

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 Grants for Dementia

研究開発課題名：(日本語) アルツハイマー病の既存髄液バイオマーカーの血液および脳由来エクソソームへの展開とそれらを応用した多項目血液マーカーによる診断システムの実用化

(英語) Evolving the existing CSF biomarkers for Alzheimer's disease into blood samples and brain-derived blood exosomes, and practical application of the multi-item blood-based biomarkers developed in this study for the diagnostic system of Alzheimer's disease

研究開発担当者 (日本語) 分子脳病態解析学講座 教授 徳田隆彦

所属 役職 氏名：(英語) Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Professor, Takahiko Tokuda

実施期間：平成28年10月 5日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) AD 診断のための髄液 BM および認知症関連蛋白を血液由来サンプルで定量できるアッセイ系の開発と検証

開発課題名：(英語) Development and validation of assays able to quantify CSF biomarkers and dementia-related proteins for the diagnosis of AD in blood-derived samples

研究開発分担者 (日本語) 大分大学 医学部神経内科学講座 教授 松原悦朗

所属 役職 氏名：(英語) Oita University, Department of Neurology, Professor, Etsuro Matsubara

分担研究 (日本語) Hsp40/Hsp70 定量系および脳由来エクソソーム精製法の確立と AD 患者コホートにおける血液バイオマーカーの検証

開発課題名：(英語) Establishment of assay system of Hsp40/Hsp70 and purification methods of brain-derived exosomes, and validation of blood-based biomarkers in cohorts of AD patients

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

本研究では、アルツハイマー病(AD)を客観的に診断するための簡便で侵襲性の低い方法を開発するために、既に確立された髄液バイオマーカーを血液サンプル(血清/血漿あるいは血液中脳由来エクソソーム)中で定量できるアッセイ法を確立し、そして、複数の大規模コホートを用いてそれら複数の血液バイオマーカーの実臨床における有用性を検証することを目標にしている。

平成 28 年度は以下の研究開発を実施した。

徳田グループ(京都府立医科大学)では、当初の研究計画に則って、A β オリゴマーおよび α -シヌクレインを同一患者の血漿および髄液で定量して比較検討した。A β オリゴマーおよび α -シヌクレインは血液および髄液中での測定値に相関が認められたが、いずれも血中濃度のほうが髄液中濃度よりも高値となり、血液中のこれらの分子が脳以外から由来してその定量値が脳内の病態を反映していない可能性が考えられた。徳田グループは、京都大学の入江一浩教授のグループと共同で、ヒト髄液中の毒性 A β オリゴマーを定量できるアッセイ系を開発し、AD では対照群と比較して髄液中の毒性 A β オリゴマーが高値となることを報告した(Murakami et al. *Sci Rep.* 2016; 6: 29038)。今後はこの測定系を応用してヒト血液中の毒性 A β オリゴマーを定量できるアッセイ系を超高感度自動 ELISA 装置である Simoa 装置(Quanterix 社)を用いて開発する。また、徳田グループは、血中の脳由来エクソソームに含有される AD バイオマーカーの有用性を検討する目的で、米国 NanoSomiX 社の三橋将人博士との共同研究により、血中の脳由来エクソソームを分離し、エクソソーム中の AD バイオマーカーが定量できるか否かを検討した。その結果、血中の神経細胞由来エクソソーム画分で、A β 42 は通常の ELISA 法で測定が可能で、t-tau は通常の方法では測定できなかったが Simoa を用いることにより測定できることが明らかになった。今後は松原グループ(大分大学)と共同で、アミロイド PET で診断された AD 患者と対照患者のより多数例での定量と AD 診断における有用性の検証を行う。

松原グループ(大分大学)は、極微量の毒性 A β オリゴマーが定量できるアッセイ法を開発する目的で、Immuno-PCR 法による新規の定量系を作製した。この定量系では、松原ら自身が作製した A β オリゴマーに対する特異抗体である 72D9 抗体をキャプチャー抗体に、市販の 6E10 抗体(ビオチン化)をレポーター抗体にして、さらにストレプトアビジン 4 量体とこの 4 量体に結合するビオチン標識 DNA を用いて、real-time PCR により結合した DNA 量を定量する。その結果、この系によって aM オーダーの毒性 A β オリゴマーの定量が可能になった。このアッセイ系のさらなる検証を行うため、および徳田グループが開発した血漿中および血液中脳由来エクソソーム中の AD 関連蛋白の定量系を検証するために、松原グループでは、アミロイド PET で脳病理を確認した AD 患者および対照患者の大規模血液サンプルの収集を継続している。

永井グループ(大阪大学)では、分子シャペロン(Hsp40/Hsp70 など)に着目した疾患バイオマー

カーを開発する目的で、ポリグルタミン病モデルマウス(SCA1-KI マウス)で、血清中エクソソームを超遠心法で単離して Western Blotting で検討した。その結果、Hsp40/Hsp70/Hsc70 という分子シャペロンは、血清エクソソーム中で検出可能であることが明らかになった。今後は回収されるエクソソーム数の個体差を標準化する方法およびこれらが AD および他の認知症性疾患のバイオマーカーとして有用か否かを検討する。また、永井グループの武内講師(大阪大学)は、徳田グループと共同でエクソソーム分析の基礎的な検討を行った。ヒト血漿から ExoQuick(システムバイオサイエンス社)で分離したエクソソームをナノ粒子の観察・定量が可能な NanoSight LM10(日本カンタム・デザイン社)で解析し、ヒト血漿由来のエクソソームは 4°C、2 週間の保存では観察される粒子径・粒子数に変化がなく、安定であることを明らかにした。

In this Research and Development Grants for Dementia, we are aiming to establish the assays to quantify the established CSF biomarkers in blood samples (serum/plasma or brain-derived blood exosomes), and then to validate the usefulness of those blood-based biomarkers in clinical practice by using blood samples from multiple large cohorts, in order to develop easy-to-use and less invasive methods for objective diagnosis of Alzheimer's disease (AD).

In the fiscal year of 2016 (since Oct. 5), we performed the following researches and developments.

Prof. Tokuda's group (Kyoto Prefectural University of Medicine) quantified A β oligomers and α -synuclein in plasma and CSF from the same patients, and compared the concentrations of those biomarkers between plasma and CSF according to the original plans of this research. The concentrations of A β oligomers and α -synuclein were correlated between CSF and plasma, but plasma levels of both biomarkers were higher than CSF of them. These results suggest that A β oligomers and α -synuclein in the blood are originated tissues other than brain, and that plasma levels of those proteins could not reflect the brain pathologies. Collaborating with Prof. Kazuhiro Irie, Kyoto University, Tokuda's group has developed an assay system able to measure toxic A β oligomers in human CSF, and reported that patients with AD showed higher levels of CSF A β oligomers than controls (Murakami et al. Sci Rep. 2016; 6: 29038). Henceforth, we are going to apply this assay system to develop new assays able to measure toxic A β oligomers in human plasma by using ultra-sensitive digital ELISA system named as Simoa (Quanterix). Besides, Tokuda's group purified brain-derived exosomes in plasma by collaborating with Dr. Masato Mitsuhashi (NanoSomiX Inc., USA), and examined whether AD biomarker proteins in those exosomes can be measured or not, in order to explore the usefulness of AD biomarker proteins contained in brain-derived exosomes in blood for the diagnosis of AD. As a result, A β 42 can be measured with conventional ELISAs, while t-tau can only be measured with using Simoa (not with conventional ELISAs) in the brain-derived exosomes in plasma. After this, Tokuda's group is planning to measure AD biomarkers in brain-derived exosomes in a large cohort of patients with AD and controls who are diagnosed with amyloid PET in collaboration with Prof. Matsubara's group (Oita University).

Prof. Matsubara's group (Oita University) has developed a novel immuno-PCR assay in order to develop a measurement system able to quantify trace amount of toxic A β oligomers. By using their own antibody 72D9 specific for toxic A β oligomers as a capture antibody, biotinylated 6E10 antibody (commercially available), streptavidin tetramers that can bind the biotin, and biotin-labeled DNA that

binds to the streptavidin tetramer in this assay, they can measure toxic A β oligomers by quantification of the amount of bound DNA with real-time PCR. As a result, it became possible for them to quantify trace amount of toxic A β oligomers of the aM order. In order to do further validation of this novel assay as well as to validate the assays that Tokuda's group has developed to quantify AD biomarkers in plasma and those in brain-derived exosomes in plasma, Matsubara's group are now collecting a large number of samples from patients with AD and controls whose AD pathologies in the brain were confirmed with amyloid PET.

Prof. Nagai's group (Osaka University) separated exosomes from sera of model mice of polyglutamine disease (SCA-KI mouse) by using ultracentrifugation and analyzed them with western blotting in order to develop disease biomarkers focused on molecular chaperones (Hsp40/Hsp70 etc.). Consequently, they demonstrated that the molecular chaperones such as Hsp40, Hsp70, Hsc70 were able to be detected in the serum exosomes. After this, they are going to explore the standardization method to adjust an individual difference in the number of obtained exosomes, and then examine the usefulness of those chaperones in exosomes as blood-based biomarkers for AD and other dementing diseases. Dr. Takeuchi of Nagai's group performed some fundamental investigations for the analyses of exosome in the collaboration with Tokuda's group. He analyzed plasma exosomes that prepared by Tokuda's group with ExoQuick (System Biosciences, Inc.) by using NanoSight LM10 (Quantum Design Japan) that make it possible to observe and quantify nano-particles, and then demonstrated that exosomes purified from human plasma were stable without showing any remarkable changes in their number and their mean diameter during 2 weeks kept at 4 °C.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

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 件、国際誌 件）

徳田 隆彦

1. 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;6:29038.
2. Majbour NK, Vaikath NN, Eusebi P, Chiasserini D, Ardah M, Varghese S, Haque ME, Tokuda T, Auinger P, Calabresi 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. Koyama T, Kuriyama N, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Miyatani F, Kondo M, Tamura A, Kasai T, Ohshima Y, Yoshida T, Tokuda T, Mizuta I, Mizuno S, Yamada K, Takeda K, Matsumoto S, Nakagawa

- M, Mizuno T, Watanabe Y. Serum albumin to globulin ratio is related to cognitive decline via reflection of homeostasis: a nested case-control study. *BMC Neurol* 2016;16(1):253.
4. Majbour NK, Chiasserini D, Vaikath NN, Eusebi P, Tokuda T, van de Berg W, Parnetti L, Calabresi P, El-Agnaf OM. Increased levels of CSF total but not oligomeric or phosphorylated forms of alpha-synuclein in patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017;7:40263.
 5. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi A, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav.* 2017; 7(3): e00635.
 6. Shahnawaz M, Tokuda T, Waragai M, Mendez N, Ishii R, Trenkwalder C, Mollenhauer B, Soto C. Development of a Biochemical Diagnosis of Parkinson Disease by Detection of α -Synuclein Misfolded Aggregates in Cerebrospinal Fluid. *JAMA Neurol.* 2017 Feb 1; 74(2):163-172.
 7. Kuriyama N, Ihara M, Mizuno T, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Kondo M, Tokuda T, Tamura A, Yamada K, Akazawa K, Takeda K, Takada A, Mizuno S, Nakagawa M, Watanabe Y. Association between Mid-Regional Proadrenomedullin Levels and Progression of Deep White Matter Lesions in the Brain Accompanying Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56(4): 1253-1262.
 8. Sakaue S, Kasai T, Mizuta I, Suematsu M, Osone S, Azuma Y, Imamura T, Tokuda T, Kanno H, El-Agnaf O, Morimoto M, Nakagawa M, Hosoi H, Mizuno T. Early-onset Parkinsonism in a pedigree with phosphoglycerate kinase deficiency and a heterozygous carrier: Do *PGK-1* mutations contribute to vulnerability to parkinsonism? *Npj Parkinson's Disease* 2017; 3:13.
 9. 笠井高士, 徳田隆彦. 内科医がおさえおくべきパーキンソン病診療のポイント. パーキンソン病とパーキンソン症候群の鑑別のための検査. パーキンソン病およびパーキンソン症候群の診断バイオマーカー (血液・髄液). *内科* 2016; 118(2): 251-254.
 10. 笠井高士, 徳田隆彦. 特集: 神経疾患の早期診断. パーキンソン病の早期診断. *神経内科* 2017; 86(1): 23-29.
 11. 徳田隆彦. Controversies: メタボロームはパーキンソン病のバイオマーカーとして有用か?: 「NO」の立場から. *Frontiers in Parkinson Disease.* 2017; 10(1): 24-27.

松原 悦朗

1. Abe Y, Kimura N, Aso Y, Matsubara E. Brain SPECT findings at the acute stage of disease in patients with Wernicke encephalopathy. *J Gerontol Geriatr Res* 2016; 5:6
2. Kayano M, Higaki S, Satoh JI, Matsumoto K, Matsubara E, Takikawa O, Niida S. Plasma microRNA biomarker detection for cognitive impairment using differential correlation analysis. *Biomark Res* 2016, 4:22
3. Abe Y, Kimura N, Goto M, Aso Y, Matsubara E. Brain perfusion in corticobasal syndrome with progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016;6(1):133-141.
4. Hanaoka T, Kimura N, Takemaru M, Ishibashi M, Matsubara E. Relationship between white matter lesions and regional cerebral blood flow changes during longitudinal follow up in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol int* 2016;16:836-842.

5. Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, Tomita N, Uematsu D, Okahara K, Shimada H, Ikeda M, Matsui T, Kozaki K, Fujii M, Ogawa T, Umegaki H, Urakami K, Nomura H, Kobayashi N, Nakanishi A, Washimi Y, Yonezawa H, Takahashi S, Kubota M, Wakutani Y, Ito D, Sasaki T, Matsubara E, Une K, Ishiki A, Yahagi Y, Shoji M, Sato H, Terayama Y, Kuzuya M, Araki N, Kodama M, Yamaguchi T, Arai H. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17(2):211-218.
6. Aso Y, Nakamura K, Kimura N, Takemaru M, Arakawa R, Fujiki M, Hirano T, Kumamoto T, Matsubara E. perfusionInduction of genes expressed in endothelial cells of the corpus callosum in the chronic cerebral hypoperfusion rat model. *Pathobiology* 2017;84(81):25-37.
7. 木村成志、松原悦朗. アルツハイマー病の病態における無症候性白質病変の意義. *細胞*. 2016;48:25-30.
8. 木村成志、松原悦朗. アルツハイマー病の病態における無症候性白質病変の意義. *細胞*. 2016;48:25-30.
9. 松原悦朗. MCI とプレクリニカル AD への介入—近未来に期待されること. *老年精神雑誌*. 2016;27(6):655-659.
10. 松原悦朗. アミロイド β ($A\beta$) 蛋白の蓄積. *医薬ジャーナル*. 2016;52:65-68.
11. 松原悦朗.アルツハイマー型認知症の診断基準 バイオマーカー. *Pharma Medica* 2016;34(7):25-28.

永井 義隆

1. Araki K, Yagi N, Nakatani R, Sekiguchi H, So M, Yagi H, Ohta N, Nagai Y, Goto Y, Mochizuki H. A small-angle X-ray scattering study of α -synuclein from human red blood cells. *Sci. Rep.* 2016, 6, 30473.
2. Yoshimura A, Kawamata M, Yoshioka Y, Katsuda T, Kikuchi H, Nagai Y, Adachi N, Numakawa T, Kunugi H, Ochiya T, Tamai Y. Generation of a novel transgenic rat model for tracing extracellular vesicles in body fluids. *Sci. Rep.* 2016, 6, 31172.
3. Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, *Nagai Y, Ishikawa K. Regulatory role of RNA chaperone TDP-43 for RNA misfolding and repeat-associated translation in SCA31. *Neuron*. 2017, 94(1), 108-124.
4. Tomioka I, Ishibashi H, Minakawa EN, Motohashi HH, Takayama O, Saito Y, Popiel HA, Puentes S, Owari K, Nakatani T, Nogami N, Yamamoto K, Noguchi S, Yonekawa T, Tanaka Y, Fujita N, Suzuki H, Kikuchi H, Aizawa S, Nagano S, Yamada D, Nishino I, Ichinohe N, Wada K, Kohsaka S, *Nagai Y, Seki K. Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms. *eNeuro*. 2017, 4(2), ENEURO.0250-16.2017.
5. 武内敏秀, 永井義隆. エクソソームを介したプロテオスターシス維持機構と神経変性疾患. *Dementia Japan*. 2016, 30 (3), 368-376.
6. 永井義隆, 田港朝也. 神経変性機序と治療展望. *Mebio*. 2016, 33 (11), 62-70.
7. 望月秀樹, 永井義隆. パーキンソン病の基礎と臨床の最先端. *脳* 2 1. 2016, 19(4), 322-323.
8. 永井義隆. パーキンソン病における脂質の役割. *脳* 2 1. 2016, 19(4), 346-352.
9. 鈴木マリ, 永井義隆. ショウジョウバエを用いた神経疾患研究. *生体の科学*. 2016, 67(6), 589-595.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

徳田 隆彦

1. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with multiple system atrophy. ポスター, Kasai T, Tokuda T, Ohmichi T, Ishii R, Tatebe H, Nakagawa M, Mizuno T. The 13th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD2017), Vienna, Austria, 2017.3.31, 国外.
2. バイオマーカー; CBS との鑑別を含めて. シンポジウム 9 : Progressive Supranuclear Palsy: 基礎と臨床. 口演, 徳田隆彦. 日本認知症学会学術集会(第 35 回), 2016.12.1, 国内.
3. バイオマーカーとしての α -シヌクレイン. シンポジウム 15 : パーキンソン病における α -シヌクレインの役割: 遺伝子からその機能まで. 口演, 徳田隆彦. 日本認知症学会学術集会(第 35 回), 2016.12.2, 国内.
4. 脳血流 SPECT 定性画像上の Convexity “APPARENT” Hyperperfusion (CAPPAH) sign が iNPH の診断に有用である. 口演, 大道卓摩, 近藤正樹, 徳田隆彦, 小泉英貴, 松島成典, 栗山長門, 石井一成, 森悦朗, 山田恵, 水野敏樹. 日本正常圧水頭症学会(第 18 回), 2017.2.4, 国内.

松原 悦朗

1. アミロイド PET を用いた Plasma biomarker の検討. ポスター, 石橋正人, 木村成志, 安倍芳武, 高橋竜一, 片山徹二, 藪内健一, 軸丸美香, 松原悦朗. 第 57 回日本神経学会総会, 2016.5.19., 国内.
2. 軽度認知障害患者における骨密度変化の検討. 軸丸美香, 藤岡秀康, 片山徹二, 天野優子, 後藤恵, 三浦由真子, 藪内健一, 石橋正人, 麻生康弘, 花岡拓哉, 木村成志, 松原悦朗. 第 57 回日本神経学会総会, 2016.5.19., 国内.
3. 地域在住高齢者を対象とした認知症早期診断の取り組み (臼杵市研究). 中道淳仁, 木村成志, 後藤恵, 軸丸美香, 麻生康弘, 花岡拓哉, 松原悦朗. 第 17 回早期認知症学会, 2016.9.17, 国内.

永井 義隆

1. Elucidating molecular pathomechanisms of C9-linked ALS/FTD using *Drosophila* models. 口頭, Nagai Y, Ueyama M, Ishiguro T, Onodera O, Ishikawa K, Wada K, Petrucelli L. International Asidan Symposium 2016. 2016/7/1-2, 国内.
2. Toxicity of dipeptide repeat proteins in C9 ALS/FTD model fly. ポスター, Ueyama M, Ishiguro T, Gendron TF, Fujikake N, Konno T, Koyama A, Onodera O, Ishikawa K, Wada K, Petrucelli L, Nagai Y. 11th Brain Research Conference. 2016/11/10-11, 国外.
3. Identification of target mRNA transported to axons by TDP-43. ポスター, Nagano S, Ueyama M, Wada K, Nagai Y, Araki T. 11th Brain Research Conference. 2016/11/10-11, 国外.
4. Intercellular transmission of molecular chaperones via exosomes contributes to maintenance of organismal protein homeostasis. ポスター, Takeuchi T, Suzuki M, Fujikake N, Popiel HA, Kikuchi H, Sakai S, Futaki S, Wada K, Nagai Y. 2016 CSH Asia meeting: Biology & Function of Extracellular Vesicles: Exosomes, Microvesicles & Beyond. 2016/12/12-16, 国外.
5. ショウジョウバエモデルを用いた神経変性疾患研究. 口演, 永井義隆. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.

6. SCA3 マーモセットモデルの作出. 口演, 富岡郁夫, 石橋英俊, 本橋秀之, 高山修, 皆川栄子, 齊藤祐子, 皆川栄子, ポピエル明子, プエンテスサンドラ, 山本和弘, 野口悟, 藤田尚子, 尾張健介, 中谷輝美, 西野一三, 和田圭司, 高坂新一, 永井義隆, 関和彦. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
7. Non-cell autonomous therapeutic effects on polyQ disease models by exosomal chaperone transmission. 口演, 武内敏秀, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, ポピエル明子, 菊地寿枝, 二木史朗, 和田圭司, 永井義隆. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
8. GBA deficiency accelerates α -synuclein prion-like conversion and promotes its neurotoxicity. 口演, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 武内敏秀, 香山(古金谷)綾子, 中嶋和紀, 平林義雄, 和田圭司, 永井義隆. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
9. QAI1, a polyglutamine protein oligomerization inhibitor, exerts disease-modifying therapeutic effect. 口演, 皆川栄子, ポピエルヘレナ明子, 他田正義, 高橋俊昭, 山根宏志, 齊藤勇二, 鈴木マリ, 岡本佑馬, 渡瀬啓, 足立弘明, 勝野雅央, 祖父江元, 戸田達史, 和田圭司, 小野寺理, 永井義隆. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
10. Screening for polyglutamine aggregation inhibitors that suppress neurodegeneration in fly models. 口演, 齊藤勇二, 岡本佑馬, ポピエル明子, 藤掛伸宏, 戸田達史, 和田圭司, 永井義隆. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
11. Neuronal toxicity of TDP-43 is associated with the dysfunction of ribosomal proteins in axons. 口演, 長野清一, 上山盛夫, 和田圭司, 永井義隆, 齊藤祐子, 荒木敏之. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
12. Repeat associated non-ATG translation in *Drosophila* C9ALS/FTD model. ポスター, 上山盛夫, 石黒太郎, 藤掛伸宏, 今野卓哉, 小山哲秀, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
13. FUS regulates synapse structure and function at the neuromuscular junctions by *Drosophila* ALS model. ポスター, 東裕美子, 徳田隆彦, 櫛村由紀恵, 山本格, 京谷茜, 吉田英樹, 吉田誠克, 水田依久子, 上山盛夫, 永井義隆, 中川正法, 水野俊樹, 山口政光. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
14. The functional analysis of TDP-43 by *Drosophila* ALS model. ポスター, 櫛村由紀恵, 徳田隆彦, 東裕美子, 山本格, 京谷茜, 吉田英樹, 吉田誠克, 水田依久子, 上山盛夫, 永井義隆, 中川正法, 水野俊樹, 山口政光. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 国内.
15. エクソソームを介した分子シャペロンの細胞間伝播によりポリグルタミン病モデルショウジョウバエに対して細胞非自律的な治療効果を発揮する. 口演, 永井義隆. 第 68 回日本細胞生物学会. 2016/6/15-17, 国内.
16. Parkinson's disease-linked mutation in DNAJC13 causes specific trafficking defect in endosomal pathway. ポスター, 吉田隼, 長谷川隆文, 鈴木マリ, 小林潤平, 大嶋龍児, 菅野直人, 菊池昭夫, 武田篤, 永井義隆, 青木正志. 第 39 回日本神経科学学会. 2016/7/20-22, 国内.
17. パーキンソン病リスク遺伝子 GBA の機能喪失は α -シヌクレインの異常構造変化を促進して神経変性を悪化させる. 口演, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 武内敏秀, 香山(古金谷)綾子, 中嶋和紀, 平林義雄, 和田圭司, 永井義隆. 第 26 回病態生理学会大会. 2016/8/5-7, 国内.

18. Hsp70 の機能欠損体が示す細胞非自律的な変性抑制効果. 口演, 武内敏秀、鈴木マリ、坂井聖子、二木史朗、和田圭司、永井義隆. 第 8 回日本 RNAi 研究会/第 3 回日本細胞外小胞学会. 2016/8/31-9/2, 国内.
19. 神経変性疾患における血中エクソソームを利用したバイオマーカーの探索. ポスター, 金井雅裕、武内敏秀、鈴木マリ、藤田寛美、植田幸嗣、永井義隆. 第 8 回日本 RNAi 研究会/第 3 回日本細胞外小胞学会. 2016/8/31-9/2, 国内.
20. C9ALS/FTD モデルショウジョウバエにおけるジペプチドリピートタンパク質の毒性. 口演, 上山盛夫、石黒太郎、Gendron TF、藤掛伸宏、今野卓哉、小山哲秀、小野寺理、石川欽也、和田圭司、Petrucci L、永井義隆. 第 88 回日本遺伝学会大会. 2016/9/7-9, 国内.
21. 過栄養食が神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性を増悪する分子メカニズムの探索. ポスター, 鈴木マリ、Anne-Marie Neumann、斉藤勇二、藤掛伸宏、和田圭司、永井義隆. 第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会合同年会. 2016/9/8-10, 国内.
22. シャペロンのエクソソーム分泌による細胞非自律的プロテオスタシス調節機構. 口演, 武内敏秀、永井義隆. 第 89 回日本生化学会. 2016/9/25-27, 国内.
23. エクソソームを介した細胞非自律的タンパク質恒常性維持機構. 口演, 武内敏秀、永井義隆. 第 14 回神経科学研究会. 2016/10/1, 国内.
24. 家族性パーキンソン病 PARK21 の分子病態解析. 口演, 吉田隼、長谷川隆文、鈴木マリ、小林潤平、大嶋龍児、菅野直人、菊池昭夫、武田篤、永井義隆、青木正志. 第 14 回神経科学研究会. 2016/10/1, 国内.
25. グルコセレブロシダーゼ機能欠失は α シヌクレインの異常構造変化を促進して神経変性を増悪する. 口演, 鈴木マリ、藤掛伸宏、武内敏秀、香山(古金谷)綾子、中嶋和紀、平林義雄、和田圭司、永井義隆. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 2016/10/6-8, 国内.
26. 培養細胞系を用いた α シヌクレインの凝集阻害因子の検討. ポスター, 藪本大紀、池中建介、仲谷利栄、上原拓也、堺竜介、Choong Chi-Jing、蔣詩桜、早川英規、馬場孝輔、長野清一、永井義隆、望月秀樹. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 2016/10/6-8, 国内.
27. 放射光赤外分光法を用いた剖検脳のグリア細胞内嗜銀性封入体の構造解析. ポスター, 荒木克哉、八木直人、池中建介、早川英規、永井義隆、藤村晴俊、望月秀樹. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 2016/10/6-8, 国内.
28. シヌクレイン凝集阻害薬の大規模スクリーニング系の開発. ポスター, 池中建介、荒木克哉、藪本大紀、Choong Chi-Jing、早川英規、宗正智、馬場孝輔、橋本真一、長野清一、永井義隆、後藤祐児、望月秀樹. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 2016/10/6-8, 国内.
29. FUS regulates synapse structure and function at the neuromuscular junctions by *Drosophila* ALS model. ポスター, 東裕美子、徳田隆彦、櫛村由紀恵、山本格、中村綾、水田依久子、上山盛夫、永井義隆、中川正法、水野俊樹、吉田英樹、山口政光. 第 39 回日本分子生物学会. 2016/11/30-12/2, 国内.
30. The functional analysis of TDP-43 by *Drosophila* ALS model. ポスター, 櫛村由紀恵、徳田隆彦、東裕美子、山本格、中村綾、奥主隆太、上岡伊吹、京谷茜、吉田英樹、水田依久子、上山盛夫、永井義隆、中川正法、水野俊樹、山口政光. 第 39 回日本分子生物学会. 2016/11/30-12/2, 国内.
31. 異常タンパク質の凝集・蓄積と神経変性疾患. 口演, 永井義隆. 第 25 回日本神経学会近畿地区生涯教育講演会. 2017/3/5, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

徳田 隆彦

1. 神経難病と IOT(Internet of Things). 活力ある安寧な社会共創に向け人が試される人工知能への期待. 徳田隆彦. 京都工芸繊維大学 AIP シンポジウム, 2016 年 11 月 14 日, 国内.
2. パーキンソン病研究の話題: バイオマーカー、 α -synuclein を中心に. 徳田隆彦. 神経疾患研究会 (岩手). 2016 年 12 月 3 日, 国内.
3. 認知症治療の現状と課題 -神経内科の立場から-. 徳田隆彦. 京都認知症診療連携推進フォーラム. 2017 年 1 月 19 日, 国内.
4. 特発性正常圧水頭症: 神経内科および認知症診療における重要性. 徳田隆彦. 品川認知症対策協議会 第 8 回品川認知症勉強会. 2017 年 1 月 20 日, 国内.
5. 認知症の予防について: アルツハイマー病を中心に. 徳田隆彦. 第 12 回草津栗東認知症ケア・ネットワークを考える会. 2017 年 3 月 18 日, 国内.

松原 悦朗

1. 認知症に関する最近の知見. 第 24 回別府認知症研究会 (別府) . 2017.2.3, 国内.
2. 認知症の予防・診断・治療. 第 65 回備後神経疾患懇話会 (広島・福山) . 2017.1.10., 国内.
3. 国内認知症治療薬の研究—最前線—, 松原悦朗, 第 12 回とちぎ認知症研究会 (宇都宮) , 2017.3.10, 国内.
4. 認知症を防ぐ・治すための処方箋. 第 18 回九州予防医学研究会 (大分) , 2017.3.11., 国内.

永井 義隆

1. レビー小体型認知症のメカニズム解明. 永井義隆. 技術情報協会セミナー「レビー小体型認知症のメカニズム解明と診断・治療薬開発戦略」. 2016/4/21, 国内.

(4) 特許出願