

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grant for Dementia

研究開発課題名： (日本語) 認知症の根本的な原因の解明を目指したコホート研究と網羅的ゲノム配列解析研究
(英語) Cohort and comprehensive genome studies to elucidate fundamental molecular bases of Alzheimer disease

研究開発担当者 (日本語) 脳研究所 教授 池内 健
所属 役職 氏名： (英語) Brain Research Institute, Professor, Takeshi Ikeuchi

実施期間： 平成27年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 認知症の根本的な原因の解明を目指したコホート研究と網羅的ゲノム配列解析研究
開発課題名： (英語) Cohort and comprehensive genome studies to elucidate fundamental molecular bases of Alzheimer disease

研究開発分担者 (日本語) 脳研究所 フェロー 桑野良三
所属 役職 氏名： (英語) Brain Research Institute, Fellow, Ryozo Kuwano

研究開発分担者 (日本語) 研究推進機構 助教 春日健作
所属 役職 氏名： (英語) Institute for Research Promotion, Assistant Professor,
Kensaku Kasuga

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 東京大学・医学部附属病院・辻省次 総括研究報告を参照。

アルツハイマー病の発症に対して影響度の高い低頻度アレル (rare variants) が関与するという考え方に立ち、罹患同胞対解析を用いたノンパラメトリック連鎖解析と全エクソン配列解析を統合した解析、孤発性アルツハイマー病、認知機能正常例について、全エクソン配列解析を実施し、アレル頻度 (minor allele frequency) 毎に層別化した上での、関連解析を実施した。罹患同胞対解析については、ノンパラメトリック連鎖解析を行うことで、NPL スコアが高値を示す領域を見いだした。エクソーム解析を施行し、3 家系においては、既知の遺伝子変異を発症者の同胞に共通して認めた。残りの家系について、8 家系、5 家系において罹患同胞対間で共有されている同一遺伝子の rare variants を見出した (ミスセンス変異)。

孤発性アルツハイマー病に関しては、2,190 名の患者 (男性 570 名, 女性 1,407 名) 及び健常対照者 2,498 名 (男性 902 名, 女性 1,226 名) についての DNA リソースの整備を行い、*APOE* 多型のタイピングを完了した。アルツハイマー病群で *APOE* ϵ 4 のアレル頻度が有意に高く、 ϵ 2 アレル頻度が有意に低いことが確認された。欧米人アルツハイマー病において *TREM2* rare variant (p.R47H) が遺伝的リスクとなると報告されたため、本研究において、日本人アルツハイマー病・健常対照者サンプルについて *TREM2* rare variant の検討を行った。日本人アルツハイマー病における *TREM2* p.R47H のアレル頻度は 0.04% (1/2,477) であった。健常高齢者のアレル頻度(0.08%)と比較して、*TREM2* rare variant は有意なリスク遺伝子とはならなかった。それ以外に見いだされた p.H157Y, p.L211P rare variant についても、患者・対照者で有意差は認めなかった。このことから、アルツハイマー病のレアバリエントには人種差があることが推察された。また、アルツハイマー病罹患同胞対のエクソーム解析で見出された rare variant について孤発例症例を用いた症例-対照解析を行い、オッズ比が 2 程度の効果をこれらの rare variant が有することを明らかにした。

アルツハイマー病の自然歴を前向き研究として取得するコホート研究の推進については、学内倫理委員会の承認を得た。コホートデータベースの構築については、監査・モニタリングに耐えるデータ管理システムの構築を目的に Viedoc を活用した臨床評価 EDC システムの構築を行った。また、画像検査 (脳 MRI, PIB-PET, FDG-PET) の撮像条件決定、LUMINEX アッセイを用いた脳脊髄液などのバイオマーカー測定のプロトコル作成、各神経心理検査の信頼性および妥当性の確保、認知症患者の神経心理検査や対応の経験に富む臨床心理士や CRC の確保、などのコホート環境調整を行いコホート研究を推進した。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 10 件、国際誌 6 件）

1. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Brain Pathology* 26:82-94, 2016
2. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Hasegawa K, Kitamura H, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and clinical spectrum of a four-repeat tauopathy, progressive supranuclear palsy with special reference to astrocytic tau pathology. *Brain Pathology* 26: 155-166, 2016
3. Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids *Annals of Neurology* 80:554-565, 2016
4. Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Elevated C-reactive protein is associated with cognitive decline in outpatients of a general hospital: The Project in Sato for Total Health (PROST). *Dementia Geriatric Cognitive Disorder EXTRA* 6:10-19, 2016
5. Kimura T, Miura T, Aoki K, Saito S, Hondo H, Konno T, Uchiyama A, Ikeuchi T, Takahashi H, Kakita A. Familial idiopathic basal ganglia calcification: histopathologic features of an autopsied patient with an *SLC20A2* mutation. *Neuropathology* 36:365-371, 2016
6. Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Ruwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Modifiable factors associated with cognitive impairment in 1143 Japanese outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dementia Geriatric Cognitive Disorder EXTRA* 6:341-349, 2016
7. 池内 健. 認知症治療薬. 医薬ジャーナル「新薬展望 2016」 52 (S-1):480-486, 2016
8. 池内 健. 認知症と転倒. 新潟県作業療法士会学術誌 10:62-64, 2016
9. 池内 健. 脳脊髄液・血液バイオマーカー. 最新医学 71, 608-616, 2016
10. 池内 健. 糖代謝異常からみたアルツハイマー病. 神経治療学会誌 33:200-204, 2016
11. 春日健作, 池内 健. アルツハイマー病の脳脊髄液バイオマーカー. 医学のあゆみ 257:511-518, 2016
12. 原 範和, 春日健作, 宮下哲典, 池内 健. ゲノム解析による認知症の臨床・病態解明. 臨床精神医学 45:395-403, 2016
13. 徳武孝允, 原 範和, 春日健作, 池内 健. アポリポタンパク E. *BRAIN & NERVE* 68:703-712, 2016
14. 池内 健. アルツハイマー病の検査. 脳脊髄液. *Clinical Neuroscience* 34:1014-1016, 2016

15. 池内 健. アルツハイマー病のバイオマーカーと予防的介入研究. 脳 21 19:72-76, 2016
16. 菊地正隆, 原範和, 中谷明弘, 池内 健. アルツハイマー型認知症の遺伝子解析とバイオインフォマティクス. Pharma Medica 34:19-24, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Proposed diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, 2016.4.17, Vancouver, Canada, 国外・ポスター発表
2. Hasegawa A, Koide R, Kawakami A, Koh K, Takiyama Y, Ikeuchi T. Co-existence of novel *KIF1A* mutation (SPG30) and intronic expansion of *BEAN* (SCA31) in a family: clinical and genetic characterization. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, 2016.4.20, Vancouver, Canada, 国外・ポスター発表
3. Konno T, Wszolek Z, Broderick D, Ikeuchi T, Onodera O. White matter calcifications in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. 2016 Keystone Symposia Conference, 2016.6.14, Keystone, Colorado, USA 国外・ポスター発表
4. Hara N, Mezaki N, Miura T, Kasuga K, Tsukie T, Miyashita A, Ikeuchi T. Transcriptome profile of peripheral blood from patients with Alzheimer's disease by RNA-seq analysis. AAIC 2016.7.25, Toronto, Canada, 国外・ポスター発表
5. Kasuga K, .Ishiguro T, Tokutake T, Nishizawa M, Ikeuchi T. MRI findings determine two clinical subtypes of patients with cerebral amyloid angiopathy with inflammation. AAIC 2016.7.25. Toronto, Canada, 国外・ポスター発表
6. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical characterization of Adult-onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. 141st Annual Meeting of American Neurological Association. 2016.11., Baltimore, USA, 国外・ポスター発表
7. 池内 健. ゲノム・遺伝子からみた認知症の病態解明. 第 57 回 日本神経学会学術大会. 2016.5.19. 神戸国際会議場 (神戸市), 国内・口頭発表
8. 池内 健. 遺伝子とバイオマーカー研究がもたらすアルツハイマー病の新しい理解. Alzheimer Academy Japan 北海道・東北エリアシンポジウム. 2016.6.26. トレストシティカンファレンス (仙台市) 国内・口頭発表
9. 池内 健. 運動と認知症. 「最新の疫学研究から見えてきた認知症予防」. 第 6 回認知症予防学会. 2016.9.23. 東北大学川内萩ホール (仙台市) 国内・口頭発表

10. 池内 健. 糖尿病の観点から見た認知症の治療・予防戦略. 第6回認知症予防学会. 2016.9.24. 1
東北大学川内キャンパス (仙台市) 国内・口頭発表
11. 池内 健. アルツハイマー病の遺伝的因子と臨床的意義. 「遺伝医療と認知症」文部科学省課題解決型人材養成プログラム 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン・難病克服 次世代スーパー
ドクター育成 2016.12.20. 金沢市, 国内・口頭発表
12. 目崎直実, 三浦健, 野崎洋明, 大垣光太郎, 河尻澄宏, 小野南月, 原英夫, 春日健作, 小野寺
理, 西澤正豊, 池内 健. 成人発症白質脳症における LaminB1 関連常染色体優性遺伝性白質脳
症: 遺伝子変異と臨床的特徴. 第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.19. 神戸国際会議場 (神戸
市), 国内・ポスター発表
13. 三浦 健, 青木賢樹, 高嶋修太郎, 真野篤, 堅田慎一, 目崎直実, 石黒敬信, 石黒舞乃, 畠野雄
也, 相川あかね, 石澤伸, 竹内亮子, 田中英智, 豊島靖子, 春日健作, 三瓶一弘, 柿田明美, 高
橋 均, 池内 健, 西澤正豊. Globular glial tauopathy の臨床的特徴. 自験例2例と既報例の比較.
第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.21. 神戸市, 国内・ポスター発表
14. 角谷芽依, 目崎直実, 三浦健, 齋藤健智, 春日健作, 池内 健, 田平武. 新規 PSEN1 変異を認め
た家族性アルツハイマー病の臨床分子遺伝学的解析. 第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.21.
神戸市, 国内・ポスター発表
15. 春日健作, 桑野良三, 岩坪威, 池内 健. アルツハイマー病コホートにおける硬膜穿刺後頭痛の頻
度と発症に関わる因子の検討. 第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.19. 神戸市, 国内・口頭発
表
16. 石黒敬信, 春日健作, 小池佑佳, 徳武孝允, 西澤正豊, 池内 健. 抗 A β 抗体療法関連脳浮腫の自
然発症ヒト病態モデルとしての CAA 関連炎症. 第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.18. 神戸
市国内・ポスター発表
17. 村山繁雄, 中野雄太, 藤ヶ崎 純子, 初田裕幸, 伊藤義彰, 池内 健, 長谷川成人, 齊藤 祐子.
Globular glial tauopathy の分子病理. 第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.21. 神戸市, 国内・ポ
スター発表
18. 長谷川有香, 小池亮子, 黒羽泰子, 谷卓, 松原奈絵, 川上明男, 高紀信, 瀧山嘉久, 池内 健.
KIF1A の新規変異による SPG30 と SCA31 とを併せ持つ1家系にみられた臨床的遺伝的特徴. 第
57回日本神経学会学術大会. 2016.5.20. 神戸市, 国内・ポスター発表
19. 徳武孝允, 春日健作, 三浦健, 目崎直実, 西澤正豊, 池内 健. 意味性認知症の臨床症状・バイ
オマーカーの検討. 第57回日本神経学会学術大会. 2016.5.18. 神戸市, 国内・ポスター発表
20. 黒羽泰子, 長谷川有香, 谷卓, 松原奈絵, 齋藤泰晴, 大平徹郎, 春日健作, 池内 健, 小池亮子.
慢性呼吸不全患者における認知機能障害と 123I-IMP 脳血流 SPECT の所見. 第57回日本神経学会
学術大会. 2016.5.19. 神戸市, 国内・ポスター発表

21. Tada M, Konno T, Tada M, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Toyoshima Y, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T, Takahashi H, Kakita A. Microglial appearance in the white matter of hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016.5.21.神戸市, 国内・ポスター発表
22. 徳武孝允, 春日健作, 三浦健, 目崎直実, 平井香織, 西澤正豊, 小野寺理, 池内 健. 意味性認知症の臨床症状・画像的特徴・脳脊髄液バイオマーカーの検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.2.東京フォーラム (東京), 国内・ポスター発表
23. 原 範和, 石黒敬信, 目崎直実, 三浦健, 春日健作, 月江珠緒, 宮下哲典, 池内 健. 末梢血を用いた網羅的 RNA-Seq 解析により示されたアルツハイマー病に特徴的な発現変動. 第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.2. 東京フォーラム (東京), 国内・ポスター発表
24. 横山裕一, 春日健作, 池内 健, 吉田悠里, 染矢俊幸. 若年性アルツハイマー病の臨床早期にみられた非典型的進行性失語について. 第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.1. 東京フォーラム (東京), 国内・ポスター発表
25. 三浦 健, 目崎直実, 三瓶一弘, 青木賢樹, 竹内亮子, 田中英智, 豊島靖子, 柿田明美, 小野寺理, 池内 健. 病理診断された Globular Glial Tauopathy の臨床的特徴: 自験 2 例と既報 39 例のまとめ. 第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.1. 東京フォーラム (東京), 国内・ポスター発表
26. 目崎直実, 三浦 健, 野崎洋明, 大垣光太郎, 河尻澄宏, 大熊泰之, 小野南月, 原英夫, 小野寺理, 池内 健. LaminB1 関連常染色体優性遺伝性白質脳症: 遺伝子重複と臨床的特徴. 第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.1. 東京フォーラム (東京), 国内・ポスター発表
27. 黒羽泰子, 長谷川有香, 谷 卓, 松原奈絵, 斎藤泰晴, 大平徹郎, 春日健作, 池内 健, 小池亮子. 慢性呼吸不全患者における認知機能障害と 13-IMP 脳血流 SPECT 所見の検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.2. 東京フォーラム (東京), 国内・ポスター発表
28. 春日健作, 桑野良三, 岩坪威, 池内 健. 認知症関連コホートにおける硬膜穿刺後頭痛の頻度と発症に関わる因子の検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.2. 東京フォーラム (東京), 国内・ポスター発表
29. 渡邊裕美, 北村香織, 若杉三奈子, 横関明男, 三瓶一弘, 小野寺理, 池内 健, 百都健, 成田一衛, 遠藤直人. 地域総合病院通院患者における腎透析と認知機能スケールとの関連:PROST.第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.1. 第 35 回日本認知症学会学術集会. 2016.12.2. 東京フォーラム (東京), 国内・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 池内 健. エクサドンで期待される予防効果：運動と認知症予防. エクサドンサポーター養成講座. 2016.5.29. たたこう館（佐渡市），国内
2. 池内 健. 脳の病気と遺伝子の関係. 柏崎高校 SSH 新潟大学脳研究所研修. 2016.8.22. 新潟大学（新潟市），国内
3. 池内 健. 認知症治療のいま. みどり病院 認知症セミナー. 2016.10.29. ユニゾンプラザ（新潟市），国内
4. 池内 健. 物忘れと記憶の脳内メカニズム. 三条市成人大学講座. 2016.12.8. 三条市中央公民館，国内

(4) 特許出願

特許出願なし