

平成22年 5 月 7日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17019043
 研究課題名（和文） アルツハイマー病の関連遺伝子探索研究

研究課題名（英文） Genetic study on Alzheimer Disease

研究代表者

武田 雅俊 (Takeda Masatoshi)
 大阪大学・医学系研究科・教授
 研究者番号：00179649

研究成果の概要（和文）：異なるアプローチ法を用いながらアルツハイマー病関連遺伝子候補を探索した。DYRK1A は21番染色体のゲノムスキャンによって同定され、発現解析と機能解析も行われた。DNM2 も関連解析のみならず発現および機能解析を行った。逆に脳の発現解析で候補を絞り、ゲノムで関連がみられた遺伝子としてPPP2RB を同定した。一方、ヒト検体よりも厳密な解析が容易に行える疾患モデル動物を用いたアルツハイマー病の中心病理であるアミロイド病理を修飾する遺伝子のスクリーニングも行った。

研究成果の概要（英文）：We identified several candidate Alzheimer related genes using different approaches. DYRK1A was identified by genome scan in chromosome 21 and confirmed the importance by expression and functional analysis. Functional and expression analysis on DN2, another AD candidate gene, was also performed. Expression analysis found PPP2R2B and confirmed by association study. We also searched amyloid modifier genes in AD model mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	18,600,000	0	18,600,000
2006年度	18,700,000	0	18,700,000
2007年度	18,400,000	0	18,400,000
2008年度	15,000,000	0	15,000,000
2009年度	15,000,000	0	15,000,000
総計	85,700,000	0	85,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：アルツハイマー病、多因子疾患、ゲノム

1. 研究開始当初の背景

わが国の65歳以上の高齢者の人口に対する割合は20%を超えているが2050年ころには40%に達する。人口の高齢化に伴いアルツハイマー病患者の数は激増する。効果的な治療および予防法の有無が、国民にも日本社会にも深刻な差をもたらす。

アルツハイマーの遺伝子研究は病態理解のみならず、治療法の開発を促す。現在臨床開発がすすめられているアミロイド病理に対する治療薬は、遺伝子研究の成果でもある。

多因子疾患としては例外的に高い3から4というオッズレシオを示すApoEがアルツハイマー病リスク遺伝子として同定されている。しかしながらApoE同定以降の約15年間は遺伝子解析技術が驚異的に進歩したにもかかわらず、確実といえる新規ADリスク遺伝子が発見されていない。

2. 研究の目的

アルツハイマー病関連遺伝子候補を検索する。新しい関連遺伝子を同定し、まったく新しい診断や治療法開発のきっかけをつくる。

3. 研究の方法

本研究では確かで有用なリスク遺伝子を同定するため、通常の患者ゲノム解析のみならず、複合的アプローチを用いた遺伝子探索、さらに各遺伝子の機能解析を進める。複合的アプローチは具体的には、発現解析、疾患モデル動物による候補遺伝子探索である。このように従来のアルツハイマー病遺伝子研究とは異なる戦略をとりながら創薬や診断につながる重要な遺伝子の同定を目指す。

4. 研究成果

■AD 兄弟発症例ゲノム収集を行った。兄弟アルツハイマー発症があるのは外来通院患者の約5%であることがわかった。当研究協力してくれている主治医による通院中の患者に対する同意の取得率は極めて高い（施設によればほぼ100%）が、担当医としての関係がない兄弟に対する採血は大変困難であった。高齢発症であるアルツハイマー病の場合、キーパーソンとなりうる両親はすでに死亡しており、兄弟間の交流も乏しい場合が少なくない。大学病院、認知症外来や病棟を持つ関連病院に加え、デイサービス事業所6か所、保健所からも協力が得られる体制を構築していった。平成18年度2組、平成19年度7組14人、平成20年7組16人、平成21年(12月現在)11組24人と徐々に収集人数は増加している。本研究期間の合計16組34人となった。新潟大学桑野班、東京大学辻班とともに、これら兄弟発症例のGWAS解析に着手している。

