

#### E. 結論

$\beta$ を発現するアデノ随伴ウイルスベクター経口ワクチンを10ヶ月齢のTg2576マウスに投与し、13ヶ月齢で高次脳機能の改善が見られるか検討した。その結果、自発的交替行動

試験、新規物質認識試験、モリス水迷路試験、恐怖条件付け学習試験の各試験で経口ワクチンによる改善が認められた。今後、本経口ワクチンのアルツハイマー病の新しい治療薬としての可能性が期待される。

#### F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表  
欧文原著

1. Yamada, K., Takayanagi, M., Kamei, H., Nagai, T., Dohniwa, M., Kobayashi, K., Yoshida, S., Ohhara, T., Takauma, K. and Nabeshima, T.: Effects of memantine and donepezil on amyloid  $\beta$ -induced memory impairment in a delayed-matching to position task in rats. *Behav. Brain Res.*, 162, 191-199 (2005)
2. Mizuno, T., Kuno, R., Nitta, A., Nabeshima, T., Zhang, G., Kawanokuchi, J., Wang, J., Jin, S., Takeuchi, H. and Suzumura, A.: Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes. *Brain Res.*, 1066, 78-85 (2005)
3. Nagai, T., Kamei, H., Ito, M., Hashimoto, K., Takuma, K., Nabeshima, T. and Yamada, K.: Modification by the tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine-induced dopamine release and hyperlocomotion, but not antinociceptive effect in mice. *J. Neurochem.*, 93, 1272-1279 (2005)
4. Kato, S., Tsuzuki, Y., Hokari, R., Okada, Y., Miyazaki, J., Matsuzaki, K., Iwai, A., Kawaguchi, A., Nagao, S., Itoh, K., Suzuki, H., Nabeshima, T. and Miura, S.: Role of nociceptin/orphanin FQ (Noc/oFQ) in murine experimental colitis. *J. Neuroimmunol.*, 161, 21-28 (2005)
5. Ishikawa, K., Kajita, Y., Hasegawa, Y., Noda, Y., Yoshida, J. and Nabeshima, T.: Irinotecan therapy in a 12-year-old girl with recurrent brain stem glioma and without functional polymorphisms in UGT1A1 activity: case report. *J. Neurooncol.*, 74, 283-286 (2005)
6. Enomoto, T., Osugi, T., Satoh, H., McIntosh, T.K. and Nabeshima, T.: Pre-injury magnesium treatment prevents traumatic brain injury-induced hippocampal ERK activation, neuronal loss, and cognitive dysfunction in the radial-arm maze test. *J. Neurotrauma*, 22, 783-792 (2005)
7. Ito, Y., Ando, T. and Nabeshima, T.: Latent copper deficiency in patients receiving low-copper enteral nutrition for a prolonged period. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 29, 360-366 (2005)
8. Shin, E.J., Jhoo, J.H., Nabeshima, T., Jhoo, W.K., Kwon, M.S., Lim, Y.K., Chae, J.S., Jung, M.E., Park, S.J., Jang, K.J. and Kim, H.C.: Growth hormone releaser attenuates  $\beta$ -amyloid (1-42)-induced memory impairment in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 99, 117-120 (2005)
9. Enomoto, T., Noda, Y., Mouri, A., Shin, E.J., Wang, D., Murai, R., Hotta, K., Furukawa, H., Nitta, A., Kim, H.C. and Nabeshima, T.: Long-lasting impairment of associative learning is correlated with a dysfunction of *N*-Methyl-D-aspartate-extracellular signaling-regulated kinase signaling in mice after withdrawal from repeated administration of phencyclidine. *Mol. Pharmacol.*, 68, 1765-1774 (2005)
10. Matsuoka, Y., Furuyashiki, T., Yamada, K., Nagai, T., Bito, H., Tanaka, Y., Kitaoka, S., Ushikubi, F., Nabeshima, T. and Narumiya, S.: Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102, 16066-16071 (2005)
11. Mouri, A., Zou, L.B., Iwata, N., Saido, T.C., Wang, D., Wang, M.W., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Inhibition of neprilysin by thiorphan (i.c.v.) causes an accumulation of amyloid beta and impairment of learning and memory. *Behav. Brain Res.*, 168, 83-91 (2006)
12. Yan, Y., Nitta, A., Mizoguchi, H., Yamada, K. and Nabeshima, T.: Relapse of methamphetamine-seeking behavior in C57BL/6J mice demonstrated by a reinstatement procedure involving intravenous self-administration. *Behav. Brain Res.*, 168, 137-143 (2006)
13. Chen, L., Yamada, K., Nabeshima, T. and Sokabe, M.:  $\alpha 7$  Nicotinic acetylcholine receptor as a target to

- rescue deficit in hippocampal LTP induction in  $\beta$ -amyloid infused rats. *Neuropharmacology*, 50, 254-268 (2006)
14. Kamei, H., Nagai, T., Nakao, H., Togan, Y., Takayanagi, M., Takahashi, K., Kobayashi, K., Yoshida, S., Maeda, K., Takuma, K., Nabeshima, T., and Yamada, K.: Repeated methamphetamine treatment impairs recognition memory through a failure of novelty-induced ERK1/2 activation in the prefrontal cortex of mice. *Biol. Psychiatry*, in press.
  15. Ishikawa, K., Nitta, A., Mizoguchi, H., Mohri, A., Murai, R., Miyamoto, Y., Noda, Y., Kitaichi, K., Yamada, K. and Nabeshima, T.: Effects of single and repeated administration of methamphetamine or morphine on neuroglycan C gene expression in the rat brain. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, in press.
  16. Chen, X., Nitta, A., Ohya, S., Zhao, Y., Ozawa, N., Mouri, A., Ibi, D., Wang, L., Suzuki, M., Saito, K., Ito, Y., Kawagoe, T., Noda, Y., Ito, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T.: An analogue of dipeptide-like structure of FK506 increases GDNF expression through CREB activated by Hsp90/Akt signaling pathway. *J. Neurosci.*, in press.
  17. Zou, L.-B., Mouri, A., Iwata, N., Saido, T.C., Wang, D., Wang, M.-W., Mizoguchi, H., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Inhibition of neprilysin by infusion of thiorphan into the hippocampus causes an accumulation of amyloid  $\beta$  and impairment of learning and memory. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, in press. [online 2005.12]
  18. Yamaguchi, Y., Miyashita, H., Tsunekawa, H., Mouri, A., Kim, H.C., Saito, K., Matsuno, T., Kawashima, S. and Nabeshima, T.: Effects of a novel cognitive enhancer ZSET1446, spiro[imidazo[1,2-a]pyridine-3,2-indon]-2(3H)-one, on learning impairments induced by amyloid- $\beta$  1-40 in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, in press.
- Ther., in press.
- 欧文総説**
1. Ishikawa, K., Yamamoto, M., Kishi, D.T. and Nabeshima, T.: New prospective payment system in Japan. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 62, 1617-1619 (2005)
  2. Hamed, S.A. and Nabeshima, T.: The high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective role of multivitamins. *J. Pharmacol. Sci.*, 98, 340-353 (2005)
  3. Enomoto, T., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Phencyclidine animal model and genetic animal model for positive symptoms, negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, in press.
- 欧文図書**
1. Yamada, K., Kim, H.C., and Nabeshima, T.: Molecular mechanism of amyloid  $\beta$ -peptide-induced impairment of neurotransmission and memory in relation to oxidative stress. In "Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease", Ed. by Hanin, I., Cacabelos, R. and Fisher, A., The Parthenon Publishing Group, Lanlaster, in press.
  2. Itoh, A. and Nabeshima, T.: La terapéutica psicofarmacológica de los trastornos cognitivos: un reto para la psicofarmacología. (Spanish). In "Historia de la Psicofarmacología", Ed. by López-Muñoz, F., et. al., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 967-981 (2006)
- 邦文原著**
1. 石川和宏, 鍋島俊隆: (特集・包括医療制度 (DPC) における薬剤部門の役割 - 5.) 米国と比較して. *医薬ジャーナル*, 41, 1631-1636 (2005)
  2. 石川和宏, 鍋島俊隆: 西洋薬と漢方薬を安全に使うために - 洋漢統合医療に向けての薬剤師の役割 -. *科学*, 75, 799-801 (2005)
  3. 亀井浩行, 野田幸裕, 山田清文,

- 鍋島俊隆：薬物依存と前頭前野。Clinical Neuroscience (臨床神経科学), 23, 682-684 (2005)
4. 祖父江聡, 関口金雄, 鍋島俊隆：薬物動態/薬理学パラメータ解析による水虫治療薬の薬効評価 - 経口抗真菌薬の薬物動態と皮膚真菌症に対する治療効果 - . 日本薬理学雑誌, 125, 291-295 (2005)
  5. 溝口博之, 野田幸裕, 鍋島俊隆：薬物弁別試験 - 依存性薬物の自覚効果と依存形成機構の解明 - . 日本薬理学雑誌, 126, 17-23 (2005)
  6. 山田清文, 永井拓, 中島晶, 鍋島俊隆：覚せい剤および麻薬に共通する依存関連分子の検索. 日本薬理学雑誌, 126, 49-53 (2005)
  7. 毛利彰宏, 野田幸裕, 鍋島俊隆：フェンシクリジン連続投与マウスに認められる認知障害の分子機構 (研究会 Reports) . 分子精神医学, 5, 209-211, (2005)
  8. 加藤勝義, 山村恵子, 鍋島俊隆：がん化学療法. 薬局, 56, 2113-2122 (2005)
  9. 加藤勝義, 杉浦伸一, 鍋島俊隆：(特集・薬剤別処方せんチェックのポイント) カリウム製剤 - 名古屋大学医学部附属病院の取り組み事例 - . 薬局, 56, 2968-2971 (2005)
  10. 鍋島俊隆：アルツハイマー病の病態とその治療戦略. 臨床精神薬理, 8, 819-831 (2005)
  11. 溝口博之, 野田幸裕, 鍋島俊隆：生化学からみたニコチン性アセチルコリン受容体とその機能. Cognition and Dementia, 5, 19-25 (2006)
  12. 鍋島俊隆：薬剤師外来への挑戦. 第6回21世紀病院薬剤師フォーラム講演記録集, 4-23 (2006)
  13. 毛利彰宏, 野田幸裕, 溝口博之, 鍋島俊隆：グルタミン酸作動性神経系と統合失調症モデル動物. 日本薬理学雑誌, 127, 4-8 (2006)
  14. 原 英夫, 田平 武：アルツハイマー病のAβワクチン療法 中外医学社「Annual Review 神経2005」, pp96-102.
  15. 原 英夫, 田平 武：アルツハイマー病のAβワクチン療法. 脳神経疾患病態の分子生物学. 南山堂 pp165-174.
  16. 原 英夫:アルツハイマー病のAβワクチン療法. 臨床と研究 Vol. 82, No3, pp47-52, 2005.
  17. 田平 武, 原 英夫;アルツハイマー病のワクチン療法 update. 日本老年医学会雑誌編集委員会編集. 老年医学 update 2004-6. pp149-153, 2005.
  - 18.
- 邦文図書**
1. 鍋島俊隆 (分担訳)：第1編総論 (第1章 - 第8章), 第9編呼吸器疾患 (第36章 - 第38章) . クリニカル・ファーマシーのための疾病解析第7版, 福地坦監訳, 医薬ジャーナル社, 大阪, 26-186, 840-916 (2005)
  2. 鍋島俊隆 (分担訳)：第1編序論, 第9編呼吸器疾患. クリニカル・ファーマシーのための疾病解析第7版付録ワークブック, 福地坦監訳, 医薬ジャーナル社, 大阪, 13-22, 114-122, 374-378 (2005)
  3. 鍋島俊隆 (分担訳)：第9編呼吸器疾患. クリニカル・ファーマシーのための疾病解析第7版付録教師用指導書, 福地坦監訳, 医薬ジャーナル社, 大阪, 48-51 (2005)
  4. 山田清文, 鍋島俊隆 (分担執筆)：基礎編第3章6節, ストレスと行動. ストレスの事典, 河野友信, 石川俊男編, 浅倉書店, 東京, 44L-46L (2005)
  5. 鍋島俊隆 (監修)：症例から学ぶ輸液療法 - 基礎と臨床応用 - 杉浦伸一編, じほう, 東京 (2005)
  6. 鍋島俊隆, 榛葉哲男 (監修)：薬学生・実習指導者のための実務実習ガイドブック. 財団法人日本薬剤師研修センター総監修, 南山堂, 東京 (2005)
- 国際学会発表**
1. Nabeshima, T., Nakajima, A., Mizoguchi, H., Nitta, A., Noda, Y. and Yamada, K.: The brain areas related to methamphetamine dependence in rats. (symposium047 "Molecular Mechanism of

- Neurotoxicity and Psychosis Induced by Methamphetamine”) 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria, June 28-July 3, 2005)
2. Shin, E.J., Kim, H.C., Jhoo, W.K., Lim, Y.K., Chae, J.S., Jung, M.E., Chu, D.X., Yu, D.Y., Bing, G., Kobayashi, K. and Nabeshima T.: Roles of oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. (symposium047 “Molecular Mechanism of Neurotoxicity and Psychosis Induced by Methamphetamine”) 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria, June 28-July 3, 2005)
  3. Yamada, K., Nagai, T. and Nabeshima, T.: Role of tPA in methamphetamine dependence and psychosis. (symposium047 “Molecular Mechanism of Neurotoxicity and Psychosis Induced by Methamphetamine”) 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria, June 28-July 3, 2005)
  4. Nabeshima, T., Ishikawa, K., Nitta, A., Mizoguchi, H., Mohri, A., Murai, R., Miyamoto, Y., Noda, Y., Kitaichi, K. and Yamada, K.: Effects of single and repeated administration of methamphetamine or morphine on neuroglycan C gene expression in the rat brain. 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria, June 28-July 3, 2005)
  5. Nabeshima, T.(Organizer) Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, August 8, 2005)
  6. Mizoguchi, H., Yamada, K., Mizuno, M., Mizuno, T., Nitta, A., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Regulation of methamphetamine reward by ERK1/2Elk-1 signaling pathway via the activation of dopamine receptors. Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, August 8, 2005)
  7. Murai, R., Noda, Y., Mouri, A., Nitta, A., Furukawa, H. and Nabeshima, T.: Involvement of glutamatergic system in emotional deficits in repeated phencyclidine-treated mice. Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, August 8, 2005)
  8. Cen, X., Nitta, A., Ohya, S., Zhao, Y., Ozawa, N., Mouri, A., Ibi, D., Wang, L., Suzuki, M., Saito, K., Kawagoe, T., Noda, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T.: A dipeptide, Leu- I le, increases glial cell line-derived neurotrophic factor expression through CREB activated by Hsp90/Akt signaling pathway. Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, August 8, 2005)
  9. Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Involvement of GDNF and TNF-  $\alpha$  in inhibitory effects of Leu- I le on methamphetamine-induced dependence. Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, August 8, 2005)
  10. Wang, D., Noda, Y., Tsunekawa, H., Miyazaki, M., Senzaki, K., Nitta, A. and Nabeshima, T.: Behavioral and neurobiochemical changes in olfactory bulbectomized rats: Antidepressive effects of sigma1 receptor agonist, SA-4503. Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, August 8, 2005)
  11. Mouri, A., Noda, Y., Noda, A., Nitta, A., Furukawa, H. and Nabeshima, T.: Impairment of latent learning is correlated with a dysfunction of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin kinase II signaling in mice following withdrawal from repeated administration of phencyclidine. Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, August 8, 2005)
  12. McInnis, M. and Nabeshima, T. (Chairperson) : Session 4 “Schizophrenia” The 21st Century Center of Excellence (COE) Program 3rd International Symposium on Elucidation of Pathogenesis and Therapy Development for Neurological and Psychiatric Disorders (Nagoya, Japan, December 1-2, 2005)
  13. Nabeshima, T. (symposiast) and Noda, Y.: Animal model of

- Schizophrenia: Dysfunction of NMDA receptor-signaling in mice following withdrawal from repeated administration of phencyclidine. (symposium, Session 4 “Schizophrenia”) The 21st Century Center of Excellence (COE) Program 3rd International Symposium on Elucidation of Pathogenesis and Therapy Development for Neurological and Psychiatric Disorders (Nagoya, Japan, December 1-2, 2005)
14. Nabeshima, T. (symposiast) : Role for Tissue Plasminogen Activator-Plasmin System in the Rewarding Effects of Drugs of Abuse. (symposium, Session 4 “Therapeutic Intervention to Neurodegenerative and Psychiatric Diseases”) The 3rd Takeda Science Foundation Symposium on PharmaScience (Tokyo, Japan, December 5-7, 2005)
  15. Noda, Y. and Nabeshima, T. : An animal model of Schizophrenia: Involvement of dysfunction of NMDA receptor-signaling in mice following withdrawal from repeated administration of phencyclidine. The 3rd Takeda Science Foundation Symposium on PharmaScience (Tokyo, Japan, December 5-7, 2005)
  16. Nabeshima, T. (Invited): Role of tissue plasminogen activator in drug dependence. Japan-Canada: Joint Workshop on Brain Science (Tokyo, Japan, January 18, 2006)
  17. Cen, X., Nitta, A., Ohya, S., Zhao, Y., Ozawa, N., Mouri, A., Ibi, D., Wang, L., Suzuki, M., Saito, K., Ito, Y., Kawagoe, T., Noda, Y., Ito, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T. (Poster presentation) : An analogue of dipeptide-like structure of FK506 increases GDNF expression through CREB activated by Hsp90/Akt signaling pathway. Japan-Canada: Joint Workshop on Brain Science (Tokyo, Japan, January 18, 2006)
  18. Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Noda, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T. (Poster presentation) : An inducer for GDNF and TNF- $\alpha$  protects methamphetamine-induced reward and sensitization. Japan-Canada: Joint Workshop on Brain Science (Tokyo, Japan, January 18, 2006)
  19. Noda, Y., Zhou, Y., Wang, D., Mouri, A., Mizoguchi, H. and Nabeshima, T. : The Allosteric Potentiation of Nicotinic Acetylcholine Receptors by Galantamine Ameliorates the Cognitive Dysfunction in the Amyloid  $\beta$  - Treated Mice: Involvement of Dopaminergic Systems. ACNP 44th Annual Meeting (Hawaii, USA, December 11-15, 2005)
  20. Yamada, K., Nagai, T., Ito, M., Takuma, K. and Nabeshima, T. : The Role of Tissue Plasminogen Activator in Methamphetamine - Related Reward and Sensitization. ACNP 44th Annual Meeting (Hawaii, USA, December 11-15, 2005)
- 国内学会発表**
1. 鍋島俊隆 (主催) 第 20 回東海薬物治療研究会 (名古屋, 2005. 5. 28)
  2. 鍋島俊隆 (座長) : 特別講演「生活習慣病の新たな標的因子」第 20 回東海薬物治療研究会 (名古屋, 2005. 5. 28)
  3. 丹羽美苗, 新田淳美, 山田裕一郎, 斉藤邦明, 清島満, Liya S., 野田幸裕, 鍋島俊隆 : GDNF の産生誘導剤 Leu-Ile のメタンフェタミン依存抑制効果. 第 107 回日本薬理学会近畿部会 (金沢, 2005. 6. 24)
  4. 伊藤由紀, 鍋島俊隆, 小林一信 : 長期経腸栄養患者における銅欠乏症の発現と予防. 第 51 回日本薬学会東海支部総会・大会 (岐阜, 2005. 7. 2)
  5. 石川和宏, 新田淳美, 溝口博之, 毛利彰宏, 村井里菜, 宮本嘉明, 野田幸裕, 北市清幸, 山田清文, 鍋島俊隆 : メタンフェタミン連続投与による脳内ニューログリカン C の発現変化. 第 51 回日本薬学会東海支部総会・大会 (岐阜, 2005. 7. 2)

6. 鍋島俊隆 (教育講演) : 精神疾患のモデル動物行動評価. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会 (大阪, 2005. 7. 6-8)
7. 山田清文, 永井拓, 鍋島俊隆 (シンポジウム) : 薬物依存における組織プラスミノゲン活性化因子の役割. (シンポジウム 5「薬物依存の分子病態」) 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会 (大阪, 2005. 7. 6-8)
8. 笠原和起, 窪田美恵, 宮内妙子, 野田幸裕, 毛利彰宏, 鍋島俊隆, 加藤忠史 : 双極性障害の動物モデル : ミトコンドリア DNA 異常が神経特異的に蓄積するマウス. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会 (大阪, 2005. 7. 6-8)
9. 洞庭生悟, 永井拓, 高柳匡徳, 小林香奈, 田熊一徹, 鍋島俊隆, 山田清文 : 空間作業記憶に関連する海馬における extracellular signal-regulated kinase のリン酸化.
10. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会 (大阪, 2005. 7. 6-8)
11. Yan, Y., Nitta, A., Mizoguchi, H., Yamada, K. and Nabeshima, T. : Relapse of METH dependence in C57BL/6J mice demonstrated by reinstatement of self-administration. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会 (大阪, 2005. 7. 6-8)
12. 鍋島俊隆 (座長) : ランチョンセミナー「ARB の薬理学 - キマーゼ由来の Ang II と病態 -」. 医療薬学フォーラム 2005 / 第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム (鹿児島, 2005. 7. 16-17)
13. 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆 (シンポジウム) : 愛知県病院薬剤師会の取り組み - がん治療における薬剤師の役割 -. (シンポジウム 2「再び, 医療安全を担保する薬剤師の役割について考える」) 医療薬学フォーラム 2005 / 第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム (鹿児島, 2005. 7. 16-17)
14. 宮崎雅之, 山本雅人, 大鹿みさき, 野田幸裕, 鍋島俊隆 : 眼科病棟におけるアンケートを用いた薬剤師による点眼指導の有用性. 医療薬学フォーラム 2005 / 第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム (鹿児島, 2005. 7. 16-17)
15. 野田幸裕, 大鹿みさき, 千崎康司, 伊藤達雄, 亀井浩行, 鍋島俊隆 : 名古屋大学病院における薬学部 1 年生早期体験学習. 医療薬学フォーラム 2005 / 第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム (鹿児島, 2005. 7. 16-17)
16. 加藤善章, 中尾誠, 奥田真広, 鍋島俊隆 : 2, 4, 6-Trinitrobenzenesulfonic Acid (TNBS) 誘発腸炎ラットを用いた消化管の形態及び吸収機能の評価法に関する検討. 医療薬学フォーラム 2005 / 第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム (鹿児島, 2005. 7. 16-17)
17. 鍋島俊隆 (座長) : ワークショップ・パネルディスカッション 1「病院薬剤師によるくすりの適正使用とリスクマネジメントにおける役割」第 55 回日本病院学会 (名古屋, 2005. 7. 18-19)
18. 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆 : がん薬物療法専門薬剤師育成にむけて - 愛知県病院薬剤師会の取り組み -. (ワークショップ・パネルディスカッション 1「病院薬剤師によるくすりの適正使用とリスクマネジメントにおける役割」) 第 55 回日本病院学会 (名古屋, 2005. 7. 18-19)
19. 杉浦伸一, 加藤勝義, 徳井健志, 三浦崇則, 小池孝治, 鈴木善貴, 吉川秀夫, 中野一子, 鍋島俊隆 : 輸液・無菌製剤研究会の活動. (ワークショップ・パネルディスカッション 1「病院薬剤師によるくすりの適正使用とリスクマネジメントにおける役割」) 第 55 回日本病院学会 (名古屋, 2005. 7. 18-19)
20. 新田淳美, 丹羽美苗, 曾南, 伊東重紀雄, 野田幸裕, 鍋島俊隆, 平松正行, 三輪将也 : 可塑的脳機能障害におけるニコチン性コ

- リン作動性神経系の役割 (Ⅲ)  
- ストレス誘発うつ病および学習記憶モデル動物の神経機能障害に対するニコチンの作用 - . 財団法人喫煙科学研究財団第 20 回平成 16 年度助成研究発表会 (東京, 2005. 7. 21)
21. 山田清文, 亀井浩行, 永井拓, 田熊一徹, 鍋島俊隆: ニコチンの神経精神作用における組織プラスミノゲン活性化因子/プラスミンシグナルの役割. 財団法人喫煙科学研究財団第 20 回平成 16 年度助成研究発表会 (東京, 2005. 7. 21)
  22. 鍋島俊隆 (主催): 第 21 回東海医療薬学シンポジウム (名古屋, 2005. 7. 30)
  23. 鍋島俊隆 (座長): 特別講演「長期実務実習 - 新しい薬剤師教育 -」第 19 回東海医療薬学シンポジウム (名古屋, 2005. 7. 30)
  24. 鍋島俊隆 (座長): ランチョンセミナー「アルツハイマー病とニコチン性受容体」第 48 回日本神経化学会大会 (福岡, 2005. 9. 28-30)
  25. 鍋島俊隆, 岡野栄之 (座長): 理事会企画オープンシンポジウム「オルガネラ機能異常と神経疾患」第 48 回日本神経化学会大会 (福岡, 2005. 9. 28-30)
  26. 丹羽美苗, 新田淳美, 山田裕一郎, 柴田葉子, 斉藤邦明, 清島満, Liya Shen, 野田幸裕, 鍋島俊隆: A possibility of Leu-11e as a novel therapeutic agent for morphine-induced dependence. 第 48 回日本神経化学会大会 (福岡, 2005. 9. 28-30)
  27. 伊藤美奈, 永井拓, 亀井浩行, 橋本和樹, 田熊一徹, 鍋島俊隆, 山田清文: A role for tissue plasminogen activator/plasmin system in nicotine dependence. 第 48 回日本神経化学会大会 (福岡, 2005. 9. 28-30)
  28. 鍋島俊隆: 学術第 3 小委員会報告「高カロリー輸液の調整に関するガイドラインの策定」- 無菌調整ガイドラインおよび抗癌剤調整ガイドラインの適正化調査 - . 平成 17 年度日本病院薬剤師会病院薬局協議会 (岡山, 2005. 9. 30)
  29. 鍋島俊隆 (座長): 特別講演 II 「Advancing the role of hospital pharmacists in United States hospitals and health-systems」第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
  30. 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆 (シンポジウム): がん専門薬剤師養成への取り組みと今後の課題 - 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - . (シンポジウム 14 「がん専門薬剤師養成への取り組みと今後の課題」) 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
  31. 長坂沙織, 久田達也, 荒川裕貴, 板垣千華, 神谷昌行, 川出義浩, 佐々木英雄, 竹内麻由美, 能登英子, 花井里美, 林雅彦, 森章哉, 伴晶子, 中山忍, 鈴木直, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - 抗がん剤誘発遅延性悪心・嘔吐に対する低用量ステロイドの有用性の評価 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
  32. 柴垣有里, 遠山幸男, 滝本典夫, 池上信昭, 手塚智子, 山関智恵, 古川俊子, 鈴木美由紀, 森健司, 出口裕子, 平野茂樹, 森田晃代, 後藤健志, 小林陽子, 渡辺貴志, 加藤勝義, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - オピオイドの嘔気に対するプロクロルペラジン先行投与の有用性 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
  33. 新美雅規, 田中希久代, 丸山昌広, 久野久美, 滝本典夫, 遠山幸男, 稲垣聡美, 加藤勝義, 斎藤寛子, 鈴木照美, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - 癌患者が訴える痛みの表現とオピオイドの効果 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
  34. 大須賀みつ子, 藤井友和, 青山明弘, 平賀八重子, 富田敦和, 小島昌代, 大野愛, 桐浴静江, 小島基嗣, 中島瑞紀, 加藤かな



- 子, 鈴木善貴, 宮澤憲治, 花村美帆, 宮崎加奈子, 河合一志, 森定子, 河村真由美, 菅原志穂, 古谷暢介, 深津昌弘, 伊藤誠一, 山本倫久, 斎藤寛子, 足立守, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - (1) 外来化学療法の薬学的管理を支援するツールの作成 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
35. 前田美恵子, 岩田治子, 岡戸洋, 加藤さおり, 櫛原秀之, 小嶋智子, 榎原隆志, 島田博之, 鈴木厚志, 鈴木生世, 塚原未央菜, 寺西二三代, 松岡加恵, 三島江津子, 山中友紀子, 横田学, 板倉由縁, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - 多施設で使用できる癌化学療法支援ツールの作成第 3 報 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
36. 山本倫久, 藤井友和, 冨田敦和, 青山明弘, 平賀八重子, 小島昌代, 大野愛, 小島基嗣, 中島瑞紀, 桐浴静江, 宮澤憲治, 花村美帆, 岡本かな子, 鈴木善貴, 河村真由美, 菅原志穂, 宮崎加奈子, 河合一志, 森定子, 古谷暢介, 大須賀みつ子, 深津昌弘, 伊藤誠一, 斎藤寛子, 内田富久, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - (2) 外来患者用化学療法パンフレットの作成とアンケートによるその評価 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
37. 吉田真紀子, 杉浦伸一, 鍋島俊隆: 米国シーダーズサイナイメディカルセンター感染症薬剤師が抗菌剤適正使用に果たす役割. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
38. 池田義明, 羽田勝彦, 前田徹, 平石弥生, 加藤知次, 森奈緒子, 南谷浄, 向原里佳, 岩井友香里, 藤吉清, 宮田完志, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - がん化学療法支援システムの改善 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
39. 羽田勝彦, 池田義明, 前田徹, 平石弥生, 加藤知次, 森奈緒子, 南谷浄, 向原里佳, 岩井友香里, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: オンコロジー研究会の取り組み - がん化学療法支援システム試験運用に関するアンケート調査 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
40. 野田幸裕, 水谷佳代, 前田美希代, 千崎康司, 小倉庸蔵, 鍋島俊隆: 名古屋大学医学部附属病院薬剤部における新人薬剤師教育. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
41. 千崎康司, Donald T. Kishi, Steven R. Kayser, 鍋島俊隆, 全田浩: 米国における薬学教育の取り組み. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
42. 山根純子, 岩田智樹, 鈴木春奈, 小栗康代, 古謝悦子, 小栗さやか, 伊東亜紀雄, 梅村雅之, 木村佳且, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み 抗癌剤作用機序マップの作成 - ホルモン系薬剤編 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
43. 石塚雅子, 岩田智樹, 大池真由美, 長瀬智哉, 中島文男, 伊東亜紀雄, 梅村雅之, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み 抗癌剤作用機序マップの作成 - 分子標的型抗癌剤編 - . 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
44. 洞庭生悟, 永井拓, 高柳匡徳, 小林香奈, 田熊一徹, 鍋島俊隆, 山田清文: 放射状迷路を用いたmethamphetamineにおける記憶障害モデルの作製と抗精神病薬clozapineの効果. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
45. 石川和宏, 前田美希代, 後藤裕美子, 高見真代, 吉田純, 鍋島俊隆: 再発性脳腫瘍の個別化薬物療法における薬剤師の役割. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡

- 山, 2005. 10. 1-2)
46. 川村郁人, 佐野吉嗣, 川合甲祐, 土井直美, 山本佳子, 金山祐子, 森田晃代, 後藤健志, 滝本典夫, 出口裕子, 平野茂樹, 山関智恵, 丸山昌広, 渡辺貴志, 田中希久代, 新美雅規, 小林陽子, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - モルヒネの疼痛治療に関する医師の説明状況とパンフレットの評価 -. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
  47. 佐野吉嗣, 川村郁人, 川合甲祐, 土井直美, 山本佳子, 金山祐子, 森健司, 稲垣聡美, 手塚智子, 久野久美, 遠山幸男, 池上信昭, 柴垣有里, 古川俊子, 鈴木美由紀, 加藤勝義, 板倉由縁, 斎藤寛子, 中野一子, 鍋島俊隆: 愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会の取り組み - モルヒネ疼痛治療パンフレットの患者アンケートによる評価 -. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
  48. 手塚智子, 桐山典子, 石川和宏, 鍋島俊隆: 婦人科化学療法 of 副作用対策における薬剤師の役割. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山, 2005. 10. 1-2)
  49. 鍋島俊隆 (座長): 特別講演「米国の病院及び健康システムにおける病院薬剤師の進歩」日本病院薬剤師会主催特別講演会 (東京, 2005. 10. 4)
  50. Dayong Wang, Yukihiro Noda, Toshitaka Nabeshima (一般講演): Behavioral and neurobiochemical changes in an olfactory bulbectomized rat model of depression: antidepressive effect of a sigmal receptor agonist, SA-4503. 第 7 回 ABC (感情・行動・認知) 研究会 (大阪, 2005. 10. 22)
  51. 村井里菜, 野田幸裕, 毛利彰宏, 新田淳美, 鍋島俊隆: フェンシクリジン連続投与マウスに認められる情動障害の発現における前頭前皮質グルタミン酸伝達系の関与. 第 108 回日本薬理学会近畿部会 (西宮, 2005. 11. 11)
  52. 洞庭生悟, 永井拓, 高柳匡徳, 小林香奈, 田熊一徹, 鍋島俊隆, 山田清文: 放射状迷路を用いた methamphetamine 誘発性作業記憶障害モデルに対する抗精神病薬の治療効果. 第 108 回日本薬理学会近畿部会 (西宮, 2005. 11. 11)
  53. 鍋島俊隆 (主催) 第 5 回無菌調剤・輸液業務研究会 (名古屋, 2005. 11. 26)
  54. 鍋島俊隆, 野田幸裕, 村井里菜, 毛利彰宏: 情動・認知障害モデル動物における神経細胞内情報伝達系とグリア細胞の機能変化. 特定領域研究「グリア - ニューロン回路網による情報処理機構の解明」平成 17 年度成果報告会 (東京, 2006. 1. 10-11)
  55. 木平健治, 鍋島俊隆, 林昌洋, 松原和夫, 山本育由 (世話人) 第 6 回 21 世紀病院薬剤師フォーラム (京都, 2006. 1. 21)
  56. 鍋島俊隆 (講演): 薬剤師外来への挑戦 第 6 回 21 世紀病院薬剤師フォーラム (京都, 2006. 1. 21)
  57. 鍋島俊隆 (座長): パネルディスカッション 第 6 回 21 世紀病院薬剤師フォーラム (京都, 2006. 1. 21)

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

## 経口ワクチン（A $\beta$ 発現アデノ随伴ウイルス）の老齢サルに対する 治療効果の検討

主任研究者 原 英夫

国立長寿医療センター研究所血管性認知症研究部室長

研究要旨；これまで開発を行ってきた分泌型 A $\beta$  cDNA を組み込んだアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの経口ワクチンの霊長類への効果を見るために、高齢のサルに経口投与を行った。老齢サル脳には、成熟型老人斑とびまん型老人斑の両方の型が認められた。20歳以上のアフリカミドリザル・カニクイサルに A $\beta$ 1-43/rAAV 腸溶剤カプセルまたはコントロールの GFP/rAAV 腸溶剤カプセルを経口投与し、3、6、12ヶ月後に解剖した。経口ワクチン投与により、高齢のアフリカミドリザル・カニクイサルの脳老人斑は減少傾向を示した。著明な変化は、前頭葉・頭頂葉・海馬に認められた。神経細胞内 A $\beta$  蛋白も治療群では減少していた。

研究組織

分担研究者

高橋慶吉（国立長寿医療センター研究所血管性認知症研究部部長）

田平 武（国立長寿医療センター研究所・所長）

### A. 研究目的

我々はこれまで分泌型 A $\beta$  cDNA を組み込んだアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの経口ワクチン療法を開発してきた。昨年度は、アルツハイマー病の動物モデルである APP トランスジェ

ニック (Tg2576) マウスに経口投与し、13ヶ月齢の APP トランスジェニックマウス脳組織を免疫染色で詳細に検索した結果、経口ワクチンを投与したマウス脳においてアミロイド沈着・老人斑形成がコントロールに比べ明らかに減少していた。今回、老人斑形成が見られる老齢のアフリカミドリザル・カニクイサルに A $\beta$ 1-43/rAAV 腸溶剤カプセルまたはコントロールの GFP/rAAV 腸溶剤カプセルを経口投与し、効果を解析した。

## B. 研究方法

### 1. アデノ随伴ウイルスベクターの構築

amyloid- $\beta$ 1-43(A $\beta$ 43) cDNA は、ヒト amyloid precursor protein (APP) 遺伝子を鋳型として PCR にて増幅した。APP の分泌シグナルである N 末の最初の signal sequence adaptor (18 アミノ酸) を A $\beta$ 1-43 cDNA の 5' 側に結合させた fusion gene ; APP signal sequence+ A $\beta$ 1-43 cDNA を作成し (図 1)、アデノ随伴ウイルスベクター (pXXUF1) に組み込んだ。次に、このベクターを HEK293 cell に XX2 (AAV packaging plasmid), XX6 (adeno helper plasmid) と共に transfection し、recombinant adeno-associated virus (rAAV) を得た。そしてセシウムクロライド超遠心にて精製した。コントロールとして、GFP (Green fluorescence protein) を発現するアデノ随伴ウイルス (GFP/rAAV) を作成した。

### 2. アデノ随伴ウイルスの経口投与

分泌型 A $\beta$ 発現アデノ随伴ウイルスベクター (A $\beta$ 1-43/rAAV) または GFP 発現アデノ随伴ウイルスベクター (GFP/rAAV)  $1 \times 10^{13}$  genome (1ml) 水溶液をゼラチン化し、腸溶剤カプセルに詰めた薬剤を 1 回のみサルに経口投与し、3、6、12 ヶ月後に解剖した。

### 3. 老齢サル

推定年齢 20 歳以上のアフリカミドリザルの雌サル 12 頭を 3 群に分けて経口ワクチンを投与した。各群、分泌型 A $\beta$ 発現アデノ随伴ウイルスベクター投与群 2 頭とコントロールの GFP 発現アデノ随伴ウイルスベクター (GFP/rAAV) 投与群 2 頭に分類した。そして 3、6、12 ヶ月後に解剖した。さらにカニクイザル 10 頭 (治療群 5 頭、コントロール群 5 頭) にも経口ワクチン投与し、6 ヶ月後の脳アミロイド沈着を検索した。アフリカミドリザル・カニクイザルは、国立感染症研究所霊長類センターより入手した。

### 4. 経口ワクチン投与サルの血清中の抗 A $\beta$ 抗体の検出

A $\beta$ 42 ペプチド (5 $\mu$ g/ml) を 96 well plate (Nunc, MaxiSorp) の各 well に付着させ、5% non-fat milk/TBS-T buffer でブロック後、アデノ随伴ウイルスを投与したアフリカミドリザルより採取した血清 (前、4 週、8 週) を加え (1000 倍希釈)、peroxidase 標識抗サル IgG 抗体 (2000 倍希釈) で検出した。測定は、ELISA リーダーで吸光度 (O. D. 450) を測定した。

### 5. 免疫組織染色

凍結組織切片中の A $\beta$ 蛋白や老人斑を検出するため、70% formic acid で処理し、5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で内因性の peroxidase 活性を失活させた。抗 A $\beta$

抗体(4G8:1000 倍希釈) と反応させた後、peroxidase 標識 2 次抗体を加え、

DAB 染色を行った。リンパ球の脳組織浸潤の有無は、HE 染色を行った。

#### 倫理面への配慮

動物に対する実験は、当国立長寿医療センター研究所動物実験施設の倫理規定に基づき、動物に対して苦痛を軽減する投与方法、および安楽死後の処置を行った。遺伝子の構築および遺伝子導入した培養細胞の樹立に関する実験は、当国立長寿医療センター研究所の組み換え DNA 安全委員会の承認 (P2 規制レベル) を得た。

### C. 研究結果

1. 各アフリカミドリザルの剖検所見を記す。

- 1) 動物番号 G-4 (体重 : 2.60kg ・ 脳重量 : 48.581g)
  - ・ 左腎 : 白色結節 (5mm 程度、2 箇所) 及びのう胞 (1mm 程度)
  - ・ 右腎 : のう胞 (1-2mm 程度、表面に散在)
  - ・ 左肺 : 癒着 (左肺上部が胸膜と癒着)
  - ・ 左右肺 : 気腫
  - ・ 右下顎リンパ節 (右下顎部に 10mm 程度の白色のう胞あり、内容液 : 粘度なし)
  - ・ 大脳 : 黒色変 (左右月状溝に 1mm 程度の黒色変あり)

- 2) 動物番号 G-5 (体重 : 2.36kg ・ 脳重量 : 49.518g)

・ 肝臓 : 表面粗 (肝全体)

- 3) 動物番号 G-6 (体重 : 2.42kg ・ 脳重量 : 55.491g)

・ 左右腎 : 退色

・ 左腎 : 桑実状変化

- 4) 動物番号 G-7 (体重 : 2.44kg ・ 脳重量 : 53.934g)

・ 十二指腸 : 水疱 (胃-十二指腸結合部 (十二指腸より) に存在、5mm 程度の透明水胞あり、内容液 : 粘度あり)

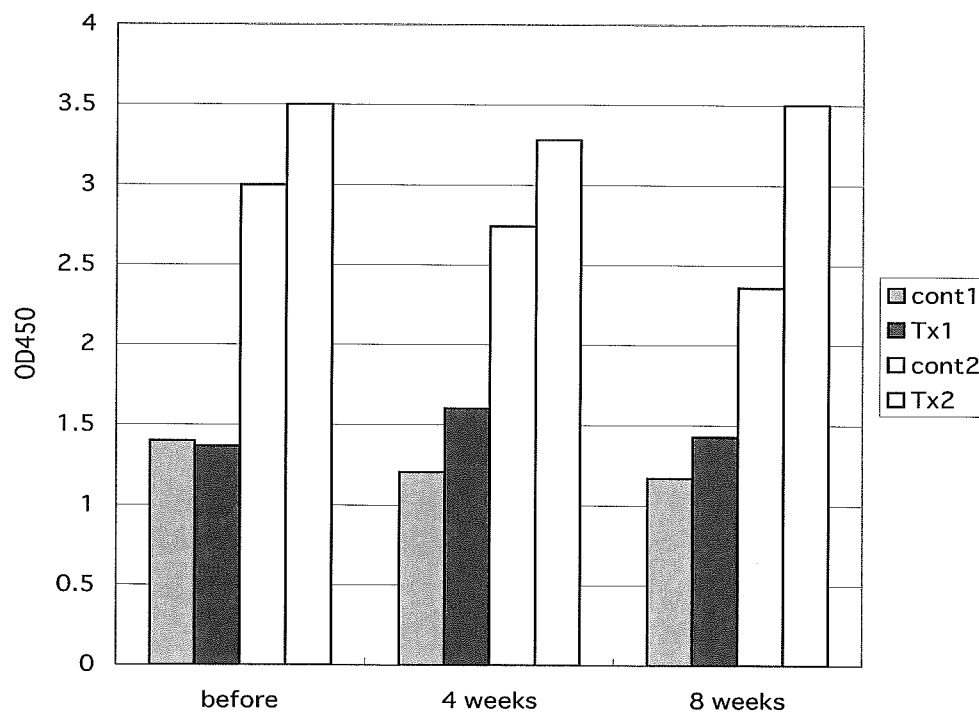
2. 経口ワクチン投与サル血清中の抗 Aβ 抗体価

経口ワクチン投与により、アフリカミドリザル血清中の抗 Aβ 抗体価は 2 つのパターンを示した。

1 つは、投与前に比べ著しい増加はないが、4 週間後には上昇しており、8 週間後には投与前の値に下降した。

2 番目のパターンは、投与群・コントロール群とも、開始前より既に高値を示し、観察期間中持続する傾向を示した。高抗体価を示す血清は、Aβ ペプチド以外の未同定の蛋白に交差反応している可能性も考えられる。

図1 アフリカミドリザル血清中の抗 A $\beta$ 抗体価の推移 (1000 倍希釈)。



### 3. 老人斑免疫組織染色

アフリカミドリザルの脳組織老人斑を抗 A $\beta$ 抗体(4G8)で染色した図2を示す。成熟型老人斑 (mature senile

plaques) とびまん型老人斑 (diffuse senile plaques) を認める。小血管に沈着したアミロイド $\beta$ 蛋白も認められる。

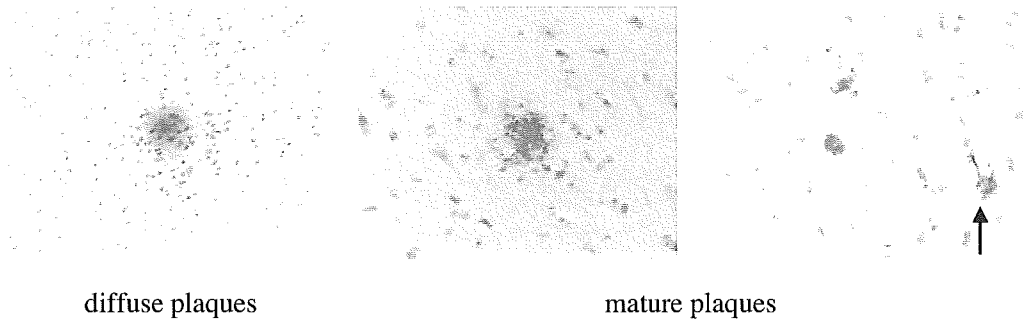


図2 アフリカミドリザルの脳組織老人斑。成熟型老人斑(mature senile plaques)とびまん型老人斑(diffuse senile plaques)を認める。矢印は、血管に沈着したアミロイドβ蛋白。

アフリカミドリザルの前頭葉では、コントロール群および治療群とも老人斑の数は比較的少数であるが、コントロール群では神経細胞内 Aβ蛋白沈着が有意に増加していた(図3)。

### コントロール群

### 治療群

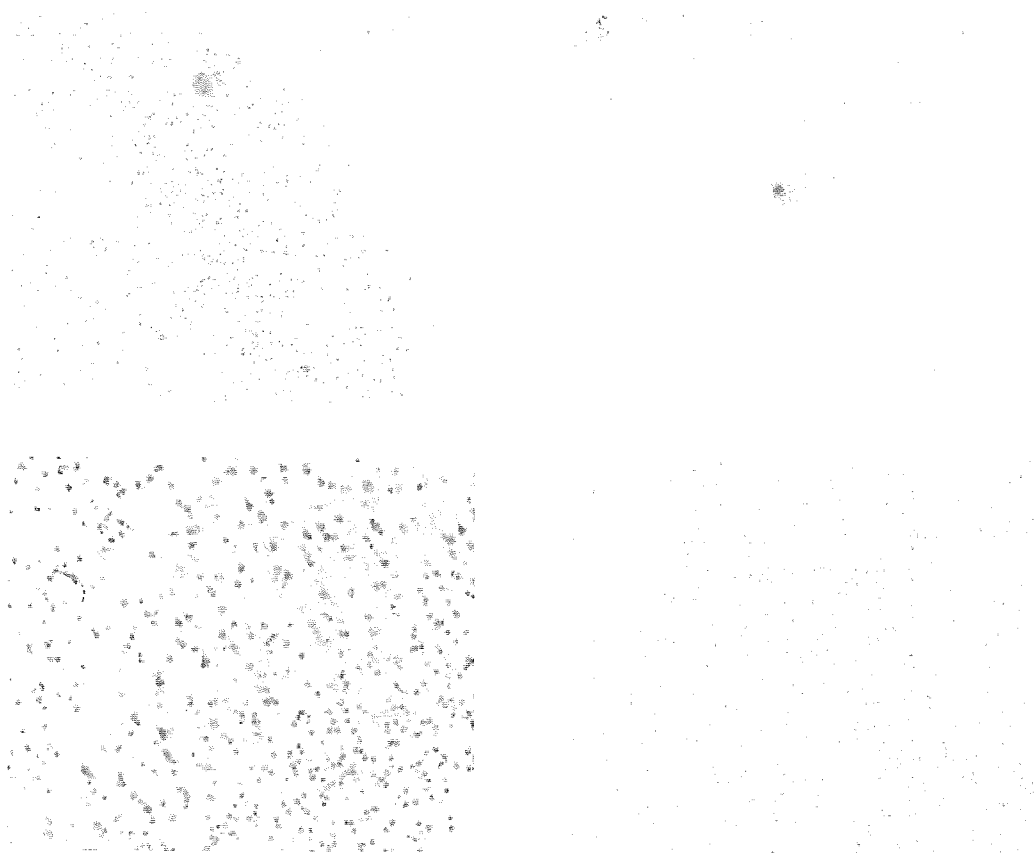


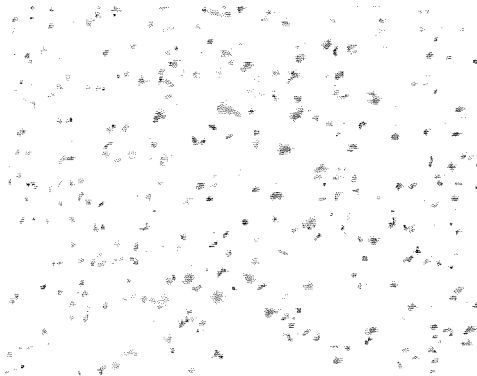
図3 アフリカミドリザル前頭葉のアミロイド $\beta$ 染色。

アフリカミドリザルの頭頂葉では、治療群G-4サルに老人斑がやや目立つが、コントロール群においても老人斑の形成や、神経細胞内 A $\beta$ 蛋白沈着が多く

認められた (図4)。治療群G-5サルでは、殆どアミロイド $\beta$ 蛋白の沈着は認められない。



コントロール群



治療群

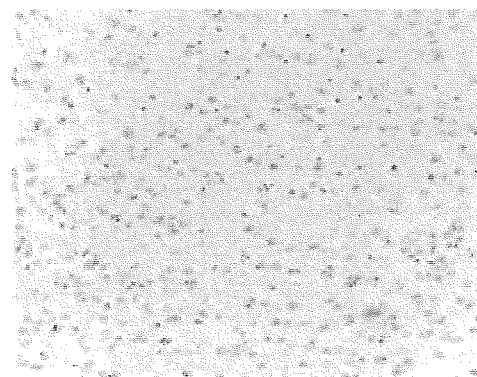
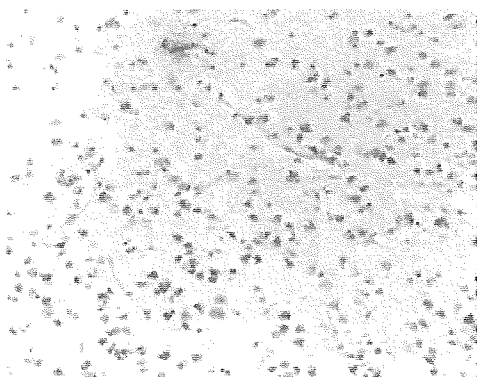
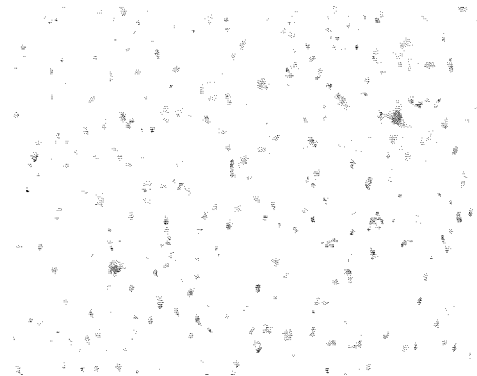
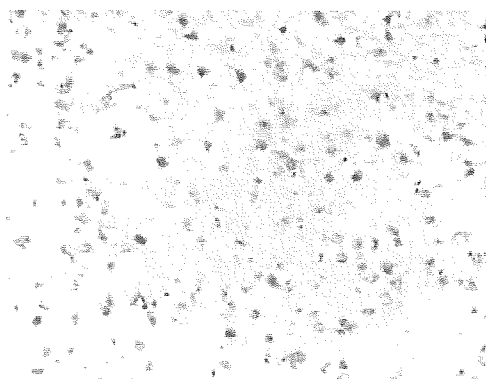
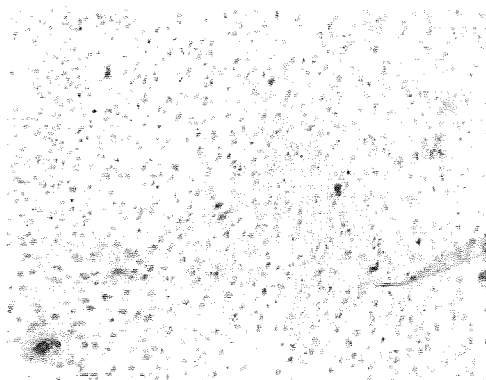


図4 アフリカミドリザル頭頂葉のアミロイドβ染色。

アフリカミドリザル側頭葉のアミロイド $\beta$ 染色を示す(図5)。治療群G-4サルにアミロイド $\beta$ 蛋白の沈着は軽微である。治療群G-5サルでは、殆どア

ミロイド $\beta$ 蛋白の沈着は認められない。一方、コントロール群では、老人斑の形成や、神経細胞内A $\beta$ 蛋白沈着が目立つ。

### コントロール群



### 治療群

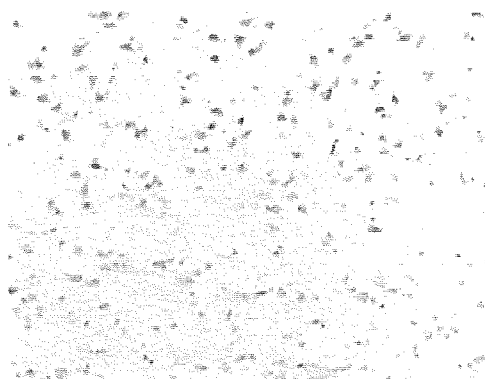
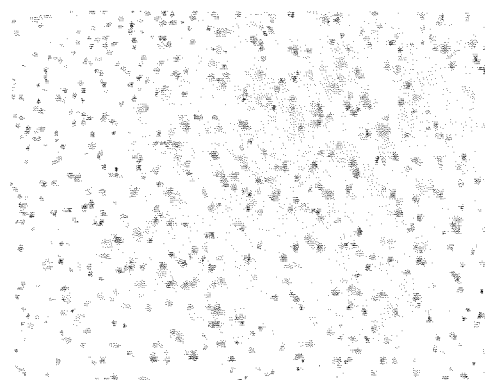
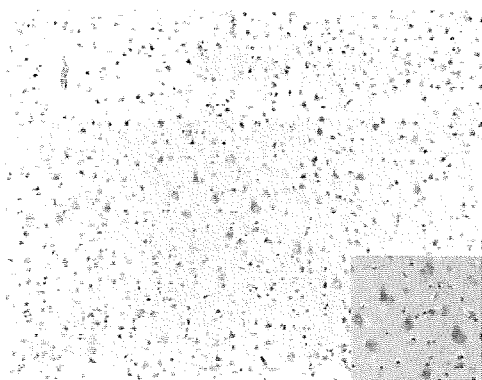


図5 アフリカミドリザル側頭葉のアミロイド $\beta$ 染色。

アフリカミドリザル後頭葉では、コントロール群において老人斑の形成や、著明な神経細胞内 A $\beta$  蛋白沈着が認められる。治療群では、小さな老人斑の

形成を認めるのみで、神経細胞内 A $\beta$  蛋白沈着の所見は認められない (図 6)。

### コントロール群



### 治療群

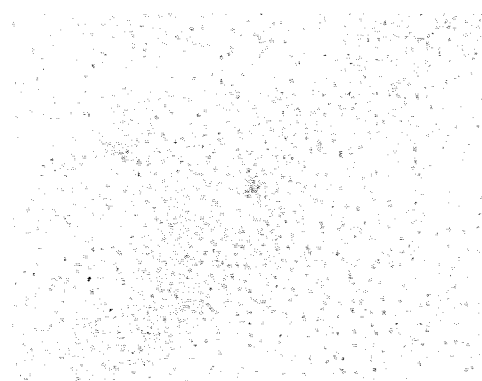
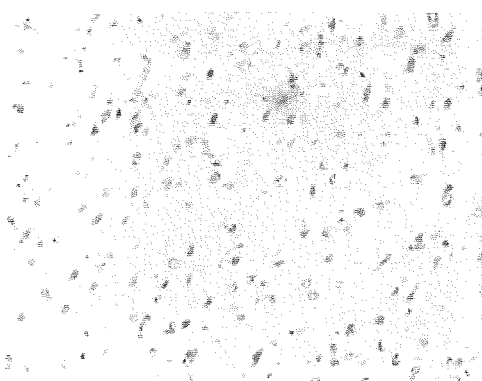
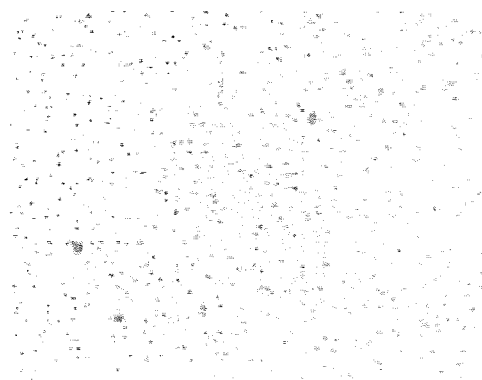
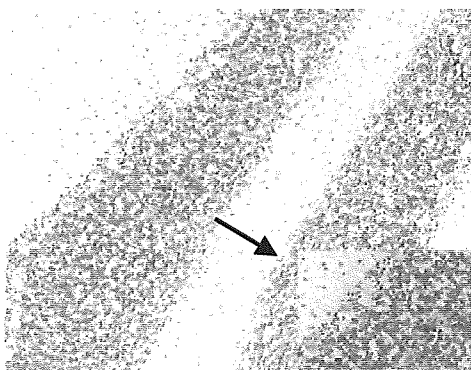


図 6 アフリカミドリザル後頭葉のアミロイド $\beta$ 染色。

アフリカミドリザル小脳においては  
(図7)、ヒトと同様に小脳プルキン  
エ細胞層にアミロイドβ蛋白が1列に  
沈着し、プルキンエ細胞層・顆粒層に  
おいては老人斑の形成が認められる。

コントロール群に比べ、治療群では小  
脳プルキンエ細胞層のアミロイドβ蛋  
白沈着は少なく、顆粒層の老人斑も著  
明に減少していた。

### コントロール群



### 治療群

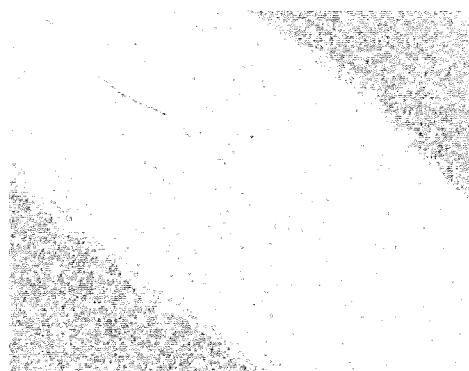
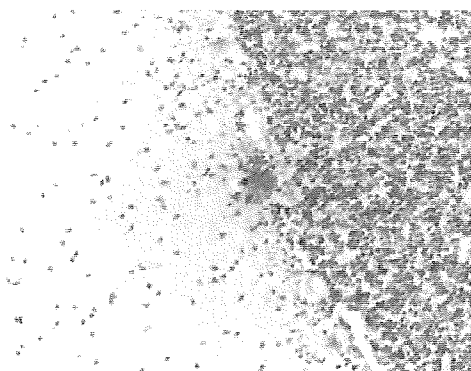


図7 アフリカミドリザル小脳のアミロイドβ染色。