

- 経口ワクチン療法の開発 医学のあゆみ 206: 990, 2003.
4. 田平 武、原 英夫：アルツハイマー病のワクチン療法 updated 125回日本医学会シンポジウム記録集 54-60, 2003.
 5. 原 英夫：アルツハイマー病のワクチン療法 基礎老化研究 27: 122-127, 2003.
 6. 原 英夫：アルツハイマー病のワクチン療法 Geriatric Medicine 42(4): 494-497, 2004.
 7. 原 英夫：Alzheimer 病のワクチン療法 日本臨床 62増刊号4: 254-258, 2004.
 8. 原 英夫：アルツハイマー病-早期診断と治療研究の最前線、ワクチン療。カレントセラピー22: 71-75, 2004.
 9. 原 英夫：ワクチン療法 メディカル・サイエンス・ダイジェスト 30: 212-214, 2004.
 10. 原 英夫：アルツハイマー病のワクチン療法 Dementia Japan 18:80-83, 2004.
 11. 原 英夫：アルツハイマー病のA β ワクチン療法 最新医学別冊:新しい診断と治療のABC22、神経3「アルツハイマー病」、158-165, 2004.
 12. 原 英夫、田平 武： β アミロイドワクチン療法。先端医療技術研究所刊 先端医療シリーズ 30：「神経内科の最新医療」、pp103-107.
 13. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病の A β ワクチン療法 「Annual Review 神経 2005」、印刷中。
 14. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病の A β ワクチン療法。「病態の分子生物学 脳神経疾患」南山堂、印刷中。
- H.知的財産権の出願・登録状況
特許出願
アルツハイマー病の治療のための組換えアデノ随伴ウイルスベクター；
出願番号2003-169714、
平成 15 年 6 月 13 日, PTC 出願 (発明者；原英夫、田平武)。

分担研究報告書

飼育下チーター (*Acinonyx jubatus*) の AA アミロイド症に関する研究

分担研究者 宇根有美 麻布大学獣医学部病理学研究室

研究協力者 勝山悠子¹⁾、奥田裕也¹⁾、山本諭¹⁾、小座間裕紀¹⁾、
伊藤亜紀子¹⁾、伊藤修²⁾、川上茂久³⁾

¹⁾ 麻布大学獣医学部病理学研究室、²⁾ アドベンチャーワールド、³⁾ 群馬サファリパーク

チーターの重要な死因であるアミロイド症の発生メカニズムを解明するために、チーターにおけるアミロイド沈着指数（以下アミロイド指数）、由来（国内繁殖あるいは輸入）、飼育施設および飼育面積と平均寿命との関連を解析した。その結果、死亡チーター68頭中61頭、89.9%にアミロイドの沈着がみられた。繁殖個体より輸入個体の平均寿命が長く、また、施設によってアミロイド指数・平均寿命に大差があり、多頭飼育をしている施設で、特に繁殖個体でアミロイド指数が長く、平均寿命が短かった。なお、飼育施設の構造、面積とアミロイド指数・平均寿命の長短とは関連がなかった。

A. 研究の目的

チーターは絶滅危惧種に指定され、世界的規模で保護が行われている。しかしながら、目立った個体数の増加はなく、国内ではむしろ減少しており、1994年90頭を越えていた飼育数が、2003年には50頭を切った（グラフ1）。チーターを絶滅の危機から救うためには、チーターの死因として重要なアミロイド症のメカニズムを解明する必要がある。

本研究では、アミロイド症の発生メカニズムを解明すること、チーターの「ヒトのAAアミロイド症のモデル動物」としての可能性を検討することを目的として、チーターの病性鑑定を行い、各環境因子（由来（国内繁殖あるいは輸入）、飼育施設、飼育面積および平均寿命）とアミロイド症の発生状況との関連を解析した。また、チーター由来アミロイドのAEF効果の有無についても検討した。

B. 研究方法

1) 調査の対象

1931年に国内でチーターの飼育が開始されてから2004年までに404頭のチーターが登録され、うち354頭が死亡した。本研究では、国内のチーター飼育技術が確立された1985年以降に死亡した247頭の動物から幼若齢（2歳未満）の動物を除いた179頭を対象として、疫学的に調査した。なお、チーターの寿命はおよそ15～16歳とされており、調査期間を1985年～2003年とすることによって、多くのチーターについて、その終生を追跡することが可能となった。

2) 病性鑑定

アミロイドの分布はほぼ全身で、腎臓 (93%)、肝臓 (91%)、消化管 (86.5%)、脾臓 (76%)、膵臓、副腎、心、肺、舌などに、種々の程度で沈着していた。特に腎臓髓質へのアミロイドの沈着は顕著で、しばしば腎乳頭壊死を随伴していた。アミロイド沈着の分布とその広がりから、アミロイド沈着はチーターの死因として重要であった。

(2) アミロイド指数と環境因子

アミロイドが高率に沈着する臓器である肝、腎、腸のアミロイド指数の合計と各因子との関連をみたところ、性別：雌 6.81 ± 3.16 、雄 5.43 ± 3.08 、由来：繁殖個体 7.31 ± 2.75 、輸入個体 3.84 ± 2.65 (グラフ 2 の付録の棒グラフ)、年齢：5 歳以下 7.59 ± 2.76 、6～10 歳 6.48 ± 2.66 、11 歳以上 3.57 ± 3.06 と若齢であるほど指数が高かった (グラフ 5)。飼育頭数：15 頭以上のチーターを飼育する施設 7.07 ± 2.73 、14 頭以下のチーターを飼育する施設 4.88 ± 3.31 で、明らかに多頭飼育で指数が高かった (グラフ 6, 7, 9)。なお、専有面積や餌の内容との関連は見出せなかった。

以上のことから、アミロイドは、若齢で死亡する個体で、より広汎かつ高度で、死に直接関係する病変であった。そして、そのような個体のほとんどが多頭飼育由来の個体であった。また、平均寿命あるいはそれ以上の年齢に達して死亡する個体では、アミロイドの沈着はないかあるいは、限局性でごく軽度で、このような個体のほとんどが、少頭飼育の施設で飼育されていた。

(4) チーター SAA 測定法の検討とチーターにおける SAA とアミロイド沈着に関する検討

アジュバンドとカゼインの併用および硝酸銀溶液を用いて、猫に炎症刺激を与え、SAA の推移をヒト SAA 測定法 (SRL に委託、エライザ法) と多動物 SAA エライザ法を用い

て比較した。その結果、グラフ 10 のように、2 つの検査法間には正の相関がみられなかった。また、2 つの検査法で、炎症刺激後の経時的 SAA の推移を検討したところ、多動物 SAA エライザ法を用いた時の測定値が刺激と臨床症状と一致して推移した。よって、多動物 SAA エライザ法を用いて死亡したチーターの SAA を測定した。その結果、グラフ 11 のようになり、アミロイド指数と SAA 値に相関はなかった。

5) チーター由来アミロイドの AEF 効果の検討

アジュバンドとカゼイン混合液を皮下注射して炎症刺激を行ったマウスに、多量にアミロイドが沈着したチーターの肝臓より常法に従い (山口大法)、抽出したアミロイドを腹腔注射して、アミロイド沈着を誘発した。その結果、アミロイド接種後 11 日目 4 匹中 3 匹のマウスの脾臓にアミロイドが沈着したが、アミロイドを経口投与したマウスには、アミロイドの沈着はみられなかった。なお、麻布大学で抽出したアミロイドを用いて誘発実験を行ったが、いかなる刺激、接種方法や接種量であっても、アミロイドの沈着はみられなかった。よって、チーターのアミロイドにも AEF 効果はあるものの、他の動物のアミロイドより AEF 効果が低いと判断した。

D. 結論

飼育下チーターの死因として、アミロイドは非常に重要で、89.9% と高率かつ高度に全身性に沈着していた。アミロイド沈着はいくつかの環境因子と関連があり、繁殖個体でかつ若齢で死亡する個体ではアミロイドは広汎かつ高度に沈着しており、由来 (国内繁殖あるいは輸入) と年齢に関係していた。また、最も関連が深かったのが飼育頭数で、アミロイド指数と正比例しており、15 頭以上を飼育する施設では、アミロイドによって若齢で死亡するものが優位に多かった。

日本動物園水族館協会種の保存委員会の協力を得て、国内で死亡したチーターの病性鑑定を行うことになっている。チーターが死亡するとその死体あるいは死体の一部（ホルマリン固定材料および冷凍材料）が送付され、これを病理学的に検索した。2004年までに72頭のチーターの病性鑑定を行った。アミロイド沈着の有無については、本調査に適した68頭を選択し（死後変化が少ない症例、検査可能な臓器が揃っているもの）、腎臓、肝臓、腸管、胃、脾臓、膵臓、心臓、肺、副腎などを病理組織学的に検索した。アミロイド指数は、コンゴレッド染色を用いて各臓器および部位毎に沈着程度を grade0~3 で示し、各因子との関連を調べた。

3) 統計処理

チーターの由来:国内で生まれた個体(繁殖個体とする)とアフリカ(南アフリカ又はナミビア)から幼獣あるいは成獣で輸入された個体(輸入個体とする)

飼育施設:飼育頭数、飼育面積と施設の構造。

以上の項目とアミロイド指数および平均寿命との関連を統計学的に検討した。

4) チーターSAA 測定法の検討とチーターにおける SAA とアミロイド沈着に関する検討

アジュバンドとカゼインまたは硝酸銀溶液を用いて、猫に炎症刺激を与え、SAA の推移をヒト SAA 測定法(SRL に委託、エライザ法)と動物用 SAA エライザ法(BIOSOURCE 社製)を用いて比較した。

死亡したチーターより血清を採取して動物用 SAA エライザ法を用いて SAA を測定し、その値とアミロイド指数との関連をみた。

5) チーター由来アミロイドの AEF 効果の検討

高度にアミロイドが沈着したチーターの肝

臓より常法に従い(山口大法)、アミロイドを抽出し、アジュバンドとカゼイン混合液を皮下注射して炎症刺激を行ったマウスに、アミロイドを腹腔注射して、アミロイド沈着を誘発した。

C. 結果

(1) 平均寿命と環境因子

対象とした179頭のうち輸入個体は79頭、繁殖個体は100頭で、平均寿命は7.82歳で、その内訳は輸入個体9.81歳、繁殖個体6.25歳であった(グラフ2)。飼育施設別平均寿命は、最低で3.9歳、最高11.8歳と、施設によって差があった(グラフ3)。また、各施設の飼育頭数は最低で延べ4頭、最高で110頭であった(グラフ3)。各飼育施設別に飼育頭数と平均寿命の関係を解析したところ、飼育頭数が増加すると、時に平均寿命が短くなり、繁殖個体群で優位に平均寿命が短かった(グラフ3,4,8)。飼育施設の面積(総面積、1頭あたりの専有面積および寝室、放飼場など各部の面積)と平均寿命との関連をみたところ、明らかな関連は見出せなかった。

なお、対象施設数は9施設、その内訳はTS(東北エリア)、GS、ST、TT(関東エリア)、SH(中部エリア)WA(近畿エリア)、YA、HC(中国エリア)、AT(四国エリア)で、チーターが熱帯地方に生息していることもあって、1施設を除いて関東以西に位置していた。また、チーターの餌は、どの施設もほぼ同様で、輸入馬肉を主体として、施設によって鶏頭、ニワトリ、ウサギなどを与えていた。これらの因子と平均寿命との関連を検討したが、関連は見出せなかった。

(1) 病性鑑定

生前に腎機能不全や肝機能不全を示すチーターが多かった。死亡チーター68頭中61頭、89.9%アミロイドの沈着がみられた。

チーターは自然界では、単独生活を営む動物で、開放展示や移動により、ストレスを受け、これがいくつかの疾病のトリガーになりうるとの報告もある。さらに、今回の研究により、他の動物よりは低いもののチーター由来アミロイドが AEF 効果を持っていることが明らかになった。

以上のことから、チーターの死因として重要なアミロイド沈着には、多頭飼育という飼育様式が重要で、今後、多頭飼育形態のどのような点がチーターのアミロイド沈着に深く関わっているか解析する必要がある。

動物では、チーター以外に自然発生性アミロイド症が、高率に発生し、死に深く関与しているものは見当たらない。また、これほど、飼育条件によって、アミロイドの発生状況が異なる動物も知られていない。このことから、AA アミロイド症の発生機序を解明するために、チーターは有用な疾患モデル動物になるものと考えられる。

1. 学会発表

- 1) THE PATHOGENICITY OF HELICOBACTER SPECIES ISOLATED FROM CHEETAHS IN JAPAN. **Une, Y.**, Yonezawa, A., Kawakami, S., Ito, S. and Nomura, Y. 20th Meeting of the European Society of Veterinary Pathology. (Sep. 2002.) Grugliasco, Italy.
- 2) EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL SURVEY OF CAPTIVE CHEETAHS (*Acinonyx jubatus*) IN JAPAN, 1935-2000. **Une, Y.**, Usui, M., Ui, T., Uchida, C., Konishi, M., Kawakami, S., Ito, S. and Nomura, Y. 27th World Veterinary Congress. (Sep. 2002.) Tunis.
- 3) ENTERIC HELICOBACTER IN CAPTIVE CHEETAHS (*Acinonyx jubatus*) IN JAPAN. **Une, Y.**, Yonezawa, A., Kawakami, S., Ito, S. and Nomura, Y. 52 nd Annual Meeting of American College of Veterinary Pathologists.

(Dec. 2002.) New Orleans, L. A.

- 4) 国内飼育下チーター (*Acinonyx jubatus*) の enteric *Helicobacter* 感染. 米澤 彩、**宇根有美**、伊藤 修、川上 茂久、野村 靖夫. 第 134 回日本獣医学会. 2002 年 9 月 19~21 日. 岐阜大学.

5) EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL SURVEY OF CAPTIVE CHEETAHS (*ACINONYX JUBATUS*) IN JAPAN. **Une, Y.**, Kawakami, S., Ito, S. and Nomura, Y. 53 nd Annual Meeting of American College of Veterinary Pathologists. (Nov. 2003.) Canada.

6) EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL SURVEY OF CAPTIVE CHEETAHS (*ACINONYX JUBATUS*) IN JAPAN. **Une, Y.**, Kawakami, S., Ito, S. and Nomura, Y. 21th Meeting of the European Society of Veterinary Pathology. (Sep. 2003.) Ireland, Dublin.

- 7) 感染とアミロイド症 (チーターのアミロイド症). **宇根有美**. 第 137 回日本獣医学会. 2004 年 4 月 2~4 日. 日本大学.

8) 牛の弁膜アミロイド症の病理学的検索. 田中美穂、**宇根有美**、大平正剛、野村靖夫. 第 137 回日本獣医学会. 2004 年 4 月 2~4 日. 日本大学.

- 9) チーター (*Acinonyx jubatus*) 由来 *Helicobacter heilmannii* の各系統マウスに対する病原性と heat shock protein 70 との関係. 小座間裕紀、**宇根有美**、碓井真紀、野村靖夫. 第 137 回日本獣医学会. 2004 年 4 月 2~4 日. 日本大学.

10) The role of heat shock protein 70 in helicobacter-associated gastritis. **Une, Y.**, Usui, M., Ozama, Y., Ito, A. and Nomura, Y. 22th Meeting of the European Society of Veterinary Pathology. (Sep. 2004.) Poland.



図-1. 高度の腎乳頭壊死,ホルマリン固定後の腎臓.

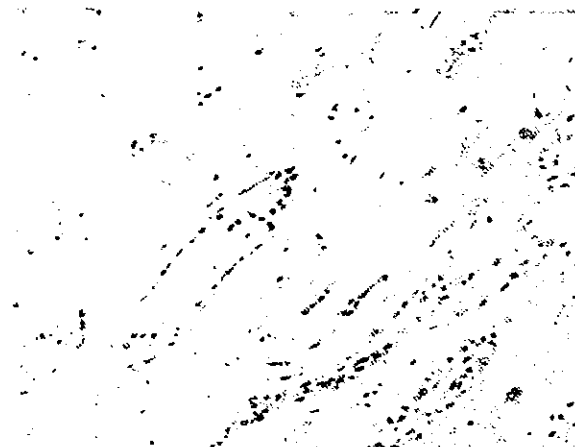


図-2. 高度のアミロイド沈着,腎臓髄質, HE染色.

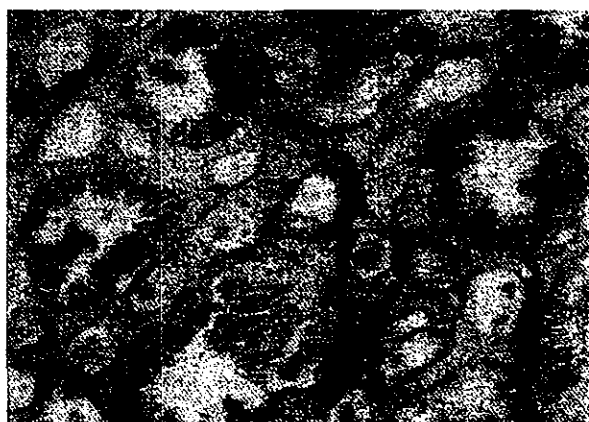


図-3. 高度のアミロイド沈着,腎臓実質, コング赤染色.

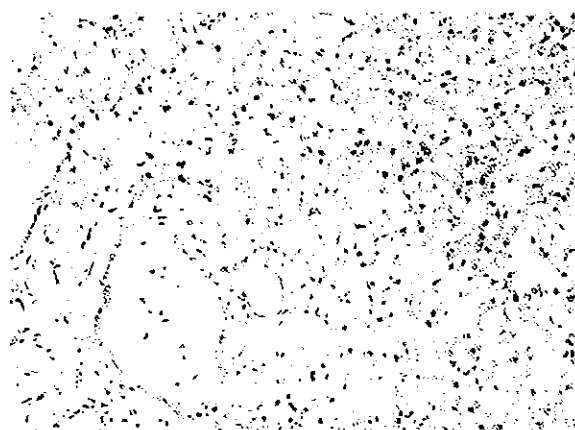


図-4. 高度のアミロイド沈着,肝臓, HE染色.

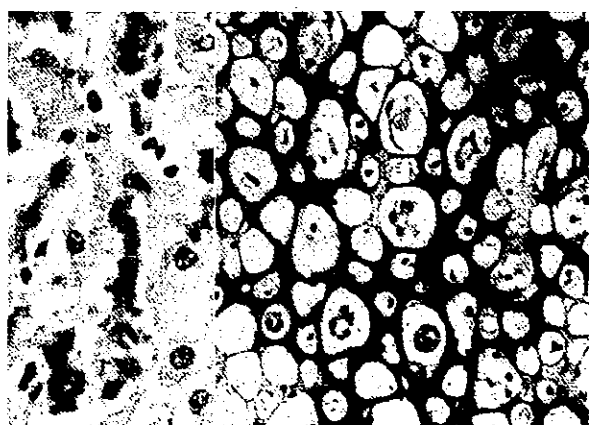


図-5. 抗アミロイドAA蛋白抗体を用いた免疫染色所見. 左:肝臓, 右:腎臓.



図-6. 絨毛先端部のアミロイド沈着とリンパ・プラズマ細胞性炎症,小腸, HE染色.

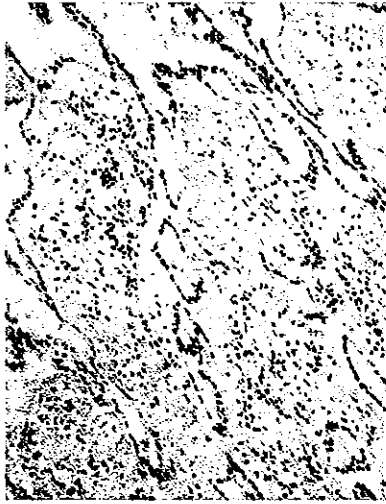
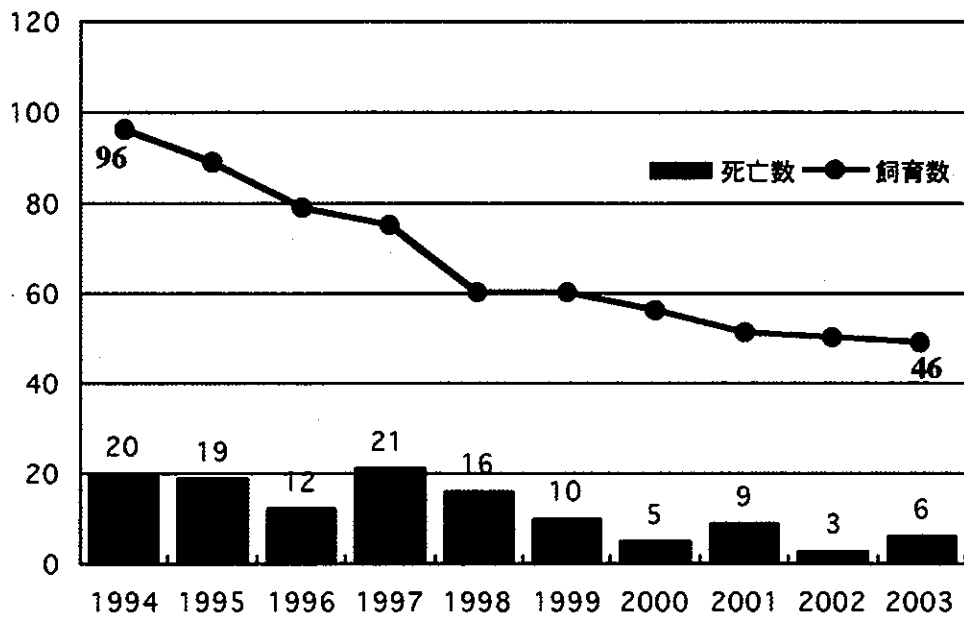
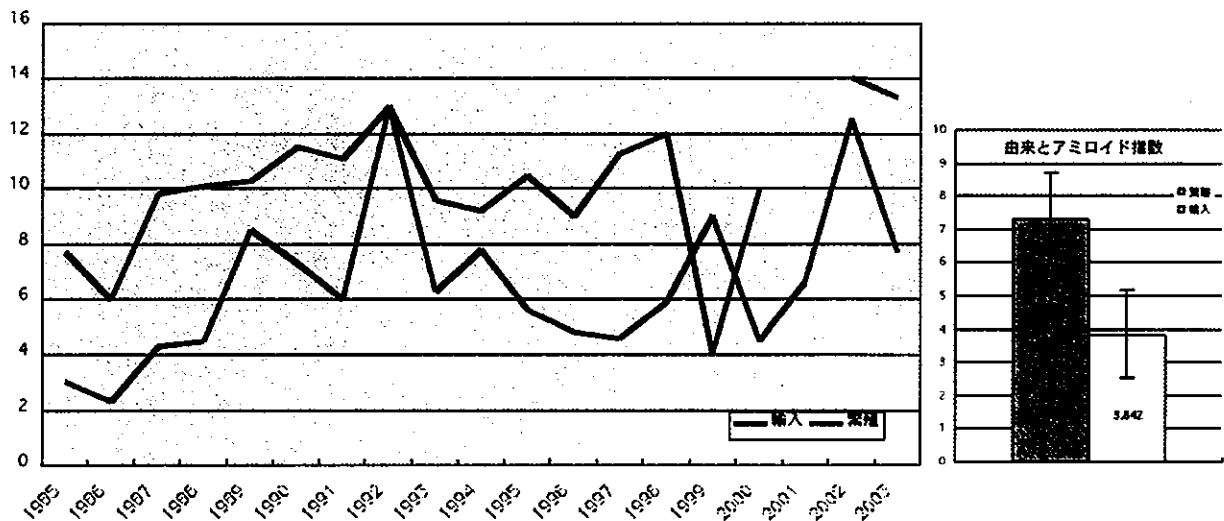


図-7. 粘膜固有層に線状～塊状に沈着するアミロイド, 小腸, コongo赤染色. 図-8. 上皮直下に線状に沈着するアミロイド, 小腸, 抗アミロイドAA蛋白抗体を用いた免疫染色

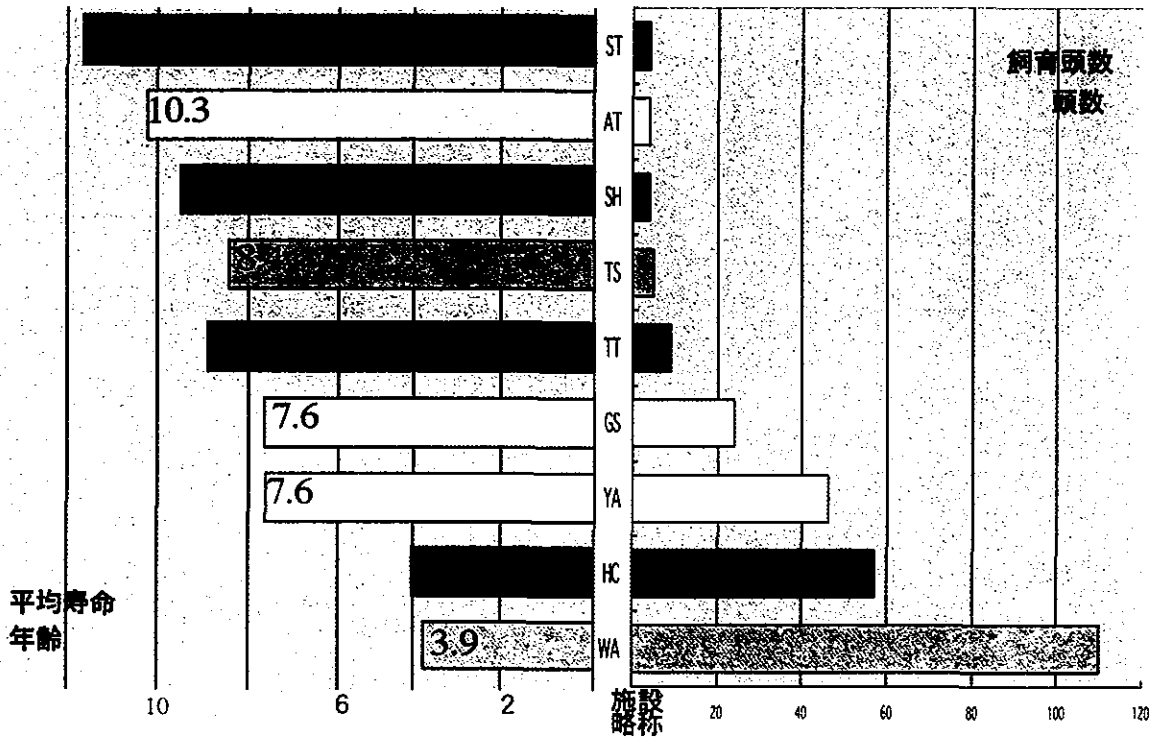


グラフ1 国内飼育下チーターの死亡数と飼育数の推移

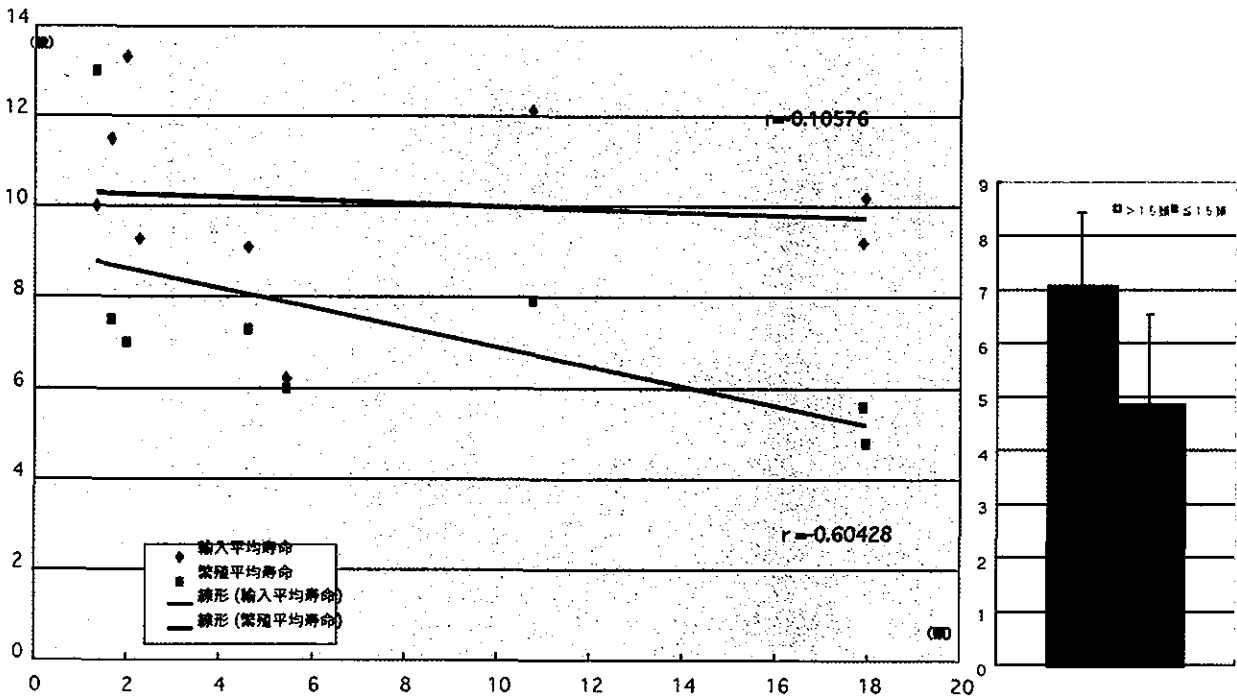


グラフ2 繁殖と輸入個体の平均寿命の推移 (1985-2003)

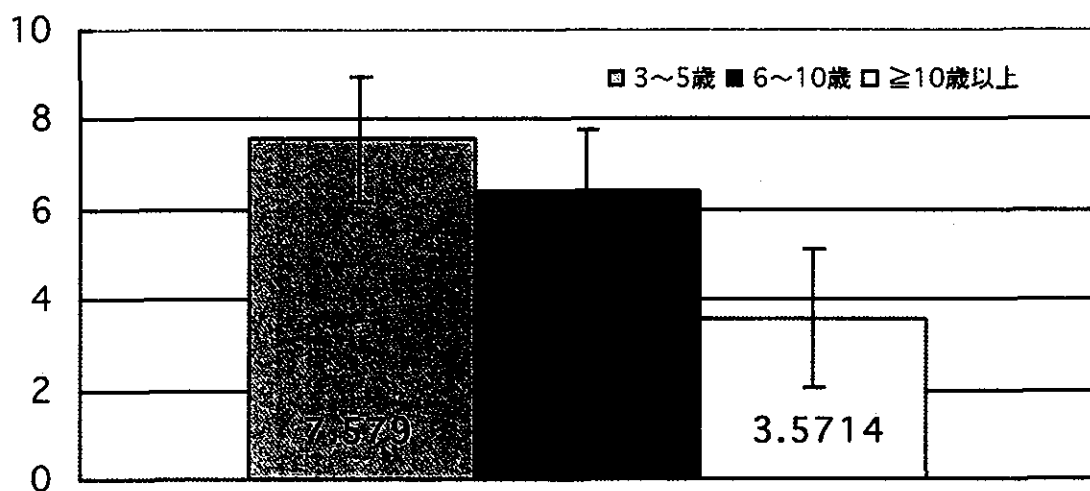
179	79	100
7.82	9.81	6.25



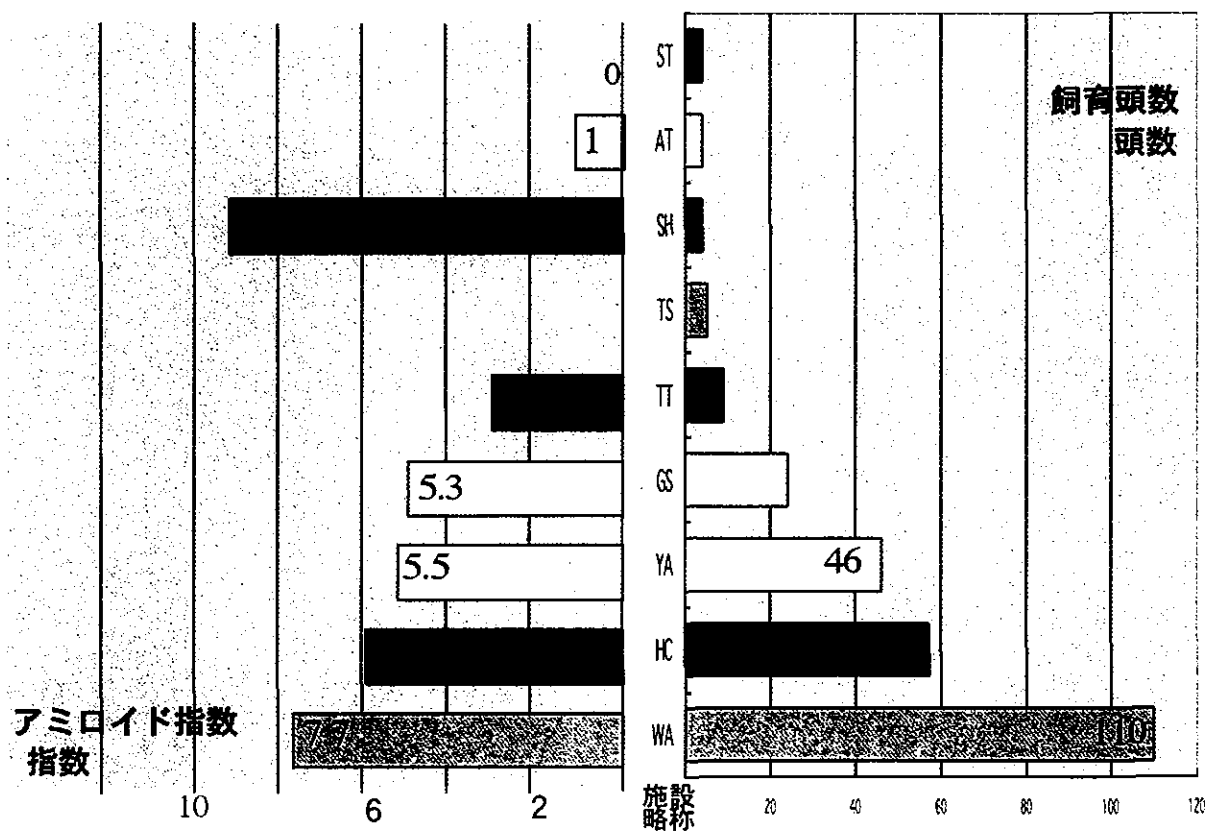
グラフ3 飼育施設別 平均寿命と延べ飼育数の比較



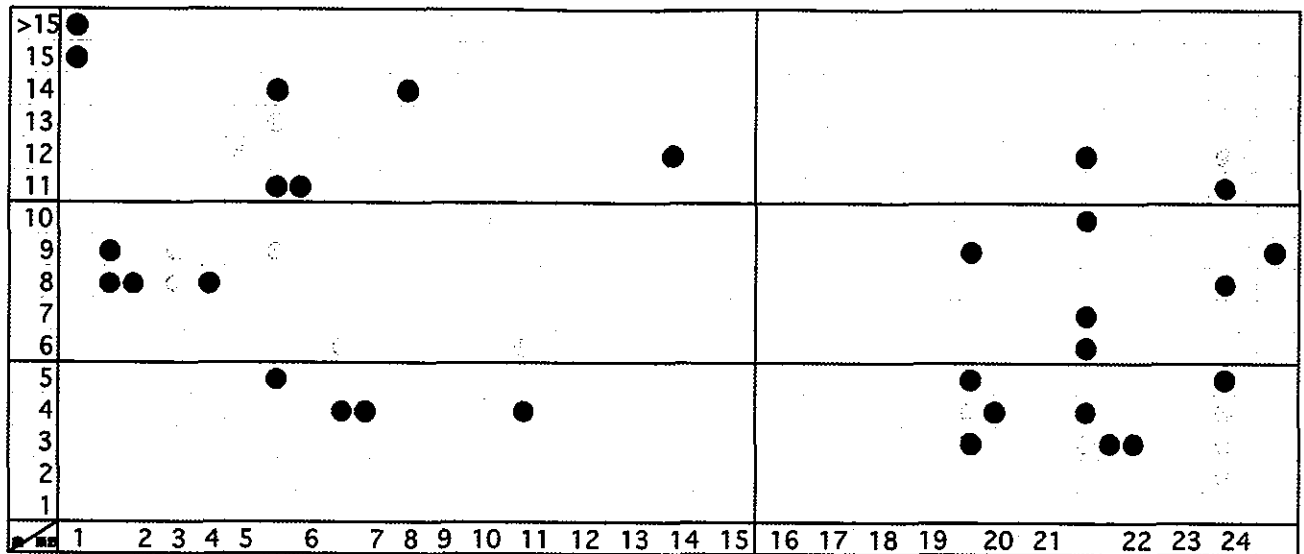
グラフ4 飼育頭数と平均寿命の関係(1985-2002)



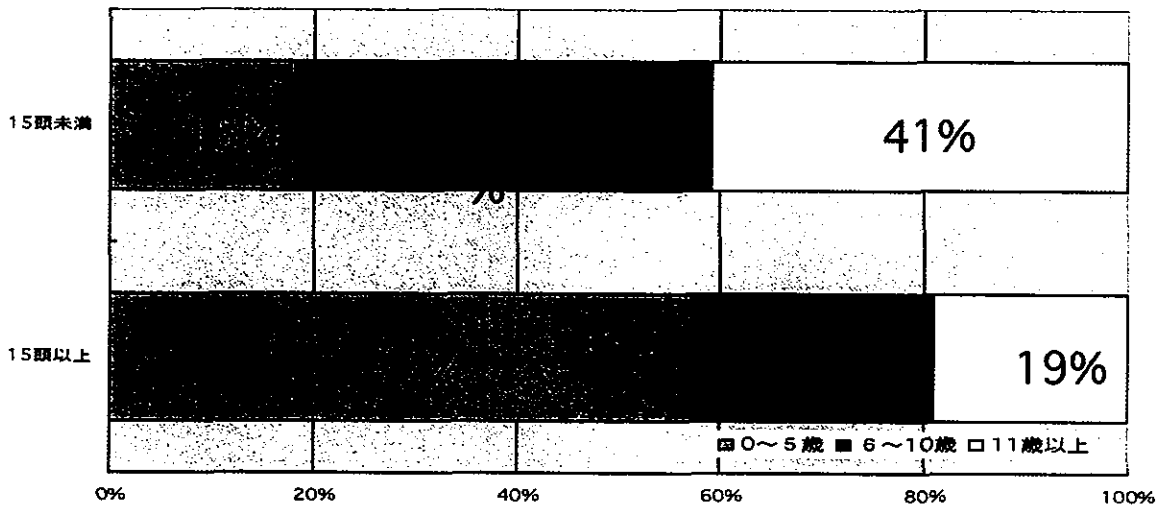
グラフ5 年齢とアミロイド指数



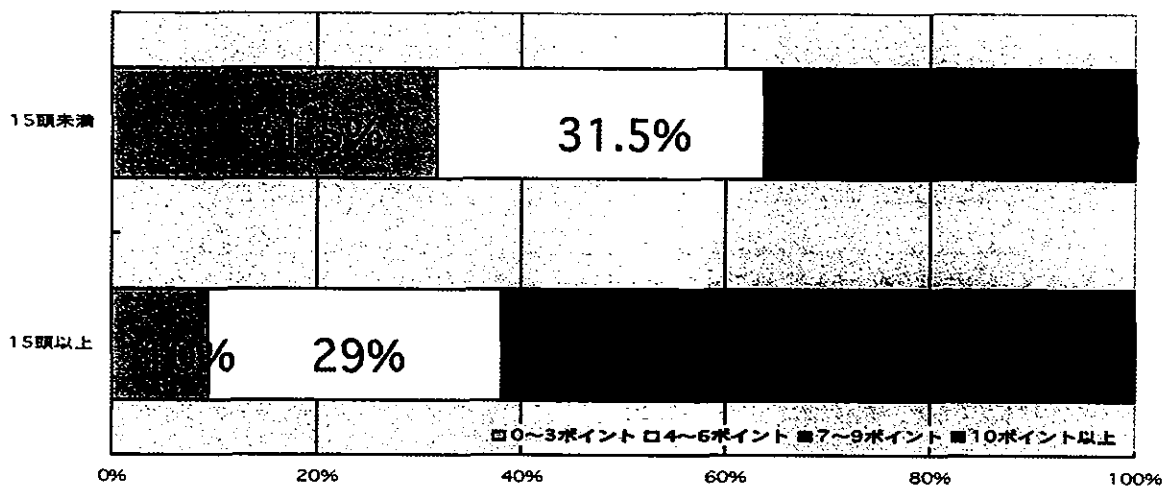
グラフ6 飼育施設別 アミロイド指数と延べ飼育頭数



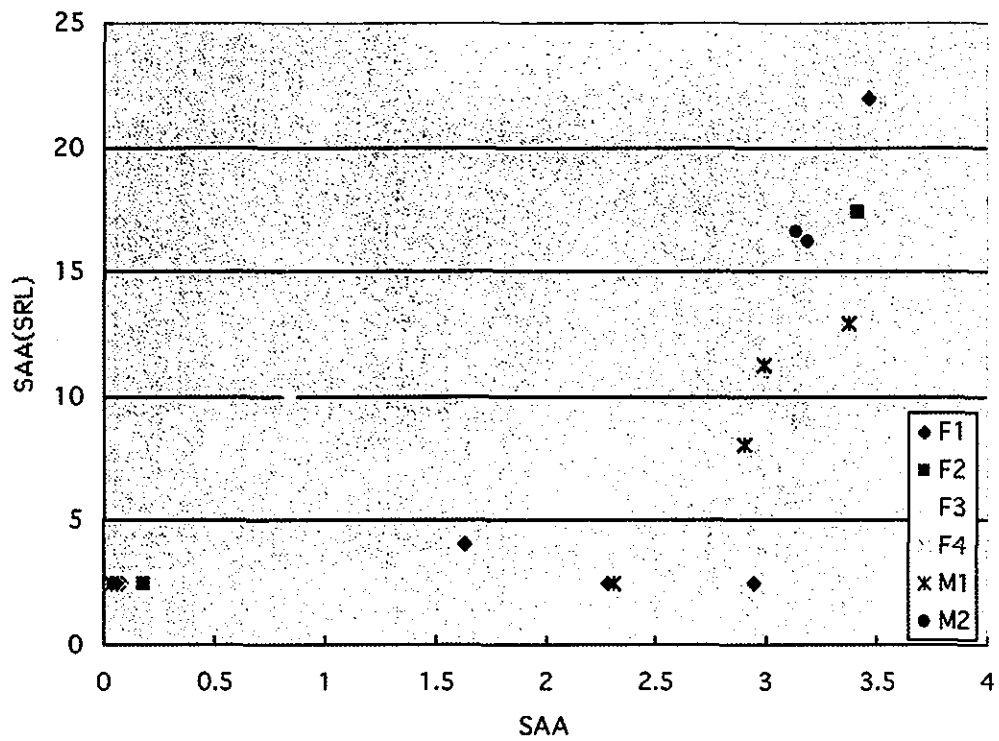
グラフ7 飼育規模、死亡年齢とアミロイド指数の関係



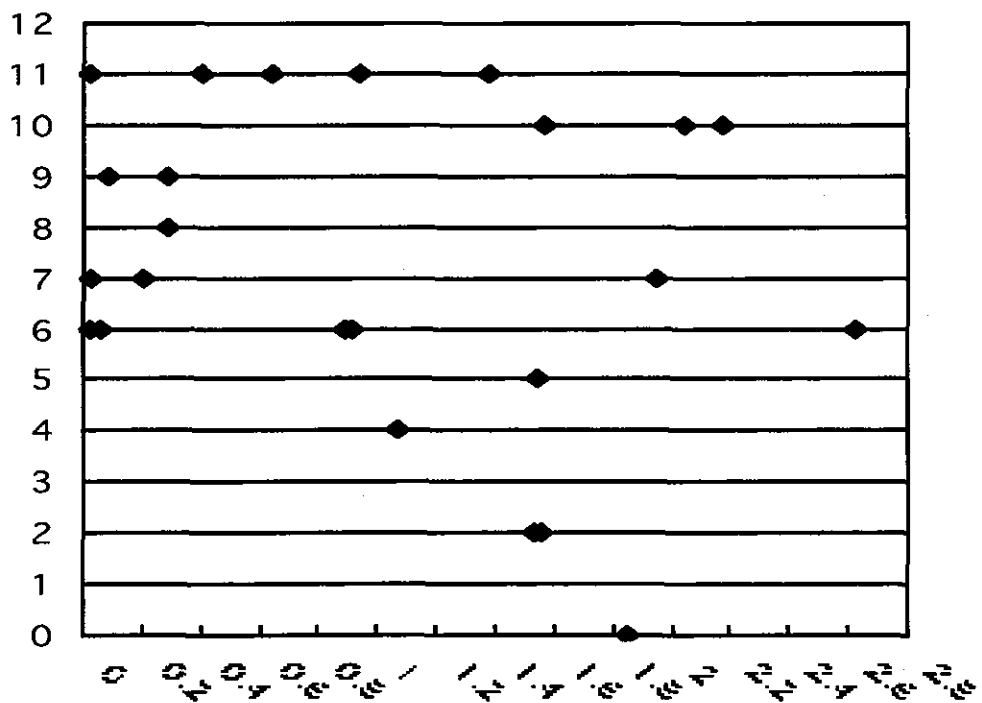
グラフ8 飼育規模別 死亡年齢構成の比較



グラフ9 飼育規模別 アミロイド指数の比較



グラフ10 猫のSAA測定法の比較（ヒト用と動物用エライザ）



グラフ11 チーターのSAA値とアミロイドスコアの比較

平成 14 年度～16 年度

アミロイド沈着による病的要素の
検索に関する研究

会員名簿

平成14年度 会員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	石原 得博	山口大学医学部構造制御病態学講座	教 授
分担研究者	東海林 幹夫	岡山大学医学部神経内科学	助教授
	前田 秀一郎	山梨医科大学第一生化学	教 授
	樋口 京一	信州大学医学部加齢適応研究センター脈管病態分野	教 授
	池田 修一	信州大学医学部神経内科	教 授
	松井 高峯	帯広畜産大学獣医学部家畜病理学	教 授
	河野 道生	山口大学医学部寄生体(免疫血液)学	教 授
	横田 忠明	社会保険小倉記念病院病理科	教 授
	加藤 昭夫	山口大学農学部生物機能科学科	教 授
	内木 宏延	福井医科大学病理学第二講座	教 授
	久保 正法	つくば動物衛生研究所	室 長
	田平 武	国立療養所中部病院長寿医療研究センター	所 長
(事務局) 経理事務 連絡担当者	河野 裕夫	山口大学医学部構造制御病態学講座 〒755-8505 宇部市南小串1丁目1-1 Tel (0836)22-2220 Fax (0836)22-2219 E-mail patholl@yamaguchi-u.ac.jp	助教授

平成15・16年度 会員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	石原 得博	山口大学医学部構造制御病態学講座	教 授
分担研究者	東海林 幹夫	岡山大学大学院医歯薬総合研究科神経病態内科学	助教授
	前田 秀一郎	山梨大学医学部第一生化学	教 授
	樋口 京一	信州大学大学院医学研究科加齢適応医科学系加齢生物学分野	教 授
	池田 修一	信州大学医学部神経内科	教 授
	松井 高峯	帯広畜産大学獣医学部家畜病理学	教 授
	河野 道生	山口大学大学院医学研究科独立専攻応用医工学系生体シグナル解析医学講座細胞シグナル解析学	教 授
	加藤 昭夫	山口大学農学部生物機能科学科	教 授
	内木 宏延	福井医科大学病理学第二講座	教 授
	山田 学	つくば動物衛生研究所 生産病研究部 病態病理研究室	研究員
	田平 武	国立長寿医療センター研究所	所 長
	宇根 由美	麻布大学獣医学部病理学研究室	助教授
(事務局) 経理事務 連絡担当者	河野 裕夫	山口大学医学部構造制御病態学講座 〒755-8505 宇部市南小串1丁目1-1 Tel (0836)22-2220 Fax (0836)22-2219 E-mail patholl@yamaguchi-u.ac.jp	助教授

平成14年度～16年度

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	西暦年号
Sakata N, Hoshii Y, Nakamura T, Kiyama M, Arai H, Omoto M, Morimatsu M, <u>Ishihara T</u>	Colocalization of Apolipoprotein AII in various kinds of systemic amyloidosis.	J Hischem Cytochem	53	1-6	2005
Ueno T, Hoshii Y, Cui D, Kawano H, Gondo T, Takahashi M, <u>Ishihara T</u>	Immunohistochemical study of cytokeratins in amyloid deposits associated with squamous cell carcinoma and dysplasia in the oral cavity, pharynx, and larynx.	Pathol Int	53(5)	265-269	2003
Cui D, Kawano H, Takahashi M, Hoshii Y, Setoguchi M, Gondo T, <u>Ishihara T</u>	Accsleration of murine AA amyloidosis by oral administration of amyloid fibrils extradcted from different appecies.	Pathol Int,	52	40-45	2002
Hoshii Y, Setoguchi M, <u>Ishihara T</u> , et al.	Useful polyclonal antibodies against syntetic peptides corresponding to immunoglobulin ligjt chain constant region for immunohistochemical detection of immunoglobulin light chain amyloidosis.	Pathol Int	51	264-270	2001
Matsutani H, Takahashi M, <u>Ishihara T</u> , Hoshii Y, Yokota T, et al.	Vascular amyloid of unknown origin and senile TTR amyloid in the lung and gastrointestinal tract of old age: histological and immunohistochemical studeies.	Pathol Int	51	257-263	2001
○ Usui I, <u>Ishihara T</u> , Maeda S, et al.	Homozygous serum amyloid P component-deficiency does not enhance regression of AA amyloid deposits. Amyloid	Int J Prot Folding Dis	8	101-104	2001
Soma M, <u>Ishihara T</u> , Maeda S, et al.	Mice lacking serum amyloid P component do not necessarily develop severe autoimmune disease.	Biochem Biophys Res Commun	286	200-205	2001
<u>Shoji M</u> , Fukushima K, Wakayama M, Shizuka-Ikeda M, Ikeda Y, Kawakami A, Sakazume Y, Ikeda M, Harigaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Murakami T, Nagano I, Manabe Y, Abe K.	Intellectual faculties in patients with Alzheimer' s disease regress to the level of a 4-5-year old child.	Geriatrics and Gerontology International.	2	143-147	2003
Matsubara E, <u>Shoji M</u> , Murakami T, Abe K, Frangione B, Ghiso J.	Plateiet Microparticles as Carriers of Soluble Alzheimer's Amyloid beta (sAbeta).	Ann N Y Acad Sci.	977	340-8	2002
Abe K, Murakami T, Matsubara E, Manabe Y, Nagano I, <u>Shoji M</u> .	Clinical Features of CADASIL.	Ann N Y Acad Sci.	977	266-72	2002
Kamada H, Sato K, Iwai M, Zhang WR, Nagano I, Manabe Y, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Spatiotemporal changes of free cholesterol and neutral lipids after transient middle cerebral artery occlusion in rats.	Ann N Y Acad Sci.	977	115-22	2002
Jin G, Omori N, Li F, Sato K, Nagano I, Manabe Y, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Activation of cell-survival signal Akt by GDNF in normal rat brain.	Brain Res.	958	429-33	2002
Li F, Omori N, Sato K, Jin G, Nagano I, Manabe Y, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Coordinate expression of survival p-ERK and proapoptotic cytochrome c signals in rat brain neurons after transient MCAO.	Brain Res.	958	83-8	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	西暦年号
Omori N, Jin G, Li F, Zhang WR, Wang SJ, Hamakawa Y, Nagano I, Manabe Y, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Enhanced phosphorylation of PTEN in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion.	Brain Res	954	317-22	2002
Sasaki A, <u>Shoji M</u> , Harigaya Y, Kawarabayashi T, Ikeda M, Naito M, Matsubara E, Abe K, Nakazato Y.	Amyloid cored plaques in Tg2576 transgenic mice are characterized by giant plaques, slightly activated microglia, and the lack of paired helical filament-typed, dystrophic neurites.	Virchows Arch.	441	358-67	2002
K. Wang SJ, Omori N, Li F, Zhang WR, Jin G, Hamakawa Y, Sato K, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Enhanced expression of phospho-Akt by electro-acupuncture in normal rat brain.	Neurol Res.	24	719-24	2002
Ohta Y, Manabe Y, Sasaki C, Shiote M, Hayashi T, <u>Shoji M</u> , Abe K.	A case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia with spastic paraparesis.	Neurol Res.	24	684-6	2002
Sato K, Murakami T, Hamakawa Y, Kamada H, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Takata H, Nobukuni K, Ihara Y, Namba R, Hayabara T, Hirose S, Abe K.	Selective colocalization of transglutaminase-like activity in ubiquitinated intranuclear inclusions of hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy.	Brain Res.	952	327-30	2002
Wang SJ, Omori N, Li F, Jin G, Zhang WR, Hamakawa Y, Sato K, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Potential of Akt and suppression of caspase-9 activations by electroacupuncture after transient middle cerebral artery occlusion in rats.	Neurosci Lett.	331	115-8	2002
Sato K, Iwai M, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Temporal and spacial changes of BrdU immunoreactivity in amygdala kindling development.	Neurol Res.	24	593-6	2002
Warita H, Manabe Y, Murakami T, Shiote M, Shiro Y, Hayashi T, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Tardive decrease of astrocytic glutamate transporter protein in transgenic mice with ALS-linked mutant SOD1.	Neurol Res.	24	577-81	2002
Sato K, Iwai M, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Changes of localization of highly polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) in rat hippocampus with exposure to repeated kindled seizures.	Brain Res.	946	323-7	2002
Ohta Y, Hayashi T, Sasaki C, Shiote M, Manabe Y, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Cauda equina syndrome caused by idiopathic sacral epidural lipomatosis.	Intern Med.	41	593-4	2002
Manabe Y, Nagano I, Gazi MS, Murakami T, Shiote M, <u>Shoji M</u> , Kitagawa H, Setoguchi Y, Abe K.	Adenovirus-mediated gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor prevents motor neuron loss of transgenic model mice for amyotrophic lateral sclerosis	. Apoptosis.	7	329-34	2002
Manabe Y, Warita H, Murakami T, Shiote M, Hayashi T, Omori N, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Early decrease of the immunophilin FKBP 52 in the spinal cord of a transgenic model for amyotrophic lateral sclerosis.	Brain Res.	935	124-8	2002
Prat MI, Adamo AM, Gonzalez SA, Affranchino JL, Ikeda M, Matsubara E, <u>Shoji M</u> , Smith MA, Castano EM, Morelli L.	Presenilin 1 overexpressions in Chinese hamster ovary (CHO) cells decreases the phosphorylation of retinoblastoma protein: relevance for neurodegeneration.	Neurosci Lett.	326	9-12	2002
Manabe Y, Narai H, Warita H, Hayashi T, Shiro Y, Sakai K, Kashihara K, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME) with night blindness.	Seizure.	11	266-8	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	西暦年号
Sato K, Iwai M, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Expression of highly polysialylated neural cell adhesion molecule in rat subventricular zone with exposure to repeated kindled seizures.	Neurosci Lett.	323	244-6	2002
<u>Shoji M</u> , Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, Kanai M, Ikeda M, Tomidokoro Y, Shizuka M, Watanabe M, Amari M, Ishiguro K, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Nishimura T, Nakamura Y, Takeda M, Urakami K, Adachi Y, Nakashima K, Arai H, Sasaki H, Kanemaru K, Yamanouchi H, Yoshida Y, Ichise K, Tanaka K, Hamamoto M, Yamamoto H, Matsubayashi T, Yoshida H, Toji H, Nakamura S, Hirai S.	Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group.	Neurobiol Aging.	23	363-70	2002
Iwai M, Sato K, Omori N, Nagano I, Manabe Y, <u>Shoji M</u> , Abe K.	Three steps of neural stem cells development in gerbil dentate gyrus after transient ischemia.	J Cereb Blood Flow Metab.	22	411-9	2002
Shizuka-Ikeda M, Matsubara E, Ikeda M, Kanai M, Tomidokoro Y, Ikeda Y, Watanabe M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Maruyama K, Castano EM, St George-Hyslop P, <u>Shoji M</u> .	Generation of amyloid beta protein from a presenilin-1 and betaAPP complex.	Biochem Biophys Res Commun. 2002	292	571-8	2002
<u>Shoji M</u> .	Cerebrospinal fluid Abeta40 and Abeta42: natural course and clinical usefulness.	Front Biosci.	7	d997-1006	2002
Wahrle S, Das P, Nyborg AC, McLendon C, <u>Shoji M</u> , Kawarabayashi T, Younkin LH, Younkin SG, Golde TE.	Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains.	Neurobiol Dis.	9	11-23	2002
Matsubara E, <u>Shoji M</u> , Abe K, Frangione B, Ghiso J.	Vascular Amyloidosis in neurodegenerative conditions.	Drug News & Perspective	15	439-444	2002
Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco J, Henry TL, Poeggeler B, Manjon M, Herbert D, Cruz-Sanchez F, Chyan Y-J, <u>Shoji M</u> , Abe K, Leone A, Grundke-Ikbal I, Wilson G, Ghiso J, Williams C, Refolo LM, Pappolla MA.	Melatonin Increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease.	J Neurochem (in press)			
塩手美冬, 木戸由紀子, 林健, 松原悦朗, 真邊泰宏, 東海林幹夫, 阿部康二	亜急性の痴呆で発症した一酸化窒素の一例.	臨床神経学	42	212-215	2002
東海林幹夫	脳脊髄Ab40とAb42: 自然経過と臨床的有用性	神経研究の進歩	46	819-825	2002
東海林幹夫	アルツハイマー病の生物学的マーカー	総合臨床	51	73-80	2002
東海林幹夫	Alzheimer病-updata. 生物学的マーカー	Clinical Neurosci	20	692-694	2002
東海林幹夫	Abワクチン療法	Demetia Japan	16	62-65	2002
東海林幹夫	診療の秘訣. 振り返り徴候.	モダンフィジシャン	22	1159	2002
東海林幹夫	アルツハイマー病のアミロイドβペプチドワクチン療法	Cognition and Dementia	1	118-121	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	西暦年号
東海林幹夫	神経内科学からみた痴呆に関する基礎研究の重要課題—痴呆研究の諸問題	Cognition and Dementia	1	28-32	2002
東海林幹夫	神経難病—その診断から福祉まで. C.神経難病各論. アルツハイマー病 (AD)	モダンフィジシャン	22	631-635	2002
東海林幹夫	家族性アルツハイマー病の原因遺伝子変異とAbによって誘発される神経細胞死を抑制する因子	Brain & Nerve	12	5	2002
東海林幹夫	血液リポ蛋白非結合型Abの解明と臨床応用平成12~13年度科学研究費補助金. 基盤 (C) (2) 12670592,	研究成果報告書			2002
村上哲郎, 松原悦朗, 永野功, 東海林幹夫, 阿部康二	第10回カテコールアミンと神経疾患研究会. パーキンソン病およびmultiple system atrophyにおける α -synuclein, Parkinの免疫染色による検討	Progress in Medicine	22	2989-2994	2002
阿部康二, 東海林幹夫, 永野功, 塩手美冬	特集 内科 この1年の進歩. 中枢神経疾患	内科	90	1047-1053	2002
瓦林毅, 東海林幹夫	国際学会の動向からみた老年学. アルツハイマー病の研究の方向と進歩	Geriatric Medicine	40	49-5	2002
松原悦朗, 東海林幹夫, 阿部康二.	パーキンソン病治療薬—アデノシンA2A受容体拮抗薬 (KW-6002) など—	日本臨床	60	112-116	2002
東海林幹夫	私の処方. アルツハイマー病.	モダンフィジシャン	22	1050-1052	2002
Imai Y, Soda M, Murakami T, Shoji M, Abe K, Takahashi R.	A product of the human gene adjacent to parkin is a component of Lewy bodies and suppresses Pael receptor-induced cell death.	J Biol Chem	278	51901-910	2003
Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco J, Henry TL, Poeggeler B, Manjon M, Herbert D, Cruz-Sanchez F, Chyan Y-J, Shoji M, Abe K, Leone A, Grundke-Ikbal I, Wilson G, Ghiso J, Williams C, Refolo LM, Pappolla MA.	Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease.	J Neurochem	85	1101-1108	2003
Kamada H, Sato K, Zhang WR, Omori N, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Spatiotemporal changes of apolipoprotein E immunoreactivity and apolipoprotein E mRNA expression after transient middle cerebral artery occlusion in rat brain.	J Neurosci Res	73	545-56	2003
Ilieva H, Nagano I, Murakami T, Shiote M, Shoji M, Abe K,.	Sustained induction of survival p-AKT and p-ERK signals after transient hypoxia in mice spinal cord with G93A mutant human SOD1	J Neurol Sci	215	57-62	2003
Wang SJ, Omori N, Li F, Jin G, Hamakawa Y, Sato K, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Functional improvement by electroacupuncture after transient middle cerebral artery occlusion in rats.	Neurol Res.	25	516-521	2003
Murakami T, Ilieva H, Shiote M, Nagata T, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor is selectively impaired in mice carrying the mutant SOD1 gene.	Brain Res.	989	231-237	2003
Manabe Y, Wang JM, Shiote M, Murakami T, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Glutamate enhances caspase-3 immunoreactivity in cultured spinal cord neurons of newborn rats.	Neurol Res.	25	195-200	2003
Omori N, Maruyama K, Jin G, Li F, Wang SJ, Hamakawa Y, Sato K, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Targeting of post-ischemic cerebral endothelium in rat by liposomes bearing polyethylene glycol-coupled transferring.	Neurol Res.	25	275-279	2003
Jin G, Omori N, Li F, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K.	Protection against ischemic brain damage by GDNF affecting cell survival and death signals	Neurol Res.	25	249-253	2003