

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07385

研究課題名(和文) 優性遺伝性アルツハイマー病弘前家系におけるバイオマーカーの研究

研究課題名(英文) Study of Hirosaki Family with dominantly inherited Alzheimer's disease

研究代表者

東海林 幹夫 (Shoji, Mikio)

群馬大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60171021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：優性遺伝性アルツハイマー病弘前家系と弘前大学コホートの協力の下に、アルツハイマー病の自然経過を明らかにした。脳脊髄液および血漿バイオマーカー測定の開発と臨床的な有用性の検討を行った。これには、Abeta38, Abeta40, Abeta42, Abeta43, total tau, リン酸化tau (p181, p217), シヌクレイン, Neurofilament light chain等の微量測定系を開発し、臨床的な有用性を明らかにした。APOE 4遺伝子型と血液Abeta42, 認知機能, 年齢との相関を明らかにした。アミロイドやタウ蓄積とライフスタイル, 微小出血, mRNA等との相関を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、遺伝性および孤発例アルツハイマー病の自然経過が明らかにされ、臨床応用に有用なバイオマーカーの基礎的検討と臨床的有用性が示された。今後のAlzheimer病の研究と根本的治療薬開発に大きな貢献をもたらすものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Natural course of Alzheimer's disease (AD) of inherited AD Hirosaki families and sporadic Hirosaki cohort was clarified. Clinical Usefulness of CSF and plasma biomarkers were invented and verified. These CSF and plasma biomarkers were Abeta38, Abeta40, Abeta42, Abeta43, total tau, p181tau, p217tau, alpha-synuclein and neurofilament light chain. All these biomarkers were useful for prediction and diagnosis of preclinical AD stages. Association among APOE genotypes, age and Abeta42, amyloid/tau accumulation and cognitive life state, cognitive disturbance and microbleeds, AD pathology and mRNA were clarified. These results could contribute and facilitate to development of global cohort study and intervention study by novel disease-modifying drugs.

研究分野：神経内科学

キーワード：常染色体優性遺伝性アルツハイマー病 バイオマーカー 脳脊髄液 血液 Abeta リン酸化タウ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

長寿は今日の世代が享受できる大きな恩恵である。私たちの子孫の平均寿命は大幅に伸び、100歳以上の人生を生きるようになる。この寿命革命は先進国ばかりではなく、急速に高齢化が進むアジアや他の新興国でも同様である。最も先端とされる日本での寿命革命は人口の高齢化による認知症の爆発的増加を意味している。認知症患者は既に700万人を突破し、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)を合わせると、65歳以上人口の30%を占め、国際的にもこの頻度は同様である。従って、認知症は現在から将来にわたって最も深刻な世界的な最重要課題である。

原因の多くはAlzheimer病(AD)である。A β と優性遺伝性アルツハイマー病(Dominantly inherited Alzheimer's Disease: DIAD)の原因遺伝子の発見に始まるこの30年間の研究の進歩は、まず、A β 42の産生や凝集が亢進して脳にアミロイドとして蓄積し(A β amyloidosis)、引き続き神経細胞内のリン酸化タウの凝集による神経原線維変化(Tauopathy)を誘発し、最終的にミクログリアの活性化やグリオシスを伴う脳の炎症や、シナプス・神経細胞の減少を起こしてMCIから認知症へと進展する機序を明らかにした(A β /タウカスケード仮説)。脳脊髄液(CSF)A β 42やタウ、リン酸化タウやアミロイド/タウPETなどのバイオマーカーも開発され、AD脳病理の進展を密接に反映する事も明らかにされた。

従って、現在のAD研究はこの進歩を基盤に、A β /タウカスケードを解除する病態修飾薬をどのように、如何に早く臨床開発できるかに焦点が集まっている。この問題の克服のために2つの重要課題の解明が必要である。1つは、A β アミロイドシスやtauopathyをバイオマーカーの変化のレベルで解除できる薬剤の検証であり、2つめは均一なADの発症と予後を示す介入検証が確実に可能な対象群の絞り込みで、preclinical、MCI、AD dementiaのどの段階でどのように介入すべきかの解明である。課題1に関してはA β oligomerに対するモノクローナル抗体Aducanumabが世界で初めてMCIからmild ADを対象とした臨床試験においてアミロイドPETで脳アミロイド蓄積を減少させ、認知機能を改善することが明らかとなり、本年、6月に米国食品医薬局によって臨床使用が承認された。課題2に関しては、現在、アミロイドPET陽性者に限定した検討(Anti-amyloid treatment of asymptomatic Alzheimer's: A4)やDIADを対象としたグローバル臨床試験の必要性が指摘され、現実には開始されている(DIAN-trial unit; Bateman, 2013)。このうち、DIAN研究とはDominantly Inherited Alzheimer Networkの略称で、DIAD発症者および未発症者の経過観察研究で、2008年から米国を中心に開始された。40~50歳代に発症する若年性ADを遺伝するこれらの家系では、親の発症時期と同じ年齢で発症し同じ予後を経過することから、極めて均一な進行過程と発症以前の状態から変化を検査できる。2012年に公開された研究結果では、CDR、MMSE、論理記憶などの認知機能は親の発症年齢の15-10年前から低下し、海馬容積、楔前部の糖代謝は10年ほど前から低下、脳アミロイドは実に発症25年前から蓄積し、この変化はCSF A β 42の低下として最初に反映されることが明らかにされ、従来、剖検脳やADNI研究で予想されていたADの自然経過が証明され(Bateman, New Eng J Med 2012)、さらに有用なバイオマーカーの開発と検証、臨床応用が目指されている。研究代表者はDIAN-Japan臨床コアリーダーとして、本邦の各施設とともに2014年から参加している。

従って、現在のAD研究の最も核心的な研究課題は続々と開発されるバイオマーカーや病態修飾薬の効果をDIADのグローバルな組織的協力によって確実に検証することであり、本研究の目的は本邦からこのようなグローバル研究と同時に発信を行う事である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまで弘前大学医学部附属病院神経内科が明らかにしてきた国内最大の PSEN1 H163R 家系に加えて、Hirosaki-2, Hirosaki-3, Hirosaki-4 の DIAD 4 家系、約 200 人の協力を得て、以下の二つの課題を遂行する。

1) DIAD 研究における認知機能検査や診断の詳細なプロトコールに準じて、家系解析、発症年齢と進行・予後の検証、画像変化、認知機能の推移の自然経過を明らかにする。又、DIAD-Japan 研究と同時に、協力者の遺伝カウンセリングと遺伝学的解析を本邦のガイドラインに準拠した取り組みを行う。

2) これまでに確立した CSF Aβ40/42、総/リン酸化 tau の測定に加えて、当施設で行っている CSF/血漿 α-synuclein などを追加し、新たな神経障害のマーカーとして CSF/血漿 Neurofilament light protein、AD のより高感度/特異なバイオマーカーとしてのリン酸化タウ、LC-MS/MS による Aβ38、Aβ40、Aβ42、Aβ43 の定量、さらに、血漿リン酸化タウを用いて測定する事により、従来から格段に優れた AD の脳病理変を直接反映するバイオマーカーを確立する。

3. 研究の方法

1) これまでに弘前 DIAD 家族集会を繰り返してきた実績のもとに、それぞれの家系に本研究の参加の同意をいただき、遺伝学的解析、遺伝カウンセリング、神経学的診察と神経心理学的検査を行う。MRI、SPECT などの画像診断と要望があればアミロイド PET を追加する。書面による同意のもとに CSF を採取し、全例で血液の採取を行い、血漿分離と保存を行う。対象として、弘前大学神経内科にて同様に同意をいただき、遺伝学的解析、神経学的診察と神経心理学的検査、画像診断を行い診断した孤発例の MCI、認知症の方の CSF と血漿を解析した。

