

てキヌレニンに代謝される。

IDOは免疫刺激で賦活され、マクロファージ、マイクログリアに主に存在すると言われていたが、近年電気ショック等の物理的ストレスでも賦活され、さらに神経細胞においても発現が証明された (Guillemin et al. *GLIA* 2004, 49; 15-23; Roy et al. *Nurosci Lett* 2005, 387; 995-99)。

キヌレニン系の物質には、神経保護作用を持つ物質 Kynurenate (Schwarcz et al. *Adv Exp Med Biol* 1999, 467; 113-123)や、神経毒性を持つ物質 3-OH-KYN (3-hydroxy-kynurenine), QUIN (Quinolinic acid) が含まれてさまざまな神経系疾患の発生病理メカニズムに関係している (Stone & Darlington. *Nature Rev* 2002, 1609-620; Wichers & Maes. *J Psychiatry Neurosci* 2004, 29(1);11-17)。

1. トリプトファン代謝においてキヌレニン系が賦活され
2. 基質を共有するセロトニン系に利用されるトリプトファンが相対的に減少
または枯渇しセロトニン生合成が減

少し

3. 一方、神経毒性を持つキヌレニン系代謝産物は増加する

という出来事が脳内で発生していることが、うつ病の発症機序および病態生理と結びつくと考えられる (Stone & Darlington, 2002; Wichers & Maes, 2004)。

今回我々は、うつ病発症に関係する、環境ストレス、加齢、ソーシャルサポートの有無を盛り込んだ動物モデルにおいて上記セロトニン系、キヌレニン系の活性変化を脳内トリプトファン、キヌレニン、セロトニンをHPLCで測定した。

A. 研究方法

(1) マウスを用いた動物モデル

薬物による免疫刺激によらずにヒトの環境要因、心理的要因、加齢に基づく「生理的な」うつ病発症メカニズムに類似したモデル (Miura et al. *Brain Res* 2002, 926; 10-172; Miura, et al. *Synapse* 2002, 46; 116-124; Miura, et al. *Neuropharmacology* 2004, 46; 340-348; Miura, et al. *Int J Neurosci* 2005, 115; 367-378; Miura, et al.

Psychopharmacology 2005, 177; 307-314)を採用して、キヌレニン系、セロトニン系の活性を評価する。

(I)飼育環境要因：Social isolation (集団から分離して、1匹/ケージで飼育する、今回は離乳直後の生後21日から4週間、老齢マウスの場合は6ヵ月齢まで飼育する)

(II)心理的要因：Novelty stress (飼育ケージから、動物が未体験な容器にいきなり移動する、マウスの急性心理ストレスとしては最も強度が強いと言われている。飼育最終日に20min負荷する)

(III)加齢要因：若年群 (生後7週) と老年群 (生後6ヵ月) で比較する

従ってマウスの群分けは、飼育環境 (集団飼育、分離飼育)、心理ストレス (ストレス無し、ストレス有り)、加齢 (若年、老年) の2X2X2で計8群を比較することになる。

(2)生化学的測定

HPLC (高速液体クロマトグラフィー) を用い、蛍光検出器 (FD) でトリプトファン、紫外線検出器 (UVD) でキヌレニンを測定する (Widner et al. Clin Chem 1997,

43:2424-2426, Laich et al. Clin Chem 2002, 48; 579-581)。

HPLC電気化学検出器 (ECD) でセロトニンおよび代謝産物5-hydroxy indole acetic acid (5-HIAA) を測定する。

脳の測定部位は、前頭前野、海馬、扁桃核、背側縫線核の4つとした。

(倫理面への配慮)

名古屋大学実験動物指針にもとづき、実験中動物への苦痛を最小限にすべく配慮した。

B. 研究成果

1) 各測定結果

	TRY	KYN	5HT
前頭前野			
加齢	↓	→	↑
1人飼育	↓	→	↑
ストレス	↑	↑	→
海馬			
加齢	↓	→	↑
1人飼育	↓	→	↑
ストレス	↑	→	→
扁桃核			
加齢	→	↓	↑

1人飼育	↓	→	↑
ストレス	↑	↑	→
背側縫線核			
加齢	↓	↓	→
1人飼育	↓	→	→
ストレス	↑	↑	→
2) キヌレニン、セロトニンのトリプトファンに対する比			

	KYN/TRP	5HT/TRP
前頭前野		
加齢	→	↑
1人飼育	→	↑
ストレス	→	→
海馬		
加齢	→	↑
1人飼育	→	↑
ストレス	↑	↓
扁桃核		
加齢	→	→
1人飼育	→	↑
ストレス	→	↓
背側縫線核		
加齢	→	→
1人飼育	→	↑
ストレス	→	↓

D. 考察

加齢によりトリプトファン、キヌレニンが減少し、セロトニンが増加することがわかった。これはうつ病発症が中年以降に多いことからキヌレニン系経路が加齢により亢進するという当初の予想とは異なる結果である。

次に若年群では、心理ストレスで脳のほとんどの部位においてトリプトファン、キヌレニンが増加するが、これはおそらくストレスによって脳内へのトリプトファン取り込みが増加して、増加したトリプトファンがセロトニンよりむしろキヌレニン生成に使われたことを示している。20分という短時間の新しい環境に入れるといった「心理的ストレス」でこのような変化が見られたことは新しい所見であると思われる。ストレスにより5-HT/TRPが減少するのは、ストレスによるTRPの増加分が5-HT産生よりもKYN産生に回された。すなわちTRP代謝のバランスが、5-HT産生からKYN産生側にシフトしたことを示唆している。

E. 結論

今回、「心理的ストレス」と思われる、新しい環境への移動で前頭前野、海馬、扁桃核、背側縫線核のほとんどの部位でトリプトファン、キヌレニンが増加した。ストレスによりTRP代謝のバランスが、5-HT産生からKYN産生側にシフトした。加齢の影響はトリプトファン産生の低下と5HTの増加に見られた。

F. 研究発表

(1) 論文発表

磯部健一、羽根田正隆、石田佳幸、伊藤佐知子. B細胞の分化；形質細胞への分化とストレス応答. Annual Review免疫 2006

磯部健一 老化と免疫反応から慢性疾患の病態生理にせまる仮説 現代医学 53, 2005.43-49.

Tsuda M, Watanabe T, Seki T, Kimura T, Sawa H, Minami A, Akagi T, Isobe K, Nagashima K, Tanaka S. Induction of p21(WAF1/CIP1) by human synovial sarcoma-associated chimeric

oncoprotein SYT-SSX1. Oncogene. 2005 24(54):7984-90.

Ito S, Sawada M, Haneda M, Fujii S, Oh-Hashi K, Kiuchi K, Takahashi M, Isobe K. Amyloid-beta peptides induce cell proliferation and macrophage colony-stimulating factor expression via the PI3-kinase/Akt pathway in cultured Ra2 FEBS Lett. 579:1995-2000. 2005

Isobe K., Ito S, Haneda M, Ishida Y. Cellular and systemic Defense system against Age-promoting stimuli. Nagoya J. Med. 2006;68, 9-18.

Ito S, Kimura K, Haneda M, Ishida Y, Sawada M, Isobe KI. Induction of Matrix metalloproteinases (MMP3, MMP12 and MMP13) expression in the microglia by amyloid- β stimulation via the PI3K/Akt pathways Exp. Gerontology in press.

Ito S, Sawada M, Haneda M, Ishida Y,

- Isobe KI. Amyloid-beta peptides induce several chemokine mRNA expressions in the primary microglia and Ra2 cell line via the PI3K/Akt and/or ERK pathway. *Neurosci Res.* 2006 Nov;56(3):294-9.
- Kato M, Takeda K, Kawamoto Y, Tsuzuki T, Kato Y, Ohno T, Hossain K, Iftakhar-E-Khuda I, Ohgami N, Isobe K, Takahashi M, Nakashima I. Novel Hairless RET-Transgenic Mouse Line with Melanocytic Nevi and Anagen Hair Follicles. *J Invest Dermatol.* 2006, 126(11):2547-50.
- Nakai S, Matsunaga W, Isobe K, Shirokawa T. Age-dependent interactive changes in serotonergic and noradrenergic cortical axon terminals in F344 rats. *Neurosci Res.* 2006. 54(3):220-229.
- Nakai S, Matsunaga W, Ishida Y, Isobe K, Shirokawa T. Effects of BDNF infusion on the axon terminals of locus coeruleus neurons of aging rats. *Neurosci Res.* 2006;54(3):213-9.
- Matsunaga W, Isobe K, Shirokawa T. Involvement of neurotrophic factors in aging of noradrenergic innervations in hippocampus and frontal cortex. *Neurosci Res.* 2006 54(4):313-8.
- Takeda K, Kawamoto Y, Okuno Y, Kato M, Takahashi M, Suzuki H, Isobe K, Nakashima I. A PKC-mediated backup mechanism of the MXXCW motif-linked switch for initiating tyrosine kinase activities. *FEBS Lett.* 2006. 6;580(3):839-43.
- Isobe K, Ito S, Haneda M, Ishida Y. Cellular and systemic defense system against age-promoting stimuli. *Nagoya J Med Sci.* 2006;68(1-2):9-18.

2) 学会発表

磯部健一、羽根田正隆、木村賢哉、伊藤佐知子;アルツハイマー病A-betaがミク

ログリアを活性化させるメカニズム(第
4報)第34回日本免疫学会 12月14日横
浜 羽根田正隆、石田佳幸、磯部健一
生体内(免疫系、特にBリンパ球)での
GADD34の機能 2005 . 12.13

石田佳幸、羽根田正隆、樋田大輔、磯部
健一 免疫組織化学による免疫、血液系
の発生、分化研究(第1報; B細胞分化)
2005 . 12.13

伊藤佐知子、羽根田正隆、石田佳幸、磯
部健一 A-betaによるミクログリアか
らのmatrix metalloproteinases(MMPs)
の産生第29回日本基礎老化学会
2006. 6.16

ISHIDA Yoshiyuki, MIZUNO Daiki, ITO
Sachiko, HANEDA Masataka, ISOBE
Ken-ichi. The immunohistochemical
study of B cell differentiation in the
bone marrow with age. 第30回日本免疫
学会総会2006.12.

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

ヒト加齢脳におけるモノアミン関連遺伝子の発現分布と相互作用の解析

分担研究者 小阪憲司 日本福祉大学情報社会システム研究所 客員研究所員

研究要旨：ノルアドレナリン(NA)系およびセロトニン(5-HT)系の機能と維持に深く関与する脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)の遺伝子多型解析についてブレインバンクサンプルを用いて行った。その結果、アルツハイマー病およびレビー小体病患者の脳においては有意な相関性は見られなかった。現在、うつ病との関連性についての解析を準備中である。

A. 研究目的

城川らのラット加齢脳での研究から、前頭葉や海馬におけるNA線維の機能と維持にはBDNFが重要な役割を果たしていることが示唆されている (Matsunaga et al.2004, in press)。BDNFは5-HT線維の維持にも関与することが知られており、BDNFのモノアミン系への関与の可能性は高いと考えられる。一方、種々の抗うつ薬がBDNFの脳内動態に影響を及ぼすことが報告されていることから、抗うつ薬がBDNFを介してモノアミン系に

作用している可能性もある。この観点より、うつ病患者の脳におけるモノアミンとBDNF関連遺伝子の解析を開始した。

B. 研究方法

ブレインサンプルの遺伝子解析
書面にて承諾を得た剖検サンプルを用いて遺伝子多型解析を行った。本年度は、BDNFの多型解析をfragment length PCR法を用いて行った。

(倫理面への配慮)

ブレインバンクに関しては、生命倫理面および個人情報管理面では、細心の注意を払っており、ヘルシンキ宣言の内容、遺伝学的検査に関するガイドライン(遺伝医学関連学会等10学会および研究会、平成15年8月)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省、平成13年4月1日施行)および疫学研究に関する倫理指針(同、平成14年7月1日施行)に準拠する。

C. 研究結果

遺伝子多型解析

アルツハイマー病およびレビー小体病患者の脳においてはBDNF遺伝子多型に有意な相関性は見られなかった。

D. 考察

種々のうつ病モデル動物の海馬領域ではBDNF遺伝子の発現が低下していること、またBDNFの低下は抗うつ薬投与で阻害されることが報告されている。うつ病患者の脳サンプルにおけるBDNF関連遺伝子発現を調べ、モノアミン系の病変との関連性についての解析を計画中である。

る。

E. 結論

現時点で結論を導き出す事はできない。さらなる研究期間を要する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujishiro H, Umegaki H, Isojima D, Akatsu H, Iguchi A, Kosaka K. Depletion of cholinergic neurons in the nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies. Acta Neuropathol (Berl). 2006 Feb;111(2):109-14.

