

201116019A

厚生労働科学研究費補助金  
認知症対策総合研究事業

認知症の超早期診断システムの構築と発症  
予防のための介入プログラムの作成

(H23-認知症-一般-003)

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 内田 和彦

平成24(2012)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)

認知症の超早期診断システムの構築と発症  
予防のための介入プログラムの作成

(H23-認知症-一般-003)

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 内田 和彦

平成24(2012)年 3月

# 目 次

I. 総括研究報告 概要	-----	1
II. 総括研究報告 各論		
1. 臨床サンプルと臨床データの収集とデータベース構築	-----	18
2. 新規バイオマーカー（タンパク質・ペプチド）の体内動態 ならびにアッセイ系開発のための前処理条件、LC-MS条件の検討	-----	21
3. 利根町縦断研究の血清サンプルの解析 : 同時多項目免疫アッセイ法を用いた解析	-----	27
4. LC-MS/MS SRM (MRM)法における血清前処理条件の検討, ならびに前処理方法の検討	-----	37
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	42

# I. 総括研究報告書 概要

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

認知症の超早期診断システムの構築と発症予防のための介入プログラムの作成

研究報告書

研究代表者 内田 和彦 国立大学法人筑波大学医学医療系 准教授

**研究要旨**

本研究では「元気な高齢化社会実現のための生涯の健康脳の維持」を目的に、3年間の研究期間で「早期介入のための認知症早期診断法の確立」を目指す。申請者らの利根プロジェクトと称する2001年から今日まで継続する「認知症予防の地域介入縦断研究」で蓄積してきた時系列の臨床データと血清を活用し、認知症を発症した者としなかった者の分子基盤の解析により、認知症発症と発症リスク要因・リスク抵抗要因に関わる生体分子（バイオマーカー）を明らかにすることを目的に、これまで申請者らが比較定量タンパク質メタボロミクス技術を用いて発見したアルツハイマー病・軽度認知障害（MCI）の血液中に特徴的に検出されるタンパク質・ペプチドに注目して、地域介入縦断研究の時系列における血清中のこれらバイオマーカーの変動を明らかにする。

本年度は、①地域介入縦断研究の時系列データのデータベース化とタンパク質メタボロミクス分析の導入のための血清試料解析条件の検討ならびに臨床データ分析における要件項目の検討、②多施設サンプルを用いたこれまでに見出した血中ペプチドバイオマーカーの横断面における診断精度の解析、③知的健常からMCIへと至った者における血清中のタンパク質の経時的推移について同時多項目免疫アッセイ法を用いた解析、④タンデム四重極質量分析装置を用いた高速MRM（同時多項目分析）LC-MS定量法の確立を行った。縦断研究においては、知的健常からMCIへと至った者の対照として、知的健常まま認知機能を維持している者を比較した。

その結果、データベースの構築が終わり、タンパク質メタボロミクスのためのサンプル前処理条件とタンデム四重極質量分析装置を用いた高速MRM（同時多項目分析）LC-MS定量法を確立した。これにより縦断研究オミックス解析の準備が整った。またサンプル保存条件の影響についての解析の結果、タンパク質よりもペプチドが安定であることも確認した。血清タンパク質について同時多項目免疫アッセイ法による解析がほぼ終了した。同時多項目免疫アッセイによる地域介入縦断研究の時系列血清サンプルの解析では、補体などの炎症関連タンパク質の変動を明らかにした。その中には、認知機能の低下だけでなく加齢によって血清中の量が変動するものもあった。次年度の解析に向けた臨床サンプルの整備、解析手法の確立、バイオマーカーの臨床有効性の解析が終了し、地域介入縦断研究の時系列におけるバイオマーカーの分析を始める。

## 研究分担者

朝田 隆	筑波大学 医学医療系 精神医学	教授
水上 勝義	筑波大学 医学医療系 精神医学	准教授

## I. 研究報告 概要

### A. 研究目的

本研究では「元気な高齢化社会実現のための生涯の健康脳の維持」を目的に、3年間で「早期介入のための認知症早期診断法の確立」を目指す。これらの効果は、その後の研究で検証し、認知症予防の実現が期待できる（図1）。申請者らの利根プロジェクトと称した2001年から今日まで継続する「認知症予防の地域介入縦断研究」<sup>1-4</sup>で蓄積してきた時系列の臨床データと血清を活用し、認知症を発症した者としなかった者の分子基盤の解析により、認知症発症と発症リスク要因・リスク抵抗要因に関わる生体分子（バイオマーカー）を明らかにする（図2）。本研究では、われわれが10年間にわたる地域縦断研究において蓄積してきた時系列の臨床データと血清を用いて、認知症を発症した者としなかった者の分子基盤についての情報を獲得、リスク要因とリスク抵抗要因に関わる生体分子を探索する。また介入効果との関連や早期診断の効果を継続する地域縦断研究で追跡し評価する。バイオマーカーについては、申請者らが見いだしたMCIの血液中に特徴的に検出される神経細胞由来のタンパク質・ペプチド<sup>5</sup>に注目し、複数のコホートからの臨床サンプルを用いた横断研究、利根町コホートの時系列臨床サンプルを用いて、タンパク質はイムノアッセイと組織免疫化学により、ペプチドについては高速液体クロマトグラフと質量分析を用いたLC-MS法によって解析する。

本研究の背景について述べる。認知症発症のプロセスは以下のように考えられる。

【酸化ストレス・A $\beta$ オリゴマーなど+環境因子】→【Synaptotoxic speciesの誘導・炎症】→【シナプスの破壊】→【病的な脳老化】→【臨床上の認知症の発症（日常生活の障害）】

健常老人の脳でもA $\beta$ の蓄積があることや、A $\beta$ の蓄積のない高齢者の認知障害があることから酸化ストレス因子や環境因子がキーになると考えられているが、脳内のダメージを引き起こす詳しいメカニズムはわかっていない。アミロイドオリゴペプチド（A $\beta$ オリゴマー）をヒト脳（海馬）切片に加えるとシナプスの障害が観察される<sup>9)</sup>ことから、認知症発症の分子基盤に＜酸化ストレス+A $\beta$ オリゴマー+環境因子＞によるシナプス毒性があると考えられる。「シナプス破壊の状態が非侵襲的に観察・検査」できれば認知症などの早期診断に役立つと考えられるが、国内・国外の研究で報告はない。本研究の特色は認知症予防の地域介入の縦断研究とタンパク質メタボロミクス（ペプチドミクス）によるバイオマーカー研究を融合させ、アルツハイマー病とMCIの血液診断の臨床的有用性について縦断面における評価を行う点にある。得られた知見から、最終年度の3年目には、バイオマーカータンパク質とアミロイドオリゴペプチド（A $\beta$ オリゴマー）との相互作用を解析し、これらシナプス障害分子（Synaptotoxic species）シナプス毒性因子のターゲット分子（レセプター）とシナプス破壊のプロセスの一部を明らかにしたい。

- 1) Fukumoto N, Asada T, *et al*. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 24 : 1119 (2010)
- 2) Sasaki, M., Asada T, *et al*. Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese Community. *Int J Geriatr Psychiatry* 24: 1119 (2009)
- 3) Takei, N., Asada T, *et al*. Genetic association study on in and around the *APOE* in late-onset Alzheimer disease in Japanese. *Genomics* 93: 441 (2009)
- 4) Miyamoto M, Mizukami K, Asada T. *et al*. Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey. *J Clin Neurosci* 16: 270 (2009)
- 5) Uchida, K, Mizukami K, Asada T. *et al*. Identification of serum biomarker for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. in prep.
- 6) Lambert, MP, *et al*. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 6448 (1998).

## 認知症の超早期診断システムの構築と発症予防のための介入プログラムの作成

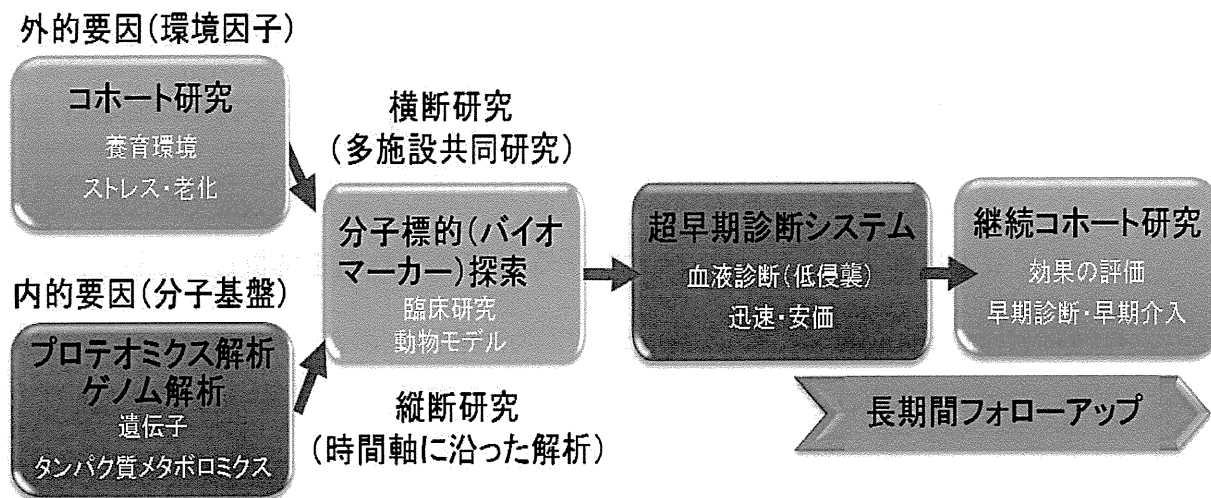


図 1

本研究の流れと期待される成果について示す。認知症予防の地域介入の縦断研究とタンパク質メタボロミクス（ペプチドミクス）によるバイオマーカー研究を融合させ、これらバイオマーカーのアルツハイマー病とMCIの血液診断の臨床的有用性について横断面、縦断面における総合的な評価を行う。さらに介入効果との関係を明らかにし、これらのバイオマーカーなしはその関連タンパク質・代謝物について、認知症の発症における役割を検討し、継続コホート研究によって危険因子・抑制因子の確定が期待できる。



茨城県利根町コホート(2001年開始 継続中) 参加人数1916人

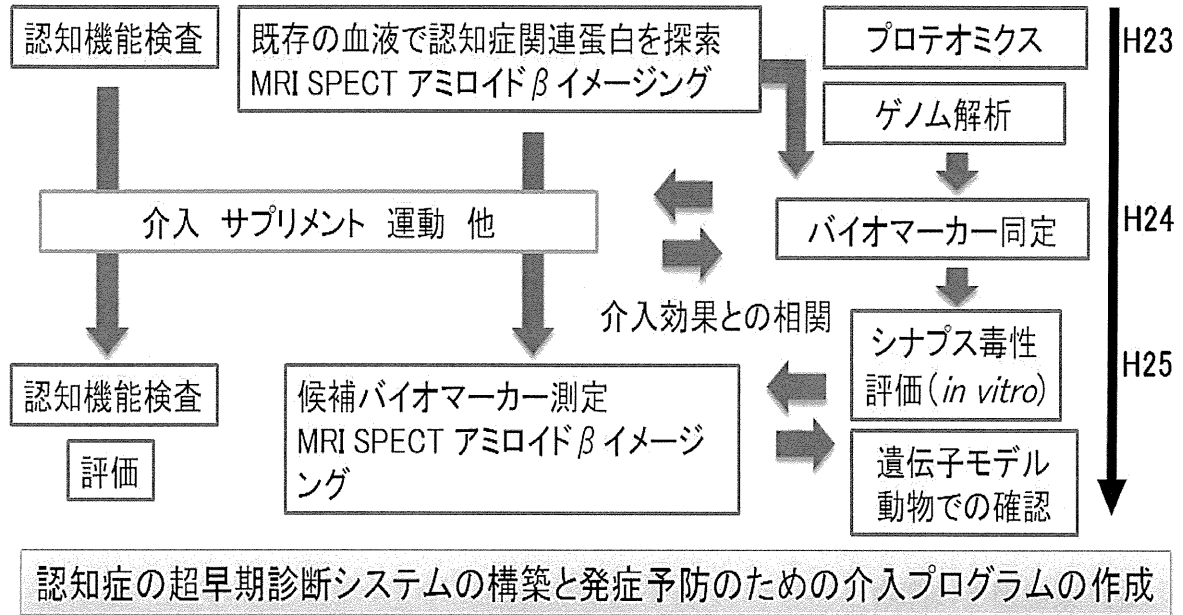


図2

本研究の3年間の研究期間における各研究項目の関係を示す。申請者らの利根プロジェクトと称した2001年から今日まで継続する「認知症予防の地域介入縦断研究」で蓄積してきた時系列の臨床データと血清を活用し、認知症を発症した者としなかった者の分子基盤の解析により、認知症発症と発症リスク要因・リスク抵抗要因に関わる生体分子（バイオマーカー）を明らかにすることで認知症の発症予防のための介入プログラムを作成につなげたい。

## B. 研究方法

本研究で用いた臨床サンプルと解析方法については各論にその詳細を示す。

3年間の研究期間における主な研究項目を以下に示す。

- 1) これまでの予備的な解析で得られたMCI・アルツハイマー病診断バイオマーカーの多施設解析
- 2) 脳脊髄液と血清におけるバイオマーカータンパク質・ペプチドの動態
- 3) 他の認知症疾患を鑑別する方法の研究
- 4) 知的健常からMCI、アルツハイマー病へと至った者における疾患関連タンパク質・ペプチドの推移ならびに介入効果との関連分析
- 5) 機能性うつと器質性うつの鑑別
- 6) 環境因子の探索
- 7) 予防プログラムの作成

の項目を年度計画に沿って実施する。

なお研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）への対応状況は以下の通りである。

### 【倫理指針】

本調査の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言の精神を尊重し、本調査実施計画書および疫学研究に関する倫理指針（平成17年6月29日一部改正）を遵守した。

### 【個人情報の保護】

個人情報保護法に基づき、本調査に係る個人情報の安全管理を十分に図った。また、本調査に係る個人情報を第三者に提供する場合はあらかじめ参加者の同意を得た上でを行い、調査の結果を学会等で公表する場合には参加者を特定できないよう行った。

### 【個人情報の保護に係わる具体的方法】

調査実施者は本調査にあたり、参加者の個人情報を保護するために、「参加者識別コードリスト」を作成し、参加者識別コード、カルテ番号、被検者名を記入した。なお、調査実施者等が調査関連データを報告する際の参加者の特定は、被検者識別コードにより行った。これらのデータは、申請者が管理する施錠できる部屋において、スタンドアロンのコンピューターに保存した。

### C. 研究結果

本年度は、以下の6項目について研究を行った。

1) これまでの予備的な解析で得られたMCIならびにアルツハイマー病のバイオマーカー（遺伝子・タンパク質）の多施設解析（朝田・水上・内田）

分担者の朝田、水上によりアルツハイマー病の精緻な診断・除外診断を行い、内田によりバイオマーカー（遺伝子・タンパク質）の計測とデータ解析を行った。国内の5つのコホート：筑波大学付属病院、福岡大学医学部付属病院、鳥取大学医学部付属病院、医療法人さわらび会福祉村病院においてそれぞれの研究で参加した患者・健常老人と収集された臨床サンプル、ならびに利根プロジェクト「認知症予防の地域介入縦断研究」で参加した患者・健常老人と収集された臨床サンプルを用いた。アルツハイマー病、MCI、各種認知症疾患ならびに他の精神神経疾患の患者の血清（一部は血清と血漿ならびに髄液）を用いて、これまでの研究で得られた診断マーカー候補（21種類）の解析を行った。臨床診断基準など臨床評価を朝田・水上で行い、バイオマーカーの定量解析を内田が行った。医学統計解析に供するためデータはすべてデータベース化した。