2) LC-MS/MS では標準物質と内標準物質は安定同位体標識されたアミロイド β を用い島津 30ADLC システム Nexera X2(島津製作所)、質量分析計は Qtrap5500 もしくは Qtrap6500(Sciex) を使用し、SF(100~200μL)に内標準溶液を加えた後、固相抽出法もしくは溶媒抽出法により前処理を行って Aβ38~Aβ43 を測定する。IBL 社製リン酸化 P181 タウモノクローナル抗体を用いた超高感度血漿リン酸化タウ ELISA システムを標準化し、測定を行う。

既に標準化した各社各種 ELISA によって、Aβ やタウ各分子種類の測定を行い、新たな神経障害を反映するバイオマーカーの開発を行う。測定結果を評価し、保因者、非保因者および臨床段階に分けて統計処理を行い、それぞれのバイオマーカーの有用性を検証する。結果を医学雑誌に発表するとともに、世界的に発信を行う。

4. 研究成果

1) 弘前 DIAD 家系解析：Hirosaki-1 家系は本邦から最初に報告された DIAD で (Mitsunaga et al. Lancet 1994)、江戸時代末期から始まる 7 代 260 人で構成される本邦最大の家系で、PSEN1 H163R 変異を有している。これまでに、約 40 例の発症があり、平均発症年齢は 48 歳で予後は 10 年である。このうち、preclinical AD の 2 例、MCI の 1 例と AD dementia の 1 例が既に DIAD-Japan に参加し、本研究にも参加した。Hirosaki-2 家系は 45 歳発症の DIAD で PSEN1 H163R 変異を確認されているが、Hirosaki-1 家系と繋がり不明である。Hirosaki-3 家系は小さな家族であり、PSEN1 Gly335Arg 変異を有し、40 歳代に統合失調症で発症している。Hirosaki-4 は PSEN1 の新規遺伝子変異(HisArg41-42ins)を有する家系である。これらの家系解析の詳細は、第 37 回日本認知症学会学術集会招待講演(札幌, 2018)、第 33 回日本老年精神医学会招待講演(郡山, 2018)、第 38 回日本認知症学会学術集会招待講演(東京, 2019)、The 8th internal Symposium of Gunma University Institute Initiative for advanced research (GIAR) 招待講演(前橋, 2020)において発表した。

- 2) 弘前家系を含む DIAD 187 例の CSF と 405 例の血漿で新たな脳機能障害のバイオマーカーである Neurofilament light chain (NfL) を測定し, DIAD では認知機能障害の出現以前から上昇することを明らかにした. 経時的検討では, MCI 発症の 6.8 年前から CSF と血漿で上昇しており, 大脳皮質の萎縮と認知機能低下と相関した. 以上より, CSF や血漿の NfL 値は, AD 発症予測のバイオマーカーとして有用であることを明らかにした (Preische O, et al. Nature Medicine 2019).
- 3) 弘前家系 DIAD, 孤発例 AD を含む 213 例の CSF と 183 例の血漿で Aβ40, Aβ42, トータルタウ, リン酸化 P181 タウ, と α シヌクレインを測定した. CSF/plasma 比は Aβ40 と Aβ42 で 25:1, Aβ40/42 比は CSF と plasma で 10:1, CSF のトータルタウ/P181 タウ比は 6:1, α-synuclein の CSF/plasma 比は 1:65 と, 他のバイオマーカーとは逆転していた. 有意な Aβ42 の減少と Aβ40/42 比の上昇が AD Dementia と MCI の CSF で特異的に認められた. トータルタウは AD dementia/MCI, encephalopathy, multiple system atrophy で上昇し, P181 タウは AD dementia/MCI で特異的に上昇していた. Aβ40/42 比と p181 タウの変化が AD Dementia と MCI における AD pathology の特異的バイオマーカーであり, 他の認知症との鑑別に有用であった (Seino Y, et al. J Alzheimer Dis, 2019).
- 4) 弘前家系 DIAD, 孤発例 AD と弘前大学神経内科による岩木健康プロジェクト検診に参加者した 1,019 名の血液 Aβ40, Aβ42, APOE 遺伝子型, 血液生化学的検査値, 認知機能, 生活習慣との関連を検討した. 血液 Aβ40, Aβ42 値と Aβ40/Aβ42 比は加齢と共に有意に増加し, 血液 Aβ42 値上昇は APOEε4 を有すると抑制され, Aβ40 値は腎機能と相関することを示した. さらに, 血液 Aβ42 値および Aβ40/42 比は認知機能障害と相関していた. 従って, 年齢と APOEε4 は血液 Aβ42 値および Aβ40/42 比を制御する決定因子であることを明らかにした (Nakamura T, et al. Ann Clin Trans Neurol 2018).
- 5) 弘前家系 DIAD, 孤発例 AD の 232 例でアミロイド PET, タウ PET による脳のアルツハイマー病病理と性格, 神経心理学所見, 知的ライフスタイルとの関連を検討した. 遺伝性 AD および孤発性 AD の前臨床期で, これらの性格, 神経心理学所見, 知的ライフスタイルと PET 所見は良く相関しており, AD 病理所見とこれらの知的機能は相関することが明らかにされた (Binette AP, et al. Biological Psychiatry 2020).
- 6) 弘前家系 DIAD を含む 72 例で, トータルタウ, リン酸化 p181 タウの新たな ELISA を開発した. これまで, 世界的に使用されていた測定系では, 血液混入による測定誤差が有り, 各種神経疾患による変動も明らかにされていないため, 基礎的検討を行い, 鑑別診断に有用なキットを開発した. 今後, タウ血液測定系の開発を一段と促進するものと思われた (kawarabayashi T, et al. Neurosci Lett 2020).
- 7) 青森県深浦町コホート 272 例で新たに開発したタブレット型コンピュータによる認知機能検査 CogEvo の有効性を検証した. 通常使用されている簡易認知機能検査ミニメンタルテスト (MMSE) 結果と有意に相関し, 特に, MMSE は 30 点満点の天井効果を持つため, 従来, 評価できなかった年齢依存性の認知機能低下を検出できることを明らかにした. MCI 以前の前臨床期における認知機能の変動を評価できるツールとしてのエビデンスを明らかにした. 今後のグローバルコホート研究や病態修飾薬の評価ツールとして有用である (Ichii S, et al. Geriatrics Gerontol Int 2019).
- 8) 弘前家系をふくむグローバル DIAD 370 例 (遺伝子変異キャリアー 229 例とノンキャリアー 141 例) のバイオマーカーの変化を認知機能検査や PET 画像と共に検討した. 特に, タウと関連した病理変化を解明するために, 発症前後の DIAD の脳脊髄液 (CSF) に出現するリン酸化部位の異なるタウの増加変動を経時的に検討した. リン酸化タウのうち, 217 部位 (p217 タウ) と 181 部

位(p181 タウ)のリン酸化したタウの上昇が, A β アミロイド蓄積の5年後の早期から上昇を開始し, トータルタウと205部位のリン酸化したタウ(p205 タウ)は遅れて上昇することを明らかにした. 統計的にはDIADのMCI出現発症の25年前からA β アミロイド蓄積が開始し, 21年前からp217 タウ, 19年前からp181 タウ, 17年前からトータルタウ, 13年前からp205 タウが上昇し, タウPETはMCI発症時から画像化できることが明らかとなった. このことは, アルツハイマー病が実にアミロイド蓄積開始から25年かけて, MCIを発症, その後3-5年で認知症を発症し, 以後10年間進行しておて最終段階に至る全経過約40年の病気であることを意味している. この発見は, アルツハイマー病における認知機能障害は何時発症するかを遙か以前から予測可能とし, また, 介入のための強力なバイオマーカーを提供する発見であり, アルツハイマー病研究の新しい時代を開く大きなブレイクスルーと考えられる (Barthelemy NR, et al. Nature Medicine 2020; Shoji M. Adv Exp Med Biol 2019).

9) 大脳頭頂葉皮質のcircular RNA発現を定量すると, ADの診断, 臨床的認知症重症度, アルツハイマー病の脳病理ステージと相関しており, 特に, DIADで調べるとMCI以前の臨床から変化していることを明らかにした (Dube U, et al. Nature Neurosci 2019).

10) 新たに質量分析計(LC-MS/MS)による脳脊髄液(CSF) A β 38, A β 40, A β 42, A β 43を測定可能な測定系を開発した. 120例の検討では, 正常群ではA β 38は666 \pm 249 pmol/L, A β 40は2199 \pm 725 pmol/L, A β 42は153.7 \pm 79.7 pmol/L, A β 43は9.78 \pm 4.58 pmol/Lで, それぞれの比率は68:225:16:1であった. ADではMCI段階からA β 42, A β 43が特異的に低下しており, γ -Secretase activityが亢進してA β 1-43からA β 1-40へ, A β 1-42からA β 1-38への代謝が促進している機序が考えられた. DIADではMCI発症の早期から測定可能であり, これらの測定系もアルツハイマー病における認知機能障害の発症以前から予測し, 介入するためのバイオマーカーをと考えられる (Seino Y, et al. J Alzheimer Dis 2021).

11) 弘前家系をふくむDIAD511例(遺伝子変異キャリアー310例とノンキャリアー201例)において, 経時的にMRIを用いて大脳の微小出血の出現について検討した. このうち, キャリアーの8%が大脳のA β アミロイドアンギオパチーによる微小出血を起こしており, APOE ϵ 4の関与は無く, MCI発症時期から年率8.95%の割合で急激に増加することを示した (Joseph-Mathurin N, et al. Neurology 2021).

以上, 本研究による主な成果のうち論文で発表された11の成果について報告した. 研究に参加協力いただいた方々, 弘前大学, 群馬大学および老年病研究所附属病院, DIAN-Japan 研究グループ, ワシントン大学を主体としたグローバルDIAN研究グループの共同研究に感謝します. 又, ご支援していただいた弘前大学, 群馬大学, 老年病研究所附属病院, 弘前市, 青森県および日本学術振興会に深謝致します.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Joseph-Mathurin Nelly, Wang Guoqiao, Kantarci Kejal, Shoji Mikio, et al., on behalf of the Dominantly Inherited Alzheimer Network	4. 巻 96
2. 論文標題 Longitudinal Accumulation of Cerebral Microhemorrhages in Dominantly Inherited Alzheimer Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1632 ~ e1645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000011542	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Seino Yusuke, Nakamura Takumi, Harada Tomoo, Nakahata Naoko, Kawarabayashi Takeshi, Ueda Tetsuya, Takatama Masamitsu, Shoji Mikio	4. 巻 79
2. 論文標題 Quantitative Measurement of Cerebrospinal Fluid Amyloid- Species by Mass Spectrometry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 573 ~ 584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-200987	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura T, Kon T, Kawarabayashi T, Wakabayashi K, Ikeda Y, Shoji M.	4. 巻 412
2. 論文標題 An autopsy case of primary lateral sclerosis with Alzheimer's disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 116792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116792.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Pichet Binette A, Vachon-Preseau E, Morris J, Bateman R, Benzinger T, Collins DL, Poirier J, Breitner JCS, Villeneuve S; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN); PREVENT-AD Research Group.	4. 巻 S0006-3223(20)
2. 論文標題 Amyloid and Tau Pathology Associations With Personality Traits, Neuropsychiatric Symptoms, and Cognitive Lifestyle in the Preclinical Phases of Sporadic and Autosomal Dominant Alzheimer's Disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 30058-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2020.01.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Barthelemy NR, Goate AM, Morris JC, Ikeuchi T, Mori H, Shimada H, Shoji M, Suzuki K, Graff-Radford NR, Salloway S, Masters CL, O'Connor A, Fox NC, Levin J, Jucker M, Gabelle A, Lehmann S, Sato C, Bateman RJ, McDade E; Dominantly Inherited Alzheimer Network ,at al.	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Med.	6. 最初と最後の頁 398-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-020-0781-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shoji M	4. 巻 1184
2. 論文標題 Cerebrospinal Fluid and Plasma Tau as a Biomarker for Brain Tauopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 393-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-32-9358-8_29.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawarabayashi T, Nakamura T, Miyashita K, Fukamachi I, Seino Y, Shoji M.	4. 巻 722
2. 論文標題 Novel ELISAs to measure total and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 134826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.134826.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishizawa M, Onodera O, Hirakawa A, Shimizu Y, Yamada M; Rovatirelin Study Group.	4. 巻 91(3)
2. 論文標題 Effect of rovatirelin in patients with cerebellar ataxia: two randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trials.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 254-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2019-322168.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ichii S, Nakamura T, Kawarabayashi T, Takatama M, Ohgami T, Ihara K, Shoji M.	4. 巻 20(3)
2. 論文標題 CogEvo, a cognitive function balancer, is a sensitive and easy psychiatric test battery for age-related cognitive decline.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	6. 最初と最後の頁 248-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13847.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe K, Shang J, Shi X, Yamashita T, Hishikawa N, Takemoto M, Morihara R, Nakano Y, Ohta Y, Deguchi K, Ikeda M, Ikeda Y, Okamoto K, Shoji M, Takatama M, Kojo M, Kuroda T, Ono K, Kimura N, Matsubara E, Osakada Y, Wakutani Y, Takao Y, Higashi Y, Asada K, Senga T, Lee LJ, Tanaka K	4. 巻 73(1)
2. 論文標題 A New Serum Biomarker Set to Detect Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease by Peptidome Technology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 217-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dube U, Del-Aguila JL, Li Z, Budde JP, Jiang S, Hsu S, Ibanez L, Fernandez MV, Farias F, Norton J, Gentsch J, Wang F; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), Salloway S, Masters CL, Lee JH, Graff-Radford NR, Chhatwal JP, Bateman RJ, Morris JC, Karch CM, Harari O, Cruchaga C.	4. 巻 22(11)
2. 論文標題 An atlas of cortical circular RNA expression in Alzheimer disease brains demonstrates clinical and pathological associations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1903-1912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41593-019-0501-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura T, Kawarabayashi T, Seino Y, Hirohata M, Wakabayashi K, Shoji M.	4. 巻 58(19)
2. 論文標題 Perineuritis Successfully Treated with Early Aggressive Immunotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2875-2878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2638-19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawarabayashi T, Terakawa T, Takahashi A, Hasegawa H, Narita S, Sato K, Nakamura T, Seino Y, Hirohata M, Baba N, Ueda T, Harigaya Y, Kametani F, Maruyama N, Ishimoto M, St George-Hyslop P, Shoji M.	4. 巻 70(2)
2. 論文標題 Oral Immunization with Soybean Storage Protein Containing Amyloid- 4-10 Prevents Spatial Learning Decline.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 487-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Katsu M, Hama Y, Utsumi J, Takashina K, Yasumatsu H, Mori F, Wakabayashi K, Shoji M, Sasaki H.	4. 巻 708
2. 論文標題 MicroRNA expression profiles of neuron-derived extracellular vesicles in plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 134176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.03.048.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai K, Ueda M, Fukushima W, Tamaoka A, Shoji M, Ando Y, Yamada M.	4. 巻 26(12)
2. 論文標題 Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Neurol.	6. 最初と最後の頁 1487-1493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14031.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Preische Oliver, Dominantly Inherited Alzheimer Network (Mikio Shoji), et al.;	4. 巻 25
2. 論文標題 Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer ' s disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 277 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-018-0304-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Seino Yusuke, Nakamura Takumi, Kawarabayashi Takeshi, Hirohata Mie, Narita Sakiko, Wakasaya Yasuhito, Kaito Kozue, Ueda Tetsuya, Harigaya Yasuo, Shoji Mikio	4. 巻 68
2. 論文標題 Cerebrospinal Fluid and Plasma Biomarkers in Neurodegenerative Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 395 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-181152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Takumi, Kawarabayashi Takeshi, Seino Yusuke, Hirohata Mie, Nakahata Naoko, Narita Sakiko, Itoh Ken, Nakaji Shigeyuki, Shoji Mikio	4. 巻 5
2. 論文標題 Aging and APOE- 4 are determinative factors of plasma Abeta42 levels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 1184 ~ 1191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.635	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計16件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Takeshi Kawarabayashi, Takumi Nakamura, Yusuke Seino, Masamitsu Takatama, Mikio Shoji
2. 発表標題 Oral immunization with soybean strage protein containing amyloid Abeta4-10 prevents spacial learning decline
3. 学会等名 Alzheimer's Assocoation International Conference (AAIC) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi kawaarabayashi, Ysuke Seino, Takumi Nakamura, Masamitsu Takatama, Mikio Shoji
2. 発表標題 Cerebrospinal fluid and plasama biomarkers in neurodegerative diseases
3. 学会等名 61st annual meeting of Japanese Society of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi Kawarabayashi, Takumi Nakamura, Yusuke Seino, Mie Hirohata, Mikio Shoji
2. 発表標題 Oral immunization with soybean storage protein containing Abeta4-10 in Alzheimer 's model mice
3. 学会等名 60th Annual meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Sakai, Mitsuharu Ueda, Wakaba Fukushima, Akira Tamaoka, Mikio Shoji, Yukio Ando, Masahito Yamada
2. 発表標題 CAA-related intracerebral hemorrhage in younger patients: nationwide study in Japan
3. 学会等名 60th Annual meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東海林幹夫
2. 発表標題 認知症の バイオマーカー: 自然経過と臨床応用
3. 学会等名 第31回日本老年医学会総会, シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今 智矢、中村 琢洋、羽賀 敏博、森 文秋、丹治 邦和、鬼島 宏、東海林 幹夫、若林 孝一
2. 発表標題 アルツハイマー病変を合併した原発性側索硬化症の1剖検例
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会学術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村琢洋、瓦林毅、清野祐輔、笠原浩生、池田将樹、池田佳生、東海林幹夫
2. 発表標題 血漿Abeta値は腎機能により強い影響を受け、MMSEと相関する：岩木プロジェクト
3. 学会等名 第10回日本脳血管・認知症学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oral immunization with soybean storage protein containing Abeta4-10
2. 発表標題 Takeshi Kawarabayashi, Masakuni Amari, Masamitsu Takatama, Mikio Shoji
3. 学会等名 49th Annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東海林幹夫
2. 発表標題 DIAN研究 / 家族会議
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瓦林毅、中村琢洋、清野祐輔、亀谷富由樹、池田佳生、高玉真光、東海林幹夫
2. 発表標題 組み替え大豆蛋白によるアルツハイマー病経口免疫の作用機序の検討
3. 学会等名 第38回回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikio Shoji
2. 発表標題 Alzheimer ' s Disease: Natural Course and Therapy
3. 学会等名 The 8th International Symposium of Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東海林幹夫
2. 発表標題 認知症研究の動向と展望
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会, 札幌 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi Nakamura, Takeshi Kawarabayashi, Yusuke Seino, Mie Hirohata, Mikio Shoji,
2. 発表標題 APOE 4 suppresses age-dependent increase in plasma Abeta42 levels
3. 学会等名 Neuroscience 2018, the Society for Neuroscience, 48th Annual Meeting, San Diego, (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Kawarabayashi, Takumi Nakamura, Mie Hirohata, Yusuke Seino, Mikio Shoji
2. 発表標題 Accumulation of A oligomers induces phosphorylated tau in synaptic lipid rafts
3. 学会等名 Alzheimer ' s Association International Conference (AAIC) , Chicago (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東海林幹夫
2. 発表標題 優性遺伝性アルツハイマー病の臨床研究-DIAN-Japan研究
3. 学会等名 33回日本老年精神医学会，ビッグパレットふくしま（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東海林幹夫
2. 発表標題 認知症のバイオマーカー
3. 学会等名 第2回日本脳神経外科認知症学会学術総会．タワーホール船堀，東京（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 東海林幹夫（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960
3. 書名 新臨床内科学	

1. 著者名 東海林幹夫（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 1568
3. 書名 私の治療 [2019～20年度版]	

1. 著者名 東海林幹夫	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医師会	5. 総ページ数 422
3. 書名 認知症トータルケア, 第147巻・特別号(2)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------