Akatsu H, Yamagata HD, Kawamata J, Kamino K, Takeda M, Yamamoto T, Miki T, Tooyama I, Shimohama S, Kosaka K. Variations in the BDNF Gene in Autopsy-Confirmed Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies in Japan Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;22(3):216-22.

- Wollmer, M.A., Kapaki, E., Hersberger, M., Muntwyler, J., Brunner, F., Tsolaki, M., Akatsu, H., Kosaka, K., Michikawa, M., Molyva, D., Paraskevas, G.P., Lutjohann, D., von Eckardstein, A., Hock, C., Nitsch, R.M., Papassotiropoulos, A. Ethnicity-dependent genetic association of ABCA2 with sporadic Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Jul 5;141(5):534-6.
- Isojima D, Togo T, Kosaka K, Fujishiro H, Akatsu H, Katsuse O, Iritani S, Matsumoto T, Hirayasu Y. Vascular complications in dementia with Lewy bodies: a postmortem study *Neuropathology.* 2006 ;26(4):293-7.
- Mitsuda N, Yamagata HD, Zhong W, Aoto M, Akatsu H, Uekawa N, Kamino K, Taguchi K, Yamamoto T, Maruyama M, Kosaka K, Takeda M, Kondo I, Miki T. A novel alternative splice variant of nicastrin and its implication in Alzheimer disease. *Life Sci.* 2006 Apr 18;78(21):2444-8.
- Satoh K, Hata M, Takahara S, Tsuzaki H, Yokota H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamada T. A novel membrane protein, encoded by the gene covering KIAA0233, is transcriptionally induced in senile plaque-associated astrocytes. *Brain Res.* 2006 Jul 17
- Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between {beta}-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet.* 2006 Nov 29

Yokota T, Mishra M, Akatsu H, Tani Y, Miyauchi T, Yamamoto T, Kosaka K, Nagai Y, Sawada T, Heese K. Brain site-specific gene expression analysis in Alzheimer's disease patients. Eur J Clin Invest. 2006 Nov;36(11):820-30.

2. 学会発表

三木哲郎、山縣英久、満田憲昭、鐘望涛、青木守、赤津裕康、紙野晃人、武田雅俊、小原克彦、小阪憲司

PE-306ニカストリン遺伝子スプライス変異と確実例アルツハイマー病の関連
日本神経学会(2006.5.11-13)

赤津裕康、三室マヤ、中澤秀嘉、松川則之、山本孝之、堀映、吉田眞理、小阪憲司、橋詰良夫

Amyloid angiopathyを伴った
Orthochromatic(sudanophilic)
leukodystrophyの一例
第47回日本神経病理学会
(2006.5.24-26)

Hiroyasu Akatsu, Hidehisa Yamagata,

Jun Kawamata, Kouzin Kamino, Masatoshi Takeda, Takayuki Yamamoto, Tetsuro Miki, Ikuo , Shun Shimohama, Kenji Kosaka.

Variations in the Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF) Gene in autopsy-confirmed Alzheimer's disease(AD) or Dementia with Lewy bodies(DLB) in Japan.

第一回国際ブレインバンク会議
(2006.6.13-15)

Kazuki Satoh, Mitsumi Hata, Seiji Takahara, Tomoko Shimizu, Hidetoshi Tsuzaki, Hiroshi Yokota, Hiroyasu Akatsu, Takayuki Yamamoto, Kenji Kosaka and Tatsuo Yamada.

Novel genes transcriptionally induced in senile-plaque associated astrocytes.

第20回国際生化学・分子生物学会議/第11回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者連合会議/第79回日本生化学会大会、第29回日本分子生物学会年会および第59回日本細胞生物学会大会との共同開催(2006.6.18-23)

Hiroyasu Akatsu, Masahiro Umezu,
Takashi Ishii, Hideyuki Suzuki,
Takayuki Yamamoto, Takuya Katagiri,
Katsuyosi Mizukami, Takashi Asada,
Kenji Kosaka, Kazuhiro Uchida.

Proteome analysis of choroid plexus
in Alzheimer's disease.

第20回国際生化学・分子生物学会議/第
11回アジア・オセアニア生化学者・分子
生物学者連合会議/第79回日本生化学会
大会、第29回日本分子生物学会年会およ
び第59回日本細胞生物学会大会との共
同開催(2006.6.18-23)

(2006.7.15-20)

Hiroyasu Akatsu, Masahiro Umezu,
Takashi Ishii, Hideyuki Suzuki,
Takuya Katagiri, Katsuyosi Mizukami,
Takashi Asada, Kenji Kosaka, Kazuhiro
Uchida.

Choroid plexus proteome analysis in
Alzheimer disease.

ICGP 6th Annual Meeting(2006.10.3-6)

18) Ikuo Tooyama, Tomoko Kato,
Yoshihiro Konishi, Shun Shimohama,

Teruyuki Tsuji, Hiroyasu Akatsu

The interaction of α 1-chimaerin
protein with β -amyloid in culture
cells.

ICGP 6th Annual Meeting(2006.10.3-6)

Kazuki Satoh, Mitsumi Hata, Seiji
Takahara, Tomoko Shimizu, Hidetoshi
Tsuzaki, Hiroshi Yokota, Hiroyasu
Akatsu, Takayuki Yamamoto, Kenji
Kosaka and Tatsuo Yamada.

Novel genes transcriptionally
induced in senile-plaque associated
astrocytes.

第36回米国ニューロサイエンス

(2006.10.14-18)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 発明の名称「アポトーシスに陥る傾向を判定する方法及びその利用」
2. 共同発明者 「三浦 裕、川口誠、赤津裕康、小阪憲司、西野仁雄」
3. 出願番号「特願2005-60654」
4. 出願日 平成17年4月4日

- | | |
|---|--------------|
| 1. 発明の名称 「神経細胞障害を検出するための新しい指標esRAGE」 | 2. 実用新案登録 |
| 2. 共同発明者 山本博教授・渡辺琢夫
助教授・山本靖彦助手（金大）、米倉秀
人教授（金沢医科大）・常山幸一助教授
（富山大学）・川口誠医師（新潟労災病
院）・赤津裕康医師（福祉村病院 長寿医
学研究所）・三浦裕助教授（名古屋市立
大学） | なし |
| 3. 発明番号 2006-0004（金大整理番
号） | 3. その他
なし |

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

高齢者および血管障害後のうつ病・認知症とモノアミンとの関連の解析

分担研究者 赤津裕康 福祉村病院長寿医学研究所 副所長

研究要旨

目的：脳卒中後うつ病(post-stroke depression: PSD)に着目し、PSDを認めた死後脳の生化学的分析によってモノアミン系の相互作用の解析を行う。

方法：福祉村病院に保存されている400例を越す剖検凍結脳を用いて、

- 1) PSDの臨床像、うつ症状およびSSRI等の服薬状況の把握を行う。
- 2) 該当患者における血液・髄液でのノルアドレナリン (NA) 系およびセロトニン (5-HT) 解析を行う。
- 3) 該当患者脳の左右複数の脳部位（前頭葉，側頭葉，後頭葉）から試料を採取し，NA，5-HT，NA transporter，5-HT transporter を定量し，NA系および5-HT系の相互作用について解析する。

結果：剖検脳のデータベース化を行っており、現在、脳血管障害のあった患者の臨床像におけるうつ状態の把握を進め、症例の抽出の途中である。

考察：現時点では、考察可能な結果を得ていない。

A. 研究目的

アミン系の相互作用の解析を行う。

脳卒中後うつ病(post-stroke

depression: PSD)に着目し、PSDを認めた死後脳の生化学的分析によってモノ

B. 研究方法

我々はPSD症例のあった剖検症例におい

て脳実質・髄液・血液サンプルを用いて NA, 5-HT, NA transporter, 5-HT transporter を定量し, NA系および5-HT系の相互作用について解析する。

(倫理面への配慮)

ヒトサンプルは病理解剖時に、遺伝子解析も含めての研究利用に供される事が明記してある書面にて遺族より承諾書をとっている。その後の検体はすべて匿名化され、全ての情報は個人情報管理室にて厳重に管理されている。またヒトサンプルを用いての研究は全て福祉村病院倫理委員会の承認を得て行われている。

C. 研究結果

剖検脳のデータベース化を行っており、現在、脳血管障害のあった患者の臨床像におけるうつ状態の把握を進め、症例の抽出を行っている。従って、一定の結果を得るためにさらなる研究期間を要している。

D. 考察

現時点では、考察可能な結果を得ていな

いが、今後症例の抽出が終了すれば抽出症例の解析を行い、PSD, 加齢とモノアミン系の関連性に一定の回答を出す事が可能になると考えている。

E. 結論

現時点で結論を導き出す事はできない。そのためにさらなる研究期間を要する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujishiro H, Umegaki H, Isojima D, Akatsu H, Iguchi A, Kosaka K.

Depletion of cholinergic neurons in the nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies.

Acta Neuropathol (Berl). 2006 Feb;111(2):109-14.

2) Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Kida T, Akatsu H, Uema T, Kobayashi T, Hattori H, Nuripa A, Nessa BN, Kazui H, Ikejiri Y, Tanaka T, Tanii H, Kudo T, Yoneda H, Yamagata H, Miki T, Takeda M. Albumin gene encoding free

- fatty acid and beta-amyloid transporter is genetically associated with Alzheimer disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Apr;60 Suppl 1:S34-9.
- 3) Akatsu H, Yamagata HD, Kawamata J, Kamino K, Takeda M, Yamamoto T, Miki T, Tooyama I, Shimohama S, Kosaka K. Variations in the BDNF Gene in Autopsy-Confirmed Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(3):216-22.
- 4) Wollmer, M.A., Kapaki, E., Hersberger, M., Muntwyler, J., Brunner, F., Tsolaki, M., Akatsu, H., Kosaka, K., Michikawa, M., Molyva, D., Paraskevas, G.P., Lutjohann, D., von Eckardstein, A., Hock, C., Nitsch, R.M., Papassotiropoulos, A. Ethnicity-dependent genetic association of ABCA2 with sporadic Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Jul 5;141(5):534-6.
- 5) Heese K, Akatsu H. Alzheimer's disease - an interactive perspective. *Curr Alzheimer Res.* 2006 ;3(2):109-21.
- 6) Isojima D, Togo T, Kosaka K, Fujishiro H, Akatsu H, Katsuse O, Iritani S, Matsumoto T, Hirayasu Y. Vascular complications in dementia with Lewy bodies: a postmortem study. *Neuropathology.* 2006 ;26(4):293-7.
- 7) Mitsuda N, Yamagata HD, Zhong W, Aoto M, Akatsu H, Uekawa N, Kamino K, Taguchi K, Yamamoto T, Maruyama M, Kosaka K, Takeda M, Kondo I, Miki T. A novel alternative splice variant of nicastrin and its implication in Alzheimer disease. *Life Sci.* 2006 Apr 18;78(21):2444-8.
- 8) Satoh K, Hata M, Takahara S, Tsuzaki H, Yokota H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamada T.

- A novel membrane protein, encoded by the gene covering KIAA0233, is transcriptionally induced in senile plaque-associated astrocytes. *Brain Res.* 2006 Jul 17
- 9) Waragai M, Wei J, Fujita M, Nakai M, Ho GJ, Masliah E, Akatsu H, Yamada T, Hashimoto M. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Jul 7;345(3):967-72.
- 10) Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Akatsu H, Kosaka K, Funakoshi E, Nishitomi K, Sakaguchi G, Kato A, Hattori H, Uema T, Takeda M. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet.* 2006 Nov 29
- 11) Yokota T, Mishra M, Akatsu H, Tani Y, Miyauchi T, Yamamoto T, Kosaka K, Nagai Y, Sawada T, Heese K. Brain site-specific gene expression analysis in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Invest.* 2006 Nov;36(11):820-30.
- 12) Makino S, Kaji R, Ando S, Tomizawa M, Yasuno K, Goto S, Matsumoto S, Tabuena MD, Maranon E, Dantes M, Lee LV, Ogasawara K, Tooyama I, Akatsu H, Nishimura M, Tamiya G. Reduced Neuron-Specific Expression of the TAF1 Gene Is Associated with X-Linked Dystonia-Parkinsonism. *Am J Hum Genet.* 2007 Mar; 80(3): 393-406.
- 13) Akatsu H, Ishiguro M, Ogawa N, Kanesaka T, Okada N, Yamamoto T, Campbell W, and Okada H. Plasma levels of unactivated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

(TAFI) are down-regulated in young adult women - Analysis of a normal Japanese population.

Micobiol and Immuno, 2007 in press

2. 学会発表

1) 工藤幸司、古本祥三、岡村信行、丸山将浩、田代学、舟木善仁、石川洋介、加藤元久、赤津裕康、山本孝之、成田勉、古川勝敏、岩田錬、伊藤正敏、谷内一彦、荒井哲行

アルツハイマー病の早期診断のためPETプローブの開発

東北大学先進行医工学研究機構第2回公開シンポジウム(2006.1.24)

2) 赤津裕康、松本光弘、宮本圭子、山本淑子、芦田欣也、高見正雄、小橋修
胃瘻造設患者へのタンパク質補給食品(メイプロテイン)の栄養介入による栄養改善効果

第21回日本静脈経腸栄養学会(2006.1.27)

3) 澤田徹、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦、赤津裕康、山本孝之

アミロイドβ蛋白の画像化によるアルツハイマー病の早期診断
痴呆を語る会(2006.2.18)

4) 澤田徹、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦、赤津裕康、山本孝之

PETによるβアミロイドイメージングの可能性
第35回日本神経放射線学会(2006.2.23)

5) 赤津裕康、宮本圭子、谷水清美、山本淑子、小橋修、山本孝之
栄養療法にて肝性脳症をコントロールし得た末期肝癌例

第6回愛知NST研究会(2006.2.25)

6) 澤田徹、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦、赤津裕康、山本孝之
βアミロイドイメージング
AD研究会画像診断サブコミティ
(2006.2.4)

7) 澤田徹、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦、赤津裕康、山本孝之
アミロイドイメージング用PETプローブの開発とその臨床応用

第79回日本薬理学会年会(2006.3.10)

8) 山縣英久、鐘望涛、田口敬子、名倉潤、川尻真和、秦龍二、赤津裕康、紙野晃人、武田雅俊、三木哲郎

519候補遺伝子アプローチによるアルツハイマー病関連遺伝子の探索

日本内科学会総会(2006.4.14-16)

9) 山縣英久、鐘望涛、田口敬子、赤津裕康、紙野晃人、川尻真和、武田雅俊、三木哲郎

PE-305リンパ球特異的蛋白チロシンキナーゼはアルツハイマー病の新規リスク遺伝子である

日本神経学会(2006.5.11-13)

10) 三木哲郎、山縣英久、満田憲昭、鐘望涛、青木守、赤津裕康、紙野晃人、武田雅俊、小原克彦、小阪憲司

PE-306ニカストリン遺伝子スプライス変異と確実例アルツハイマー病の関連
日本神経学会(2006.5.11-13)

11) 赤津裕康、水上勝義、石井俊、山本孝之、小阪憲司、片桐拓也、内田和彦、

朝田隆

アルツハイマー病患者における脈絡叢のプロテオーム解析

日本精神神経学会(2006.5.11-13)

12) 赤津裕康、三室マヤ、中澤秀嘉、松川則之、山本孝之、堀映、吉田眞理、小阪憲司、橋詰良夫

Amyloid angiopathyを伴った

Orthochromatic(sudanophilic)

leukodystrophyの一例

第47回日本神経病理学会

(2006.5.24-26)

13) Hiroyasu Akatsu, Hidehisa Yamagata, Jun Kawamata, Kouzin Kamino, Masatoshi Takeda, Takayuki Yamamoto, Tetsuro Miki, Ikuo, Shun Shimohama, Kenji Kosaka

Variations in the Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF) Gene in autopsy-confirmed Alzheimer's disease(AD) or Dementia with Lewy bodies(DLB) in Japan

第一回国際ブレインバンク会議

(2006.6.13-15)

14) Kazuki Satoh, Mitsumi Hata, Seiji Takahara, Tomoko Shimizu, Hidetoshi Tsuzaki, Hiroshi Yokota, Hiroyasu Akatsu, Takayuki Yamamoto, Kenji Kosaka and Tatsuo Yamada
Novel genes transcriptionally induced in senile-plaque associated astrocytes
第20回国際生化学・分子生物学会議/第11回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者連合会議/第79回日本生化学会大会、第29回日本分子生物学会年会および第59回日本細胞生物学会大会との共同開催(2006.6.18-23)

15) Hiroyasu Akatsu, Masahiro Umezu, Takashi Ishii, Hideyuki Suzuki, Takayuki Yamamoto, Takuya Katagiri, Katsuyosi Mizukami, Takashi Asada, Kenji Kosaka, Kazuhiro Uchida.
Proteome analysis of choroid plexus in Alzheimer's disease
第20回国際生化学・分子生物学会議/第11回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者連合会議/第79回日本生化学会

大会、第29回日本分子生物学会年会および第59回日本細胞生物学会大会との共同開催(2006.6.18-23)

16) Saori Hata, Yoichi Araki, Hiroyasu Akatsu, Katsuya Urakami, Masaki Nishimura, Tadashi Nakaya, Toshiharu Suzuki.
 β -Alc α , metabolic products of Alcadin, as a novel diagnostic marker in CSF of Alzheimer's disease
国際アルツハイマー学会
(2006.7.15-20)

17) Hiroyasu Akatsu, Masahiro Umezu, Takashi Ishii, Hideyuki Suzuki, Takuya Katagiri, Katsuyosi Mizukami, Takashi Asada, Kenji Kosaka, Kazuhiro Uchida.
Choroid plexus proteome analysis in Alzheimer disease
ICGP 6th Annual Meeting(2006.10.3-6)

18) Ikuo Tooyama, Tomoko Kato, Yoshihiro Konishi, Shun Shimohama, Teruyuki Tsuji, Hiroyasu Akatsu

The interaction of α 1-chimaerin protein with β -amyloid in culture cells.

ICGP 6th Annual Meeting(2006.10.3-6)

19) Nobuyuki Okamura, Yukitsuka Kudo, Shozo Furumoto, Katsutoshi Furukawa, Manabu Tashiro, Motohisa Kato, Hiroyasu Akatsu, Tohru Sawada, Kazuhiko Yanai, Hiroyuki Arai
In vivo imaging of amyloid plaques in the brain: [11C]BF-227 PET study.

ICGP 6th Annual Meeting(2006.10.3-6)

20) Kazuki Satoh, Mitsumi Hata, Seiji Takahara, Tomoko Shimizu, Hidetoshi Tsuzaki, Hiroshi Yokota, Hiroyasu Akatsu, Takayuki Yamamoto, Kenji Kosaka and Tatsuo Yamada
Novel genes transcriptionally induced in senile-plaque associated astrocytes

第36回米国ニューロサイエンス
(2006.10.14-18)

21) 赤津裕康、三室マヤ、谷由章、山

本孝之、堀映、橋詰良夫

パーキンソニズムと認知症状を伴った
1 剖検例

第34回臨床神経病理懇話会
(2006.11.18-19)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 発明の名称「アポトーシスに陥る傾向を判定する方法及びその利用」

2. 共同発明者 「三浦 裕、川口誠、赤津裕康、小阪憲司、西野仁雄」

3. 出願番号「特願2005-60654」

4. 出願日 平成17年4月4日

1. 発明の名称 「神経細胞障害を検出するための新しい指標esRAGE」

2. 共同発明者 山本博教授・渡辺琢夫
助教授・山本靖彦助手（金大）、米倉秀
人教授（金沢医科大）・常山幸一助教授
（富山大学）・川口誠医師（新潟労災病
院）・赤津裕康医師（福祉村病院 長寿医
学研究所）・三浦裕助教授（名古屋市立
大学）

3. 発明番号 2006-0004（金大整理番
号）