

201026003B

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業/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20年度～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 松原 悦朗

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業/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20年度~平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 松原 悦朗

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
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	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----11
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----25

I. 総合研究報告

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

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）

（総合）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り、本研究班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研究を行った。

分担研究者

鷲見 幸彦（国立長寿医療研究センター）

服部 英幸（国立長寿医療研究センター）

遠藤 英俊（国立長寿医療研究センター）

渡邊 淳（国立長寿医療研究センター）

滝川 修（国立長寿医療研究センター）

鄭 且均（国立長寿医療研究センター）

加藤 隆司（国立長寿医療研究センター）

道川 誠（国立長寿医療研究センター）

関山 敦生（大阪市立大学）

協力研究者

伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター）

旗野健太郎（国立長寿医療研究センター）

高村 歩美（弘前大学）

東海林幹夫（弘前大学）

瓦林 毅（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）

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

I-スクリーニングバイオマーカー検証

I-1. 健常高齢者前向きコホート研究：

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た。発症リスクを検証する目的で、依然健常認知機能を保つ症例と MCI や AD へコンバートした症例の追跡開始時血漿中 A β 濃度を比較検討した。

I-2. MCI 患者前向きコホート研究:

AD スクリーニングバイオマーカー検証のため、国立長寿医療研究センターと弘前大学外来受診患者のうち、健忘型 MCI 患者のリクルートと経過観察を行った。

I-3. ロゼレム経口負荷による脳内蓄積 A β 血中排泄負荷試験:

不眠治療薬ロゼレム(メラトニンアナログ)の本邦での販売開始(H22 年 7 月)を受け、不眠治療を要す症例[脳内 A β アミロイド蓄積を認める 4 例の AD と脳内 A β アミロイド蓄積をほとんど認めぬ認知症を呈す 3 例のパーキンソン病(parkinson's disease with dementia, PDD)]にロゼレム 8mg(一錠)を服用させ、投与一週間前後での血漿 A β 濃度を測定した。

脳内アミロイド蓄積病態把握をカップリングさせるため、FDG-PET/PiB-PET 施行準備を行った。

II-鑑別診断バイオマーカー検証

II-1. 集団探索研究:

健常高齢者前向きコホート研究参加段階で既に MCI であった 7 例、AD であった

13 例と 6 年目の追跡調査で依然健常な認知機能を保持する 176 例の 3 群間からなる第 1 コホート集団で、追跡開始時血漿中 A β 濃度を群間比較した。

弘前大学神経内科外来における第 2 コホート集団[AD(n=50), MCI(n=38)、健常高齢者(n=25), PDD/LBD(n=18)]と弘前大学以外の第 3 コホート集団[AD(n=50), MCI(n=12)、健常高齢者(n=75)]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した。

III-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。また地域における早期対応システムの利用状況の現状につき検証した。

(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-1. 健常高齢者前向きコホート研究:

松原は健常高齢者の前向きコホート研究において、追跡開始時の血漿 A β 42 濃度が下位 25%群の MCI/AD 発症リスクが

1.52倍、血漿 A β 40/42 比上位 25%群の MCI/AD 発症リスクが 1.49倍であることを明らかとし、血漿 A β 42 濃度低値と血漿 A β 40/42 比高値は MCI/AD 発症予測に有用なスクリーニングバイオマーカーと考えられた。血漿 A β 42 濃度低値は A β 重合化もしくは脳外への A β クリアランス低下の結果と推測され、今後両者の検証が必要と考えられた。

I-2. MCI 前向きコホート研究:

松原・鷲見・服部は計 47 例の MCI 患者をリクルートし、AD 発症リスク判定目的に 2 年目の経過観察を継続している。今後新規 MCI 患者をリクルートしつつ、各種候補分子で AD 発症高リスクマーカーを探索予定である。

I-3. メラトニン経口負荷による脳内蓄積 A β 血中排泄負荷試験:

松原は、ロゼレム経口負荷後、脳外への A β クリアランスが保たれた PDD では血漿中 A β 40 と A β 42 排泄が増加し、脳外への A β クリアランスが障害された AD ではむしろ血漿中 A β 40 と A β 42 排泄が減少することを見いだした。この結果は AD モデルマウスで施行した前臨床試験の結果を再現するものであった。さらに負荷前後での A β 40/42 比は AD 全例で >1.0, PDD 全例で <1.0 と AD 判定に有用な指標であることが判明した。

加藤は健常高齢者、MCI 患者、AD 患者に FDG-PET と BF227-PET を施行し、健常高齢者の BF227 陽性者の平均皮質集積度と記憶スコア(logical memory-I and -II)とに逆相関関係が認められることを明らかとし

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と考えられた。また健常高齢者の BF227 陽性群の FDG-PET 検査による脳代謝検証では、楔前部や下部頭頂葉にごく微弱的な低下傾向が認められた。今後ロゼレム経口負荷試験との対比が重要なポイントと考えられた。

II-集団探索研究:

松原は全てのコホート集団において、MCI 群と AD 群の両者で A β 40/A β 42 比が高値であることを明らかとした。

滝川は、血液中のキノリン酸を含むトリプトファン代謝活性の指標である IDO 活性が MCI 群と AD 群の両者で健常高齢者に比し、亢進していることを明らかとした。道川は、脳内沈着 A β をサロゲートする ApoE の C 末断片と A β 複合体は AD のみの血漿中で検出される特異性の高いマーカーである可能性を見いだした。

関山は、うつ病患者の重篤度に沿って変動する血中バ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。

渡邊は、微量の血液中タウ蛋白の濃縮・検出法を確立し、血漿での検出を試みたが、タウ蛋白検出には至らなかった。

鄭は、ATBF1 に対する新規ポリクローナル抗体を作製し、AD 患者脳脊髄液中で ATBF1 の N 末端を認識する抗体で認識さ

れるバンドが特異的に上昇することを見いだした。しかしながら血液中での ATBF1 検出には至らなかった。

III-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:

遠藤は、認知症患者の地域における早期対応システムの現状を把握するため、認知症の包括的ケア提供を行うための在宅家族への教育支援プログラムの開発と、看護師の認知症早期対応資源利用につき検証した。結果的に教育支援プログラムは参加家族より肯定的な反応が得られたが、後者に関しては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、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ことが明らかとなった。

F. 結論

健常高齢者前向きコホート研究の結果、血漿 A β 40/42 比が MCI/AD 発症者では健常な時期からすでに増加しており、MCI/AD 発症スクリーニングマーカーとして有用な可能性が示唆された。

前臨床試験での有用性が示唆されたメラトニン経口負荷試験が、ヒトでも MCI や AD を発症する症例の脳内 A β 蓄積量依存的な脳外クリアランスのサロゲートマーカーとなりうる可能性が見えてきた。

FDG-PET と BF227-PET 解析の結果から、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、脳代謝も、楔前部や下部頭頂葉などアルツハイマー病パターンでごく微弱な低下傾向が

認められることが明らかとなった。

集団探索研究より MCI/AD 鑑別診断マーカー候補として血漿 A β 40/42 比と血漿キヌレイン/トリプトファン比 (IDO 活性)、A β -apoE^{CTF} 複合体濃度が有望であることが判明した。

血漿サイトカイン・ケモカイン 10 種類の濃度パターン解析から、97%の正診率でうつをスクリーニングができ、うつになりそうな危険度、重症度、治療効果も判定できる統計手法を確立した。

早期診断後に対応した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。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ことが明らかとなった。

G. 研究発表

松原:

Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E: Extracellular and intraneuronal HMW-A β Os represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. *Mol Neurodegener* 2011, 6:20.

Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E: Dissociation of β -amyloid from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates β -amyloid-42 assembly. *J Neurosci Res* (in

press).

Wakasaya Y, Kawarabayashi T, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Takamura A, Kurata T, Murakami T, Abe K, Yamada K, Wakabayashi K, Sasaki A, Westaway D, Hyslop PS, Matsubara E, Shoji M: Factors responsible for neurofibrillary tangles and neuronal cell losses in tauopathy. **J Neurosci Res.** 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]

Seino Y, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Watanabe M, Takamura A, Yamamoto-Watanabe Y, Kurata T, Abe K, Ikeda M, Westaway D, Murakami T, St. George-Hyslop P, Matsubara E, Shoji M: A β amyloid accelerates phosphorylation of tau and NFT formation in APP and tau double transgenic mice model. **J Neurosci Res.** 2010 Dec;88(16):3547-54.

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.

Xu W, Kawarabayashi T, Matsubara E, Deguchi K, Murakami T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Kuwano R, Abe K, Shoji M. **Brain Res** 2008 1219:169-179.

Sasaki A, Kawarabayashi T, Murakami T,

Matsubara E, Ikeda M, Hagiwara H, Westaway D, S. George-Hyslop P, Shoji M, Nakazato Y: Microglial activation in brain lesions with tau deposits: comparison of human tauopathies and tau transgenic mice TgTau^{P301L}. **Brain Res.** 1214: 159-168, 2008.

道川 :

Akatsu H, Ogawa N, Kanesaka T, Hori A, Yamamoto T, Matsukawa N, Makoto Michikawa. Higher activity of peripheral blood angiotensin-converting enzyme is associated with later-onset of Alzheimer's disease. **J Neurosci Res** 300:67-73, 2011

Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, Michikawa M. Lipoprotein Lipase Is a Novel Amyloid β (A β)-binding Protein that Promotes Glycosaminoglycan-dependent Cellular Uptake of A β in Astrocytes. **J Biol Chem.**, 286:6393-6401, 2011

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-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.

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 β 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.

滝川 :

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

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

Popov A, Driesen J, Abdullah Z, Wickenhauser C, Beyer M, Debey-Pascher S, Saric T, Kummer S, Takikawa O, Domann E, Chakraborty T, Krönke M, Utermöhlen O, Schultze JL. Infection of myeloid dendritic cells with *Listeria monocytogenes* leads to the suppression of T cell function by multiple inhibitory mechanisms. **J Immunol.** 181: 4976-4988, 2008

Ino K, Yamamoto E, Shibata K, Kajiyama H, Yoshida N, Terauchi M, Nawa A, Nagasaka T, Takikawa O, Kikkawa F. Inverse correlation between tumoral indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival. **Clin Cancer Res.** 14:2310-2317, 2008

Hara T, Ogasawara N, Akimoto H, Takikawa O, Hiramatsu R, Kawabe T, Isobe K, Nagase F. High-affinity uptake of kynurenine and nitric oxide-mediated inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in bone marrow-derived myeloid dendritic cells. **Immunol Lett.** 116:95-102, 2008

Hara T, Yamakura F, Takikawa O, Hiramatsu R, Kawabe T, Isobe K, Nagase F. Diazotization of kynurenine by acidified nitrite secreted from indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing myeloid dendritic cells. **J Immunol Methods.** 332:162-169, 2008

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

関山 :

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.

渡邊 :

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.

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-A β 40- and angiotensin- converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme. **J. Biol. Chem.** 284, 31914-31920, 2009

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.** 2009, in press.

鄭 :
Kim TS, Kawaguchi M, Suzuki M, Jung CG, Asaoka S, Shibamoto Y, Lavin MF, Khanna KK, Miura Y. The ZFH3 (ATBF1) transcription factor induces PDGFRB, which activates ATM in the cytoplasm and protect cerebellar neurons from oxidative stress. **Dis Model Mech.** 3(11-12): 752-62, 2010

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

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

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

Kim HJ*, Jung CG*, Jensen MA, Dukala D, Soliven B. Targeting of myelin protein zero in spontaneous autoimmune polyneuropathy. **J Immunol**, 15;181(12):8753-60, 2008

Misumi S, Kim TS, Jung CG, Masuda T, Urakawa S, Isobe Y, Furuyama F, Nishino H

and Hida H. Enhanced neurogenesis from neural progenitor cells with G1/S-phase cell cycle arrest is mediated by transforming growth factor beta1.

Eur J Neurosci., 28(6):1049-1059, 2008

Kim TS, Misumi S, Jung CG, Masuda T, Isobe Y, Furuyama F, Nishino H and Hida H. Increase in dopaminergic neurons from mouse embryonic stem cell-derived neural progenitor/stem cells is mediated by hypoxia inducible factor-1alpha.

J Neurosci Res., 86(11):2353-2362, 2008

Miron VE, Jung CG, Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival.

Ann Neurol., 63(1):61-71, 2008

遠藤 :

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

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

Kazui H, Harada K, Eguchi YS, Tokunaga H, Endo H, Takeda M : Association between quality of life of demented patients and professional knowledge of care workers. **J Geriatr Psychiatry Neurol.** 21(1):72-8, 2008

鷺見 :

鷺見幸彦 : 認知症診療マニュアル. 認知症患者ケアの予防的側面. 神経内科. 2010 ; 72 suppl6 : 34-39

鷺見幸彦、加藤隆司 : 目で見る症例. アルツハイマー型認知症. 内科 : 2010 ; 105(3) 496-500

鷺見幸彦 : 内科疾患の診断基準病型分類重症度. アルツハイマー型認知症. 内科 : 2010 ; 105(6) 1326-1330

服部 :

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

Hideyuki Hattori, Junichi Kamiya, Hiroshi Shimada, Hirotoshi Akiyama, Akihiro Yasui, Kojiro Kuroiwa, Koji Oda, Masahiko Ando, Takashi Kawamura, Atsushi Harada, Yuichi Kitagawa, Shinji Fukata : Assessment of postoperative delirium risk of the elderly using E-PASS and the NEECHAM confusion scale. **Int J Geriatric Psychiatry.** 2009, 24,

1304-1310

加藤：

伊藤健吾、加藤隆司 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

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

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

加藤隆司ほか. 認知症診療における核医学のシンポと課題 -アミロイドイメージング-特

集 核医学の最前線.

映像情報 Medical 40(11):976-979, 2008

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許

発明の名称：含硫化合物を有効成分として含有する IDO 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：ベンゾイミダゾール誘導体を有効成分とする IDO 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

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (2010 年度)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E	Extracellular and intraneuronal HMW-A β Os represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse.	Mol Neurodegener	6	20	2011
Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E	Dissociation of β -amyloid from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates β -amyloid-42 assembly.	J Neurosci Res	印刷中	印刷中	2011
Wakasaya Y, Kawarabayashi T, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Takamura A, Kurata T, Murakami T, Abe K, Yamada K, Wakabayashi K, Sasaki A, Westaway D, Hyslop PS, Matsubara E, Shoji M	Factors responsible for neurofibrillary tangles and neuronal cell losses in tauopathy.	J Neurosci Res.	89	576-584	2011
Matsuno K, Takai K, Isaka Y, Unno Y, Sato M, Takikawa O, Asai A	S-benzylisothiourea derivatives as small-molecule inhibitors of IDO.	Bioorg Med Chem Lett.	20	5126-5129	2010

Seino Y, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Watanabe M, Takamura, A, Yamamoto-Watanabe Y, Kurata T, Abe K, Ikeda M, Westaway D, Murakami T, St. George-Hyslop P, Matsubara E, Shoji M	A β amyloid accelerates phosphorylation of tau and NFT formation in APP and tau double transgenic mice model.	J Neurosci Res.	88	3547-3554	2010
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
Hiramoto M, Maekawa N, Kuge T, Ayabe F, <u>Watanabe A.</u> Masaie 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, <u>Watanabe A</u>	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
Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, <u>Michikawa M.</u>	Lipoprotein Lipase Is a Novel Amyloid β (A β)-binding Protein That Promotes Glycosaminoglycan-dependent Cellular Uptake of A β in Astrocytes	J Biol Chem	286	6393-6401	2011
Akatsu H, Ogawa N, Kanesaka T, Hori A, Yamamoto T, Matsukawa N, <u>Makoto Michikawa</u>	Higher activity of peripheral blood angiotensin-converting enzyme is associated with later-onset of Alzheimer's disease	J Neurosci Res	300	67-73	2011

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	38382-3838 8	2010
服部英幸	高齢者うつ病は認知症 とどこが違うのかー対 処法は？	訪問看護と介護	15(1)	32-38	2010
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 Suppl.6	72	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.	PSYCHOGERI- ATRICS	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	Geriatric Medicine	48	1511-1517	2010
服部英幸	Can an individualized and comprehensive care strategy improve urinary incontinence (UI) among nursing home residents?	Arch Gerontol Geriatr	49(2)	278-283	2009
遠藤英俊	後期高齢者医療と老年 医学	日本老年医学会 雑誌	47(2)	95-100	2010
遠藤英俊、佐竹昭 介、三浦久幸	[各論] 認知症	臨床スポーツ医 学	27(11)	1247-1249	2010

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
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 漢方医学	34(2)	94(8)-106(20)	2010
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(Supp 1.6)	217-221	2010
遠藤英俊、佐竹昭介、洪英在、田代真耶子、三浦久幸、近藤真由	認知症の新しい治療 2.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
鷺見幸彦	認知症診療マニュアル. 認知症患者ケアの予防的側面.	神経内科	72(6)	34-39	2010
鷺見幸彦、加藤隆司	目で見える症例. アルツハイマー型認知症.	内科	105(3)	496-500	2010
鷺見幸彦	内科疾患の診断基準病型分類重症度. アルツハイマー型認知症.	内科	105(6)	1326-1330	2010
鷺見幸彦	認知症における地域連携の重要性と問題点	医療の広場	50(12)	4-7	2010
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			2010 (in press)

Takahashi K, Adachi K, Yoshizaki K, Kunimoto S, Kalaria RN, <u>Watanabe, A.</u>	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
Yamada A, Akimoto H, Kagawa S, Guillemin GJ, <u>Takikawa O.</u>	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, <u>Takikawa O.</u>	Indoleamine 2,3- dioxygenase expression and regulation in chronic periodontitis.	J. Periodontol.	80	289-297	2009
Ogasawara N, Oguro T, Sakabe T, Matsushima M, <u>Takikawa O.</u> Isobe K, Nagase F.	Hemoglobin induces the expression of indoleamine 2,3- dioxygenase in dendritic cells through the activation of PI3K, PKC, and NF-kappaB and the generation of reactive oxygen species.	J. Cell Biochem.	108	716-725	2009
Brenk M, Scheler M, Koch S, Neumann J, <u>Takikawa O.</u> Häcker G, Bieber T, von Bubnoff D.	Tryptophan deprivation induces inhibitory receptors ILT3 and ILT4 on dendritic cells favoring the induction of human CD4+CD25+ Foxp3+ T regulatory cells.	J. Immunol.	183	145-154	2009
<u>滝川 修</u> 、 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			2009 (in press)