

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) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定  
(英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発担当者 (日本語) 順天堂大学大学院医学研究科神経学 教授 服部信孝  
所属 役職 氏名： (英語) Nobutaka Hattori, Professor and Chairperson, Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine
- 実施期間： 平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 28 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 代謝産物 **BM** の同定とその検証  
開発課題名： (英語) Identification of PD specific biomarkers and their confirmation
- 研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学大学院医学研究科神経学 教授 服部信孝  
所属 役職 氏名： (英語) Nobutaka Hattori, Professor and Chairperson, Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine

## 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

和文

パーキンソン病(PD)は我が国で 2 番目に多い神経変性疾患で、運動症状（振戦、無動、筋固縮など）および非運動症状（睡眠障害、抑うつ、便秘など）を呈する。本研究開発では、PD 患者・PD モデル動物血漿代謝産物に着目し、液体クロマトグラフィー-質量分析計・キャピラリー電気泳動-質量分析計の両者を組み合わせて行うことにより、網羅的な解析を行い、PD 特異的な代謝変化を同定し、その中からゲノム DNA/RNA の検討を加え、適切な診断に関するバイオマーカーを同定し、同変化を是正する創薬シーズを同定することを目的としている。

服部グループでは平成 26-27 年度に、2 つめの独立コホートでの同様な解析を行い、何れのコホートでも脂肪酸β酸化の異常（長鎖アシルカルニチン群の低下（軽症例に多い））を認めた。同変化はヤール重症度にて I または II の軽症 PD 症例に顕著に見られたことから、早期診断バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。また服部グループ・高橋グループの何れの PD モデル動物（服部グループ： parkin ノックアウトマウス、高橋グループ： α-synuclein トランスジェニック・GBA ヘテロノックアウトマウス）でも、脂肪酸代謝の異常が確認された。

服部グループ、徳田グループは、疫学的に PD 発症予防効果が証明されているカフェイン・およびその下流代謝産物についてそれぞれの中規模独立コホートにて検討し、PD 群において有意にカフェインおよびその下流代謝産物が低下していることを確認した。

服部グループは上述の独立 2 コホートにおける血漿・血清ポリアミン代謝について検討したところ、N8-acetylspermidine および N1-acetylputrescine の PD 群での有意な上昇を確認した。同代謝産物のアセチル化に関与する遺伝子を戸田グループの大規模エクソーム解析データおよびコホート症例群のダイレクトシーケンスによる一遺伝子多型を評価したところ、PD 群で有意に高い single nucleotide variation を確認した。現在さらに独立コホートを設定し、代謝変化-遺伝子変化の相関性の検証を行っている。

カルニンチグループは、服部グループの上記 2 コホートの血漿と同時に採取した RNA について網羅的発現解析を行ったが、2 コホートに共通して発現量に変化する遺伝子を同定することは出来なかった。現在メタボローム解析を行った約 300 例についてレトロロランスポゾンの検討を行っている。

井本グループは、服部グループが発表した PD 患者特異的なビリルビン代謝 (Hatano T, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2016) に着目したスクリーニングシステムを UnaG を用いて構築し、領域内共同研究として上杉志成チームが作製した化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、5 化合物のヒットを得た。現在同化合物群の分子薬理作用を検討している。

以上のように、PD 特異的な代謝産物変化を同定し、その変化を招来する遺伝子変化・酵素機能変化に着目した創薬シーズ同定までの一貫した研究過程が遅滞なく進捗している。

英文

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by motor symptoms (tremor, akinesia, and skeletal muscle rigidity) and non-motor symptoms (sleep disorder, depression, and constipation). Hattori's team aims to develop drug seeds which modulate PD-specific metabolic abnormalities monitored by novel diagnostic or surrogating biomarkers. The metabolic PD biomarkers are confirmed and validated by the same biological specimens of the PD model animals and nuclear acids changes.

Hattori group identified decreased levels of plasma long-chain acylcarnitines in PD patients, especially in those with milder severity, suggesting of its usefulness for its early diagnosis. Also, metabolome analyses with various PD models established by Hattori's group and Takahashi's group showed changes in fatty acid metabolism, partially consistent with human plasma data.

Hattori's and Tokuda's groups examined a xanthine metabolism pathway initiated from exogenous caffeine. Most of caffeine's downstream metabolites were significantly decreased in PD patients compared to the controls, implying caffeine's neuroprotective effects suggested by epidemiological and experimental studies.

Using the same samples extracted from the double cohorts, Hattori's group detected elevation of acetylated forms of polyamines in PD significantly. Responsible genes encoding the acetyltransferases leading to PD-specific metabolic changes were screened by exome analysis as well as Sanger's methods. Although we have identified PD specific single nucleotide changes which modify the enzymic activity, further validated studies have been performed in another cohort.

Carninci's group consecutively performed Cap analysis gene expression (CAGE) using the PD RNAs extracted from the same blood samples for metabolome analysis performed by Hattori's group. However, no common results have been identified between the double independent cohorts. The group is screening for changes of retrotransposon in the same samples.

Imoto's group established drug screening system using rotenone-induced PD cellular models characterized by fluorescent changes of UnaG binding or releasing intracellular bilirubin. Five novel hits were detected from a library generated by Dr. Uesugi.

In summary, the whole process for drug seeds development through novel PD-specific metabolic changes well confirmed by biological specimens have been progressed without delay.

### 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 1 件、国際誌 1 件）

1. Hatano T, Saiki S, Okuzumi A, Mohney RP, Hattori N. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:295-301, 2016
2. 石川景一、服部信孝、パーキンソン病の病態メカニズムからみた根本治療の可能性、[特集] 内科医がおさえておくべきパーキンソン病治療のポイント、内科、2016, 118(2), 175-180.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. パーキンソン病及び他の神経変性疾患におけるバイオマーカーの位置づけ、口頭、服部信孝、第 57 回日本神経学会学術大会、神戸国際展示場、神戸、2016/5/20、国内
2. Blood biomarkers for Parkinson's disease. 齊木臣二、服部信孝 第 57 回日本神経学会 Neuroscience Frontier Symposium 神戸国際会議場、神戸市、兵庫県 2016 年 5 月 21 日

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当無し。

(4) 特許出願

出願番号 2016-210465、発明者：服部信孝、齊木臣二、波田野琢、吉川（笹澤）有紀子、青木茂樹、鎌形康司、三浦芳樹、高ひかり、加賀直子、戸田達史、佐竹渉、発明の名称：パーキンソン病の重症度判定方法、出願人：学校法人順天堂・国立大学法人神戸大学、出願日：2016 年 10 月 27 日

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) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定  
(英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学  
教授 服部 信孝
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
Professor Nobutaka Hattori
- 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) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定
- 開発課題名： (英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 臨床神経学  
教授 高橋良輔
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine  
Professor Ryosuke Takahashi

## 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：学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学 教授 服部 信孝 総括研究報告を参照。

## 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 1 件、国際誌 3 件）

1. 上村紀仁. メダカを用いたパーキンソン病研究. 実験医学 (増刊). 2016, 34, 1195-1202
2. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Okita K, Nakagawa M, Yamakado H, Inoue H, Takahashi R, Takahashi J. Idiopathic Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells function as midbrain dopaminergic neurons in rodent brains. J Neurosci Res. 2017 [Epub ahead of print]
3. Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshiba Y, Hara S, Ichinose H, Furujo M, Kinoshita M, Oeda T, Takahashi J, Takahashi R, Inoue H. Genetic and pharmacological correction of aberrant dopamine synthesis using patient iPSCs with BH4 metabolism disorders. Hum Mol Genet. 2016 25, 5188-5197.
4. Mishima T, Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshiba Y, Takahashi R, Takahashi J, Watanabe A, Fujii N, Tsuboi Y, Inoue H. Cytoplasmic aggregates of dynactin in iPSC-derived tyrosine hydroxylase-positive neurons from a patient with Perry syndrome. Parkinsonism Relat Disord. 2016, 30, 67-72.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 神経型ゴーシェ病モデルメダカは軸索にアルファシヌクレイン蓄積を示す, 口頭 (ワークショップ「ニューロン」), 上村紀仁, 日本放射線影響学会—第 59 回大会—, 2016/10/26, 国内
2. Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka, ポスター, Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Hisako Akiyama, Masato Kinoshita, Hodaka Yamakado, Takdeda Shunichi, Yoshio Hirabayashi, Ryosuke Takahashi, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/05/21, 国内
3. 遺伝的リスクファクターを用いた孤発性パーキンソン病モデルマウスの作成, ポスター, 生野真嗣, 山門穂高, 高橋良輔, 第 39 回神経科学大会, 2016/7/20, 国内
4. Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka, ポスター, Etsuro Nakanishi, Norihito Uemura, Hisako Akiyama, Masato Kinoshita,

Hodaka Yamakado, Takdeda Shunichi, Yoshio Hirabayashi, Ryosuke Takahashi, 第 39 回神経科学大会, 2016/7/20, 国内

5. 孤発性パーキンソン病の遺伝的リスク因子を利用した新しいパーキンソン病モデルマウス作製の試み, ポスター, 生野真嗣, 山門穂高, 高橋良輔, 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2016/10/6, 国内
6. 神経型ゴーシェ病モデルメダカの中枢神経における GBA2 の役割, 中西 悦郎, 上村紀仁、秋山央子、木下政人、山門穂高、武田俊一、平林義雄、高橋良輔, 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2016/10/6, 国内
7. 孤発性パーキンソン病の遺伝的リスク因子を利用した新しいパーキンソン病モデルマウス作製の試み, 口演, 生野真嗣, 高橋良輔, 第 69 回日本自律神経学会総会, 2016/11/11, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 模倣される病—神経回路の病的遷移, 畑中悠佑, 上村紀仁, 生野真嗣, 京都大学「京大アカデミックデイ 2016」, 2016/9/18, 国内

(4) 特許出願

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) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名：(日本語) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定  
(英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学  
教授 服部 信孝
- 所属 役職 氏名：(英語) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
Professor Nobutaka Hattori
- 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) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定  
開発課題名：(英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発分担者 (日本語) 神戸大学大学院医学研究科 教授 戸田達史
- 所属 役職 氏名：(英語) Department of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine  
Professor Tatsushi Toda

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：学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学 教授 服部 信孝 総括研究報告を参照。

### 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 0 件、国際誌 3 件）

1. Okada Y, Murata M, Toda T. Effects of Levodopa on Vowel Articulation in Patients with Parkinson's Disease. *Kobe J Med Sci*. 2016, 61, E144-154.
2. Okuda S, Takano S, Ueno M, Hara Y, Chida Y, Ikkaku T, Kanda F, Toda T. Gait analysis of patients with Parkinson's disease using a portable triaxial accelerometer. *Neurol Clin Neurosci*. 2016, 4, 93-97.
3. Wang L, Heckman MG, Aasly JO, Annesi G, Bozi M, Chung SJ, Clarke C, Crosiers D, Eckstein G, Garraux G, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Jeon B, Kim YJ, Kubo M, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Mellick GD, Mok V, Morrison KE, Quattrone A, Satake W, Silburn PA, Stefanis L, Stockton JD, Tan EK, Toda T, Brice A, Van Broeckhoven C, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM, Gasser T, Krüger R, Farrer MJ, Ross OA, Sharma M, GEOPD Consortium. Evaluation of the interaction between LRRK2 and PARK16 loci in determining risk of Parkinson's disease: analysis of a large multicenter study. *Neurobiol Aging*. 2016, 49, 217.e1-217.e4.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Genetics of Parkinson's Disease. (口頭) Tatsushi Toda. The 13th International Congress of Human Genetics in 2016 (ICHG2016), Kyoto international conference center., April 5, 2016 (国内)
2. Genome-wide Analysis and Molecular Targeting Therapy for Neuro-Muscular disease. (口頭) Tatsushi Toda. 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies and Annual Retreat of Taiwan Genomics and Genetics Society, Taiwan, December 16, 2016 (海外)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

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) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定  
(英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学  
教授 服部 信孝
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
Professor Nobutaka Hattori
- 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) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定
- 開発課題名： (英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学 分子脳病態解析学 教授 徳田隆彦
- 所属 役職 氏名： (英語) Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Professor

## 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：学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学 教授 服部 信孝 総括研究報告を参照。

## 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 4 件、国際誌 8 件）

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  $\beta$ 42 and its application toward the Alzheimer's disease diagnosis. *Sci Rep*. 2016;6:29038.
2. 笠井高士, 徳田隆彦. 内科医がおさえて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* 2016.8月号; 118(2): 251-254.
3. 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.
4. 徳田隆彦. 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. *京都府立医科大学雑誌* 2016.12月発行; 125(12): 797-804.
5. 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 Dec 8;16(1):253.
6. 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 Jan 10;7:40263. doi: 10.1038/srep40263.
7. 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* 2017.1月号; 86(1): 23-29.
8. 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*. 2017.1; 7(3): e00635.

9. 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*. 2017.2月号; 10(1): 24-27.
10. 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  $\alpha$ -Synuclein Misfolded Aggregates in Cerebrospinal Fluid. *JAMA Neurol*. 2017 Feb 1; 74(2):163-172.
11. 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 Feb 20; 56(4): 1253-1262.
12. 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 Mar 31; 3:13.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 笠井高士, 徳田隆彦, 近藤正樹, 水野敏樹: Pj-012-4 本邦における成人ダウン症候群における認知機能低下の実態. 日本神経学会学術大会(第 57 回), ポスター(日本語). 2016 年 5 月 18 日, 神戸.
2. 大道卓摩, 徳田隆彦, 五影昌弘, 近藤正樹, 水野敏樹: Pj-047-5 脳血流 SPECT 定量画像を用いた Convexity APParent Hyperperfusion (CAPPAH) sign の検討. 日本神経学会学術大会(第 57 回), ポスター(日本語). 2016 年 5 月 19 日, 神戸.
3. 近藤正樹, 徳田隆彦, 大道卓摩, 松島成典, 山田恵, 中川正法, 水野敏樹: Pj-050-6 PIB/FDDNP-PET による特発性正常圧水頭症と PSP およびア ルツハイマー型認知症の比較. 日本神経学会学術大会(第 57 回), ポスター(日本語). 2016 年 5 月 19 日, 神戸.
4. 徳田隆彦: S-06-1. 臨床症候学の立場から: 血液・脳脊髄液バイオマーカーの研究成果を含めて. シンポジウム 06: 3 大変性認知症疾患 (AD、DLB、FTD) の病態解明に対する学際的アプローチ. 日本神経学会学術大会(第 57 回), 2016 年 5 月 19 日, 神戸.
5. 徳田隆彦: LM-11-2. 国際的な現状と今後の展望. レクチャーマラソン(教育講演)11: 神経変性疾患とバイオマーカー. 座長: 祖父江元, 演者: 服部信孝, 徳田隆彦. 日本神経学会学術大会(第 57 回), 2016 年 5 月 20 日, 神戸.
6. Komatsu J, Samuraki M, Asada T, Iseki E, Utsumi K, Kashihara K, Tokuda T, Nakashima K, Hanyu H, Mori E, Yoshita M, Washimi Y, Yamada M: O-27-3 Diagnostic Accuracy of  $^{123}\text{I}$ -MIBG Imaging in DLB After Three Years Follow-up: A Multicenter Study. 日本神経学会学術大会(第 57 回), 口演(英語). 2016 年 5 月 20 日, 神戸.

7. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Watanabe Y, Ozaki E, Mori E, Kato T, Tokuda T, Arai H: O-39-1 Nation-wide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan. 日本神経学会学術大会(第 57 回), 口演(英語). 2016 年 5 月 20 日, 神戸.
8. Azuma Y, Tokuda T, Kushimura Y, Yamamoto I, Kyotani A, Yoshida H, Mizuta I, Ueyama M, Nagai Y, Nakagawa M, Mizuno T, Yamaguchi M: Pe-043-5 FUS regulates synapse structure and function at the neuromuscular junctions by Drosophila ALS model. 日本神経学会学術大会(第 57 回), ポスター(英語). 2016 年 5 月 20 日, 神戸.
9. Kushimura Y, Tokuda T, Azuma Y, Yamamoto I, Kyotani A, Yoshida H, Mizuta I, Ueyama M, Nagai Y, Nakagawa M, Mizuno T, Yamaguchi M: Pe-045-2 The functional analysis of TDP-43 by Drosophila ALS model. 日本神経学会学術大会(第 57 回), ポスター(英語). 2016 年 5 月 20 日, 神戸.
10. Tokuda T, Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K: A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD: the JALPAC project. The 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS), Berlin, Germany, 2016.6.20.
11. 徳田隆彦: 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. 座長: 寶珍輝尚. 京都工芸繊維大学 AIP シンポジウム, 2016 年 11 月 14 日, 京都.
12. 徳田隆彦: 3. 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 (座長:古川芳明). 日本認知症学会学術集会(第 35 回), 2016 年 12 月 1 日, 東京.
13. 徳田隆彦: 3. バイオマーカーとしての  $\alpha$ -シヌクレイン. シンポジウム 15 : パーキンソン病における  $\alpha$ -シヌクレインの役割: 遺伝子からその機能まで(座長:服部信孝). 日本認知症学会学術集会(第 35 回), 2016 年 12 月 2 日, 東京.
14. 大道卓摩, 徳田隆彦, 五影昌弘, 近藤正樹, 水野敏樹. 脳血流 SPECT 定量画像を用いた Convexity APParent Hyperperfusion (CAPPAH) sign の検討. 日本認知症学会学術集会(第 35 回), ポスター(日本語). 2016 年 12 月 3 日, 東京.
15. 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. 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. 日本正常圧水頭症学会(第 18 回), 口演, 2017 年 2 月 4 日, 北九州国際会議場, 北九州市.
16. 徳田隆彦: 認知症の予防について: アルツハイマー病を中心に. 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, 草津アミカホール, 草津市.
17. Kasai T, Tokuda T, Ohmichi T, Ishii R, Tatebe H, Nakagawa M, Mizuno T. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with multiple system atrophy. The 13th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD2017), Vienna, Austria, 2017.3.31.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 徳田隆彦: 認知症疾患の診療: welcome to share up-to-date information, 2016. 日本医師会生涯教育講座・認知症カンファレンス in Nagano. 2016年7月8日, 長野第一ホテル, 長野市.
2. 徳田隆彦: 糖尿病と認知症. 第3回生活習慣病研究会. 2016年9月24日, 新・都ホテル, 京都市.
3. 徳田隆彦: パーキンソン病研究の話題: バイオマーカー、 $\alpha$ -synuclein を中心に. 神経疾患研究会. 2016年12月3日, 岩手医科大学創立60周年記念館, 盛岡.
4. 徳田隆彦: 認知症治療の現状と課題 -神経内科の立場から-. 京都認知症診療連携推進フォーラム. 2017年1月19日, 京都ホテルオークラ, 京都市.

(4) 特許出願

該当なし

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) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名：(日本語) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定  
(英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学  
教授 服部 信孝
- 所属 役職 氏名：(英語) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
Professor, Nobutaka Hattori
- 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) 候補代謝産物 BM の核酸及びシステムズバイオロジーを用いた検証  
開発課題名：(英語) Verification of candidate metabolite biomarkers using nucleic acid and systems  
biology
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター  
副センター長 カルニンチ・ピエロ
- 所属 役職 氏名：(英語) RIKEN Center for Life Science Technologies  
Deputy Director, Piero Carninci

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学・教授・服部 信孝

### 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 0 件、国際誌 0 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし
- (4) 特許出願  
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) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定  
(英語) Development of metabolite biomarker specific for Parkinson's disease and identification of drug seeds based on its molecular targets
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学  
教授 服部 信孝
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine  
Professor Nobutaka Hattori
- 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) 代謝産物 BM を指標とした化合物スクリーニングによる創薬シーズ探索  
開発課題名： (英語) Drug seeds generation by chemical screening based on metabolite biomarker specific for Parkinson's disease
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾大学 理工学部 教授 井本 正哉
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Biosciences and Informatics, Faculty of Science and Technology. Professor Masaya Imoto

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学 教授 服部 信孝 総括研究報告を参照。

### 1) 代謝産物バイオマーカー(M-BM)の簡易定量方法の開発

UnaG を用いてビリルビン(BR)の *in vitro* 測定系を構築した。この系を用いることで 10 pM オーダーのビリルビンを検出することに成功した。また、MPP<sup>+</sup>を処理することで PC12D 細胞培養上清中のビリルビン量が減少していることを見出した。このことからパーキンソン病細胞モデルにおいても患者血漿のメタボローム解析と同様にビリルビン量の減少という結果が得られた。

In vitro quantification method for Bilirubin (BR) by using UnaG, a BR-inducible green fluorescent protein, were established. Ten nM of BR can be quantitatively measured by our method. We also found that treatment of PC12D cells with MPP<sup>+</sup> caused a decrease in the secreted BR level in culture medium. This result is consistent with the finding that BR level in blood sample of PD patient was lower than that of a healthy person, as judged from metabolome analysis.

### 2) M-BM を指標にした PD モデル細胞でのスクリーニング

ロテノンが誘導するビリルビン量減少を抑制する化合物を化合物ライブラリー約 2000 化合物より探索した。その結果、5 化合物がヒットし、それらはいずれも神経保護活性が認められた。

We screened the compound that suppressed rotenone-induced decrease of BR in cultured cells from in house chemical library. Then we identified 5 compounds showing such activity, and these 5 compounds showed a neuroprotective effect in PD model cultured cells.

## 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 0 件、国際誌 0 件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし