

<特集「認知症診療・研究の topics」>

アルツハイマー病の病態発現仮説： その Paradigm Shift

徳 田 隆 彦*

京都府立医科大学分子脳病態解析学講座

Hypothesis of Pathogenic Mechanisms for the Development of Alzheimer's Disease: its Paradigm Shift

Takahiko Tokuda

*Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

アルツハイマー病 (AD) の神経病理学的特徴としては、海馬・大脳皮質の神経細胞脱落、細胞外に A β 蛋白が沈着する老人斑と脳血管アミロイド、および神経細胞内に tau 蛋白が蓄積する神経原線維変化が挙げられる。2010年にJackらによって提唱されたADの病態発現仮説では、A β の異常が先行し、それに続いてtauによる神経細胞障害が出現し、さらにこれらに引き続いて脳構造の異常・記憶障害・臨床的な機能異常が順次出現するという pathological cascade が提唱されていた。近年の研究の進展から、この仮説を修正した新しい発症機序仮説が2013年に提唱された。この新しい仮説では、「アミロイドの出現がtau病変とそれに続く神経細胞障害を惹起する」という直列的な2010年の仮説から、「tau病理とアミロイド病理は独立して並列的に生ずる病変であり、ADでは後者が前者を促進・拡散させる」とする仮説へと、ADの病態発現機序の理解が大きく転換した paradigm shift が存在する。

キーワード：アルツハイマー病、A β 蛋白、tau蛋白、病態発現仮説。

Abstract

The pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) are senile plaques consisted of A β protein and neurofibrillary tangles consisted of tau protein. In the commonly accepted hypothetic model of AD pathogenesis proposed by Jack et al. in 2010, A β biomarkers become abnormal first, before neurodegenerative biomarkers such as tau protein and cognitive symptoms, and then neurodegenerative biomarkers become abnormal later. Based on recent progress of AD research, the original 2010 model has been revised in 2013. In this revision, there is a vital paradigm shift that is recognition that the two major proteinopathies underlying AD biomarker changes, A β and tau, might be initiated independently in AD, in which it is assumed that an incident A β pathophysiology can accelerate antecedent limbic and brainstem tauopathy.

Key Words: Alzheimer's disease, A β protein, tau protein, Hypothetic model of disease pathogenesis.

平成28年10月26日受付

*連絡先 徳田隆彦 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
ttokuda@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

介護保険の要介護認定データから推計した我が国の認知症高齢者数は、2002年当時の推計よりも2倍以上増加して460万人以上に達している。65歳以上では10人に1人、85歳以上では3人に1人が認知症に罹患しているとされており、さらに、その患者数は今後も急速に増加することが予想される。このような認知症の原疾患として、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) はその5~7割を占めるとされ、その診断法および根本的な治療法の開発は医学会に課せられた急務である。また、全世界的には2500万人のAD患者が存在し、毎年460万人の新しい患者が発症して、その前段階である軽度認知機能障害 (MCI) を含めると患者数は6000万人にのぼるとされており、ADはまさに21世紀の人類が早急に克服すべき最重要課題であるといっても過言ではない。まさにそのような状況で、米国ではオバマ政権は、2012年5月に“National Plan to Address Alzheimer's Disease”を発表し、2025年までにADの根本治療薬を開発するという目標を宣言して多額の予算をAD研究に配分している。我が国においても、2015年1月に厚生労働省は、「認知症の容態に応じた適時・適切な医療・介護等の提供」、「認知症の人を含む高齢者にやさしい地域づくりの推進」、「認知症の予防法、診断法、治療法、リハビリテーションモデル、介護モデル等の研究開発及びその成果の普及の推進」などを柱とした「新オレンジプラン」を発表している。またこの計画の基になっている2008年に発表された「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」では、「資源を集中し、今後10年以内に(米国より早い2018年までに!)アルツハイマー病の根本的治療薬の実用化を目標とした研究を推進」としている。

また、2011年4月に米国NIA/AA (the National Institute on Aging/the Alzheimer's association) のAD診断基準が27年ぶりに改訂された。改訂AD診断基準では、これまでのADの定義をより拡大して、その段階を preclinical stages of AD

(臨床症状出現前のAD)¹⁾, mild cognitive impairment (MCI) due to AD (ADによるMCI)²⁾, および dementia due to AD (ADによる認知症)³⁾ の3つのステージに分けて、それぞれの診断基準と診断における推奨事項を提案している。これは、「ADの病的過程は、記憶および思考の障害が出現するよりも数十年前から、罹患した患者の脳に検出可能な明らかな変化を生じて始まっている」という現在広く受け入れられている考えを反映したものであり、最終的な目標である根本治療薬の開発に向けて、より早期での臨床治験を可能にするためのものである。本稿では、この診断基準の背景にあるADの病態発現過程についての最新の仮説について述べる。この仮説は過去20年の研究の成果をもとに、最近新たな考えが提唱されたものであり、そこには、アミロイドの出現がtau病変とそれに続く神経細胞障害を惹起するという直列的な病態発現仮説から、tau病理とアミロイド病理は独立して並列的に生ずる病変であり、ADでは後者が前者を促進・拡散させるという仮説へと、ADの病態発現仮説が書き換えられた paradigm shift が存在する。

ADの病因・病態

1. 神経病理学的特徴と生化学的知見

ADの最初の報告は1906年(論文は1907年)にドイツの精神医学者であるAlois Alzheimerにより、51歳発症の1剖検例の症例報告という形で行われた。既にその報告の中で、ADの代表的な神経病理学的所見である老人斑と神経原線維変化とが記載されている。ADの神経病理学的特徴としては、海馬・大脳皮質の神経細胞脱落、細胞外に沈着する老人斑と脳血管アミロイド、および神経細胞内に蓄積する神経原線維変化が挙げられる(図1)。老人斑および脳血管アミロイドの主要構成成分はアミロイドβ蛋白(Aβ)であり、アミロイド前駆体蛋白(amyloid precursor protein: APP)からβセクレターゼとγセクレターゼによってそのN末端とC末端がそれぞれ切り出されて生成される。このγセクレターゼによってAβのC末端が切り出される

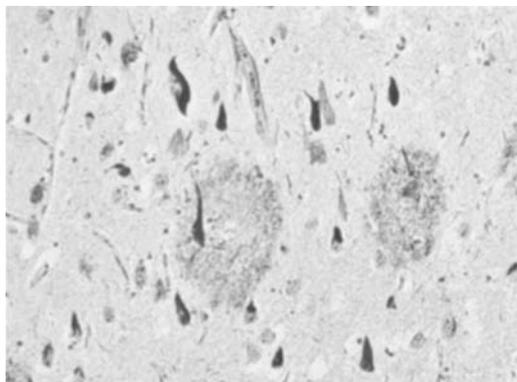


図1 アルツハイマー病の神経病理学的特徴。
細胞外に沈着する老人斑 (A β 蛋白が主成分) および神経細胞内に蓄積する神経原線維変化 (tau 蛋白が主成分)。

γ 切断では、A β の主要な分子種として C 末端の長さが異なる 2 種類のペプチド、すなわち 40 残基からなる A β 40 と 42 残基からなる A β 42 が生成されるが、A β 42 は疎水性が高く重合しやすいために、A β アミロイドの沈着時にその核となることが推定されている。神経原線維変化の主要構成成分は微小管結合蛋白の 1 つであるタウ蛋白である。

2. アミロイド仮説と A β オリゴマー仮説

老人斑は神経原線維変化よりも AD に対する疾患特異性が高いこと、A β 沈着はタウ沈着に先行する AD の最初期病変であること、APP の点突然変異により家族性 AD が発症すること、さらに、家族性 AD の原因遺伝子である APP およびプレセニリンの変異では共通して A β 42 の産生あるいは産生比率 (A β 42/A β 40) が増加することなどが知られており、これらのことから、AD の発症機序においては A β の沈着はタウの蓄積よりも重要であると考えられてきた。とくに A β 42 の増加を AD 発症機序の最上流かつ最重要病変として位置づける「アミロイド仮説」は、「AD 病態は A β の脳への沈着から始まって、沈着した A β アミロイドがタウの異常リン酸化による神経原線維変化を惹起して最終的な神経細胞死が出現する」という病態仮説であり、長らく AD 研究はこれを中心的な仮説として進められてきた。従って、これまでの治療

薬開発研究の多くは A β とその関連分子を標的としてきたが、未だ臨床試験によってその効果が証明された根本治療薬 (疾患修飾薬) は存在せず、これまでの治療薬候補の第三相試験はすべて失敗に終わっている。また、アミロイド仮説の弱点として、従来から、A β アミロイド沈着は正常加齢によっても認められること、認知機能障害は脳の A β 沈着量ではなく神経原線維変化と相関することなどが指摘されていた。また、近年の国内外の研究からは、AD における神経細胞障害は、沈着したアミロイド線維ではなく、可溶性の A β オリゴマーによって惹起されるという考えを支持する知見が集積されていた。このような、AD 発症における A β オリゴマーの重要性を決定的にしたのは、2008 年に Lancet に掲載された A β 42 ワクチン (AN1792) 投与患者 (7 例) の長期効果と剖検脳を検討した報告であった⁴⁾。それによると、AN1792 は、AD 患者に長期間持続する脳の沈着 A β アミロイドの減少と老人斑の除去効果とをもたらしたが、7 例全例が死亡前には重度認知症 (Mini-mental state examination: MMSE で 0 点) へと進行していた。このセンセーショナルな報告からは、(1) AD に対する根本治療は認知症が始まってしまっている段階で開始しても神経変性の進行を停止できない可能性があり、したがって早期の治療的介入とそれを可能にするような早期 (発症前) 診断マーカーの開発が必要なこと、(2) A β アミロイドに対する治療では認知障害の治療には不十分であり、A β オリゴマーあるいはタウオパチーを標的とした治療およびそれらを検出するバイオマーカーが必要である、ことを我々に提示した。以上のような知見および研究の結果をうけて、2010 年頃には、従来からのアミロイド仮説の修正版とも言える「A β オリゴマー仮説」が広く支持されるようになった (図 2)。A β オリゴマー (oligomer) とは、A β 蛋白単量体 (モノマー: monomer) が 2 分子 (dimmer: 二量体) から数十分子結合した重合体のことである。2010 年に Lancet Neurology に発表された Jack らによる “Hypothetical model of dynamic biomarkers of

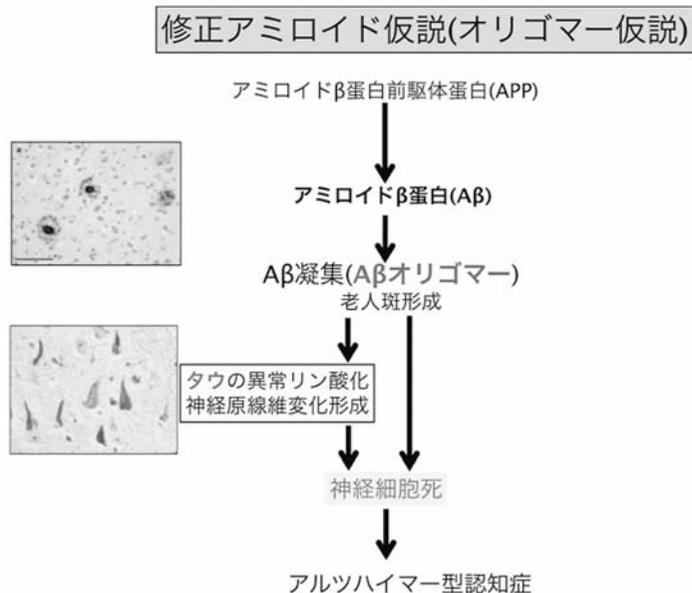


図2 $A\beta$ オリゴマー仮説.

アルツハイマー病の発症には $A\beta$ オリゴマーが重要で、 $A\beta$ オリゴマーが神経原線維変化と神経細胞変性を惹起する。それぞれのイベントは直列的な因果関係で連続する。

the Alzheimer's pathological cascade” と題した論文では、 $A\beta$ の異常が先行し、それに続いて tau による神経細胞障害が出現し、さらにこれらに引き続いて脳構造の異常・記憶障害・臨床的な機能異常が順次出現するという pathological cascade が提唱された⁵⁾。

3. 新しいAD病態発現仮説：paradigm shift

前述した2010年のJackらによるADのpathological cascadeのモデルはbiomarker（生化学および画像biomarker）によって検出できる異常の出現cascadeを提示したものであった。また、2012年に報告され大きな反響を呼んだBatemanらによるNew England journalの報告では⁶⁾、常染色体優性遺伝性ADの未発症キャリア128名で、各種バイオマーカーの変化が認知症の発症にどのくらい先行するかというバイオマーカーの時系列を検討している。それによると、CSF $A\beta$ 42の低下・PIB-PETで検出される $A\beta$ 沈着・CSF t-タウの上昇・MRIでの脳萎縮・FDG-PETでの脳代謝低下・エピソード記憶の低下・MMSE/CDRで測定される認知機能障害は、そ

れぞれ、推定発症年齢の25年・15年・15年・15年・10年・10年・5年前から始まるとしている。この報告においても、 $A\beta$ の異常がtauの異常に先行しており、Jackらの2010年のモデルを支持していた。また、Batemanらの報告では、CSF $A\beta$ 42の変化はPIB-PETのアミロイド沈着よりも早期にAD病態を捉えていた。Batemanらの報告をはじめとする複数の研究によって、Jackらの2010年のモデルの妥当性が支持されたことから、このモデルはAD病態発現仮説の中心的な仮説として受け入れられることになった。我が国においても、これらのような知見から、臨床的な認知症が出現する約20年前から $A\beta$ アミロイドの沈着が出現し始め、認知症が発症する時期にはアミロイド蓄積はほぼ飽和しており、認知症が出現する約10年前から病的なtauが蓄積する神経原線維変化が脳に出現し、このtau病理が出現することによって神経細胞死とそれに続く臨床的な認知機能障害が出現するという、いわゆる「井原のモデル」が広く受け入れられている（図3）。

しかしながら、上記のJackらのOriginal model (2010) に対する最も重要な批判は、このモデルが、Braak らの検討で明らかになっていたAD病変の病理学的な時系列⁷⁾、すなわち、①内側側頭葉の辺縁系に出現するタウ病理は典型的にはAβ plaque が出現するよりも若年で出現すること、②この辺縁系タウ病理は加齢による普遍的な徴候であること、と合致していなかったことであった。つまり、病理学的には、内側側頭葉などの限られた部位では、Aβ 病理に先行して tau 病理が出現しているのである。また、無症候の個人に出現する皮質下および内側側頭葉の tau 沈着はAD病態の始まりではなく、加齢による一つの亜型を示しており、単独ではADに至ることはない。ADでは、遅れて出現するADに特有のAβの病態生理学的変化が、先行する皮質下のタウオパチーを質的に変化させ、また、変化を加速させて tau 病理である神経原線維変化 (NFT) の新皮質への拡散を引き起こす、と考えられる。このような、病理学的な病態発現

cascade と Jack の original model (2010) が示す biomarker によって検出される病態 cascade との乖離を解消して両者を説明しうる新しい model が再び Jack らによって2013年に提唱された⁸⁾。この新しい integrative model では、最も早期のAD病理変化 (脳幹および内側側頭葉の tau 病理) はAD biomarker の検出感度閾値以下に存在すると考えている。すなわち、免疫染色のみで捉えられる皮質下のタウオパチーは、多くの人に出現するADの病態生理学的変化の最初のプロセスであるが、それ単独ではADには至らない、ADでは、2) Aβ patho-physiology がこの皮質下のタウオパチーとは独立に遅れて出現する、そして3) 未知のメカニズムによって、Aβ病態が、先行する皮質下のタウオパチーを質的に変化させ、また、変化を加速させて NFTの新皮質への拡散を引き起こす、と考えた。この新しいモデルは、①ADではその発症に関連する遺伝子変異はすべてAβの代謝に関連しており、すなわちその発症にはAβが必須

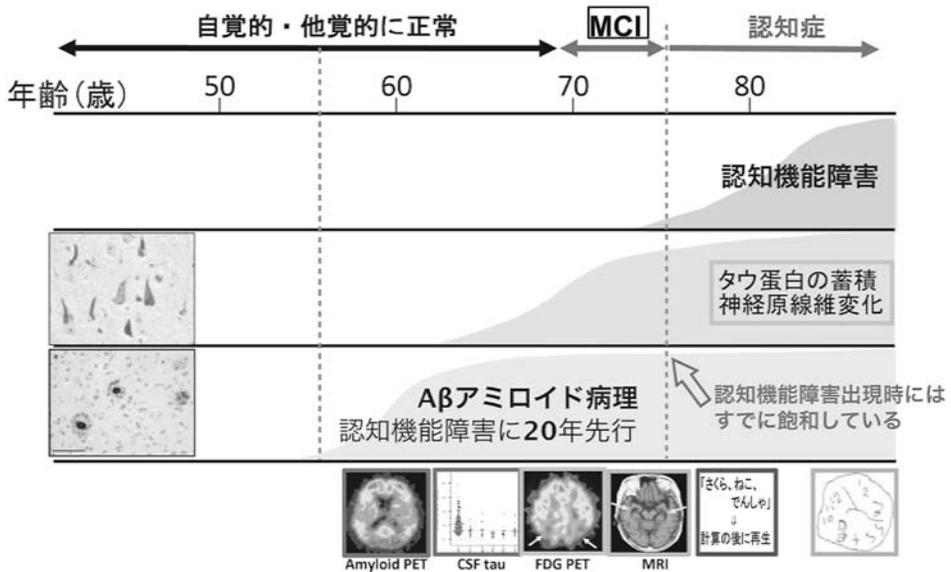


図3 アルツハイマー病における脳病態の時系列とバイオマーカー (井原のモデル)
 臨床的な認知症が出現する約20年前からAβアミロイドの沈着が出現し始め、認知症が発症する時期にはアミロイド蓄積はほぼ飽和している。認知症が出現する約10年前から病的な tau が蓄積する神経原線維変化が脳に出現し、この tau 病理が出現することによって神経細胞死とそれに続く臨床的な認知機能障害が出現する。

であるが、②認知症の発症時期には既に $A\beta$ アミロイドは飽和しており、それを取り除く治療によっても認知症の進行は抑制できないこと、③神経細胞障害にはtauが直接的に関係するが、ADではtau遺伝子には異常はなく、一次性的のタウオパチーとは異なるtau分子が蓄積すること、④脳幹や内側側頭葉などの限局した部位では正常加齢によるtau病理が若年でも出現しているが認知症にはならず、tau病理がADのように新皮質に広く拡散すると強い認知症を発症する、などのこれまでに明らかになった事象をよく説明できる。このように、Jackらの新しいモデルは病理学的なcascadeとbiomarker cascadeを統合して、これまでの知見にも合致するので、現在では世界的に広く受け入れられた仮説となっている。この新しい仮説によれば、上記の「井原のモデル」も書き換えが必要になる。それを図4に示した。この図は、「そもそもADにおけ

るtau病理と $A\beta$ 病理は独立に出現し、ADでは $A\beta$ 病理が出現することで正常加齢では内側側頭葉のみに限局していて重度の認知症の原因にはならない先行するtau病理が広く新皮質に拡散して、その結果、広範な神経細胞障害を生ずる」ことを示している。最近のtau PET、アミロイドPET、および生化学biomarkerを様々な発症時期の対象者（preclinical～認知症発症患者）で検討した報告でも、この仮説を支持する知見が得られている⁹⁾¹⁰⁾。

おわりに

著者が医師になった1984年はくしくも $A\beta$ 蛋白の部分配列が明らかになりADの生化学的・分子生物学的研究の端緒が開かれた年であった。それ以後のこの分野の発展はめざましく、病態に関わる分子の同定が相次ぎ、今回紹介した2013年のJackらによる新しいAD病態発

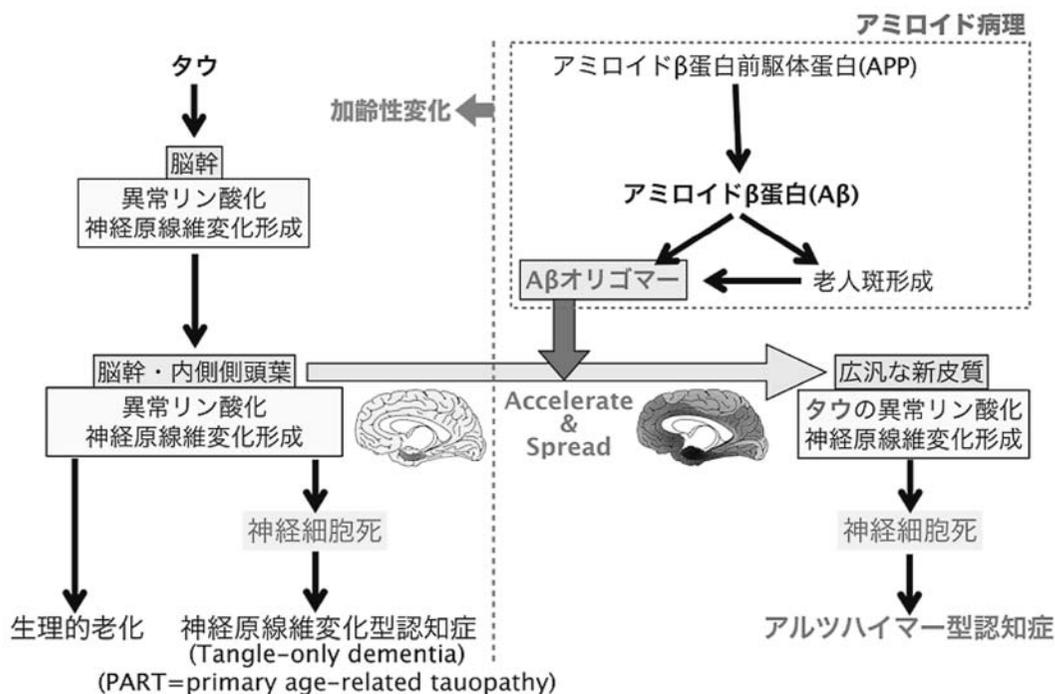


図4 新しいアルツハイマー病の病態発現仮説

アルツハイマー病におけるtau病理と $A\beta$ 病理は独立に出現し、ADでは $A\beta$ 病理が出現することで正常加齢では内側側頭葉のみに限局していて重度の認知症の原因にはならない先行するtau病理が広く新皮質に拡散して、その結果、広範な神経細胞障害を生ずる。

現モデルでは、それらの病態関連分子 ($A\beta$, tau など) の時系列および相互関係が明らかになってきている。そして、すでにバイオマーカーおよび根本治療薬の国際共同研究が行われる時代が到来している。また、15年前は物忘れで神経内科外来を受診する患者はほとんどいなかったが、高齢化の進展と社会的認知度の高まりにより AD 患者数は予想をこえる速度で増加しており、まさに AD の克服は 21 世紀の全人類の課題

である。いくつかの躓きはあったが、著者は AD 研究とその根本治療薬開発の将来に明るい希望を抱いている。自分自身あるいは愛する家族の「自己」が失われていくことに悩み苦しむ患者とその家族に福音がもたらされる日を信じ願いつつこの稿を終える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280-292.
- 2) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-279.
- 3) Mc Khann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
- 4) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-223.
- 5) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119-128.
- 6) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 795-804.
- 7) Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 351-357.
- 8) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 207-216.
- 9) Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, Blazey T, Su Y, Christensen J, Aldea P, McConathy J, Holtzman DM, Cairns NJ, Morris JC, Fagan AM, Ances BM, Benzinger TL. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain* 2016; 139: 2249-2260.
- 10) Cho H, Choi JY, Hwang MS, Kim YJ, Lee HM, Lee HS, Lee JH, Ryu YH, Lee MS, Lyoo CH. In vivo cortical spreading pattern of tau and amyloid in the Alzheimer disease spectrum. *Ann Neurol* 2016; 80: 247-258.

著者プロフィール



徳田 隆彦 Takahiko Tokuda

所属・職：京都府立医科大学分子脳病態解析学講座・教授

略歴：1978年3月 京都教育大学教育学部附属高校卒業

1984年3月 信州大学医学部医学科卒業

1984年6月 信州大学第三内科（神経内科）（柳澤信夫教授）

1993年7月～1995年3月 東京都精神医学総合研究所

（現：東京都医学総合研究所）客員研究員

（アルツハイマー病研究のため）

1997年5月～1999年3月 アメリカ合衆国ニューヨーク大学

医学部病理学講座（B. Frangione 教授）研究員

（research fellow）（アルツハイマー病の蛋白化学研究のため）

2002年10月 信州大学医学部附属加齢適応研究センター専任

助教授（第三内科併任助教授）

2005年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科・講師

2011年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態

解析学（神経内科学併任）准教授

2014年4月 京都府立医科大学分子脳病態解析学講座・教授

（現在に至る）

専門分野：神経内科学・蛋白化学・認知症学

最近興味のあること：神経変疾患のバイオマーカー、スキュー

- 主な業績：1. Shah Nawaz M, Tokuda T, Waragai M, Mendez N, Ishii R, Trenkwalder C, Mollenhauer B, Soto C: Biochemical diagnosis of Parkinson's disease by detection of α -synuclein misfolded aggregates in cerebrospinal fluid. *JAMA neurol* 2016 (in press)
2. Majbour NK, Vaikath NN, Eusebi P, Chiasserini D, Ardah M, Varghese S, Haque ME, Tokuda T, Auinger P, Calabrese P, Parnetti L, El-Agnaf OMA: Longitudinal changes in CSF alpha-synuclein species reflect Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2016; 31(10): 1535-1542.
3. Murakami K, Tokuda M, Suzuki T, Irie Y, Hanaki M, Izuo N, Monobe Y, Akagi K, Ishii R, Tatebe H, Tokuda T, Maeda M, Kume T, Shimizu T, Irie K: Monoclonal antibody with conformational specificity for a toxic conformer of amyloid β 42 and its application toward the Alzheimer's disease diagnosis. *Sci Rep* 2016 Jul 4; 6: 29038.
4. Majbour NK, Vaikath NN, van Dijk KD, Ardah MT, Varghese S, Vesterager LB, Montezinho LP, Poole S, Safieh-Garabedian B, Tokuda T, Teunissen CE, Berendse HW, van de Berg WD, El-Agnaf OM. Oligomeric and phosphorylated alpha-synuclein as potential CSF biomarkers for Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2016 Jan 19; 11(1):7.
5. Chambers JK, Tokuda T, Uchida K, Ishii R, Tatebe H, Takahashi E, Tomiyama T, Une Y, Nakayama H: The domestic cat as a natural animal model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Comm* 2015; 3 (1) : 78.
6. Ishii R, Tokuda T, Tatebe H, Ohmichi T, Kasai T, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OMA: Decrease in plasma levels of α -synuclein is evident in patients with parkinson's disease after immunization of heterophilic antibody interference. *PLoS ONE* 2015; 10 (4) : e0123162.
7. Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H, Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M: Diagnostic accuracy of 125 I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with lewy bodies: a multicenter study. *PLoS ONE* 2015; 10 (3) : e0120540.
8. Azuma Y, Tokuda T, Shimamura M, Kyotani A, Sasayama H, Yoshida T, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Ueyama M, Nagai Y, Yamaguchi M: Identification of ter94, *Drosophila* VCP, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by knockdown of *Caz*, *Drosophila* FUS. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 3467-3480.
9. Tsujimura A, Taguchi K, Watanabe Y, Tatebe H, Tokuda T, Mizuno T, Tanaka M: Lysosomal enzyme cathepsin B enhances the aggregate forming activity of exogenous α -synuclein fibrils. *Neurobiol Dis* 2014; 73C: 244-253.
10. Shimamura M, Kyotani A, Azuma Y, Yoshida H, Nguyen TB, Mizuta I, Yoshida T, Mizuno T, Nakagawa M, Tokuda T, Yamaguchi M: Genetic link between Cabeza, a *Drosophila* homologue of Fused in Sarcoma (FUS), and the EGFR signaling pathway. *Exp Cell Res* 2014; 326: 36-45.
11. Sasayama H, Shimamura M, Tokuda T, Azuma Y, Yoshida T, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Nagai Y, Yamaguchi M. Knockdown of the *Drosophila* fused in sarcoma (FUS) homologue causes deficient locomotive behavior and shortening of motoneuron terminal branches. *PLoS One* 2012; 7 (6) : e39483.
12. Ishigami N, Tokuda T, Ikegawa M, Komori M, Kasai T, Kondo T, Matsuyama Y, Nirasawa T, Thiele H, Tashiro K, Nakagawa M: Cerebrospinal fluid proteomic patterns discriminate Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2012; 27 (7) : 851-7.
13. Noto Y, Shibuya K, Sato Y, Kanai K, Misawa S, Sawai S, Mori M, Uchiyama T, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Kasai T, Tokuda T, Nakagawa M, Kuwabara S. Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: specificity, sensitivity, and a possible prognostic value. *Amyotroph Lateral Scler* 2011; 12 (2) : 140-143.
14. Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OMA. Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from Parkinson's disease patients. *Neurology* 2010; 75 (20) : 1766-72.
15. Fukumoto H, Tokuda T, Kasai T, Ishigami N, Hidaka H, Kondo M, Allsop D, Nakagawa M. High-molecular weight β -amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. *FASEB J* 2010; 24 (8) : 2716-26.
16. Kasuga K, Tokutake T, Ishikawa A, Uchiyama T, Tokuda T, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T. Differential levels of α -synuclein, β -amyloid42, and tau in cerebrospinal fluids between patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (6) : 608-10.
17. Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, Sasayama H, Foulds P, Mitchell DJ, Mann DMA, Allsop D, Nakagawa M. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2009; 117 (1) : 55-62.
18. Kuriyama N, Tokuda T, Miyamoto J, Takayasu N, Kondo M, Nakagawa M. Retrograde jugular flow associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Ann Neurol* 2008; 64 (2) : 217-21.
19. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OM. Decreased α -synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 349 (1) :162-6.
20. Tokuda T, Oide T, Tamaoka A, Ishii K, Matsuno S, Ikeda S: Prednisolone (30-60 mg/day) for diseases other than AD decreases amyloid β peptides in CSF. *Neurology* 2002; 58: 1415-1418.
21. Tokuda T, Tamaoka A, Matsuno S, Sakurai S, Shimada H, Morita H, Ikeda S: Plasma levels of amyloid β proteins did not differ between subjects with and without taking statins. *Ann Neurol* 2001; 49: 546-547.
22. Miravalle L, Tokuda T, Chiarle R, Giaccone G, Bugiani O, Tagliavini F, Frangione B, Ghiso J: Substitutions at codon 22 of Alzheimer's $A\beta$ peptide induce conformational changes and diverse apoptotic effects in human cerebral endothelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 27110-27116.
23. Tokuda T, Calero M, Matsubara E, Vidal R, Kumar A, Permanne B, Zlokovic B, Smith JD, Ladu MJ, Rostagno A, Frangione B, Ghiso J: Lipidation of apolipoprotein E influences its isoform-specific interaction with Alzheimer's amyloid β peptides. *Biochem J* 2000; 348: 359-365.
24. Tokuda T, Fukushima T, Ikeda S, Sekijima Y, Shoji S, Yanagisawa N, Tamaoka A: Plasma levels of amyloid β proteins $A\beta$ 1-40 and $A\beta$ 1-42 (43) are elevated in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 271-273.
25. Tokuda T, Kametani F, Tanaka K, Sahara N, Ikeda S, Yanagisawa N: Amyloid β protein and its 3-kDa fragment are present in the axoplasm fraction of the white matter in human brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223: 165-169.
26. Ikeda K, Akiyama H, Kondo H, Haga C, Tanno E, Tokuda T, Ikeda S: Thorn-shaped astrocytes: possibly secondarily induced tau-positive glial fibrillary tangles. *Acta Neuropathol* 1995; 90: 620-625.
27. Tokuda T, Tanaka K, Kametani F, Ikeda S, Yanagisawa N: Secretory form of β -amyloid precursor protein is much abundantly contained in the cerebral white matter in human brain. *Neurosci Lett* 1994; 175: 33-36.
28. Tokuda T, Ikeda S, Maruyama K, Yanagisawa N, Ito N: Spinal cord vascular and leptomeningeal amyloid β -protein deposition in a case with cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 1992; 84: 207-210.
29. Tokuda T, Tako K, Hayashi R, Yanagisawa N: Disturbed modulation of the stretch reflex gain during standing in cerebellar ataxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 421-426.
30. Tokuda T, Ikeda S, Yanagisawa N, Ihara Y, Glenner GG: Re-examination of ex-boxers' brains using immunohistochemistry with antibodies to amyloid β -protein and tau protein. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 280-285.