## 2) 脳組織、脳脊髄液と血清における新規バイオマーカー（タンパク質・ペプチド）の動態ならびに前処理条件、LC-MS条件の検討（内田）

脳脊髄液と血清におけるバイオマーカーの挙動については、同一患者の脳組織、脳脊髄液ならびに血清5例セットを用いて、両者におけるバイオマーカーの定量を行った。ADPEP1315ペプチドならびにADPEP1250ペプチドマーカーについて、同一患者の脳組織、脳脊髄液ならびに血清についての解析をLC-ESI TOF MS/MSを用いて解析した。その結果、これまでのプレリミナリーな結果と同様、それぞれのペプチドが由来するタンパク質（以後、親タンパク質とよぶ）の全アミノ酸配列上の位置を確認することができた。同一患者の脳組織、脳脊髄液ならびに血清では共通して検出される（おそらくプロテアーゼによって切断される）ペプチド領域があることが明らかになった。これら結果をもとに次年度のペプチドマーカーの解析とこれらのタンパク質・代謝物ペプチドの動態とくに脳内、脳血管関門と末梢血管における移動状況を分析にすすめたい。

本研究では、バイオマーカーペプチドの解析（計測）にはLC-MS/MS SRM (MRM)法を用いることから、そのための血清前処理条件の検討、前処理方法について研究開発を行った。特にLCで分析するまでの簡便な前処理方法の確立は、次年度以降実施する臨床研究では必要であり、そのための条件検討を行い、最適化が終了した。

## 3) 他の認知症疾患を鑑別する方法の確立（水上・内田）

これらのバイオマーカー（タンパク質・ペプチド）の一部はアルツハイマー病に固有の異常パターンを示し、その他のものは変性々認知症であれば疾患特異性なく健常者とは異なるパターンを示すものであったが、本年度の解析の結果、脳脊髄液中のA $\beta$ の変動のようにアルツハイマー病に固有のパターンをしめすものは少なく、

多くは他の認知症でも異常値が観察された。また一部は、たの精神神経疾患（統合失調症やうつ病など）でも血清中の量の変化がみられた。今後、この点に注目して、アルツハイマー病のみならずレビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症のごく初期、あるいは精神疾患を診断できるかどうかについて検討する。

#### 4) 知的健常からMCI、アルツハイマー病へと至った者における疾患関連タンパク質・ペプチドの推移と介入効果との関連（朝田・内田）

知的健常からMCI、アルツハイマー病へと至った縦断研究症例におけるマーカーの推移を測定し評価、臨床症状初発の何年も前の時点でアルツハイマー病発症を感知できるかどうかについて検討した。同時多項目免疫アッセイ（Liminex）法による、地域介入縦断研究の時系列血清サンプルにの解析では、補体などの炎症関連タンパク質（C3、C4）、トランスサイレチン、アポリポプロテインA-I、アポリポプロテインE、Macrophage inflammatory protein-4 (MIP-4) の変動を明らかにした。その中には、認知機能の低下だけでなく加齢によって血清中の量の変動するものもあった。

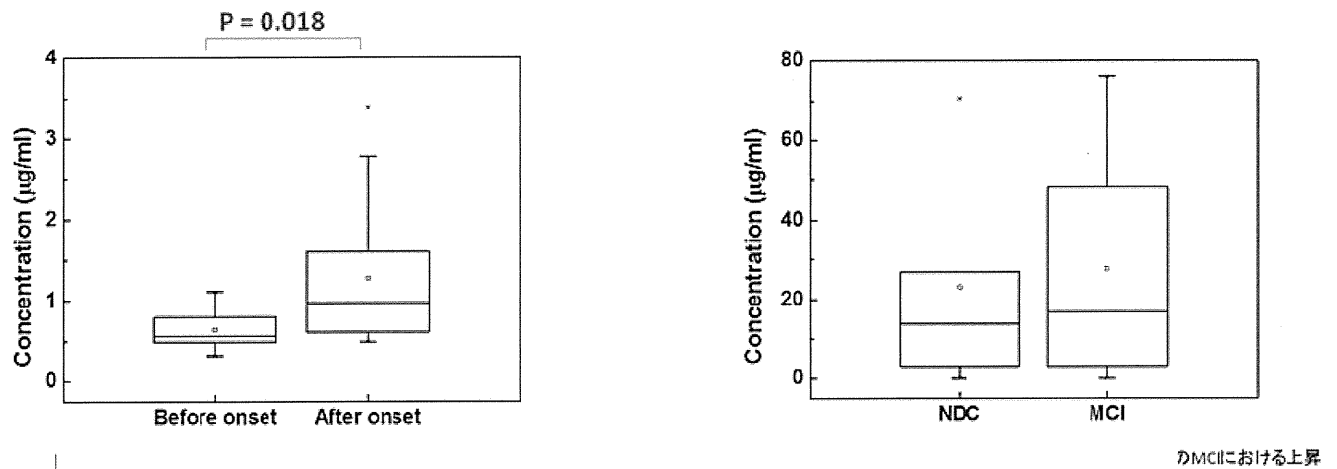


図 3

知的健常（NDC: Before onset）からMCI（After onset）、アルツハイマー病 へと至った縦断研究症例におけるマーカーの推移を示す。補体タンパク質由来のペプチド（左）ならびにタンパク質レベルの変化（右）。横軸はサンプルの種類（MCI発症前後）、縦軸は血清中の濃度を示す。発症前が2005年、発症後が2008年である。

さらに確立したLC-MS/MS MRMアッセイで一部のバイオマーカーペプチドについて測定を行った。図 3 で示すように、知的健常からMCIに至る過程で補体の一つであるC4がペプチドレベルでもタンパクレベルでも上昇することがわかった。一方、同期間知的健常を保つ場合でも、上昇することが同様の解析でも示された。

また今年度は、peptidomicsによる解析を開始し、そのほかのバイオマーカーについて合計21種類のペプチドの計測を行い、知的健常からMCIへと至った縦断研究症例における解析結果の一部が得られた。さらに2D-µLC MALDI-TOF MS/MSならびにnanoLC ESI-TOF MS/MS (qQ-TOF MS) による解析を行っている。今後、運動などの介入によって症状が改善した症例を含めて、研究期間の3年で合計120セットの症例の解析を行う（表 1）。

表1 今年度と来年度で解析する縦断研究における時系列血清サンプルとその診断

Group	2001年	2005年	2008年	2011年	血清 サンプル数
1	NDC	NDC	MCI	MCI	17
2	NDC	NDC	NDC	NDC	85
3	NDC	MCI	MCI	MCI	18
合計					120

5) 機能性うつと器質性うつの鑑別 (内田・水上)

本年度はうつを主徴とする患者20例のサンプルを得た。高齢者ではうつ症状、うつ状態はしばしばみられる。こうした状態が各種の認知症性疾患の前駆状態であることは稀でない。次年度以降で合計50例を収集し、研究期間の3年で50症例の解析を行う予定である、最終年度までに機能性うつと器質性うつの鑑別についての情報を得たい。

6) 環境因子探索について (朝田・水上・内田)

時系列症例の中からアルツハイマー病を発症した者としなかった者を類別し、リスク因子とリスク抵抗要因の分析を行う。そのためのデータベースを構築した。これらのリスク因子とリスク抵抗要因の分析には、ゲノム・遺伝的要因、疾患関連タンパク質、環境要因を総合的に解析しなければならないことからデータベース (図4) の構築は必須である。とくにアポリポ蛋白E 遺伝子4 というリスクファクターを有しながらもアルツハイマー病を発症しない例に注目した解析が重要であり、これまで明らかにされていないリスク抵抗要因についての情報が得られる可能性がある

る。また介入による効果があるもの、なかったものの比較について詳細な解析が重要である。本データベースの構築によってこれらの分析ができる環境を整備した。

図 4

認知症データベースの初期入力画面。患者IDほかいくつかの項目で検索を行い、集計することができる。また時系列データを蓄積し、時間軸の分析によって横断研究では得られない情報が獲得できる。そのほか認知機能検査などの心理検査がインターネットを通して端末から直接入力できる機能がある。これにより今後増えるサンプルや情報について入力と管理が容易になった。なお血清などの臨床サンプルの保管の管理機能はない。

#### D. 考察

本年度は、①地域介入縦断研究の時系列データのデータベース化とタンパク質分析の導入のための血清試料解析条件の検討ならびに臨床データ分析における要件項目の検討、②多施設サンプルを用いたこれまでに見出した血中ペプチドバイオマー



カーの横断面における診断精度の解析、③知的健常からMCIへと至った者における血清中のタンパク質の経時的推移について同時多項目免疫アッセイ法を用いた解析、④タンデム四重極質量分析装置を用いた高速MRM（同時多項目分析）LC-MS定量法の確立を行った。縦断研究においては、知的健常からMCIへと至った者の対照として、知的健常まま認知機能を維持している者を比較した。

その結果、データベースの構築が終わり、タンパク質メタボロミクスのためのサンプル前処理条件とタンデム四重極質量分析装置を用いた高速MRM（同時多項目分析）LC-MS定量法を確立した。これにより縦断研究オミックス解析の準備が整った。またサンプル保存条件の影響についての解析の結果、タンパク質よりもペプチドが安定であることも確認した。血清タンパク質について同時多項目免疫アッセイ法による解析がほぼ終了した。同時多項目免疫アッセイによる地域介入縦断研究の時系列血清サンプルにの解析では、補体などの炎症関連タンパク質の変動を明らかにした。その中には、認知機能の低下だけでなく加齢によって血清中の量が変動するものもあった。ほぼ順調に研究計画の実施が行われている。次年度の解析に向けた臨床サンプルの整備、解析手法の確立、バイオマーカーの臨床有効性の解析が終了し、地域介入縦断研究の時系列におけるバイオマーカーの分析を始める。

今後の研究計画を以下に示す。

1. H23年度に開発した高速MRM-LC-MS定量法を用いて5施設の多施設サンプルによる横断研究でバイオマーカーの臨床有効性の確認、さらに同一人物時間軸解析による縦断研究を重点的に実施により認知症早期診断血液マーカーの臨床有効性を確定する。
2. MCIやアルツハイマー病に移行するタイミングで変動する新規タンパク質・ペプチドに注目し、その発症過程における役割についての知見を得る。

3. 認知症発症リスク要因とリスク抵抗要因に関わる生体分子の探索を開始する。  
具体的には、

●H23年度から行ってきた診断バイオマーカーの横断面における診断精度の証明—  
MCI・アルツハイマー病の診断精度を多施設サンプル解析により検証（健常人対照  
群も重点的に解析）

●脳脊髄液と血清における疾患関連バイオマーカーの測定とこれらバイオマーカー  
（タンパク質代謝物としての血中ペプチド）の動態解析

●診断マーカーの縦断面（時間軸）における臨床的有用性の解析

—知的健常からMCI、アルツハイマー病へと至った者におけるバイオマーカーの推  
移の解析

●脳内Aβの蓄積があるにもかかわらず【知的健常→知的健常を維持している】ケー  
スにおける内因要因（分子基盤）の分析の開始

#### E. 結論

高齢者が元気に活動している社会を実現するため日本発の革新的な医薬品の研究開  
発、ならびに質の高い医療・介護サービスが求められている（新成長戦略）。認知  
症に対しては、平成20年度の、「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェク  
ト」において、イメージングや血液バイオマーカーにより5年以内にアルツハイ  
マー病の早期診断を可能にすること研究成果の社会還元を加速するとしている。最  
終年度までの研究成果により