家族歴の特に濃いケースについてはPresenilinなど原因遺伝子のシークエンスを行っているが、これまでのところ変異は見つかっていない。

■AD モデル動物を用いたアミロイド病理修飾遺伝子の同定が進んでいる。12ヶ月間加齢させた背景遺伝子が異なるAPP TgマウスのADの中心病理である脳内A β 蓄積量をELISAで測定した。SJL系統由来の背景遺伝子が多いマウスに比べ、DBA系統由来の背景遺伝子が多いマウスはA β 蓄積量が有意に少なかった。例えばDBA由来遺伝子75%、B6由来遺伝子16%、SJL由来遺伝子9%のマウスはSJL84%、B616%のマウスに比べ、Triton分画のA β 40量は-82% ($p < 0.01$ Turkey-Kramer)、A β 42量は-68% ($p < 0.01$)であった。より不溶性であるGuHCl分画でも同様の結果がみられた。例えば背景遺伝子がDBA75% B616% SJL9%のマウスはSJL69% B631%のマウスに比べA β 40量は-85%、A β 42量は-68%であった ($p < 0.01$, Turkey-Kramer)。

A β 蓄積差の原因がA β の前駆蛋白であるAPPの発現差でないことを示すため、APPのmRNA発現量や蛋白量にマウス系統間で有意差は認められなかった。3種類の各純系マウス、アミロイド病理が高度なAPP Tg、軽度なAPP Tgと各グループごとにmRNAをプールしたサンプルを用い、ADと関連するという何らかの既知の報告がある約100の遺伝子について脳内のmRNA発現量をMicro Fluidic Cardsで定量した。各遺伝子のmRNA発現量とA β 蓄積量との関係を検討したが、マウス背景遺伝子によるA β 蓄積量の差を説明できる遺伝子はなかった。このことは未知の遺伝子(群)によりこれらマウスのAD病理が修飾されていることを示唆する。そこで、発現アレイを用いた網羅的遺伝子探索を行った。他の疾患ではF2マウスを対象としたQTL解析という研究が多く行われているが、そのほとんどはいくつ

かのゲノム領域が候補として挙がるだけで特定の遺伝子の塔でいまだには至っていない。発現アレイを用いると具体的な遺伝子レベルで結果を得ることができ、具体的な遺伝子の道程というゴールまで考えると有利であると判断した。また、最終的にヒトでの病態理解までもっていくにあたって、種が異なる動物のSNPの結果がどこまでtranslationできるかは不確定な面が大きい。SNPよりも発現パターンの方が種間で保存されていると思われ、発現解析の方が有利と考えた。発現解析にはIllumina Ref-8を40アレイ用いた。まずAPPがトランスジーンされていない純系マウス3系統(B6, SJL, DBA)について系統間で発現差がある遺伝子群(1694 probes FDR=0.05)をえた。次に背景遺伝子が混ざり合ったAPPトランスジェニックマウスの発現アレイを解析した。1694 probeのなかでA β 蓄積量と相関ある($r > 0.5$)ものを選ぶと194 probesに絞られた。さらに似た背景遺伝子を持つサブグループ内でもA β 蓄積量と相関($r > 0.5$)が保たれるものを絞り込むと5つのprobeが残った。このうち3つのprobeは同一の遺伝子を認識しており、この遺伝子Xを今後の最優先候補とした。

■匿名化された遺伝子データベースと複数の臨床データベースの統合作業を行った。統合されたデータベースを用いてまずは以下のような解析を行った。今後様々な切り口の解析にこのデータベースが用いられることになる。遅延再生に関連すると報告(Papassitiropoulos A Science 2006)されているKIBRA多型について各患者の神経心理データとの関係を調べた。ADのリスク効果は有とする報告となしとする報告とが合い混ざっている。我々のサンプルではADのリスク遺伝子とはなっていない。しかしながらRivermead Behavioral Memory Test (RBMT)の結果を解析するとAD患者であってもKIBRA多型が遅延再生に影響を与えていることを見出し、この関連は各種因子を補正しても残った。(投稿準備中)。同じサンプルでApoEはADのリスクであることが当然確認されたが、遅延再生の成績には関連が見られなかった。ApoEと違ってAD発症に関しKIBRAはcognitive reserveのような働きを持つ可能性が示唆された。

■Dynamin family proteinであるDNM1L, DNM1とDNM2遺伝子にリスク効果が認められた(論文16)。発現解析ではDNM2 mRNAがアルツハイマー病脳でも末梢血中でも低下していた。機能的にはDNM1がアミロイド β 蛋白の切断を変化させる(Fukumori A Biochemistry 2006)。Dynaminは形質膜においてクラスリン被膜小胞の切断にかかわる。DNM1/2 dominant negative細胞ではAPPの細胞内局在が変わりplasma membraneに局在するものが増加した。またDNM1/2 dominant negative細胞ではA β 40の分泌も上昇した。リスク多型ではDynaminの発現量が減少し、APPがendosomeからplasma membraneに局在が変わりA β 産生が増加するというメカニズムが想定された。このようにDNMについて遺伝子研究、発現解析、機能解析を組み合わせ新たなAD病態メカニズムを明らかにし論文発表した(論文11)。

■患者血清を用い、共同研究によりメタボロミクス解析でアルツハイマー病バイオマーカーplasmalogenを同定している。ブラインドで行った測定でもアルツハイマー病と健常高齢者の間で有意な差が確認された

(論文13)。弧発性アルツハイマー病の遺伝子研究の障害のひとつは診断のあいまいさや疾患の不均一さである。plasmalogenのようなバイオマーカーがこの問題を解決しうる。現在、発症前の診断マーカーとしての可能性を探るため、地域高齢者を対象とした検討を行っている。約200名の地域高齢者について1年間にわたる詳細な認知機能検査(ADAS-cogなども含む6か月毎に3回)、ゲノム、血漿、血清を得ている。Plasmalogenのキャラクターをさらに探っていく。

■北米のグループから報告された第11番染色体 SORL1 遺伝子は、われわれの日本人サンプルでも有意なリスク効果が再現された(Neurosci Lett 2009)。リスク多型は15%発現レベルが低くなっていると報告されているが、環境因子としてDHA摂取がSORL1の発現を上昇させることをAPPトランスジェニックマウスを用いて見出している。遺伝研究始まり治療予防法の開発への発展が期待される研究成果である。

■アルツハイマー病脳で発現差異が見られる遺伝子群を網羅的(オリゴキャップ法)方法で抽出した。候補リストの中でSpinocerebellar ataxia type 12の関連遺伝子でもあり脳におけるリン酸化の制御に重要な役割を持つPPP2R2B(protein phosphatase 2A regulatory subunit B protein)に注目した。:網羅的解析とは用いたのは別の脳サンプルにおけるPPP2R2Bの発現を測定しADでの発現上昇を再確認した。これらの遺伝子について関連領域のSNPsを別の多数のDNA検体で調べたところ、PPP2R2Bの3つのSNPsで遅発性アルツハイマー病と高齢健常対照群で有意差が見られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計69件)

- 1 Decrease of dynamin 2 levels in late-onset Alzheimer's disease alters Abeta metabolism. Kamagata E, Kudo T, Kimura R, Tanimukai H, Morihara T, Sadik MG, Kamino K, Takeda M. *Biochem Biophys Res Commun*. Feb 13;379(3):691-5, 2009 (査読有)
- 2 Dementia in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, Kitayama M, Watanabe Y, Adachi Y, Nakashima K. *Neuroepidemiology*. 32(2):101-106 2009 (査読有)
- 3 Genetic association analysis between TDP-43 polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population. Shibata N, Ohnuma T, Baba H, Arai H. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 28(4):325-9 2009 (査読有)
- 4 Association between polymorphisms of heme oxygenase 1 and 2 and Alzheimer's disease in a Japanese population. Shibata N, Ohnuma T, Baba H, Arai H. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 27(3):273-7 2009 (査読有)
- 5 Differential interaction and aggregation of 3-repeat and 4-repeat tau isoforms with 14-3-3zeta protein. Sadik G, Tanaka T, Kato K, Yanagi K, Kudo T, Takeda M. *Commun* 22;383(1):37-41, 2009. (査読有)
- 6 Involvement of puromycin-sensitive aminopeptidase in proteolysis of tau protein in cultured cells, and attenuated proteolysis of FTDP-17 mutant tau. Yanagi K, Tanaka T, Kato K, Sadik G, Morihara T, Kudo T, Takeda M. *Psychogeriatrics* in press 2009 (査読有)
- 7 Novel therapeutic strategies for neurodegenerative disease. Tanimukai H, Kudo T, Tanaka T, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Takeda M. *Psychogeriatrics*. 9:103-109 2009 (査読有)
- 8 Prevention of psychiatric illness in the elderly I -Path to Prevention of Dementia. Tanaka T, Kazui H, Sadik G, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Kudo K, Takeda M. *Psychogeriatrics* 9:111-115, 2009 (査読有)
- 9 Endogenous catecholamine enhances the dysfunction of unfolded protein response and alpha-synuclein oligomerization in PC12 cells overexpressing human alpha-synuclein. Ito S, Nakaso K, Imamura K, Takeshima T, Nakashima K. *Neurosci Res*. in press 2009 (査読有)
- 10 Validation of the Parkinson's disease sleep scale in Japanese patients: a comparison study using the Pittsburgh Sleep Quality Index, the Epworth Sleepiness Scale and Polysomnography. Uemura Y, Nomura T, Inoue Y, Yamawaki M, Yasui K, Nakashima K. *J Neurol Sci*. Dec 15;287(1-2):36-40 2009 (査読有)
- 11 Long-term prognosis of patients with large subcortical infarctions. Suto Y, Nakayasu H, Maeda M, Kusumi M, Kowa H, Awaki E, Saito J, Nakashima K. *ur Neurol*. 62(5):304-10 2009 (査読有)
- 12 Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy. Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, Nakashima K. *Eur J Neurol*. May;16(5):589-94 2009 (査読有)
- 13 Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. *Neuroepidemiology*. 32(4):263-9 2009 (査読有)
- 14 Neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies, Haruhiko Oda, Yasuji Yamamoto, and Kiyoshi Maeda. *PSYCHOGERIATRICS* 85-90 2009 (査読有)
- 15 Phosphorylation of tau at Ser214 mediates its interaction with 14-3-3 protein: implications for the mechanism of tau aggregation. Sadik G, Tanaka T, Kato K, Yamamori H, Nessa BN, Morihara T, Takeda M. *J Neurochem* 108(1):33-43 2009 (査読有)
- 16 Association Study of RGS2 Gene Polymorphisms with Panic Disorder in Japanese. Mouri K, Hishimoto A, Fukutake M, Shirakawa O, Nishiguchi N, Maeda K. *Kobe Journal of Medical Sciences* in press 2009 (査読有)
- 17 TPH2 is not a susceptibility gene for suicide in Japanese population. Mouri K, **Hishimoto A, Fukutake M, Shiroiwa K, Asano M, Nagasaki Y, Ueno Y, Shirakawa O, Nishiguchi N, Maeda K. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 33(8), 1546-1550 2009 (査読有)
- 18 Analysis of DNA variations in promoter region of HCNP gene with Alzheimer's disease. Okita K, Matsukawa N, Maki M, Nakazawa H, Katada E, Hattori M, Akatsu H, Borlongan CV, Ojika K. *Biochem Biophys Res Commun*. Feb 6;379(2):272-6. 2009 (査読有)

