

平成 2 6 年 6 月 1 9 日現在

機関番号： 1 2 1 0 2

研究種目： 基盤研究(C)

研究期間： 2011 ~ 2013

課題番号： 2 3 5 9 1 6 9 4

研究課題名（和文）複合型蛋白質蓄積症としての認知症疾患の病態解明を目指した病理生化学的研究

研究課題名（英文）Pathological and biochemical study of dementia as a combined protein accumulation disease

研究代表者

新井 哲明（Arai, Tetsuaki）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号： 9 0 2 9 1 1 4 5

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,000,000 円、（間接経費） 1,200,000 円

研究成果の概要（和文）：tau、alpha-synuclein、TDP-43、FUSという神経変性を誘導する重要な鍵分子の蓄積の程度および分布が、認知症性変性疾患の病態および臨床症状を規定していることが示唆された。また、これらの蛋白質は、認知症性変性疾患においてこれまで認識されていた以上に複合的に蓄積することが多いことが明らかとなったことから、病態に基づいた診断法および治療法の開発のためには、個々の蛋白質の異常を検出するバイオマーカーの開発が重要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：TDP-43, FUS and tau are the major components of the neuronal and glial inclusions in a variety of neurodegenerative disorders. The distributions of these proteins were related to the clinical features in most disorders. The combined accumulation of these proteins frequently occurred in many of neurodegenerative disorders, including frontotemporal lobar degeneration, motor neuron diseases and diffuse neurofibrillary tangles with calcification. Methylene blue reduced tau accumulation in mice harboring tau gene mutation, suggesting that inhibition of tau aggregation by it may have potential as a drug candidate for the treatment of tauopathy. The results of the present study suggest developing the methods to detect each protein in biological fluids may be important for the diagnosis and the disease modifying therapy for the diseases.

研究分野： 精神医学

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： 認知症 蛋白質 蓄積 変性

## 1. 研究開始当初の背景

近年、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTL D) および筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) に関する研究分野では、transactivation responsive DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) および fused in sarcoma (FUS) という 2 つの原因分子が同定され、概念の変化が急速に起こっている。さらに、TDP-43 および FUS の蓄積は、他の変性性認知症においても報告され、広く神経変性に関与する可能性が示唆される。研究の進歩とともに、臨床診断と病理診断の乖離や、二種類以上の異常蛋白質の蓄積による病態の複雑さなどの新たな課題が明らかになってきた。

## 2. 研究の目的

(1) FTL D における臨床像と病理像の対応関係については未だ不明な点が多い。そこで、多数例の患者剖検脳を臨床病理学的・生化学的に検討し、蓄積した TDP-43 および FUS の性状を明らかにするとともに、臨床症状との関連性を検討する。  
(2) 将来の蓄積蛋白に焦点を当てた診断法および治療法開発を念頭に置き、複合型蛋白蓄積を呈する例の臨床病理所見の特徴を明らかにする。  
(3) 蛋白質凝集抑制による治療の有効性を検討するため、tau 遺伝子改変マウスを用い、メチレンブルーの tau 凝集抑制効果を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 疾患脳の病理生化学的解析  
多数の抗 TDP-43 抗体、抗 FUS 抗体等を用い、神経変性疾患の多数例の脳について解析を行う。主として用いる方法は、免疫組織化学染色および免疫ブロットである。これらにより、リン酸化した TDP-43 が蓄積する細胞種や封入体の超微形態、病変分布、断片化等の他の化学修飾の有無などについて詳細に検討する。これらの症例の臨床症状については、診療録を用いて後方視的に検討する。

(2) 遺伝子改変マウスの解析

tau 遺伝子改変マウス (P301L) に、メチレンブルーを経口的に 5 ヶ月間投与後、リン酸化タウの蓄積量が対照群に比して低下するかどうかを、可溶性および不溶性画分に含まれるリン酸化タウの免疫ブロットおよび固定脳の免疫組織化学染色により比較検討する。

## 4. 研究成果

(1) 進行性非流暢性失語 (PNFA) の背景病理としては、これまでピック病、進行性核上

性麻痺、皮質基底核変性症などの tauopathy の報告が多いが、本例では発語中枢である弁蓋部を中心に、神経細胞の脱落、グリア細胞の増生、リン酸化 TDP-43 の蓄積が生じていることが判明した。以上から、TDP-43 蓄積による発語中枢の神経変性が、本例における非流暢性失語の原因となっていることが示唆された。

(2) tau の蓄積が主体と考えられてきた石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC) の 10 剖検例について、免疫組織化学的解析を行った。10 例中 8 例に  $\alpha$ -synuclein、6 例にリン酸化 TDP-43 の蓄積が生じていることが明らかになった。リン酸化 TDP-43 が蓄積している例では、脱抑制が高度であることから、また TDP-43 の蓄積は DNTC の臨床像に影響を与えることが示唆された。

(3) 前頭葉・側頭葉皮質に FUS 陽性の変性神経突起が多発し、下位運動ニューロンにリン酸化 TDP-43 陽性の神経細胞内封入体が出現するという複合型蛋白蓄積例の存在を初めて明らかにした。この解析結果は、これまで指摘されていなかった FUS と TDP-43 の複合型蓄積による FTL D-MND の発症、および FUS の細胞内蓄積分布の多様性について世界で初めて明らかにした点で意義が深い。

(4) FTL D-FUS9 例について免疫組織化学的検討を行った。病理サブタイプの内訳は、BIBD が 5 例、NIFID が 2 例、aFTL D-U が 1 例、分類不能が 1 例であった。欧米で最も多いとされる aFTL D-U が少なく、BIBD が主要サブタイプである点が本邦での特徴である可能性が示唆された。また、FUS 陽性の変性神経突起もまれではないことが判明し、TDP-43 との類似性が改めて示された。

(5) tau の凝集蓄積が生じることが判明している tau 遺伝子変異 (P301L) に、メチレンブルー 1mg/kg/日を投与したところ、リン酸化 tau 蓄積量が低下することが生化学的・免疫組織化学的に示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 39 件)

1. Arai T: Significance and limitation of the pathological classification of TDP-43 proteinopathy. Neuropathology, in press, 2014, 査読有
2. Kawakami I, Hasegawa M, Arai T, Ikeda K, Oshima K, Niizato K, Aoki N, Katsuse O, Higashi S, Hosokawa M, Hirayasu Y, Akiyama H: Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia. Acta Neuropathol Commun 2: 40, 2014, doi: 10.1186/2051-5960-2-40, 査読有

3. Hosokawa M, Arai T, Yamashita M, Tsuji H, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tamaoka A, Hasegawa M, Akiyama H: Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis from Guillain-Barre' syndrome by quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid. *Int J Neurosci* 124: 344-349, 2014, doi: 10.3109/00207454.2013.84844, 査読有
4. Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Kodama T, Arai T, Kuwano R, Ikeuchi T, Takeda M: Ratio and level of A $\beta$  surrogate in cerebrospinal fluid of familial Alzheimer's disease patients with presenilin 1 mutations. *Neurodegener Dis* 13: 166-170, 2014, doi: 10.1159/000355258, 査読有
5. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann DMA, Akiyama H, Hasegawa M: Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep* 4: 124-134, 2013, doi: 10.1016/j.celrep.2013.06.007, 査読有
6. Kobayashi Z, Kawakami I, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Kondo H, Shimomura Y, Haga C, Aoki N, Hasegawa M, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Ishizu H, Terada S, Onaya M, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Akiyama H, Mizusawa H: Pathological features of FTL-D-FUS in a Japanese population: Analyses of nine cases. *J Neurol Sci* 335: 89-95, 2013, doi: 10.1016/j.jns.2013.08.035, 査読有
7. Kobayashi Z, Akaza M, Ishihara S, Tomimitsu H, Inadome Y, Arai T, Akiyama H, Shintani S: Thalamic hypoperfusion in early stage of progressive supranuclear palsy (Richardson's syndrome): Report of an autopsy-confirmed case. *J Neurol Sci* 335: 224-227, 2013, doi: 10.1016/j.jns.2013.09.005, 査読有
8. Kobayashi Z, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Akiyama H, Mizusawa H: Atypical FTL-D-FUS associated with ALS-TDP: a case report. *Neuropathology* 33: 83-86, 2013, doi: 10.1111/j.1440-1789.2012.01325.x, 査読有
9. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann D, Hasegawa M: Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* 136: 1128-1138, 2013, doi: 10.1093/brain/awt037, 査読有
10. 新井哲明: 認知症性疾患の病理・分子対応. *Cognition and Dementia* 12: 48-55, 2013, 査読無
11. 細川雅人, 新井哲明: 前頭側頭葉変性症の病理と関連遺伝子. *Clinical Neuroscience* 12: 1435-1437, 2013, 査読無
12. 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 DMA: Post mortem cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other  $\alpha$ -synucleinopathies, Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 45: 188-195, 2012, doi: 10.1016/j.nbd.2011.08.003, 査読有
13. Aoki N, Tsuchiya K, Kobayashi Z, Arai T, Togo T, Miyazaki H, Kondo H, Ishizu H, Uchikado H, Katsuse O, Hirayasu Y, Akiyama H: Progressive nonfluent aphasia: a rare clinical subtype of FTL-D-TDP in Japan. *Neuropathology* 32: 272-279, 2012, doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01253.x, 査読有
14. Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hagikura M, Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Ozaki N: Effects of aging on the morphologies of Heschl's gyrus and the superior temporal gyrus in schizophrenia: A postmortem study. *Schizophr Res* 134: 137-142, 2012, doi: 10.1016/j.schres.2011.10.024, 査読有
15. Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuda H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DMA, Tamaoka A: Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy. *Brain* 135: 3380-3391, 2012, doi: 10.1093/brain/awt230, 査読有
16. Hosokawa M, Arai T, Masuda-Suzukake M, Yamashita M, Nonaka T, Akiyama H, Hasegawa M: Methylene blue reduced phosphorylated tau accumulation in P301L tau transgenic mice. *PLoS ONE* 7: e52389, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0052389, 査読有
17. 河上緒, 新里和弘, 新井哲明, 大島健一, 安野みどり, 湯本洋介, 小幡奈々子, 新井誠, 糸川昌成, 後藤順, 市川弥生子, 平安良雄, 岡崎祐士, 秋山治彦: 32歳で発症した舞蹈病様不随意運動を伴う前頭側頭型認知症の一例. *老年精神医学雑誌* 23: 1121-1127, 2012, 査読有
18. 野中隆, 新井哲明, 水上勝義, 長谷川成人: レビ-小体型認知症の神経変性機序・分子生物学. *老年精神医学雑誌* 23: 353-358, 2012, 査読無

19. 新井哲明: 前頭側頭葉変性症の分子病理. 老年期認知症研究会誌 19: 60-62, 2012, 査読無
  20. 新井哲明, 細川雅人, 野中隆, 長谷川成人, 秋山治彦, 朝田隆: 前頭側頭葉変性症の分子医学. Dementia Japan 26: 334-342, 2012, 査読無
  21. 新井哲明, 水上勝義: 早期診断と医療連携. 認知症医療における課題. Medicament News 2012 年 6 月 15 日号(第 2090 号): 4-5, 2012, 査読無
  22. Ando K, Uemura K, Kuzuya A, Maesako M, Asada-Utsugi M, Kubota M, Aoyagi N, Yoshioka K, Okawa K, Inoue H, Kawamata J, Shimohama S, Arai T, Takahashi R, Kinoshita A: N-cadherin regulates p38MAPK signaling via association with JLP: Implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease. J Biol Chem 286: 7619-28, 2011, doi: 10.1074/jbc.M110.158477, 査読有
  23. Habuchi C, Iritani S, Sekiguchi H, Torii Y, Ishihara R, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Akiyama H, Shibayama H, Ozaki N: Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification—With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy—. J Neurol Sci 301: 77-85, 2011, doi: 10.1016/j.jns.2010.10.021, 査読有
  24. Aoki N, Tsuchiya K, Togo T, Kobayashi Z, Uchikado H, Katsuse O, Suzuki K, Fujishiro H, Arai T, Iseki E, Anno M, Kosaka K, Akiyama H, Hirayasu Y: Gray matter lesions in Nasu-Hakola disease: A report on three autopsy cases. Neuropathology 31: 135-143, 2011, doi: 10.1111/j.1440-1789.2010.01152.x, 査読有
  25. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Kubodera T, Shibata N, Arai T, Miura H, Ishikawa C, Kondo H, Ishizu H, Akiyama H, Mizusawa H: FALS with Gly72Ser mutation in SOD1 gene: report of a family including the first autopsy case. J Neurol Sci 300: 9-13, 2011, doi: 10.1016/j.jns.2010.10.030, 査読有
  26. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Komachi H, Miki K, Yokota O, Arai T, Hiroto M, Ishizu H, Akiyama H, Mizusawa H: Fatal encephalitis in a case of hypereosinophilic syndrome: MRI and autopsy findings. Intern Med 50: 1219-1225, 2011, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/50/11/50\\_11\\_1219/article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/50/11/50_11_1219/article), 査読有
  27. 小林禅, 新井哲明, 秋山治彦, 水澤英洋: FUS/TLS 遺伝子変異による家族性 ALS. Clinical Neuroscience 29: 734-735, 2011, 査読無
  28. 新井哲明, 細川雅人, 長谷川成人, 秋山治彦, 朝田隆: TDP-43 分子による新たな認知症群. 精神神経誌 113: 574-583, 2011, 査読無
  29. Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, Tamaoka A, Yamashita M, Kametani F, Yoshida M, Arai T, Akiyama H: Molecular dissection of TDP-43 proteinopathies. J Mol Neurosci 45: 480-485, 2011, doi: 10.1007/s12031-011-9571-x, 査読無
  30. 新井哲明, 朝田隆: 生活習慣病および環境因子の関与と予防. 高血圧・高脂血症. 臨床と研究 88: 709-713, 2011, 査読無
  31. 新井哲明, 朝田隆: Rivastigmine の開発経緯. 臨床精神薬理 14: 1131-1135, 2011, 査読無
  32. 新井哲明, 朝田隆: 2. 新しい認知症治療薬, 1) リバスタグミン. Geriatr Med 49: 767-770, 2011, 査読無
  33. 新井哲明: TDP-43. 認知症学(上). 日本臨床増刊号 69: 84-87, 2011, 査読無
  34. 岸本由紀, 横田修, 武田直也, 池田智香子, 新井哲明: TDP-43 陽性神経細胞内封入体を伴う前頭側頭葉変性症と認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症. 認知症学(下). 日本臨床増刊号 69: 384-388, 2011, 査読無
  35. 新井哲明, 小林禅, 細川雅人, 長谷川成人, 秋山治彦: ALSD-FTLD-MND-FTLD-U. Clinical Neuroscience 29: 995-998, 2011, 査読無
  36. 小林禅, 新井哲明, 秋山治彦, 水澤英洋: FUS/TLS 遺伝子変異による家族性 ALS. Clinical Neuroscience 29: 734-735, 2011, 査読無
  37. 新井哲明, 朝田隆: アルツハイマー病のサイエンス: 最新の動向. ANTI-AGING MEDICINE 7: 704-710, 2011, 査読無
  38. 新井哲明, 山下万貴子, 細川雅人, 野中隆, 小林禅, 長谷川成人, 秋山治彦, 朝田隆: 前頭側頭葉変性症の分子病理. Dementia Japan 25: 120-128, 2011, 査読無
  39. 長谷川成人, 新井哲明, 野中隆, 亀谷富由樹, 秋山治彦: 病理構造物の解析からみちびかれた精神神経疾患の新しい考え方. 精神医学, 53: 1201-1206, 2011, 査読無
- 【学会発表】(計 31 件)
1. 新井哲明: タウオパチー病理変化の基礎. ホットピックス徹底討論「新時代に向けたタウオパチー研究集中講座」. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 松本, 長野, 2013 年 11 月 8-9 日
  2. 河上緒, 新井哲明, 横田修, 新里和弘, 大島健一, 勝瀬大海, 松下正明, 平安良雄,

- 秋山治彦: 舞踏病様不随意運動を呈するFTLD-FUSの臨床病理学的検討. 第32回日本認知症学会学術集会, 長野, 2013年11月8-9日
3. Arai T, Kawakami I, Mizukami K, Ikeda K, Oshima K, Niizato K, Kobayashi Z, Hosokawa M, Nonaka T, Hasegawa M, Akiyama H, Asada T: Tau pathology in the parahippocampal region is related to delusion in the elderly: neuropathological study of two autopsy cases. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, July 12-17, 2013
  4. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann D, Akiyama H, Hasegawa M: Insoluble TDP-43 prepared from diseased brains has prion-like properties. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, July 12-17, 2013
  5. Takahashi S, Arai T, Mizukami K, Kondo H, Oshima K, Niizato K, Hosokawa M, Akiyama H, Asada T: Alpha-synuclein pathology in the medulla oblongata in association with the reduction of the ventilatory response to hypercapnia in dementia with Lewy bodies and Parkinson's Disease. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, July 12-17, 2013
  6. 池嶋千秋, 吉村敦子, 久永明人, 根本清貴, 高橋晶, 文鐘玉, 井上操, 新井哲明, 朝田隆: 茨城県内2地域における認知症疫学調査の比較. 第28回日本老年精神医学会, 大阪, 2013年6月5日
  7. 小林禅, 赤座実穂, 石原正一郎, 沼沢祥行, 富満弘之, 鶴浦康司, 稲留征典, 新井哲明, 新谷周三: 延髄呼吸中枢病変を認めた進行性核上性麻痺の1剖検例. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月26日, 東京, 2013
  8. 野中隆, 鈴掛雅美, 新井哲明, 赤津裕泰, 小尾智一, 吉田眞理, 村山繁雄, Mann D, 秋山治彦, 長谷川成人: Prion-like properties of pathological TDP-43 in diseased brains. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月25日, 東京, 2013
  9. 鈴掛雅美, 野中隆, 細川雅人, 笈川貴行, 新井哲明, 秋山治彦, Mann D, 長谷川成人: レビー小体型認知症患者脳不溶性画分の脳内接種は野生型マウス脳にレビー小体様病理を形成させる. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月25日, 東京, 2013
  10. 河上緒, 長谷川成人, 新井哲明, 青木直哉, 勝瀬大海, 東晋二, 大島健一, 新里和弘, 近藤ひろみ, 羽賀千恵, 下村洋子, 山下万貴子, 鈴木京子, 平安良雄, 秋山治彦: tangle-predominant dementiaの側座核における病理学的検討. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月25日, 東京, 2013
  11. 河上緒, 新井哲明, 新里和弘, 大島健一, 秋山治彦: 32歳時に抑うつ症状で発病し舞踏病様不随意運動を伴った認知症例. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月24日, 東京, 2013
  12. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Yoshida M, Murayama S, Mann D, Akiyama H, Hasegawa M: Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates in diseased brains. The 11th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease, Florence, Italy, March 6-10, 2013
  13. Takahashi S, Arai T, Mizukami K, Kondo H, Oshima K, Niizato K, Hosokawa M, Akiyama H, Asada T: Pathological background of the ventilatory response to hypercapnia in Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease. The 11th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease, Florence, Italy, March 6-10, 2013
  14. Arai T: Accumulation of phosphorylated and cleaved TDP-43 in neurodegenerative disorders. Seoul Neuropathology Forum, Seoul, December 8, 2012
  15. 小林禅, 赤座実穂, 石原正一郎, 沼沢祥行, 富満弘之, 鶴浦康司, 稲留征典, 新井哲明, 新谷周三: 中枢性呼吸障害の存在が示唆された進行性核上性麻痺の1剖検例. 第592回日本内科学会関東地方会, 日内会館, 東京, 2012年11月10日
  16. 新井哲明: 前頭側頭葉変性症. 第31回日本認知症学会学術集会, つくば, 2012年10月27日
  17. 河上緒, 新井哲明, 池田研二, 大島健一, 新里和弘, 東晋二, 青木直哉, 水上勝義, 平安良雄, 秋山治彦: 老年期発症の幻覚妄想を認め、辺縁系に高度タウ病変を認めた3剖検例. 第31回日本認知症学会学術集会, つくば, 2012年10月26日
  18. 高橋晶, 新井哲明, 水上勝義, 近藤ひろみ, 大島健一, 新里和弘, 細川雅人, 秋山治彦, 朝田隆: レビー小体型認知症とパーキンソン病における延髄の $\alpha$ シヌクレイン陽性構造の比較検討. 第31回日本認知症学会学術集会, つくば, 2012年10月26日
  19. 野中隆, 鈴掛(増田)雅美, 新井哲明, 吉田眞理, 村山繁雄, Mann David, 秋山治彦, 長谷川成人: シード依存的な細胞内TDP-43蓄積による細胞死の誘導. 第31回日本認知症学会学術集会, つくば, 2012年

10月26日

20. Kawakami I, Higashi S, Aoki N, Niizto K, Ohshima K, Katsuse O, Togo T, Kobayashi Z, Hosokawa M, Tsuji H, Tamaoka A, Hasegawa M, Arai T, Tsuchiya K, Hirayasu Y, Akiyama H: Three autopsy cases of FTD-MND with progressive aphasia. The 8<sup>th</sup> International Conference on Frontotemporal Dementias, Manchester, UK, September 15, 2012
21. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Yoshida M, Murayama S, Man DMA, Akiyama H, Hasegawa M: Intracellular seeding model reproduces characteristic features of affected neurons in TDP-43 proteinopathy. The 8<sup>th</sup> International Conference on Frontotemporal Dementias, Manchester, UK, September 15, 2012
22. Arai T, Arai M, Itokawa M, Yoshida M, Tamaoka A, Kobayashi Z, Hosokawa M, Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, Yamada M, Matsui M, Kaji R, Nakashima K, Kuwano R, Takahashi S, Asada T, Akiyama H: Screening of the SOD1, TARDBP and FUS mutations and the pathological studies in Japanese cases with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 15, 2012
23. Hosokawa M, Arai T, Suzukake M, Yamashita M, Nonaka T, Hasegawa M, Kiyama H: Methylene blue reduced tau phosphorylation and aggregation in P301L transgenic mice. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, July 15, 2012
24. 長谷川成人, 野中隆, 辻浩史, 玉岡晃, 吉田眞理, 村山繁雄, Mann David, 新井哲明, 秋山治彦: ALSとTDP-43の生化学. 第53回日本神経病理学会総会学術集会, 新潟, 2012年6月30日
25. Hosokawa H, Arai T, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Matsuwaki T, Nishihara M, Hasegawa M, Akiyama H: Progranulin reduction affects tau phosphorylation in P301L tau transgenic mice. Neuroscience 2011, Washington, DC, USA, November 12-16, 2011
26. 新井哲明: 前頭側頭葉変性症の分子医学. 第30回日本認知症学会 シンポジウム1「認知症のゲノム・遺伝学」, 名古屋, 2011年11月11日
27. 細川雅人, 新井哲明, 野中隆, 山下万貴子, 鈴掛雅美, 辻浩史, 長谷川成人, 秋山治彦: メチレンブルーによるリン酸化タウ蓄積抑制効果の検討. 第30回日本認知症学会, 名古屋, 2011年11月11日
28. Arai T, Matsuwaki T, Hasegawa M, Akiyama

H, Nonaka T, Hosokawa M, Takahashi S, Mizukami K, Asada T, Nishihara M: Histopathological analysis of progranulin knockout mice. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris, France, July 18, 2011

29. Hosokawa M, Arai T, Nonaka T, Yamashita M, Tsuji H, Hasegawa M, Akiyama H: Quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris, France, July 18, 2011
30. 新井哲明, 朝田隆: 前頭側頭葉変性症の最新分類法—A new classification of frontotemporal lobar degeneration—. [企画講演 I-2] 第26回日本老年精神医学会, 東京, 2011年6月16日
31. 新井哲明, 岩切雅彦, 水上勝義, 畑中公孝, 袖山紀子, 田中芳郎, 山形晃彦, 石井映美, 朝田隆: FTLD-FUSの1剖検例. 第52回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011年6月3日

〔図書〕(計5件)

1. 新井哲明, 中山書店、ICD-10 精神科診断ガイドブック、2013: 15頁(pp49-63)
2. 新井哲明, 総合医学社、抗認知症薬および脳循環・代謝改善薬, 精神・神経の治療薬事典、2013: 6頁(pp300-305)
3. 新井哲明, 金芳堂、アルツハイマー病治療薬の臨床、実践治療薬、2012: 8頁(pp340-347)
4. 横田修, 根本清貴, 新井哲明, 医学書院、認知症診療の実践テクニック - 患者・家族にどう向き合うか. 非アルツハイマー型認知症とは、2011: 41頁 (pp82-122)
5. 野中隆, 新井哲明, 長谷川成人, LIFE-SCIENCE INFORMATION CENTER、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) マウス、seriesモデル動物利用マニュアル、疾患モデルの作製と利用、脳・神経疾患、2011: 7頁 (pp 83-89)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

新井 哲明 (ARAI, TETSUAKI)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号: 90291145

### (2) 連携研究者

長谷川 成人 (HASEGAWA MASATO)  
研究者番号: 10251232