

200922008A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

**血液、尿等、生体への侵襲が少ないバイオマーカーを用いた
診断方法に関する研究**

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松原 悦朗

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

**血液、尿等、生体への侵襲が少ないバイオマーカーを用いた
診断方法に関する研究**

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松原 悦朗

平成22（2010）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
血液、尿等、生体への侵襲が少ないバイオマーカーを用いた診断方法に関する研究 --- 1 松原 悦朗 (弘前大学大学院医学研究科)	
II. 分担研究報告	
1. 発症予測診断バイオマーカーとしての血液中A β に関する研究 -----15 松原悦朗	
2. 平成21年度新規登録MCI患者の臨床像 -----17 鷲見幸彦	
3. 物忘れ外来と精神科外来での症例集積と臨床症状の検討 -----19 服部英幸	
4. 認知症の早期発見と早期対応方法の開発に関する研究 -----22 遠藤英俊	
5. 血液中のタウ蛋白質解析に関する研究 -----27 渡邊淳	
6. アルツハイマー病のトリプトファン代謝異常に関する研究 -----30 滝川 修	
7. 血液、尿等、生体への侵襲が少ないバイオマーカーを用いた診断方法に関する研究 ----32 鄭 且均	
8. ヒト体液中ApoE-A β 複合体解析に関する研究 -----34 道川誠	
9. 血液での鬱鑑別マーカー開発に関する研究 -----37 関山敦生	
10. バイオマーカーを用いたアルツハイマー病診断に関する研究に向けた [C-11]PIB PET, [F-18]FDG PET 検査実施の準備 -----40 加藤 隆司	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----45	
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----51	

I. 総括研究報告 (平成21年度)

血液、尿等、生体への侵襲が少ない
バイオマーカーを用いた診断方法に
関する研究

研究代表者 松原 悦朗

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

総括研究報告書

血液、尿等、生体への侵襲が少ないバイオマーカーを用いた
診断方法に関する研究

研究代表者 松原 悦朗 弘前大学大学院医学研究科

研究要旨

アルツハイマー病 (AD) は、少子超高齢化社会が目前に迫った本邦において、根本治療が切望される代表的疾患である。しかしながら客観的証拠に基づいたその診断指標はなく、早期治療介入や新規治療法開発への大きな障害となっている。可及的速やかに軽度認知障害 (MCI) や AD に移行する前段階で患者を抽出し、根本治療導入までの期間短縮と介護予防推進を図る必要がある、本研究ではその目的達成のため、血液や尿等を使用し、MCI や AD を発症する可能性のある患者を予測するスクリーニングマーカーと、MCI や AD を特異的に選別する診断マーカー取得を目指す。本年度は多施設認知症検診から血漿 Aβ42 低下が脳脊髄液同様、MCI や AD の発症予測に有用であることを明らかとした。MCI/AD 特異的診断マーカー開発にむけた集団探索研究においても症例蓄積を展開し、健常者と AD では各 100 例の目標症例数を達成し、MCI と AD 以外の認知症では各 40、54 症例検体を収集した。治療対象となる MCI のスクリーニングを目的としたメラトニン経口負荷試験での脳内蓄積 Aβ 予測に向け、平成 22 年度に国立長寿医療センターにおいて FDG-PET/PIB-PET の 26 施行枠を確保し、対象候補の MCI 症例 27 例をリクルートし、ほぼ基盤整備が完了した。

分担研究者

鷺見 幸彦 (国立長寿医療センター)

服部 英幸 (国立長寿医療センター)

遠藤 英俊 (国立長寿医療センター)

渡邊 淳 (国立長寿医療センター)

滝川 修 (国立長寿医療センター)

鄭 且均 (国立長寿医療センター)

加藤 隆司 (国立長寿医療センター)

道川 誠 (国立長寿医療センター)

関山 敦生 (兵庫医科大学)

高村 歩美 (弘前大学)

東海林 幹夫 (弘前大学)

瓦林 毅 (弘前大学)

渡辺 光法 (弘前大学)

桑野 良三 (新潟大学脳研究所)

大矢 輝美 (邑南町保健所)

阿部 康二 (岡山大学)

中川 正法 (京都府立医科大学)

協力研究者

伊藤 健吾 (国立長寿医療センター)

旗野 健太郎 (国立長寿医療センター)

A. 研究目的：

アルツハイマー病 (AD) は、少子超高齢化社会が目前に迫った本邦において、根本治療が切望される代表的疾患である。しかしながら客観的証拠に基づいたその診断指標はなく、早

期治療介入や新規治療法開発への大きな障害となっている。可及的速やかに軽度認知障害(MCI)やADに移行する前段階で患者を抽出し、根本治療導入までの期間短縮と介護予防推進を図る必要があり、本研究ではその目的達成のため、血液や尿等を使用し、MCIやADを発症する可能性のある患者を予測するスクリーニングマーカーと、MCIやADを特異的に選別する診断マーカー取得を目指す。

