

平成 22 年 5 月 30 日現在

研究種目：	基盤研究 (B)
研究期間：	2007～2009
課題番号：	19390233
研究課題名 (和文)	神経障害性オリゴマー制御によるアルツハイマー病の新規診断・治療法開発と臨床応用
研究課題名 (英文)	Development and clinical application of novel methods for diagnosis and therapy of Alzheimer disease by regulation of neurotoxic oligomer
研究代表者	
	東海林 幹夫 (SHOJI MIKIO)
	弘前大学・大学院医学研究科・教授
	研究者番号：60171021

研究成果の概要 (和文)： Alzheimer 病(AD)を初めとする認知症ではシナプスや神経細胞を障害する直接の原因は oligomer と考えられ、その生成・抑制機序の解明と根本的治療法の開発が急がれている。本研究では oligomer 同定システムと動物モデルの確立、病態解明と抗 oligomer 抗体の有効性を研究した。作製した抗 A β oligomer 抗体は AD 脳と CSF の oligomer を同定し、ELISA で測定可能であった。ヒト血液には抗 A β 自己抗体が存在し、血漿 A β 40/42 比が有効なバイオマーカーであることを明らかにした。パーキンソン病(PD)/DLB モデルマウス (TgSNY) を確立した。A β amyloid, NFT と神経細胞死を再現する 2xTgTau+/-APP+/-マウス作製し、A β oligomer による tauopathy 促進を明らかにした。TgTauP301L の microarray 解析では、NFT 形成と神経細胞死に oxidative stress, apoptosis, mitochondrial fatty acid betaoxidation, inflammatory response, complement and coagulation cascades と EGFR1 pathway と double cortin, ApoD が関与していた。抗 A β 抗体による行動障害改善、A β oligomer 除去および A β monomer 化作用を認め、今後、臨床応用を目指した研究のスケールアップが必要と考えられた。

研究成果の概要 (英文)： Recent studies suggest that oligomers are direct pathogenic agents to cause synaptic and neuronal disturbance in dementia patients including Alzheimer's disease. In this study, we established special antibodies to A β , tau and α -synuclein to develop ELISA and detection systems, showing soluble oligomers, naturally occurred anti-A β antibodies in brains and CSF in AD patients. Model mice of DLB (TgSNY) and AD (2xTgTau+/-APP+/-) were established. The pathological cascades of A β induced tauopathy using 2xTgTau+/-APP+/- and NFT formation and neuronal cell deaths using by micro arrays were elucidated. Many biological pathways involved in these final cascades. Administration of anti-A β antibodies reduced A β burden and A β oligomer in mice brains and increased in A β monomer in CSF and plasma. Thus, anti-oligomer therapy is a possible agent for cure of neurodegenerative dementia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2008 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2009 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経病態生化学

1. 研究開始当初の背景

先進各国とアジア諸国では人口の高齢化とともに認知症が爆発的に増加している。本邦でも既に200万人を超しており、少子超高齢化時代を迎える15年後には人口の11%、400万人と推計されている。未だに根本的な治療法はなく、認知症は早急に解決すべき国民の保健、医療・福祉の最重要課題である。この認知症の多くの原因がAlzheimer病(AD)である。ADではAβ40、Aβ42からなるアミロイドとリン酸化tauからなる神経原線維変化(NFT)が脳に大量に蓄積する。この10年の研究の進歩は、この過程で、ADにおけるシナプスや神経細胞を障害する直接の原因分子はAβからなる小さな凝集体(Aβ oligomer)であることが明らかとなり、根本的治療法の開発には、新たにAβ oligomerの生成・抑制機序の解明と必要であることが明らかとなった。さらに、前頭側頭葉型認知症(FTD)やレビー小体型認知症(DLB)などの神経変性性認知症においても、それぞれtauやα-synucleinのoligomerによって引き起こされる病態カスケードが想定されており、これらのoligomerの同定、病的カスケードの解明、動物モデルの確立と抗oligomer抗体の有効性などの解明が緊急の課題と成っている。

2. 研究の目的

以上に述べたoligomerの同定システムの確立、病的カスケードの解明、動物モデルの確立と抗oligomer抗体の有効性などの解明を目的として、本研究ではAβ amyloid + tauopathy, α-synucleinopathyを生化学的、病理学的、行動学的に確実に再現する新たなモデル動物を作成・確立し、抗neurotoxic oligomer抗体の確立に基づいたAβ, tau, α-synucleinのoligomerの新たな同定システム(ELISA)と根本的治療法の開発を網羅的・系統的におこない、世界的に解決が急がれている重要点を解明し、臨床的応用につながる研究を行った。

3. 研究の方法

抗Aβ oligomer抗体、抗tau oligomer抗体、抗α-synuclein oligomerを作製するために、抽出あるいは作製したAβ tetramer, Tau115-126, Tau124-138, 合成α-synucleinペプチドをマウス及びウサギに免疫し、人AD脳から抽出した脳不溶性分画と病理組織切片を用いてクローニングした。それぞれ、免疫沈降とFilter assay, プロテアーゼ処理切片を用いて抗oligomer抗体(Aβ oligomer: 1A10; tau Tau A, Tau B)を確立した。α-synuclein oligomerの解析にはLB-509によって行われた。

Aβ amyloid, 神経原線維変化と神経細胞死を再現するマウスは既に確立しているた

め(Tg2576, tauTgP301L), これらのマウスを掛け合わせてそれぞれ, 2xTgTau+/-APP+/-, 1xTgTau-/-APP+/-と1xTgTau+/-APP-/-を作製し, 両者の変化を再現するモデル動物を作製し, 解析した。また, Prion promoterの基にα-synuclein A30P/A53Tを発現するモデルマウスを作製し, 生化学的, 病理学的解析および行動学的に解析した。

Aβ42 oligomerに対するELISA, およびtau, α-synuclein oligomerに対するimmunoblot解析を開発し, 正常ヒトおよびAD脳, 脳脊髄液, 血漿におけるoligomerの存在を検討し, さらにAβ, tau, α-synuclein monomerおよびそれらに対する自己抗体の検討を行った。

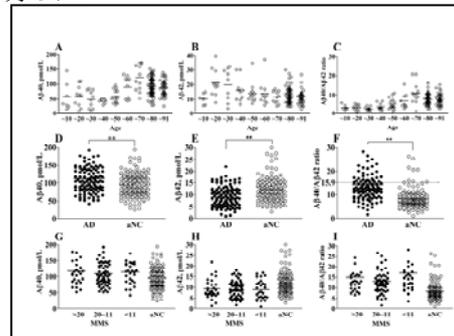
Aβ amyloid再現マウスにそれぞれ抗Aβ抗体, 抗Aβ oligomer抗体を投与し, 行動および病理所見の改善, Aβ40, 42とAβ oligomerを定量し, 改善効果を検討した。

2xTgTau+/-APP+/-を経時的に23ヶ月まで追跡し, Aβによるtauopathy誘発効果を解明するとともに, tau TgP301LにおいてNFTと神経細胞死を多発するマウスとtau蓄積のみのマウスでoligonucleotide microarray解析を行い, tauopathyにおけるNFTと神経細胞死に関連するbiological pathwayと関連遺伝子を解明した。

4. 研究成果

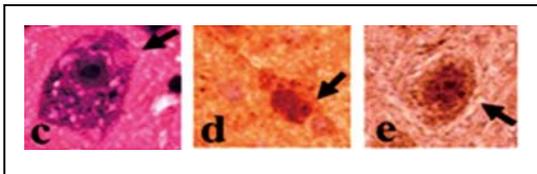
(1) 作製した抗Aβ oligomer抗体は免疫沈降, filter assayおよび培養細胞, プロテアーゼ処理AD切片でAβ oligomerを同定した。High molecular Aβ oligomerを認識し, AD脳とCSFでoligomerの存在が確認された。蛍光発光ELISAを開発し, 定量が可能であった。

(2) ヒト血液には抗Aβ自己抗体が自然に存在することを解明し, 特にAβ42oligomerに対する抗体の欠損がAD発症と関連することを明らかにした。また, ヒト血漿中のAβ40/42比が軽度認知障害(MCI)の時点から低下しており, 症状の進行とともに低下が進行することを示し, 有効なバイオマーカーであることを解明した。



(付図1: 血漿Aβ40/42のADにおける変化)。

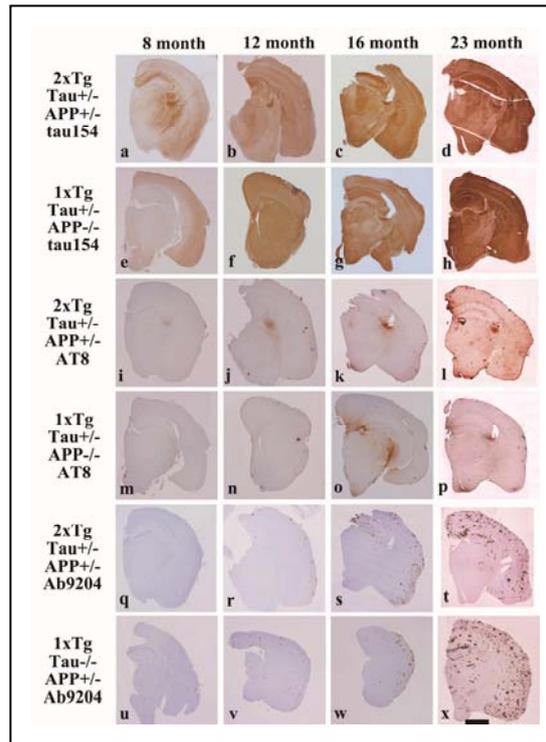
α -synuclein A30P/A53T を過剰発現するパーキンソン病 (PD) / DLB モデルマウス (TgSNY) を作製し, 3 月目から無動, 歩行障害を発現し, 脳カテコールアミンの減少とレビー小体様封入体を再現した. 生化学的には脳不溶性分画にリン酸化 α -synuclein oligomer の蓄積を確認した. この新たな PD/DLB モデルマウスに chemical chaperone, sodium 4-phenylbutyric acid を投与すると行動障害とレビー小体を初めとする synucleinopathy の改善効果があることを発見し, 今後の臨床応用が期待された. (付図 2 : c:HE, d and e:anti- α -synuclein. TgSNY におけるレビー小体様封入体).



(3) A β amyloid, NFT と神経細胞死を再現するマウス 2xTgTau+/-APP+/-では, それぞれの A β amyloid 蓄積は 8 ヶ月から出現進行し, tau 蓄積は 3 が月から蓄積を開始し増加した. これらの蓄積経過は Tg2576, TgTauP301 におけるそれぞれの蓄積過程と同様であった. しかし, NFT と神経細胞死の出現は 23 ヶ月まで遅れており, それぞれの Tg2576 や TgtauP301L とは genetic background の相違によることによると考えられた. しかし, 124 例の統計学的解析では 23 ヶ月齢 2xTgTau+/-APP+/-で, 1xTgTau+/-APP-/-に比較して明らかに NFT の有意な増加が認められた. さらに, 脳不溶性分画にはリン酸化 tau の oligomer が認められ, GSK3 β の亢進も認められた. このことから, A β amyloid や oligomer が明らかに tauopathy を促進する事が明らかになったが, その促進作用は Presenilin 遺伝子変異による A β 蓄積の劇的な促進に不比較すると, 弱くまた長時間かかることが明らかと成った (付図 3).

(4) Tau 蓄積による NFT と神経細胞死誘発の病態を明らかにするため, 24 ヶ月齢と 26 ヶ月齢の高齢 TgTauP301L と同年齢の tau 蓄積のみを示す TgTauP301L の 2 セットの脳から mRNA を抽出し, oligonucleotide array (Affymetrix Mouse Genome 430 2.0) で for 16 時間 45°C で GeneChip Hybridization Oven 640 中で hybridization させ, GeneChip Fluidics Station 450 中で streptavidin phycoerythrin で標識し, GeneChip Scanner 3000 でスキャンを行った. Affymetrix GeneChip Microarray Suite 5.0 (MAS5) algorithm を用いて Quality Control を行った後, GenMAPP に登録された各パスウェイ上の遺伝子群の全体の発現変動につ

いて検討した. 2 倍以上の発現変動を示した遺伝子を抽出した.

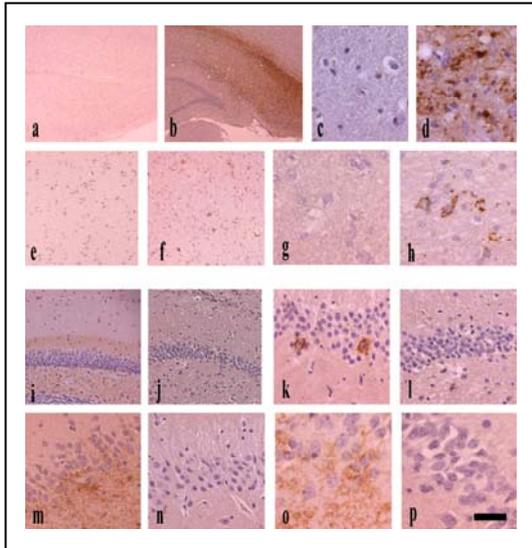


(付図 3 : a~d, i~l, q~t: 2xTgTau+/-APP+/-, それぞれ tau 染色; リン酸化 tau 染色(AT8), A β 染色. e~h, m~p: 1xTgTau+/-APP-/-; u~x: 1xTgTau+/-APP+/-)

特定の Gene Ontology のカテゴリに属する遺伝子が統計的に有意に多く含まれることが占められたカテゴリについては Biological Process, Molecular Function, Cellular component に分けて検討を加えた. この様にして明らかに変動を示した 37 遺伝子のうち, 25 の遺伝子がすでに同定されており, このうち Pub med による検索で既に AD との関連が報告されている遺伝子, double cortin と Apolipoprotein D に関して, 実際に AD 患者脳で蛋白レベルの変化が認められるか, 生化学および組織学的に検討を加えた.

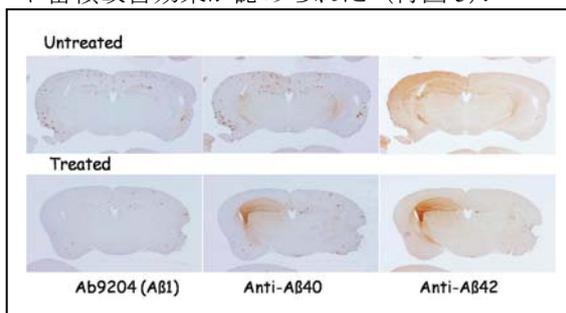
結果として oxidative stress, apoptosis, mitochondrial fatty acid betaoxidation, inflammatory response pathway, complement and coagulation cascades pathway and EGFR1 pathway 上に存在する遺伝子群に有意な変化が認められた. AD 脳における NFT 形成や神経細胞死の出現にはこの様多くの Biological pathway に変化が起きている事が推察された. また, AD 脳では double cortin の減少と ApoD の増加が認められ, microarray 解析で認められた変化と同様の変化が認められた. Double cortin は神経幹細胞に発現し, ApoD は大脳障害修復時にグリア細胞に発現することから, AD 脳における NFT や神経細胞死には神経細胞再生機序と修復機序の破綻が同時に起こ

っているものと考えられた(付図 4).



(ApoD と DCX の TgTauP301L 脳における免疫染色の結果の付図 4 説明: Staining of Apolipoprotein D in TgTauP301L mice without NFT formation and neuronal loss (a, c), with NFT formation and neuronal loss (b, d), control human brain (e, g) and AD brain (f, h). Staining of doublecortin in TgTauP301L mice without NFT formation and neuronal loss (i, k), with NFT formation and neuronal loss (j, l), control human brain (m, o) and AD brain (n, p) and. Marked accumulation of ApoD and decreased DCX immunoreactivities were recognized in 736 brains and AD brains. Bar scale = 250 μ m in a, b, 100 μ m in c, d, i, j, 50 μ m in k-n, and 25 μ m in o, p.)

(5) 抗 A β 抗体による oligomer 制御と治療法の開発の検討するために、まず、抗 A β 42 抗体 BCO5 を 2 週間 18 ヶ月齢 Tg2576 海馬に投与した。対照と比べると明らかな脳アミロイド蓄積改善効果が認められた (付図 5)。



抗 A β 抗体によるアミロイド除去効果を検討するため開発した A β oligomer ELISA で A β oligomer を検討した。対照群と比べ脳不溶性分画では明らかに A β oligomer 量が低下しており、これに比例して脳可溶性分画の A β 42 monomer の増加が明らかとなった。さらに、A β 42 monomer は治療群マウス CSF および plasma で明らかに増加しており、抗 A β 42 抗体による脳アミロイド改善効果は、脳不溶性

分画の A β oligomer を monomer に変化させて可溶化し、CSF や plasma へ除去する事によるものと考えられた。今回開発した、抗 A β oligomer 抗体を末梢血管から投与すると、脳アミロイドや行動異常も改善する結果が得られてきており、AD における Oligomer 制御が決定的に重要であり、今後、臨床応用を目指した研究のスケールアップが必要と考えられる。

以上、本研究では oligomer の同定システムを確立し、新たな動物モデルと評価システムを確立し、oligomer による病的カスケードの解明、レビー小体形成のメカニズム、NFT 形成と神経細胞死に至る病態が解明できた。さらに抗 oligomer 抗体の有効性を明らかにして、臨床応用に向けた基本的な研究を遂行できた。AD、FTD や DLB を初めとして世界各国で喫緊の解決すべき問題となっている認知症の新たな病態解明と治療薬開発のためのシステムの確立と臨床応用への道筋が明らかにされた意義は極めて大きいと考えられる。

本研究の成果は以下に示した主な雑誌、著書、学会で発表を行い、1 件の特許取得、2 件の特許申請の成果を得ることができた。また、この 3 年間に合計で 41 英文原著、9 和文原著、48 国際学会発表、95 国内学会発表をはじめ、シンポジウム、総説や新聞報道などに広く成果を発表し、多くの業績を上げることができた。今後、さらに臨床応用の推進の必要性が強く考えられた。

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 20 件)

- ① Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S-I, Tamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *European Journal of Neurology* 2010 Feb 11. [Epub ahead of print] (査読有り)
- ② Perkins EM, Clarkson YL, Sabatier N, Longhurst DM, Millward CP, Jack J, Toraiwa J, Watanabe M, Rothstein JD, Lyndon AR, Wyllie DJ, Dutia MB, Jackson M. Loss of beta-III spectrin leads to Purkinje cell dysfunction recapitulating the behavior and neuropathology of spinocerebellar ataxia type 5 in humans. *J Neurosci.* 2010;30(14): 4857-67. (査読有り)
- ③ Takei N, Miyashita A, Tsukie T, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kimura H, Kakita A, Takahashi H, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Odani S, Kuwano R; Japanese Genetic Study Consortium for

Alzheimer Disease. Genetic association study on in and around the APOE in late-onset Alzheimer disease in Japanese. *Genomics*. 2009; 93: 441-8. (査読有り)

④ Anheim M, Monga B, Fleury M, Charles P, Barbot C, Salih M, Delaunoy JP, Fritsch M, Arning L, Synofzik M, Schöls L, Sequeiros J, Goizet C, Marelli C, Le Ber I, Koht J, Gazulla J, De Bleecker J, Mukhtar M, Drouot N, Ali-Pacha L, Benhassine T, Chbicheb M, M'Zahem A, Hamri A, Chabrol B, Pouget J, Murphy R, **Watanabe M**, Coutinho P, Tazir M, Durr A, Brice A, Tranchant C, Koenig M. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain*. 2009; 132(Pt 10): 2688-98. (査読有り)

⑤ Ono K, Ikemoto M, **Kawarabayashi T**, Ikeda M, Nishinakagawa T, Hosokawa M, **Shoji M**, Takahashi M, Nakashima M. A chemical chaperone, sodium 4-phenylbutyric acid, attenuates the pathogenic potency in human alpha-synuclein A30P + A53T transgenic mice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(9): 649-54. (査読有り)

