

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 5月31日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591536

研究課題名（和文） Proteinopathy としての認知症疾患の病態解明をめざした実験的研究

研究課題名（英文） Experimental research on the pathogenesis and pathophysiology of diseases that cause dementia

研究代表者

秋山 治彦 (AKIYAMA HARUHIKO)

財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・参事研究員

研究者番号：20231839

研究成果の概要（和文）：

アルツハイマー病をはじめとする認知症の原因疾患の多くは、脳に異常な蛋白質が蓄積することにより発病する。この異常蛋白質蓄積の解消が根本治療に結びつくと予想されるが、複数の異常蛋白質が複数の認知症疾患に様々な組合せで蓄積するため（＝重複）、そのメカニズムの解明が治療薬開発のための動物モデルの作製に必須である。本研究ではこの「重複」に焦点を当て、疾患脳剖検病理標本の解析を行うとともに、そのマウスモデルの作製を試みた。

研究成果の概要（英文）：

Accumulation of abnormal proteins in the brain, which is referred to as proteinopathy, is the essential feature of neurodegenerative diseases that cause dementia. Dissolution of the abnormal protein accumulation is a promising strategy to overcome such dementia disorders as Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. The aim of this study is to investigate into the proteinopathy overlap, a yet unsolved issue in this field. We have analyzed immunohistochemically the postmortem brain tissues of neurodegenerative diseases from a view point of proteinopathy overlap. We also have made mouse models that carry at least two factors so that the models recapitulate aspects of the overlap.

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	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
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・精神神経科学

キーワード：老年精神医学, 認知症

1. 研究開始当初の背景

2006年に申請者はユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症(FTLD-U)脳に異常蓄積する蛋白質が TDP-43 であることを見出した。これにより、アルツハイマー病(AD)におけるアミロイドβ蛋白質(Aβ)とタウ、パーキンソン病(PD)～Lewy 小体型認知症(DLB)におけるαシヌクレインと合わせ、主要な変性型認知症疾患の異常蓄積蛋白質はほとんど同定された(なお本研究を開始した2009年に、FTLD-Uの10%前後をしめるタウ陰性・TDP-43陰性例がFUSの蓄積によることが明らかになり、これによって、一定以上の頻度を有する変性型認知症疾患の異常蓄積蛋白質は全て同定されるに至った)。これらの蛋白質は脳に異常蓄積するだけでなく、それぞれの遺伝子異常が変性疾患を引き起こすという点でも、病因もしくは病理機序の上流に位置する要因であると考えられ、神経変性疾患は、今日、プロテノパチー(proteinopathy)として理解されている。

これらの蛋白質うち、細胞内に異常蓄積するもの(タウ、αシヌクレイン、TDP-43)は蓄積に伴い共通の変化—凝集・不溶化、異常リン酸化、断片化—を示す。認知症疾患における細胞内異常蓄積蛋白質のもうひとつの顕著な特徴は、同じ蛋白質が複数の異なる疾患を引き起こしたり、複数の蛋白質が同一症例に蓄積したりすることがあるという点である。この現象はしばしばプロテノパチーのオーバーラップと呼ばれる。たとえば、TDP-43異常蓄積はFTLD-TDPにおいて本質的な病変であるが、ADやDLBでも20～40%の症例に認められる。DLBの大半はAD病変(Aβとタウ)を伴っているが、Aβ沈着を欠く純粋型DLBであってもタウの蓄積は高頻度で認められる。

一方、細胞外に蓄積するAβの病理学的な位置づけは細胞内異常蓄積蛋白とは異なる可能性が高い。タウのみが蓄積する疾患はあるが、Aβのみが蓄積して認知症を発症する例はない(アミロイドアンギオパチーのみが形成される場合は血管性病変が加わる)。さらにDLBやαシヌクレイン蓄積を伴うADの病理学的解析の結果を勘案すると、Aβはタウやαシヌクレインなどの細胞内異常蛋白質蓄積を加速することが示唆される。同様に異常細胞内蛋白質蓄積を‘加速する’因子であると推測されるのが、家族性FTLD-TDPの原因遺伝子として2006年に同定されたグラニューリン(*GRN*)である。*GRN*変異はプログラニューリンの低下に結びつくと考えられているが、その結果として脳にはTDP-43が異常蓄

積する。このように認知症の原因となるプロテノパチーは、蓄積する蛋白質の異常(産生、修飾、除去)と、異常蓄積を加速する因子—別の異常蛋白質蓄積の共存も含む—との組合せにより生ずると考えられる。

2. 研究の目的

上述したような変性型認知症疾患におけるプロテノパチーのオーバーラップや異常蛋白質蓄積加速のメカニズムにフォーカスし、その観点からヒト剖検脳の病理組織学的解析を進めるとともに、そこで得られた知見をモデルマウスにおいて再現することを試みる。

3. 研究の方法

(1) ヒト疾患脳の解析には当研究室に蓄積された2000例を超す剖検例から、変性型の認知症疾患の脳病理組織ホルマリン固定パラフィン標本を抽出して対象とし、Aβ、タウ、αシヌクレイン、TDP-43、FUS、その他の異常蓄積蛋白質に対する様々な抗体を使用して免疫組織化学染色を行った。また、一部の例については、剖検時に4%パラフォルムアルデヒドで短時間(～48時間未満)固定し、凍結マイクロトームで薄切した浮遊切片を使用して染色感度を向上させた。

(2) タウ(既存マウスの購入)およびTDP-43(当研究所で開発中)のトランスジェニックマウス(Tg)を対象とし、APP-Tg(Aβ蓄積モデル:既存マウスの購入)および遺伝的プログラニューリン抑制モデルである*GRN*ノックアウトマウス(*GRN-KO*)(共同研究により入手)を交配させて、二重遺伝子改変マウスを作製して、免疫組織化学染色、およびイムノブロット等の生化学的解析を行った。なおTDP-43-Tg開発の基礎データを得るため、臨床施設との共同研究により筋萎縮性側索硬化症(ALS)例の遺伝子解析を行った。

4. 研究成果

(1) ヒト剖検脳の解析

Aβ蓄積陰性の純粋型DLBの1例でTDP-43異常蓄積を認めたが、この症例ではαシヌクレインに加えてタウの蓄積も伴っていた。また家族性ブリティッシュ認知症(ABriアミロイドとタウが蓄積する)においてTDP-43の共蓄積を認めた。さらにDLBではADより高頻度にTDP-43の蓄積が生じること、進行性核上性麻痺(PSP)やCa沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)といったタウ蓄積性疾患においてもしばしばTDP-43の蓄積が生じることを明らかにした。

以前我々が報告した、グアム島 ALS/PDC がタウと TDP-43 の二重蓄積疾患であることと併せ、TDP-43 に関するプロテノパチー重複におけるタウの役割が強く示唆された。

なお本研究を立案した後、FTLD の約 10% をしめるタウ陰性 TDP-43 陰性 FTLD に異常蓄積する蛋白質として FUS が同定された。FUS は核に存在する RNA 結合蛋白質のひとつであること、その遺伝子変異が家族性 ALS の原因となることなど TDP-43 との共通点が多く、両者の疾患発症への関わりにも重複する部分が存在することが推測される。そこで当研究室に所蔵されている全 66 例の FTLD 剖検脳を免疫組織化学染色により再解析したところ、9 例の FUS 陽性 FTLD を確認した。そこでまず FTLD-FUS 剖検脳の免疫組織化学的解析を進め、核に局在する正常な FUS と細胞質に異常蓄積した FUS との間に蛋白質の構造の違いにもとづく抗 FUS 抗体の反応性の違いを見いだした。

FUS の免疫組織化学染色は通常の病理標本作成過程でなされるホルマリン固定により大きく減衰する。そこで短時間固定凍結浮遊切片を用いた免疫組織化学染色を多数の抗 FUS 抗体を用いて行ったところ、FUS は正常でも神経突起、特に樹状突起のシナプスに存在すること、大脳皮質においては神経変性に伴い神経突起の FUS が増加すること、その増加は AD よりも FTLD において著しいことが明らかになった。FUS は RNA と結合して翻訳調整に関わる蛋白質であり、変性疾患における神経突起内～シナプスでの翻訳、蛋白質産生プロセスの異常が示唆された。

(2) モデルマウス作製

TDP-43-Tg の開発目的で実施した多数の ALS 患者の遺伝子検索により、TDP-43 や FUS の変異家系をいくつか同定した。こうして得られた TDP-43 の変異を、共同研究を行っている当研究所病態細胞生物学研究室においてマウスに導入し、TDP-43-Tg を何系統か作出したが、得られたマウス(M337V, G298S)では、加齢後も、ヒト疾患と同じように高度な TDP-43 異常蓄積は生じなかった(少量の異常蓄積は検出された)。

次に交配による病変加速を調べるため、Taconic 社から APP Tg2576 (A β 蓄積)、タウ P301L (tau 蓄積) と、これらマウスの交配権を購入した。また共同研究者の東京大学農学部西原教授が作製した GRN-KO を、委託先の理化学研究所から入手した。これらのマウスを交配実験が可能になるように飼育開始したが、GRN-KO は繁殖能が低く十分な匹数を得るまでに期間を要した。また APP Tg-2576

は性質が荒く、複数匹を同一ケージで飼育することが困難であるため、限られた飼育スペースでの実験が不可能であることが判明した。そこで、A β が蓄積する Tg として、新たに Jackson 社から APP/PS-1-Tg を 2 系統購入、維持・繁殖を行った。本報告書作成時点では、交配により得られた複数の遺伝的負荷を持つマウスは、TDP-43(G298S)-Tg/GRN-KO のみ解析が終了しており、免疫組織化学的には異常リン酸化 TDP-43 蓄積の若干の増加が認められたが、生化学的にヒト疾患に匹敵するほどの異常蓄積を生じるには至らなかった。TDP-43(M337V)-Tg/GRN-KO, A β と TDP-43, タウと TDP-43 の二重遺伝子改変マウスはそれぞれ誕生し、加齢を待っている段階である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 63 件) (査): 査読あり

1. Aoki N, Higashi S, Kawakami I, Kobayashi Z, Hosokawa M, Katsuse O, Togo T, Hirayasu Y, *Akiyama H (2012) Localization of fused in sarcoma (FUS) protein to the post synaptic density in the brain. *Acta Neuropathol* [in press, doi: 10.1007/s00401-012-0984-6] (査)
2. Lue LF, Walker DG, Adler CH, Shill H, Tran H, Akiyama H, Sue LI, Caviness J, Sabbagh MN, *Beach TG (2012) Biochemical increase in phosphorylated alpha-synuclein precedes histopathology of Lewy-type synucleinopathies. *Brain Pathol* [in press, doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00585.x] (査)
3. *Akiyama H, Hosokawa M, Kametani F, Kondo H, Chiba M, Fukushima M, Tabira T (2012) Long-term oral intake of aluminium or zinc does not accelerate Alzheimer pathology in A β PP and A β PP/tau transgenic mice. *Neuropathology* [in press, doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01274.x] (査)
4. Aoki N, Tsuchiya K, *Kobayashi Z, Arai T, Togo T, Miyazaki H, Kondo H, Ishizu H, Uchikado H, Katsuse O, Hirayasu Y, Akiyama H (2012) Progressive nonfluent aphasia: A rare clinical subtype of FTLD-TDP in Japan. *Neuropathology* [in press, doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01253.x] (査)
5. Foulds PG, Yokota O, Thurston A, Davidson Y, Ahmed Z, Holton J, Thompson JC, Akiyama H, Arai T, Hasegawa M, Gerhard A, Allsop D, *Mann DM (2012) Post mortem

- cerebrospinal fluid α -synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other α -synucleinopathies, Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 45:188-95 [doi: 10.1016/j.nbd.2011.08.003] (査).
6. Tsuji H, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Kametani F, [Akiyama H](#), Mann D.M.A., Tamaoka A, *Hasegawa M (2011) Epitope mapping of antibodies against TDP-43 and detection of protease-resistant fragments of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 417:116-121 [doi: 10.1016/j.bbrc.2011.11.066] (査).
 7. *Kobayashi Z, Tsuchiy Kobayashi Z, Tsuchiya K, Kubodera T, Shibata N, Arai T, Miura H, Ishikawa C, Kondo H, Ishizu H, [Akiyama H](#), Mizusawa H (2011) FALS with Gly72Ser mutation in SOD1 gene: Report of a family including the first autopsy case. *J Neurol Sci* 300:9-13 [doi: 10.1016/j.jns.2010.10.030] (査).
 8. *Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, Tamaoka A, Yamashita M, Kametani F, Yoshida M, Arai T, [Akiyama H](#) (2011) Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. *J Mol Neurosci* 45:480-485 [doi: 10.1007/s12031-011-9571-x] (査).
 9. Habuchi C*, Iritani S, Sekiguchi H, Torii Y, Ishihara R, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, [Akiyama H](#), Shibayama H, Ozaki N (2011) Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification. With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. *J Neurol Sci* 301, 77-85 [doi: 10.1016/j.jns.2010.10.021] (査).
 10. Arai T, Hasegawa M, Nonaka T, Kametani F, Yamashita M, [Hosokawa M](#), Niizato K, Tsuchiya K, Kobayashi Z, Ikeda K, Yoshida M, Nonaka M, Fujishiro H, [Akiyama H](#) (2010) Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLN and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. *Neuropathology* 30:170-181 [doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01089.x] (査).
 11. Asaoka T, Tsuchiya K, Fujishiro H, Arai T, Hasegawa M, [Akiyama H](#), Iseki E, Oda T, Onaya M, Tominaga I (2010) Argyrophilic grain disease with delusions and hallucinations: a pathological study. *Psychogeriatrics* 10: 69-76 [doi:] (査).
 12. Coomaraswamy J, Kilger E, Wölfing H, Schäfer C, Kaeser SA, Wegenast-Braun BM, Hefendehl JK, Wolburg H, Mazzella M, Ghiso J, Goedert M, [Akiyama H](#), et al. [12 番目 / 16 名] (2010) Modeling familial Danish dementia in mice supports the concept of the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:7969-7974. [doi: 10.1073/pnas.1001056107] (査).
 13. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, Aoki M, Hasegawa M, Ishizu H, [Akiyama H](#), Mizusawa H (2010) Occurrence of basophilic inclusions and FUS-immunoreactive neuronal and glial inclusions in a case of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 293:6-11 [doi: 10.1016/j.jns.2010.03.029] (査).
 14. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, Yokota O, Watabiki S, Ishizu H, [Akiyama H](#), Mizusawa H (2010) Pseudopolyneuritic form of ALS revisited: clinical and pathological heterogeneity. *Neuropathology* 30:372-380. [doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01084.x] (査).
 15. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, Yokota O, Yoshida M, Shimomura Y, Kondo H, Haga C, Asaoka T, Onaya M, Ishizu H, [Akiyama H](#), Mizusawa H (2010) Clinicopathological characteristics of FTLN-TDP showing corticospinal tract degeneration but lacking lower motor neuron loss. *J Neurol Sci* 298:70-77 [doi: 10.1016/j.jns.2010.08.013] (査).
 16. Kuwahara H, Tsuchiya K, Saito Y, Kobayashi Z, Miyazaki H, Izumiyama Y, [Akiyama H](#), Arai T, Mizusawa H (2010) Frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease showing severe and circumscribed atrophy of anterior temporal lobes. *J Neurol Sci* 297:92-96 [doi: 10.1016/j.jns.2010.07.004] (査).
 17. Nozaki I, Arai M, Takahashi K,

- Hamaguchi T, Yoshikawa H, Muroishi T, Noguchi-Shinohara M, Ito H, Itokawa M, [Akiyama H](#), Kawata A, Yamada M (2010) Familial ALS with G298S mutation in TARDBP: a comparison of CSF tau protein levels with those in sporadic ALS. *Intern Med* 49:1209-1212 [doi: 10.2169/internalmedicine.49.3300] (査).
18. Tamaoka A, Arai M, Itokawa M, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Takuma H, Tsuji H, Ishii A, Watanabe M, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, [Akiyama H](#) (2010) TDP-43 M337V mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Intern Med* 49: 331-334 [doi: 10.2169/internalmedicine.49.2915] (査)
 19. Yokota O, Davidson Y, Arai T, Hasegawa M, [Akiyama H](#), Ishizu H, Terada S, Sikkink S, Pickering-Brown S, Mann DM (2010) Effect of topographical distribution of α -synuclein pathology on TDP-43 accumulation in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 120:789-801 [doi: 10.1007/s00401-010-0731-9] (査).
 20. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, [Akiyama H](#), et al. [8 番目 / 12 名] (2010) Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 119:689-702 [doi: 10.1007/s00401-010-0664-3] (査).
 21. Yokota O, Davidson Y, Bigio EH, Ishizu H, Terada S, Arai T, Hasegawa M, [Akiyama H](#), Sikkink S, Pickering-Brown S, Mann DM (2010) Phosphorylated TDP-43 pathology and hippocampal sclerosis in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 120:55-66 [doi: 10.1007/s00401-010-0702-1] (査)
 22. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, [Akiyama H](#), et al. [16 番目 / 21 名] (2010) Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 119:1-4 [doi: 10.1007/s00401-009-0612-2] (査)
 23. Beach TG, Adler CH, Lue LF, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, Sasse J, Boyer S, Shirohi S, Brooks R, Eschbacher J, White CL III, [Akiyama H](#), et al. [13 番目 / 18 名] (2009) Unified staging system for lewy body disorders: Correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 117:613-634 [doi: 10.1007/s00401-009-0538-8] (査)
 24. Davidson Y, Amin H, Kelley T, Shi J, Tian J, Kumaran R, Lashley T, Lees AJ, DuPlessis D, Neary D, Snowden J, [Akiyama H](#), et al. [12 番目 / 18 名] (2009) TDP-43 in ubiquitinated inclusions in the inferior olives in frontotemporal lobar degeneration and in other neurodegenerative diseases: a degenerative process distinct from normal ageing. *Acta Neuropathol* 118:359-369 [doi: 10.1007/s00401-009-0526-z] (査)
 25. Foulds PG, Davidson Y, Mishra M, Hobson DJ, Humphreys KM, Taylor M, Johnson N, Weintraub S, [Akiyama H](#), et al. [9 番目 / 15 名] (2009) Plasma phosphorylated-TDP-43 protein levels correlate with brain pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 118:647-658 [doi: 10.1007/s00401-009-0594-0] (査)
 26. Kametani F, Nonaka T, Suzuki T, Arai T, Dohmae N, [Akiyama H](#), Hasegawa M (2009) Identification of casein kinase-1 phosphorylation sites on TDP-43. *Biochem Biophys Res Commun* 382:405-409 [doi: 10.1016/j.bbrc.2009.03.038] (査)
 27. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Yokota O, Haga C, Arai T, [Akiyama H](#), Kotera M, Mizusawa H (2009) Japanese encephalitis: serial CT findings and neuropathology in an autopsy case. *Clin Neuropathol* 28:422-429 (査)
 28. Nonaka T, Kametani F, Arai T, [Akiyama H](#), Hasegawa M (2009) Truncation and pathogenic mutations facilitate the formation of intracellular aggregates of TDP-43. *Hum Mol Genet* 18:3353-3364 [doi: 10.1093/hmg/ddp275] (査)
 29. Schwab C, Arai T, Hasegawa M, [Akiyama H](#), Yu S, McGeer PL (2009) TDP-43 pathology in familial British dementia. *Acta Neuropathol* 118:303-311 [doi: 10.1007/s00401-009-0514-3] (査)
 30. Yamashita M, Nonaka T, Arai T,

Kametani F, Buchman VL, Ninkina N, Bachurin SO, Akiyama H, Goedert M, Hasegawa M (2009) Methylene blue and dimebon inhibit aggregation of TDP-43 in cellular models. *FEBS Lett* 583:2419-2424 [doi: 10.1016/j.febslet.2009.06.042] (査)

31. Yokota O, Tsuchiya K, Arai T, Yagishita S, Matsubara O, Mochizuki A, Tamaoka A, Kawamura M, Yoshida H, Terada S, Ishizu H, Kuroda S, Akiyama H (2009) Clinicopathological characterization of Pick's disease versus frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin/TDP-43-positive inclusions. *Acta Neuropathol* 117:429-444 [doi: 10.1007/s00401-009-0493-4] (査)

ほか

- ・英文原著 8 件 (すべて査読あり)
- ・和文総説 24 件 (査読なし)

[学会発表] (計 67 件)

1. Hosokawa M, Arai T, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Matsuwaki T, Nishihara M, Hasegawa M, Akiyama H (2011) Progranulin reduction affects tau phosphorylation in P301L tau transgenic mice. Neuroscience 2011 Washington D.C. USA [2011/11/14]
2. Hosokawa M, Arai T, Yamashita M, Tsuji H, Nonaka T, Hasegawa M, Akiyama H (2011) Quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders. International Conference on Alzheimer's Disease 2011, Paris France [2011/07/17]
3. Akiyama H, Kobayashi Z, Arai T, Hosokawa M, Tsuchiya K, Yokota O, Shimomura Y, Kondo H, Haga C, Hasegawa M (2010) Screening for FUS proteinopathy in the institutional brain collection. The 7th International Conference on Frontotemporal Dementias, Indianapolis, USA [2010/10/06]
4. Akiyama H, Arai T, Kondo H, Ikeda K, Beach TG. (2010) Neuroinflammation in the frontal cortex of patients with late-life depression. The 17th International Congress of Neuropathology, Salzburg, Austria

[2010/09/11]

ほか

- ・国際学会 4 件
- ・国内学会 59 件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秋山 治彦 (AKIYAMA HARUHIKO)
財団法人東京都医学総合研究所・認知症・
高次脳機能研究分野・参事研究員
研究者番号：20231839

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

細川 雅人 (HOSOKAWA MASATO)
財団法人東京都医学総合研究所・認知症・
高次脳機能研究分野・主席研究員
研究者番号：00435116