B. 研究方法

本研究目的達成のため、MCI/AD スクリーニングバイオマーカー検証のため、多施設連携認知症検診とメラトニン経口負荷による脳内蓄積 Aβ血中排泄負荷試験を、またMCI/AD 診断バイオマーカー検証のため集団探索研究を展開する。さらにこうした早期診断を可能とする体制作りの基盤整備目的に早期対応方法確立を目指す。

I-多施設連携認知症検診:

自己申告で自分が健康と思うヒトを対象とした島根県邑南町認知症健診(弘前大学神経内科・新潟大学脳研究所・島根県邑南町保健所・岡山大学神経内科・国立長寿医療センター)受診者(男性93名、女性243名、66歳から93歳、平均年齢80歳)を母体とし、6年目の追跡調査を施行し、依然健常な方とMCIやADへコンバートした方の追跡開始時血漿中Aβ濃度を比較検討した。

II-集団探索研究:

健常高齢者、MCI、ADとAD以外の認知症の各100例から血液・尿を採取し、MCIやADを健常高齢者やAD以外の認知症から特異的に選別可能な診断マーカーを検証する。本研

究で検証予定のバイオマーカーとアミロイドカスケードにおける位置づけを図1に示す。

III-メラトニン経口負荷による脳内蓄積 Aβ血中排泄負荷試験:

本試験を遂行するための基盤整備を開始する。から構成される。本試験で評価する脳外へと排泄される脳内Aβ依存病態(シナプス機能とAβアミロイド蓄積)を解析するための脳PET画像(FDG&PIB)施行に向けた基盤整備を行い、次年度の具体的な施行枠を確保する。さらに対象となるMCI患者のリクルートを開始し、本試験の利益相反・倫理委員会で実施承認を得るためその立案を図り、その遂行を他の分担研究者にも周知する。

IV-認知症の早期対応方法確立:

早期発見の啓発・啓蒙には教育が重要である。発見のためのチェックリストなどを提示し、物忘れなどに気付くことを支援し、その後早期に受診または相談できるシステムを構築することが重要であり、在宅の家族への教育支援プログラムの開発のため、まず始めに家族向けの認知症のテキストの作成を行い、アンケート調査を行い、その有用性を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療センターと弘前大学の倫理委員会・利益相反委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果 と D. 考察

I-多施設連携認知症検診:

松原らは島根県邑南町保健所と新潟大学脳

研究所の協力の下、6年目の追跡調査を施行した。追跡開始時すでにMCIが7例、ADが13例存在し、残り317例中、6年後も健常高齢者であるものが176例、MCI発症が38例、AD発症が22例、MCIからADへのコンバート症例が4例で、死亡59例、転居などの脱落21例であった。追跡開始時の血漿Aβ濃度は健常高齢者からMCIへとコンバートした症例ですでに低い傾向にあり、健常高齢者からADを発症した症例では統計的にも有意に低下していることが明らかとなった。血漿Aβ40濃度には著変なく、Aβ40/Aβ42比を検証すると検証すると、血漿Aβ42濃度は健常高齢者から健常高齢者からMCIとADの両者へコンバートした症例で追跡開始時の健常な時期からすでにその高値を呈していることが明らかとなった。

II-集団探索研究:

松原・鷲見・服部は健常高齢者100例とAD患者100例からの採血を完了した。MCIは40症例、AD以外の認知症患者からは54症例で採血を終了したが、残り症例を現在も収集継続中である。

松原等は多施設連携認知症検診の追跡開始時MCIやADであった症例群と6年目も健常な群とで集団探索目的に群間比較を施行したところ、MCI群でAβ40高値、Aβ42低値、Aβ40/Aβ42比高値を認め、AD群ではAβ42低値のみを認め、MCIを発症する症例では健常者の時期からAβ40/Aβ42比高値で、AD発症症例では逆にその低下傾向を示す可能性を明らかとした。

渡邊らは、微量の血液中タウ蛋白の濃縮・検出法を確立し、健常者血漿での検証を施

行したがではタウ蛋白は検出されなかった。AD血漿で検出できれば有力な診断マーカーとなる可能性があり、次年度検証予定である。

滝川らは、トリプトファン代謝異常の結果、AD脳に異常に蓄積する神経毒キノリン酸が脳内Aβを増加させうることを明らかにし、尿あるいは血液中のキノリン酸を含むトリプトファン代謝産物がアルツハイマー病を診断する非侵襲性バイオマーカーとして有力な候補であることを示した。

鄭らは、AD脳においてATBF1の発現上昇はAβにより引き起こされたDNAダメージに対する反応であることを明らかにした。さらに、ATBF1は神経細胞死を誘導する因子であるATM (Ataxia Telangiectasia Mutated)とp53のシグナルを促進することによって神経細胞死を誘導するとの昨年までの研究成果に加え、ATBF1はAPPを安定化させAβ産生を促進し、バイオマーカーとして有力な候補であることを示した。しかしこうしたATBF1の髄液・血液中検出には現行のポリクローナル抗体では困難であることが判明し、より特異性の高いモノクローナル抗体を作製中である。

道川らは、アルツハイマー病の発症危険因子ApoEとAβの相互作用に着目し、その複合体測定がアルツハイマー病の病態把握バイオマーカーとしての有用性を検証し、ADの脳脊髄液中で上昇していた両複合体測定を血漿で検討したが、血漿中ではその存在は微量なためかすべて測定感度以下であったため、現行の測定系の感度上昇を図るため、新測定系の構築を開

始した。

関山らは、専門医でも誤判定を起こすことが知られる最大の課題、老年性うつ病に注目、老年性うつ病と老年性認知症とを判別するための血液中マーカーを1753例で探索し、TNFalphaおよびCRP値が、老年性うつ病リスクに負の寄与をしていること、認知症リスクには正の寄与をしていることが示唆されていたが、これらの傾向は、本年度収集した40—65歳の独立被験者群においても同様であることを確認した。またうつ病患者に対する追跡研究からは、サイトカイン・ケモカイン11分子を選定し、これらの血中濃度を荷重配分して素点化したところ、ハミルトンうつ病スケールと相関し、うつ病状の消失に沿って正常化する重症度評価式の作製に成功した。

III-メラトニン経口負荷による脳内蓄積Aβ血中排泄負荷試験:

加藤等はFDG-PETとPiB-PET施行の立案作製と施行準備を行った。その施行にあたっては研究代表者である松原と国立長寿医療センターの研究協力者交え協議し、先進医療の第二項の枠組みや高度医療制度など費用を被検者に求める制度での実施は現実的ではなく、純粋に研究の枠組みで施行することに決定した。この決定を受け、平成22年度に国立長寿医療センターにおいてFDG-PET/PIB-PETの26施行枠を確保した。

一方、本試験の対象被検者もMCIに特化することに決定し、鷺見・服部(国立長寿医療センター)で16例、松原(弘前大学)で11例の計27例をリクルート完了し、現在外来で経過観察中である。し、ほぼ

基盤整備が完了した。

IV-認知症早期発見を目指した患者家族への早期対応プログラムの開発:

認知症の包括的ケア提供を行うために、在宅の家族への教育支援プログラムの開発を行った。まず始めに家族向けの認知症のテキストの作成を行い、アンケート調査を行った。その結果参加家族より、プログラムに肯定的な反応があり、認知症の家族介護にとり有用なプログラムである可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, Okamoto K, Abe K, Shoji M. Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human alpha-synuclein A30P+A53T transgenic mice with alpha-synuclein pathology. *Brain Res.* 2009 Jan 23;1250:232-41.

Yamada A, Akimoto H, Kagawa S Y, Guillemin GJ, Takikawa O. Proinflammatory cytokine interferon-gamma increases indoleamine 2,3-dioxygenase in monocytic cells primed with amyloid beta peptide 1-42: Implications for

the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 110:791-800, 2009

Nisapakultorn K, Makrudthong J, Sa-Ard-Iam N, Rerkyen P, Mahanonda R, Takikawa O. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression and regulation in chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 80:289-297, 2009

Yoshida N, Ino K, Ishida Y, Kajiyama H, Yamamoto E, Shibata K, Terauchi M, Nawa A, Akimoto H, Takikawa O, Isobe K, Kikkawa F. Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human endometrial carcinoma cells induces rapid tumor growth in a mouse xenograft model. *Clin Cancer Res.* 14:7251-7259, 2008

Minagawa H, Gong JS, Jung CG, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M. Mechanism Underlying Apolipoprotein E (ApoE) Isoform-Dependent Lipid Efflux from Neural Cells in Culture. *J. Neurosci. Res.* 87, 2498-2508, 2009

Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, Hosono T, Michikawa M. Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. *Mol. Neurodegener.* 4, 35, 2009

Zou K, Maeda T, Watanabe A, Liu J, Liu S, Oba R, Satoh Y, Komano H, Michikawa M. A β 42-to- β 40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme. *J. Biol. Chem.* 284, 31914-31920, 2009

Takahashi K, Adachi K, Yoshizaki K, Kunimoto S, Kalaria RN, Watanabe A. Mutations in Notch3 cause the formation and retention of aggregates in the endoplasmic reticulum, leading to impaired cell proliferation. *Hum. Mol. Genet.* 19, 79-89, 2010.

Hiramoto M, Maekawa N, Kuge T, Ayabe F, Watanabe A, Masaike Y, Hatakeyama M, Handa H, Imai T. High-performance affinity chromatography method for identification of L-arginine interacting factors using magnetic nanobeads. *Biomedical Chromatography*, in press.

Kim Jung CG, Dukala D, Bae H, Kakazu R, Wollmann R, Soliven B. Fingolimod and related compounds in spontaneous autoimmune polyneuropathy. *J Neuroimmunol*, 29; 214(1-2):93-100, 2009

Minagawa H, Gong GS, Jung CG, Watanabe A, Lund-katz S, Phillips MC,

Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *J Neurosci Res.* 15;87(11): 2498-2508, 2009

伊藤健吾, 加藤隆司: FDG-PET によるアルツハイマー病の早期診断. *Dementia Japan* 23, 14-21, 2009

伊藤健吾, 加藤隆司: 認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献する PET イメージング *日本神経精神薬理雑誌*, 29(4), 153-160, 2009

遠藤英俊: III 法的知識 F. 高齢者介護に関する法と施設. *精神科専門医のためのプラクティカル精神医学* 661-670, 2009

遠藤英俊: 介護保険. 改訂第 7 版内科学書 vol. 1:265-271, 2009. 11. 10

遠藤英俊: 第 8 章精神科医療 8-2-5 認知症. *精神保健福祉白書 2010 年版* :139-139, 2009. 12

梅本充子, 遠藤英俊, 三浦久幸: 認知症高齢者における行動観察評価スケール NOSGER の検討 (第 1 報) - 信頼性の検討 -. *老年精神医学雑誌* 20(10): 1139-1148, 2009

遠藤英俊, 三浦久幸: 高齢者診療マニュアル 後期高齢者医療 (長寿医療) 制度. *日本医師会雑誌*

138(2):318-319, 2009. 10. 15 発行

三浦久幸, 中島一光, 遠藤英俊: 7. 高齢者終末期医療・ケアの国際比較. *Geriatric Medicine (老年医学)* 4月号 47(4):487-491. 2009

飯島節, 遠藤英俊, 百瀬由美子, 井口昭久: 座談会・高齢者の終末期をめぐる諸問題. *Geriatric Medicine (老年医学)* 4月号 47(4):509-521. 2009

Yukiko Tanaka, Kumiko Nagata, Tomoe Tanaka, Koichi Kuwano, Hidetoshi Endo, Tetsuya Otani, Minato Nakazawa, Hiroshi Koyama: Can an individualized and comprehensive care strategy improve urinary incontinence (UI) among nursing home residents? *Arch Gerontol Geriatr* 49(2):278-83, 2009

石附 敬, 和気純子, 遠藤英俊: 重度要介護高齢者の在宅生活の長期継続に関連する要因. *老年社会科学* 31(3):359-365, 2009

Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, Hosono T, and Michikawa M. Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. *Mol. Neurodegener.*, 4: 35, 2009.

Doi Y, Mizuno T, Maki Y, Jin S, Mizoguchi H, Ikeyama M, Doi M, Michikawa M, Takeuchi H, and

Suzumura A. Microglia activated with toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.*, 175: 2121-2132, 2009.

Maeda T, Marutani T, Zou K, Araki W, Yagishita N, Yamamoto Y, Amano T, Michikawa M, Nakajima T, and Komano H. An E3 ubiquitin ligase, Synoviolin is involved in the degradation of immature Nicastrin, and regulates the production of amyloid b-protein. *FEBS J.*, 276: 5832-5840, 2009.

Zou K, Maeda T, Oba R, Komano H, and Michikawa M. A β 42-to- β 40- and angiotensin- converting activities in different domain of angiotensin-converting enzyme. *J. Biol. Chem.*, 284:31914-31920, 2009.

Tesseur I, Brecht W, Corn J, Gong J-S, Yanagisawa K, Michikawa M, Weisgraber K, Huang Y, and Wyss-Coray T. Bioactive TGF- β can associate with lipoproteins and is enriched in those containing apolipoprotein E3. *J. Neurochem.*, 110(4): 1254-1262, 2009

Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, and Michikawa M. Mechanism

underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture.

J. Neurosci. Res., 87: 2498-2508, 2009.

道川 誠

第4章: コレステロール代謝とアルツハイマー病. 脳内老化制御とバイオマーカー: 基盤研究と食品素材. (株) シーエムシー出版、東京、2009. pp129-136.

Emiko Kasahara, Misato Kashiba, Mika Jikumaru, Daisuke Kuratsune, Kumi Orita, Yurika Yamate, Kenjiro Hara, Atsuo Sekiyama, Eisuke F. Sato and Masayasu Inoue. Dynamic aspects of ascorbic acid metabolism in the circulation: analysis by ascorbate oxidase with a prolonged in vivo half-life. *Biochem J.* 421(2):293-9, 2009.

