

平成25年度共同研究講座活動実績報告書

共同研究講座名：分子脳病態解析学講座

所 属 長：水 野 敏 樹

1 共同研究講座の目的

2012年現在、我が国の認知症患者は460万人に達していて、その約半数がアルツハイマー病(AD)患者であるとされている。現状では、ADの発症早期あるいは発症のリスクが高い患者の発症前診断は未だ確立されていない。このような発症早期あるいは発症前診断に有用なバイオマーカーの開発はADの研究・臨床において非常に重要であり、このようなバイオマーカーの利用が可能になれば根治的な治療法の開発・臨床試験の実施などにとっても多大な推進力を与えると考えられる。

本研究講座では、ADの発症および重症度の進行を反映するバイオマーカーとして有力な候補分子であるA β オリゴマーとタウオリゴマーの定量系を開発し、また、両者が神経細胞毒性を発現するに至る分子機構を解明しその病的機序を阻害する創薬候補分子を探索することを目的とする。

2 報告年度に係る取組状況

1) ヒト体液中のA β オリゴマー定量系の確立

徳田が世界で初めて開発したヒト髄液中A β オリゴマーを定量できるELISA系(FASEB J. 2010; 24(8): 2716-26)と昨年度にMAPペプチド法によって作製した標準A β オリゴマーペプチドを用いて、実際のAD患者および対照患者の髄液中のA β オリゴマー濃度を定量した。脳脊髄液は、共同研究者である東松戸病院神経内科藁谷正明先生よりご供与いただいたAD患者および正常対照者のコホートから採取した脳脊髄液を用いた。AD群では髄液中のA β オリゴマー濃度と髄液中リン酸化タウ濃度が相関することが明らかになった。今後は、このELISA系を大規模なコホート(AD群と対照群)に適応して、その有用性を確認する方針である。

2) ヒト体液中のタウオリゴマー定量系の開発

昨年度は、タウオリゴマー定量系の開発に必要なモノクローナル抗体とそのHRP結合抗体を用いてsandwich ELISA系を作成し、少数のAD患者と対照患者から採取した髄液を用いて、試験的にタウオリゴマーを測定した。その結果、我々のELISA系ではタウオリゴマーを測定できることを確認した。今後は、このELISA系の感度の改善、標準ペプチドの作成に取り組む予定である。

3 報告年度における著書、論文、学会発表、講演、研究助成等の実績

[I] 著書

1. 笠井高士, **徳田隆彦**. 第IV章パーキンソン病の病態と診断 パーキンソン病のバイオマーカー. 高橋良輔専門編集. 辻省次総編集. シリーズ「アクチュアル 脳・神経疾患の臨床」 パーキンソン病とMovement Disorders. 東京: 中山書店; 2013
2. **徳田隆彦**, 中川正法. 第VII章二次性パーキンソニズムとその他の変性疾患 正常圧水頭症. 高橋良輔専門編集. 辻省次総編集. シリーズ「アクチュアル 脳・神経疾患の臨床」 パーキンソン病とMovement Disorders. 東京: 中山書店; 2013

[II] 総説

1. **徳田隆彦**: 特集 : Corticobasal Syndrome: CBS のバイオマーカーと鑑別診断. BRAIN and NERVE 65 巻 1 号(2013 年 1 月): 2013; 65(1): 55-64.
2. **徳田隆彦**: 疾患 Review アルツハイマー病の診断と治療. SRL 宝函 33 巻 4: 2013; 33(4): 19-29.

[III] 原著

<英文原著論文>

1. Kondo M, **Tokuda T**, Itsukage M, Kuriyama N, Matsushima S, Yamada K, Nakanishi H, Ishikawa M, Nakagawa M. Distribution of amyloid burden is different between idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. Neuroradiol J 2013; 3(4): 129-134. (**corresponding author**)
2. Waragai M, Sekiyama K, Fujita M, **Tokuda T**, Hashimoto M. Biomarkers for the diagnosis and management of Parkinson's disease. Expert Opin Med Diagn. 2013; 7(1): 71-83. doi: 10.1517/17530059.2013.733694.
3. Kasai T, **Tokuda T**, Taylor M, Kondo M, Mann DM, Nakagawa M, Allsop D. Correlation of A β oligomer levels in matched cerebrospinal fluid and serum samples. Neurosci Lett. 2013 Jun 27. doi:p11: S0304-3940(13)00576-4. 10.1016/j.neulet.2013.06.029.
4. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, **Tokuda T**, Mizuno T, Nakagawa M: Contrasting echogenicity in FDP-FCU: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. Muscle Nerve. 2013; (in press).
5. Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tatebe H, Miyata S, **Tokuda T**, Mizuno T, Tanaka M: Differential expression of alpha-synuclein in hippocampal neurons. PLoS One. 2013 (in press).

<和文原著論文>

なし

[IV] 省庁関係研究報告書

1. **徳田隆彦**, 渡邊義久, 建部陽嗣, 水野敏樹, 田中雅樹, 中川正法. p62/SQSTM1 依存的な α -シヌクレイン封入体のオートファジークリアランス. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究 平成24(2012)年度 総括・分担研究報告書, 62-65, 2013.
2. **徳田隆彦**, 東裕美子, 水野敏樹, 中川正法, 島村真依, 山口政光, 永井義隆. ALS-FUS モデルショウジョウバエの解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究 平成24(2012)年度 総括・分担研究報告

書, 210-214, 2013.

[V] 学会発表

<国際学会>

1) 招待講演、特別講演、教育講演など

1. **Tokuda T**: Clinical application of ELISAs detecting pathogenic protein oligomers to the neurodegenerative disorders. 3rd International Conference on Neurodegenerative Disorders: Immunotherapy and Biomarkers, Session I: Alzheimer's disease I, Uppsala, Sweden, 2013. 5. 23 (May 23-24, 2013).

2) 一般講演・ポスター発表

1. Taguchi K, Watanabe Y, Tatebe H, Endo Y, **Tokuda T**, Mizuno T, Nakagawa M, Tanaka M: Autophagic clearance of Lewy body-like α -synuclein inclusions, The 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, **AD/PD™** 2013 (poster presentation), Florence, Italy, 2013.3.8. (March 6-10, 2013).
2. Ohshima Y, **Tokuda T**, Taguchi K, Mizuta I, Watanabe Y, Tomiyama T, Mizuno T, Kametani F, Tanaka M, Mori H, Nakagawa M: Exploring the common biochemical phenotypes of the A β -protein formation in cells with mutants linked to familial Alzheimer's disease. The 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, **AD/PD™** 2013 (poster presentation), Florence, Italy, 2013.3.9. (March 6-10, 2013).
3. **Tokuda T**, Ohshima Y, Makino M, Ito K, Uraki F, Satoh E, Taguchi K, Watanabe Y, Tanaka M, Waragai M, Nakagawa M: Exploring the effects of memantine on the production of A β protein species in cells transfected with wild-type and mutant APP linked to familial Alzheimer's disease. The 13th Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2013 (AAIC), Boston Convention and Exhibition Center, Boston, USA, 2013.7.14.
4. Waragai M, Suzuki T, **Tokuda T**, Arai H, Ohnishi T, Higuchi S, Yamamoto T, Iwai N, Uemura K: MRI using Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's disease and Magnetic Resonance Spectroscopy are useful methods for routine Alzheimer's disease management. The 13th Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2013 (AAIC), Boston Convention and Exhibition Center, Boston, USA, 2013.7.14.
5. Tatebe H, **Tokuda T**, Ishi R, Watanabe Y, Kasai T, Taguchi K, Mizuta I, Tanaka M, Mizuno T: α -Synuclein is present as a monomer in the biological fluids. The 20th World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Palexpo Geneva Congress Center, Geneva, Switzerland, 2013.12.11.
6. Ishii R, **Tokuda T**, Tatebe H, Kasai T, Mizuno T, Nakagawa M: Interference from heterophilic antibodies in A-Syn ELISA. The 20th World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Palexpo Geneva Congress Center, Geneva, Switzerland, 2013.12.11.

<国内学会>

1) 招待講演、特別講演、教育講演など

1. **徳田隆彦**: 4. iNPHの画像診断：新しい話題. 第14回日本正常圧水頭症学会プレリミナリーセミナー「更なる発展のためのレビュー」, 東京泉ガーデンカンファレンスセンター, 2013.2.8.
2. **徳田隆彦**: iNPHの新しい画像診断: 脳血流SPECTにおけるCAPPAH signとPIB-PET

所見を中心に. 第23回東北脳SPECT研究会 特別講演II. 2013年9月27日, 弘前.

2) シンポジウム、ワークショップなど

1. **徳田隆彦**: 3. バイオマーカー研究開発概論. 神経変性班: 生体試料収集・バイオマーカー開発研究会議, 東京, 2013.2.24.
2. **徳田隆彦**: 4-1). パーキンソン病のバイオマーカー研究: 京都府立医科大学神経内科の取り組み. 神経変性班: 生体試料収集・バイオマーカー開発研究会議, 東京, 2013.2.24.
3. **徳田隆彦**: 4. CBSのバイオマーカーと鑑別診断. 日本神経学会学術大会(第54回), シンポジウムS(1)-5: Corticobasal syndrome. 東京, 2013. 5. 29.
4. **徳田隆彦**: SY2-3 髄液, 血清の α -synucleinなどの定量でパーキンソン病の発症は予測できるか? パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ: 第7回), シンポジウムS2: 運動症状出現以前のパーキンソン病の診断は可能か? 東京, 2013. 10. 11.

3) 一般講演・ポスター発表

1. 五影昌弘, **徳田隆彦**, 近藤正樹, 栗山長門, 中川正法: 当科のprobable iNPHにおけるDESHとNon-DESHの検討. 日本正常圧水頭症学会(第14回), 東京, 2013.2.9.
2. 東裕美子, 笹山博司, 島村真依, 吉田誠克, **徳田隆彦**, 水野敏樹, 中川正法, 山口政光: ALS-FUSモデルショウジョウバエの解析. 日本神経学会学術大会(第54回), 東京, 2013. 5. 30.
3. **徳田隆彦**, 近藤正樹, 笠井高士, 田中章浩, 中川正法, 安宅鈴香, 嶋田裕之, 三木隆己, 森啓: アルツハイマー病に対するIVIg療法はsink効果によって有効性が規定される. 日本神経学会学術大会(第54回), 東京, 2013. 5. 31.
4. 建部陽嗣, 石井亮太郎, 渡邊義久, 笠井高士, 田口勝敏, 辻村敦, 水田依久子, 水野敏樹, 田中雅樹, 中川正法, **徳田隆彦**: 生体液中の α -シヌクレインは単量体で存在する. 日本神経学会学術大会(第54回), 東京, 2013. 5. 31.
5. 大島洋一, **徳田隆彦**, 田口勝敏, 水田依久子, 渡邊義久, 富山貴美, 亀谷富由樹, 水野敏樹, 森啓, 田中雅樹, 中川正法, 矢部千尋: 多様な細胞モデルでのアミロイド β 蛋白オリゴマーのアルツハイマー病態発現機序の検討. 日本神経学会学術大会(第54回), 東京, 2013. 5. 31.
6. 笠井高士, **徳田隆彦**, Mark Taylar, David Allsop, 中川正法: Multiple Antigenic Peptide (MAP) 技術を用いたBAN50 SAS-ELISAの標準化. 日本神経学会学術大会(第54回), 東京, 2013. 5. 31.
7. 笠井高士, **徳田隆彦**, Mark Taylar, David Allsop, 中川正法: Multiple Antigenic Peptide (MAP) 作成技術を用いたBAN50 SAS-ELISAの標準化. 日本認知症学会学術集会(第32回), 松本, 2013. 11. 8.
8. **徳田隆彦**, 近藤正樹, 笠井高士, 田中章浩, 中川正法, 安宅鈴香, 嶋田裕之, 三木隆己, 森啓: IVIg療法によるアルツハイマー病患者の認知機能維持効果とsink効果との関連. 日本認知症学会学術集会(第32回), 松本, 2013. 11. 9.

4) 座長

1. ポスターセッション. 「アルツハイマー病22 バイオマーカー2」. 日本神経学会学術大会(第54回), 東京, 2013. 6. 1.

[VI] 研究会、一般向け講演など

1. **徳田隆彦**: アルツハイマー病の治療～メマンチンを中心に～. 認知症治療を考える会. 2013年1月23日, 松山.

2. 徳田隆彦: アルツハイマー病の治療: 神経細胞保護を目指して. 第1回宮津実地臨床セミナー. 2013年2月19日, 宮津.
3. 徳田隆彦: 認知症の診断と治療: 治療薬の現状を中心に. 第10回湖西認知症研究会. 2013年2月26日, 滋賀県高島市.
4. 徳田隆彦: 特発性正常圧水頭症のSPECT・PET所見について. 第6回関西脳核医学研究会. 2013年3月2日, 大阪.
5. 徳田隆彦: 認知症の診断と治療: 治療薬の現状を中心に. 第6回右京地区認知症ネットワークの会. 2013年3月21日, 京都.
6. 徳田隆彦: アルツハイマー病: 薬物治療の理論と実際. 新居浜認知症研究会. 2013年3月22日, 新居浜.
7. 徳田隆彦: 認知症の診断と治療: アルツハイマー病を中心に. 京都丹波認知症セミナー. 2013年4月11日, 亀岡.
8. 徳田隆彦, 石井亮太郎, 建部陽嗣, 笠井高士, 中川正法: 血液中の疾患関連蛋白定量におけるpitfall: α -synuclein定量ELISAに影響を与えるheterophilic antibody. 第20回カテコールアミンと神経疾患研究会. 2013年4月27日, 東京.
9. 徳田隆彦: 特発性正常圧水頭症(iNPH)の基礎と臨床: 髄液循環と画像診断の最新知見. 第15回 Nagano Neurology Conference. 2013年4月27日, 松本.
10. 徳田隆彦: アルツハイマー病の治療: 神経細胞保護を目指して. 認知症の連携を考える会. 2013年5月10日, 福井.
11. 徳田隆彦: アルツハイマー病: 治療戦略とその実践. 与謝地区ADカンファランス. 2013年6月7日, 与謝野町.
12. 徳田隆彦: パーキンソン病: 基礎・ガイドライン・最近の話題. 協和発酵キリン株式会社社内講演会. 2013年6月11日, 京都.
13. 徳田隆彦: 認知症の早期発見と予防について. 6月度右京医師会学術講演会. 2013年6月29日, 京都.
14. 徳田隆彦: 「いつ聞くか?今でしょ!キミも認知症を認知しよう (神経内科奥之院秘蔵徳田隆彦上人特別一般公開: Don't miss it!)」. 神経内科研修レクチャーシリーズ第3回, よくわかる神経筋・変性疾患シリーズ(1). 2013年7月2日, 京都.
15. 徳田隆彦: アルツハイマー病: 臨床神経内科医が行う蛋白化学的アプローチ. D3N (Denentoshi Dementing Disorder in Neurology) Conference. 2013年7月9日, 東京(目黒雅叙園).
16. 徳田隆彦: アルツハイマー病の薬物療法: 理論と実践. 福知山認知症セミナー. 2013年8月1日, 福知山.
17. 徳田隆彦: ALS-FUSモデルショウジョウバエの作成とその解析. 京滋ニューロサイエンスフォーラム2013. 2013年8月2日, 京都.
18. 徳田隆彦: iNPHに合併する認知症の診断と治療. 水頭症ラウンドテーブルin大阪. 2013年8月10日, 大阪.
19. 徳田隆彦: ReQuip.jp. Dr インタビュー 「臨床の現場から」. (Webで公開) 2013年8月16日, 京都.
20. 徳田隆彦: アルツハイマー病研究の国際的動向と蛋白化学的アプローチ. 第16回沖縄・鹿児島認知症エキスパートミーティング. 2013年8月17日, 那覇 (ロワジールホテル那覇).
21. 徳田隆彦: アルツハイマー病の薬物治療: 対症療法から神経細胞保護まで. 香川ADカンファレンス. 2013年8月23日, 坂出.
22. 徳田隆彦: 神経内科臨床医の視点による α -synucleinの蛋白化学的研究. Meet the Specialists. Update on the treatment for Parkinson's Disease. 2013年8月31日, 東京(日本ベーリンガーインゲルハイム本社).

23. 徳田隆彦: アルツハイマー病: 治療戦略のパラダイムシフト. 第3回 Memory Alzheimer's Disease Conference. 2013年9月3日, 東京(第一三共株式会社日本橋ビル).
24. 徳田隆彦: アルツハイマー病の診断と治療: 過去・現在・未来. 第2回認知症フォーラム. 2013年9月7日, けいはんなプラザ, 京都府精華町.
25. 徳田隆彦: レビー小体病のバイオマーカーとしての体液中 α -synucleinについて. Meet the Specialists. Update on the treatment for Parkinson's Disease. 2013年9月21日, 東京(日本ベーリンガーインゲルハイム本社).
26. 徳田隆彦: 神経内科臨床医による α -synucleinの蛋白化学的研究: 体液中の α -synucleinの存在様式とそのバイオマーカーとしての意義と応用. Fukui PD Seminar. 2013年11月1日, 福井.
27. 徳田隆彦: 認知症の早期発見と予防法. 平成25年度綴喜医師会健康教室. 2013年11月16日, 八幡市文化センター.
28. 徳田隆彦: 高齢者の救急疾患. 救急救命士養成教育講義. 2013年11月19日; 京都.
29. 徳田隆彦: Clinical application of ELISAs detecting pathogenic protein oligomers. Cognition LInkl Project: special lecture (supported by 武田薬品工業). 2013年12月19日, 青連会館(京都).

[VII] 厚生労働省, 文部科学省, 環境省関係研究会議

1. 徳田隆彦, 渡邊義久, 田中雅樹, 建部陽嗣, 水野敏樹, 中川正法. p62/SQSTM1-dependent autophagy of Lewy body-like α -synuclein inclusions. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) アミロイドーシスに関する調査研究研究会議, 2013年1月24日; 東京.
2. 徳田隆彦, 近藤正樹, 松島成典, 建部陽嗣, 水野敏樹, 中川正法. パーキンソン症候群の鑑別診断におけるTau imagingの有用性. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究研究会議 2013年12月20日; 東京.
3. 東裕美子, 徳田隆彦, 京谷茜, 水野敏樹, 中川正法, 藤掛伸宏, 永井義隆, 山口政光. FUS-ALSモデルショウジョウバエの表現型を修飾する因子の探索. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究研究会議 2013年12月21日; 東京.

[VIII] 社会的活動

1. 日本神経学会認定専門医 (認定年: 昭和 63 年, 認定番号: 第 1130 号)
2. 日本内科学会認定内科医 (認定年: 平成 2 年, 認定番号: 第 2123 号)
3. 日本内科学会認定内科専門医 (認定年: 平成 2 年, 認定番号: 第 1953 号)
4. 日本神経学会 日本神経学会指導医 (平成 21 年～)
5. 日本神経学会 代議員 (評議員: 平成 21 年～)
6. 日本神経学会 専門医認定委員会専門委員 (平成 21 年～)
7. 日本内科学会認定医制度審議会 認定医制度指導医
8. 日本認知症学会 認定専門医 (平成 22 年～)
9. 日本認知症学会 評議員 (平成 22 年～)
10. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究班 研究分担者 (平成 23 年～)
11. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究班 研究協力者 (平成 23 年～)
12. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) アミロイドーシスに関する研究班 研究協力者 (平成 23 年～)

13. 日本正常圧水頭症学会 理事（平成 24 年 2 月～）
14. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C), 代表, 「アルファ・シヌクレインオリゴマーの物性・細胞毒性機序の解明と分子標的治療への応用」（平成 23 年～25 年）
15. 共同研究代表者(武田薬品工業株式会社), (京都府立医科大学 承認番号 23 共 009), 「A β モノクローナル抗体(BAN50, BNT77)で作製した ELISA によるヒト臨床試料中の A β オリゴマー定量法の確立と臨床応用」

[IX] 特別講義

1. 徳田隆彦, 神経変性疾患, 京都工芸繊維大学大学院, 2013年1月8日, 京都