

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 年～2011 年

課題番号：21591069

研究課題名（和文）

神経変性疾患のリピドラフト病因蛋白オリゴマーを標的にした治療法の開発

研究課題名（英文）Development of therapies targeting pathogenic oligomers in lipid rafts

研究代表者

瓦林 毅 (KAWARABAYASHI TAKESHI)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90186156

研究成果の概要（和文）：

Lipid rafts はアミロイド β 蛋白(A β)の産生部位であり蓄積部位でもあり、最近では A β oligomer による神経毒性発現部位と考えられるようになっている。そのため、lipid rafts はアルツハイマー病(AD)治療の標的部位として注目されている。1) lipid rafts が神経変性疾患の共通した蛋白凝集開始部位であるかどうかを 3 種類の神経変性疾患モデルマウスを用いて検討した。A β 発現マウス Tg2576、我々の開発した tau 発現マウス TgTauP301L および α -synuclein 発現マウス Tg α SYN でその早期から lipid rafts に発現蛋白の蓄積が認められ、経時的に増加した。また、それぞれの oligomer の蓄積も認められた。高齢マウスにおいて細胞内封入体は lipid rafts marker である flotillin との共存を認めた。lipid rafts は神経変性疾患の共通した蛋白凝集開始部位と考えられた。2) TgTauP301L と細胞内コレステロール輸送障害を起こす Niemann-Pick type C1(NPC1)モデルマウスを掛け合わせた。TgTauP301L x NPC1 マウスでは A β , tau, α -synuclein がコレステロールと共に lipid rafts に蓄積し、リン酸化 tau 陽性の pretangle 形成が促進された。コレステロール障害は lipid rafts への原因蛋白蓄積を介して AD 発症を促進する可能性が示唆された。3) Tg2576 と TgTauP301L との double transgenic mouse (double Tg)を作製し、A β oligomer 蓄積による tauopathy と神経毒性の誘発機序の解明を行った。double Tg では樹状突起の lipid rafts にリン酸化 tau が蓄積していた。Lipid rafts には Fyn の著増と NMDA receptor、AMPA receptor の増加が認められた。postsynaptic lipid rafts の A β amyloidosis によって誘発された tauopathy はグルタミン酸神経毒性を介したシナプス障害と神経細胞死を引き起こす可能性があると考えられた。以上の検討から lipid rafts を標的とした蛋白凝集抑制は神経変性疾患の共通した治療法になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

Lipid rafts are crucial modulators of amyloid β protein (A β) production and aggregation, leading to the accumulation of neurotoxic A β oligomers in the brain. Recent findings suggest that lipid rafts are pathological signaling platforms where A β oligomers exert synaptic failure and neurotoxicity. Thus lipid rafts are attracted as the target for therapy of Alzheimer's disease (AD). In other neurodegenerative diseases, lipid rafts are also thought to be sites for aggregation and neurotoxicity.

We analyzed accumulation of A β , tau, α -synuclein in lipid rafts using mouse models of neurodegenerative diseases, Tg2576 mice, TgTauP301L mice, and Tg α SYN mice. A β oligomers, tau and α -synuclein began to accumulate in lipid rafts from early age in each model mouse. Lipid rafts may be common sites for protein aggregation in neurodegenerative diseases. Mating TgTauP301L mice with Niemann-Pick type C1 model mice that defect intracellular transport of cholesterol, defects of cholesterol transport accelerated accumulation of A β , tau, α -synuclein in lipid rafts, and pretangle formation. Defects in cholesterol metabolism may accelerate protein accumulation in lipid rafts, and may promote AD pathogenesis. Control of cholesterol metabolism in lipid rafts can be a causative therapy for AD and also other neurodegenerative diseases.

Next we examined if signal transduction in lipid rafts is disturbed using Tg2576 and TgTauP301L double transgenic mice (double Tg). In double Tg, phosphorylated tau accumulated in dendrites as in AD brain. Phosphorylated tau colocalized with lipid rafts marker, flotillin. A β oligomers, phosphorylated tau, fyn, GSK3 β , NMDA receptor, and AMPA receptor. Phosphorylated tau, GSK.3 β , fyn, phosphorylated NMDA receptor 2B increased in lipid rafts fraction of double Tg mice compared to that of TgTauP301L mice. A β oligomers may induce neurotoxicity by impairing signal transduction pathways in lipid rafts. From these findings lipid rafts may be important targets for neurotoxicity

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：神経分子病態学, リピドラフト, タウ, シヌクレイン

1. 研究開始当初の背景

認知症の約半数を占めるアルツハイマー病(AD)ではアミロイド β 蛋白(A β)からなる脳アミロイドとリン酸化 tau からなる神経原線維変化が多量に蓄積する。A β や tau を発現する transgenic mouse が作成され、AD の病態解明及び治療法の開発に用いられている。我々は AD 治療法開発のスタンダードモデルマウスとして世界中で用いられている Tg2576 の脳アミロイド沈着過程を世

界で先駆けて明らかにし (Kawarabayashi T, J Neurosci 2001; Tucker HM, Kawarabayashi T, J Neurosci 2000), A β の神経毒性は不溶性の A β アミロイドではなくもっと小さな数個の可溶性の A β 凝集体 (A β oligomer) によることを示してきた (Westerman MA, Kawarabayashi T, J Neurosci 2002; Ikarashi Y, Kawarabayashi T, Neurobiol Aging 2004; Kotilinek LA, Kawarabayashi T, J Neurosci 2002; Ohyagi Y, Kawarabayashi T, FASEB J

2005). 可溶性の A β oligomer が直接の神経毒性物質であることは、その後一般的なコンセンサスとなり(Haass C, Selkoe DJ. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007), その形成を抑えることが AD 治療の根本的ターゲットとして現在最も注目されている。我々は細胞膜上の特殊な microdomain である lipid rafts が A β の産生部位であることを世界で初めて示し, lipid rafts のコレステロール量により A β 産生が制御されることを示した(Wahrle S, Kawarabayashi T, *Neurobiol Dis* 2002). lipid rafts が A β の産生部位であることはその後多くの研究から確認され, A β 産生抑制療法のターゲットとしても注目されている。さらに我々は Tg2576 で行動異常が出現する時期に一致して A β oligomer が lipid rafts に蓄積することを世界で初めて明らかにした。A β oligomer の蓄積に引き続きリン酸化 tau も lipid rafts で蓄積を始めることを示し, これは AD 患者および超早期の AD である軽度認知障害者脳においても同様であることを確認した(Kawarabayashi T, *J Neurosci* 2004). したがって A β oligomer は神経細胞の lipid rafts に蓄積することで lipid rafts の組成を変化させ細胞変性を誘発するものと考えられる。AD におけるシナプス障害は A β oligomer によってシナプス維持を行う lipid rafts が障害されることによると考えられている。以上のことから lipid rafts での A β oligomer 形成を抑制することこそがシナプス障害としての認知障害を予防し, 引き続き神経原線維変化の形成や神経細胞死を抑制する可能性を示唆している。我々は平成 19-20 年度の基盤 C の検討で Tg2576 において高コレステロール食が脳の lipid rafts で A β oligomer を増加させることを見いだした。よってコレステロール値の制御により lipid rafts A β oligomer 蓄積を阻止し

て AD の根本的治療法を開発できる可能性がある。さらに我々は tau を発現し神経原線維変化, 神経細胞死, 学習障害を再現する TgTauP301L (Murakami T, Kawarabayashi T, *Am J Pathol* 2006; Sasaki A, Kawarabayashi T, *Brain Res* 2008), さらに α -synuclein を発現して Lewy 小体様の封入体の出現、脳ドパミンの減少、自発運動の減少などパーキンソン病や Lewy 小体型認知症の病態を再現する Tg α SYN マウス (特許第 4174212 号, Ikeda M, Kawarabayashi T, *Brain Res*, 2009) を新たに開発した。我々はこれらの動物モデルでも tau および α -synuclein が lipid rafts に存在することを発見した。よって AD のみでなくタウオパチー, パーキンソン病においても lipid rafts における oligomer 形成が共通した病因であり, lipid rafts oligomer 抑制療法がこれら神経変性疾患における共通の治療法になる可能性がある

2. 研究の目的

lipid rafts での A β , tau, α -synuclein の oligomer 形成機序, oligomer による神経毒性機序を明らかにし, lipid rafts での oligomer 形成阻害法を開発することである。A β , tau, α -synuclein のそれぞれを発現するモデルマウスを用いてこれらの蛋白の脳 lipid rafts への蓄積とそれによってもたらされる変化を検討した。さらに TgTauP301L x Niemann-Pick type C1(NPC1)モデルの掛け合わせマウスにおいてコレステロール代謝障害が神経変性を促進する機序の解明を行う。さらに Tau x APP double transgenic mouse を用いて A β によるリン酸化 tau 誘発作用および神経障害発現作用の機序を検討する。

3. 研究の方法

1) A β 発現マウス Tg2576, tau 発現マウス TgTauP301L および α -synuclein 発現マウス Tg α SYN において半脳は不均等蔗糖分画を用いて分画し, lipid rafts を含む各分画を得た. 脳抽出分画を western blotting で解析した. 半脳は 8% paraformaldehyde で固定して paraffin 切片を作成し, 免疫染色を行った. 神経原線維変化の有無は Gallyas-Braak 染色で行った.

2) TgTauP301L マウスと NPC1 モデルマウスを掛け合わせて Tau \pm -NPC \pm - (n=4), Tau \pm -NPC \pm /+ (n=3), Tau \pm -NPC \pm /+ (n=16) および Tau \pm -NPC \pm -/-(n=2), Tau \pm -NPC \pm /+ (n=4), Tau \pm -NPC \pm /+(n=22)の6つの genotype のマウスを作成した. このうち NPC 遺伝子異常の homozygote である Tau \pm -NPC \pm -/-(n=2) マウスおよび Tau \pm -NPC \pm -/-(n=2) マウスは 2-3 月齢以上生存できなかったため, 2 月齢で解析した. 一方, 他の genotype には phenotype の異常は認められず, 2 月齢の時点と 21 月齢までの高齢時で検討した.

3) A β 産生マウス Tg2576 と変異 tau 産生マウス TgTauP301L を掛け合わせて以下の genotype の F1 マウスを得た double Tg (APP \pm -Tau \pm /-; n=11), TgTauP301L のみ (APP \pm -Tau \pm /-; n=15), Tg2576 のみ (APP \pm -Tau \pm /-; n=4) および NonTg (APP \pm -Tau \pm /-; n=5). 3-23 月齢で信号伝達系の変化を検討した.

4. 研究成果

1) Tg2576 マウスではその早期から lipid rafts 分画に A β oligomer の蓄積が認められた. TgTauP301L マウスおよび Tg α SYN マウスではその早期から lipid rafts 分画に tau および α -synuclein の蓄積が認められた. また A β , tau, α -synuclein のモデルマウスの神経細胞内異常凝集蛋白蓄積と lipid rafts

マーカーの flotillin は共存していた. 以上の検討から lipid rafts は神経変性疾患の共通した蛋白蓄積部位と考えられた.

2) TgTauP301L マウスに Niemann-Pick type C1 モデルマウス (NPC-)を掛け合わせた Tau \pm -NPC \pm -/-(n=4) マウスでは大脳皮質に 2 月齢で著明な腫大神経突起が出現し, tau, リン酸化 tau および GSK3 β が蓄積した. この tau 蓄積は lipid rafts marker の flotillin や filipin と共存していた. 生化学的にも lipid rafts 分画に tau, リン酸化 tau および GSK3 β の蓄積が増加した. Tau \pm -NPC \pm -/-(n=4) マウスでは Tau \pm -NPC \pm -/-(n=4) マウスと比べて 20 月齢で neuron および glia への pretangle 蓄積が促進され, lipid rafts 分画での tau およびリン酸化 tau が増加した. NPC1 遺伝子の loss of function によるコレステロール代謝障害は lipid rafts に tau, リン酸化 tau の蓄積を生じ, tangle 形成を促進する可能性がある.

3) Tg2576 x TgTauP301L double Tg ではリン酸化 tau 蓄積は dendrite に始まり, その分布は lipid rafts に認められた. マウス脳の lipid rafts 分画には PSD95, Fyn, GSK3 β , NMDA receptor および AMPA receptor などの信号伝達系が認められた. Double Tg の lipid rafts 分画では A β oligomer 蓄積と共にリン酸化 tau 蓄積と GSK3 β の増加を認めた. また, Fyn の著明な増加を認め, NMDA receptor の NR1 は減少し, NR2A, NR2B, リン酸化 NR2B は増加, AMPA receptor の GluR2 は増加していた. これは AD 脳におけるグルタミン酸受容体の変化とも一致する所見であった. AD では A β 蓄積がリン酸化 tau 蓄積を誘発して神経細胞死を起こすと考えられているが, その誘発機序は明らかではない. 我々の検討から A β amyloidosis によって誘発された tauopathy はグルタミン酸神経毒性を介したシナプスと神経細胞の減

少を引き起こす可能性があると考えられた。

以上の検討から lipid rafts における蛋白蓄積および oligomer 形成制御は神経変性疾患の根本的治療法になりうると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

1. Takamura A, Sato Y, Watabe D, Okamoto Y, Nakata T, Kawarabayashi T, Oddo S, Laferla FM, Shoji M, Matsubara E, Sortilin is required for toxic action of A β oligomers (A β Os): Extracellular A β Os trigger apoptosis, and intraneuronal A β Os impair degradation pathways. *Life Sci.* 2012 [Epub ahead of print] 査読有.
2. Shoji M. Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: Clinical molecular and genetic studies on Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci* 118: 345-349, 2012 査読無.
3. Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y; the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 4: 344-352, 2012 査読有.
4. 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 A β from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates A β 42 assembly. *J Neurosci Res* 89: 815-821, 2011 査読有.
5. Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Urisu T, Yamamoto N, 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 査読有.
6. 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, St.George-Hyslop P, Matsubara E, Shoji M: Factors responsible for neurofibrillary tangles and neuronal cell losses in tauopathy. *J Neurosci Res.* 89: 576-584, 2011 査読有.
7. Shoji M: Biomarkers of the dementia. *Int J Alzheimers Dis.* Epub 2011 査読無.
8. Seino Y, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Takamura A, Nakahata N, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Matsubara E, Westaway D, Davis P, St.George-Hyslop P, Shoji M: A β amyloid accelerates accumulation of phosphorylated tau in neuronal cytoplasm and processes of double transgenic mice. *J Neurosci Res* 88: 3547-3554, 2010 査読有.
9. Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Okamoto K, Fujita Y, Jackson M, Ikeda M, Nakazato Y, Ikeda Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M: A Japanese ALS6 family with mutation R521C in the FUS/TLS gene: a clinical, pathological

- and genetic report. *J Neurol Sci* 296: 59-63, 2010 査読有.
10. Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Jackson M, Akimoto H, Sugimoto K, Yasujima M, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Lyndon AR, Shoji M: Quantification of cystatin C in cerebrospinal fluid from various neurological disorders and correlation with G73A polymorphism in CST3. *Brain Res* 1361:140-145, 2010 査読有.
 11. Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Hikichi M, Ikeda Y, Jackson M, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Kannari K, Shoji M: Prevalence of autosomal dominant cerebellar ataxia in Aomori, the northernmost prefecture of Honshu, Japan. *Internal Med* 49:2409-2414, 2010 査読有.
 12. Shoji M: Plasma antibodies to A β 40 and A β 42. *Hirosaki Medical Journal* 61 suppl: S135-141, 2010 査読無.
 13. Watanabe M, Adachi Y, Jackson M, Yamamoto-Watanabe Y, Wakasaya Y, Shirahama I, Takamura A, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M: An unusual case of elderly-onset CADASIL with multiple cerebrovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis. Dis.* 2010. [Epub ahead of print] 査読有.
 14. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda SI, 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. *Eur J Neurol* 17:823-829, 2010 査読有.
 15. 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 α -synuclein A30P+A53T transgenic mice with α -synuclein pathology. *Brain Res.* 1250: 232-241, 2009 査読有.
 16. 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 α -synuclein A30P+A53T transgenic mice. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 649-654, 2009 査読有.
 17. Wakasaya Y, Watanabe M, Tomiyama M, Suzuki C, Jackson M, Fujimuro M, Kimura T, Seino Y, Kawarabayashi T, Yamamoto-Watanabe Y, Matsubara E, Shirahama I, Takamura A, Nakahata N, Shoji M: An unusual case of chronic relapsing tetanus associated with mandibular osteomyelitis. *Intern Med.* 48: 1311-1313, 2009 査読有.
 18. Wati H, Kawarabayashi T, Matsubara E, Kasai A, Hirasawa T, Kubota T, Harigaya Y, Shoji M, Maeda S: Transthyretin accelerates vascular A β deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 19: 48-57, 2009 査読有.
 19. 瓦林毅, 東海林幹夫, 認知症と臨床検査 認知症の病態. *臨床検査* 56: 22-30, 2012 査読無.
 20. 瓦林毅, 東海林幹夫, 神経疾患治療の進歩 2010 年 認知症の治療の

進歩. 神経治療学 28: 347-350, 2011
査読無.

21. 瓦林毅, 東海林幹夫, アルツハイマー病の免疫療法. Mebio 28(5) 114-126, 2011 査読無.
22. 瓦林毅, 東海林幹夫, 神経疾患治療の進歩 認知症の治療の進歩. 神経治療学 27: 493-498, 2010 査読無.
23. 瓦林毅, 東海林幹夫, 血管因子からみた認知症 Up To Date : 生活習慣病とアルツハイマー型認知症. 分子脳血管病 9: 154-159, 2010 査読無.
24. 瓦林毅, 東海林幹夫, 神経疾患治療の進歩 認知症の治療の進歩. 神経治療学 26: 445-449, 2009 査読無.

[学会発表] (計 36 件)

1. Shoji M, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Takamura A, Watanabe Y, Watanabe M, Matsubara E: Factors responsible for neurofibrillary tangle formation and neuronal cell death in tauopathy brains. Alzheimer's Association 2010 International Conference on Alzheimer's disease (ICAD), Honolulu, Jul 10-15, 2010.
2. Takamura A, Kawarabayashi T, Matsubara T, Shoji M, Matsubara E: Alzheimer neuronal degeneration: extracellular vs. intracellular A β oligomers. Alzheimer's Association 2010 International Conference on Alzheimer's disease (ICAD). Honolulu, Jul 10-15, 2010.
3. Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Takamura A, Matsubara E, Shoji M, Factors responsible for neurofibrillary tangle formation and neuronal cell loss in tauopathy brains. Neuroscience 2010, the Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting, San Diego, Nov 13-17, 2010.
4. Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Takamura A, Nakahata N, Matsubara E, Shoji M: Factors responsible for neurofibrillary tangle formation and neuronal cell losses in tauopathy brains. 12th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science, Hirosaki, Oct 29, 2010.
5. Shoji M, Recent advances of Alzheimer disease research: diagnosis and therapy. The 2009 International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia, Okayama, Dec 11-12, 2009.
6. Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Seino Y, Takamura A, Nakahata N, Watanabe Y, Watanabe M, Matsubara E, Shoji M: Accumulation of protein in lipid rafts in mouse models of neurodegenerative diseases. Neuroscience 2009, the Society for Neuroscience, 39th Annual Meeting, Chicago, Oct 17-21, 2009.
7. Miyagawa T, Iwata A, Kowa H, Kawarabayashi T, Shoji M, Tsuji S, Momose T, Kojima Y: The clinical characterization of the Japanese pedigree of FAD with PS1 H163R mutation. Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's disease (ICAD), Vienna, Jul 11-16, 2009.
8. 瓦林毅, 若佐谷保仁, 仲田崇, 高村歩美, 中畑直子, 松原悦朗, 東海林幹夫:

- Lipid rafts における A β oligomer による tau 蓄積の促進. 第 30 回日本認知症学会学術集会,東京,11 月 11-13 日, 2011 年.
9. 瓦林毅, 松原悦朗, 東海林幹夫:もの忘れ外来における脳脊髄液バイオマーカー測定の有用性について.第 53 回老年医学会学術集会, 新宿,6 月 15-17 日, 2011 年.
 10. 瓦林毅, 若佐谷保仁, 松原悦朗, 東海林幹夫:A β oligomer は lipid rafts で tau 蓄積を促進する. 第 52 回日本神経学会学術大会,名古屋,5 月 18 日-20 日,2011 年.
 11. 松原悦朗,高村歩美,若佐谷保仁,瓦林毅, 東海林幹夫:アルツハイマー病と軽度認知障害の発症予測スクリーニングマーカーの検証. 第 52 回日本神経学会学術大会,名古屋,5 月 18 日-20 日,2011 年.
 12. 瓦林毅, 若佐谷保仁, 高村歩美, 中畑直子, 渡辺有希子, 渡辺 光法, 松原悦朗, 東海林幹夫, DNA microarray 解析による神経原線維変化の形成および神経細胞死に関与する因子の解析. 第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 5-7 日, 名古屋
 13. 高村歩美, 瓦林毅, 東海林幹夫, 松原悦朗, AB 重合体制御によるタウオパチー発症予防の検証. 第 29 回日本認知症学会学術集会. 2010 年 11 月 5-7 日, 名古屋
 14. 瓦林毅, 中畑直子, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 渡辺 光法, 高村歩美, 松原悦朗, 東海林幹夫, もの忘れ外来の軽度認知障害診断における日本版 Wechsler memory scale revised の有用性 (第二報)
 - 日本老年医学会 東北地方会 2010 年 10 月 30 日, 福島
 15. 若佐谷保仁, 中畑直子, 渡辺有希子, 渡辺光法, 瓦林毅, 松原悦朗, 東海林幹夫, Posterior cortical atrophy の 1 例. 第 87 回日本神経学会 東北地方会, 2010 年 9 月 11 日, 山形
 16. 東海林幹夫, 瓦林毅, 中畑直子, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 渡辺光法, 松原悦朗. 弘前大学病院もの忘れ外来における脳血管性認知症の検討. 第 1 回日本脳血管性認知障害研究会. 2010 年 8 月 28 日, 東京コンファランスセンター品川
 17. 瓦林毅, 中畑直子, 松原悦朗, 東海林幹夫, もの忘れ外来の軽度認知障害診断における日本版 Wechsler memory scale revised の有用性 (第二報) 第 52 回日本老年医学会学術集会. 2010 年 6 月 24-26 日, 神戸
 18. 瓦林毅, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 渡辺 光法, 松原悦朗, 東海林幹夫, lipid rafts は神経変性疾患の共通した蛋白凝集開始部位である. 第 51 回日本神経学会総会 2010 年 5 月 20-22 日, 東京
 19. 松原悦朗, 高村歩美, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 中畑直子, 渡辺光法, 瓦林毅, 東海林幹夫, A β オリゴマー特異的受動免疫予防法の開発. 第 51 回日本神経学会総会 2010 年 5 月 20-22 日, 東京
 20. 渡辺光法, 渡辺有希子, 岡本幸市, 藤田行雄, 池田将樹, 中里洋一, 白濱育美, 高村歩美, 瓦林毅, 松原悦朗, 池田佳生, 若佐谷保仁, 東海林幹夫: ALS6 の臨床遺伝および病理学的検討. 第 51 回日本神経学会総会 2010 年 5 月 20-22 日, 東京
 21. 渡辺光法, 足立芳樹, 渡辺有希子, 白

- 濱育美, 高村歩美, 中畑直子, 若佐谷保仁, 瓦林毅, 松原悦朗, 東海林幹夫, 複数の脳血管障害のリスクファクターを有し, 高齢で発症した CADASIL の 1 例. 第 35 回脳卒中学会総会, 2010 4 月 15 日-17 日, 岩手
22. 渡辺有希子, 渡辺光法, 若佐谷保仁, 瓦林毅, 松原悦朗, 東海林幹夫, 若林孝一, 佐藤冬樹, 鬼島宏, 元村政勝: Critical illness polyneuropathy を併発した行 Musk 抗体陽性重症筋無力症の 1 剖検例. 第 86 回日本神経学会東北地方会 2010 年 3 月 6 日 仙台
23. Watanabe T, Yamamoto-Watanabe Y, Akimoto H, Sugimoto K, Yasujima M, Kawarabayashi T, Takamura A, Nakahata N, Shirahama I, Wakasaya Y, Matsubara E, Shoji M, Measurement of cystatin C in cerebrospinal fluid of neurological disorders and analyses of +73 G/A polymorphism. 第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月 9-12 日, 横浜
24. 瓦林毅, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 中畑直子, 高村歩美, 渡辺光法, 松原悦朗, 東海林幹夫: Niemann-Pick type C1 遺伝子の loss of function は lipid rafts で tau 蓄積を促進する. 第 28 回日本認知症学会学術集会 2009 年 11 月 20-22 日 仙台
25. 中畑直子, 若佐谷保仁, 高村歩美, 渡辺有希子, 渡辺光法, 瓦林毅, 松原悦朗, 東海林幹夫 もの忘れ外来の軽度認知障害診断における日本版 Wechsler memory scale revised の有用性(第二報) 第 28 回日本認知症学会学術集会 2009 年 11 月 20-22 日 仙台
26. 高村歩美, 岡本康秀, 中畑直子, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 渡辺光法, 瓦林毅, 東海林幹夫, 松原悦朗 A β オリゴマー特異的モノクローナル抗体の作用機序と A β オリゴマー毒性発現機序の解明. 第 28 回日本認知症学会学術集会 2009 年 11 月 20-22 日 仙台
27. 瓦林毅, 中畑直子, 渡辺光法, 渡辺有希子, 若佐谷保仁, 松原悦朗, 東海林幹夫, 軽度認知障害診断に Wechsler memory scale revised は有用である. 第 20 回日本老年医学会東北地方会, 2009 年 10 月 31 日, 盛岡
28. 中畑直子, 清野祐輔, 若佐谷保仁, 高村歩美, 渡辺有希子, 渡辺光法, 瓦林毅, 松原悦朗, 東海林幹夫: もの忘れ外来の軽度認知障害診断における日本版 Wechsler memory scale revised の有用性. 第 11 回日本早期認知症学会, 2009 年 10 月 10-11 日, 八戸
29. 瓦林毅, 清野祐輔, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 渡辺光法, 松原悦朗, 東海林幹夫, 林由起子, 西野一三, Four-and-a-half LIM domain 1 (FHL1) 遺伝子に異常を認めた reducing body myopathy の 1 例. 第 85 回日本神経学会東北地方会, 2009 年 9 月 12 日, 福島
30. 東海林幹夫, 中畑直子, 瓦林毅, 松原悦朗, もの忘れ外来の軽度認知障害診断における日本版ウエクセラ記憶検査法(WMS-R)の有効性. 第 51 回日本老年医学会学術集会 2009 年 6 月 18-20, 横浜
31. 瓦林毅, 清野祐輔, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 渡辺光法, 松原悦朗, 東海林幹夫, Niemann-Pick type C1 遺伝子の loss of function は lipid rafts で tau 蓄積を起こす. 第 50 回日本神経学会総会 2009 年 5 月 20-22 日, 仙台
32. 清野祐輔, 瓦林毅, 若佐谷保仁, 渡辺

- 有希子, 高村歩美, 中畑直子, 渡辺光法, 松原悦朗, 東海林幹夫, A β アミロイドによるタウ蓄積促進の検討. 第 50 回日本神経学会総会 2009 年 5 月 20-22 日, 仙台
33. 若佐谷保仁, 瓦林毅, 清野祐輔, 渡辺有希子, 渡辺光法, 松原悦朗, 東海林幹夫, Tauopathy による神経細胞死を誘導する因子の解析. 第 50 回日本神経学会総会 2009 年 5 月 20-22 日, 仙台
34. 渡辺光法, 渡辺有希子, 秋元広之, 杉本一博, 保嶋実, 瓦林毅, 高村歩美, 中畑直子, 白濱育美, 若佐谷保仁, 清野祐輔, 松原悦朗, 東海林幹夫, 神経変性疾患における脳脊髄液シスタチン C 測定の意義. 第 50 回日本神経学会総会 2009 年 5 月 20-22 日, 仙台
35. 松原悦朗, 高村歩美, 清野祐輔, 若佐谷保仁, 渡辺有希子, 渡辺光法, 瓦林毅, 東海林幹夫, ApoE-A β 複合体がアルツハイマー病患者脳脊髄液中で増加している. 第 50 回日本神経学会総会 2009 年 5 月 20-22 日, 仙台
36. 倉田智子, 林健, 村上哲郎, 宮崎一徳, 森本展年, 太田康之, 池田雅美, 武久康, 永井真貴子, 池田佳生, 瓦林毅, 高尾芳樹, 大田泰正, 針谷康夫, 真邊泰宏, 神谷達司, 東海林幹夫, 阿部康二, PA と PSP の重要な画像上の鑑別点. 第 50 回日本神経学会総会 2009 年 5 月 20-22 日, 仙台
- [図書] (計 9 件)
1. 瓦林毅, 東海林幹夫, アルツハイマー病の診断マーカー. よくわかって役に立つ認知症のすべて 改訂第 3 版 平井俊策編 永井書店, 大阪, 2011, 147-160
2. 瓦林毅, 認知症研究に用いられる動物・細胞実験モデル 遺伝子改変モデル APP/PS-1. 日本臨床増刊号 認知症学 (上) - その解明と治療の最新知見 -, 日本臨床社 大阪, 2011, 256-261
3. 東海林幹夫: Part3, アルツハイマー病. 別冊 NHK きょうの健康「認知症」(印刷中)
4. 東海林幹夫. アミロイドーシス診療のすべて - ガイドライン - 完全詳解 -. 6 脳アミロイドーシス (1) アルツハイマー病. 別冊・医学のあゆみ (山田正仁編) (印刷中)
5. 東海林幹夫. アルツハイマー病の診断マーカー. よくわかって役に立つ認知症のすべて (改訂第 3 版). 平井俊策編. 永井書店 (印刷中)
6. 東海林幹夫: 神経内科学テキスト 改訂第 3 版 (江藤文夫, 飯島節編集) (印刷中)
7. 瓦林毅, アルツハイマー病モデル. 疾患モデルマウス・ラット活用ハンドブック完全版. 秋山徹, 河府和義, 奥山隆平編, 羊土社, 東京, 2010, 254-276
8. 瓦林毅, 東海林幹夫: 新しい診断と治療の ABC 66 認知症 (三村将編集) 検査所見 2. 生化学的マーカー. 最新医学社 大阪, 2010, 148-160
9. 瓦林毅, 東海林幹夫, MCI と認知症 - リスクファクター - Annual Review 2009 神経 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明編,

中外医学社, 東京 2009 p184-196

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

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：東海林幹夫、渡辺光法

種類：

番号：整理番号：P2009-145 (アルツハイマー)、出願番号：特願 2010-48003

出願年月日：平成 22 年 3 月 4 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~neurology/index.php>

6. 研究組織

(1)研究代表者

瓦林 毅 (KAWARABAYASHI TAKESHI)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90186156

(2)研究分担者

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

(3)連携研究者

なし ()