2. 学会発表

Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Seino Y, Takamura A, Nakahata N, Watanabe Y, Watanabe M, Matsubara E, Shoj M: Accumulation of protein in lipid rafts in mouse models of neurodegenerative diseases. Neuroscience 2009, the Society for Neuroscience, 39th Annual Meeting, Chicago, Oct 17-21, 2009.

松原悦朗. アルツハイマー病の予

防・治療最前線. Brain Science Conference. 2009年10月10日 京都

松原悦朗. アルツハイマー病の発症病態解明に向けて. 特別講演会. 北海道大学. 2009年11月2日 札幌

松原悦朗. アルツハイマー病の分子メカニズムと治療戦略. 第18回東北老年期認知症研究会 2009年11月14日: 仙台

松原悦朗. アルツハイマー病 病態解明の現状 第16回東北脳循環カンファレンス 2009年11月28日 仙台

服部英幸、加藤隆司: 軽度認知障害 (MCI)に伴ううつ状態の心理特性. 第51回日本老年医学会学術集会、パシフィコ横浜、平成21年6月19日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子: 高齢者心気症の心理特性. 第24回日本老年精神医学会、パシフィコ横浜、平成21年6月19日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子: アルツハイマー病、軽度認知障害 (MCI)に伴ううつ状態の心理特性. 第6回日本うつ病学会、東京、平成21年7月31日

Takikawa O. Neurotoxin quinolinic acid produced in over-activated microglia may contribute to the

progression of Alzheimer's disease, ISTRY2009 (Meeting of the international society for tryptophan research), July 2009, Florence (Italy)

渡邊 淳, 足立香代, 國本正子, 武田和也, 脇田英明, 高橋慶吉: 変異 Notch3 による重合体の形成と細胞増殖の低下, 第28回日本認知症学会, 仙台, 11月, 2009.

國本正子, 足立香代, 吉崎嘉一, 武田和也, 脇田英明, 高橋慶吉, 渡邊 淳. 家族性脳血管性認知症 (CADASIL) モデル動物の作製と病態解析, 第28回日本認知症学会, 仙台, 11月, 2009.

武田和也, 國本正子, 足立香代, 渡邊 淳, 脇田英明, 高橋慶吉, 田平武. N末端構造に着目した野生型および変異型 A β の物性解析, 第28回日本認知症学会, 仙台, 11月, 2009.

Uhm KO, Horike H, Michikawa M, Jung CG. ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β protein production. 第2回NAGOYAグローバルリトリート, 2010年2月26日, 大府

Horike H, Jung CG, Cha BY, Uhm KO, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Woo JT, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by

Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *J Neurosci Res.* 15;87(11): 2498-2508, 2009

伊藤健吾、加藤隆司：FDG-PETによるアルツハイマー病の早期診断. *Dementia Japan* 23, 14-21, 2009

伊藤健吾、加藤隆司：認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献する PET イメージング *日本神経精神薬理雑誌*, 29(4), 153-160, 2009

遠藤英俊：Ⅲ法的知識 F. 高齢者介護に関する法と施設. *精神科専門医のためのプラクティカル精神医学* 661-670, 2009

遠藤英俊：介護保険. 改訂第7版内科学書 vol.1:265-271, 2009. 11. 10

遠藤英俊：第8章精神科医療 8-2-5 認知症. *精神保健福祉白書 2010年版* :139-139, 2009. 12

梅本充子、遠藤英俊、三浦久幸：認知症高齢者における行動観察評価スケール NOSGER の検討 (第1報) -信頼性の検討-. *老年精神医学雑誌* 20(10): 1139-1148, 2009

遠藤英俊、三浦久幸：高齢者診療マニュアル 後期高齢者医療 (長寿医療) 制度. *日本医師会雑誌*

138(2):318-319, 2009. 10. 15 発行

三浦久幸、中島一光、遠藤英俊：7. 高齢者終末期医療・ケアの国際比較. *Geriatric Medicine (老年医学)* 4月号 47(4):487-491. 2009

飯島節、遠藤英俊、百瀬由美子、井口昭久：座談会・高齢者の終末期をめぐる諸問題. *Geriatric Medicine (老年医学)* 4月号 47(4):509-521. 2009

Yukiko Tanaka, Kumiko Nagata, Tomoe Tanaka, Koichi Kuwano, Hidetoshi Endo, Tetsuya Otani, Minato Nakazawa, Hiroshi Koyama: Can an individualized and comprehensive care strategy improve urinary incontinence (UI) among nursing home residents? *Arch Gerontol Geriatr* 49(2):278-83, 2009

石附 敬、和気純子、遠藤英俊：重度要介護高齢者の在宅生活の長期継続に関連する要因. *老年社会科学* 31(3):359-365, 2009

Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, Hosono T, and Michikawa M. Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. *Mol. Neurodegener.*, 4: 35, 2009.

Doi Y, Mizuno T, Maki Y, Jin S, Mizoguchi H, Ikeyama M, Doi M, Michikawa M, Takeuchi H, and

Suzumura A. Microglia activated with toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.*, 175: 2121-2132, 2009.

Maeda T, Marutani T, Zou K, Araki W, Yagishita N, Yamamoto Y, Amano T, Michikawa M, Nakajima T, and Komano H. An E3 ubiquitin ligase, Synoviolin is involved in the degradation of immature Nicastrin, and regulates the production of amyloid β -protein. *FEBS J.*, 276: 5832-5840, 2009.

Zou K, Maeda T, Oba R, Komano H, and Michikawa M. A β 42-to-A β 40- and angiotensin-converting activities in different domain of angiotensin-converting enzyme. *J. Biol. Chem.*, 284:31914-31920, 2009.

Tesseur I, Brecht W, Corn J, Gong J-S, Yanagisawa K, Michikawa M, Weisgraber K, Huang Y, and Wyss-Coray T. Bioactive TGF- β can associate with lipoproteins and is enriched in those containing apolipoprotein E3. *J. Neurochem.*, 110(4): 1254-1262, 2009

Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, and Michikawa M. Mechanism

underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture.

J. Neurosci. Res., 87: 2498-2508, 2009.

道川 誠

第4章: コレステロール代謝とアルツハイマー病. 脳内老化制御とバイオマーカー: 基盤研究と食品素材. (株) シーエムシー出版、東京、2009. pp129-136.

Emiko Kasahara, Misato Kashiba, Mika Jikumaru, Daisuke Kuratsune, Kumi Orita, Yurika Yamate, Kenjiro Hara, Atsuo Sekiyama, Eisuke F. Sato and Masayasu Inoue. Dynamic aspects of ascorbic acid metabolism in the circulation: analysis by ascorbate oxidase with a prolonged in vivo half-life. *Biochem J.* 421(2):293-9, 2009.

2. 学会発表

Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Seino Y, Takamura A, Nakahata N, Watanabe Y, Watanabe M, Matsubara E, Shoj M: Accumulation of protein in lipid rafts in mouse models of neurodegenerative diseases. Neuroscience 2009, the Society for Neuroscience, 39th Annual Meeting, Chicago, Oct 17-21, 2009.

松原悦朗. アルツハイマー病の予

防・治療最前線. Brain Science Conference. 2009年10月10日 京都

松原悦朗. アルツハイマー病の発症病態解明に向けて. 特別講演会. 北海道大学. 2009年11月2日 札幌

松原悦朗. アルツハイマー病の分子メカニズムと治療戦略. 第18回東北老年期認知症研究会 2009年11月14日: 仙台

松原悦朗. アルツハイマー病 病態解明の現状 第16回東北脳循環カンファレンス 2009年11月28日 仙台

服部英幸、加藤隆司: 軽度認知障害 (MCI) に伴ううつ状態の心理特性. 第51回日本老年医学会学術集会、パシフィコ横浜、平成21年6月19日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子: 高齢者心気症の心理特性. 第24回日本老年精神医学会、パシフィコ横浜、平成21年6月19日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子: アルツハイマー病、軽度認知障害 (MCI) に伴ううつ状態の心理特性. 第6回日本うつ病学会、東京、平成21年7月31日

Takikawa O. Neurotoxin quinolinic acid produced in over-activated microglia may contribute to the

progression of Alzheimer's disease, ISTRY2009 (Meeting of the international society for tryptophan research), July 2009, Florence (Italy)

渡邊 淳, 足立香代, 國本正子, 武田和也, 脇田英明, 高橋慶吉: 変異 Notch3 による重合体の形成と細胞増殖の低下, 第28回日本認知症学会, 仙台, 11月, 2009.

國本正子, 足立香代, 吉崎嘉一, 武田和也、脇田英明, 高橋慶吉, 渡邊淳. 家族性脳血管性認知症 (CADASIL) モデル動物の作製と病態解析, 第28回日本認知症学会, 仙台, 11月, 2009.

武田和也, 國本正子, 足立香代, 渡邊 淳, 脇田英明, 高橋慶吉, 田平武. N末端構造に着目した野生型および変異型 A β の物性解析, 第28回日本認知症学会, 仙台, 11月, 2009.

Uhm KO, Horike H, Michikawa M, Jung CG. ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β protein production. 第2回NAGOYAグローバルリトリート, 2010年2月26日, 大府

Horike H, Jung CG, Cha BY, Uhm KO, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Woo JT, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by

activating retinoid X receptor beta.

第2回NAGOYAグローバルリトリート、
2010年2月26日、大府

細野崇、西辻和親、紺谷昌仙、鄭 且
均、河島 洋、木曾良信、道川 誠。

多価不飽和脂肪酸経口摂取による脳
内アミロイドβ蛋白沈着抑制。

第28回日本認知症学会学術集会、2009
年11月20日、仙台

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu
H,

Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. The role
of ATBF1 in Alzheimer's disease.
International Society for
Neurochemistry (ISN)/ Asia-Pacific
Society for Neurochemistry (APSN),
August 24, 2009, Busan, Korea.

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu
H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. Ab
enhances the ATBF1 expression
responsible for the neuronal cell
death.

International conference on
Alzheimer's disease (ICAD), July
12-16, 2009, Vienna, Austria.

Minagawa K, Gong GS, Akatsu H, Jung
CG, Watanabe A, Nishitsuji K, Hosono
T, Lund-Katz S, Phillips M C, Komano
H, Saito H, and Michikawa M.
Mechanism underlying apolipoprotein
E (ApoE) isoform-dependent HDL

generation and impairment of
ApoE3-mediated HDL generation by
homocysteine.

International conference on
Alzheimer's disease (ICAD), July
12-16, 2009, Vienna, Austria.

Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A,
Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M,
Hattori H, Miura H, Okamura N, and
Yanai K. [C-11]BF-227 PET imaging of
amyloid deposition in AD, MCI, and
normal subjects. The 56th Annual
meeting of Society of Nuclear
Medicine. June 16 (June 13-17), 2009.
Metro Toronto Convention Centre,
Toronto, Canada.

加藤隆司, 伊藤健吾, 水野加奈子, 箕
島聡, 松田博史, 石井一成, 桑原康雄,
畑澤順, 米倉義晴, 研究部ループ
J-COSMIC. MCIを対象としたアルツハイ
マー型痴呆の早期診断に関する研究
(J-COSMIC)-画像解析1-第49回日本核
医学会学術総会 2009年10月1-3(1)
日 旭川市

加藤隆司, 伊藤健吾, 箕野健太郎, 新
畑 豊, 藤原 謙, 岡村信行, 谷内一
彦. [C-11]BF-227 PET アミロイドイメ
ージングのAD, MCI, 健常者における検
討, 第49回日本核医学会学術総会
2009年10月1-3(1)日 旭川グランド
ホテル, 旭川市

杉健太郎, 岡村信行, 石井賢二, 石渡

喜一, 伊藤健吾, 加藤隆司, 鷺野谷利幸, 工藤幸司, 谷内一彦 [C-11]BF227-PET によるアルツハイマー病早期診断法の多施設臨床試験. 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 (1) 日 旭川市

川嶋将司, 加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, 福山秀直, 尾内康臣, 目黒兼一, SEAD-J 研究グループ. アルツハイマー病早期診断に関する研究 SEAD-J と US-ADNI における MCI 患者の特徴と FDG PET 画像の比較. 第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 (1) 日 旭川グランドホテル, 旭川市

田島稔久, 飯田昭彦, 松原充隆, 加藤隆司, 伊藤健吾. アルツハイマー型認知症における MMSE, ADAS-Jcog 関連糖代謝部位の評価における FDG-PET 定量画像の有用性. 第 49 回日本核医学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 (1) 日 旭川グランドホテル, 旭川市

前野信久, 加藤隆司, 川嶋将司, 藤原謙, 水野加奈子, 鷺見幸彦, 伊藤健吾, SEAD-J スタディグループ SEAD-Japan と US-ADNI の MCI に差異はあるか? -登録時データの比較検討- 第 28 回日本認知症学会学術集会 2009 年 11 月 20-22 (20) 日 東北大学百周年記念会館 川内萩ホール 仙台市

遠藤英俊

Study of CGA36 (Center version) on

frail elderly in Japan. 第 19 回世界老年医学会議 I A G G 2009 パリ (フランス) 2009. 7. 5-9

遠藤英俊

健康高齢者に対するグループ回想法の認知機能と生活に与える効果・A 県 B 市回想法センターにおけるグループ回想法から展開した高齢者の活動支援について・認知症ケアの発展的評価のための評価員派遣システムに関する調査研究 第 10 回日本認知症ケア学会大会 東京 2009. 10. 31-11. 1

道川 誠

レニンアンギオテン系とアミロイド β 蛋白代謝. 第 28 回日本認知症学会シンポジウム、平成 21 年 11 月 21 日、仙台

道川 誠

The cholesterol paradox in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

第 51 回 日本脂質生化学会シンポジウム、平成 21 年 7 月 30 日、名古屋

道川 誠

アルツハイマー棒の予防・治療法開発の最前線、平成 21 年度日本大学生物資源科学部市民講座講演、平成 21 年 7 月 4 日、藤沢

道川 誠

脳内脂質代謝の生理学的ならびに病理

学的意義について

日本膜学会シンポジウム「脂質低下療法時代の生体膜研究」
東京理科大学森戸記念館 平成 21 年 5 月 22 日、東京

道川 誠

アルツハイマー病の制圧を目指してーその臨床から予防・治療法開発の最前線まで 名市大薬友会 特別講演
2008 年 4 月 19 日、名古屋市立大学薬学部水野会館

関山敦生 (他 5 名)

血液による精神的ストレス、身体的ストレスの判別および強度評価法の検討
第 31 回 日本生物学的精神医学会
国立京都会館 平成21年4月25日
(23-25)

関山敦生 (他 5 名)

うつ病および統合失調症における血中サイトカイン・ケモカイン濃度パターンの
検討 第 31 回 日本生物学的精神医学会
国立京都会館 平成21年4月25日 (23-25)

関山 敦生(他 6 名) 精神的、身体的負荷、および精神疾患における血中サイトカイン濃度の検討 第73回 日本心理学会ワークショップ 立命館大学
平成21年8月27日

関山敦生

大うつ病、統合失調症における、血中

サイトカイン・ケモカイン濃度プロファイルの検討
第 17 回日本精神・行動遺伝学会学術大会 シンポジウム
大阪医科大学 平成 22 年 2 月 11 日

関山敦生

ストレスおよび精神疾患下でのサイトカイン・ケモカイン血中濃度の検討
大阪医科大学 精神医学教室主宰 学内セミナー招待講演 大阪医科大学精神医学講座 平成 21 年 11 月 16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称：ベンゾイミダゾール誘導体を有効成分とする I D O 阻害剤

発明者：滝川 修、浅井章良、松野研司、海野雄加

出願日：平成 21 年 6 月 3 日

出願番号：特願 2009-133633

発明の名称：含硫化合物を有効成分として含有する I D O 阻害剤

発明者：滝川 修、浅井章良、松野研司、海野雄加

出願日：平成 21 年 9 月 7 日

出願番号：特願 2009-205484

発明の名称：アルツハイマー病の予防及び治療薬並びにアルツハイマー病の予防及び治療薬のスクリーニング方法

発明者：道川 誠、西辻和親

出願者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

出願日：平成 21 年 12 月 21 日

出願番号：特願 2009-289487

11. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
分担研究報告書

発症予測診断バイオマーカーとしての血液中 A β に関する研究
分担研究者：松原 悦朗 弘前大学大学院医学研究科
脳神経内科学講座 准教授

研究要旨

アルツハイマー病や軽度認知障害を発症する可能性のある患者を予測するスクリーニングマーカーの検証を健常者の前向きコホート研究で検証した。MCI/AD 発症予備群では健常な認知機能の段階から血漿中 A β 42 低値、A β 40/A β 42 比高値を認め、さらに AD 発症群では A β 40/A β 42 比がの低下する傾向が確認され、脳脊髄液同様血漿中 A β 42、A β 40/A β 42 比がスクリーニングマーカーとして有望な可能性が明らかとなった。

A. 研究目的：

認知症医療においては、可及的速やかに軽度認知障害(MCI)や AD に移行する前段階で患者を抽出し、根本治療導入までの期間短縮と介護予防推進を図ることが肝要である。本研究ではその目的達成のため、血液や尿等を使用し、MCI や AD を発症する可能性のある患者を予測するスクリーニングマーカーと、MCI や AD を特異的に選別する診断マーカー取得を目指す。本年度は健常高齢者の 6 年目の多施設認知症検診により明らかとなった MCI/AD コンバーター群と健常な認知機能を有する群を対象に MCI や AD を発症する可能性のある患者を予測するスクリーニングマーカーを明らかとする。

B. 研究方法

自己申告で自分が健康と思うヒトを対象とした島根県邑南町認知症健診(弘前大学神経内科・新潟大学脳研究所・島根県邑南町保健所・岡山大学神経内科・国立長寿医療センター)受診者(男性 93 名、女性 243 名、66 歳か

ら 93 歳、平均年齢 80 歳)を母体とし、6 年目の追跡調査を施行し、依然健常な方と MCI や AD へコンバートした方の追跡開始時血漿中 A β 濃度を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、当該施設の倫理委員会や利益相反委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果 と D. 考察

島根県邑南町保健所と新潟大学脳研究所の協力の下、6 年目の追跡調査を施行した。追跡開始時すでに MCI が 7 例、AD が 13 例存在し、残り 317 例中、6 年後も健常高齢者であるものが 176 例、MCI 発症が 38 例、AD 発症が 22 例、MCI から AD へのコンバート症例が 4 例で、死亡 59 例、転居などの脱落 21 例であった。追跡開始時の血漿 A β 濃度は健常高齢者から MCI へとコンバートした症例ですでに低い傾向にあり、健常高齢者から AD を発症した症例では統計的にも有意に低下していることが明らかとなった。血漿 A β 40 濃度には著