。

### C. 研究結果

ヒト剖検脳では神経細胞内 A $\beta$  42C 末端免疫活性は、少数の海馬錐体細胞の細胞質、および神経原線維変化に一致して認められた。タウ蛋白質との二重ラベル法による検討では、細胞質に顆粒状に認められる A $\beta$  42C 末端は、多くの場合、タウ蛋白質の異常蓄積と一致して出現していたが、一部の神経細胞ではどちらか片方だけが検出され、タウ異常とは別に生じる変化であることが示唆された。神経原線維変化やピック球などのタウ異常構造にしばしば A $\beta$  42C 末端が認められるのは、神経細胞内に生じたそれら線維性異常構造の上に A $\beta$  42C 末端免疫活性を有するフラグメントが二次的に沈着するためであろうと推察された。細胞質が顆粒状に A $\beta$  42C 末端陽性を示す細胞は、アルツハイマー病脳においても少数しか認められなかったが、その一方で、神経原線維型痴呆、ピック病など他の疾患の脳においても少数観察された。免疫電顕では神経原線維変化に一致した A $\beta$  42C 末端が確認されたが (図 2)、神経原線維変化が存在しない神経細胞質では非特異的なバックグラウンドを明らかに上回るだけの強い染色は得られなかった (図 3)。

次に、脳組織内の可溶性 A $\beta$  濃度が高いと推定される部位における神経細胞の表現型の変化を検討した。A $\beta$  濃度が高いことが示唆された領域は海馬や大脳皮質に散在性に存在し (図 4)、症例ごとに出現頻度や部位が異なっていた。従来の研究で細胞死との関連が指摘されている c-Fos, HSP72, COX-2, PGE2 受容体の EP3 と EP4, iNOS, nitrotyrosine, cyclin D1 などの分子を免疫組織化学によって検出した。まず虚血などの陽性コントロール病変を用いて、剖検脳組織標本でこれらの分子が免疫組織化学的に検出しうることを確認した。COX-2 やその下流のプロセスを形成する EP3, EP4, iNOS がいくつかの急性病変で並行して発現亢進しているのが見出された (図 5)。次いで、近接切片の A $\beta$  染色において細胞外高 A $\beta$  濃度が推定された部位において、これら分子に対する免疫組織化学染色を行ったが、いずれも明らかな発現亢進は認められなかった。

### D. 考察

アルツハイマー病脳で生じている神経細胞死の機序を示唆する実験的研究は多数なされているが、いずれの病態モデルについても、ヒ

ト脳において A $\beta$  がその機序を実際に引き起こしているかどうかは明らかにされていない。A $\beta$  異常が神経細胞に障害をおよぼす機序を示したとする研究は、これまでのところすべて培養細胞等を用いたものか、あるいは実際の剖検脳における証拠が呈示されている場合でもそれがきわめて不十分であるかのどちらかである。このような状況で、本研究の結果はふた通りの解釈が可能である。ひとつは、細胞外の可溶性 A $\beta$  濃度上昇が神経細胞死に直結しない、という結論である。そしてもうひとつは、アルツハイマー病において A $\beta$  異常から神経細胞の変性に至るメカニズムが、従来から指摘され本研究で検討された細胞死の機序とは異なったものである、というものである。一枚の剖検脳組織切片において、海馬から海馬支脚にかけて存在する錐体細胞は多くても 2,000~3,000 個の範囲である。最も進行の早い症例でも海馬錐体細胞が完全に消失するには発症から 5 年以上はかかると考えられるので、一日あたりの細胞死に至る錐体細胞数は多くて 1~2 個/切片、大多数の症例ではそれ以下である。細胞死に先行する表現型変化が仮に 3 日間にわたって持続するとして、その変化が検出される海馬錐体細胞は、切片全体を見渡しても 3~5 個以下という計算になる。アルツハイマー病脳における神経細胞死の機序を解明するには、このような視点からの再検討が必要であると思われる。

### E. 結論

アルツハイマー病脳における神経細胞死は、虚血や低酸素症などに典型的に見られる既知の急性の細胞死とは異なる機序による可能性が高い。神経細胞質の細顆粒状 A $\beta$  42C 末端染色は、その未知の神経細胞変性メカニズムへの切り口になると思われる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Tsuchiya K, Iritani S, Ishiguro K, Yagishita S, Oda T, Odawara T, Iseki E, Different immunoreactivities of the microtubule-binding region of tau and its molecular basis in brains from Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration, *Acta Neuropathol* (in press).
2. Arai T, Nonaka T, Hasegawa M, Akiyama H, Yoshida M, Hashizume Y, Tsuchiya K, Oda T, Ikeda K, Neuronal and glial inclusions in frontotemporal dementia with or without

- motor neuron disease are immunopositive for p62. *Neurosci Lett* (in press).
3. Tsuchiya K, Takahashi M, Shiotsu H, Akiyama H, Haga C, Watabiki S, Taki K, Nakano I, Ikeda K, Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with circumscribed temporal atrophy: A report of an autopsy case without dentia and with ubiquitinated intraneuronal inclusions, *Neuropathol* 22:308-316, 2002.
  4. Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Ueno H, Tsuchiya K, Kosaka K, Morphometrical reappraisal of motor neuron system of Pick's disease and amyotrophic lateral sclerosis with dementia *Acta Neuropathol* 104:21-28, 2002
  5. Togo T, Akiyama H, Iseki E, Kondo H, Ikeda K, Kato M, Oda T, Tsuchiya K, Kosaka K, Occurrence of T cells in the brain of Alzheimer's disease and other neurological diseases, *J Neuroimmunol* 124:83-92, 2002
  6. Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Tsuchiya K, Pick-body-like inclusions in corticobasal degeneration differ from Pick bodies in Pick's disease, *Acta Neuropathol* 103:115-118, 2002
2. 学会発表 (筆頭演者のみ)
1. Akiyama H, Kondo H, Schwab C, McGeer PL, Arai T, Ikeda K, Immunohistochemical localization of Bri precursor protein (BriPP) in postmortem human brain tissues, 7th European Congress of Neuropathology, July 13-16, 2002 in Helsinki, Finland
  2. Akiyama H, Kondo H, Arai T, Haga C, Izumiyama Y, Ikeda K, Expression of cyclooxygenase-2 and c-Fos in the postmortem brain tissues - no association with presumed immunohistochemical indication of elevated extracellular Abeta concentration, The 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, July 21-25, 2002, Stockholm, Sweden
  3. 秋山治彦, 脳の炎症と神経細胞, 第30回臨床神経病理懇話会, 11月23-24日, 2002, 金沢
  4. 秋山治彦, アルツハイマーの画像診断「病理の立場から」アルツハイマーにおける炎症の役割, 第3回脳神経核医学研究会, 11月6日, 2002, 神戸
  5. 秋山治彦, 近藤ひろみ, 新井哲明, 池田研二, 内門大丈, 井上学, 勝見幸則, 福山秀直, ラット脳における末梢型ベンゾジアゼピン受容体陽性細胞, 第21回日本痴呆学会, 10月3-4日, 2002, 大阪
  6. 秋山治彦, ヒト剖検脳組織標本における c-Fos/Fos 関連抗原の検出について, 第43回日本神経学会, 5月29-31日, 2002, 札幌
  7. 秋山治彦, 近藤ひろみ, 羽賀千恵, 泉山洋子, 新井哲明, 池田研二, 井関榮三, 加藤雅紀, 織田辰郎, 入谷修司, 土谷邦秋, 剖検脳組織標本におけるシクロオキシゲナーゼ(COX)-2と c-Fos 蛋白質の免疫組織化学, 第43回日本神経病理学会, 5月15-17日, 2002, 東京

図 1

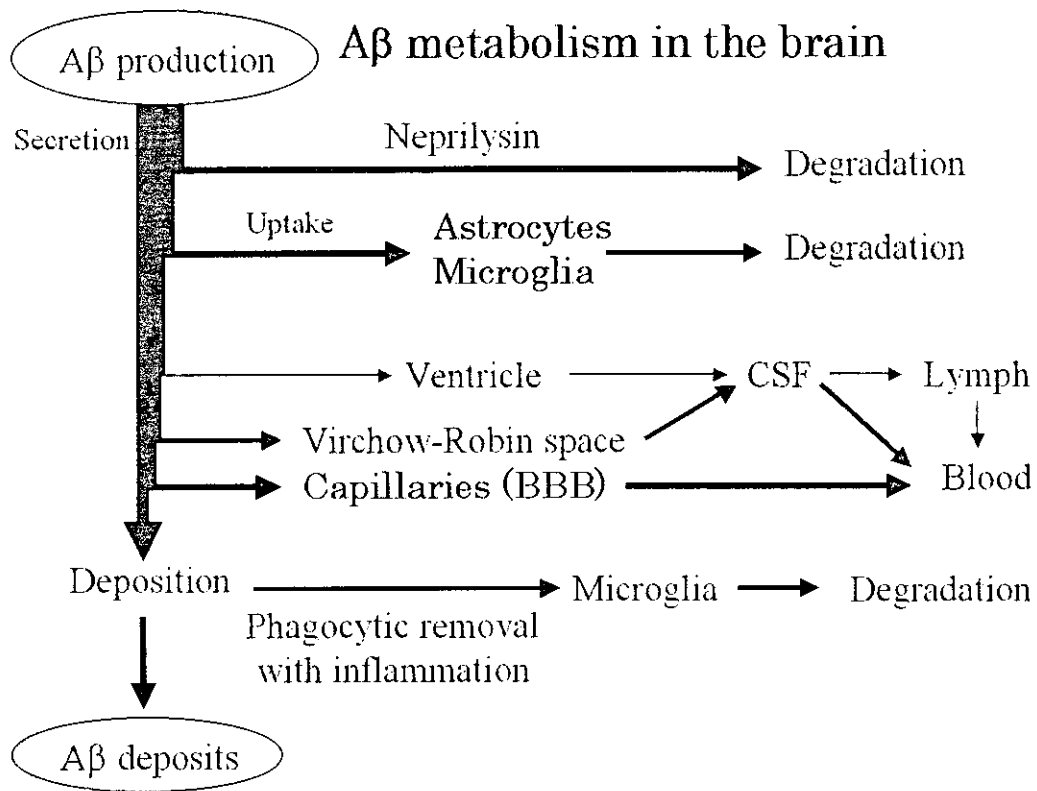


図 1 の説明

Aβが産生・分泌されAβ沈着を形成するまでの過程で想定される除去経路を示す。産生・分泌が過剰となって分解・排出を上回るとその部位における蓄積が生じる。それを示す間接的所見としては、astrocyteやmicroglia内へのAβの顆粒状蓄積、動脈壁・毛細血管壁への沈着（アミロイドアングリオパチー）などが考えられる。

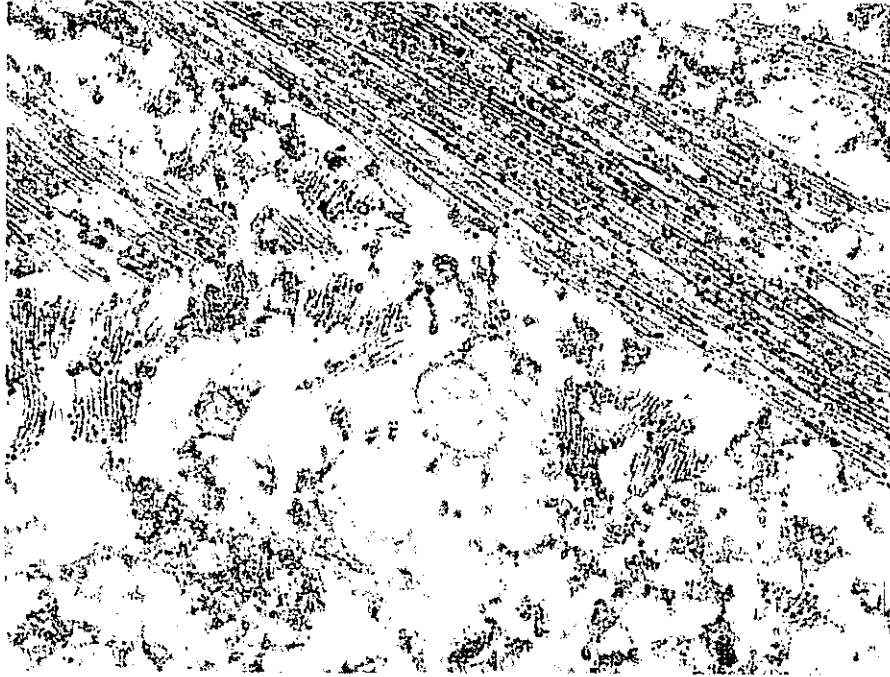


図2 Aβ1-42C末端特異抗体による免疫電子顕微鏡写真(金コロイド法). 細胞内神経原線維変化が陽性を示している. 写真中央に認められるmultivesicular bodyは陰性である.

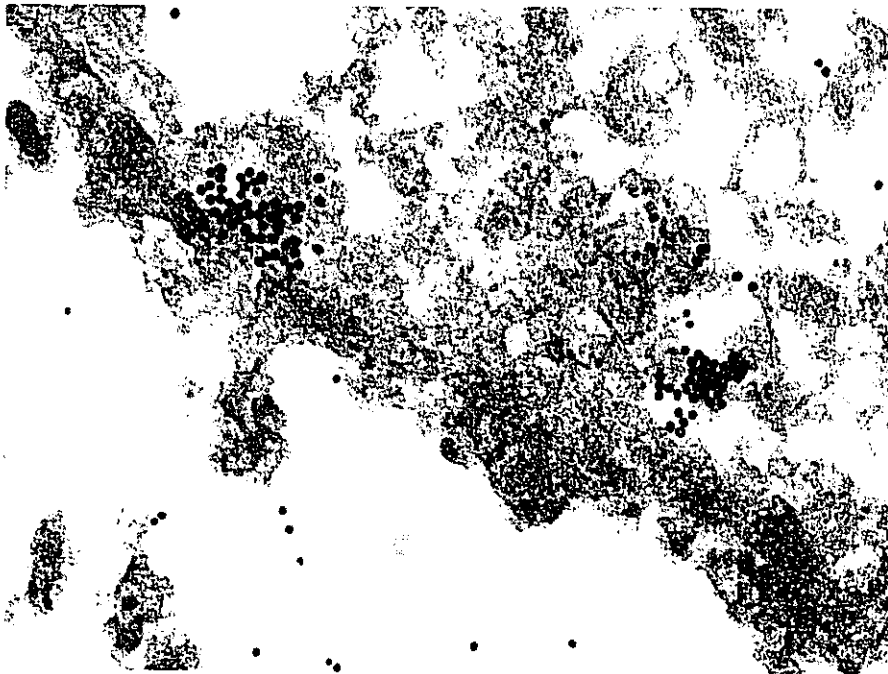


図3 神経原線維変化以外には, 明らかなAβ1-42C末端抗体陽性細胞内小器官・構造は見いだせなかった. 多数の神経細胞を観察した中で数個に, 有意と思われる金粒子(免疫陽性部分)の集簇が認められたが, 対応する小器官・構造の同定はできなかった.

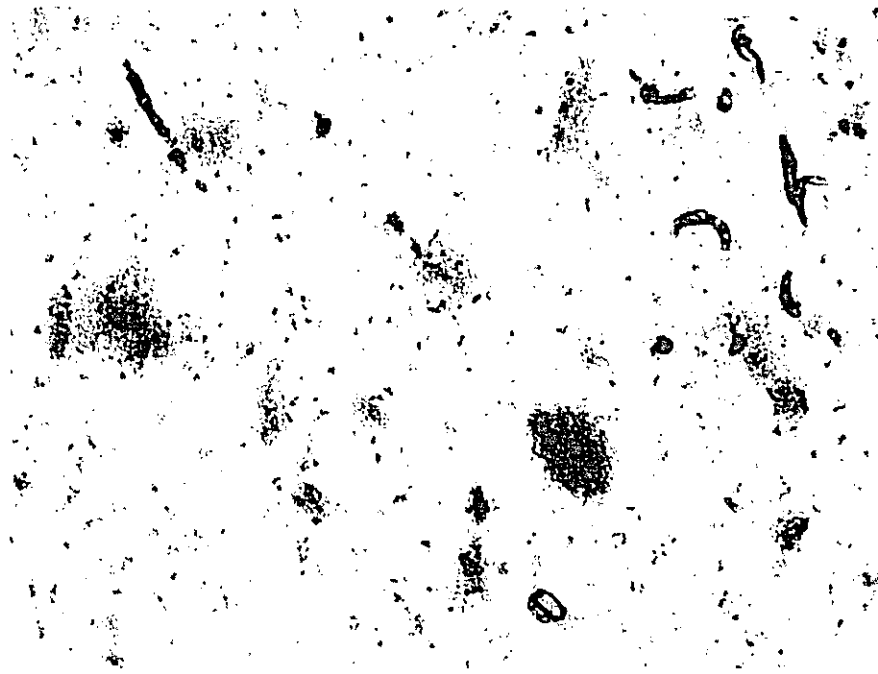


図4 Aβ免疫組織化学染色(アルツハイマー病側頭葉皮質). いわゆるAβ沈着は比較的少なく, 毛細血管へのAβ沈着やグリア細胞内Aβ顆粒が多発して, この部位における細胞外Aβ濃度の上昇を示唆している.

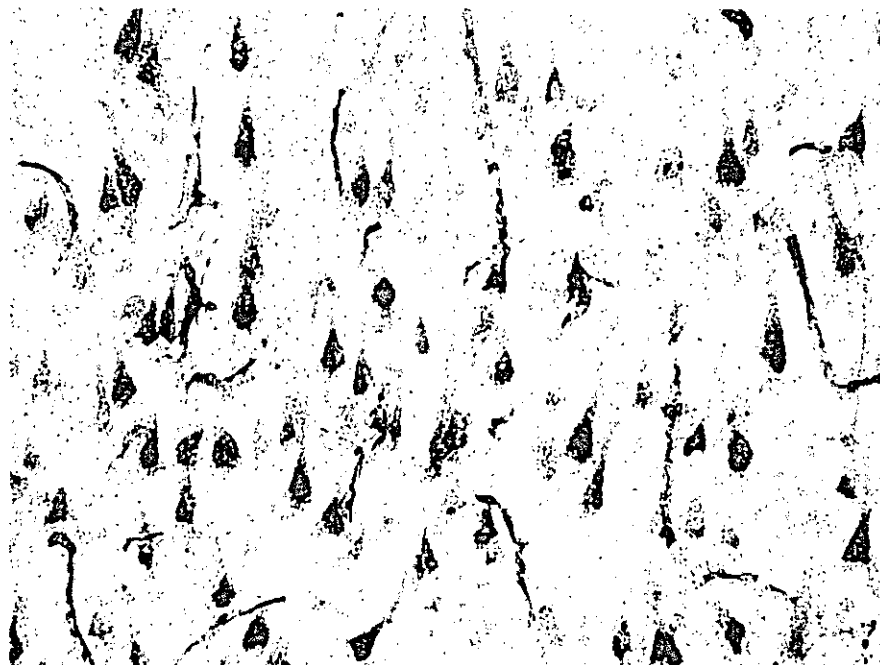


図5 iNOS染色. 死亡前9時間に一度心肺停止をきたして蘇生を受けたアルツハイマー病例の側頭葉皮質. 多数の錐体細胞がiNOS陽性を示している. 細胞外Aβ濃度の上昇を示唆する所見がある部位において, このようなiNOS発現亢進は認められなかった.

研究成果の刊行に関する一覧表(H14)

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tabira T, Chui DH, Nakayama H, Kuroda S, Shibuya M	Alzheimer's disease with spastic paresis and cotton wool type plaques.	J. Neurosci. Res.	70	367-372	2002
Tanahashi H, Asada T, Tabira T	c954C->T polymorphism in the Fe65L2 gene is associated with early-onset Alzheimer's disease.	Ann. Neurol.	52	52691-93	2002
Tanahashi H, Tabira T	Characterization of an amyloid precursor protein-binding protein Fe65L2 and its novel isoforms lacking phosphotyrosine-interaction domains.	Biochem J.	367 (Pt3)	687-695	2002
Tabira T, Chui DH, Kuroda S	Significance of intracellular Aβ42 accumulation in Alzheimer's disease.	Front. Biosci.	7	44-49	2002
Takeda K, Araki W, Akiyama H, Tabira T	N-terminally truncated A5-40/42 production is increased from caspase-cleaved form of APP.				(submitted)
Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H	Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease.	Biochem Biophys Res Commun	293	1485-88	2002
Koide T, Nakajima T, Makifuchi T, Fukuhara N	Systemic mastocytosis and recurrent anaphylactic shock.	Lancet	369	2084	2002
Toyooka K, Iritani S, Makifuchi T et al	Selective reduction of a PDZ protein, SAP-97, in the prefrontal cortex of patients with chronic schizophrenia.	J Neurochem	83	797-806	2002
Koide T, Ohtake H, Nakajima T, Fukukawa H, Sakai K, Kamei H, Makifuchi T, Fukuhara N	A patient with dementia with Lewy bodies and codon 232 mutation of PRNP.	Neurology	59	1619-21	2002
Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi I, Makichichi T, Kitamoto T, Yamada M	Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1-type prion protein and plaques.	Neurology	60	514-517	2003

Yasuda Y, Kudo T, Katayama T, Imaizumi K, Yatera M, Okochi M, Yamamori H, Matsumoto N, Kida T, Fukumori A, Okumura M, Tohyama M, Takeda M	FAD-linked presenilin-1 mutants impede translation regulation under ER stress.	Biochem Biophys Res Commun.	296	313-318	2002
Manabe T, Katayama T, Sato N, Kudo T, Matsuzaki S, Imaizumi K, Tohyama M.	The cytosolic inclusion bodies that consist of splice variants that lack exon 5 of the presenilin-2 gene differ obviously from Hirano bodies observed in the brain from sporadic cases of Alzheimer's disease patients.	Neurosci Lett.	328	198-200	2002
Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Tsuchiya K, Iritani S, Ishiguro K, Yagishita S, Oda T, Odawara T, Iseki E	Different immunoreactivities of the microtubule-binding region of tau and its molecular basis in brains from Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration.	Acta Neuropathol			(in press)
Arai T, Nonaka T, Hasegawa M, Akiyama H, Yoshida M, Hashizume Y, Tsuchiya K, Oda T, Ikeda K	Neuronal and glial inclusions in frontotemporal dementia with or without motor neuron disease are immunopositive for p62.	Neurosci Lett			(in press)
Tsuchiya K, Takahashi M, Shiotsu H, Akiyama H, Haga C, Watabiki S, Taki K, Nakano I, Ikeda K	Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with circumscribed temporal atrophy: A report of an autopsy case without dementia and with ubiquitinated intraneuronal inclusions.	Neuropathol	22	308-316	2002
Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Ueno H, Tsuchiya K, Kosaka K	Morphometrical reappraisal of motor neuron system of Pick's disease and amyotrophic lateral sclerosis with dementia.	Acta Neuropathol	104	21-28	2002
Togo T, Akiyama H, Iseki E, Kondo H, Ikeda K, Kato M, Oda T, Tsuchiya K, Kosaka K	Occurrence of T cells in the brain of Alzheimer's disease and other neurological diseases.	J Neuroimmunol	124	83-92	2002
Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Tsuchiya K	Pick-body-like inclusions in corticobasal degeneration differ from Pick bodies in Pick's disease.	Acta Neuropathol	103	115-118	2002