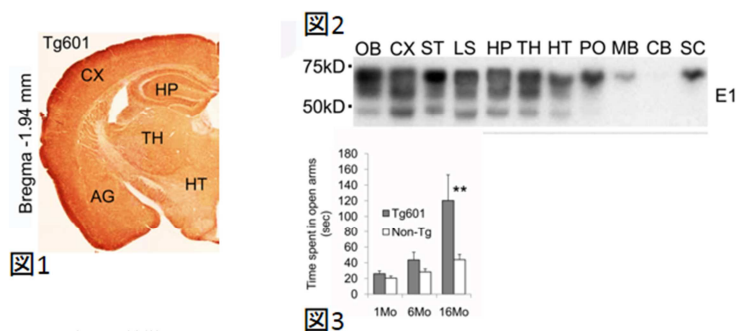


認知症研究 本井ゆみ子

認知症グループでは基礎研究と臨床研究の両方を行います。

1. 基礎研究分野

タウ蛋白ターゲットの治療薬開発を目指しています。我々が作成したアルツハイマー病モデルマウス(リンク <http://www.riken.jp/r-world/research/results/2011/110615/>) を用い、異常蓄積するタウ蛋白の代謝機構解明、蓄積分子の同定、蓄積阻止を目的とした治療薬開発を目指しています(下記)。大学院生の神戸は上記のモデルマウスを作成し報告した (Kambe et al)。また、島田は翌年、他のタウオパチーモデルマウスにリチウム投与が行動障害を改善することを示し、その機構にオートファジーの関与を明らかにした(Shimada et al. 2012)。現在、認知症診断・予防・治療学講座の助教 松本は、Tg601 マウスの加齢に伴う翻訳後修飾を解析している。また、スポットロジーセンターポスドクのハッサンは Tg601 マウスを実験的糖尿病状態にすることにより神経炎症について解析している。



Tg601マウスの特徴
図1.ヒトタウの免疫染色にて大脳皮質CX、海馬(HP)、扁桃核(AG)に強いタウ発現を認める。
図2.タウ蛋白のウエスタンブロットヒトタウの発現は前脳に強く、後脳には少ない。
図3.高架式十字迷路テストにて老齢Tg601マウスは不安感情障害を認める。

Kambe T et al Neurobiol Dis 42. 2011

2. 臨床研究分野

アルツハイマー病、進行性失語症、認知症を伴うパーキンソン病、高次脳機能障害を呈する血管障害の患者さんを対象に神経心理学的アプローチ、神経機能画像および髄液マーカーを用いた解析を行っています。

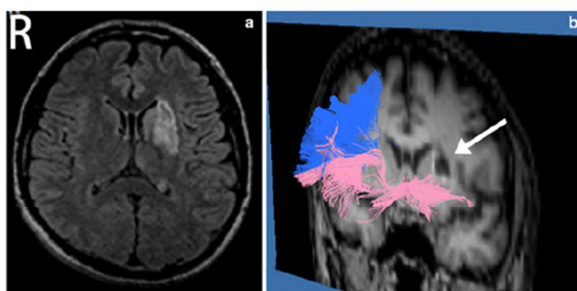
posterior cortical atrophy 患者の画像を解析し、後頭葉ではアミロイド蓄積は糖代謝低下部位とは一致しないことがわかった (Kambe T et al. 2010)。前頭側頭葉変性症患者の特異な眼球運動の責任病巣は前頭眼野である(Ogaki K et al 2010)。

放射線科と共同で PDD 患者の後部帯状回では、拡散係数が低下している (Kamagata T et al 2012)。

また、中山は言語流暢性障害を示した左基底核脳梗塞患者の拡散トラクトグラフィでは左

前頭前野杯外側経路が選択的に障害されていることを示した (下図) (Nakayama S et al 2013)

顕著な語流暢性障害を示し他の症状に乏しかった左基底核脳梗塞(左)患者の拡散トラクトグラフィ(右)では前頭前野背外側経路(青)は左が描出されず、眼窩経路(ピンク)は両側描出され、選択的経路障害が示された。



3. 発表論文

1. Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Jan;19(1):15-20.
2. Nakayama S, Kamagata K, Sano T, Shimada Y, Tanaka Y, Fukui T, Urabe T, Aoki S, Hattori N, Motoi Y. Verbal dysfluency as a consequence of basal ganglia infarction with selective involvement of dorsolateral prefrontal fiber tract. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2427
3. Kamagata K, Tomiyama H, Motoi Y, Kano M, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Diffusion kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: Comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging*. 2013 Jul 26
4. Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):1946-55.
5. Miyajima M, Nakajima M, Motoi Y, Moriya M, Sugano H, Ogino I, Nakamura E, Tada N, Kunichika M, Arai H. Leucine-Rich $\alpha 2$ -Glycoprotein Is a Novel Biomarker of Neurodegenerative Disease in Human Cerebrospinal Fluid and Causes Neurodegeneration in Mouse Cerebral Cortex. *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e74453
6. Miyajima M, Nakajima M, Ogino I, Miyata H, Motoi Y, Arai H. Soluble amyloid precursor protein α in the cerebrospinal fluid as a diagnostic and prognostic biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):236-42.
7. Shimada K, Motoi Y, Ishiguro K, Matsumoto SE, Hattori N. 以下 5 名省略 Long-term oral lithium treatment attenuates motor disturbance in tauopathy model mice: Implications of autophagy promotion. *Neurobiol Dis*. 46 2012 101-108. 査読有

8. Kamagata K, Motoi Y, Abe M, 4名省略, Hattori N. White matter alteration of the cingulum in Parkinson's disease with and without dementia: evaluation by diffusion tensor tract-specific analysis. AJNR 33:890-895. 査読有
9. Kambe T, Motoi Y, Inoue R, Kojima N, Tada N, Kimura T, Sahara N, Yamashita S, Mizoroki T, Takashima A, Shimada K, Ishiguro K, Mizuma H, Onoe H, Mizuno Y, Hattori N. Differential regional distribution of phosphorylated tau and synapse loss in the nucleus accumbens in tauopathy model mice. Neurobiol Dis. 42 (2011) 404-414. 査読有
10. Kamagata K, Motoi Y, Shimogi K, 以下5名省略 Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia measured with arterial spin-labeling MR imaging. J MRI 33:803-807 (2011) 査読
11. Ogaki K, Motoi Y, Li Y, 以下6名省略 Hattori N. Visual grasping in FTDP-17 (MAPT): A comparison of N-isopropyl-p-[(123)I]-iodoamphetamine brain perfusion single photon emission computed tomography analysis with PSP. Mov Disord 2011, 26(3) 561-563. 査読有
12. 招待講演 本井ゆみ子、神戸泰紀、服部信孝、水間宏、尾上浩隆、タウオパチーモデルマウスの[18F]FDG-PET imaging-病理との対応ー。第6回 日本分子イメージング学会 2011年5月26-27日、神戸
13. Motoi Y, Sahara N, Kambe T, Hattori N. Tau and neurodegenerative disorders. BioMol Concepts. Vol. 1131-145. 2010 査読有
14. Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N. Posterior cortical atrophy with [11C] Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. J Neurol 2010; 257:469-471. 査読有
15. Shiotsuki H, Motoi Y, Nakamura S, Mizuno Y, Hattori N. Dopamine deficiency may lead to Capgras syndrome in parkinson's disease with dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 22:3, Summer 2010 査読有
16. 本井ゆみ子 前頭側頭型認知症 Modern Physician Vol 28 No.12 2008.12 p1732-1736 査読無
17. 本井ゆみ子、大熊泰之 PSPの検査所見 Clinical Neuroscience 2009 Vol 27 p292-293 査読無