1) 症状が臨床的に観察される前、アルツハイマー病前駆段階とされるMCIにおけ  
る早期の診断（超早期診断）が可能になる。

2) 早期介入やアルツハイマー病の薬物治療においてその治療効果を評価できる。

その結果、研究終了後5年以内に、これまで血液などを用いた簡単な検査手段がなく早期発見と効果的な治療の実施ができなかった認知症において世界で初めて有用で簡便な検査が実現することが期待される。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(内田和彦)

- 1) Takase H, Matsumoto K, Yamadera R, Kubota Y, Otsu A, Suzuki R, Ishitobi H, Mochizuki H, Kojima T, Takano S, Uchida K, Takahashi S, Ema M. Genome-wide identification of endothelial cell-enriched genes in the mouse embryo. *Blood*, 2012
- 2) Kusakabe M, Hasegawa K, Hamada M, Nakamura M, Ohsumi T, Suzuki H, Tran MT, Kudo T, Uchida K, Ninomiya H, Chiba S, Takahashi S. c-Maf plays a crucial role for the definitive erythropoiesis that accompanies erythroblastic island formation in the fetal liver. *Blood* 118: 1374-85, 2011  
(朝田 隆)
- 3) Yahata N, Asai M, Kitaoka S, Takahashi K, Asaka I, Hioki H, Kaneko T, Maruyama K, Saido TC, Nakahata T, Asada T, Yamanaka S, Iwata N, Inoue H. Anti-Aβ Drug Screening Platform Using Human iPS Cell-Derived Neurons for the Treatment of Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 6: e25788, 2011.
- 4) Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, Nose M, Yamashita F, Sasaki M, Kinoshita T, Tanimukai S, Mizukami K, Takahashi H, Kakuma T, Tanaka S, Asada T. Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 27: 271-279, 2011
- 5) Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T. Association between Cognitive Function and Plasma Lipids of the Elderly After Controlling for Apolipoprotein E Genotype. *Am J Geriatr Psychiatry*. 40: 2709-14, 2011
- 6) Ota M, Nemoto K, Sato N, Mizukami K, Yamashita F, Asada T.

Relationship between white matter T2 hyperintensity and cortical volume changes on magnetic resonance imaging in healthy elders. *Int J Geriatr Psychiatry*. 26: 886, 2011

(水上勝義)

- 7) Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Hidaka S, Mizukami K, Asada T. Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2012 Jan.
- 8) Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, Nose M, Yamashita F, Sasaki M, Kinoshita T, Tanimukai S, Mizukami K, Takahashi H, Kakuma T, Tanaka S, Asada T. Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 27: 271-9, 2012.
- 9) Mizukami K, Ishikawa M, Akatsu H, Abrahamson EE, Ikonovic MD, Asada T. An immunohistochemical study of the serotonin 1A receptor in the hippocampus of subjects with Alzheimer's disease. *Neuropathology*. 31: 503, 2011.

## 2. 学会発表

- 1) 内田和彦. 認知症の早期診断のための血液バイオマーカー探索. オミックス医療研究会シンポジウム・定期講演会 (招待講演). 2011年7月7日, 東京
- 2) Meno K, Suzuki H, Korenaga T, Mizukami K, Asada T, and Uchida K. Peptidomic analysis reveals novel circulating biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. 第34回日本分子生物学会. 2011年12月14日, 横浜
- 3) Shan L, Yen-Phi HN, Korenaga T, Meno K, Suzuki H, Mizukami K, Asada T, and Uchida K. Longitudinal analysis of inflammatory component levels in sera from mild cognitive impairment and Alzheimer disease. 第34回日本分子生物学会. 2011年12月13日, 横浜