

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) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 孤発性 ALS 患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究
(英語) Elucidation of disease pathology and research on therapeutic development using a large scale prospective cohort with genomic DNA and immortalized cells of sporadic ALS patients

研究開発担当者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授 祖父江 元
所属 役職 氏名： (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine
Designated Professor, Gen Sobue

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 孤発性 ALS 患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究

開発課題名： (英語) Elucidation of disease pathology and research on therapeutic development using a large scale prospective cohort with genomic DNA and immortalized cells of sporadic ALS patients

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授 祖父江 元
所属 役職 氏名： (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine
Designated Professor, Gen Sobue

II. 成果の概要（総括研究報告）

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、その90%が孤発性であり、平均3年で死に至る神経難病である。根治的治療法開発のために孤発性ALSの治療標的となり得る病態関連遺伝子、分子を同定することが重要だが、その同定から病態意義の検証へ進める道筋はできていない。

我々はALS患者の大規模前向きコホート（JaCALS）を2006年に立ち上げ、2017年3月までにALS患者1307例の前向き臨床情報、DNA、B cell lineを蓄積した。この3点が結び付けられた大規模リソースは世界的にも類を見ない。この研究資源を運営委員会の管理のもと広く活用し、孤発性ALS関連遺伝子多型同定、家族性ALS原因遺伝子の孤発例における頻度、家族性ALS新規遺伝子の検証、発症に関わるrare variant探索、前向き臨床情報から予後因子同定等を行った。

まず孤発性ALSの予後および進行に関わる因子として、発症年齢、頸部筋力、髄液ADMAなど強い臨床的な予後決定因子を同定した。さらに大規模一塩基多型（SNPs）解析、次世代シーケンサーによる網羅的ゲノム解析を行い、ALSの進行と関連する遺伝子多型を同定し、急速進行と骨格筋を構成するTitin分子の発現低下との関係を明らかにした。即ち孤発性ALS患者でTitinの発現が低いと高率に急速進行の経過を示すと考えられる。また孤発性ALSの発症と関連するrare variantsを抽出しつつある。日本人ゲノムリソースを正常コントロールとして解析するにあたり、東北メディカルメガバンク機構（長崎研究室）との共同研究体制を構築した。

さらにB cell lineを用いて、同定された遺伝子多型、rare variantsを持つ孤発性ALS患者からのiPS細胞ライブラリーを慶応義塾大学岡野研との連携で作製し、効率的に病態関連分子の検証、疾患モデル系の作製、病態解析研究を進め、薬剤スクリーニング系を確立して創薬につなげる取り組みを行い、3分子を孤発性ALS治療の候補分子として同定した。

ゲノム遺伝子、B cell lineに結び付けられた前向き大規模コホートによる発症・進行に関わる遺伝子多型の探索同定、それに基づくiPS細胞ライブラリー樹立と病態解析から創薬という戦略は、世界的にも極めて先駆的、画期的なものであり、今後の孤発性神経疾患の病態解明・治療法開発へのパラダイムとなる可能性がある。

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating neurodegenerative disease, and the number of the patients in Japan is approximately 10,000. Many causative genes of familial ALS which comprises 5-10% of total ALS have been identified, however the method for identifying target molecules and therapeutics for sporadic ALS has not been established.

We constructed a large-scale registry and repository of bio-resources for sporadic ALS, which is named JaCALS. JaCALS has stored prospective clinical information, genomic DNA samples and immortalized cells of 1307 Japanese ALS patients, SNP array data of over 1000 sporadic ALS patients and exome data of 750 patients. The telephone survey system designed for JaCALS check the score of the ALS Functional Rating Scale-revised and the prognosis every 3 months.

High variability was found in the courses of progression among the patients with sporadic ALS. We classified the courses of functional decline in sporadic ALS and identified the genetic factors strongly associated with the rapid functional decline pattern. The comprehensive genetic screening of ALS-related genes in the cases of JaCALS showed that 6.8% of the sporadic ALS patients carried novel and potentially pathogenic variants of ALS-related genes. These approaches revealed genetic

factors with high effects on sporadic ALS, and might contribute to development of therapies for ALS patients. The clinical factors associated with progression and prognosis of ALS, which contribute to designing clinical trials, could also be identified from the longitudinal clinical data. We conducted the association study between exome data of sporadic ALS patients in JaCALS and healthy controls in Tohoku Medical Megabank Organization (ToMMO) and explored the rare variants associated with the onset of sporadic ALS.

Our research consortium comprising a large-scale patient registry with genomic DNA, immortalized cells, whole genome analysis data of ALS patients and healthy controls is unique over the world. Moreover, with the framework of validation using the samples in Biobank Japan and verification of pathological processes using iPS cells, we will show the new paradigm to develop the therapeutics of sporadic neurodegenerative diseases.

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 6 件、国際誌 43 件）

1. Nakatsuji H, Araki A, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T, Suzuki K, Banno H, Suga I, Okano H, Katsuno M, Sobue G. Correlation of insulin resistance and motor function in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol*. 2017, in press.
2. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017, in press.
3. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTLD-like Phenotypes. *Cell Rep*. 2017, 18, 1118-1131.
4. Koike H, Kadoya M, Kaida KI, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira JI, Katsuno M, Sobue G. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017, in press.
5. Koelman DL, Benkeser DC, Xu Y, Neo SX, Tan K, Katsuno M, Sobue G, Natsume J, Chahin S, Mar SS, Venkatesan A, Chitnis T, Hoganson GM, Yeshokumar AK, Barreras P, Majmudar B, Carone M, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis in China, Singapore and Japan: a comparison with the USA. *Eur J Neurol*. 2017, 2, 391-396
6. Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Inagaki T, Suzuki K, Kondo N, Kawai K, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Hirakawa A, Koike H, Halievski K, Jordan CL, Katsuno M, Sobue G. Decreased Peak Expiratory Flow Associated with Muscle Fiber-Type Switching in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *PLoS One*. 2016, 11, 0168846.

7. Suzuki M, Nakamura T, Hirayama M, Ueda M, Katsuno M, Sobue G. Cardiac parasympathetic dysfunction in the early phase of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2017, 264, 333-340
8. Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, Shimizu J, Nagata E, Takizawa S, Chiba A, Yamasaki R, Kira JI, Sobue G, Ikewaki K. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol*. 2016, 301:16-22.
9. Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, Araki K, Kato T, Nakamura T, Koike H, Takashima H, Hashiguchi A, Kohno Y, Kurashige T, Kuriyama M, Takiyama Y, Tsuchiya M, Kitagawa N, Kawamoto M, Yoshimura H, Suto Y, Nakayasu H, Uehara N, Sugiyama H, Takahashi M, Kokubun N, Konno T, Katsuno M, Tanaka F, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain*. 2016, 139(Pt 12), 3170-3186.
10. Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2016, 87, 2220-2229.
11. Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Doi H, Takumi T, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS acts as an aggregation-dependent modifier of polyglutamine disease model mice. *Sci Rep*. 2016, 6:35236.
12. Masuda M, Senda J, Watanabe H, Epifanio B, Tanaka Y, Imai K, Riku Y, Li Y, Nakamura R, Ito M, Ishigaki S, Atsuta N, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Naganawa S, Sobue G. Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016, 17, 571-579.
13. Iguchi Y, Eid L, Parent M, Soucy G, Bareil C, Riku Y, Kawai K, Takagi S, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G, Julien JP. Exosome secretion is a key pathway for clearance of pathological TDP-43. *Brain*. 2016, 139, 3187-3201.
14. Fujita K, Motoki K, Tagawa K, Chen X, Hama H, Nakajima K, Homma H, Tamura T, Watanabe H, Katsuno M, Matsumi C, Kajikawa M, Saito T, Saido T, Sobue G, Miyawaki A, Okazawa H. HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2016, 6:31895.
15. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group.. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016, 15, 1129-37.
16. Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H,

- Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K; ALS-FTD-Q-J Research Group.. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). *J Neurol Sci.* 2016, 367:51-5.
17. Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, Inagaki T, Iida M, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Mano T, Hirakawa A, Adachi H, Watanabe H, Yamamoto M, Sobue G. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016, 3, 537-46.
 18. Nakashima H, Ohkawara B, Ishigaki S, Fukudome T, Ito K, Tsushima M, Konishi H, Okuno T, Yoshimura T, Ito M, Masuda A, Sobue G, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. *Sci Rep.* 2016, 6, 28512.
 19. Nakamura T, Suzuki M, Okada A, Suzuki J, Hasegawa S, Koike H, Hirayama M, Katsuno M, Sobue G. Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016, 9, 1417-21.
 20. Ohyama K, Koike H, Hashimoto R, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Intraepidermal nerve fibre density in POEMS (Crow-Fukase) syndrome and the correlation with sural nerve pathology. *J Neurol Sci.* 2016, 365, 207-11.
 21. Xu Y, Halievski K, Henley C, Atchison WD, Katsuno M, Adachi H, Sobue G, Breedlove SM, Jordan CL. Defects in Neuromuscular Transmission May Underlie Motor Dysfunction in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *J Neurosci.* 2016, 36, 5094-106.
 22. Shahrizaila N, Sobue G, Kuwabara S, Kim SH, Birks C, Fan DS, Bae JS, Hu CJ, Gourie-Devi M, Noto Y, Shibuya K, Goh KJ, Kaji R, Tsai CP, Cui L, Talman P, Henderson RD, Vucic S, Kiernan MC. Amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron syndromes in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016, 87, 821-30.
 23. Yokoi D, Atsuta N, Watanabe H, Nakamura R, Hirakawa A, Ito M, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Oda M, Abe K, Mizoguchi K, Kano O, Kuwabara S, Kaji R, Sobue G; JaCALS.. Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2016, 263, 1129-36.
 24. Ding Y, Adachi H, Katsuno M, Sahashi K, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Sobue G. BIIB021, a synthetic Hsp90 inhibitor, induces mutant ataxin-1 degradation through the activation of heat shock factor 1. *Neuroscience.* 2016, 327, 20-31.
 25. Bott LC, Badders NM, Chen KL, Harmison GG, Bautista E, Shih CC, Katsuno M, Sobue G, Taylor JP, Dantuma NP, Fischbeck KH, Rinaldi C. A small-molecule Nrf1 and Nrf2 activator mitigates polyglutamine toxicity in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2016, 25, 1979-1989.
 26. Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, Nakamura R, Nakatochi M, Ishigaki S, Iida A, Ikegawa S, Kubo M, Yokoi D, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Kanai K, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Kawata A, Aoki M, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016, 87, 851-8.

27. Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging*. 2016, 39, 219.e1-8.
28. Nishiyama A, Niihori T, Warita H, Izumi R, Akiyama T, Kato M, Suzuki N, Aoki Y & Aoki M. Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2017, 53, 194.e1-8.
29. Aizawa H, Hideyama T, Yamashita T, Kimura T, Suzuki N, Aoki M & Kwak S. Deficient RNA-editing enzyme ADAR2 in an amyotrophic lateral sclerosis patient with a FUS(P525L) mutation. *J Clin Neurosci* 2016, 32, 128-129.
30. Akiyama T, Warita H, Kato M, Nishiyama A, Izumi R, Ikeda C, Kamada M, Suzuki N & Aoki M. Genotype-phenotype relationships in familial amyotrophic lateral sclerosis with FUS/TLS mutations in Japan. *Muscle Nerve* 2016, 54, 398-404.
31. Ichiyanagi N, Fujimori K, Yano M, Ishihara-Fujisaki C, Sone T, Akiyama T, Okada Y, Akamatsu W, Matsumoto T, Ishikawa M, Nishimoto Y, Ishihara Y, Sakuma T, Yamamoto T, Tsuiji H, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. Establishment of in vitro FUS-associated Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2016, 6(4), 496-510.
32. Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, Miura K. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. *Nat. Commun*. 2016, 7, 11471.
33. Toyoshima M, Akamatsu W, Okada Y, Ohnishi T, Balan S, Hisano Y, Iwayama Y, Toyota T, Matsumoto T, Itasaka N, Sugiyama S, Tanaka M, Yano M, Dean B, Okano H, Yoshikawa T. Analysis of induced pluripotent stem cells carrying 22q11.2 deletion. *Translational Psychiatry*. 2016, 6(11), e934.
34. 小野寺一成, 岡田洋平. iPS 細胞を用いた認知症モデル. 最新医学社, 最新医学 3 月増刊号. 2016, 71, 563-569.
35. 伊藤卓治, 岡田洋平. ここが知りたい—今後の治療開発に向けて iPS でのドラッグスクリーニング、アクチュアル脳・神経疾患の臨床「神経疾患治療ストラテジー」. 中山書店. 印刷中
36. Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, Ikeda M, Tanaka H, Hatada Y, Matsushita M, Nishio Y, Mori E, Tanimukai S, Komori K, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Yokoyama K, Shimomura T, Kabeshita Y, Adachi H, Tanaka T., Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias, *PLoS One* 11(6): e0161092, 2016
37. Koyama A, Hashimoto M, Tanaka H, Fujise N, Matsushita M, Miyagawa Y, Hatada Y, Fukuhara R, Hasegawa N, Todani S, Matsukuma K, Kawano M, Ikeda M, Malnutrition in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration:

- comparison using serum albumin, total protein, and hemoglobin level, PLoS One 11(6):e0157053, 2016
38. Mori E, Ikeda M, Nakai K, Nakagawa M, Miyagishi H, Nakagawa M, Kosaka K. Increased plasma donepezil concentration improves cognitive function in patients with dementia with Lewy bodies: An exploratory pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in a phase 3 randomized controlled trial. J Neuro Sciences 366 : 184-190, 2016
 39. Sakai M, Ikeda M, Kazui H, Shigenobu K, Nishikawa T. Decline of gustatory sensitivity with the progression of Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics 28 : 511-517, 2016
 40. Sakamoto F, Shiraishi S, Tsuda N, Ogasawara K, Yoshida M, Yuki H, Hashimoto M, Tomiguchi S, Ikeda M, Yamashita Y. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for the evaluation of Lewy bodies disease: Are delayed images essential ? Is visual assessment useful ?. Br J Radiology, 89(1064), 2016
 41. Matsushita M, Pai MC, Jhou BS, Koyama A, Ikeda M. Cross-cultural study of caregiver burden for Alzheimer's disease in Japan and Taiwan: result from Dementia Research in Kumamoto and Tainan (DeReKaT). International Psychogeriatrics 28 :1125-32, 2016
 42. Kazui H, Adachi H, Kanemoto H, Yoshiyama K, Wada T, Tokumasu Nomura K, Tanaka T, Ikeda M. Effects of donepezil on sleep disturbances in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label study with actigraphy. Psychiatry Res. May, 251:312-318, 2017
 43. Mizuta N, Yanagida K, Kodama T, Tomonaga T, Takami M, Oyama H, Kudo T, Ikeda M, Takeda M, Tagami S, Okochi M. Identification of small peptides in human cerebrospinal fluid upon amyloid- β degradation. Neurodegener Dis, 17:103-109, 2017
 44. Matsushita M., Yatabe Y., Koyama A., Ueno Y., Ijichi D., Ikezaki H., Hashimoto M., Furukawa N., Ikeda M., Why do people with dementia pretend to know the correct answer? A qualitative study on the behaviour of toritsukuroi to keep up appearances, Psychogeriatrics(in press)
 45. 池田 学, 橋本 衛. 認知症における神経認知障害. 精神科診断学 9 : 103 -109, 2016
 46. 池田 学. 指定難病からみた FTLD. 高次脳機能研究 36 : 376 -381, 2016
 47. 鐘本英輝, 池田 学. アルツハイマー病の鑑別診断のポイント. Clinical Neuroscience 34 : 1024-10270, 2016
 48. 植田 賢, 本田和揮, 石川智久, 池田 学. 物忘れ. 臨床と研究 93 : 495-500, 2016
 49. Nordin A, Akimoto C, Wuolikainen A, Nordin F, Alstermark H, Forsberg K, Baumann P, Pinto S, de Carvalho M, Hübers A-M, Ludolph A, Weishaupt J, Meyer T, Grehl T, Schweikert K, Weber M, Burkhardt C, Neuwirth C, Holmøy T, Morita M, Tysnes O-B, Benatar M, Wu J, Lange D, Bisgård C, Asgari N, Tarvainen I, Brännström T, Andersen PM. Sequence variations in C9orf72 downstream of the hexanucleotide repeat region and its effect on repeat-prime PCR interpretation: A large multinational screening study Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(3-4):256-264

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 脳タンパク質老化とマクロ、ミクロ神経回路破綻, 口頭, 祖父江 元, 新学術領域 (研究提案型) 脳タンパク質老化と認知症制御 第4回班会議・第2回学術領域研究リトリート, 2016/6/3, 国内
2. 新専門医制度にどう対応していくのか, 口頭, 祖父江 元, 第57回日本神経学会学術大会 特別企画シンポジウム「神経内科専門医制度について」, 2016/5/21, 国内
3. 球脊髄性筋萎縮症の disease-modifying therapy の開発について, 口頭, 祖父江 元, 第57回日本神経学会学術大会 シンポジウム「世界に発信する日本の創薬: 神経難病の克服に向けて」, 2016/5/21, 国内
4. 認知症の克服に向けて, 口頭, 祖父江 元, 第70回日本交通医学会総会 特別講演 III, 2016/6/11, 国内
5. 認知症の病態に基づく治療開発 神経変性性認知症を中心に, 国内, 祖父江 元, 認知症研究を知る若手研究者の集まり, 2016/7/30, 国内
6. Visualization of tau protein accumulation and neural network breakdown with aging and dementia, 口頭, 祖父江 元, Brain Connects 2016, 2016/9/24, 海外
7. 神経難病の治療研究の現状と将来展望 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)と筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治験・レジストリ研究から, 口頭, 祖父江 元, 日本臨床試験学会第8回学術集会総会, 2017/1/28, 国内
8. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態解明・治療法探索のための効率的解析システムの開発, 口頭, 祖父江 元, 【疾患 iPS】慶應拠点運営会議 2017/2/2, 国内
9. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態解明・治療法探索のための効率的解析システムの開発, 口頭, 祖父江 元, 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究成果発表会 2017/2/24, 国内
10. Establishment and validation of Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire. 口頭, Yasuhiro Watanabe, Emma Beeldman, Joost Raaphorst, Tadashi Adachi, Satoru Ito, Kenji Nakashima, and The ALS-FTD-Q-J research group. XXII World Congress of Neurology, Santiago, Chile, 2015/11/3, 国外.
11. Mutation in hnRNPA1 causes isolated inclusion body myopathy in two families with multisystem proteinopathy. 口頭, Rumiko Izumi, Hitoshi Warita, Tetsuya Niihori, Toshiaki Takahashi, Maki Tateyama, Naoki Suzuki, Ayumi Nishiyama, Matsuyuki Shirota, Ryo Funayama, Keiko Nakayama, Satomi Mitsuhashi, Ichizo Nishino, Yoko Aoki, Masashi Aoki. 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3, 国内
12. iPS 細胞を用いた神経再生と神経疾患研究, 招待講演, 岡田洋平, 第二回 中外製薬 研究交流会, 2016/10/1, 国内
13. iPS 細胞を用いた神経・筋疾患研究, シンポジウム・招待講演, 岡田洋平, 第3回 筋ジストロフィー研究会, 2016/10/14, 国内
14. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経変性疾患の分子病態の解析, 口頭、ポスター, 岡田洋平、小野寺一成、下門大祐、伊藤卓治、道勇学、勝野雅央、祖父江元、岡野栄之, 新学術領域「脳たんぱく質老化と認知症制御」第4回班員会議, 2016/6/4, 国内

15. Pathophysiological analysis of spinal-bulbar muscular atrophy using disease specific iPSCs, ポスター, Onodera K, Shimojo D, Torii Y, Ishihara Y, Doyu M, Okano H, Katsuno M, Sobue G, Okada Y, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内
16. ゲノム編集によるポリグルタミン病の病態解析と治療開発の可能性, ポスター, 田中智史、伊藤卓治、太田明伸、曾根岳史、今釜史郎、細川好孝、道勇学、岡野栄之、岡田洋平, 第 1 回ゲノム編集学会, 2016/9/6, 国内
17. ヒト iPS 細胞を用いたニューロマスキュラーモデルの構築, ポスター, 田中智史、下門大祐、伊藤卓治、今釜史郎、西田佳弘、道勇学、大野欽司、岡野栄之、石黒直樹、岡田洋平, 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/14, 国内
18. 遺伝性神経筋疾患に対する CRISPR/Cas9 によるゲノム編集治療の可能性, ポスター, 田中智史、伊藤卓治、太田明伸、今釜史郎、西田佳弘、細川好孝、道勇学、大野欽司、石黒直樹、岡田洋平, 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/14, 国内
19. 低酸素培養がヒト iPS 細胞由来神経系前駆細胞の分化成熟に与える影響, ポスター, 李家暉、岡田梨奈、小野寺一成、下門大祐、岡野ジェイムズ洋尚、勝野雅央、道勇学、祖父江元、岡野栄之、岡田洋平, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内
20. ゲノム編集によるポリグルタミン病の病態解析と治療開発の可能性, ポスター, 田中智史、伊藤卓治、太田明伸、曾根岳史、今釜史郎、細川好孝、道勇学、岡野栄之、岡田洋平, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/2, 国内
21. ヒト iPS 細胞を用いたニューロマスキュラーイメージング, ポスター, 伊藤卓治、田中智史、下門大祐、道勇学、岡野栄之、岡田洋平, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/2, 国内
22. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経変性疾患の分子病態の解析, 口頭, 岡田洋平、小野寺一成、伊藤卓治、下門大祐、道勇学、勝野雅央、祖父江元、岡野栄之, 新学術領域「脳たんぱく質老化, と認知症制御」第 5 回班員会議, 2017/1/14, 国内
23. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態解明・治療法探索のための効率的解析システムの開発, 口頭, 祖父江元、岡田洋平, 【疾患 iPS】慶應拠点運営会議, 2017/2/2, 国内
24. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態解明・治療法探索のための効率的解析システムの開発, 口頭, 祖父江元、岡田洋平, 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究成果発表会, 2017/2/24, 国内
25. Reconstruction of Denervated Muscles Using Motor Neurons Derived from Mouse ES Cells, ポスター, Shinkai H., Niwa S., Kurimoto S., Okada Y., Hirata H, 2017 annual meeting - Orthopaedic Research Society, 2017/3, 国外
26. 「認知症の症候学」, 池田学, 東西合同脳神経外科認知症研究会, 2016/4/9, 国内
27. 「The Relationship Between Dementia Caregiver's Burden and Depression」, 池田学, The 7th Asia Pacific Regional Conference of the International Association for Suicide Prevention
28. 「認知症の地域連携 -前頭側頭型認知症に対するアウトリーチ-」, 池田学, 東京都健康長寿医療センター神経内科・脳卒中内科セミナー、H28 年 5 月 26 日 (東京)
29. 「精神科臨床における高次脳機能障害の基本的理解」, 池田学, 第 112 回日本精神神経学会学術集会, 幕張, 6 月 2-4 日, 2016
30. Integrated Care in Dementia, 池田学, The National Forum of Integrated Care in Dementia, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, June 4, 2016

31. Fronto-Temporal Dementia, 池田 学, Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Kaoshiung, June 6, 2016
32. Case conference for patients with FTD, 池田 学, Department of Neurology, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, June 7, 2016
33. 「認知症患者を地域で支える」, 池田 学, 第 91 回福岡県デイ・ケア研究協議会, 大牟田, 6 月 11 日, 2016
34. 和風会特別招待講演「時々の初心」, 池田 学, 第 19 回 和風会精神医学研究会, H28 年 6 月 12 日 (大阪)
35. わが国の認知症施策はどうあるべきか、現場からの発信「新オレンジプランにおける課題」, 池田 学, 第 31 回日本老年精神医学会, 東京, 6 月 23-24 日, 2016
36. 「対談 認知症診療における症候学の重要性」, 池田 学, 第 31 回 日本老年精神医学会ランチョンセミナー, H28 年 6 月 23 日 (金沢)
37. 「若年性認知症の鑑別について」, 池田 学, 31 回 日本老年精神医学会モーニングセミナー, H28 年 6 月 24 日 (金沢)
38. 「認知症の地域連携 -熊本モデルを中心に-」, 池田 学, 日医生涯教育協力講座セミナー 認知症に寄り添う, H28 年 7 月 2 日 (沖縄)
39. 「認知症の症候学-Symptomatology of dementia-」, 池田 学, 第 5 回不整脈薬物療法サミット, H28 年 7 月 16 日 (札幌)
40. 「認知症診療の課題」, 池田 学, 認知症治療を考える会 in 和歌山, H28 年 7 月 21 日 (和歌山)
41. 「認知症の症候学 ~BPSD を中心に~」, 池田 学, 第 19 回 兵庫神経セミナー, H28 年 7 月 23 日 (西宮)
42. Symposium: Lifespan neuroscience of human cognition: Principles of healthy and pathological aging, 池田 学, 31th International Congress of Psychology, Yokohama, Japan, July 29, 2016
43. 「認知症の診断と治療のポイント」, 池田 学, 平成 28 年度滋賀県認知症サポート医・相談医フォローアップ研修, H28 年 9 月 29 日 (草津)
44. Workshop: An integrated dementia care model in Kumamoto, Japan -as a leading role in the development of Asia dementia care models-, 池田 学, International Congress of Dementia in Mie, Mie, October 14-15, 2016
45. 「認知症の症候学と食行動異常」, 池田 学, 第 23 回日本歯科医学会総会, 福岡, 10 月 21-23 日, 2016
46. 「認知症医療の課題と実践から考えた今後の対策」, 池田 学, 第 52 回全国精神保健福祉センター研究協議会, H28 年 10 月 25 日 (大阪)
47. 「BPSD の理解と対応」, 池田 学, 第 34 回日本神経治療学会, 米子, 11 月 3-5 日, 2016
48. DLB の最新情報をめぐって -2015 年 12 月の DLB 国際会議の報告を兼ねて 「DLB の治療をめぐって」, 池田 学, 第 10 回レビー小体型認知症研究会シンポジウム, H28 年 11 月 5 日 (新横浜)
49. 「認知症の症候学」, 池田 学, 日本精神科病院協会 平成 28 年度 認知症に関する研修会, H28 年 11 月 25 日 (東京)

50. 「前頭側頭葉変性症の分類, 診断体系」, 池田 学, 第 35 回日本認知症学会, 東京, 12 月 1-3 日, 2016
51. 「レビー小体型認知症の治療 薬物療法 ; 認知機能障害に対して」, 池田 学, 第 35 回日本認知症学会, 東京, 12 月 1-3 日, 2016
52. 「認知症と改正道路交通法をめぐる課題」, 池田 学, 第 35 回日本認知症学会, 東京, 12 月 1-3 日, 2016
53. Therapeutic Strategies of FTLD in Asia, 池田 学, IPA Asian Regional Meeting, Taipei, Taiwan, December 9-11, 2016
54. Integrated Care for Elderly People with Dementia: The Japanese Perspective, 池田 学, IPA Asian Regional Meeting, Taipei, Taiwan, December 9-11, 2016
55. Symptomatology and therapeutic strategies of frontotemporal dementia, 池田 学, Post TDS 2016 annual meeting, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, December 12, 2016
56. 「認知症の診断・治療とケア体制の構築について」, 池田 学, 兵庫県社会福祉協議会 平成 28 年度 若年性認知症支援担当者研修、H28 年 12 月 14 日 (神戸)
57. 「認知症のリハビリテーションを考える」, 池田 学, 回復期リハビリテーション病棟協会 第 29 回研究大会、広島、2 月 11 日、2017

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ALS 病因究明・治療法開発の歩みと展望, 祖父江 元, 日本 ALS 協会創立 30 周年記念総会特別講演, 2016/5/28, 国内
2. ALS 病因究明・治療法開発の歩みと展望, 祖父江 元, ALS 協会愛知県支部総会, 2016/6/5, 国内
3. 脳タンパク質の老化と神経機能・認知症制御, 祖父江 元, 千里ライフサイエンス新適塾「脳はおもしろい」第 13 回会合, 2016/6/29, 国内
4. タンパク質老化と認知症, 祖父江 元, 新学術領域「プラズマ医療の創成」市民公開講座 ひらめきときめきサイエンス「のぞいてみようプラズマと生物と医療の不思議な世界」, 2016/8/10, 国内
5. 脳の老化と認知症予防, 祖父江 元, 脳とこころの研究センター 市民公開講座『名古屋大学における脳とこころの病気の研究最前線』, 2017/1/29, 国内
6. 「前頭側頭型認知症を学ぶ」, 池田 学, 認知症の人と家族の会福岡支部 世界アルツハイマー病記念講演会、2016/10/23, 福岡

(4) 特許出願

特記なし。

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) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 孤発性 ALS 患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究
(英語) Elucidation of disease pathology and research on therapeutic development using a large scale prospective cohort with genomic DNA and immortalized cells of sporadic ALS patients
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム
チームリーダー 池川 志郎
(英語) Center for Integrative Medical Sciences(IMS)
Laboratory for Bone and Joint Diseases
Laboratory Head Shiro Ikegawa
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 遺伝子多型解析、ゲノム解析
(英語) Variant analysis, Genome analysis
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム
チームリーダー 池川 志郎
(英語) Center for Integrative Medical Sciences(IMS)
Laboratory for Bone and Joint Diseases
Laboratory Head Shiro Ikegawa

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

孤発性 ALS の関連遺伝子を単離する目的で、JaCALS の DNA バンクに随時登録されている ALS 症例について、ゲノムワイド関連解析を行った。各症例を ALS 重症度スケールで分類した結果、孤発性 ALS の急速進行型と強く相関する SNP を同定した ($P=3.47-8.34 \times 10^{-8}$, Odd ratio 5.5-5.8)。それらの SNP は、チチン(TTN)遺伝子の遺伝子領域に存在していた。発現解析により、SNP のリスク型ゲノタイプと

TTN 遺伝子の発現低下の関連を明らかにした(Watanabe et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016)。また、JaCALS の ALS 症例既報の ALS 感受性遺伝子 ZNF512B に 5 種類のミスセンス・バリエーションを見つけた。2,000 例あまりの一般集団を用いた解析により、これらのバリエーションは遺伝子変異と考えられた。

To isolate sporadic ALS related genes, genome-wide association analysis was performed on ALS cases registered in the JaCALS DNA bank. As a result of classifying each case on the ALS severity scale, SNPs strongly correlated with the rapid progressive type of sporadic ALS were identified ($P = 3.47-8.34 \times 10^{-8}$, Odd ratio 5.5-5.8). Those SNPs were present in the gene region of the titin gene (TTN). Expression analysis revealed the relationship between SNP risk genotype and TTN expression (Watanabe et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016). Also, in ALS case of JaCALS, we found five kinds of missense variants in ALS susceptibility gene ZNF512B reported previously. Through analyzes using more than 2,000 general populations, these variants were considered as mutations.

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)

Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, Nakamura R, Nakatochi M, Ishigaki S, Iida A, Ikegawa S, Kubo M, Yokoi D, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Kanai K, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Kawata A, Aoki M, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016, jnnp-2015-311541.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ゲノム解析からの整形外科疾患へのアプローチ, 口頭, 池川志郎, 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/13, 国内.
2. How to Study Genetic Diseases, 口頭, 池川志郎, Special lecture in Department of Pharmatogenetics, Taipei Medical University, 2017/01/12, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ゲノム解析の基礎知識－病気と遺伝の関係を正しく理解するために, 池川志郎, 徳島県脊柱靭帯骨化症友の会 第 10 回記念定例総会及び医療講演交流会, 2016/04/30, 国内.
2. ゲノム解析による整形外科疾患の解明, 池川志郎, 兵庫県整形外科医会講演会, 2016/12/03, 国内.
3. ゲノム時代の疾患研究 -これからゲノム医学研究を始める臨床医の為に- 池川志郎, 島根医科大学特別セミナー, 2016/12/08, 国内.
4. 病気と遺伝: 疾患研究のためのひとの遺伝子の基礎知識, 池川志郎, 広島大学歯学部特別講義, 2016/12/22, 国内.

(4) 特許出願

なし