

## アルツハイマー病の関連遺伝子探索研究

●武田雅俊<sup>1)</sup> ◆森原剛史<sup>1)</sup> ◆田中稔久<sup>1)</sup> ◆赤津裕康<sup>2)</sup> ◆新井平伊<sup>3)</sup> ◆中島健二<sup>4)</sup> ◆前田潔<sup>5)</sup>  
◆山縣英久<sup>6)</sup>

1) 大阪大学医学部 2) 福祉村病院長寿医学研究所 3) 順天堂大学医学部 4) 鳥取大学医学部 5) 神戸大学医学部 6) 愛媛大学医学部

### <研究の目的と進め方>

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。

単一遺伝子が原因となる家族性アルツハイマー病(AD)研究成果がAD病態理解や新規治療薬の開発を促した。器質の変化が捉えにくい多くの精神疾患では、遺伝子研究は研究手段として重要な地位を占めている。一方、器質の変化が観察されるアルツハイマー病(AD)では脳病理学や生化学的手法による病態研究が100年前から行われている。しかしながら、ADの生化学・分子生物学的研究は遺伝子研究に導かれながら発展してきた面もある。他のコモンディーズ同様にADは複雑多様な疾患であるにもかかわらず、わずかに数種類の分子に集中して研究されている。これも遺伝子研究の影響が多分にある。

AD遺伝子研究の歴史を述べる。ADの最初の症例が報告されたのは約100年前であった。その約25年後には、ADの家族集積性が指摘されている。ダウン症候群はADと区別がつかないほど類似の脳病理学的所見を示す。第21番染色体のトリソミーがダウン症候群の原因であることが1958年にわかった。そして第21番染色体上にあるAPP変異が家族性ADの原因遺伝子であることが1991年にわかり、AD研究におけるAPPやその代謝産物であるアミロイドβ(Aβ)蛋白の重要性が決定的に確立された。

(ちなみに大阪エリアからもAPP変異を持つ家族性アルツハイマー病を報告した。)さらに別の家族性AD原因遺伝子としてpresenilin 1(PSEN1)及びPSEN2が同定された。(大阪エリアでもPSEN1変異を持つ家系をわれわれのグループが報告している。)そしてAD発症メカニズムとして、PSENの変異がAβ42産生を上昇させることが明らかにされた。このことはAβを中心としたアルツハイマー病発症メカニズム、いわゆるアミロイドカスケード仮説をさらに強固なものとした。次に治療法開発という視点でAD遺伝子研究の歴史を述べる。生化学が興隆した1970年代、アセチルコリンの減少がAD脳で確認された。この事実を基にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が開発され臨床現場で使われるようになったのはそれから約20年後であった。ところで現在ではアセチルコリンの減少はAD病理過程の下流の一つであり、上流にあり中心となるAD病理メカニズムはAβと考えられている(アミロイドカスケード仮説)。1991年にAPP遺伝子変異が発見され20年弱が経つ現在、Aβをターゲットとした多くの新規治療法が臨床試験の段階にまですすんでいる。遺伝子の時代と言われる現在、遺伝子研究が新規治療ターゲットを明らかにし、20年後にまったく新しい治療法が確立されることが期待される。

このように家族性ADの遺伝子研究は大きな成果を上げてきた。その成功の理由を考察してみる。1つ目の理由は単一遺伝子疾患である家族例がADで存在することである。2つ目の理由は、家族性ADの表現型である。多くのコモンディーズでは、家族

発症例が発見されても、その表現型が孤発例の典型と大きく異なることがままある。たとえば多くの家族性パーキンソン病の臨床的特徴は孤発性パーキンソン病と様々な点で異なる。ADの場合、全てではないが多くの家族性ADで発症年齢の早さ等を除けば、その表現型は孤発性ADの典型にかなり近い。つまり家族性ADの病態プロセスの出発点は遺伝子変異であるが、それ以降の病態プロセスは孤発性ADと共通性が高いと考えられる。家族性ADは稀な疾患であるが、そのメカニズム解明はADの大多数を占める孤発性ADの解明に大いに役立つと考えられている。

また孤発性ADのリスク遺伝子として、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が同定された。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。

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。ヒト遺伝子研究の大きな障害のひとつは、診断の不確実さと多様な環境因子である。モデル動物を用いれば理想的な条件での脳病理測定と環境の統制が可能となる。また同定された候補遺伝子については機能解析を進め、確からしさの確保と、遺伝子から切り込んだ病態の理解、治療診断法の開発の提言を目指す。

### <研究開始時の研究計画>

①日本全国を対象としたアルツハイマー病関連遺伝子解析コンソーシアムを發起し、臨床データベースおよびDNAリソースを集積する。

②収集されたアルツハイマー病患者を対象として、家族構成員、特に同胞発症について調査し、日本人におけるアルツハイマー病の同胞発症率を明らかにする。

③罹患同胞200対を目標として収集し、アルツハイマー病は章に関するゲノムスキャンを行う。同時に発症不一致同胞対300対の収集を開始する。米国の報告との差異を検討するため、新たに有力なリスク遺伝子が提唱された場合は、日本人でのリスク効果を検討する。

④既報の遺伝子多型によるリスク効果を検証し、日本人でのリスク効果を検証する。

⑤NIMHサンプルで示された座位を対象として、領域限定ゲノムスキャンを行う。マッピングされたマーカーの前後の約10Mbを対象として、患者約400例、非認知症対象約400例に関しSNPスキャンをおこなう。

⑥発症リスクSNPの病理学的効果、生化学的遺伝子発現効果を検討し、リスクSNPの意義を確立する。そして得られたリスクSNPによる発症リスク診断アルゴリズムの作成を行う。

## <研究期間の成果>

■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ケ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 $\beta$ 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 $\beta$ 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%、B6 16%のマウスに比べ、Triton 分画のA $\beta$ 40量は-82% ( $p < 0.01$  Turkey-Kramer)、A $\beta$ 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DBA 75% B6 16% SJL 9%のマウスはSJL 69% B6 31%のマウスに比べA $\beta$ 40量は-85%、A $\beta$ 42量は-68%であった ( $p < 0.01$ , Turkey-Kramer)。

A $\beta$ 蓄積差の原因がA $\beta$ 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をプールのサンプルを用い、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 $\beta$ 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 $\beta$ 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げ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 $\beta$ 蓄積量と相関ある( $r > 0.5$ )ものを選び、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 $\beta$ 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(Papassitropoulos 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ベースとの関係を調べた。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かった。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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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。ブライント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 PP2A 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。

#### <国内外での成果の位置づけ>

AD 原因遺伝子については 1995 年の presenilin 以降、AD リスク遺伝子については 1993 年の ApoE 以降、確立された AD 関連遺伝子は同定されていない。大規模なサンプルを用い、新しい技術を投入しても、重要な進歩が 10 年以上ないというのが世界の現状である。

本研究班では遺伝子関連解析のみならず機能解析を積極的に行うことでより確からしい AD 関連遺伝子の同定を試みている。実際 dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A (DYRK1A)、DNM2 は遺伝子多型の関連、発現、機能解析の 3 面から AD との関連を示すことができた。DYRK1A については国外の他のグループ (Ryoo SR J Neurochem 2008 など) も AD との機能的関係を明らかにしている。DNM についてはファミリー遺伝子である DNMBP(dynamamin binding protein) の AD との関連が基盤ゲノムの桑野班など (Kuwano R Hum Mol Genet 2006, Bettens K Neurobiol Aging 2008) により認められている。

背景遺伝子によりアミロイド病変が大きく変わるという発見については、国内外の研究者、とくに製薬企業から多数の問い合わせを受けている。これは遺伝子研究としての注目だけでなく新規薬剤開発に広く用いられているモデル動物として根幹にかかわる可能性がある発見であるためであろう。より根治的アルツハイマー病治療薬としてアミロイド病変に対する薬剤の開発が世界中の製薬企業で行われている。その開発にあたっての重要なツールの一つがモデル動物としての APP トランスジェニックマウスである。死亡率の上昇を防ぐためハイブリッドマウスとの交配で維持されているため兄弟間でも背景遺伝子が不均一になっているこれまでの研究方法にわれわれの知見は重大な注意を喚起することになる。

大規模な検体と高密度な遺伝子解析技術を組み合わせた AD リスク遺伝子探索は欧米を中心に莫大な費用をかけながらすすめられている。それにもかかわらずこの 15 年間確実なリスク遺伝子が同定されていない。困難な理由として、高齢発症の病気に付きまとう環境因の関与の大きさ、臨床診断のあいまいさ、疾患そのものの不均一性があげられる。モデルマウスを用いるとこれらの問題が一気に解消される。我々が行うモデルマウスを用いた遺伝子探索は世界的に見てもほとんどない戦略である。

日本人を対象とした SORL1 の関連研究について有意という報告をした。日本人の SORL1 に関しては、新潟大学桑野班でも大規模な関連解析が行われている。欧米人でもいくつかの関連研究がおこなわれており注目度が高い遺伝子多型である。我々は動物実験で食餌中の DHA と SORL1 の脳内発現レベル、アミロイド病変の関係まで明らかにしている。DHA についてはアルツハイマー病患者に対し 2 つの大規模な臨床試験が米国で行われている

#### <達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

兄弟発症例収集は困難を極めた。主治医としてかかわっている患者からの協力はきわめて高い確率で得られたが、主治医患者関係がない同胞からの拒否が多かった。とくに兄弟間が疎遠で遠方に住んでいる場合、同意が得られる確率は大変低かった。大学病院を含め基幹病院の余力が少なくなっている状況で、各医師が担当している患者以外である兄弟に対し、接触を試み場合によっては遠方まで同意取得と採血に向かうというのは大きな負担である。現場に対するささやかではあるが経済的な面も含んだ支援体

制を刷新しこの 3 年間は収集数を増加させることができた。しかしながら、目標数に比べ依然十分なペースではない。

いくつかの関連遺伝子は得られたものの、確実性が極めて高いという遺伝子の同定までには至っていない。現在の候補遺伝子の更なる検討および、現在のアプローチ法をさらに進めていき非常に信頼度の高い新たな遺伝子を同定していく必要がある。

#### <今後の課題、展望>

兄弟発症例収集については今年度に続き協力機関を増やしていく。基盤ゲノム班においてタイピングを行う予定である。

マウス背景遺伝子については、遺伝子発現差から AD 関連候補遺伝子を探索していく。発現アレイ (Illumina MouseRef-8 Expression BeadChip) による解析をすすめる。mRNA の結果に SNP アレイ (Illumina low density linkage array)、メタボロミクス解析 (LC/MS Orbitrap) も組み合わせさらに信頼性の高い候補遺伝子 (分子・パスウェイ) を複数得る。同定されたパスウェイはアミロイド病変の治療ターゲットになりうる。また条件が整えば得られた有力な遺伝子についてヒト脳における発現、ヒトゲノムにおける SNP について AD と対照群を比較する。

これまで得られた AD 関連候補遺伝子について、機能解析、各臨床所見との関係の解析を引き続き行っていく。

神経心理検査データと遺伝子多型の関連研究については対象とする遺伝子の範囲を広げて引き続き行っていく。

海外においては 60000 人規模の GWAS が総動員体制で進行中である。規模を拡大すればこれまでに見えなかったものが見えてくるという信念に基づき、欧米を中心にこれまでも次々と過去の規模を超える大型研究が計画実行されてきた。しかしながらいまだに ApoE 以外の確実な関連遺伝子は同定されていない。国内の研究リソースが限られている現実を認識し、また異なるアプローチ法の専門家の集団という当研究班の特徴を生かした展開を今後も続けていく。また遺伝子研究の先にある、疾患の治療予防を考えてみる、遺伝子解析のみで得られた結果よりも。我々のように多角的アプローチや機能解析に基づいた結果の方が具体的な治療予防法の開発につながりやすいと考える。

兄弟発症例の解析は新潟大学桑野班、東京大学辻班で進められている。いくつかの候補領域も得られているが、確実な結果を得るためには今後も解析とゲノム収集を継続することが求められる。

#### <研究期間の全成果公表リスト>

- 0901131613  
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 Jan 3. 2009
- 0901131645  
Prevalence of Dementia in the Rural Island Town of Amacho, 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
- 0912041620  
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
- 0912041625  
No genetic 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
- 5 0912041835  
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.
- 6 0912041839  
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
- 7 0912041842  
Novel therapeutic strategies for neurodegenerative disease. Tanimukai H, Kudo T, Tanaka T, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Takeda M. *Psychogeriatrics.* 9:103-109 2009
- 8 0912071033  
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* in press 2009
- 9 0912071130  
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
- 10 0912071040  
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
- 11 0912071043  
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
- 12 0912071046  
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
- 13 0912071048  
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
- 14 91207111  
Neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies, Haruhiko Oda, Yasuji Yamamoto, and Kiyoshi Maeda *PSYCHOGERIATRICS* 85-90 2009
- 15 0901131447  
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
- 16 0912071119  
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
- 17 0912071116  
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
- 18 0901131620  
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.* Dec 25 2008
- 19 0811121416  
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
- 20 0912071052  
Hemispatial visual defect in Alzheimer's disease. Oda H, Ohkawa S, Maeda K *NEUROCASE* 14(2):141-146 2008
- 21 0912071108  
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
- 22 0801231123  
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
- 23 0801231550  
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
- 24 0901131318  
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
- 25 0901131332  
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
- 26 0901131338

- 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
- 27 0901131402 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
- 28 0901131416 Association 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
- 29 0901131441 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
- 30 0801231112 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
- 31 0801221731 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
- 32 901131512 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
- 33 0901131519 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
- 34 0901131534 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
- 35 0901131547 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
- 36 0811121422 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
- 37 0701202132 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
- 38 0801221642 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
- 39 0801221651 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
- 40 0801221654 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, Condron MM, Tsubuki S, Saido TC, Teplow DB, Iwatsubo T *J Biol Chem*. 282(7):4916-23 2007
- 41 0801221700 Reduced Neuron-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
- 42 0801221704 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
- 43 0801221710 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
- 44 0801221715 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

- 45 0801221718  
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
- 46 0801221725  
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
- 47 0801231115  
Peripheral ethanolamine plasmalogen deficiency: a logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia. Goodenowe 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
- 48 0801231121  
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
- 49 0701202114  
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
- 50 0701171944  
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
- 51 0701202126  
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, I., Shimohama, S., Kosaka, K. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(3), 216-222 2006
- 52 0701172051  
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., Tanii, H., Okochi, M., Morihara, T., Tagami, S., et al. *Psychiat Clin Neurosci* 60, S27-S33 2006
- 53 0701172023  
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
- 54 0608060014  
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
- 55 601310119  
The heterogeneity and natural history of mild cognitive impairment. Frisoni GB, Geroldi C, Binetti G, Zanetti O. *Jan;*62(1):163 2005
- 56 601310144  
Evaluation of a computerized test system to screen for mild cognitive impairment. Inoue M, Nakashima K et al. *psychogeriatrics* 5:36-41 2005
- 57 601310201  
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
- 58 601310205  
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
- 59 601310210  
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
- 60 601310151  
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
- 61 601310144  
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
- 62 0601310128  
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
- 63 0601310132  
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
- 64 0601310215  
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
- 65 0601302352  
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
- 66 0601310007  
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
- 67 0601310012  
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
- 68 0601310022  
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
- 69 0601310030  
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