

服部英幸、森明子、小長谷陽子、鈴木亮子：
デイケア利用者におけるうつの実態とデイ
ケアの効果 日本医事新報 4472,93-96,2010

服部英幸：認知症の地域医療・各医療機関の
特性（得手不得手）と地域連携の現状・課
題4）老年医療専門病院の認知症専門医と
しての立場から。神経内科 Vol.72 Suppl.6
206-210 2010

Hideyuki Hattori, Kenji Yoshiyama, Rina
Miura, Sachiko Fujie: Clinical
psychological tests useful for
differentiating depressive state with
Alzheimer's disease from major
depression of the elderly.
PSYCHOGERIATRICS,10,29-33 2010

服部英幸：高齢者在宅医療の実際 3) 認知
症への対応。Geriat. Med 48,,
1511-1517,2010

服部英幸：BPSDに応じた対応。小長谷
陽子編著。本人・家族のための若年性認知
症サポートブック。中央法規 東京、
191-199 2010

2. 学会発表

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子：
レビー小体型認知症に伴ううつ状態の心理
特性—大うつ病、アルツハイマー病との比
較—第7回日本うつ病学会、金沢、平成22
年6月11日

服部英幸：総合病院における認知症治療病
棟の機能と問題点について。第52回日本
老年医学会学術集会、神戸、平成22年6月
25日

深田伸二、北川雄一、原田敦、服部英幸：
高齢者術後せん妄発症頻度の検討。第52

回日本老年医学会学術集会、神戸、平成22
年6月25日

清水敦哉、野本憲一郎、末永正機、服部英
幸：高齢者の心臓ペースメーカー植え込み
患者における心理特性（認知、記憶、気分、
意欲）に関する検討。第52回日本老年医
学会学術集会、神戸、平成22年6月25日

服部英幸、間瀬徹、服部千賀子、水島久美子、外
尾知英子、軽度アルツハイマー病に対する絵
画療法の有効性の検討。第29回日本認知
症学会、2010.11.5,名古屋市

前野信久、加藤隆司、藤原謙、篠野健太郎、鷺見
幸彦、新畑豊、武田章敬、末永正機、服部英幸、
吉山顕次、三浦久幸、伊藤健吾、BF227-
PET画像で捉えたAβ集積とVBM-M
RI解析による脳萎縮との関連についての
検討。第29回日本認知症学会、2010.11.5,
名古屋市

中村昭範、吉山顕次、Diers Kerst
ten、加藤隆司、小野健太郎、服部英幸、文堂
昌彦、伊藤健吾、脳磁図を用いたアルツハイ
マー型認知症の電気生理学的マーカーの検
討。第29回日本認知症学会、2010.11.5,
名古屋市

櫻井孝、武田章敬、服部英幸、遠藤英俊、鷺見幸
彦、文堂昌彦、伊藤健吾、三浦利奈、渡辺佳弘、
藤崎あかり、かせ川牧子、井上智子、北村忍、加
知輝彦、鳥羽研二、国立長寿医療研究センタ
ーでの新たな「もの忘れセンター」—認知
症の予防から終末期まで—。第29回日本
認知症学会、2010.11.5,名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

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

認知症の早期発見のための連携に関する調査研究

分担研究者 遠藤英俊（国立長寿医療研究センター 内科総合診療部長）

研究要旨：認知症の早期発見、早期対応は重要な課題である。認知症の早期発見の有用性は薬剤の早期開始とその効果に関するエビデンスがある。その点での血液や髄液サンプルでそれを可能にすることは有用な研究である。早期発見のためには診断検査方法の開発もさることながら、実は市民が認知症を病気と理解し、物忘れやワーキングメモリの障害に気づいた時にたちどころに相談し、診断することが最も重要である。その点では国の進める市民向け認知症サポーター養成は有用な事業である。次に認知症疾患医療センター等が整備され、認知症の専門家がいて、本研究の血液・髄液による生物学的マーカーの開発が欠かせない。本研究では早期発見と看護師と資源との連携に関する検討を行った。

A. 研究目的

認知症の早期発見と連携は重要な課題である。認知症の早期発見の有用性は薬剤の早期開始とその効果に関するエビデンスがある。その点での血液や髄液サンプルで早期発見を可能にすることは有用な研究である。早期発見のためには診断検査方法の開発もさることながら、実は市民が認知症を病気と理解し、物忘れやワーキングメモリの障害に気づいた時に即時に専門医等に相談し、診断に結び付けることが最も重要である。その点では国の進める認知症サポーター養成は有用な事業である。次に地域包括支援センターや認知症疾患医療センター等が整備され、認知症の専門家がいて、連携が可能となる体制づくりが重要であろう。また早期対応は診断後の生活は不安に対してカウンセリングを含む相談にのり、適切な資源を提供することが求められる。本研究ではそのシステム化に関する検討を行った。

B. 研究方法

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

とが重要である。そこで看護師に対して通常どの資源と連携しているかについてアンケート調査を行った。（倫理面への配慮）

本研究の対象は看護師であり、自由意思に基づくアンケート調査を依頼し、同意を得た後に名前が特定できないデータとして処理したため、個人を特定することは困難であり、またその分析にあたり、個人情報保護を行った。

C. 研究結果

早期認知症対応について、早期発見後の対応は喫緊の課題であり、地域における早期対応のシステムについて検討した。早期対応の可能性のある窓口について表1に示した。その対応のモデルシステムとしては図1に示したように、認知症疾患医療センターまたは地域包括支援センターが重要な窓口であり、早期から対応するシステム構築が必要となる。そこで本研究では表2に示したように232名の看護師を対象とした。次に本研究において早期診断を目的に、血液サンプルの採取など同意を得た患者のリストを表3に示した。その結果図2、図3に示したように、現場の看護師ですら地域包括支援センターや認知症疾患医療センターとの連携をしている割合は15%と5%と低調であった。

D. 考察

認知症の早期発見のための、情報の整備が必要であることはいうまでもない。しかし本調査ではいぜん連携が十分でないことは明らかになった。

認知症ケアの主な課題としては若年性認知症対策、早期診断後のケア、施設ケアにおける個別ケアの進展、家族介護における虐待、介護殺人、認知介護などが大きな課題となっている。こうした課題を一つずつ解決していくことが重要であるが、それにはまずは認知症に関する地域での情報交換やネットワークの構築が喫緊の課題である。

E. 結論

認知症の早期発見から早期診断に至るプロセスにおいて、まずは地域における認知症関連の情報のネットワークの構築が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 遠藤英俊、三浦久幸：特集 認知症治療の今後を予測する 1. 認知症治療の現状と今後. 医薬ジャーナル. 46(5):67-71, 2010
- 2) 遠藤英俊、木之下徹、永田久美子、東海林幹夫、田口真源：特集 I 認知症・BPSDの医療とケアの今. Science of Kanpo Medicine. 34(2);94(8)-106(20), 2010
- 3) 遠藤英俊、三浦久幸：社会的・制度的支援と家族介護 1) 介護保険. 神経内科. 72(Suppl. 6):217-221, 2010
- 4) 遠藤英俊：「わが旅」ジャマイカへの旅. 日本医師会雑誌. 139(4), 2010
- 5) 遠藤英俊、佐竹昭介、洪 英在、田代真耶子、三浦久幸、近藤真由：音楽療法. 内科系総合雑誌 モダンフィジシャン. 30(9):1169-1172, 2010

著書

- 1) 遠藤英俊編：高齢者への服薬指導 Q & A. 医薬ジャーナル社. 2010. 8

- 2) 遠藤英俊：運動療法と運動処方 第 2 版 佐藤祐造 編 III. 生活習慣病の臨床知識と運動療法の実践 20. 認知症. 文光堂. :223-226, 2008

- 3) 遠藤英俊、佐竹昭介、三浦久幸：特集 エビデンスに基づいた運動療法・運動処方—健康支援・疾病予防に対するアプローチ [各論] 認知症 臨床スポーツ医学. 文光堂. vol. 27(11). 1247-1249. 2010

- 4) 遠藤英俊：9-2-5 認知症 第 9 章 精神科医療. 精神保健福祉白書 2011 年版 岐路に立つ精神保健医療福祉—新たな構築をめざして. 中央出版. P149.

2. 学会発表

- 1) 遠藤英俊：介護保険の新たな展開. 第 52 回日本老年社会学会 教育講演 1. 2010. 6. 17
- 2) 遠藤英俊：いま、ここが知りたい 1. 10 年目を迎えた介護保険の反省と今後の展望. 第 52 回日本老年医学会学術集会 神戸企画. 2010. 6. 24
- 3) 遠藤英俊：シンポジウム 15 「認知症の早期発見と予防に関するシンポジウム」. 第 49 回日本生体医工学会大会. 2010. 6. 27

- #### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
- なし

表1. 早期対応資源

1. 地域包括支援センター
2. 民生委員
3. かかりつけ医師
4. 訪問看護ステーション
5. 介護支援専門員
6. 認知症疾患医療センター

図1. 早期対応システム

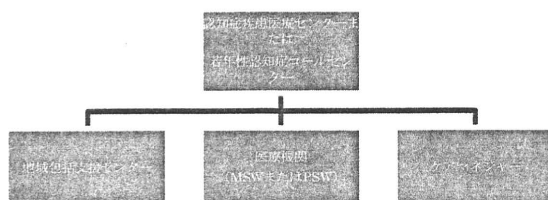


表2. 看護師への認知症に関するアンケート調査

病院	147
介護老人保健施設	68
介護老人福祉施設	1
その他	16
無回答	12

図2. 地域包括支援センターと連携していますか？

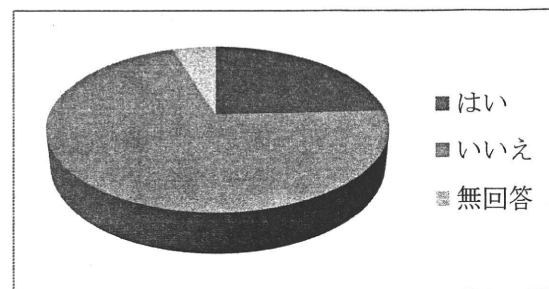


図3. 認知症疾患医療センターと連携していますか？

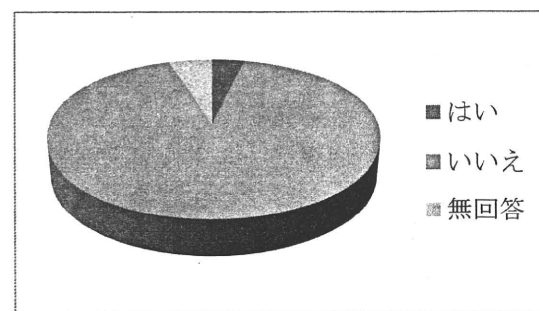


表3. 研究対象者リスト

1. KA 男性 74歳, MMSE/22, ADAS10/70, Raven 22/36, CT/脳萎縮, SPECT/non-specific type Dx/Amnestic MCI
2. MH 男性 74歳, MMSE/27, ADAS12.7/70, Raven19/30 CT 脳萎縮, SPECT ADtype Dx/AD

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

血液中のタウ蛋白質解析に関する研究

分担研究者 渡邊 淳 独立行政法人 国立長寿医療研究センター
共同利用推進室 室長

研究要旨

アルツハイマー病の脳脊髄液ではタウ及びリン酸化タウが増加していることが明らかとなっているが、血液中での検出は非常に困難とされている。血液中でタウを検出することができれば、より侵襲が少ないアルツハイマー病の診断マーカーとなることから、血液中でのタウの解析を試みた。

タウ蛋白質の検出を行うために磁気ビーズを用いた抗タウ抗体による免疫沈降行ない、ウエスタンブロットを試みたが、アルツハイマー病患者及び健常人の血清 1ml からタウは検出されなかった。

A.研究目的

アルツハイマー病の病理学的特徴である神経原線維変化の主要な構成成分は、微小管結合蛋白質の一種であるタウ蛋白質である。また、アルツハイマー病でタウは異常なリン酸化をうけており、神経細胞死と密接に関連している。アルツハイマー病では脳脊髄液中で total タウ及びリン酸化タウはともに増加することが明らかとなっている。そこで、血液中でもこれらのタウが同定出来ないか解析を試みた。

B.研究方法

アルツハイマー病患者及び健常人の血清 1 ml を用い、タウ抗体（HT7、tau1）もしくはリン酸化タウ抗体（AT8）を加えた後、磁気ビーズを用いた免疫沈降を試みた。各々の免疫沈降物は、SDS 電気泳動を行ない、各種タウ抗体を用いウエスタンブロット及び ELISA で検出を試みた。

（倫理面への配慮）

当センターにおける臨床試料の解析については、倫理委員会によって法令(疫学研究・臨床研究に関する倫理指針)に定められた基準への適合性について審査・承認を得たうえで行っている。

C.研究結果

タウ抗体として広く用いられている HT7、tau1 もしくはリン酸化タウ抗体 AT8 を用いて免疫沈降を行なったが、アルツハイマー病患者及び健常人の血清 1 ml からでは、いずれの免疫沈降物からもタウは検出出来なかった。

D.考察

血清中のタウは脳脊髄液よりかなり濃度が低いと考えられる。今後はより多くのアルツハイマー病患者の血清を用い、抗タ

ウ抗体を用いた免疫沈降によってタウの検出を試みる必要があるかもしれない。また抗体を用いず、質量分析により、直接タウペプチドを同定するといった効率的なタウの検出方法の確立が必要であると思われた。

E. 結論

タウ蛋白質の検出を行うためにアルツハイマー病患者及び健常人の血清を用いて免疫沈降を試みたが、血清 1ml では、免疫沈降物からタウの検出は困難であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. *Biomed. Chromatogr*, 24, 606-612, 2010

Takahashi K, Adachi K, Kunimoto S, Wakita H, Takeda K, Watanabe A. Potent inhibitors of amyloid β fibrillization, 4,5-dianilinophthalimide and staurosporine aglycone, enhance degradation of preformed aggregates of mutant Notch3. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 402, 54-58, 2010.

Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T,

Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function. *J. Biol. Chem*, 285, 38382-38388, 2010.

2. 学会発表

Watanabe A, Kunimoto S, Adachi K, Takeda K, Niida S, Wakita H, Kalaria RN, Takahashi K. Proteomic analysis of the mutant Notch3-expressing cells and the microvessels of CADASIL brain, International conference on Alzheimer's disease (ICAD), Honolulu, USA, July, 2010.

渡邊 淳, 足立香代, 國本正子, 武田和也, 脇田英明, 丸山和佳子, 高橋慶吉. ヒト変異 Notch3 重合体の分解促進剤のスクリーニング, 第 29 回日本認知症学会, 名古屋, 11 月, 2010

Watanabe A. The molecular pathology of the CADASIL. BMB2010 第 33 回日本分子生物学会年会, 第 83 回日本生化学会年会, 合同大会, 神戸, 12 月, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

研究分担者 滝川 修

国立長寿医療研究センター研究所

アルツハイマー病脳においてトリプトファン代謝異常が生じ神経毒キノリン酸が異常に蓄積する。本研究では、1) キノリン酸が神経細胞を傷害することで2次的にアストロサイトが活性化しアミロイドβペプチドを産生する増悪因子となり得ること、2) 血漿に含まれるトリプトファンの中間代謝産物であるキヌレニンが軽度認知症とアルツハイマー病において有意に増加しており診断マーカーとなり得ることを明らかにした。

A. 目的

アルツハイマー病(AD)におけるトリプトファン(Trp)代謝異常の病態生理学的意義を解明すると同時に、その代謝産物のAD診断マーカーとしての有用性を明らかにする。

B. 方法

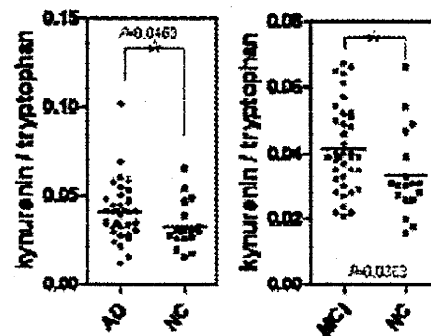
トリプトファン代謝異常の病態生理学的意義の解明：ADで見られるTrp代謝異常では、特に海馬において、その代謝全体の律速酵素であるIDO誘導と中間代謝産物であるキノリン酸(QA)の大量蓄積が生じる。QAは興奮性神経毒でありNMDA型グルタミン酸受容体の活性化を介して神経細胞を惹起する。前年度にQAがADの原因物質とされるアミロイドβペプチド(Aβ)を増加させるADの増悪因子になり得ることをマウスの海馬内投与で明らかにした。本年度はこのAβ増加をもたらす脳内細胞を組織学的・生化学的に解析した。

トリプトファン代謝産物の診断マーカーとしての検討：血中のTrp中間代謝産物キヌレニンはTrp代謝変動を反映して増減することが知られている。そこで、ほぼ同年齢の健常者(NC)(71.9±9.4歳、18名)、軽度認知症(MCI)(76.7±5.8歳、38名)、

AD(74.7±8.2、34名)について、血漿キヌレニンと病態との相関を検討した。キヌレニンは除蛋白後の遠心上清に含まれる量をHPLCで測定した。

C. 結果

二重免疫染色法とWestern Blot解析により、QAによるAβ増加はアミロイド前駆体蛋白を強発現する反応性アストロサイトの誘導によることを解明した。また、血漿中のTrp代謝産物キヌレニンがMCIとADにおいて有意増加していることを明らかにした(下図)。



D. 考察

ADの病理学的特徴として良く知られていること

であるが、 $A\beta$ の凝集体である老人斑の周囲に多数の反応性アストロサイトが浸潤している。本研究から老人斑を構成する $A\beta$ は神経細胞由来ではなく、老人斑周囲の反応性アストロサイト由来である可能性が極めて高いことが示された。この考えは老人斑近傍の神経細胞（樹上突起）が減少していること、さらに、培養神経細胞は傷害を受けると $A\beta$ 産生が著しく低下するという事実からも支持される。

血漿キヌレニンについては診断マーカーとして有用性をさらに検体数を増やして検証する必要がある。

E. 結論

- 1) AD 脳の Trp 代謝異常は反応性アストロサイトによる $A\beta$ 産生を 2 次的に誘導する増悪因子となり得る。
- 2) 血漿中の Trp 代謝産物キヌレニンが AD の早期診断マーカーとなり得る。

F. 研究発表

原著論文

Matsuno K, Takai K, Isaka Y, Unno Y, Sato M, Takikawa O, Asai A.: S-benzylisothioureia derivatives as small-molecule inhibitors of IDO. Bioorg Med Chem Lett. 20:5126-5129, 2010

総説等

滝川 修、横山祐一.: Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) の病態生理学的意義と阻害剤の開発 ファルマシア (日本薬学会誌) 46:241-246, 2010

学会発表

Takikawa O, Kagawa K, Zhang G, Yokoi H.: Endogenous neurotoxin quinolinic acid may play a primary role in the pathology of Alzheimer's disease by increasing the amyloid beta peptide levels, ICAD2010, July 2010, Hawaii (USA)

G. 特許の出願

発明の名称:アルツハイマー病の診断マーカー、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並びにアルツハイマー病の診断方法

発明者 滝川 修、曾我朋義

出願日 平成 22 年 5 月 17 日

出願番号:特願 2010-113496

ヒト体液中 ATBF1 蛋白解析に関する研究

研究分担者: 鄭 且均 独立行政法人 国立長寿医療研究センター・

アルツハイマー病研究部・室長

研究要旨

アルツハイマー病(AD)の発症病態はほぼ解明され、現在、根本的な治療法開発が行われているが、その治療を効率的・効果的に行うためには、発症前あるいは超早期に診断できる診断薬(法)の開発が必要不可欠である。

最近、我々はホメオティック因子 ATBF1(AT-motif binding factor1)を同定し、ATBF1 が AD 脳や AD モデルマウスの脳の神経細胞において顕著に発現が上昇していることを明らかにした。また、神経細胞内で巨大 ATBF1 分子が異常な分解を受けていること、その結果、分解されて小断片として存在する ATBF1 断片が AD 患者の脳、髄液、及び血液で異常に増加する可能性を見出した。前年度までは、既存の抗 ATBF1 抗体を用いて AD 患者の髄液ならびに血液における ATBF1 の発現を Western blot で調べた結果、AD 病の特異性を関連する特異的バンドを検出できないことが判明した。本年度の研究からは ATBF1 の全領域を認識できる抗 ATBF1 抗体セット(18 種類)を作製し、それらの抗体を用いて AD 患者の髄液ならびに血液における ATBF1 発現のスクリーニングを実施する。

A. 研究目的:

ATBF1 の全領域を認識できる抗 ATBF1 抗体セット(18 種類)を作製し、これらの抗体を用いて AD 患者の髄液ならびに血液中の ATBF1 を Western blot で検出する。

本研究は、当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った。特に動物実験については当該施設の実験規則ならびに動物愛護の精神に則って行い苦痛の防止にも留意した。

B. 研究方法

1) ATBF1 全領域を認識できる 18 種類の抗 ATBF1 ポリクローナル抗体作製を行った。

C. 研究結果と D. 考察

1) ATBF1 分子の全領域を認識できる新たな 18 種類の ATBF1 ポリクローナル抗体を作製した。

2) 作製した 18 種類の抗体を用い Western blot で抗体の評価を行った。

2) 作製した 18 種類の抗体の評価をするため Western blot 解析を行った結果、18 種類の抗体が既存の ATBF1 抗体と同じように ATBF1 分子量である 404 kDa のバンドを認識することが分かった。

3) 18 種類の ATBF1 抗体を用いて AD 患者及びコントロール患者の髄液ならびに血液における ATBF1 の発現を Western blot で調べた。

3) 上記の 18 種類の ATBF1 抗体を使って、15 検体の AD 患者および 14 検体のコントロールの髄液ならびに血液を使った ATBF1 の

(倫理面への配慮)

断片検出系をWestern blot法で実験を実施した結果、①血液におけるATBF1の発現には、全18週類の抗体ではADの特異性を関連する特異的バンドを検出することは出来なかった。②しかし、髄液におけるATBF1の発現には、18種類の抗体の中、ATBF1のN末端を認識する抗体がAD特異的にその発現が増加されていることが分かった。

E. 結論

髄液ならびに血液中のAD特異的なATBF1を検出するためATBF1分子の全領域を認識できる新たな18週類のATBF1ポリクローナル抗体を作製し、これらの抗体を用いてWestern blot解析を行った。その結果、血液においては18週類の抗体ではADの特異性を関連する特異的バンドを検出することは出来なかったが、髄液においてはATBF1のN末端を認識する抗体がAD特異的にその発現が増加されていることが分かった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function. *J Biol Chem.* 285(49): 38382-8, 2010.

2. Kim TS, Kawaguchi M, Suzuki M, Jung CG, Asai K, Shibamoto Y, Lavin MF,

Khanna KK, Miura Y. The ZFH3 (ATBF1) transcription factor induces PDGFRB, which activates ATM in the cytoplasm to protect cerebellar neurons from oxidative stress. *Dis Model Mech.* 3(11-12): 752-62, 2010.

3. Jung CG, Horike H, Cha BY, Uhm KO, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Iida K, Woo JT, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor beta. *Biol Pharm Bull*, 33(7): 1105-1111, 2010.

4. Takamatsu Y, Ishida A, Hamakawa M, Tamakoshi K, Jung CG, Ishida K. Treadmill running improves motor function and alters dendritic morphology in the striatum after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Brain Res.*, 8(1355): 165-73, 2010.

2. 学会発表

Uhm KO, Horike H, Miura Y, Akatsu H, Michikawa M, Jung CG.

ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β protein production.

The First International Conference on Neural Cell Culture (ICNCC 2010), June 25, 2010, Seoul, Korea.

Uhm KO, Horike H, Michikawa M, Jung CG
ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β production.
International Conference on Alzheimer's

Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu, Hawaii.

鄭 且均、巖 景玉、三浦 裕、赤津裕康、道川 誠。

APP 代謝及び A β 産生機構におけるホメオチック因子 ATBF1 の機能解析。

Neuro2010 2010 年 9 月 3 日、神戸。

細野 崇、山内玲奈、紺谷昌仙、西辻和親、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠。

多価不飽和脂肪酸餌は LPS で誘導される脳内炎症を抑制する。

第 29 回日本認知症学会 2010 年 11 月 5 日、名古屋。

巖 景玉、赤津裕康、三浦 裕、道川 誠、鄭 且均。

APP 代謝及び A β 産生における ATBF1 の機能解析

第 29 回日本認知症学会 2010 年 11 月 5 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

ヒト血漿中 ApoE- A β 複合体解析に関する研究

分担研究者: 道川 誠 独立行政法人 国立長寿医療研究センター・

アルツハイマー病研究部部長

研究要旨

ApoE の C 末端断片と共存蓄積するアルツハイマー病の脳内 A β アミロイド量を測定し、アルツハイマー病の脳内アミロイドをサロゲートするバイオマーカーとしての可能性を検証する。ApoE の C 末端断片と複合体を形成する A β はアルツハイマー病患者群のみのリポ蛋白除去血漿中に約 3 割検出され、特異性の高いバイオマーカーと考えられた。

A. 研究目的

ApoE の C 末端断片と共存蓄積するアルツハイマー病の脳内 A β アミロイド量を測定し、アルツハイマー病の脳内アミロイドをサロゲートするバイオマーカーとしての可能性を検証する。

B. 研究方法

弘前大学より供給を受けた血漿からサンプル濃縮も兼ね、松原等の方法に準じリポ蛋白除去血漿を作製した。ApoE- A β 複合体は既に構築した ApoE- A β ELISA にて測定した。

(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

アルツハイマー病患者群の約 3 割でのみ ApoE- A β 複合体をリポ蛋白除去血漿中で検出することが可能であった。年齢マッチ

させた健常者群ではすべて検出感度以下であり、脳内蓄積 A β アミロイド量を反映した結果と考えられた。

E. 結論

ApoE- A β 複合体の検出はアルツハイマー病検出に特異性の高いバイオマーカーと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung C-G, Komano H, and Michikawa M.

Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function. J. Biol.

Chem., 285:38382-38388, 2010.

道川 誠 アポリポ蛋白 E とアルツハイマー病 *Clinical Neuroscience*, 28: 992-995, 2010

Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *J Neurosci Res*, in press.

Zou K, Maeda T, Michikawa M, Komano H. New amyloid plaques or a game of hide-and- seek? *Int J Biol Sci*, 4:200-201, 2008.

Zou K, Hosono T, Nakamura T, Shiraishi H, Maeda T, Komano H, Yanagisawa K, Michikawa M. Novel role of presenilins in maturation and transport of integrin $\beta 1$. *Biochemistry* 47(11): 3370-3378, 2008.

Zou K and Michikawa M
Angiotensin-converting enzyme as a potential target for treatment of Alzheimer's disease: Inhibition or activation? *Rev Neurosci*, 19: 203-212, 2008.

道川 誠
アルツハイマー病とスタチン

BioClinica 23 巻: 52-57, 2008 年

道川 誠、柳澤勝彦
アルツハイマー病—病態・治療と脂質—
BioClinica 23 巻: 33-29, 2008 年

道川 誠
Alzheimer 病研究の進歩と治療戦略
別冊・医学のあゆみ「老化と疾患」—病態の理解と診断・治療の進歩
pp39-46, 2008 年

道川 誠
アポリポ蛋白 E
日本臨床 66 巻増刊号 1 : 156-1162, 2008 年

道川 誠
コレステロール代謝とアルツハイマー病
臨床検査 52 巻 3 号:325-329, 2008

2. 学会発表

Zou K, Liu S, Liu J, Tanabe C, Maeda T, Michikawa M, Komano H. Potent inhibition of ACE leads to Alzheimer-like pathology in APP transgenic mouse brain. International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu, Hawaii

Hosono T, Hossain M, Britschgi M, Akatsu H, van Kuppevelt T, Michikawa M, Wyss-Coray T, Uchimura K. The Sulf-degrading

heparan sulfate epitope accumulates in cerebral amyloid β plaques of mouse models and patients of Alzheimer's disease. 25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010), August 2, 2010, Makuhari Messe, Makuhari

Hossain M, Hosono T, Niimi S, van Kuppevelt T, Michikawa M, Rosen S, Uchimura K. Immunolocalization of the RB4CD12 anti-heparan sulfate epitope in the brain and its degradation by Sulfs, extracellular endosulfatases. 25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010), August 5, 2010, Makuhari Messe, Makuhari

道川 誠

Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease

招待講演(客員教授授与講演, 中国瀋陽医学院・何氏視覚科学学院, 2010年9月27日, 瀋陽, 中国)

西辻和親、細野 崇、中村俊行、道川 誠 血液脳関門機能に対するアポリポタンパク質Eアイソフォームの影響
Neuro2010 2010年9月4日、神戸

ゾウクン、劉 俊俊、劉 しゅ余、田邊千晶、前田智司、道川 誠、

駒野宏人 ACE 阻害によるアルツハイマー病モデルマウス脳内変化の解析

Neuro2010 2010年9月2日、神戸

道川 誠

炎症とアルツハイマー病

日本歯周病学会シンポジウム
2010年9月19日、高松

西辻和親、細野 崇、内村健治、道川 誠

リポ蛋白質リパーゼは初代培養アストロサイトによるアミロイド β の取り込みを促進する

第29回日本認知症学会 2010年11月5日、名古屋

細野 崇、山内玲奈、紺谷昌仙、西辻和親、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠

多価不飽和脂肪酸餌はLPSで誘導される脳内炎症を抑制する

第29回日本認知症学会 2010年11月5日、名古屋

ゾウクン、劉俊俊、劉しゅ余、田邊千晶、前田智司、道川 誠、駒野宏人

Enhanced Alzheimer's-like pathology by ACE inhibition in APP transgenic mouse brain

第29回日本認知症学会 2010年11月5日、名古屋

細野友美、新美しおり、ホサイン
モタラブ、マーカスブリチギ、赤
津裕康、菅谷典子、木全弘治、道
川 誠、トニーワイスコレイ、内
村健治

アルツハイマー病モデルマウス脳
内に発現するヘパラン硫酸糖鎖の
内部ドメイン構造の解析

第 29 回日本認知症学会 2010 年
11 月 5 日、名古屋

道川 誠

アポリポ蛋白 E とアルツハイマー
病 教育講演：第 18 回中部老年
期認知症研究会 2010 年 10 月 30
日、名古屋

ゾウクン、道川 誠、駒野宏人
アンギオテンシン変換酵素の新しい
顔：A β 変換酵素 ミニレビュー
生化学 82 巻、1120-1124,
2010

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

厚生労働科学研究補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究報告書

血液での鬱鑑別マーカー開発に関する研究

研究分担者 関山敦生 大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学
客員准教授

研究要旨

老年性認知症を代表するアルツハイマー病の正確な早期診断を目的として、アルツハイマー病のみならず、鑑別診断が困難とされる種々の老年性疾患についても検討をすすめている。平成22年度は、うつ病患者の重篤度に沿って変動する血中パイオマーカーを検討した。結果、うつ病患者のスクリーニングのためのマーカーとして選択したサイトカイン、ケモカイン分子の血中濃度の偏りがうつ病の寛解によって正常化していくこと、および高ストレスを訴える健常者に見られる偏移パターンに類似したものになることを見いだした。高ストレス状態からうつ病に至り、のちに寛解に至る経過評価把握できる可能性がある。

A. 研究目的

老年期うつ病、うつ病およびその寛解期を把握評価するための血液中マーカーの確立。また、マーカー群変動を惹起する経路を検討し、うつ病態を明らかにする。

B. 研究方法

先年、研究分担者が構成した被験者のなかから、45歳以上を対象とした。認知症検査(MMSE)の他心理テスト、(Zung-SDS, HAM-D)のほか、Geriatric Depression Scaleに準拠した聴取を行い、抑うつ傾向を示したケースを選抜。炎症性身体疾患及びステロイドの使用者を除外。肥満者も除外した。静脈血を採血し遠心後、血清を分離。血液中生理活性分子濃度を、特にサイトカイン、ケモカインに注目して詳細に測定。分担研究者が新たに開発した多変量解析手法、および診断自動化プログラムによって、数理的に解析。うつ病群を判別するためのマーカー(10分子)で、寛解を迎えた群がどのように評価されるかを検討した。選択したマーカー分

子群血中濃度への、ミトコンドリアストレス応答の関与を検討した。

C. 研究結果

大うつ病(ハミルトンうつ病スケール 17.1 ± 6.3, 年齢 62.9 ± 25.6) 84名、ならびにそれらのなかから寛解に至った17名を検討した。測定したサイトカイン、ケモカインのうち、インターロイキン(interleukin: IL)-18はうつ病患者で高値となっていることを見いだした。TNF-alpha、IL-6、IL-1beta、IL-4、IFN-gammaなどは疾患群と対象群との間に濃度差が生じていることを追認した。単ロジスティック回帰分析によって大うつ病にassociateした14分子が選択された。その中から、ステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析によってうつ病10分子が選択された。多変量ロジスティックモデルは有意($P < 0.0001$)で、選択された分子を用いた判別モデルは、臨床診断との一致率は約95%だった。

一方、これら選択したサイトカイン、ケモカ

インの産生と分泌にはミトコンドリアストレス応答が深く関与することを見いだした。

D. 考察

濃度の絶対値は対照とオーバーラップする範囲が大きく、判別マーカーたり得なかった。多変量解析モデルを用いることで軽中等症のうつ病および寛解期の判別ができた。マーカーとしての有用性のみならず病態への関与が示唆される。

E. 結論

血中サイトカイン・ケモカインは、治療的介入の適期である軽—中等症のうつ病のスクリーニングに用いることができる可能性がきわめて高い。認知症との鑑別にも用いる事ができるという、昨年の結果と合わせると、老年性うつ病のスクリーニング、認知症との鑑別、介入、重症度把握、治療効果判定に有用な手法であると考えられる。

F. 研究発表、知的財産等

【国際学会】

1. E. Kasahara, Atsuo Sekiyama, Mika Hori, Daisuke Kuratsune, Dai Chida, Masayasu Inoue. Restraint stress-induced glucocorticoid upregulates UCP2 expression to suppress mitochondrial ROS generation and increase the resistance of the mice to septic shock. 7th World Congress on Stress (2010, 8, Leiden, Holland)

【国内学会】

1. 第17回日本精神・行動遺伝学会学術大会シンポジウム 於大阪医科大学

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 (2010, 2, 11 大阪)

2. 笠原恵美子、関山敦生、堀美香、佐藤英介、井上正康

自然免疫応答におけるミトコンドリアの役割 第5回 臨床ストレス応答学会 (2010, 11, 徳島)

3. 笠原恵美子、関山敦生、堀美香、倉恒大輔、井上正康

拘束ストレス負荷による免疫応答の抑制とミトコンドリアの関与 第83回 日本生化学会 (2010, 12, 神戸)

4. 倉恒大輔、笠原恵美子、関山敦生、堀美香、佐藤英介、井上正康

ストレス負荷によるグルココルチコイドの上昇が肝ミトコンドリア機能に及ぼす影響 第83回 日本生化学会 (2010, 12, 神戸)

【著作、知的財産】

原著論文は投稿準備中

知的財産化の予定はありません。

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

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]BF-227 PET, [F-18]FDG PET による Preclinical AD 段階の病態解析

分担研究者 加藤隆司 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部室長
研究協力者 伊藤健吾 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部部長
研究協力者 篠野健太郎 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部室長

研究要旨

日本独自の PET アミロイドイメージング製剤である[C-11]BF-227 を用いて、認知機能正常群におけるアミロイド沈着と記憶機能、脳糖代謝との関連性に焦点をあてて検討を行った。認知機能正常者でも、アミロイド陽性者は、微弱であるが、AD 的脳活動の変化を生じている。また、アミロイド陰性者（カットオフ値以下）でも、アミロイド集積度に応じて、記憶機能が変動していることが示された。

A. 研究目的

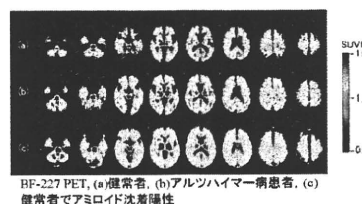
日本独自の PET アミロイドイメージング製剤である[C-11]BF-227 のバイオマーカーとしての特性を、認知機能正常群、軽度認知障害群、アルツハイマー病患者群を対象とした検討した。特に、認知機能正常群におけるアミロイド沈着と記憶機能、脳糖代謝との関連性に着目した。

B. 研究方法

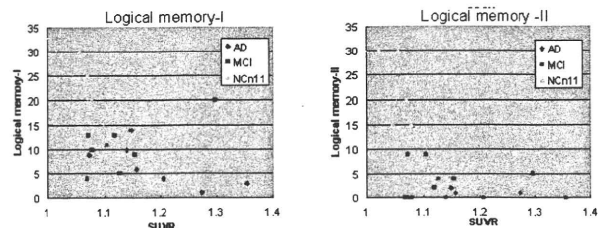
認知機能正常者 (NL)、軽度認知機能障害患者(MCI)、アルツハイマー病患者(AD)に大して、[F-18]FDG PET および[C-11]BF-227 PET 検査を実施した。また、ウェクスラーの記憶スケールのうち論理記憶 I および II を実施した。

C. 結果

NL 群の中にも約 30%に BF-227 集積陽性者が認められた。



BF-227 陰性者の平均皮質集積度と、論理記憶 I および II のスコアの相関関係を検討したところ、論理記憶 I は、NL 群中の BF-227 集積陰性群と AD 群で、論理記憶 II は NL 群中の BF-227 集積陰性群で、それぞれ相関関係が認められた。NL 群に置いては、記憶スコアは、大多数が正常範囲内であった。



また、NL 群中 BF-227 陽性群と陰性群の脳糖代謝を比較したところ、陽性群では、楔前部や下部頭頂葉にごく微弱な低下傾向が認め

られた。

BF(+) < BF(-) (NL)



D. 考察

認知機能正常者にみとめられるアミロイド病変は、preclinical AD 段階における病変的変化と考えられている。BF-227 は、PiB と比較して、より mature な老人斑に結合すると見なされている。

BF-227 陽性の健常者の脳糖代謝は、微弱ではあるが、AD 的な特徴を持っている。また、本結果では、BF-227 で観測される老人斑が、集積度、認知機能ともに、カットオフ値以下ながら、相互に相関関係があった。Preclinical 段階におけるアミロイド集積度が、健常範囲の認知機能の変動に影響していることを意味している。

なお、MCI や AD で相関が認められなかったのは、記憶スケール自体が低値で飽和してしまったためと思われた。

E. 結論

認知機能正常者でも、アミロイド陽性者は、微弱であるが、AD 的脳活動の変化を生じている。また、アミロイド陰性者（カットオフ値以下）でも、アミロイド集積度に応じて、記憶機能が変動している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 伊藤健吾、加藤隆司(長寿脳科学研究部) 1. Alzheimer 病 6) 画像診断—PET による早期お

よび鑑別診断のエビデンスと臨床研究— 神経内科, 72(suppl. 6): 290-295, 2010

(2) 加藤隆司, 伊藤健吾, アルツハイマー病の FDG PET コホートの現状, 特集 脳疾患の分子イメージング PET ジャーナル Autumn (11), 32-34., 2010

2. 学会発表

- (1) Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M, Hattori H, Yoshiyama K, Miura H, Okamura N, and Yanai K. [C-11]BF-227 PET in normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Clinical studies in NCGG and J-ADNI. International Symposium 2010 for Molecular Imaging Course of Tohoku University "The ART of Loss" March 12, 2010, Tohoku University, Sendai, Japan
- (2) Bundo M, Nakamura A, Nakatubo D and Ito K, Cortical functional alteration in word-reading processes in patients with left temporal lobe tumors. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10 (6-10) June, 2010.
- (3) Nakamura A, Yoshiyama K, Diers K, Kato T, Ono K, Hattori H, Bundo M, Ito K, Correlations Between the Auditory Evoked Responses and Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease., 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10 (6-10) June, 2010.
- (4) Yoshiyama K, Nakamura A, Diers K, Kato T, Ono K, Hattori H, Bundo M, Ito K,

Spontaneous MEG Activity and Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease., 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10 (6-10) June, 2010.

- (5) Ito K, Matsuda H, Ishii K, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Yonekura Y, J-COSMIC Study Group Predictability of individual clinical outcome in MCI by means of 123I-IMP SPECT: The J-COSMIC study. 57th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2010), Salt Lake City, 8(5-9) June, 2010.
- (6) Hatano K, Yamada T, Toyama H, Kudo G, Nomura M, Suzuki H, Ichise M, A.A. Wilson, Sawada M, Kato T and Ito K, Correlation of FEPPA Uptake And Microglia Activation In 6-OHDA Injured Rat Brain Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2010), Glasgow, 23 (22-24) July, 2010.
- (7) 加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, 藤原 謙, 井狩彌彦, 西尾知之, 真喜志瑤子, J-ADNI スタディグループ. 健康者における脳糖代謝画像の変動要因ならびに認知機能との関係. 第50回日本核医学会学術総会 2010年11月11-13(12)日 大宮ソニックシティ 埼玉県さいたま市
- (8) 加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, 藤原 謙, 井狩彌彦, 西尾知之, 真喜志瑤子, J-ADNI スタディグループ. 健康者における脳糖代謝画像の変動要因ならびに認知機能との関係. 第7回PETコア

分科会 日時:2010年11月27日 ベルサール八重洲, 東京都中央区

- (9) 前野信久, 加藤隆司, 藤原 謙, 箕野健太郎, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 末永正機, 服部英幸, 吉山 颯, 三浦久幸, 伊藤健吾, BF227-PET 画像で捉えた A β 集積と VBM-MRI 解析による脳萎縮との関連についての検討. 第29回日本認知症学会学術集会、愛知県産業労働センター(名古屋)、2010年11月5-7日(5,6日)
- (10) 山田貴史, 伊藤健吾, 加藤隆司, 目黒謙一, 石井賢二, 尾内康臣, 鷺見幸彦, 新畑豊, 福山秀直, 石井一成, 千田道雄, 前田潔, SEAD-J スタディグループ. MCI から AD への移行予測指標の探索: FDG-PET を中心とした検討. 第29回日本認知症学会学術集会、名古屋、2010年11月5-7日(5,6日)
- (11) 山田貴史, 伊藤健吾, 加藤隆司, 目黒謙一, 石井賢二, 尾内康臣, 鷺見幸彦, 新畑豊, 福山秀直, 石井一成, 千田道雄, 前田潔, SEAD-J スタディグループ. FDG-PET 画像解析(AD-tsum法)を中心とした MCI から AD への移行予測の検討. 第50回日本核医学会学術総会 2010年11月11-13日(11-13日) 大宮ソニックシティ 埼玉県さいたま市山田 認知症学会

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし