

長寿医療研究開発費
平成22年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

高齢者におけるパーキンソン病、うつ病、せん妄、統合失調症等に関する予防・治療法
（統合医療を含む。）及び認知症との鑑別診断法の開発研究
（21指-13）

主任研究者 丸山和佳子（独）国立長寿医療研究センター 加齢健康脳科学研究部長

研究要旨

2年間全体について

1) 高齢者における認知障害の中でも、治療可能あるいは症状の緩和が可能な疾患を鑑別することは重要な課題である。本研究課題では神経変性疾患であるパーキンソン病関連疾患、精神疾患であるうつ病を中心に研究を行う。

パーキンソン病を含むレビー小体型認知症(LBD)などの加齢に伴う神経変性疾患の原因に、老化に伴う酸化ストレスの蓄積が関与していることが報告されている。しかし、酸化ストレスの指標となる臨床研究に役立つマーカーは確立していない。高齢者のうつ病、アルツハイマー病、脳血管性認知症で最近注目されているものが、動脈硬化性病変との関連である。酸化ストレスと動脈硬化の生化学的マーカーを開発することは重要な意味をもつ。近年、うつ病、LBD、アルツハイマー病などの精神神経疾患の共通のリスクファクターとして神経栄養因子である **brain-derived neurotrophic factor(BDNF)**の多型が報告されている。しかし、BDNFのタンパク質レベルの変動が、これら疾患の診断および治療にどのように関与しているのかは明らかとされていない。本研究ではこれら加齢に伴う認知症の病因解明と診断、治療法の解明を中心として研究を行った。

なお、統合失調症における認知障害はきわめて複雑であり、今回はうつ病との比較研究を可能な範囲で行うこととした。

1) -i) パーキンソン病関連疾患(レビー小体病、LBD)および高齢者うつ病の病態モデルを構築し、その病因に基づいたバイオマーカー候補の開発、治療、介入研究の立案を行う。さらに、得られたバイオマーカーについて特異抗体を作成し、ヒトサンプル、特に血液を用いた分析系を確立する。

1) -ii) LBDおよび高齢者うつ病は患者の臨床症状（心理検査、認知機能検査、運動機能検査、生活機能尺度、画像診断）とともに血清などの解析を行う。両者に共通する老化関連因子として酸化修飾生体分子、神経栄養因子、サイトカイン、ケモカインといった従来は定量困難であった分子に焦点をあてる。これらの分析結果を基に、（独）国立長寿医療研究センターにおける臨床研究の基盤を整備する。

2) 高齢者外科治療において術後せん妄は医療、介護上大きな問題である。認知障害をもつ高齢者に対し、少量のハロペリドール(2.5 mg)を投与することによりせん妄の抑制効果があるか否かを検討する。既に 75 歳以下の高齢者に対する介入効果は実証されているため、今回は 75 歳以上の高齢者について多施設ランダム試験を行う。術後せん妄に関するガイドラインを作成する。

1) -i) パーキンソン病の病因タンパク質である alpha-synuclein の過剰発現神経系細胞を樹立し、これにミトコンドリア傷害を加えることでパーキンソン病関連疾患である細胞モデルを構築した。また、パーキンソン病関連疾患の脳切片を用い、早期の膜脂質過酸化により生成される過酸化脂質によるタンパク質が変性細胞で蓄積していることを報告した。アルツハイマー病患者脳、あるいはその脳脊髄液においても過酸化脂質を受けたタンパク質 (propanoyl-lysine 含有タンパク質、PRL)が増加していることを見だし、アルツハイマー病バイオマーカーとしての特許を取得した。PRL のヒトサンプル (脳脊髄液、血漿、尿) を用いた分析系を確立した。また、神経栄養因子である BDNF についても血漿あるいは血清で定量するシステムを確立した。

1) -ii)平成 21 年度、国立長寿医療センター(当時)にて倫理委員会 COI の許可を得、当センター病院部門の精神科および神経内科と共同で臨床研究を立ち上げた。平成 22 年度 10 月 31 日時点で、うつ病 4 例、パーキンソン病およびレビー小体型認知症 6 例、血管性認知症 1 例、アルツハイマー病 1 例について検査の承諾を得た。現在、認知テスト(MMSE)、うつ尺度(MADRS-J)、生活機能尺度(Barthel index)、パーキンソン病スケール(UPDRS)、画像診断(MRIおよびSPECT)のデータとともに血漿中の PRL および BDNF を測定している。

2) 平成 21 年度は、国立長寿医療センター(当時)の倫理委員会にて承認をうけ、22 年度には 82 例の症例を蓄積した。

平成 22 年度について

1) -i) DHA は、*in vitro* においてタンパク質の重合化反応を促進し、凝集体を形成、この凝集体構成タンパク質には DHA 酸化物(PRL)による修飾が生じていることをこれまでに明らかにしている。DHA は神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に対して濃度依存的に毒性を示し、細胞内活性酸素種の産生増加を増加させた。DHA を添加した細胞内の PRL 修飾タンパク質を ELISA 法により測定したところ、ミトコンドリア、核・膜画分で DHA 濃度依存的に PRL 修飾タンパク質が顕著に増加していた。さらに、alpha-synuclein 遺伝子を導入した SH-SY5Y(Syn-SH)細胞も DHA の濃度依存的に毒性を示し、PRL 修飾タンパク質がミトコンドリア、核・膜画分で増加することも明らかにした。蛍光免疫染色法による観察から、DHA を添加した Syn-SH 細胞の細胞内には alpha-synuclein タンパク質の増加と凝集体の形成が促進されていた。一部の凝集体は抗 PRL 抗体に陽性であったため、DHA による酸化ストレスの亢進が alpha-synuclein 凝集体形成の原因になることが示唆

された。今後、Syn-SH 細胞に DHA とともに食品成分を添加することで DHA によるタンパク質凝集および細胞内の脂質過酸化が抑制されるかどうか検討する予定である

1) -ii) 生活習慣病を有し、うつ症状をしめす 65 歳以上の症例を集積し、評価した。今年度報告時点までに 20 例の症例が登録された。うつ状態をしめした症例について、詳しい病歴、放射線学的検査を用いて精神医学的診断をおこなった。うつ病及びアルツハイマー型認知症に関しては DSM-IV の診断基準（大うつ病、アルツハイマー型認知症）に従い、頭部 MRI、脳血流シンチを参考にした。レビー小体型認知症に関しては 2005 年に発表された診断基準に従った。うつ病は 65 歳以上での発症と考えられる症例に限定した。

血清アディポサイトカイン類の結果を疾患別、とくにうつ病とアルツハイマー型認知症との比較をおこなった。レプチンではうつ病例でアルツハイマー型認知症に比し有意に高値($p=0.03$)を示した。アディポネクチンは逆うつ病例において有意に低値($p=0.001$)を示した。肝細胞増殖因子、TNF- α は有意差を認めなかった (図. 3,4)。また、Body Mass Index (BMI)はうつ病とアルツハイマー病群の間で有意差はなかった。

LBD および血管性認知症については 12 例の患者の血漿中 PRL の分布は 686~3337 の平均 1550.3 ± 857.7 であり、動脈硬化病変を伴う患者では、PRL 高値の傾向が認められた。PD および DLB では PRL は高値を示さず、一方 BDNF は他疾患(1759.8 ± 855.3)に比して 1376.2 ± 648.1 と低値である傾向があった。PRL, BDNF と心理学的評価の結果には一定した傾向はみられなかった。現在症例数を増やすとともに、疾病あるいは病型との関連を検討中である。

2) 75 歳以上の高齢者のうち、術前に MMSE 25 点未満または NEECHAM 27 点未満である術後せん妄発生高リスク群を対象にして、ハロペリドール少量連日投与による術後せん妄予防効果を検証するランダム化比較試験を行ったところ、50 症例が集積され、Grade I 以上の有害事象は認められなかった。そこでその適応を 75 歳以上の高齢者手術全般に拡げることとし、それに伴うプロトコルの改訂を行い、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反審査委員会の承認を得て、介入試験を開始した。両群合わせて 120 例を目標とし、介入試験の症例を集積中である。現在、90 例が集積された。

主任研究者

丸山和佳子 国立長寿医療研究センター 加齢健康脳科学研究部 (部長)

分担研究者

服部英幸 国立長寿医療研究センター 行動・心理療法科 (医長)

深田伸二 国立長寿医療研究センター 周術期診療部 (部長)

山岡朗子 国立長寿医療研究センター 神経内科 (医師)

直井信 財団法人岐阜県研究開発財団 岐阜県国際バイオ研究所

客来研究部門 (神経化学研究分野) (客来研究員)

大澤俊彦 愛知学院大学心身科学部 (教授)

関山敦生 大阪市立大学医学研究科 生化学・分子病態額教室 (准教授)

研究期間 平成21年6月26日～平成23年3月31日

A. 研究目的

1) -i) パーキンソン病関連疾患(レビー小体病、LBD)および高齢者びうつ病の病態モデルを構築し、その病因に基づいたバイオマーカー候補の開発、治療、介入研究の立案を行う。さらに、得られたバイオマーカーについて特異抗体を作成し、ヒトサンプル、特に血液を用いた分析系を確立する。

1) -ii) LBDおよび高齢者うつ病は患者の臨床症状(心理検査、認知機能検査、運動機能検査、生活機能尺度、画像診断)とともに血清などの解析を行う。両者に共通する老化関連因子として酸化修飾生体分子、神経栄養因子、サイトカイン、ケモカインといった従来は定量困難であった分子に焦点をあてる。これらの分析結果を基に、(独)国立長寿医療研究センターにおける臨床研究の基盤を整備する。

2) 高齢者外科治療において術後せん妄は医療、介護上大きな問題である。75歳以上の高齢者については未だ確立したガイドラインは策定されていないため、その科学的基盤を得るための多施設ランダム試験を行う。

B. 研究方法

1) -i) LBDおよびうつ病の病態モデルを構築し、その発症機序を酸化ストレス、特に脂質過酸化傷害の蓄積と細胞内シグナル伝達について詳細な検討を行った。これら疾患の病因に基づいたバイオマーカー候補の開発、治療、介入研究の立案を行う。患者脳、脳脊髄液等の免疫染色、タンパク質測定によりモデルで得られた結果の妥当性を検証する。さらに、得られたバイオマーカーについて特異抗体を作成し、ヒトサンプル、特に血液を用いた分析系を確立するため、それらの特異抗体を作成し、一部ELISA法にてヒトサンプルで分析系の構築を試みた。

1) -ii) 本研究では患者の臨床症状(心理検査、認知機能検査、運動機能検査、生活機能尺度、画像診断)とともに血清などの解析を行う。両者に共通する老化関連因子として酸化修飾生体分子、神経栄養因子、サイトカイン、ケモカインといった従来は定量困難であった分子に焦点をあてる。1) -ii)平成21年度、国立長寿医療センター(当時)にて倫理委員会COIの許可を得、当センター病院部門の精神科および神経内科と共同で臨床研究を立ち上げた。平成22年度10月31日時点で、うつ病4例、パーキンソン病およびレビー小体型認知症6例、血管性認知症1例、アルツハイマー病1例について検査の承諾を得た。現在、認知テスト(MMSE)、うつ尺度(MADRS-J)、生活機能尺度(Barthel index)、パーキン

ソン病スケール(UPDRS)、画像診断(MRI および SPECT)のデータとともに血漿中の PRL および BDNF を測定している。今後これらの分析結果を基に、(独)国立長寿医療研究センターにおける臨床研究、特に介入研究の基盤を整備する。

2) 高齢者外科治療において術後せん妄は医療、介護上大きな問題である。認知障害をもつ高齢者に対し、術後 24 時間から少量のハロペリドール(2.5 mg)を 3 日間投与することによりせん妄の抑制効果があるか否かを検討する。既に 75 歳以下の高齢者に対する介入効果は実証されているため、今回は 75 歳以上の高齢者について多施設ランダム試験を行う。平成 21 年度は、国立長寿医療センター(当時)の倫理委員会にて承認をうけ、22 年度には 82 例の高齢者症例を蓄積した。

平成 22 年度について

1) -i) DHA は、*in vitro* においてタンパク質の重合化反応を促進し、凝集体を形成、この凝集体構成タンパク質には DHA 酸化物(PRL)による修飾が生じていることをこれまで明らかにしている。DHA は神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に対して濃度依存的に毒性を示し、細胞内活性酸素種の産生増加を増加させた。DHA を添加した細胞内の PRL 修飾タンパク質を ELISA 法により測定したところ、ミトコンドリア、核・膜画分で DHA 濃度依存的に PRL 修飾タンパク質が顕著に増加していた。さらに、alpha-synuclein 遺伝子を導入した SH-SY5Y(Syn-SH)細胞も DHA の濃度依存的に毒性を示し、PRL 修飾タンパク質がミトコンドリア、核・膜画分で増加することも明らかにした。蛍光免疫染色法による観察から、DHA を添加した Syn-SH 細胞の細胞内には alpha-synuclein タンパク質の増加と凝集体の形成が促進されていた。一部の凝集体は抗 PRL 抗体に陽性であったため、DHA による酸化ストレスの亢進が alpha-synuclein 凝集体形成の原因になることが示唆された。今後、Syn-SH 細胞に DHA とともに食品成分を添加することで DHA によるタンパク質凝集および細胞内の脂質過酸化が抑制されるかどうか検討する。さらに、神経細胞死には細胞内小器官であるミトコンドリア依存性の細胞死シグナルが関与していることが示唆されている、本研究班においては脳内特にモノアミン神経細胞に存在するモノアミン酸化酵素に焦点を当て、細胞死を制御する低分子化合物の作用機序について新たな知見を得た。

1) -ii) 生活習慣病を有し、うつ症状をしめす 65 歳以上の症例を集積し、評価した。今年度報告時点までに 20 例の症例が登録された。うつ状態をしめした症例について、詳しい病歴、放射線学的検査を用いて精神医学的診断をおこなった。うつ病及びアルツハイマー型認知症に関しては DSM-IV の診断基準(大うつ病、アルツハイマー型認知症)に従い、頭部 MRI、脳血流シンチを参考にした。レビー小体型認知症に関しては 2005 年に発表された診断基準に従った。うつ病は 65 歳以上での発症と考えられる症例に限定した。

LBD 患者データとしては MMSE、および画像診断として MRI、SPECT を行ない、血管

病変を検討した。また心理学的評価としては認知機能全般の評価：MMSE、うつ、気分障害の評価：Montgomery Asberg depression rating scale (MADRS)、アパシー・意欲の評価：やる気スコア、日常生活動作能力の評価：Barthel Index を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は独立行政法人国立長寿医療研究センターの倫理委員会の許可の基に行われた。

C. 研究結果

2年間全体について

1)-I パーキンソン病の病因タンパク質である **alpha-synuclein** の過剰発現神経系細胞を樹立し、これにミトコンドリア傷害を加えることでパーキンソン病関連疾患である細胞モデルを構築した。また、パーキンソン病関連疾患の脳切片を用い、早期の膜脂質過酸化により生成される過酸化脂質によるタンパク質が変性細胞で蓄積していることを報告した。アルツハイマー病患者脳、あるいはその脳脊髄液においても過酸化脂質を受けたタンパク質 (**propanoyl-lysine** 含有タンパク質、PRL)が増加していることを見だし、アルツハイマー病バイオマーカーとしての特許を取得した。PRL のヒトサンプル (脳脊髄液、血漿、尿) を用いた分析系を確立した。また、神経栄養因子である **BDNF** についても血漿あるいは血清で定量するシステムを確立した。

ヒトレベルでの疫学研究、介入試験に用いるために、酸化・炎症反応に特異的と考えられている酸化修飾タンパク質を認識するモノクローナル抗体を網羅的に搭載した「抗体チップ」の実用化の基盤的な研究を行うと共に、応用の可能性も併せて検討した。その結果、**omega-3** 脂肪酸ヒドロペルオキシドに特異的な PRL 抗体を用いた抗体チップは、PRL と類似構造を有する **omega-6** 系の多価不飽和脂肪酸由来の付加体である HEL に特異的なモノクローナル抗体を搭載した「抗体チップ」と同時測定することで、脳内老化制御における **omega-3** 脂肪酸と **omega-6** 脂肪酸過酸化物の役割を分子レベルで解析することが可能となった。

また、脳内における免疫担当細胞、特に、好中球の過剰発現は、アルツハイマー症やパーキンソン症のような神経変性疾患の原因として注目されているハロゲン化反応、特に、DNA のハロゲン化反応に着目した。そこで、8-ブromo-デオキシグアノシン (8-BrdG) に特異的なモノクローナル抗体を用いた「抗体チップ」を開発を試みた。既に実績のある、8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) と同時測定することにより、ハロゲン化反応が脳内老化の初期段階の傷害を評価できるものと期待されている。

1)-ii 血清アディポサイトカイン類の結果を疾患別、とくにうつ病とアルツハイマー型認知症との比較をおこなった。レプチンではうつ病例でアルツハイマー型認知症に比し有意に高値($p=0.03$)を示した(図. 1)。アディポネクチンは逆にうつ病例において有意に低値($p=0.001$)を示した(図. 2)。肝細胞増殖因子、**TNF- α** は有意差を認めなかった(図. 3,4)。また、**Body Mass Index (BMI)**はうつ病とアルツハイマー病群の間で有意差はなかった

た

LBD および血管性認知症については 12 例の患者の血漿中 PRL の分布は 686~3337 の平均 1550.3 ± 857.7 であり、動脈硬化病変を伴う患者では、PRL 高値の傾向が認められた。PD および DLB では PRL は高値を示さず、一方 BDNF は他疾患 (1759.8 ± 855.3) に比して 1376.2 ± 648.1 と低値である傾向があった。PRL, BDNF と心理学的評価の結果には一定した傾向はみられなかった。現在症例数を増やすとともに、疾病あるいは病型との関連を検討中である。

2) その結果をもとにして、長寿医療研究センター倫理委員の承認を得て、75 歳以上高齢者術後せん妄発生高リスク群に対する、ハロペリドール少量連日投与のランダム化比較試験を行った。50 症例が集積され、Grade1 以上の有害事象は認められなかった。術後せん妄が 75 歳以上では発生低リスク群といえども 30% の頻度で発症し、75 歳以上高齢者手術例全体では 55% に発症していること、さらに比較的狀態の悪い症例においても有害事象が認められず一定の安全性が確認されたことより、(より状態のよい) 高リスク以外の症例を本試験に組み入れても安全性に関する問題はないと考えられ、今回の本研究では、その適応を 75 歳以上の高齢者手術全般に広げた。初年度にそれに伴うプロトコールの改訂を行い、国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認を得て、症例を集積しているところである。現在、目標症例数 120 例に対して 90 例が集積された。

D. 考察と結論

1)-I 老化に伴う神経変性疾患、特にパーキンソン病類縁疾患(LBD)、うつ病の病態解析、診断、治療に関して臨床研究を目指した細胞実験を行った。細胞実験の結果、酸化ストレスによる神経老化のメカニズム、および構造異常タンパク質の生成に関して、脂質過酸化は深く関与している可能性が示唆された。さらに、ミトコンドリア依存性の細胞死シグナル、特に REDOX 制御が神経細胞の生と死を決定づける重要な役割を果たしていること、そして脳内移行可能な低分子化合物がシグナルを変化させるとの予備的結果を得た。抗酸化修飾物に対する特異抗体を搭載した「抗体チップ」は、神経変性疾患の評価法への応用が可能であると期待された。また、8-BrdG に特異的な新しいモノクローナル抗体を搭載した抗体チップは、8-OHdG に特異的なモノクローナル抗体を搭載した抗体チップと併用することで、脳内老化の初期段階における評価に有力なツールとなりうることが期待された。老化に伴う神経変性疾患、うつ病の病態と治療に関与している神経栄養因子を誘導する分子機構を明らかにした。また[うつ]とパーキンソン病の病因と治療に夫々関与しているには BDNF, GDNF を選択的に誘導する物質を見いだした。使用した神経保護活性を持つ mRNA とタンパクの測定法は臨床サンプルにも応用出来ると考えられる

これら基礎研究で得られた結果あるいはツールは国立長寿医療センターにおける臨床研究推進のオリジナルな結果と考えられる。現在集積中の病院患者データとサンプル採取

のシステムと同時に、世界に新たな研究成果を発信したい。今回の研究において少数例の分析においても LBD における BDNF の低値、うつ病におけるアディポネクチンの高値傾向が認められたことは特筆に値する。

2) 日本においては人口の高齢化にともない高齢者外科疾患の頻度が高くなっている。国際的にも高齢であること自体は手術の **contraindication** ではないとされ、90 歳代の患者に対しても積極的に施行されるようになった。しかし、高齢者の術後管理にはリスクが多く伴っていることも事実で、なかでも術後せん妄は高齢者の外科治療後における大きな問題の一つとなっている。それは術後回復期に起こるため、術後管理を困難にし、術後ケアや回復の妨げになっている。かつ、夜間など看護の手薄な時間帯に不穏状態となることが多いため、病棟管理上の大きな問題となり、転倒・転落といった危険も増大する。せん妄患者の看護やケアのためには看護師や家族などにも多大な労力や負担を要する。発生高リスク群（NEECHAM 混乱・錯乱状態スケール 27 点以上）に対する術後せん妄が 75 歳以上では発生低リスク群といえども 30% の頻度で発症し、75 歳以上高齢者手術例全体では 55% に発症していること、さらに比較的状态の悪い症例においても有害事象が認められず一定の安全性が確認されたことより、(より状態のよい) 高リスク以外の症例を本試験に組み入れても安全性に関する問題はないと考えられ、今回の本研究では、その適応を 75 歳以上の高齢者手術全般に広げた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 21 年度

Naoi M, Maruyama W, Yi H, Inaba K, Akao Y, Shamoto-Nagai M.

Mitochondria in neurodegenerative disorders: regulation of the redox state and death signaling leading to neuronal death and survival.

J Neural Transm. 2009 Nov;116(11):1371-81. Review.

Naoi M, Yi H, Maruyama W, Inaba K, Shamoto-Nagai M, Akao Y, Gerlach M, Riederer P
Glutathione redox status in mitochondria and cytoplasm differentially and sequentially activates apoptosis cascade in dopamine-melanin-treated SH-SY5Y cells.

Neurosci Lett. 2009 Nov 13;465(2):118-22. Epub 2009 Sep 6.

Naoi M, Maruyama W.

Functional mechanism of neuroprotection by inhibitors of type B monoamine oxidase in Parkinson's disease.

Expert Rev Neurother. 2009 Aug;9(8):1233-50.

Mizoguchi K, Shoji H, Tanaka Y, Maruyama W, Tabira T.

Age-related spatial working memory impairment is caused by prefrontal cortical dopaminergic dysfunction in rats.

Neuroscience. 2009 Sep 15;162(4):1192-201. Epub 2009 May 20.

Mizoguchi K, Ikeda R, Shoji H, Tanaka Y, Maruyama W, Tabira T.

Aging attenuates glucocorticoid negative feedback in rat brain.

Neuroscience. 2009 Mar 3;159(1):259-70. Epub 2008 Dec 24.

Mizoguchi K, Ikeda R, Shoji H, Tanaka Y, Jin XL, Kase Y, Takeda S, Maruyama W, Tabira T.

Saikokaryukotsuboreito, a herbal medicine, prevents chronic stress-induced anxiety in rats: comparison with diazepam.

J Natural Med. 2009 Jan;63(1):69-74. Epub 2008 Jul 29.

服部英幸：高齢者うつ病と Alzheimer 病に伴ううつ状態。日本臨床、67 (4)、835-844、2009

Hideyuki Hattori, Junichi Kamiya, Hiroshi Shimada, Hirotohi Akiyama, Akihiro Yasui, Kojiro Kuroiwa, Koji Oda, Masahiko Ando, Takashi Kawamura, Atsushi Harada, Yuichi Kitagawa, Shinji Fukata : Assessment of postoperative delirium risk of the elderly using E-PASS and the NEECHAM confusion scale. Int J Geriatric Psychiatry. 2009, 24, 1304-1310

服部英幸：高齢者うつ病は認知症とどこが違うのかー対処法は？ 訪問看護と介護。第 15 巻 1 号、32-38、2010

森明子、小長谷陽子、鈴木亮子、服部英幸：デイケア利用者におけるうつの実態とデイケアの効果。日本医事新報、4472, 93-96, 2010

服部英幸：高齢者うつ病。老年医学 update 2009-2010 日本老年医学会雑誌編集委員会編、メジカルビュー社、東京、110-122、2009

M. Naoi, W. Maruyama (2009) Functional mechanism of neuroprotection by inhibitors of type B monoamine oxidase in Parkinson's disease. *Expert Reviews Neurotherapeutics* 9(8): 1233-1250.

M. Naoi, W. Maruyama, H. Yi, K. Inaba, Y. Akao, M. Shamoto-Nagai (2009) Mitochondria in neurodegenerative disorders: a regulator for the redox state and death signaling leading neural death and survival. *Journal of Neural Transmission* 116(11) 1371-1381.

M. Naoi, H. Yi, M. Maruyama, K. Inaba, M. Shamoto-Nagai, Y. Akao, M. Gerlach, P. Riederer (2009) Glutathione redox status in mitochondria and cytoplasm differentially and sequentially activates apoptosis cascade in dopamine-melanin-treated SH-SY5Y cells. *Neuroscience Letters* 465(2) 118-122.

N. Hamada, Y. Fujita, A. Tanaka, M. Naoi, Y. Nozawa, Y. Ono, Y. Kitagawa, N. Tomimori, Y. Kiso, M. Ito (2009) Metabolites of sesamin, a major lignan in sesame seeds, induce neuronal differentiation in PC12 cells through activation of ERK1/2 signaling pathway. *Journal of Neural Transmission* 116(7) 841-852.

Hisaka S, Kato Y, Kitamoto N, Yoshida A, Kubushiro Y, Naito M, Osawa T, (2009) Chemical and immunochemical identification of propanoyllysine derived from oxidized n-3 polyunsaturated fatty acid. *Free Radic Biol Med.*, 46(11), 1463-1471

Mochizuki M, Tsuchie Y, Nakamura Y, Osawa T. (2009) Identification and characterization of sesaminol metabolites in the liver. *J. Agric. Food Chem.*, 57 (21), 10429-10434.

Niwa T., Yokoyama S, Osawa T, (2009) Preparation of soy isoflavonoids for the production of anti-euol monoclonal antibody, *Phytochemistry Letters*, 2, 220-222.

Yokoyama S, Niwa T, Osawa T, Suzuki T, (2010) Characterization of an O-desmethylangolensin-producing bacterium isolated from human feces, *Arch Microbiol.*, 192, 15-22.

平成22年度

Naoi M, Maruyama W.

Monoamine oxidase inhibitors as neuroprotective agents in age-dependent neurodegenerative disorders.

Curr Pharm Des. 2010;16(25):2799-817.

Mizoguchi K, Tanaka Y, Tabira T. Anxiolytic effect of a herbal medicine, *yokukansan*, in aged rats: involvement of serotonergic and dopaminergic transmissions in the prefrontal cortex. *J. Ethnopharmacol.* 127: 70-76, 2010.

Ikeda R, Imai Y, Maruyama W, Mizoguchi K. Systemic disorders of calcium dynamics in rats with adenine-induced renal failure: implication for chronic kidney disease-related complications. *Nephrology* 15: 54-62, 2010.

服部英幸：高齢者うつ病は認知症とどこが違うのかー対処法は？ 訪問看護と介護 第15巻1号 32-38 2010

服部英幸、森明子、小長谷陽子、鈴木亮子：デイケア利用者におけるうつの実態とデイケアの効果 日本医事新報 4472,93-96,2010

服部英幸：認知症の地域医療-各医療機関の特性（得手不得手）と地域連携の現状・課題 4）老年医療専門病院の認知症専門医としての立場から。神経内科 Vol.72, Suppl.6 ,206-210, 2010

Hideyuki Hattori, Kenji Yoshiyama, Rina Miura, Sachiko Fujie: Clinical psychological tests useful for differentiating depressive state with Alzheimer's disease from major depression of the elderly. *PSYCHOGERIATRICS*, 10, 29-33, 2010

服部英幸：高齢者在宅医療の実際 3) 認知症への対応。Geriat. Med, 48, 1511-1517,2010

服部英幸：B P S Dに応じた対応。小長谷陽子編著。本人・家族のための若年性認知症サポートブック。中央法規，東京、191-199, 2010

深田伸二

消化器外科セミナー：高齢者に対する消化器外科手術のあり方

消化器外科 33：2003-2011, 2010

Hattori H, Kamiya J, Shimada H, Akiyama H, Yasui A, Kuroiwa K, Oda K, Ando M, Kawamura T, Harada A, Kitagawa Y, and Fukata S

Assessment of the risk of postoperative delirium in elderly patients using E-PASS and the NEECHAM Confusion Scale.

Kasahara E, Sekiyama A (他 8 名) Dynamic aspects of ascorbic acid metabolism in the circulation: analysis by ascorbate oxidase with a prolonged in vivo half-life. *Biochem J.* 2009, 421(2):293-9.

Mochizuki, M., Tsuchie, Y., Yamada, N., Miyake, Y., Osawa, T.. Effect of sesame lignans on TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells *Biosci. Biotech. Biochem.*, 74, 1539-1544 (2010)

Kato, Y., Osawa, T., Detection of lipid-lysine amide-type adduct as a marker of PUFA oxidation and its applications, *Arch. Biochem. Biophys.*, 501, 182-187. (2010)

Niwa T., Yokoyama S, Osawa T, Reduction of leptin secretion by soy isoflavonoids in murine adipocytes in vitro, *Phytochem. Lett.* 3, 122-125. (2010)

Miyake, Y., Ito, C., Tokuda, H., Osawa, T. and Itoigawa, M. Evaluation of Flavoglucin, Its Derivatives and Pyranonigrins Produced by Molds Used in Fermented Foods for Inhibiting Tumor Promotion, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74 (5), 1120-1122 (2010)

Miyake, Y., Mochiduki, M., Ito, C., Itoigawa, M. and Osawa, T. Peroxynitrite Scavengers Produced by Filamentous Fungus Used in the Katsuobushi Manufacturing Process, *Food Sci. Technol. Res.*, 16 (5), 493-498 (2010)

Sato, K. and Osawa, T. Dietary Supplementation with Pearl Barley (*Adlay, Coix Lacryma-jobi* L. var. *Ma-yuen* Stapf) Extract increases Oxidation Resistance in the Liver of Rats *ex vivo*, *Food Sci. Technol. Res.*, 16 (6), 613-616 (2010)

Osawa, T., Chemical and Immuno-chemical Detection of Oxidative Stress, Biomarkers as Early Stage

大澤俊彦、加藤陽二、抗酸化—Overview (特集 認知症と機能性食品)、*Functional Food*, 3(3), 197-204 (2010)

大澤俊彦、食品・食品成分の抗酸化評価系に関する考え方、*ILSI*, No.104 (1), 9-16 (2011)

2. 学会発表

平成 21 年度

永井雅代 丸山和佳子 日坂真輔 直井信 大澤俊彦: DHA 由来の脂質過酸化物による α -シヌクレイン修飾は神経細胞に対する毒性を増加させる, グローバル COE 第 2 回国際シンポジウム (Nagaya, Japan, 09.11.26-27)

Masayo Shamoto-Nagai, Toshihiko Osawa, Wakako Maruyama: Alpha-synuclein modified by

lipid peroxide derived from DHA oxidation enhances the cytotoxicity to Dopaminergic neurons
第 82 回日本生化学会大会 4P-568 神戸/兵庫, 09.10.24

永井雅代 丸山和佳子 大澤俊彦: Alpha-synuclein modified by lipid peroxide derived from
DHA oxidation enhances the cytotoxicity to Dopaminergic neurons グローバル COE 第 2 回
NAGOYA グローバルリトリート 大府/愛知、10.02.26

日坂真輔、林佳美、加藤陽二、赤津裕康、丸山和佳子、大澤俊彦: 生体内脂質過酸化に
よる酸化傷害機構の化学的解明。: 日本農芸化学会 2009 年度大会 (福岡) 2009 年 3 月

日坂真輔、林佳美、加藤陽二、赤津裕康、丸山和佳子、大澤俊彦: 生体内脂質過酸化
による神経傷害機構の化学的解明。 第 82 回日本生化学会大会 (神戸) 2009 年 10 月

日坂真輔、加藤陽二、丸山和佳子、大澤俊彦: Immunological detection of
Ne-propanoyl-lysine produced by reaction of lysine with oxidized w-3 polyunsaturated fatty
acids in vivo. グローバル COE 第 2 回国際シンポジウム (名古屋、ヒルトン) 2009 年 11
月

Shinsuke Hisaka, Yoji Kato, Wakako Maruyama, Toshihiko Osawa : Immunological detection
of propanoyl-lysine produced by reaction of lysine with oxidized omega-3 polyunsaturated
fatty acids in vivo. The Societies For Free Radical Research Australasia and Japan (Sydney)
2009 年 12 月

日坂真輔、林佳美、加藤陽二、赤津裕康、丸山和佳子、大澤俊彦: 生体内脂質過酸化
による酸化傷害機構の免疫学的化学的解明。第 26 回臨床フリーラジカル会議 (滋賀)
2010 年 1 月

服部英幸、加藤隆司: 軽度認知障害 (MCI) に伴ううつ状態の心理特性。第 51 回日本老
年医学会学術集会、パシフィコ横浜、平成 21 年 6 月 19 日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子: 高齢者心気症の心理特性。 第 24 回日
本老年精神医学会、パシフィコ横浜、平成 21 年 6 月 19 日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子: アルツハイマー病、軽度認知障害 (MCI)
に伴ううつ状態の心理特性。第 6 回日本うつ病学会、東京、平成 21 年 7 月 31 日

深田伸二,川端康次、藤城 健、北川雄一、服部秀幸、安藤昌彦、神谷順一、 安井章裕
高齢者腹部外科手術後のせん妄に関する研究 第 64 回 日本消化器外科学会
2009/7/16-18 大阪

Naoi M, Maruyama W, Riederer P. (2009) Neuromelanin induces apoptosis in SH-SY5Y cells by reversible S-glutathionylation, Neuroscience 2009, October 17-21, 2009, Chicago USA.

永井雅代、丸山和佳子、大澤俊彦、直井信 (2009) DHA 由来の脂質過酸化物による a-シヌクレイン修飾は神経細胞に対する毒性を増加させる。第 82 回日本生化学大会、10 月 21-24 神戸 生化学 81(9) 389

浜田奈々子、藤田泰典、田中亜莉沙、直井信、野澤義則、伊藤雅史、小野佳子、北川義徳、富森菜美乃、木曾良信 (2009) セサミン代謝物は ERK1/2 の活性化を介して PC12 細胞の神経細胞分化を誘導する。第 32 回日本基礎老化学会、6 月 19-20 日、横浜

Sekiyama A., et al. Loss of association between levels of Interleukin (IL) -6 and IL-1b in plasma in Major depressive disorder. Society of Biological Psychiatry Annual Meeting 2009, 14-16, May, Vancouver, Canada.

Sekiyama A., et al. Stress is visible; objective assessment of stress based on multiple cytokines. Society of Biological Psychiatry Annual Meeting 2009, 14-16, May, Vancouver, Canada

関山敦生他 大うつ病、統合失調症における、血中サイトカイン・ケモカイン濃度プロフィールの検討 第 17 回日本精神・行動遺伝学会学術大会 シンポジウム □
平成 22 年 2 月 11 日(シンポジスト)

関山敦生他 血液による精神的ストレス、身体的ストレスの判別および強度評価法の検討 第 31 回 日本生物学的精神医学会 一般演題口演 平成 21 年 4 月 25 日 (23-25) 国立京都会館

関山敦生他 うつ病および統合失調症における血中サイトカイン・ケモカイン濃度パターンの検討 第 31 回 日本生物学的精神医学会 一般演題口演平成 21 年 4 月 25 日 (23-25) 国立京都会館

Osawa T.: Antioxidative function of phytochemicals. New Zealand-Japanese Workshop on Functional Foods. (New Zealand) 2009.7.

Osawa T.: Production of novel functional food factors by fermentation. Italy-Japan Symposium on “Foods and Health: past, present and future”. (Tokyo)2009.10.

平成 22 年度

Wakako Maruyama

Role of ageing on the pathogenesis of neurodegeneration. The First Workshop on Beneficial Marine Lipids as Ingredients for Functional Foods., April 26, Tokyo, Japan

Wakako Maruyama

The role of lipid peroxidation in ageing-related neurodegeneration, and the possible prevention by food factors., The Second Workshop on Beneficial Marine Lipids as Ingredients for Functional Foods., Oct 31- Nov. 4 Wellington New Zealand.

Shinsuke Hisaka, Yoshimi Hayashi, Masayo Shamoto-Nagai, Yoji Kato, Hiroyasu Akatsu, Mitsuhiko Nose, Wakako Maruyama, and Toshihiko Osawa

Propanoylation of amyloid β is trigger to the aggregation and enhanced its neurotoxicity. Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM)’s 17th Annual Meeting (Orlando, Florida, USA) 2010 年 11 月

Matsumot-Ohya M, Suzuki K, Ohta K, Young SG, Motoyama N:

Extended lifespan of *Zmpste24^{-/-}* mice, a model mouse for Hutchison-Gilford Progeria Syndrome (HGPS), in a Chk2-null background. , Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on “Molecular Genetics of Aging”, Sep. 30, Cold Spring Harbor, NY, USA

Yanagino T, Furukawa-Hibi Y, Iemura S, Natsume T, Watanabe K, Maruyama W, Motoyama N:

Selective dephosphorylation of FOXO by PP2A mediates cellular oxidative stress response. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on “Molecular Genetics of Aging”, 9 月 30 日, Cold Spring Harbor, NY, USA

柳野卓也、日比陽子、伊藤雄貴、家村俊一郎、夏目 徹、渡辺研、丸山和佳子、本山 昇
酸化ストレスによるフォークヘッド型転写因子 FOXO の活性化メカニズムの解析。
第 33 回日本基礎老化学会, 6 月 18 日, 名古屋

稲葉桂子、直井信、丸山和佳子、永井雅代

B 型モノアミン酸化酵素阻害剤による神経保護剤による神経保護の機序にはモノアミン酸化酵素が関与する Neuro2010 第 53 回日本神経化学会 2010. 9.2 神戸

永井雅代、能勢弓、直井信、丸山和佳子

不飽和脂肪酸は神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞の酸化ストレスと細胞死を誘導する

Neuro2010 第 53 回日本神経化学会 2010. 9.3 神戸

國本正子、渡辺淳、足立香代、松崎三記子、武田和也、脇田英明、Rajesh N. Kalaria, 丸山和佳子、高橋憲吉

CADASIL モデルとしての変異 NOTCH3 ノックインマウスの作成と解析

Neuro2010 第 20 回日本神経科学会 2010. 9.4 神戸

渡邊 淳、足立香代、國本正子、武田和也、脇田英明、丸山和佳子、高橋慶吉

ヒト変異 Notch3 重合体の分解促進剤のスクリーニング 第 29 回日本認知症学会学術集会, 11 月 5 日-11 月 7 日, 名古屋

大矢 恵、鈴木今日子、大田久美子、早川智久、Stephen G Young、丸山和佳子、本山 昇
Hutchson-Gilford Progeria Syndrome モデルマウスの寿命制御における Chk2 を介した DNA 損傷応答の関与. BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会), 12 月 9, 10 日, 神戸

永井雅代、能勢弓、直井信、大澤俊彦、丸山和佳子

Alpha-synuclein は不飽和脂肪酸による酸化ストレス障害を抑制することでドパミン神経を保護する。BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会), 12 月 9, 10 日, 神戸

星野文彦、渡辺修、呉暁紅、瀧本陽介、竹内征夫、丸山和佳子、大澤俊彦

抗体チップを用いた尿中酸化ストレスマーカーの測定.

BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会), 12 月 9, 10 日, 神戸

服部英幸、加藤隆司：軽度認知障害 (MCI)に伴ううつ状態の心理特性。第 51 回日本老年医学会学術集会、パシフィコ横浜、平成 21 年 6 月 19 日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子：高齢者心気症の心理特性。第 24 回日本老年精神医学会、パシフィコ横浜、平成 21 年 6 月 19 日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子：アルツハイマー病、軽度認知障害 (MCI)に伴ううつ状態の心理特性。第 6 回日本うつ病学会、東京、平成 21 年 7 月 31 日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈、藤江祥子：レビー小体型認知症に伴ううつ状態の心理特性—大うつ病、アルツハイマー病との比較—第7回日本うつ病学会、金沢、平成22年6月11日

服部英幸：総合病院における認知症治療病棟の機能と問題点について。第52回日本老年医学会学術集会、神戸、平成22年6月25日

深田伸二、北川雄一、原田敦、服部英幸：高齢者術後せん妄発症頻度の検討。第52回日本老年医学会学術集会、神戸、平成22年6月25日

清水敦哉、野本憲一郎、末永正機、服部英幸：高齢者の心臓ペースメーカー植え込み患者における心理特性（認知、記憶、気分、意欲）に関する検討。第52回日本老年医学会学術集会、神戸、平成22年6月25日

服部英幸、間瀬徹、服部千賀子、水島久美子、外尾知英子、軽度アルツハイマー病に対する絵画療法の有効性の検討。第29回日本認知症学会、2010.11.5、名古屋市

前野信久、加藤隆司、藤原謙、篠野健太郎、鷺見幸彦、新畑豊、武田章敬、末永正機、服部英幸、吉山顕次、三浦久幸、伊藤健吾、BF227-PET画像で捉えたA β 集積とVBM-MRI解析による脳萎縮との関連についての検討。第29回日本認知症学会、2010.11.5、名古屋市

中村昭範、吉山顕次、Diers Kersten、加藤隆司、小野健太郎、服部英幸、文堂昌彦、伊藤健吾、脳磁図を用いたアルツハイマー型認知症の電気生理学的マーカーの検討。第29回日本認知症学会、2010.11.5、名古屋市

櫻井孝、武田章敬、服部英幸、遠藤英俊、鷺見幸彦、文堂昌彦、伊藤健吾、三浦利奈、渡辺佳弘、藤崎あかり、かせ川牧子、井上智子、北村忍、加知輝彦、鳥羽研二、国立長寿医療研究センターでの新たな「もの忘れセンター」—認知症の予防から終末期まで—。第29回日本認知症学会、2010.11.5、名古屋市

深田伸二、北川雄一、原田敦、服部英幸 高齢者術後せん妄発症頻度の検討 第52回日本老人医学会学術集会・総会、2010/6/24-26 神戸

M. Naoi, W. Maruyama, Aging in the brain: Can dietary factors reverse the deleterious effects of

ageing? The Third Workshop on beneficial marine lipids as ingredients for functional foods. Nelson, New Zealand, 20th April 2011.

M. Naoi, W. Maruyama, Determination of neuroprotective function in naturally occurring compounds. The Second Workshop on beneficial marine lipids as ingredients for functional foods. Wellington, New Zealand, 2nd November 2010.

稲葉-長谷川桂子、直井信、丸山和佳子、永井雅代、B型モノアミン酸化酵素阻害剤による神経保護に機序にはA型モノアミン酸化酵素が関与する。第53回日本神経化学会大会、O1-7-44 神戸、2010年9月2日

永井雅代。能勢弓、直井信、丸山和佳子、不飽和脂肪酸は神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞の酸化ストレスと細胞死を誘導する。第53回日本神経化学会大会、P12-n20 神戸、2010年9月3日

永井雅代。能勢弓、直井信、大澤俊彦、丸山和佳子、Alpha-synuclein は不飽和脂肪酸による酸化ストレス障害を抑制する事でドパミン細胞を保護する。第83回日本生化学会大会、1P12-1016 神戸、2010年12月7日

E. Kasahara, Atsuo Sekiyama, Mika Hori, Daisuke Kuratsune, Dai Chida, Masayasu Inoue. Restraint stress-induced glucocorticoid upregulates UCP2 expression to suppress mitochondrial ROS generation and increase the resistance of the mice to septic shock. 7th World Congress on Stress (2010,8, Leiden, Holland)

笠原恵美子、関山敦生、堀美香、佐藤英介、井上正康 自然免疫応答におけるミトコンドリアの役割 第5回 臨床ストレス応答学会 (2010, 11, 徳島)

笠原恵美子、関山敦生、堀美香、倉恒大輔、井上正康 拘束ストレス負荷による免疫応答の抑制とミトコンドリアの関与 第83回 日本生化学会 (2010, 12, 神戸)

倉恒大輔、笠原恵美子、関山敦生、堀美香、佐藤英介、井上正康 ストレス負荷によるグルココルチコイドの上昇が肝ミトコンドリア機能に及ぼす影響 第83回日本生化学会 (2010, 12, 神戸)

Sekiyama A., (他8名)

Loss of association between levels of Interleukin (IL) -6 and IL-1b in plasma in Major depressive

disorder. Society of Biological Psychiatry Annual Meeting 2009, 14-16, May, Vancouver, Canada.

Sekiyama A., (他 8 名)

Stress is visible; objective assessment of stress based on multiple cytokines. Society of Biological Psychiatry Annual Meeting 2009, 14-16, May, Vancouver, Canada.

関山敦生、笠原恵美子、関山隆史、井上正康、岩倉洋一郎、岡村春樹

血液による精神的ストレス、身体的ストレスの判別および強度評価法の検討 第 31 回
日本生物学的精神医学会 一般演題口演 平成 21 年 4 月 25 日 (23-25) 国立京都会館

関山敦生、笠原恵美子、関山隆史、井上正康、岩倉洋一郎、岡村春樹

うつ病および統合失調症における血中サイトカイン・ケモカイン濃度パターンの検討 第
31 回 日本生物学的精神医学会 一般演題口演 平成 21 年 4 月 25 日 (23-25) 国立京
都会館

関山 敦生、笠原 恵美子、関山隆史、井上正康、武田雅俊、岩倉洋一郎 岡村春樹精神
的、身体的負荷、および精神疾患における血中サイトカイン濃度の検討 第 73 回 日本
心理学会 ワークショップ 精神神経内分泌免疫学におけるサイトカインー心と身体の
情報伝達メカニズムー 平成 21 年 8 月 27 日 於 立命館大学

関山 敦生、

大うつ病、統合失調症における、血中サイトカイン・ケモカイン濃度プロファイルの検
討 第 17 回日本精神・行動遺伝学会学術大会 シンポジウム 平成 22 年 2 月 11 日 於
大阪医科大学

Osawa, T., Development of novel biomarkers specific to oxidative stress for evaluation of
antioxidative food factors, JPN-NZ First Workshop in Tokyo (Tokyo) 2010.4

Osawa, T., The development of oxidative stress biomarkers and its application to assess t
he functionality of antioxidative food factors, Japan-Korea Inter-national Symposium -New
Trends in Food Biology and Food Chemistry (Shizuoka) 2010.6

Osawa, T., Brain aging and oxidative stress, The International Symposium on Aging and
Anti-aging Inflammation., International Symposium on Free Radical Research: Contribution
to Medicine (Kyoto) 2011.1

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

H. 特許の出願及び取得状況

菌糸体培養によるエルゴチオネインの製造方法（特許公開 2009-159920）

エルゴチオネインの製造方法（特許公開 2009-161498）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし