

200400315 B

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 14 年度～16 年度 総合研究報告書

主任研究者 荒井 啓行

平成 17 (2005) 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告	1
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	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	8
III. 研究成果の刊行物・別刷	別添 1
	別添 2
	別添 3

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、非代償的な病理変化を来たして始めてアルツハイマー病を発症してくることを考えると、発症してからの対症療法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高感度・選択的に認識するヒトPET用リガンドを最終決定した。また、アミロイドの凝集をスクリーニングする *In vitro* 系を確立し、現在使用されている保険収載漢方薬がアミロイドの凝集を阻害することを見出し、国内特許出願を行なった。

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まれかつ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。

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。アミロイド画像法は、A β 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A β 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) A β 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) A β 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。アルツハイマー病は死後脳の病理所見をもって確定診断されているのが現状であるが、本研究においてはこれをごく軽症のうちに、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) アルツハイマー病において痴呆症状が顕性化する以前（10から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（=プローブ）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アルツハイマー病を診断する。

本年度はヒトにおける探索的臨床試験を実施するための前段階として以下の研究の実施を目的とした。

1) 昨年度以来積み重ねてきた各種試験の結果からプロミシングなプローブを選び出す。

2) 同プローブにつき各種毒性試験を実施する。

3) 同プローブにつきPETプローブとして用いるための標識法を検討する。

4) 標識プローブを用いてヒト臨床試験に実施する際に必要とされる基礎データを取得する。

5) 各種データを揃えて東北大学倫理委員会、

同薬剤委員会、同臨床研究委員会へ申請する。
なお、同プローブを用いたヒト探索的臨床試験は平成17年度初頭開始の予定である。

B. 研究方法

プロミシングなプローブの選択

①アルツハイマー病患者脳切片における老人斑の染色性

②アミロイドβ蛋白が蓄積するTgマウスにおけるアミロイド斑への結合（インビボ）

③血液-脳関門透過性

④アミロイドβ蛋白への親和性

（ K_i 値の算出）

2) 各種毒性試験

①雌雄マウスにおける急性毒性試験

0.1、1、10mg/kgを静脈内投与した。

②雌雄ラットにおける急性毒性試験

0.1、1、10mg/kgを静脈内投与した。

③雌雄マウスにおける亜急性毒性試験

2.5、25 μ g/kgを2週間反復静脈内投与した。

④雌雄ラットにおける亜急性毒性試験

2.5、25 μ g/kgを2週間反復静脈内投与した。

⑤雌雄マウスにおける一般薬理試験

2.5、25 μ g/kgの静脈内投与で一般症状観察、自発運動量測定を実施した。

⑥変異原性試験

Ames testを実施した。

3) [11C] 標識法の検討

自動合成装置の作製。

4) 標識プローブを用いた各種試験

①被爆量

②発熱試験

5) 東北大学医学部倫理委員会、同薬剤委員会、同臨床研究委員会への申請

6) *In vitro* 系で、アミロイド蛋白の凝集抑制作用および凝集解離作用を有する生薬および漢方方剤を探索する。方法は、凝集アミロイド蛋白のβシート構造に結合して蛍光を発する試薬である thioflavin-T や比色試薬である congo-red などを用い、その蛍光量および吸光度を蛍光または吸光プレートリーダーで検出して蛋白凝集の指標とする。漢方薬は、多様な水溶性あるいは非水溶性成分を含んでいる多成分系であることを考慮し、水抽出、メタノール抽出、エタノール抽出の3通りの方法にてエキス剤を作成する。漢方薬のある成分がアミロイド蛋白に結合しその凝集を抑制するならば、これらの試薬は蛋白に結合できなくなり、蛍光量あるいは吸光度は減少する。この一連の作業によって、漢方薬の影響を検討する。

（倫理面への配慮）

アルツハイマー病患者脳標本を使用する場合、ヘルシンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で使用する、また臨床試験においてはヘルシンキ宣言を基準として倫理面に十分配慮するとともに、東北大学医学部倫理委員会、同薬剤研究委員会、同臨床研究委員会の承認を得た上で実施する。動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針（S63.3.24）に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮する。放射性同位元素を取り扱う試験においては東北大学放射線障害予防規定（H14.6.18）を遵守し、被曝および汚染の防護に努める。

C. 研究結果

プロミシングなプローブの選択

THK-002 (=BF-2B7) を選び出した。同プローブは以下の作用を示した。

①アルツハイマー病患者脳切片における染色性

びまん性および典型的老人斑を極めて明

瞭に染色した。

② Tg マウスにおける作用

静脈内投与されたコールドおよび標識プローブはいずれも Tg マウスのアミロイド斑に選択的に結合した。

③ 血液-脳関門透過性

静脈内投与されたコールドおよび [11C] 標識プローブの脳内濃度は 2 分後に約 8% ID/g、また 30 分後に 0.6~1.4% ID/g を示した (マウス)。すなわち、同プローブは極めて脳への移行性および脳からのクリアランスに優れていた。

④ アミロイド β 蛋白への結合親和性

アミロイド β 蛋白 1-40 または 1-42 に対する親和性は、それぞれ 1.82 および 4.27 nM (Ki) であった。

2) 各種毒性試験

① 雌雄マウスにおける急性毒性試験

最大耐量は雌雄とも 10 mg/kg またはそれ以上であった。

② 雌雄ラットにおける急性毒性試験

最大耐量は雌雄とも 1 mg/kg であった。

③ 雌雄マウスにおける亜急性毒性試験

病理組織学的検査を含めて THK-002 に起因すると思われる変化は認められなかった。

④ 雌雄ラット」における亜急性毒性試験

病理組織学的検査を含めて THK-002 に起因すると思われる変化は認められなかった。

⑤ 一般薬理試験

一般症状観察、自発運動量とも、THK-002 に起因すると思われる変化は認められなかった。

⑥ 変異原性試験

THK-002 の変異原性は診断用 PET 薬剤として、特に問題となるものではなかった。

3) [11C] 標識法の検討

自動合成装置の作製に成功した。

4) [11C] 標識プローブを用いた各種試

験

① 動物における被曝量

特に問題となる被曝量ではなかった。

② 発熱試験

パイロジェンとしての作用は認められなかった

5) 東北大学医学部倫理委員会、同薬剤委員会、

同臨床研究委員会への申請。2005 年 3 月 10 日の各委員会申請を目指して、各種資料作成中。

6) すでに保険収載され安全に使用されている

漢方薬の中で、アミロイド β 蛋白の凝集を抑制するものが見出されている。詳細は、「漢方薬によるアミロイド β 蛋白の凝集抑制等」発明者：荒井啓行、岩崎綱、藤原博典、工藤幸司、特願 2004-378195、出願日：2004 年 12 月 27 日に記載した。

D. 考察

アルツハイマー病診断用 PET プローブとして求められるのは、まず第 1 に老人斑 (ないしはアミロイド β 蛋白) に対する高い親和性、第 2 に高い脳への移行性、第 3 に速やかな脳から野クリアランスである。研究結果で示したように選び出した THK-002 (BF-2B7) はこれらの条件を満たすことが判明した。すなわち THK-002 はアルツハイマー病患者脳切片において老人斑、Tg においてアミロイド斑に結合し、バインディングアッセイでは A β 1-40 および A β 1-42 に対する親和性はそれぞれ 1.82 および 4.27 nM (Ki) であった (標識リガンドは THK-002 の類似体 BF-180 : Kd はそれぞれ 6.8 および 10.6 nM)。

また、THK-002 は極めて脳への移行性および脳からのクリアランスに優れていた。すなわち、マウスにおいて静脈内投与されたコールドおよび [11C] 標識プローブの脳内濃度は 2 分後に約 8% ID/g、また 30 分後に 0.6~1.4% ID/g を示した。

一般にPET用プローブのヒトへの投与量は最大で $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}$ になると考えられている。そこでTHK-002の投与量は亜急性毒性および一般薬理試験では $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}$ の100倍および1,000倍の2.5および $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ を用い、急性毒性試験では4,000倍、40,000倍および400,000倍のそれぞれ0.1、1および $10 \text{mg}/\text{kg}$ を用いた。

その結果、THK-002は亜急性毒性および一般薬理試験では少なくとも1,000倍、急性毒性試験では10,000~100,000倍の案全域を有することが判明した。

その他、変異原生試験、標識プローブを用いた被曝量および発熱試験では特に問題となる作用はみとめられなかった。

ヒト臨床試験のための標識プローブ自動合成装置も作成することができ、各種資料を揃えて、2005年3月10日の東北大学医学部倫理委員会、同薬剤委員会、同臨床研究委員会への申請を目指して各種資料作成中である。これら委員会の許可を得次第、ヒト探索的臨床研究に入る予定である(平成17年度初頭開始の予定)。

願わくは国産初の我々のアルツハイマー病診断用PETプローブが同病診断にとって有用性の高いツールになることを願っている。

E. 結論

アルツハイマー病の早期診断を可能とするPETプローブとして、THK-002(BF-2B7)のを選び出し、各種試験を実施した。THK-002は老人斑(ないしはアミロイドβ蛋白)に高い親和性を示し、脳への移行性および脳からのクリアランスに優れ、各種毒性試験においては特に問題となる作用は認められなかった。[¹¹C]標識プローブを用いた試験においても特に問題となる作用はみられなかった。平成17年度初頭の探索的臨床試験を目指し、各種手続き中。

E. 結論

BF-2B7を新規アミロイドイメージング製剤として臨床使用することにその性能と安全性の両面から問題がないことを確認した。現在、サイクロترونRIセンターにおける合成系の安全な稼働を確認の上、臨床試験等につき、東北大学医学部薬剤安全委員会や倫理審査委員会へ申請を行っており、平成17年6月にはヒト臨床試験を開始する予定となっている。

F. 研究発表

1. Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, Seki T, Hirai H, Chiba H, Itoh M, Sasaki H. Combined analysis of CSF-tau and [¹²³I]Iodoamphetamine-SPECT in mild cognitive impairment: Implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 159:474-476, 2002.
2. Matsushita S, Arai H, Okamura N, Ohmori T, Takasugi K, Matsui T, Maruyama M, Iwatsubo T, Higuchi S. Clinical and bio-marker investigation of a patient with a novel presenilin-1 mutation (A431V) in the mild impairment stage of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 52:907-1910, 2002.
3. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Tapiola T, Arai H, Blennow K, Andreasen N, Hofmann-Kiefer K, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Kohnken R, Padberg F, Pirttila P, Schapiro MB, Rapoport SI, Moller H-J, Davies P, Hampel H. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch. Neurol.* 59:1267-1272, 2002
4. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, Hofman K.

- CSF-tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 59:627-629, 2002
5. Maruyama M, Arai H, Okamura N, Matsui M, Sasaki H. Biomarkers in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003;51:1671-1672.
 6. Arai H, Matsui T, Maruyama M, Okamura N, Sasaki H. Classification of dementias. *Lancet* 361:1227-1228, 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. 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.* 52:1518-1521, 2004
 9. 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.
 10. 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.* 24:247-256, 2004.
 11. Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Memoto M, Tomita N, Ootsuki M, Arai H, Sasaki H. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in aging, stable and progressive mild cognitive impairment: Implications for two major pathways. *Arch. Neurol.* 61:716-720, 2004
 12. Ohru T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Ebihara S, Maruyama M, Sasaki H. Angiotensin converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52:649-650, 2004.
 13. Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, Taguchi M, Inoue K, Akiba T, Arai H, Cyong J-C, Sasaki H. Effects of the Chinese herbal medicine "Ba Wei Di Huang Wan" in the treatment of dementia: A SPECT cerebral blood flow examination and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for cognitive function and ADL. *Geriatrics and Gerontology International* 2004;4:S124-128.
 14. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack A, Jorm A, Richie K, Van Dubin C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment-beyond controversies towards consensus:

- report of the international working group on Mild cognitive impairment. *J. Intern. Med.* 256:240-246, 2004.
15. Nakagawasai O, Yamadera F, Iwasaki K, Arai H, Taniguchi R, Tan-no K, Sasaki H, Tadano T. Effect of Kami-Untan-To on the impairment of leaning and memory induced by thiamine-deficient feeding in mice. *Neuroscience* 125:233-241, 2004.
 16. Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, Tanji H, Fujiwara H, Seki T, Fujii M, Arai H, Sasaki H. A Randomized Observer-Blind Controlled Trial of a Traditional Chinese Medicine, Yi-Gan San, on Behavioral and Psychological Symptoms and Activities of Daily Living in Dementia Patients. *J. Clin. Psychiatry* 66:248-252, 2005.
 17. Ohrui T, Tomita N, Satoh-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, Arai H, Sasaki H. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer's disease progression. *Neurology* 63:1324-1325, 2004
 18. Tanji H, Ootsuki M, Matsui T, Maruyama M, Nemoto M, Tomita N, Seki T, Iwasaki K, Arai H, Sasaki H. Caregiver's burden and use of public services among dementia caregivers. *Geriatrics & Gerontology International* 2005, in press
 19. Arai H, Maruyama M. The heterogeneity and natural history of mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 62:163-164, 2005.

「漢方薬によるアミロイドβ蛋白の凝集抑制等」発明者：荒井啓行、岩崎鋼、藤原博典、工藤幸司、特願 2004-378195、出願日：2004年12月27日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

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
Okamura N, <u>Arai H</u> , Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, Seki T, Hirai H, Chiba H, Itoh M, Sasaki H.	Combined analysis of CSF-tau and [¹²³ I] Iodoamphetamine-SPECT in mild cognitive impairment : Implications for a novel predictor of Alzheimer' s disease.	Am. J. Psychiatry	159	474-476	2002
Matsushita S, <u>Arai H</u> , Okamura N, Ohmori T, Takasugi K, Matsui T, Maruyama M, Iwatsubo T, Higuchi S.	Clinical and bio-marker investigation of a patient with a novel presenilin-1 mutation (A431V) in the mild impairment stage of Alzheimer' s disease.	Biol. Psychiatry	52	907-910	2002
Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Tapiola T, <u>Arai H</u> , Blennow K, Andreasen N, Hofmann-Kiefer K, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Kohnken R, Padberg F, Pirttila P, Schapiro MB, Rapoport SI, Moller H-J, Davies P, Hampel H.	Differential diagnosis of Alzheimer' s disease with CSF tau proteinphosphorylated at threonine 231.	Arch. Neurol.	59	1267-1272	2002
Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, <u>Arai H</u> , Engel R, Hofman K.	CSF-tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects.	Neurology	59	627-629	2002
Maruyama M, <u>Arai H</u> , Okamura N, Matsui M, Sasaki H.	Biomarkers in subjects with amnestic 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	1127-1128	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

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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.	52	1518-1521	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. Neurosci.	24	2535-2541	2004
Okamura N, Suemoto T, Shiomitsu T, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, Yamamoto T, <u>Arai H</u> , 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.	24	247-256	2004
Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Memoto M, Tomita N, Ootsuki M, Arai H, Sasaki H.	Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in aging, stable and progressive mild cognitive impairment: Implications for two major pathways.	Arch. Neurol.	61	716-720	2004
Ohrui T, Matsui T, Yamaya M, <u>Arai H</u> , Ebihara S, Maruyama M, Sasaki H.	Angiotensin converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan.	J. Am. Geriatr. Soc.	52	649-650	2004
Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, Taguchi M, Inoue K, Akiba T, <u>Arai H</u> , Cyong J-C, Sasaki H.	Effects of the Chinese herbal medicine "Ba Wei Di Huang Wan" in the treatment of dementia: A SPECT cerebral blood flow examination and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for cognitive function and ADL.	Geriatric. Gerontol. Internat.	4	S124-128	2004
Nakagawasai O, Yamadera F, Iwasaki K, <u>Arai H</u> , Taniguchi R, Tan-no K, Sasaki H, Tadano T.	Effect of Kami-Untan-To on the impairment of learning and memory induced by thiamine-deficient feeding in mice.	Neuroscience	125	233-241	2004

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, <u>Arai H</u> , Basun H, Blennow K, De Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack A, Jorm A, Richie K, Van Dubin C, Visser P, Petersen RC.	Mild cognitive impairment-beyond controversies towards consensus: report of the international working group on Mild cognitive impairment.	J. Intern. Med.	256	240-246	2004
Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, Tanji H, Fujiwara H, Seki T, Fujii M, <u>Arai H</u> , Sasaki H.	A Randomized Observer-Blind Controlled Trial of a Traditional Chinese Medicine, Yi-Gan San, on Behavioral and Psychological Symptoms and Activities of Daily Living in Dementia Patients.	J. Clin. Psychiatry	66	248-252	2005
Ohru T, Tomita N, Satoh-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, <u>Arai H</u> , Sasaki H.	Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer's disease progression.	Neurology	63	1324-1325	2004
Tanji H, Ootsuki M, Matsui T, Maruyama M, Nemoto M, Tomita N, Seki T, Iwasaki K, <u>Arai H</u> , Sasaki H.	Dementia caregiver's burdens and use of public services	Geriatr. Gerontol. Internat.	5	102-106	2005
<u>Arai H</u> , Maruyama M.	The heterogeneity and natural history of mild cognitive impairment.	Arch. Neurol	62	163-164	2005
丸山将浩、荒井啓行、樋口真人、岡村信行、松井敏史、丹治治子、堀川悦夫、石沢興太、塚本さなえ、玉水昌子、佐々木英忠	正常加齢と痴呆の間をどのように考えるか。	Geriatric Medicine (老年医学)	40	293-301	2002

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
荒井啓行、朝田隆、田邊敬貴、水谷俊雄本間昭	座談会：MCI をめぐる諸問題	Geriatric Medicin (老年医学)	40	357-370	2002
岡村信行、荒井啓行、丸山将浩、樋口真人、松井敏史、丹治治子、堀川悦夫、石沢興太、千葉大、佐々木英忠	MCI およびアルツハイマー病早期診断の生物学的診断マーカー	Cognition and Dementia	1	40-46	2002
荒井啓行、石黒幸一	脳脊髄液リン酸化タウの検出とアルツハイマー病診断に関する世界初の会議	Gerontology	14	11-14	2002
荒井啓行、丸山将浩、佐々木英忠	痴呆性疾患の早期診断・早期治療へのストラテジー	日本医師会雑誌	127	1835-1838	2002
荒井啓行、佐藤琢磨、小坂陽一、佐々木英忠	高齢者のおもな身体症状	老年精神医学雑誌	13	839-845	2002
佐々木英忠、荒井啓行、山谷睦雄、大類孝	誤嚥性肺炎、内科100年の歩み(呼吸器)	日本内科学会誌	91	150-153	2002
松井敏史、荒井啓行、佐々木英忠	アルツハイマー病と血管性痴呆	Medical Practice	19	199-208	2002
佐々木英忠、荒井啓行、山谷睦雄、大類孝、久保祐司、海老原覚、沼崎宗男	老年者の介護	日本呼吸管理学会誌	12	267-273	2002
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	アルツハイマー病の発症前段階の概念と診断	Medical Practice	10	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病	臨床神経科学(Clinical Neuroscience)	21	815-817	2003
谷向 知、久米明人、荒井啓行	第1回 Mild cognitive impairment シンポジウム	Dementia Japan	18	84-88	2004

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
樋口真人、荒井啓行、岡村信行、丸山将浩、佐々木英忠	Mild cognitive impairment (MCI) 診断と鑑別診断	日本臨床	62	287-292	2004
荒井啓行、小阪憲司	第3回レビー小体病とパーキンソン痴呆に関する国際会議	Cognition and Dementia	3	63-65	2004
荒井啓行	Mild cognitive impairment の概念とその臨床的多様性	臨床神経学	44	924-928	2004
西道隆臣、荒井啓行、田平武	アルツハイマー病のホットトピックス	最新医学、新しい診断と治療のABC22		211-219	2004
玉水昌子、丸山将浩、荒井啓行	脳脊髄液を用いたアルツハイマー病の臨床検査診断	臨床検査	48	1665-1671	2004
古川勝敏、樋口真人、荒井啓行	学会印象記、Frontotemporal dementia に関するサテライトミーティング	Dementia Japan	18	282-287	2004
東海林幹夫、桑野良三、朝田隆、今川正樹、樋口進、浦上克哉、荒井啓行、井原康夫	アルツハイマー病診断・評価基準試案	臨床神経学	45	128-137	2005
富田尚希、根本都、丸山将浩、松井敏史、古本祥三、工藤幸司、荒井啓行	バイオマーカーを用いた痴呆神経医学の構築	Progress in Medicine	24	2425-2432	2004
工藤幸司	痴呆症の画像診断のためのプローブの開発研究	痴呆疾患治療薬開発のための基盤的研究 (株)ピーエフ研究所		239-274	2005