

- December 5-7, 2005)
28. Nabeshima, T. (Invited): Role of tissue plasminogen activator in drug dependence. Japan-Canada: Joint Workshop on Brain Science (Tokyo, Japan, January 18, 2006)
 29. 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)
 30. 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- α protects methamphetamine-induced reward and sensitization. Japan-Canada: Joint Workshop on Brain Science (Tokyo, Japan, January 18, 2006)
 31. 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 β - Treated Mice: Involvement of Dopaminergic Systems. ACNP 44th Annual Meeting (Hawaii, USA, December 11-15, 2005)
 32. 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)
 33. 鍋島俊隆 (主催) 第 20 回東海薬物治療研究会 (名古屋, 2005. 5. 28)
 34. 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)
 35. 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)
 36. 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)
 37. 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アン 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)
 38. 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)
 39. 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)
 40. 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)
 41. 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.
 42. 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)
43. 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)
 44. 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)
 45. 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)
 46. 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)
 47. 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)
 48. 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)
 49. 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)
 50. 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)
 51. 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)
 52. 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)
 53. 山田清文, 亀井浩行, 永井拓, 田熊一敏, 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ーゲン活性化因子 / 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)
 54. 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)
 55. 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)
 56. 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）
57. 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）
 58. 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）
 59. 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）
 60. 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）
 61. 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）
 62. 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）
 63. 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）
 64. 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）
 65. 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）
 66. 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）外来化学療法薬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）
 67. 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)
68. 山本倫久, 藤井友和, 富田敦和, 青山明弘, 平賀八重子, 小島昌代, 大野愛, 小島基嗣, 中島瑞紀, 桐谷静江, 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)
 69. 吉田眞紀子, 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)
 70. 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)
 71. 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)
 72. 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)
 73. 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)
 74. 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がん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)
 75. 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がん剤作用機序マップの作成 - 分子標的型抗がん剤編 -. 第15回日本医療薬学会年会(岡山, 2005.10.1-2)
 76. 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)
 77. 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)
 78. 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)
 79. 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)
80. 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)
81. 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)
82. 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 signal receptor agonist, SA-4503. 第 7 回 ABC (感情・行動・認知) 研究会 (大阪, 2005. 10. 22)
83. 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)
84. 洞庭生悟, 永井拓, 高柳匡徳, 小林香奈, 田熊一敬, 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)
85. 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)
86. 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)
87. 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)
88. 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)
89. 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)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

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)。

研究成果の刊行に関する一覧表

欧文原著

1. Santa Y, Uyama E, Chui DH, Arima M, Kotorii S, Takahashi K, Tabira T: Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan: a partial contribution of Notch3 mutations and implications of smooth muscle cell degeneration for the pathogenesis. *J Neurol Sci* 212:79-84, 2003.
2. Tabira T, Chui DH, Kuroda S.: Significance of intracellular Abeta42 accumulation in Alzheimer's disease. *Front Biosci.* 7: a44-9, 2002.
3. 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.
4. Tabira T. : Clinoquinol's return: caution from Japan. *Science* 292:2251, 2001.
5. Takeda K, Araki W, Tabira T: Enhanced generation of intracellular Aβ42 amyloid peptide by mutation of presenilins PS1 and PS2. *Eur J Neurosci* 19:258-564, 2004.
6. Tabira T: Alzheimer's disease: mechanisms and development of therapeutic strategies. *Geriatric Gerontol Internat.* in press.
7. Hideo Hara, Alon Monsonogo, Katsutoshi Yuasa, Kayo Adachi, Shinichi Takeda, Xiao Xiao, Keikichi Takahashi, Howard L. Weiner and Takeshi Tabira. : Development of a safe oral Aβ vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J. Alz. disea.* 5:483-488, 2004.
8. Takeda K, Araki W, Tabira T: Enhanced generation of intracellular Aβ42 amyloid peptide by mutation of presenilins PS1 and PS2. *Eur J Neurosci* 19:258-564, 2004.
9. Watanabe N, Arakki W, Chui D-H, Makifuchi T, Ihara Y, Tabira T: Glypican-1 as an Aβ binding HSPG in the human brain: its localization in DIG domains and possible roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *FASEB J* 18:1013-1015, 2004.
10. Urani A, Romieu P, Roman F. J, Yamada K, Noda Y, Kamei H, Tran H, Nagai T, Nabeshima T, Maurice T.; Enhanced antidepressant efficacy of 1 receptor agonists in rats after chronic intracerebroventricular infusion of β -amyloid-(1-40) protein. *Eur J Pharmacol.* 486: 151-161 (2004).
11. Hefco V, Yamada K, Hefco A, Hritcu L, Tiron A, Nabeshima T. The interaction between the cholinergic and dopaminergic system in learning and memory process in rats. *Rom J Physiol.* 41:21-30 (2004).
12. Jhoo J H, Kim H-C, Nabeshima T, Yamada K, Shin E-J, Jhoo W-K, Kim W, Kang K-S, Jo S A, Woo J I. β -Amyloid(1-42)-induced learning and memory deficits in mice: involvement of oxidative burdens in the hippocampus and cerebral cortex. *Behav Brain Res.*, 155,185-196(2004).
13. Olariu A, Yamada K, Nabeshima T. Amyloid pathology and protein kinase C(PKC): possible therapeutic effects of PKC activators. *J Pharmacol Sci.* 97: 1-5(2005).
14. Hiramatsu, M., Watanabe, M., Baba, S., Kojima, R. and Nabeshima, T.: 7-type nicotine acetylcholine receptor and prodynorphin mRNA expression after administration of (-)-nicotine and U-50, 488H in β-amyloid peptide (25-35)-treated mice. in "Current Status of Drug Dependence/Abuse Studies" Ed. by Ali SF, Nabeshima T. and Yanagita T. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1025, 508-514 (2004).
15. Nabeshima T, Tran MH, Kim HC, Yamada K: Oxidative Stress Mechanism of Amyloid β -Peptide-Induced Impairment of Neurotransmission and Memory. *Methods Find Exp Clin Pharmacol (supple.2):* 29-31(2004).
16. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Learning and Memory Alzheimer's Disease and Dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol (supple.2) :*55-64 (2004).
17. 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 β -induced memory impairment in a delayed-matching to position task in rats. *Behav. Brain Res.*, 162, 191-199 (2005)
18. 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)
19. 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 anti-nociceptive effect in mice. *J. Neurochem.*, 93, 1272-1279 (2005)
 20. 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)
 21. 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)
 22. 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)
 23. 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)
 24. 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 β -amyloid (1-42)-induced memory impairment in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 99, 117-120 (2005)
 25. 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)
 26. 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)
 27. 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)
 28. 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)
 29. 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 β -amyloid infused rats. *Neuropharmacology*, 50, 254-268 (2006)
 30. 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.
 31. 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.
32. 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.
 33. 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 β and impairment of learning and memory. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, in press. [online 2005.12]
 34. 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- β 1-40 in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, in press.
 35. Lakshmana MK, Araki W, Tabira T. A novel death-inducing protein, AB-DIP interacts with amyloid beta protein and mediates its neurotoxicity. *FASEB J* 19: 1362-64, 2005.
 36. Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, Guseo A, Lucchinetti CF, Leel-Össy L, Ordinario AT, Brück W, Lassmann H. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain* 128: 979-987, 2005.
 37. Xu W, Fazekas G, Hara H, Tabira T. Mechanism of natural killer (NK) cell regulatory role in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 163: 24-30, 2005.
 38. Kitamoto T, Takahashi K, Takimoto H, Tomizuka K, Hayasaka M, Tabira T, Hanaoka K: Functional redundancy of the Notch gene family during mouse embryogenesis: Analysis of Notch gene expression in Notch3-deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 331: 1154-1162, 2005.
 39. Hamano T, Mutoh T, Tabira T, Araki W, Kuriyama M, Mihara T, Yano S, Yamamoto H. Abnormal intracellular trafficking of high affinity nerve growth factor receptor, Trk, in stable transfectants expressing presenilin 1 protein. *Brain Res Mol Brain Res.* 137: 70-6, 2005.

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 β -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. 田平 武、原英夫：アルツハイマー病と免疫 神経免疫学 11：193-196, 2003.
2. 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.
3. 原英夫：Alzheimer 病に対する経口ワクチン療法の開発。医学のあゆみ 206：990, 2003.
4. 原 英夫：ワクチン療法。Current Therapy. 22：71-75, 2004.
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 加藤勝義, 山村恵子, 鍋島俊隆：がん化学療法。薬局, 56, 2113-2122 (2005)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. 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)
17. 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)
18. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病の $A\beta$ ワクチン療法 中外医学社「Annual Review 神経 2005」、pp96-102。
19. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病の $A\beta$ ワクチン療法。脳神経疾患病態の分子生物学。南山堂 pp165-174。
20. 原 英夫：アルツハイマー病の $A\beta$ ワクチン療法。臨床と研究 Vol. 82, No3, pp47-52, 2005。
21. 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.
22. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病の治療— $A\beta$ ワクチン療法。基礎老化研究 29;5-9, 2005.
23. 原 英夫：アルツハイマー病の $A\beta$ ワクチン療法。臨床神経 45；867-869, 2005.
24. 原 英夫、田平 武：Alzheimer 病の $A\beta$ ワクチン療法。神経治療学 22：769-772, 2005.

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") 8th 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. (symposium 047 "Molecular Mechanism of Neurotoxicity and Psychosis Induced by Methamphetamine") 8th 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. (symposium 047 "Molecular Mechanism of Neurotoxicity and Psychosis Induced by Methamphetamine") 8th 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. 8th 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-1 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- α in inhibitory effects of Leu-1 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 sigmal 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 Ca²⁺/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- α 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 β - 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-1 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, 田熊一敬, 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

- クマナーゼ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, 伊東亜紀雄, 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) 外来化学療法薬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, 榊原隆志, 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 - 多施設で利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, 富田敦和, 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. 吉田眞紀子, 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: 婦人科化学療法の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, Yukihiko Noda, Toshitaka Nabeshima (一般講演): Behavioral and neurobiochemical changes in an olfactory bulbectomized rat model of depression: antidepressive effect of a signal 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)
 58. 原 英夫, 田平 武; 日本神経学会総会シンポジウム SY-2; アルツハイマー病の A β ワクチン療法. (鹿児島, 2005 年 5 月 25-27 日)
 59. 原 英夫, 田平 武; 日本神経治療学会シンポジウム; アルツハイマー病の A β ワクチン療法. (三重鳥羽, 2005 年 6 月 9 日)
 60. 原 英夫; 日本神経科学大会シンポジウム; アルツハイマー病に対するウイルスベクターを用いたワクチン療法. (横浜パシフィコ, 2005 年 7 月 27 日)
 61. 田平 武, 原 英夫 ; 第 24 回日本痴呆学会シンポジウム; 新しいワクチン療法. (大阪 WTC コスモタワー, 2005 年 9 月 30 日)
 62. 原 英夫, 田平 武; 第 1 回長寿医療センター国際シンポジウム, アルツハイマー病治療薬の開発. Mucosal immunotherapy for Alzheimer's disease by viral vectors. (愛知健康プラザ 1 1 月 3 日)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

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)。

Development of a safe oral A β vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease

Hideo Hara^{a,*}, Alon Monsonego^b, Katsutoshi Yuasa^c, Kayo Adachi^a, Xiao Xiao^d, Shin'ichi Takeda^c, Keikichi Takahashi^a, Howard L. Weiner^b and Takeshi Tabira^a

^aNational Institute for Longevity Sciences, NCGG, 36-3 Gengo, Morioka, Obu City, Aichi 474-8522, Japan

^bCenter for Neurological Diseases, Brigham & Women's Hospital, Harvard Institute of Medicine, 77 Avenue Louis Pasteur, HIM730, Boston, MA02115, USA

^cDepartment of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, NCNP, 4-1-1 Ogawa-higashi, Kodaira City, Tokyo 187-8502, Japan

^dDepartment of Molecular Genetics and Biochemistry, Gene Therapy Center, and Duchenne Muscular Dystrophy Research Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15261, USA

Abstract. A new oral vaccine for Alzheimer's disease was developed using recombinant adeno-associated virus vector carrying A β cDNA (AAV/A β). Oral administration of the vaccine without adjuvant induced the expression and secretion of A β 1–43 or A β 1–21 in the epithelial cell layer of the intestine in amyloid precursor protein transgenic mice. Serum antibody levels were elevated for more than six months, while T cell proliferative responses to A β was not detected. Brain A β burden was significantly decreased compared to the control without inflammatory changes. This oral AAV/A β vaccine seems to be promising for prevention and treatment of Alzheimer's disease.

1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is characterized by progressive loss of cognitive function due to amyloid β (A β) deposits in the central nervous system [1]. Immunization of amyloid Precursor protein (APP)-transgenic (Tg) mice with synthetic A β in complete Freund's adjuvant showed a marked decrease of amyloid burden in the brain [2]. Repetitive intranasal administration of the A β peptide and adjuvant [3] or passive transfer of A β antibodies [4] was also effective for reducing the amyloid deposits. Although A β is not an infectious agent, this treatment is now widely accepted

as "vaccination". Since vaccinated mice showed an improvement of memory loss [5,6], clinical trials were performed in humans. The phase II trial of vaccine AN-1792 composed of synthetic A β 1–42 and QS21 as adjuvant was halted because of complication, acute meningoencephalitis appeared in 18 of 298 (6%) patients [7], which was thought to be caused by autoimmune T cells reactive to A β . However, an autopsy case who died one year after the complication suggested effective clearance of β amyloid by vaccination [8], and patients who produced antibodies against senile plaque amyloid showed less cognitive decline than those who did not [9]. Therefore, A β vaccination seems to be a promising way to prevent the onset and progression of AD, if the T cell-mediated side effect is minimized. Here, we report a safe oral A β vaccine using the recombinant adeno-associated virus vector (AAV), which successfully reduced amyloid burden in APP transgenic

*Corresponding author: Hideo Hara, MD, or Takeshi Tabira, MD National Institute for Longevity Sciences, NCGG, 36-3 Gengo, Morioka, Obu City, Aichi 474-8522, Japan. Tel.: +81 562 46 2311; Fax: +81 562 45 0184; E-mail: hhara@nils.go.jp or tabira@nils.go.jp.

mice, while T cell immune responses to A β were significantly suppressed.

2. Materials and methods

2.1. Mice

APP-Transgenic mice tg2576 [10] were obtained from Taconic (Germantown, NY). All animal experiments were performed in accordance with our institutional guidelines after obtaining the permission of the Laboratory Animal Ethical Committee.

2.2. Adeno-associated virus vector construction

Recombinant adeno-associated virus (AAV) vector for expression of A β 1–43 was constructed using plasmid DNA pTRUF2 [11]. Primers were designed to amplify cytosolic A β 1–43 from APP695. These primers amplify the entire A β sequence with an additional stop codon at the 3' end to ensure translation. Cytosolic A β was amplified with the A β 1–43 forward primer 5'-GAT GCA GAA TTC CGA CAT GAC TCA GGA-3' and reverse primer 5'-GTC TTA AGT CGC TAT GAC AAC ACC GCC C-3' (has a 3' AflII site). Secreted A β was made by linking the APP signal peptide (SP) to the A β sequence. The SP adaptor was assembled by annealing the forward oligonucleotides and the reverse oligonucleotides (has single 3' T residue) after the incubation at 90°C for 3 min. A ligation between SP adaptor (contains single 3' T residue) and PCR-amplified A β coding sequence (has the 3' A-overhangs) was reamplified with the SP forward primer 5'-GGT CTA GAA TGC TGC CCG GTT TGG CAC-3' (contains a 5' XbaI site) and A β 1–43 reverse primer. The PCR-amplified SP and A β sequence (3' AflII/blunt) was further ligated to the nonfunctional "stuffer" sequences of pBR322 (PvuII-SalI fragment) to achieve the adequate genome size (4465 bp) for the efficient AAV packaging. The SP and A β nonfunctional "stuffer" sequences were cloned into the pTRUF2 vector through the XbaI/SalI restriction site.

2.3. Construction of SP- A β 1–21 cDNA

SP-A β 1–43 cDNA (XbaI-AflII/blunt) was ligated to pBluescript plasmid in the XbaI-SmaI site. Using this plasmid DNA as template, SP-A β 1–21 was amplified by PCR with the 5' primer: 5'-TGG CCG CCG CTC TAG AAT G-3' and 3' primer: 5'-CAC

ATC TTA AGC AAA GAA CAC C-3'. Amplified SP-A β 1–21 PCR product was digested with NotI and AflII (then, blunted) and cloned into pTRUF2 (NotI-SalI) with "stuffer" pBR322 PvuII-SalI DNA fragment.

2.4. Production of recombinant AAV

Human embryonic kidney (HEK) 293 cells were co-transfected with SP-A β pTRUF2 and plasmid pXX2 and pXX6 as described elsewhere [12]. Recombinant AAV titers were in the range of 1×10^{13} to 2×10^{13} viral genomes per ml. This study was approved by the Institutional Recombinant DNA Experiment Safety Committee.

2.5. Western blot analysis of A β

To confirm the secretion of A β , the expression vector, SP-A β pTRUF2 was transfected into HEK293 cells. After 72 hrs incubation, cell lysate and conditioned medium were immunoprecipitated with monoclonal antibody 4G8 (Senetek, Napa, CA), samples were electrophoresed on a 16% Tris-Tricine gel and transferred onto nitrocellulose membrane. Monoclonal antibody 6E10 (Senetek, Napa, CA) was used to probe the blots. Bound antibody was visualized using horseradish peroxidase-conjugated anti-mouse IgG (at 1:10,000) and ECL+ detection kit (Amersham Pharmacia Biotech, Arlington Heights, IL).

2.6. Vaccination and tissue preparations

AAV/A β 43 or AAV/A β 21 was diluted with PBS to give 5×10^{11} genome in a final volume of 0.1 ml, and was administered once to tg 2576 mice using an orogastric tube in the treated group; control mice received once 0.1 ml of PBS. Since immunization with vector alone did not show any significant effect in our preliminary study, here we used PBS as control. Mice were randomized to four groups each; group A and D, treatment at age 15 weeks ($n = 4$); group B and E, treatment at age 30 weeks ($n = 4$); group C and F, treatment at age 45 weeks ($n = 4$); and control groups treated with PBS ($n = 6$) at each age, where groups A-C were treated with AAV/A β 43 and groups D-F were treated with AAV/A β 21. At the age of 12–13 months, all mice were anesthetized with Nembutal, exsanguinated and their brains were fixed in 4% paraformaldehyde with 0.1 M phosphate buffer, pH 7.6 for immunohistochemical analysis.

2.7. Immunohistochemistry

Immunohistochemistry was conducted as described before [13]. Standard methods were used for histological stains, including thioflavin S. The following primary antibodies were used: CD3, CD4, CD86, CD19 and CD11b (BD Biosciences Pharmingen, San Jose, CA; 1:50), Cy3-tagged anti-mouse GFAP (Sigma, Saint Louis, MS; 1:400), Iba-1 for microglia (kindly provided by Dr. U. Imai, National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo), and 4G8 (Senetek, Napa, CA; 1:500) using a mouse on mouse (M.O.M) kit (Vector, Burlingame, CA) according to the manufacturer's instructions.

Quantitative analysis of amyloid burden was performed according to the method described [2] in three different brain regions: the hippocampus, frontal cortex, and parietal association cortex. Briefly, images were projected from an Olympus Vanox microscope onto a computer screen through a 3CCD Fujix Digital Camera. Images were captured and analyzed with an image analysis system (Mac Scope, Mitani Co.). The A β burden was expressed as % of area of A β deposits in the total tissue area examined.

2.8. ELISA

Anti-human A β antibody titers were quantified by a sandwich ELISA as described previously [14]. IgG subclasses were determined using the standard method.

2.9. PCR amplification of vector DNA

At 4 weeks after treatment and the end of the study, genomic DNA was extracted from heart, lung, spleen, liver, kidney and gut by standard methods. A 450-base pair (bp) product was amplified with DNA (200 ng) using primers CMV5' (5'-AGT GAA CCG TCA GAT CGC-3') and "stuffer" sequences of pBR322 (5'-CGG TAT CAG CTC ACT CAA-3').

2.10. Cell proliferation assay

Spleen cells were tested *in vitro* for antigen-induced proliferation by Premix WST-1 Cell Proliferation Assay System (Takara, Kyoto) according to the manufacturer's instructions.

3. Results

To confirm the secretion of A β , we transfected HEK293 cells with SP-A β 1-43pTRUF2 expression vector. An immunoprecipitation/western blot method revealed A β monomer in the cell lysate and A β oligomers in the conditioned medium (not shown). When AAV/A β was given in mice, A β expression was observed primarily in the lamina propria of the stomach and duodenum of the mice (Fig. 1(a)), and there was no increase of A β 1-43 or A β 1-21 in the serum (not shown). Transduction of AAV was confirmed by PCR in intestinal cells, but not in the liver, spleen, heart, lung and kidney 4, 11 and 21 weeks after treatment (Fig. 1(b)), suggesting an absence of widespread infection of the virus vector.

In the treated Tg2576 mice, IgG antibodies were detected in the serum at 4 weeks, and kept elevated for more than 6 months (Fig. 1(c)). The isotype of antibodies was mainly IgG1, and to a lesser amount IgG2b, but IgG2a was not detected and IgA was low. The immune sera from vaccinated mice stained the amyloid plaques in the brain (Fig. 2(g)). The proliferation response of spleen T cells against A β peptides was not detected in the vaccinated mice as well as in control mice (Fig. 1(d)).

Oral vaccination with AAV/A β 43 or AAV/A β 21 resulted in marked reduction of A β deposition in all treated groups compared to the control (Fig. 2(a-f)). Quantitative image analyses in three different regions of the brain showed a significant decrease of A β burden in all vaccinated mice compared to control mice examined at age 12-13-months-old (Fig. 2(m)).

HE staining of the brain sections of the treated mice showed no lymphocytic infiltration in either leptomeninges or cerebral white matter (Fig. 2(h)). We could not find any hemorrhagic lesion in the brain. Immunohistochemical studies did not reveal any cellular infiltration positive for CD3, CD4, CD86, CD19, and CD11b in brain sections. However, Iba-1+ activated microglia were more numerous in vaccinated mice (Fig. 2(i,j)). Microglia containing phagocytosed A β were not clear. In contrast, GFAP+ cells were less frequent in vaccinated mice (Fig. 2(k,l)).

4. Discussion

Safer A β vaccines are now being developed that produce antibodies against aggregated A β without Th1 type T cell activation, such as a vaccine using shorter

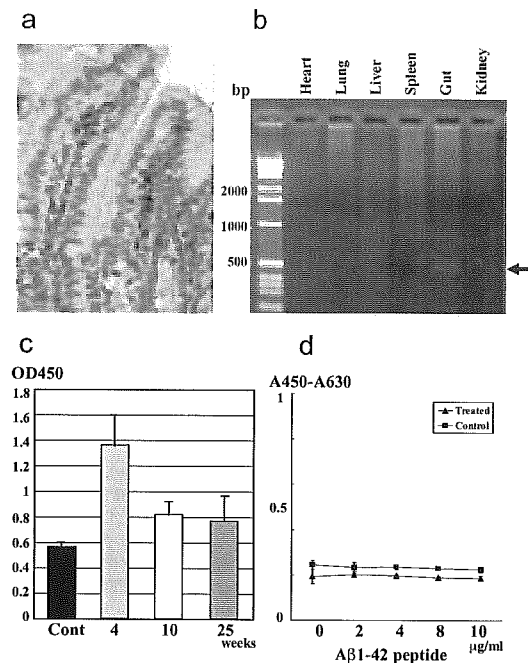


Fig. 1. AAV/A β expression and B- and T-cell immune responses. a, A β protein expression in lamina propria of the gut. The tissue was obtained from a mouse 6 months after vaccination, and sections were immunostained for A β with 4G8 antibody. b, Genomic DNA was purified from the liver, spleen, heart, lung, gut and kidney of a mouse immunized with AAV/A β 43 at 30 wks of age and examined at 56 wks of age, the PCR product compatible with AAV is seen only in the gut (arrow). c, Serum anti-A β 1gG antibodies were measured by ELISA at the dilution of 1:250 for Tg2576 mice ($n = 4$) treated with AAV/A β 43 as well as for control mice ($n = 7$). As shown, A β antibodies were elevated for over 25 weeks. All data are the mean \pm S.D. from four different experiments run in duplicate. d, Splenocytes isolated from control and vaccinated mice were incubated with A β 1-42 peptide (0-10 μ g/ml) for 3 days. As shown, T cell responses to A β were not detected. All data are the mean \pm S.D. from four different experiments run in duplicate.

A β peptide lacking the C-terminal portion where most of the T cell epitope exist. However, there still exists a possibility that T cells respond to the N-terminal portion in certain individuals. Moreover, parenteral immunization requires adjuvant. Although an improved vaccine utilizes adjuvant which enhances Th2 responses, certain individuals still have a chance to get Th1-mediated encephalitis as in the case of measles, influenza and other virus vaccines. Passive transfer of A β antibodies is an alternative strategy. However, human monoclonal antibodies are not readily available, and *in vivo* production of neutralizing antibodies such as anti-idiotypic antibodies must be considered. Our oral vaccine has

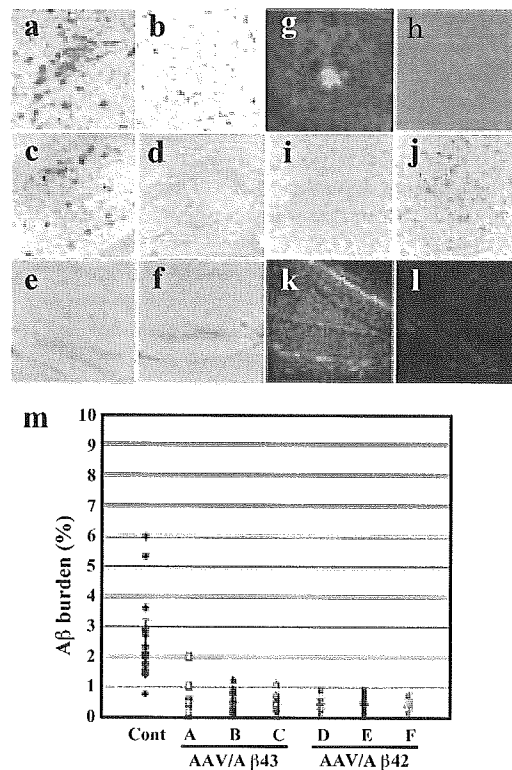


Fig. 2. Reduction of A β burden in Tg2576 mice after oral vaccination with AAV/A β . Brain sections of 12-13 months-old control (a, c) and vaccinated mice with AAV/A β 43 (b) and AAV/A β 21 (d-f) were stained for A β deposits with 4G8. Numerous A β deposits in the frontal lobe cortex (a) and the hippocampus (c) were observed in control mice, but not in mice orally treated at 15 weeks of age (b-d), 30 weeks of age (e) and 45 weeks of age (f). Serum of vaccinated mice stained thioflavin S-positive amyloid plaques (g). HE staining showed no cellular infiltration in AAV/A β treated mice (h). Cortical areas had more numerous Iba-1+ microglial cells in the vaccinated mice (j) compared to control (i). Contrarily, astrogliosis is more prominent in control (k) than vaccinated mice (l). m, Quantitative image analysis of A β burden in the three different regions of brain, hippocampus, frontal cortex and parietal association cortex. A β deposits were significantly reduced in the Tg2576 mice treated with either AAV/A β 43 (group A-C) or AAV/A β 21 (group D-F) at 15 weeks of age (group A, D), 30 weeks of age (group B, E) and 45 weeks of age (group C, F) compared to the control mice.

an advantage in that it is efficient to induce antibodies without the use of adjuvant, and T cell responses are well suppressed. It is well known that the gut immune system suppresses Th1 responses and enhances Th2 responses [15]. Since anti-A β antibodies were continuously elevated for more than six months (Fig. 1(c)), it might be sufficient for patients to take the oral vaccine once or twice a year. In addition, AAV infected only

in epithelial cells of the upper gastro-intestinal tract without spreading over other organs including germ cells [16]. Adeno-associated viral DNA normally does not integrate into the cellular genome, instead it remains episomal. Since the turnover of epithelial cells of the GI tract is relatively quick, the recombinant AAV is eliminated along with the course of renewal of the epithelial cells, suggesting a lower risk in case of unexpected event.

The mechanism by which antibodies clear β amyloid from the brain tissue is still unknown. There are several hypotheses; First, Fc receptor-mediated uptake of A β -antibody complexes by local activated microglia [4]. Second, antibody-mediated disaggregation of amyloid fibrils [17]. Several reports indicated therapeutically active antibodies mainly recognized the residue 3–10 of A β peptide [18–20] and these antibodies inhibit A β fibrillogenesis and cytotoxicity [18]. Third, DeMattos et al. [21,22] hypothesized injected antibodies remove A β protein from the blood and then eventually pull out A β from the brain. In our vaccinated mice, microglia were activated, and sera from vaccinated mice showed inhibition of A β aggregation (unpublished data). Therefore, all three mechanisms seem to be likely. In conclusion, this oral vaccine would be safe and beneficial for AD.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the Ministry of Health, Welfare and Labor (Medical Frontier) and the Organization for Pharmaceutical Safety and Research (MF-3). Howard L. Weiner is a consultant for Autoimmune, Inc. and Peppgen Corporation. Takeshi Tabira receives funding from Tsumura Company.

References

- [1] D.J. Selkoe, Alzheimer's disease: genes, proteins and therapies, *Physiol Rev* **81** (2001), 742–761.
- [2] D. Schenk, R. Barbour, W. Dunn, G. Gordon, H. Grajeda, T. Guido, K. Hu, J. Huang, K. Johnson-Wood, K. Khan, D. Kholodenko, M. Lee, Z. Liao, I. Lieberburg, R. Motter, L. Mutter, F. Soriano, G. Shopp, N. Vasquez, C. Vandeventer, S. Walker, M. Wogulis, T. Yednock, D. Games and P. Seubert, Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse, *Nature* **400** (1999), 173–177.
- [3] H.L. Weiner, C.A. Lemere, R. Maron, E.T. Spooner, T.J. Grenfell, C. Mori, S. Issazadeh, W.W. Hancock and D.J. Selkoe, Nasal administration of amyloid- β peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease, *Ann Neurol* **48** (2000), 567–579.
- [4] F. Bard, C. Cannon, R. Barbour, R.L. Burke, D. Games, H. Grajeda, T. Guido, K. Hu, J. Huang, K. Johnson-Wood, K. Khan, D. Kholodenko, M. Lee, I. Lieberburg, R. Motter, M. Nguyen, F. Soriano, N. Vasquez, K. Weiss, B. Welch, P. Seubert, D. Schenk and T. Yednock, Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease, *Nat Med* **6** (2000), 916–919.
- [5] C. Janus, J. Pearson, J. McLaurin, P.M. Mathews, Y. Jiang, S.D. Schmidt, M.A. Chishti, P. Horne, D. Heslin, J. French, H.T. Mount, R.A. Nixon, M. Mercken, C. Bergeron, P.E. Fraser, P. St George-Hyslop and D. Westaway, A β peptide immunization reduces behavioral impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease, *Nature* **408** (2000), 979–982.
- [6] D. Morgan, D.M. Diamond, P.E. Gottschall, K.E. Ugen, C. Dickey, J. Hardy, K. Duff, P. Jantzen, G. DiCarlo, D. Wilcock, K. Connor, J. Hatcher, C. Hope, M. Gordon and G.W. Arendash, A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, *Nature* **408** (2000), 982–985.
- [7] J.M. Orgogozo, S. Gilman, J.F. Dartigues, B. Laurent, M. Puel, L.C. Kirby, P. Jouanny, B. Dubois, L. Eisner, S. Flitman, B.F. Michel, M. Boada, A. Frank and C. Hock, Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization, *Neurology* **61** (2003), 46–54.
- [8] J.A. Nicoll, D. Wilkinson, C. Holmes, P. Steart, H. Markham and R.O. Weller, Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide: a case report, *Nat Med* **9** (2003), 448–452.
- [9] C. Hock, U. Konietzko, J.R. Streffer, J. Tracy, A. Signorelli, B. Muller-Tillmanns, U. Lemke, K. Henke, E. Moritz, E. Garcia, M.A. Wollmer, D. Umbricht, D.J. de Quervain, M. Hofmann, A. Maddalena, A. Papassotiropoulos and R.M. Nitsch, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, *Neuron* **38** (2003), 547–554.
- [10] K. Hsiao, P. Chapman, S. Nilsen, C. Eckman, Y. Harigaya, S. Younkin, F. Yang and G. Cole, Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice, *Science* **274** (1996), 99–102.
- [11] S. Zolotukhin, M. Potter, W.W. Hauswirth, J. Guy and N.A. Muzyczka, humanized green fluorescent protein cDNA adapted for high-level expression in mammalian cells, *J Virol* **70** (1996), 4646–4654.
- [12] X. Xiao, J. Li and R.J. Samulski, Production of high-titer recombinant adeno-associated virus vectors in the absence of helper adenovirus, *J Virol* **72** (1998), 2224–2232.
- [13] D.H. Chui, H. Tanahashi, K. Ozawa, S. Ikeda, F. Checler, O. Ueda, H. Suzuki, W. Araki, H. Inoue, K. Shirotani, K. Takahashi, F. Gallyas and T. Tabira, Transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation, *Nat Med* **5** (1999), 560–564.
- [14] B. Solomon, R. Koppel, D. Frankel and E. Hanan-Aharon, Disaggregation of Alzheimer beta-amyloid by site-directed mAb, *Proc Natl Acad Sci USA* **94** (1997), 4109–4112.
- [15] A.M.C. Faria and H.L. Weiner, Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications, *Adv Immunol* **73** (1999), 153–264.
- [16] A. Monsonogo, R. Maron, V. Zota, D.J. Selkoe and H.L. Weiner, Immune hyporesponsiveness to amyloid beta-peptide in amyloid precursor protein transgenic mice: implications for the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease, *Proc Natl Acad Sci USA* **98** (2001), 10273–10278.