⑥ 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; 1250: 232-41. (査読有り)

⑦ Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, **Shoji M**, Higuchi S, Urakami K, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R. GAB2 is not associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(5): 682-6. (査読有り)

⑧ Wati H, **Kawarabayashi T**, **Matsubara E**, Kasai A, Hirasawa T, Kubota T, Harigaya Y, **Shoji M**, Maeda S. Transthyretin accelerates vascular Abeta deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2009; 19(1): 48-57. (査読有り)

⑨ Kurata T, Hayashi T, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Takehisa Y, Nagai M, **Kawarabayashi T**, Takao Y, Ohta T, Harigaya Y, Manabe Y, Kamiya T, **Shoji M**, Abe K. Differentiation of PA from early PSP with different patterns of symptoms and CBF reduction. *Neurol Res*. 2008; 30(8): 860-7. (査読有り)

⑩ Jin G, Inoue M, Hayashi T, Deguchi K, Nagotani S, Zhang H, Wang X, **Shoji M**, Hasegawa M, Abe K. Sendai virus-mediated gene

transfer of GDNF reduces AIF translocation and ameliorates ischemic cerebral injury. *Neurol Res*. 2008; 30(7): 731-9. (査読有り)

⑪ Xu W, **Kawarabayashi T**, **Matsubara E**, Deguchi K, Murakami T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Kuwano R, Abe K, **Shoji M**. Plasma antibodies to Abeta40 and Abeta42 in patients with Alzheimer's disease and normal controls. *Brain Res*. 2008; 1219: 169-79. (査読有り)

⑫ Arai A, Tomiyama M, Kannari K, Kimura T, Suzuki C, Watanabe M, Kawarabayashi T, Shen H, **Shoji M**. Reuptake of L-DOPA-derived extracellular DA in the striatum of a rodent model of Parkinson's disease via norepinephrine transporter. *Synapse*. 2008; 62(8): 632-5. (査読有り)

⑬ Sasaki A, **Kawarabayashi T**, Murakami T, Matsubara E, Ikeda M, Hagiwara H, Westaway D, George-Hyslop PS, **Shoji M**, Nakazato Y. Microglial activation in brain lesions with tau deposits: comparison of human tauopathies and tau transgenic mice TgTauP301L. *Brain Res*. 2008; 1214: 159-68. (査読有り)

⑭ **Kawarabayashi T**, **Shoji M**. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21(3): 260-7. (査読有り)

⑮ Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, **Matsubara E**, **Shoji M**, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R, The Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's Disease, Consortium Information: Members are listed in the acknowledgements. Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet* 2007; 16(23): 2854-2869 (査読有り)

⑯ Kurata T, **Kawarabayashi T**, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Takehisa Y, Nagai M, Ikeda M, **Matsubara E**, Westaway D, Hyslop PS, Harigaya Y, Kamiya T, **Shoji M**, Abe K. Enhanced accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in double transgenic mice expressing mutant beta-amyloid precursor protein and presenilin-1. *J Neurosci Res*. 2007; 85(10): 2246-52. (査読有り)

⑰ Murakami T, Moriwaki Y, **Kawarabayashi T**, Nagai M, Ohta Y, Deguchi K, Kurata T, Takehisa Y, Matsubara E, Ikeda M, Harigaya Y, **Shoji M**, Takahashi R, Abe K. PINK1, a gene product of PARK6, accumulates in α -synucleinopathy brains. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(6): 653-4. (査読有り)

⑱ Nagata T, Ilieva H, Murakami T, Shiote M, Narai H, Ohta Y, Hayashi T, **Shoji M**, Abe K. Increased ER stress during motor neuron degeneration in a transgenic mouse model of

amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Res. 2007; 29(8): 767-71. (査読有り)

⑭ Martins S, Calafell F, Gaspar C, Wong VC, Silveira I, Nicholson GA, Brunt ER, Tranebjaerg L, Stevanin G, Hsieh M, Soong BW, Loureiro L, Durr A, Tsuji S, **Watanabe M**, Jardim LB, Giunti P, Riess O, Ranum LP, Brice A, Rouleau GA, Coutinho P, Amorim A, Sequeiros J. Asian origin for the worldwide-spread mutational event in Machado-Joseph disease. Arch Neurol. 2007; 64(10): 1502-8. (査読有り)

⑮ Ikeda M, Mizushima K, Fujita Y, **Watanabe M**, Sasaki A, Makioka K, Enoki M, Nakamura M, Otani T, Takatama M, Okamoto K. Familial amyloid polyneuropathy (Finnish type) in a Japanese family: Clinical features and immunocytochemical studies. J Neurol Sci. 2007; 252(1): 4-8. (査読有り)

[学会発表] (計 6 件)

① **Mikio Shoji**. Immune response to Aβ40 and Aβ42 in normal controls and patients with Alzheimer's disease. The 11th meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science. March 27-28, 2009, Hirosaki

② **東海林幹夫**: 認知症の診断と治療. 第 50 回日本神経学会総会. 2009 5 月 20 日, 仙台

③ **東海林幹夫**: 認知症: 診断と治療. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会, 第 39 回日本神経精神薬理学会, 京都, 国際会館, 2009 年 11 月 14 日

④ **Mikio Shoji**: Recent advances of Alzheimer disease research: diagnosis and therapy. The 2009 International Symposium on early detection and rehabilitation of dementia. Okayama December 11-12, 2009

⑤ **Takeshi Kawarabayashi**, Yusuke Seino, Yasuhito Wakasaya, **Mitsunori Watanabe**, Tamaki Kimura, Chieko Suzuki, Masahiko Tomiyama, **Etsuro Matsubara**, Koichi Ishiguro, David Westaway, Peter St. George-Hyslop, **Mikio Shoji**. CSF Tau correlates with Brain Tau In Tau Transgenic Mice, ICAD2008, Jul, 26-31, 2008, Chicago

⑥ **Mikio Shoji**. Aβ oligomer: An essential therapeutic target for Alzheimer's disease. Brain'07 and Brain PET'07, The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function. Osaka, May 22, 2007

[図書] (計 3 件)

① **東海林幹夫**, アルツハイマー病. 神経疾患最新の治療 (小林祥泰, 水澤英洋編), 南江堂, 東京, 2009; pp179-183

② **東海林幹夫**, 認知症の検査, 評価尺度, 認知症テキストブック, 中外医学社, 東

京, 2008; p234-251

③ **東海林幹夫**, アルツハイマー病の診断. 診断基準. 日本臨床 66 巻 増刊号 1 (通巻第 929 号) アルツハイマー病 日本臨床社, 大阪, 2008, p213-219

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

①名称: ワクチンを蓄積する形質転換ダイズ植物およびその利用

発明者: 東海林幹夫, 瓦林毅

権利者: 弘前大学, 京都大学, 北興化学

種類: 特許

番号: 発開示 08-21, 特願 2008-301006

出願年月日: 2008 年 11 月 28 日

国内外の別: 国内

②名称: アルツハイマー病の検査法, アルツハイマー病に対して治療効果を有する物質のスクリーニング方法およびアルツハイマー病の検査キット

発明者: 東海林幹夫, 渡辺光法

権利者: 弘前大学, 北海道大学,

種類: 特許

番号: 特願 2010-48003

出願年月日: 2010 年 3 月 4 日

○取得状況 (計 1 件)

①名称: パーキンソン病モデルトランスジェニックマウス

発明者: 東海林幹夫, 池田将樹, 山田秀一

権利者: 東海林幹夫, 池田将樹, 山田秀一

種類: 特許

番号: 特許第 4174212 号

取得年月日: 平成 20 年 8 月 22 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等 無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東海林幹夫 (SHOJI MIKIO)

弘前大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 60171021

(2) 研究分担者

松原悦朗 (MATSUBARA ETSURO)

弘前大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 70219468

瓦林毅 (KAWARABAYASHI TAKESHI)

弘前大学附属病院・講師

研究者番号: 90186156

渡辺光法 (WATANABE MITSUNORI)

弘前大学附属病院・助教

研究者番号: 90251107

(3) 連携研究者

()

研究者番号: