

20030201

厚生科学研究研究費補助金
長寿科学総合研究事業

脳アミロイド画像法による
アルツハイマー病の早期診断と予防医学

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 荒井 啓行

平成 16(2004)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

脳アミロイド画像法によるアルツハイマー病の早期診断と予防医学 荒井 啓行	----- 1
---	---------

II. 分担研究報告

脳アミロイド画像法によるアルツハイマー病の早期診断と予防医学 澤田 徹	----- 7
--	---------

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 10
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 別添
-----------------	----------

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学研究事業）

総括研究報告

脳アミロイド画像法によるアルツハイマー病の早期診断と予防医学

主任研究者 荒井 啓行

東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学講座 教授

アルツハイマー病を克服するとは、この疾患を予防することである。アミロイドの蓄積がある限界に達し、病理学的に完成してから発症してくることを考えると、発症してからの治療に大きな期待は寄せられない。アルツハイマー病老人斑を特異的に認識し、脳血液関門を通過しかつ末梢静脈から投与可能な低分子有機化合物を見出した。人での臨床応用を準備中である。

分担研究者：澤田 徹 BF 研究所研究所長

A. 研究目的

現在我が国における痴呆性老人は約150万人と言われ、その約40%がアルツハイマー病、他の40%が血管性痴呆、残りの20%にレビー小体を伴う痴呆や前頭側頭型痴呆など種々の痴呆性疾患が含まれる。アルツハイマー病においては、アセチルコリン仮説に基づくアセチルコリン分解阻害薬、アセチルコリン受容体アゴニスト、或いは神経細胞保護薬などが開発され、今後はさらにより根本的な作用機序を有するアミロイド生成阻害薬、アミロイド重合阻害剤、タウ蛋白リン酸化酵素阻害剤なども開発されようとしている。現在までに最も経験が積み重ねられ効果が期待できるのが、アセチルコリン分解阻害

薬である Donepezil である。Donepezil は軽症から中等症のアルツハイマー病に適応を有し、実際には MMSE で 20 点前後の患者さんが最も認知機能検査での得点で改善が期待できる。「Donepezil を服用してから何か違う。」「飽きないで草むしりや家の掃除に集中できるようになった。」など患者の家族の喜ぶ声を耳にすることもしばしばある。ところが、半年、1年と経つうちに次第に効果が減弱しベースラインレベルに戻ってしまう。一瞬ポーと火が燈ったように感じられるのである。この現象は後述するようにアセチルコリン合成酵素の発現を強化する加味温胆湯（かみうんたんとう）治療においても同様に経験される。なぜ、アセチルコリン療法の効果の減弱がこのように早いのかは分からないが、この治療法がアルツハイマー病変に侵

されずに残っている神経細胞を効率よく機能させる症状改善薬であるとの関連があることは容易に想像できる。図1に示すように、70歳から物忘れが目立つようになり5年ほどは日常生活が自立していたが、75歳時には問題行動が出現しアルツハイマー病との診断を受けた患者を想定すると、この患者では、アミロイドの脳への蓄積が始まったのは50歳前後、神経原繊維変化とそれによる神経細胞死が始まったのが60-65歳前後と予想されるのである。年齢には多少の前後はあるにしても、アルツハイマー病では潜伏期間（この言い方が適切かどうかはわからないが）が実は20年もあることをまず認識しなければならない。その20年の間、アミロイドの毒性やタウの過剰リン酸化による神経細胞死が生じて、脳は恐らくその活発な代償機能によって一見何事もなかったように見える。しかし現実には、物忘れが始まり数年の「軽度認知機能障害期」を経て、アルツハイマー病としての病理像が完成した非代償期段階になってから発症し、その時点から始めて治療が開始されている。これでは余りに遅すぎることは明白である。アミロイド沈着がその後のすべてのイベントを引き起こしていることを考えると、以下の3点を真剣に解決すべきである。①アミロイド沈着を促進する危険因子を遺伝子レベルあるいは生活習慣レベルで徹底的に検索する；②アミロイドが沈着したことを示す画像診断法を開発する；③沈着したアミロイドを除去あるいは生成阻害するような薬物の開発を急ぐ。特に、②と③は車の両輪のごとく同時に進行させる必要がある。また、③の薬物は国民のニ

ーズとしては治療よりも予防にあると思われるので、安全性の保障が最も重要視されてくる。従って、生薬や普段から日常的に摂取しているものなどが候補に上げられよう。痴呆は治療すべき対象ではなく、予防すべき対象なのである。現在の医療保健制度の枠組では、病気という診断がなされてから治療が始められるのが原則であり、痴呆の克服のためには新たな医療の枠組が必要であろう。アルツハイマー病の臨床診断基準としてもっとも広く使用されているNINCDS-ADRDAやDSM-IVの診断基準では、アルツハイマー病の診断には記憶障害のみならず、失語・失行なども見られ、複数の脳領域で高次機能が障害された結果として、以前の日常生活機能レベルからダウンし自立した生活が維持できないこととされている。従って、①記憶障害は明らかであるが、その他の認知機能は正常で日常生活に大きな影響が及んでいない場合、或いは②軽度の記憶力低下、言語機能低下、視空間機能低下、注意分割機能低下など複数の高次機能障害があるが、その総和としての機能低下が痴呆といえるレベルにまで達していない場合は、操作診断上はアルツハイマー病とは言えないこととなる。このように、正常とも言い難いが、一方痴呆とすることもためられるようなグレイゾーンに対して、主としてヨーロッパの研究者はAge-associated memory impairment や Age-associated cognitive decline などと呼び、正常加齢現象の行きつく先として認知機能低下が（ある程度は）起こりうると考えてきた。これに対して Petersen らを始めとする米国グループは、上記のような知

的グレイゾーンに対して、Mild cognitive impairment (MCI; 軽度認知機能障害) という概念を提唱し、認知機能低下は加齢のみでは説明されず、病的状態であると考えた。従って、MCI は症状は軽度であっても、将来痴呆へと進行する可能性のある前駆段階と考えた。Petersen らによれば健忘型 MCI とは、①本人または家族から年齢や教育歴では説明されない記憶障害の訴えがあり、客観的な検査でそれが証明される。②記憶以外の全般的な認知機能は概ね保持されており、日常生活機能に支障を来していないので痴呆の診断基準を満たさないとされている。米国神経学会からの EBM として、①MMSE を用いて広く MCI をスクリーニングすることが可能であること；②痴呆へと進行する危険性が高いので、慎重な Follow-up が必要である；③MCI から AD への Conversion を如何に抑制するかということを指標に臨床治験が進行中であることが報告されている。一方、Karolinska 研究所の Wahlund らは、アルツハイマー病に対する薬物治療が一般臨床の場に登場し、またいくつもの治療薬が今後開発されていく中で、現在の診断基準を踏まえつつアルツハイマー病での特異的な病理変化を反映するような Biomarker を診断項目に盛り込むことでアルツハイマー病の診断精度を一層上げていく必要性を述べている。特に現在の診断基準では早期診断に難点があり、何らかの補助診断法を取り入れていくべきであると指摘している。そのような予測因子研究として、MCI 患者における機能画像法を用いた後部帯状回の血流・代謝の低下、定量 MRI 画像法を用いた内側側頭葉の萎縮、

脳脊髄液タウ蛋白定量などが試みられているが、アミロイドカスケード仮説によると、病理学的にはアミロイド-β 蛋白 (Aβ) の沈着が上流側に位置し、神経原繊維変化と神経細胞死はその下流側にくる時系列が考えられている。これを実際の臨床と重ね合わせてみるとどうなるであろうか？臨床的に痴呆の最初期段階である MCI ですでに CSF/phospho-tau と CSF-tau の両者が上昇していることは、この段階で少なくとも一部の脳領域においては神経原繊維変化と神経細胞死が広範に生じている結果と考えざるを得ない。Massachusetts 総合病院の Hyman らの研究グループは、死亡前の認知機能が詳細に調べられている 20 例の剖検脳を用いて、その Entorhinal Cortex における病理所見を報告している。Entorhinal Cortex は、多くの連合野からの投射を受け海馬と密接に繊維連絡している記憶機能にとって重要な中継点である。彼らは、very early AD とされている 4 例（平均年齢 84 歳）では、1) 認知機能正常の高齢者（平均年齢 75 歳）10 例に比して、Entorhinal Cortex での全神経細胞数は約 70% にまで減少しており、特に Layer II では 60% にまで、また Layer IV では 40% にまで減少していた。2) 多数の神経原線維変化や老人斑の出現が見られ、その程度は十分に AD の病理診断基準を満たすものであった。3) 一方、認知機能正常の高齢者 10 例では、60 から 90 歳にいたるまで全神経細胞数に減少はなくその数は一定に保たれていたと報告している。この論文から読み取れることは、MCI

とは、正常高齢者とは一線を画し明らかにADへ向けてトリガーされた状態であること、および神経細胞の脱落があまりに高度であることより病理過程そのものはかなり以前からスタートしていたと考えざるを得ないということである。この臨床と病理像のGapを埋めるものとして、現在開発が急がれているのがアミロイド画像法である²⁷。アミロイド画像法は、Aβに結合する特異性の高いリガンドの放射性ラベル体を用い、脳に沈着しているAβを可視化しようとする試みである。この方法は、脳脊髄液診断に比較して、1) Aβ沈着というADの最初期病変を検出できる可能性がある；2) 非侵襲的であるため繰り返し検査し、経過を観察することができることや症状のない正常者を対象とすることも可能である；3) Aβ沈着は発症の20年以上前から始まっていることが指摘されており、今後予防医学の観点からもアミロイドワクチンなどの抗アミロイド療法と連動させることが可能である。などの優れた利点を有する。アミロイドリガンドは、Aβに強い結合性を有するばかりでなく、1) 脳血液関門をスムーズに通過する；2) Aβと結合しなかった非結合型は、すみやかに脳から血液に排除される；3) 生体毒性が低く催奇形性も認められない。という特性を備えていなければならない。

B. 研究方法

1. 外部委託にて候補化合物を合成し、アミロイドとの結合性をScreeningする。
2. 静注し、脳血液関門透過性を検討する。

3. APP mutationを持った遺伝子改変マウスモデルを用い、老人斑との反応性を検討する。
4. アルツハイマー病剖検脳をFormalin固定し、6μmの切片を免疫染色する。連続切片を候補化合物(蛍光を有する)で処理し、老人斑や神経原繊維変化を認識するか否かを検討する。
5. 急性毒性試験をマウスで実施する。

C. 研究結果

- 1) BF-168:いくつかの候補化合物の中から、選択されたものにベンゾキサゾール誘導体であるBF-168がある。BF-168は、Formalin固定したアルツハイマー病脳の免疫組織化学標本において、老人斑と神経原繊維変化の両方を認識した。
- 2) BF-168は、APP遺伝子改変マウスにおける老人斑Aβに結合した。
- 3) 末梢から静注されたBF-168は、脳に入り、InjectされたFibrillar Aβと結合した。F18ラベルされたBF-168はすみやかに(3.9% injected dose/gm at 2 min after injection)脳に入りすみやかに排泄された($t_{1/2}$ =24.7 min)。
- 4) BF-108以外にも、リード化合物となりうる複数系統の化合物を見出した。その中には、ADのもう一つの重要な神経病理所見である神経原繊維変化を認識する化合物も見出されている。

D. 考察

今後のアルツハイマー病の臨床は、動脈硬化の診断・治療に類似してくると思われる。蓄積されたアミロイドを画像化する方法は、ある特定の人がアルツハイマー病を発症するリスクを評価する上で重要である。これは、高血圧、糖尿病、高脂血症などにより動脈硬化が進み、脳梗塞が発症するリスクが高まるのと似ている。時系列的に「アミロイドが上流側、タウ・神経細胞死が下流側」と考えるとアミロイド沈着を検出することが、本来の早期診断であると考えられる。現在世界各国で開発が進められているA β 産生阻害剤やアミロイドワクチン療法と連動させることが重要で、アミロイド蓄積の診断、アミロイド蓄積を引き起こす危険因子の同定とあわせて、新しい痴呆臨床の形態を成すものと期待したい。

E. 結論

近い将来、アミロイド画像診断法として使用しうるリガンドとなる候補化合物を見出した。現在、ヒトでの臨床試験を準備中である。

F. 研究発表

1. Arai H, Matsui T, Maruyama M, Okamura N, Sasaki H. Classification of dementias. *Lancet* 361:1227-1228, 2003.
2. Kanda A, Matsui T, Ebihara S, Arai H, Sasaki H. Periventricular white matter lesions and sleep alternation in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51:432-433, 2003. Masaki T,

Matsushita S, Arai H, Takeda A, Itoyama Y, Mochizuki H, Kamakura K, Ohara S, Higuchi S: Association between polymorphism of BDNF gene and sporadic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 54: 276-277, 2003.

3. Seki T, Kurusu M, Haruko Tanji, Arai H, Sasaki H. Acupuncture and swallowing reflex in poststroke patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51:726-727, 2003.
4. Ohrai T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Sasaki H. ACE inhibitors and incidence of Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* in press, 2003.
5. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Arai H, DeBernardis J, Kerkman D. Differentiation between geriatric major depression and Alzheimer's disease with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231. *Am. J. Psychiatry* 160:376-379, 2003.
6. Okamura N, Maruyama M, Ebihara T, Arai H, Sasaki H. Aspiration pneumonia and insular hypoperfusion in patients with cerebrovascular disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* in press, 2003.
7. Clark CM, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, Morris JC, Farlow M, Quinn J, Kaye J, Knopman D, Arai H, Doody RS, DeCarli C, Leight S, Lee V.M-Y, Trojanowski JQ. Cerebrospinal fluid tau and β -amyloid: How well do these biomarkers reflect autopsy confirmed

- dementia diagnoses? Arch. Neurol. 60:1696-1702, 2003.
8. Itoh N, Ishiguro K, Arai H, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Kuzuhara S. Biochemical and ultrastructural study of neurofibrillary tangles in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 62:791-798, 2003.
 9. Matsui T, Arai H, Nakajo M, Maruyama M, Ebihara S, Sasaki H, Yoshida Y. Role of chronic sinusitis in cognitive functioning in the elderly. J. Am. Geriatr. Soc. 51:1818-1819, 2003.
 10. Kosaka Y, Satoh-Nakagawa T, Ohnri T, Yamaya M, Arai H, Sasaki H. Tube feeding in terminal care. Geriatrics and Gerontology International 2003;3:172-174.
 11. Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, Taguchi M, Inoue K, Akiba T, Arai H, Cyong J-C, Sasaki H. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine "Ba Wei Di Huang Wan" in the treatment of dementia. J. Am. Geriatr. Soc. in press, 2004
 12. Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Suzuki M, Shiomitsu T, Akatsu H, Yamamoto T, Staufenbiel M, Yanai K, Arai H, Sasaki H, Kudo Y, Sawada T. Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. J. Neuroscience. 24:2535-2541, 2004.
 13. Okamura N, Suemoto T, Shiomitsu T, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Sasaki H, Yanai K, Staufenbiel M, Kudo Y, Sawada T. A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse plaques in the brain. J. Mol. Neurosci. 2004, in press.
 14. Masahiro Maruyama, MD; Toshifumi Matsui, MD; Haruko Tanji, MD; Miyako Memoto, MD, Naoki Tomita, MD, Mari Ootsuki, BS, Hiroyuki Arai, MD, PhD; Hidetada Sasaki, MD, PhD. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in aging, stable and progressive mild cognitive impairment: Implications for two major pathways. Arch. Neurol. In press, 2004

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

脳アミロイド画像法によるアルツハイマー病の早期診断と予防医学

分担研究者 澤田 徹 ビーエフ研究所 研究所長

アルツハイマー病の早期診断を可能とするびまん性老人斑を含む老人斑、および神経原線維変化にそれぞれ選択的に結合するに結合する低分子有機化合物群を見いだした。現在化合物の標識およびヒトでの試験準備中である。

A. 研究目的

アルツハイマー病（AD）は死後脳の病理所見をもって確定診断されるのが現状であるが、本研究においてはこれをADがごく軽症のうちに、さらに遡って発症前に診断する技術を開発することを目的とする。

具体的には 1) AD において痴呆症状が顕性化する以前（10～20 年前）から脳内に蓄積することが確められている老人斑（アミロイドβ蛋白が主構成成分）に特異的選択的に結合し、2) 容易に血液-脳関門を透過する低分子有機化合物を見出し、3) これを標識して生体に投与後、PET または SPECT を用いてイメージング画像として取り込み、4) 老人斑の蓄積量の定量およびその空間的分布から AD を診断する。

1990 年代スウェーデンにおいて老齢地域住民を約 10 年間に渡って追跡した Kngusholmen Project の報告によれば、AD の前段階といわれる MCI（Mild Cognitive Impairment）をより早期に診断し、AD に進行するのを遅らせるだけで、患者 1 人当たり 5000US ドルを越える総医療費の節約ができることが報告されている（Acta Neurol. Scand. Suppl. 194-99, 2003）。

MCI の段階は病理学的にはすでに著明な老

人斑の蓄積がみられることが確められていることから、本研究で開発される技術では、MCI は無論のこと、その前段階をも診断が可能である。

本技術を応用することにより、発症前（少なくとも MCI）に AD 前段階であることを診断し、アリセプトなどの AD 治療薬の投与、およびリスクファクター（高血圧、肥満等）を軽減させることなどによって、AD の発症を遅らすことができたとすれば、厚生労働行政（特に介護費）に多大なる節約効果をもたらすことができるであろう。

B. 研究方法

- (1) アミロイドβ蛋白（老人斑の主構成成分）に特異的選択的に結合する化合物をスクリーニングする。
- (2) 血液-脳関門透過性をチェックする。
- (3) AD 患者剖検脳の薄切切片を用い染色性をチェックする。
- (4) 急性毒性をチェックする。
- (5) Binding 試験を実施する（Kd、Ki 値の算出）。
- (6) 標識化合物の合成。
- (7) 標識化合物を用いた動物試験の実施。

- (8) 医薬品製造指針に沿った試験の実施。
- (9) ヒトへの応用。

(倫理面への配慮)

- I. AD 患者剖検脳を薄切切片を用い低分子有機化合物の染色性を試験するに当たり、下記の手続きを行った。
 - (1) ビーエフ研究所における手続き
 - 1) ビーエフ研究所 倫理委員会規則に則り「アルツハイマー病診断用プローブの有効性に関する研究」を申請し承認を得た(平成11年7月16日、承認No. RS-99-02)。
 - 2) 人間を直接対象とした研究における倫理的配慮について
 - ① 研究の対象となる個人の人権の擁護
氏名他、個人が特定できる情報から個人は保護される。
 - ② 究の対象となる個人への利益と不利益
個人自身への利益および不利益は起こり得ないと考える。
 - ③ 研究の学術的・社会的貢献度
アルツハイマー病特異的マーカーを画像で描出できるようになれば、同病の確定診断、早期診断さらには発症前診断に大きな進歩をもたらすことは確実であり、その学術的・社会的貢献度は極めて高いと考えられる。
 - ④ 究の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法
病理解剖時に遺族に承諾を求める。
 - (2) アルツハイマー病剖検脳を薄切切片を提供していただいた 愛知県豊橋市野依町山中19-14 医療法人さわらび会 福祉村病院 (理事長 山本 孝之) 長寿医学研究所における手続き
 - 3) 医療法人さわらび会 福祉村病院 長寿医学研究所 倫理委員会規則に則り、「アルツ

ハイマー病患者剖検脳を用いた同病診断用プローブ候補化合物のマーカー選択性に関する研究」を申請し、承認を得た(平成11年7月9日、承認No. 020)。

- 4) 人間を直接対象とした研究における倫理的配慮について
 - ① 研究の対象となる個人の人権の擁護
氏名他、個人が特定できる情報から個人は保護される。
 - ② 究の対象となる個人への利益と不利益
個人自身への利益および不利益は起こり得ないと考える。
 - ③ 研究の学術的・社会的貢献度
アルツハイマー病特異的マーカーを画像で描出できるようになれば、同病の確定診断、早期診断さらには発症前診断に大きな進歩をもたらすことは確実であり、その学術的・社会的貢献度は極めて高いと考えられる。
 - ④ 研究の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法
病理解剖時に遺族に承諾を求める
- II. 実験動物に対する動物愛護上の配慮
 - (1) ビーエフ研究所実験動物福祉委員会規則に則り、以下の実験を申請し承認を得た。
 - 1) アルツハイマー病診断用プローブのマウス静脈内投与における最大耐量(平成13年10月15日、承認No. 13)
 - 2) アルツハイマー病診断用プローブのアミロイドβ蓄積ラットにおける血液-脳関門透過性およびアミロイドβ選択性(平成13年10月15日、承認No. 14)
 - 3) アルツハイマー病診断用プローブのマウスまたはラットにおける脳移行性(平成13年10月15日、承認No. 15)
 - 4) ポジトロン標識アルツハイマー病診断用プローブのアミロイドβ蓄積ラット

トにおける血液-脳関門透過性およびアミロイドβ選択性（平成13年10月15日、承認No.16）

- 5) APPトランスジェニックマウスを用いたアルツハイマー病診断用プローブのアミロイドβ蛋白結合選択性の検討（平成14年6月6日、承認No.19）
- 6) アミロイドβ蓄積ラットを用いたアルツハイマー病診断用プローブのアミロイドβ蛋白結合選択性の検討（平成14年6月6日、承認No.20）

C. 研究結果

- (1) 老人斑に結合するとともに、これに先立つ病理所見と言われるびまん性老人斑にも結合する複数系統の化合物群を見いだした。
- (2) ADのもう1つの病理学的主徴といわれる神経原線維変化に選択的に結合する複数系統の化合物群を見いだした。
- (3) 上述の化合物はいずれも血液-脳関門透過性が高いことを確めた。
- (4) 標識化合物をアミロイドβ蛋白蓄積動物に投与し、標識化合物が選択的にアミロイド斑に結合することを確めた。

D. 考察

ADの診断には神経心理学的テスト（いわゆる問診）が主として用いられてきたが、このテストで初期ADと診断された患者においても、著明な老人斑および神経原線維変化の蓄積、脳の萎縮等が見られ、病理学的には既に取り返しのつかない段階まで進行していることが判ってきた。この段階でアリセプトを始めとする治療薬を処方しても治療ないしは効果を発現する細胞構築の裏づけがないために、数ヶ月症

状の進行を遅らせるにとどまっているのだらうと考えられている。

そこでADをより早期に発見するための技術の開発に世界的な努力が払われたが、未だ満足すべき方法は見つかっていない。

本研究において、AD診断の病理学的マーカー（指標）となる、1) 老人斑およびびまん性老人斑、2) 神経原線維変化にそれぞれ選択的に結合する化合物を見いだした。現在の研究の進捗度はこれらのPETまたはSPECTで扱うことが可能な放射能放出核種で標識し、ヒトでの試験の準備中である。

本研究で開発される技術はアルツハイマー病の痴呆症状があらわれる以前、すなわちAD発症前にこれを診断することが可能となる技術である。本研究を進めることにより、ADを早期に診断することが可能となれば、結果として厚生労働行政に多大なる節約効果をもたらすことになるであろう。

E. 結論

ADの早期診断を可能とするびまん性老人斑を含む老人斑、および神経原線維変化にそれぞれ選択的に結合する化合物群を見いだした。現在化合物の標識およびヒトでの試験準備中である

F. 健康危険情報

G. 研究発表

別紙

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Maruyama M, <u>Arai H.</u> , Okamura N, Matsui M, Sasaki H.	Biomarkers in subjects with amnesic mild cognitive impairment.	J. Am. Geriatr. Soc.	51	1671-1672	2003
<u>Arai H.</u> , Matsui T, Maruyama M, Okamura N, Sasaki H.	Classification of dementias.	Lancet	361	1227-1228	2003
Kanda A, Matsui T, Ebihara S, <u>Arai H.</u> , Sasaki H.	Periventricular white matter lesions and sleep alternation in older people.	J. Am. Geriatr. Soc.	51	432-433	2003
Masaki T, Matsushita S, <u>Arai H.</u> , Takeda A, Itoyama Y, Mochizuki H, Kamakura K, Ohara S, Higuchi S.	Association between polymorphism of BDNF gene and sporadic Parkinson's disease.	Ann Neurol	54	276-277	2003
Seki T, Kurusu M, Haruko Tanji, <u>Arai H.</u> , Sasaki H.	Acupuncture and swallowing reflex in poststroke patients.	J. Am. Geriatr. Soc.	51	726-727	2003
Ohrui T, Matsui T, Yamaya M, <u>Arai H.</u> , Sasaki H.	ACE inhibitors and incidence of Alzheimer's disease.	J. Am. Geriatr. Soc.		in press	2003
Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, <u>Arai H.</u> , DeBernardis J, Kerkman D.	Differentiation between geriatric major depression and Alzheimer's disease with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231	Am. J. Psychiatry	160	376-379	2003

Okamura N, Maruyama M, Ebihara T, <u>Arai H</u> , Sasaki H.	Aspiration pneumonia and insular hypoperfusion in patients with cerebrovascular disease.	J. Am. Geriatr. Soc.		in press	2003
Clark CM, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, Morris JC, Farlow M, Quinn J, Kaye J, Knopman D, <u>Arai H</u> , Doody RS, DeCarli C, Leight S, Lee V.M-Y, Trojanowski JQ.	Cerebrospinal fluid tau and β -amyloid : How well do these biomarkers reflect autopsy confirmed dementia diagnoses?	Arch. Neurol.	60	1696-1702	2003
Itoh N, Ishiguro K, <u>Arai H</u> , Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Kuzuhara S.,,	Biochemical and ultrastructural study of neurofibrillary tangles in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan.	J. Neuropathol. Exp. Neurol.	62	791-798	2003
Matsui T, <u>Arai H</u> , Nakajo M, Maruyama M, Ebihara S, Sasaki H, Yoshida Y.	Role of chronic sinusitis in cognitive functioning in the elderly.	J. Am. Geriatr. Soc.	51	1818-1819	2003
Kosaka Y, Satoh-Nakagawa T, Ohru T, Yamaya M, <u>Arai H</u> , Sasaki H.	Tube feeding in terminal care.	Geriatrics and Gerontology International	3	172-174	2003
Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, Taguchi M, Inoue K, Akiba T, <u>Arai H</u> , Cyong J-C, Sasaki H.	A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine Ba Wei Di Huang Wan [®] in the treatment of dementia.	J. Am. Geriatr. Soc.,		in press	2004
Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Suzuki M, Shiomitsu T, Akatsu H, Yamamoto T, Staufenbiel M, Yanai K, <u>Arai H</u> , Sasaki H, Kudo Y, Sawada T.	Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain.	J. Neuroscience.	24	2535-2541	2004

Okamura N, Sueimoto T, Shiomitsu T, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Sasaki H, Yanai K, Staufenbiel M, Kudo Y, Sawada T.	A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse plaques in the brain.	J. Mol. Neurosci.		in press.	2004
Masahiro Maruyama,MD; Toshifumi Matsui, MD; Haruko Tanji, MD; Miyako Memoto, MD, Naoki Tomita, MD, Mari Ootsuki, BS, Hiroyuki Arai, MD,PhD; Hidetada Sasaki, MD, PhD.	Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in aging, stable and progressive mild cognitive impairment: Implications for two major pathways.	Arch. Neurol		In press	2004
丸山将浩、岡村信行、 荒井啓行	健忘型軽度認知機能障害 と Alzheimer 病の早期診断	Annual Review 神経 2004		60 - 67	2004
荒井啓行	Biomarker 研究から見た Mild cognitive impairment とアルツハイマー病の早 期診断	日本老年医学会 雑誌	40	22 - 26	2003
荒井啓行 森川雄一 佐々木英忠	アルツハイマー病とセク レターゼ	内科	91	1306	2003
荒井啓行 丸山将弘 佐々木英忠	軽度認知機能障害	内科	91	1307	2003

荒井啓行 森川雄一 佐々木英忠	アルツハイマー病とプレ セニン	内科	91	1308	2003
荒井啓行 丸山将弘	アルツハイマー病の発症 前段階の概念と診断	Medical Practice	20	1237	2003
荒井啓行 根本都、 松井敏史、丸山将弘 佐々木英忠	老年症候群と診療 「意識 障害・失神」	総合臨床	52	2087 - 2091	2003
丸山将弘、松井敏史、 岡村信行、丹治治子、 根本都、富田尚希、 荒井啓行	健忘型軽度認知機能障害 とアルツハイマー	Clinical Neuroscience	21	815-817	2003
浦上克哉、石黒幸一、 荒井啓行、伊藤伸郎、 中島健二	最新の脳脊髄液検査と治 療の実際、アルツハイマー 病	Clinical Neuroscience	21	923-925	2003
松下幸生、荒井啓行、 樋口進	アルツハイマー病関連遺 伝子の SNP 解析	ゲノム医学	3	9-15	2003
浦上克哉、伊藤伸郎、 荒井啓行、石黒幸一、 大野英人、中島健二	アルツハイマー病のおけ る髄液中リン酸化タウ蛋 白の測定検査	精神神経学雑誌	105	393-397	2003
松井敏史、堀川悦夫、 根本都、富田尚希、 丸山将弘、樹神学、 荒井啓行、佐々木英 忠	高齢者外来における重心 動揺計の有用性	Geriatric Medicine(老年医 学)	42	183 - 187	2004