- 19 Association between quality of life of demented patients and professional knowledge of care workers. Kazui H, Harada K, Eguchi YS, Tokunaga H, Endo H, Takeda M. *J Geriatr Psychiatry Neurol* Mar;21(1):72-8 2008 (査読有)
- 20 Hemispatial visual defect in Alzheimer's disease. Oda H, Ohkawa S, Maeda K *NEUROCASE* 14(2):141-146 2008 (査読有)
- 21 The neuropsychological profile in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease, H Oda, Y Yamamoto, K Maeda *Int J Geriatr Psychiatry* 23:1-7 2008 (査読有)
- 22 A molecular chaperone inducer protects neurons from ER stress. Kudo T, Kanemoto S, Hara H, Morimoto N, Morihara T, Kimura R, Tabira T, Imaizumi K, Takeda M. *Cell Death Differ*. Feb;15(2):364-75 2008 (査読有)
- 23 Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-ε4 carriers Aidaraliev N, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Kida T et al *J Hum Genet* 53(4):296-302 2008 (査読有)
- 24 Sugar chains of cerebrospinal fluid transferrin as a new biological marker of Alzheimer's disease. Taniguchi, M., Okayama, Y., Hashimoto, Y., Kitaura, M., Jimbo, D., Wakutani, Y., Wada-Isoe, K., Nakashima, K., Akatsu, H., Furukawa, K., Arai, H., and Urakami, K. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 26(2):117-22 2008 (査読有)
- 25 A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with completed suicides Akitoyo Hishimoto, Huxing Cui, Kentarou Mouri, Hideyuki Nushida, Yasuhiro Ueno, Kiyoshi Maeda, Osamu Shirakawa *J Neural Transmission* 115:531-536 2008 (査読有)
- 26 Association of RGS2 Gene Polymorphisms with Suicide and Increased RGS2 Immunoreactivity in the Postmortem Brain of Suicide Victims Huxing Cui, Naoki Nishiguchi, Elene Ivleva, Masaya Yanagi, Masaaki Fukutake, H Nushida, Y Ueno, Noboru Kitamura, Kiyoshi Maeda, Osamu Shirakawa *Neuropsychopharmacology* 33(7):1537-1544 2008 (査読有)
- 27 Expression of Kruppel-like factor 5 gene in human brain and association of the gene with the susceptibility to schizophrenia. Masaya Yanagi, Takeshi Hashimoto, Noboru Kitamura, Masaaki Fukutake, Osamu Komure, Naoki Nishiguchi, Toshio Kawamata, Kiyoshi Maeda, Osamu Shirakawa *Schizophr Res*, 100:291-301 2008 (査読有)
- 28 of alpha2A-adrenergic receptor gene polymorphism with susceptibility to suicide in Japanese females. Fukutake M, Hishimoto A, Nishiguchi N, Nushida H, Ueno Y, Shirakawa O, Maeda K. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1;32(6):1428-33 2008 (査読有)
- 29 Event-related synchronization of alpha activity in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: an MEG study combining beamformer and group comparison. Kurimoto R, Ishii R, Canuet L, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Yoshida T, Kazui H, Yoshimine T, Takeda M. *Neurosci Lett*. 3;443(2):86-9 2008 (査読有)
- 30 Regulation of Notch signaling by dynamic changes in the precision of S3 cleavage of Notch-1 Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Ikuta A, Fukumori A, Matsumoto N, Ishizuka-Katsura Y, Nakayama T, Itoh N, Jiang J et al *Mol Cell Biol* Jan;28(1):165-76 2008 (査読有)
- 31 Association of visual hallucinations with reduction of MIBG cardiac uptake in Parkinson's disease. Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, Nakashima K. *J Neurol Sci* Jan 15;264(1-2):22-6 2008 (査読有)
- 32 Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, Kito Y, Kimura N, Tokunaga H, Ogino A, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25(1):37-45 2008 (査読有)
- 33 Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, Rock CL, Pruitt MA, Yang F, Hudspeth B, Hu S, Faull KF, Teter B, Cole GM, Frautschy SA. *J Pharmacol Exp Ther* 326(1):196-208 2008 (査読有)
- 34 Possible association between SORL1 and Alzheimer disease? Reanalysing the data of Shibata et al. Lee JH, Shibata N, Cheng R, Mayeux R. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 26(5):482 2008 (査読有)
- 35 Genetic association between SORL1 polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population. Shibata N, Ohnuma T, Baba H, Higashi S, Nishioka K, Arai H. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26(2):161-4 2008 (査読有)
- 36 Processes of beta-amyloid and intracellular cytoplasmic domain generation by presenilin/gamma-secretase. Tagami S, Okochi M, Fukumori A, Jiang J, Yanagida K, Nakayama T, Morihara T, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. *Neurodegener Dis* 5(3-4):160-2 2008 (査読有)
- 37 Identification of homozygous deletions of the tumor suppression gene FAT in oral cancer using CGH-array Nakaya K., Yamagata, HD., Arita, N., Nakashiro, K-I., Nose, M., Miki, T., Hamakawa, H. *Oncogene*. Aug 9;26(36):5300-8 2007 (査読有)
- 38 The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, Hashimoto R, Tanaka T, Kudo T, Yamagata H, et al *Hum Mol Genet*. Jan 1;16(1):15-23 2007 (査読有)
- 39 Clinical evaluation of Parkinson's disease dementia: association with aging and visual hallucination. Kitayama M, Wada-Isoe K, Nakaso K, Irizawa Y, Nakashima K. *Acta Neurol Scand*. 116(3):190-5 2007 (査読有)
- 40 The Tottori (D7N) and English (H6R) familial Alzheimer disease mutations accelerate Abeta fibril formation without increasing protofibril formation. Hori Y, Hashimoto T, Wakutani Y, Urakami K, Nakashima K, Condrón MM, Tsubuki S, Saido TC, Teplow DB, Iwatsubo

- T J Biol Chem. 282(7):4916-23 2007 (査読有)
- 41 n-Specific Expression of the TAF1 Gene Is Associated with X-Linked Dystonia-Parkinsonism. Makino S, Kaji R, Ando S, Tomizawa M, Yasuno K, Goto S, Matsumoto S, Tabuena MD, Maranon E, Dantes M et al. *Am J Hum Genet.* Mar;80(3):393-406 2007 (査読有)
- 42 Expression of alpha-synuclein, a presynaptic protein implicated in Parkinson's disease, in erythropoietic lineage. Nakai M, Fujita M, Waragai M, Sugama S, Wei J, Akatsu H, Ohtaka-Maruyama C, Okado H, Hashimoto M. *Biochem Biophys Res Commun.* 22;358(1):104-10 2007 (査読有)
- 43 Genetic association between Notch4 polymorphisms and Alzheimer's disease in the Japanese population. Shibata N, Ohnuma T, Higashi S, Higashi M, Usui C, Ohkubo T, Watanabe T, Kawashima R, Kitajima A, Ueki A et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 62(4):350-1 2007 (査読有)
- 44 nepezil in the treatment of musical hallucinations. Ukai S, Yamamoto M, Tanaka M, Shinosaki K, Takeda M. *Psychiatry Clin Neurosci* 61(2):190-2 2007 (査読有)
- 45 Diagnostic markers for diagnosing dementia with Lewy bodies: CSF and MIBG cardiac scintigraphy study. Wada-Isoe K*, Kitayama M, Nakaso K, Nakashima K. *J Neurol Sci.* 260(1-2):33-7 2007 (査読有)
- 46 Serum proteomic profiling of dementia with Lewy bodies: diagnostic potential of SELDI-TOF MS analysis. Wada-Isoe K, Michio K, Imamura K, Nakaso K, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. *J Neural Transm.* Dec;114(12):1579-83 2007 (査読有)
- 47 Peripheral ethanolamine plasmalogen deficiency: a logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia. Goodenow DB, Cook LL, Liu J, Lu Y, Jayasinghe DA, Ahiahonu PW, Heath D, Yamazaki Y, Flax J, Krenitsky KF et al. *J Lipid Res* Nov;48(11):2485-98 2007 (査読有)
- 48 Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid increases SorLA/LR11, a sorting protein with reduced expression in sporadic Alzheimer's disease (AD): relevance to AD prevention. Ma QL, Teter B, Ubeda OJ, Morihara T, Dhoot D, Nyby MD, Tuck ML, Frautschy SA, Cole GM. *Neurosci* Dec 26;27(52):14299-307 2007 (査読有)
- 49 A novel alternative splice variant of nicastrin and its implication in Alzheimer disease Mitsuda N, Yamagata HD, Zhong W, Akatsu H, Uekawa N, Kamino K, Taguchi K, Yamamoto T, Maruyama M, Kosaka K, et al. *Life Sciences* 78 (21), 2444-2448 2006 (査読有)
- 50 Albumin gene encoding FFA and beta amyloid transporter is a risk gene for Alzheimer disease. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Akatsu H, Uema T, Kobayashi T, Hattori H, Nuripa A, Nessa B, Kudo T, et al. *Psychiat Clin Neurosci* 60, S34-S39 2006 (査読有)
- 51 Variation in the BDNF gene in autopsy-confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in Japan Akatsu H, Yamagata HD, Kawamata J, Kamino K, Takeda M, Yamamoto T, Miki T, Tooyama T, Shimohama S, Kosaka K. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(3), 216-222 2006 (査読有)
- 52 Toll-like receptor 3 mediated hyperphosphorylation of tau in human SH-SY5Y neuroblastoma cells Nessa B.N., Tanaka T, Kamino K, Sadik G., Ansar, A.B., Kimura R., Tani H., Okochi M., Morihara T., Tagami S., et al. *Psychiat Clin Neurosci* 60, S27-S33 2006 (査読有)
- 53 Presenilin-dependent gamma-secretase on plasma membrane and endosomes is functionally distinct. Fukumori A, Okochi M, Tagami S, Jiang J, Itoh N, Nakayama T, Yanagida K, Ishizuka-Katsura Y, Morihara T, Kamino K et al. *Biochemistry* 45(15), 4907-4914 2006 (査読有)
- 54 Neurobiological studies of dementia—biological markers and neuroprotective strategies for Alzheimer disease. Tanaka T, Isoe-Wada K, Yamamori H, Kato K, Nessa BN, Sadik GM, Takeda M. *Acta Neurol Taiwan* 15(1): 68-71 2006 (査読有)
- 55 The heterogeneity and natural history of mild cognitive impairment. Frisoni GB, Geroldi C, Binetti G, Zanetti O. *Jan;62(1):163* 2005 (査読有)
- 56 Evaluation of a computerized test system to screen for mild cognitive impairment. Inoue M, Nakashima K et al. *psychogeriatrics* 5:36-41 2005 (査読有)
- 57 Alpha-synuclein-positive structures induced in leupeptin-infused rats. Nakajima T, Takauchi S, Ohara K, Kokai M, Nishii R, Maeda S, Takanaga A, Tanaka T, Takeda M, Seki M, Morita Y. *Brain Res.* Apr 8;1040(1-2):73-80. 2005 (査読有)
- 58 Lib, transcriptionally induced in senile plaque-associated astrocytes, promotes glial migration through extracellular matrix. Satoh K, Hata M, Shimizu T, Yokota H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamada T. *Biochem Biophys Res Commun.* Sep 23;335(2):631-6 2005 (査読有)
- 59 Genetic association between matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-3 polymorphisms and Japanese sporadic Alzheimer's disease. Shibata N, Ohnuma T, Higashi S, Usui C, Ohkubo T, Kitajima A, Ueki A, Nagao M, Arai H. *Neurobiol Aging.* 26(7):1011-4 2005 (査読有)
- 60 Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and Alzheimer's disease. Matsushita S, Arai H, Matsui T, Yuzuriha T, Urakami K, Masaki T, Higuchi S. *J Neural Transm.* May;112(5):703-11 2005 (査読有)
- 61 Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K. *Neurosci Lett.* Feb 10;374(2):129-31 2005 (査読有)
- 62 Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Hamaguchi T,

- Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. *Neurology*. Feb 22;64(4):643-8 2005 (査読有)
- 63 Risk of falls in Alzheimer's disease: a prospective study. Horikawa E, Matsui T, Arai H, Seki T, Iwasaki K, Sasaki H. *Intern Med*. Jul;44(7):717-21 2005 (査読有)
- 64 Identification of hippocampus-related candidate genes for Alzheimer's disease. Taguchi K, Yamagata H, Zhong W, Kamino K, Akatsu H, Hata R, Yamamoto T, Kosaka K, Takeda M, Kondo I, Miki T. *Ann Neurol* 57(4):585-8 2005 (査読有)
- 65 Promoter polymorphism in fibroblast growth factor 1 gene increases risk of definite Alzheimer's disease. Yamagata H, Chen Y, Akatsu H, Kamino K, Ito J, Yokoyama S, Yamamoto T, Kosaka K, Miki T, Kondo I. *Biochem Biophys Res Commun* 321: 320-3 2004 (査読有)
- 66 C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene affects plasma homocysteine level and is a genetic factor of late-onset Alzheimer's disease. Kida T, Kamino K, Yamamoto M, Kanayama D, Tanaka T, kudo T, Takeda M. *PSYCHOGERIATRICS* 4: 4-10 2004 (査読有)
- 67 TAFI polymorphisms at amino acids 147 and 325 are not risk factors for cerebral infarction. Akatsu H, Yamagata H, Chen Y, Miki T, Kamino K, Takeda M, Campbell W, Kondo I, Kosaka K, Yamamoto T, Okada H. *British J Haematology* 127: 440-447 2004 (査読有)
- 68 Pathological entity of dementia with Lewy bodies and its differentiation from Alzheimer's disease. Marui W, Iseki E, Kato M, Akatsu H, Kosaka K. *Acta Neuropathol*. 108(2):121-8 2004 (査読有)
- 69 Increased incidence of dementia with Lewy bodies in patients carrying the e4-allele of apolipoprotein E. Akatsu H, Kamino K, Yamagata H, Isojima D, Kondo I, Yamamoto T, Kida T, Takeda M, Miki T, Kosaka K. *PSYCHOGERIATRICS* 4: 23-32 2004 (査読有)

[学会発表] (主要3件 その他多数)

- 2009 International Meeting of the International Psychogeriatric Association
Symposist
"Genetic Study on Alzheimer Disease"
Rio de Janeiro, Brazil, 4-7 May 2009
- ICAD 2008
"Drastic Impact on Abeta Accumulation in APP Tg Mice By Genetic Background."
MORIHARA T, YOKOKOJI M, HAYASHI N, NOSHI E, MORI K, TAGAMI S, KUDO T, KAMINO K, TAKEDA M
Chicago USA 2008 7/26-31
- 神経化学学会 2008
"Risk Genes for Dementia"
シンポジスト
富山 2008年9月11日~13日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 雅俊 (Takeda Masatoshi)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 00179649

(2) 研究分担者

森原 剛史 (Moriyama Takeshi)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 90403196
田中 稔久 (Tanaka Toshihisa)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 10294068
赤津 裕康 (Akatsu Hiroyasu)
医療法人さわらび会福祉村病院・長寿医学研究所・
副所長
研究者番号: 00399734

前田 潔 (Maeda Kiyoshi)
神戸大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 80116251

新井 平伊 (Arai Heii)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号: 50167988

中島 健二 (Nakajima Kenji)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号: 70144673

山縣 英久 (Yamagata Hidehisa)
愛媛大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 00304618

田口 敬子 (Taguchi Keiko)
愛媛大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 20457378

(3) 連携研究者

柴田 展人 (Shibata Nobuto)
順天堂大学・医学部・講師
研究者番号: 50365615

山本 泰司 (Yamamoto Yasuji)
神戸大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 00324921

和田 健二 (Wada Kenji)・講師
愛媛大学・医学系研究科
研究者番号: 60346351

紙野 晃人 (Kamino Koujin)
大阪大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 40307955

木村 亮 (Kimura Ryo)
大阪大学・大学院医学系研究科・大学院生
研究者番号: なし

林 紀行 (Hayashi Noriyuki)
大阪大学・医学系研究科・大学院生
研究者番号: なし

横小路 美貴子 (Yokokoji Mikiko)
大阪大学・医学系研究科・大学院生
研究者番号: なし