

長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告（総合報告）

「認知症発症関連因子・機能モジュールの探索と人工知能を用いた発症予測モデルの開発」
(21-24)

主任研究者 重水 大智 国立長寿医療研究センター (NCGG)
メディカルゲノムセンター (MGC)
バイオインフォマティクス研究部 (部長)

研究要旨

認知症高齢者は毎年増加傾向にあり、2025年にその数は750万人に上ると推定されている。これは65歳以上の高齢者5人に1人が認知症を発症する値である。一方で、現在認知症の有効な治療法、薬剤は開発されていない。そのため、早期発見が最重要課題で、その診断法の確立が急務である。

近年、ヒトゲノム全体の一塩基多型 (SNP) をジェノタイプリングし、疾患群 (ケース群) と健常者群 (コントロール群) を比較することで疾患発症リスク因子を網羅的に調べるゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS) が様々な疾患で行われている。我々も認知症の中で最も患者数が多いアルツハイマー病 (AD) の GWAS 解析から新規 AD 関連遺伝子を報告している。

AD に次いで患者数が多いのが、レビー小体型認知症 (DLB) である。本年度は GWAS 解析では見つからないレアバリエーションに着目した DLB 発症リスク因子の探索に取り組んだ。全ゲノムシーケンス解析 (WGS) から DLB 発症リスク因子 (変異) を網羅的に探索し、日本人特異的に見られる遺伝子変異を新たに2個同定した。その一つの変異についてモデル動物による機能解析を実施し、発症機序解明の一端を明らかにした。今後、検体数の増加が、さらなる新規日本人特異的 DLB 発症関連遺伝子変異の同定につながると期待している。

※複数年度の研究期間全体について記載すること。

主任研究者

重水 大智 国立長寿医療研究センター バイオインフォマティクス研究部 (部長)

分担研究者

尾崎 浩一 NCGG MGC 疾患ゲノム研究部 (部長) (2021年度のみ)

森園 隆	NCGG	MGC	疾患ゲノム研究部（研究員）（2021・2022年度）
光森 理紗	NCGG	MGC	疾患ゲノム研究部（研究員）（2021年度のみ）
呉谷 文	NCGG	MGC	疾患ゲノム研究部（研究員）（2021年度のみ）
秋山真太郎	NCGG	MGC	バイオインフォマティクス研究部（研究員）（2021・2022年度）
浅海 裕也	NCGG	MGC	バイオインフォマティクス研究部（研究員）（2021年度のみ）
菅沼 睦美	NCGG	MGC	バイオインフォマティクス研究部（特任研究員）（2022年度のみ）
木村 藍	NCGG	MGC	データ管理室（研究員）（2021・2022年度）

研究期間 2021年4月1日～2024年3月31日

A. 研究目的

認知症高齢者は毎年増加傾向にあり 2025 年にその数は 750 万人に上ると推定されている。これは 65 歳以上の高齢者 5 人に 1 人が認知症を発症する推計である。しかしながら現在、認知症を根治する有効な治療法、薬剤は開発されていない。そのため、早期発見・予防法の開発が求められている。

近年、ヒトゲノム全体の一塩基多型（SNP）をジェノタイプピングし、疾患群（ケース群）と健常者群（コントロール群）を比較し、疾患発症リスク因子を網羅的に調べるゲノムワイド関連解析（Genome-Wide Association Study: GWAS）が様々な疾患で行われている。そして、同定されたリスク因子を用いた疾患発症予測モデルの開発が II 型糖尿病やリウマチで進んでいる。

そこで本研究では、NCGG バイオバンクに登録されている認知症検体の臨床情報やゲノム配列データ等の分子データ（DNA、RNA、miRNA 等）から、網羅的に①認知症発症関連因子（ゲノム変異、感受性遺伝子等）や機能モジュール（ハブ遺伝子、パスウェイ）の同定を行い、②分子データの統合データベースの構築、ならびに③認知症においても人工知能を用いた疾患発症予測モデルの開発を目指す。

B. 研究方法

具体的には以下に示す方法で解析を進める。

(1) 2021年度 疾患関連変異の探索

NCGG バイオバンクデータベースからアルツハイマー病（AD）とレビー小体型認知症（DLB）の全ゲノムシーケンス（WGS）データをダウンロードし、疾患感受性遺伝子変異の網羅的探索を行う。

(2) 2022年度 同定した変異をモデル動物で検証

AD あるいは DLB の発症機序を解明するために、まずは、前年度同定した DLB の疾患感受性変異をゼブラフィッシュに CRISPR-Cas9 を用いて変異を導入し、機能検証を行う。また、AD と免疫システムとの関連性を網羅的に調べる。

(3) 2023年度 ADの層別化の可能性、予測モデルの開発・検証

NCGG バイオバンクに登録されている AD 患者と CN 者のゲノム配列データを用いて、AD 患者が層別化を行う。各サブタイプの特徴を遺伝子の側面から明らかにする。さらに、その AD サブタイプを加味した AD のサブタイプ分類予測モデルの開発を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒト由来検体を用いた研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、動物実験、遺伝子組み換え実験も倫理指針に順守して実施する。またこれらの研究計画は、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て行う。診療施設、患者より検体提供を受け、検証するため、患者の人権擁護のために、情報管理などに十分な配慮を行う。これは個人情報保護法および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠して進める。成人が主な対象となるために、高齢者に配慮した説明書、同意書を作成する。

データベースは、ネットワークから切り離された独立した計算機サーバー内に格納する。検体には番号が割り当てられ、データ管理者が匿名化情報を保有する。

C. 研究結果

(1) 2021年度 疾患関連因子の探索

NCGG バイオバンクデータベースから AD 患者 140 名と認知機能正常高齢者 (CN) 798 名の WGS データ解析、および 1,604 名の AD 群と 1,235 名の CN 群からなる検証コホート解析から、嗅覚受容体遺伝子 *OR51G1* のミスセンス変異 (rs146006146, c.815G>A, p.R272H) が AD の遺伝リスク因子であることを見出した (オッズ比 = 2.2)。以前にも研究代表者らは、日本人 AD 患者の大規模 GWAS 解析から嗅覚受容体遺伝子 *OR2B2* を同定しており、嗅覚受容体遺伝子と AD との関連が今回も示された。

さらに、遺伝子ベースの関連解析から、ネクロトーシスに関わる *MLKL* が AD リスク遺伝子候補として見出された。この遺伝子上には 6 個のレアバリエーションが存在し、その 1 つ (ス

トップゲイン変異 rs763812068, c.142C>T, p.Q48X) が検証コホート解析から AD の遺伝リスク

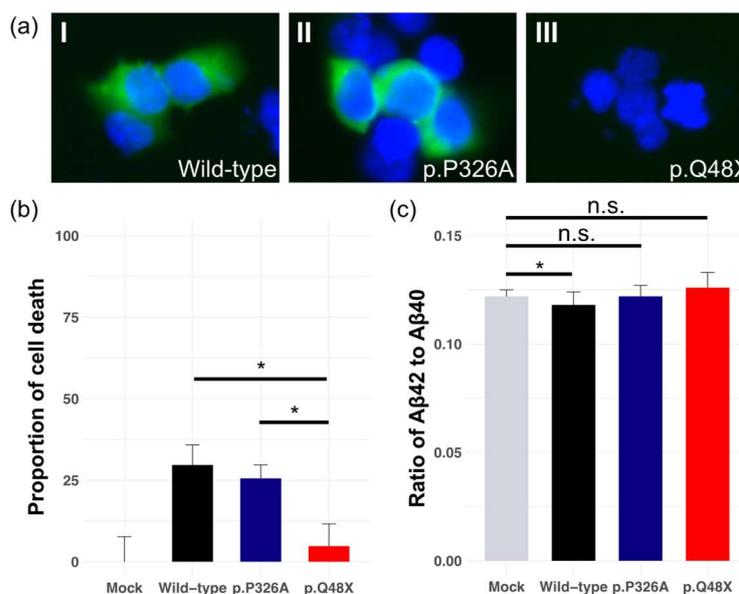


図 1. *MLKL* 遺伝子変異の培養細胞を用いた機能解析

因子であることが見出された。この変異はヒト培養細胞を用いた機能解析から遺伝子発現の消失に関与し (図 1a)、ネクロトーシスを阻害していることが分かった (図 1b)。また *MLKL* は AD のバイオマーカーのひとつであるアミロイド β 蛋白 (Aβ) に関連する分子 Aβ₄₂/Aβ₄₀ 比を減少させる効果があることも実証された (図 1c)。これらの結果から *MLKL* 変異は、*MLKL* の発現を消失させることで異常細胞の蓄積に関与し、AD の発症を誘発した可能性が示唆された。

最後に遺伝子ベースの関連解析から同定された 67 個の遺伝子セットを用いた遺伝子間相互作用ネットワーク (PPI) 解析から 8 個のハブ遺伝子を同定した。そのうちの 4 個 (*NCOR2*、*DMD*、*NEDD4*、*PLEC*) が脳での発現が認められたことからこれらも AD 発症関連遺伝子候補かもしれない。この研究成果は、精神医学・神経科学分野の国際科学誌「*Molecular Psychiatry*」オンライン版に 2022 年 3 月 10 日付で掲載された。

次に、日本人 DLB 患者 61 名と NC 者 45 名の WGS 解析、および 7,274 名の大規模日本人検証コホート検証解析から *MFSD3* 遺伝子のストップゲイン変異 (rs143475431, C296X, 図 2a) が疾患感受性遺伝子変異として見出され

た。興味深いことにこの変異は東アジア人特異的な遺伝子変異であることであった。

MFSD3 遺伝子はアセチル CoA の膜輸送に関わる膜タンパク質と推定されている。アセチル CoA の代謝産物であるアセチルコリン (ACh) は神経伝達物質であり、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) とブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) によって加水分解される。同定した *MFSD3* 遺伝子のストップゲイン変異は、血漿中での BuChE の増加に関与したことから (図 3, $P = 0.029$)、アセチルコリンの分解に関与して DLB 発症に貢献した可能性が示唆された。

また DLB 患者で変異が蓄積している 16 個の遺伝子を用いた PPI 解析を実施した。その結

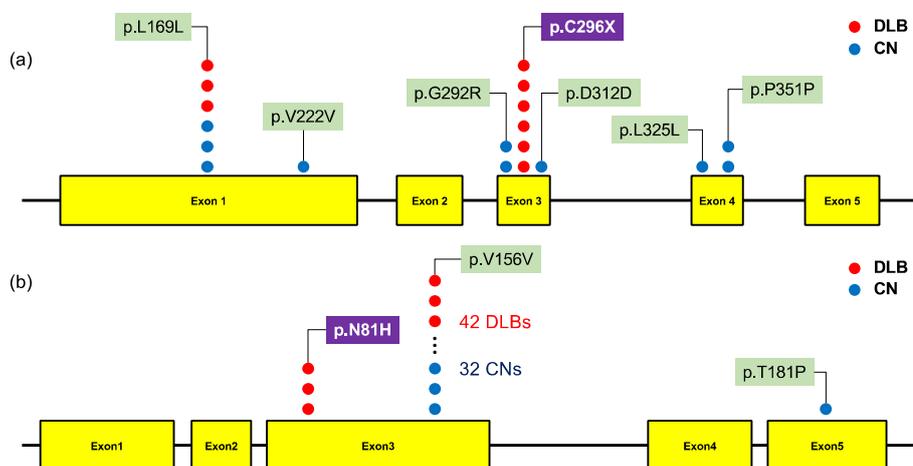


図2 WGS解析で見つかった*MFSD3*遺伝子と*MRPL43*遺伝子上のDLBとCNのバリエーション
(a) *MFSD3*遺伝子のストップゲイン変異p.C296XがDLB発症リスク遺伝子変異。
(b) *MRPL43*遺伝子のミスセンス変異p.N81HがDLB発症リスク遺伝子変異。

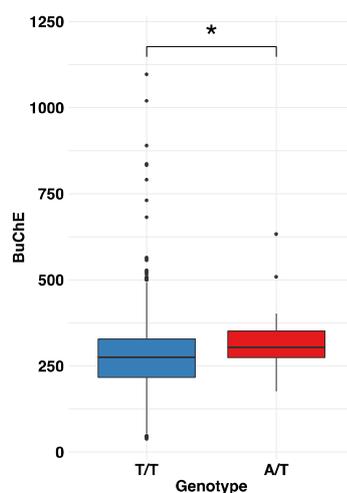


図3 *MFSD3*遺伝子変異と血漿中でのBuChE濃度

果、2つのハブ遺伝子 (*RASSF1*、*MRPL43*) が新たな DLB 発症リスク遺伝子候補として同定された。その後の大規模日本人コホート検証解析から *MRPL43* 遺伝子のミスセンス変異 (図 2b, chr10:102746730, p.N81H) も *MFSD3* 遺伝子変異同様、DLB の発症に寄与していることが示唆された。

DLB とパーキンソン病は深い関わりがある。*MRPL43* 遺伝子はパーキンソン病発症リスク遺伝子のひとつ *PARK7* と共発現することが知られている。また *MRPL43* 変異を有する DLB 患者の多くがパーキンソニズムの症状を呈することからも、*MRPL43* 変異が DLB 発症に寄与する可能性が高いと予想される。この変異は *MFSD3* 遺伝子変異同様、日本人以外では見つかっておらず、人種特異的な DLB 発症リスク遺伝子変異であった。この研究成果は、神経科学分野の国際専門誌「*Neuropsychiatric Genetics*」に 2022 年 6 月 29 日付で掲載された。

(2) 2022 年度 同定した変異をモデル動物で検証

DLB の感受性変異 *MFSD3* の脳組織での機能解析を実施した。ノックアウトゼブラフィッシュから脳を取り出し、BuChE の濃度測定を行った。血中同様、変異体で脳組織でも BuChE が有意に上昇することが確認されたことから (図 4)、DLB 発症に寄与していることが実証された。

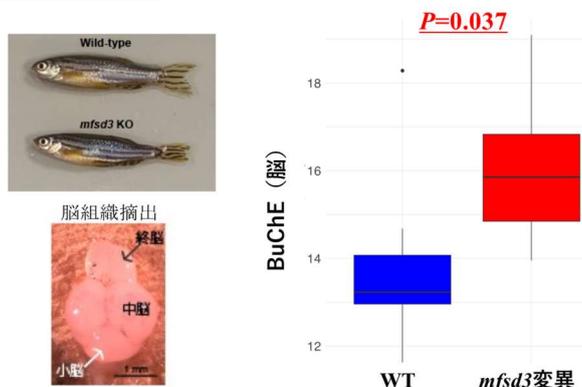


図4 脳組織における*MFSD3*変異体とWTのBuChEの比較検証

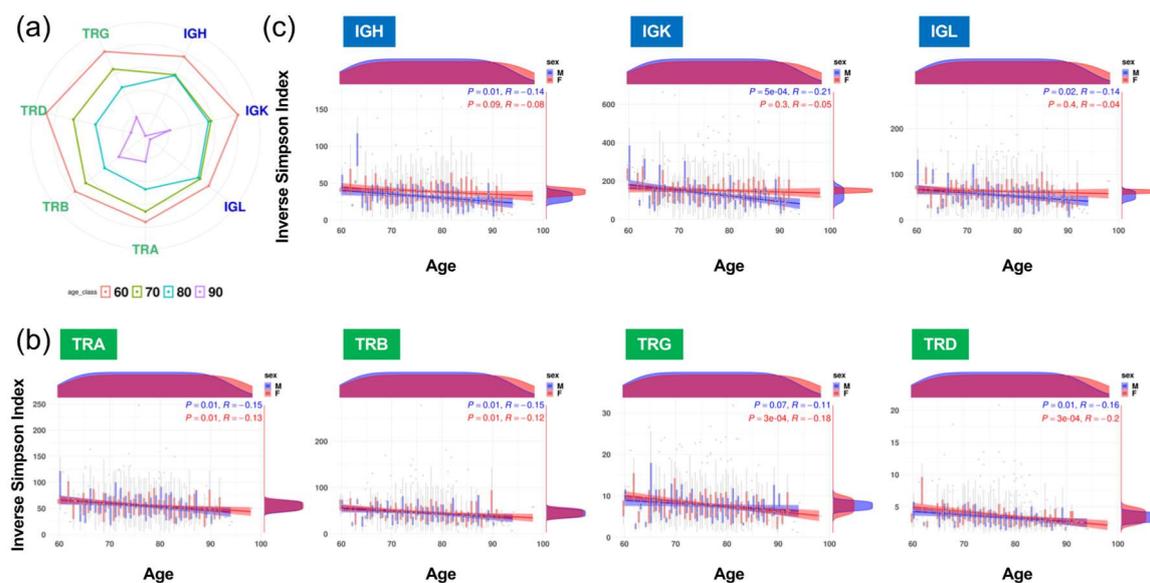


図5 B細胞とT細胞の年齢と性別による多様性

以前、研究代表者は AD の進行に伴い、血中に含まれる好中球の細胞の割合が増加するこ

とを見出した (Shigemizu D. et al *Alzheimers Res Ther.* 2020)。そこで、AD と免疫システムとの関連性を網羅的に調べた。その結果、好中球だけでなく、B 細胞、形質細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞においても同様の傾向が確認された。また B 細胞と T 細胞におけるレパトア解析も実施し、年齢上昇に伴い、B 細胞、T 細胞の多様性が減少することがわかった (図 5a)。興味深いことに T 細胞は性別に関係なくこの傾向が示されるが (図 5b)、B 細胞は男性が顕著な傾向が観察された (図 5c)。これらの解析結果はオンライン英国科学誌「*NPJ Aging*」に 2022 年 11 月 4 日付で掲載された。

(3) 2023 年度 AD の層別化の可能性、予測モデルの開発・検証

NCGG バイオバンクに登録されている AD 患者 1,947 人と CN 者 2,192 人のゲノム配列データを用いて、エナジーランドスケープ解析を行い、AD 患者が遺伝的に 2 つのタイプに分類されることを見出した (図 6)。それぞれのタイプについて遺伝子の特徴を調べたところ、

タイプ I は疾患関連遺伝子として AD 発症と関連が強い *APOE* 関連遺伝子と免疫関連遺伝子 (*RELB*, *CBLC*) によって特徴づけられていることを明らかにした。一方、タイプ II は腎機能障害に関連する遺伝子 (*AXDND1*, *FBP1*, *MIR2278*) によって特徴づけられた。

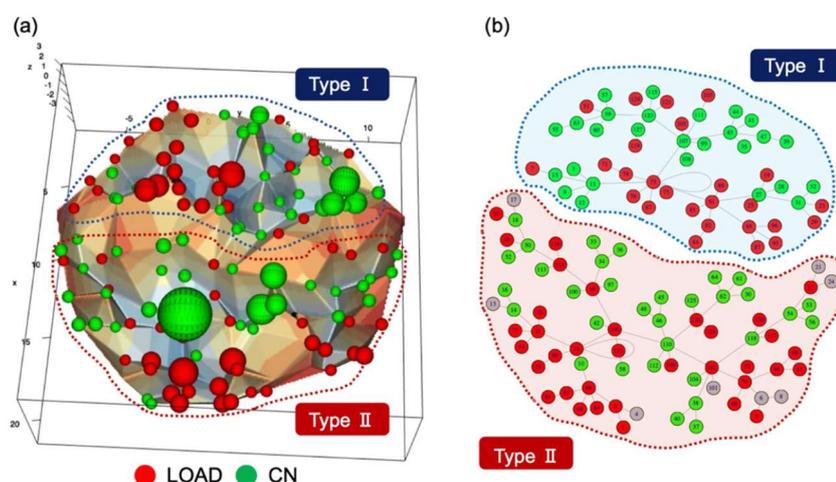


図6. エナジーランドスケープ解析から得られた非連結グラフ(※)
(a) 三次元による視覚化 (b) 二次元による視覚化

後者の腎機能障害との関連を評価するため、臨床情報から血液検査で得られたクレアチニン、シスタチンC、推定糸球体濾過量 (eGFR)、アルブミンおよびヘモグロビンについて検討を行った。その結果、腎機能障害関連遺伝子によって特徴づけられているタイプ II で

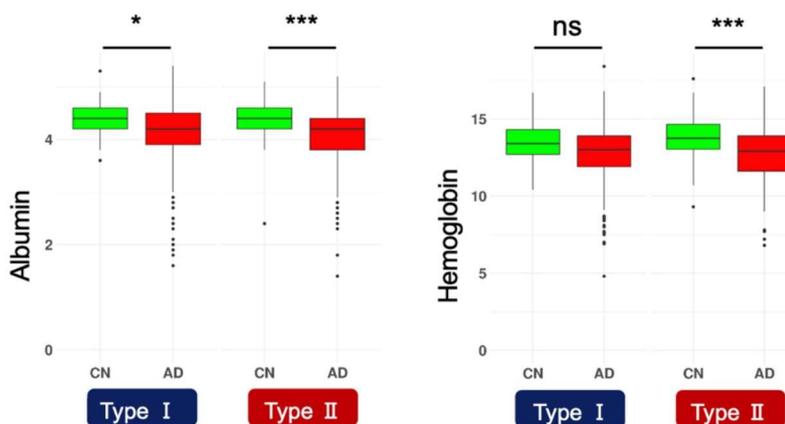


図7. 血液検査から得られた腎機能障害関連項目の比較
(左:アルブミン、右:ヘモグロビン)

は、アルブミン値とヘモグロビン値がともに AD 患者で有意に低下していることが確認された (図 7)。

次に、深層学習の手法の一つであるニューラルネットワークを用いた AD のサブタイプ分類を考慮した発症予測モデルの開発を行った (図 8)。まず、4,137 人の学習セットに対して予測モデルの構築を行い、3,145 人のテストセットを用いて予測能評価を行った。その結果、学習セットに対する予測精度は 0.694 (2870/4137)、テストセットに対する予測精度は 0.687 (2162/3145) と、ともに比較的高い予測能を示す疾患発症予測モデルの開発に成功した。この解析結果は、精神医学分野の国際専門誌「*Translational Psychiatry*」に、2023 年 6 月 29 日付で掲載された。

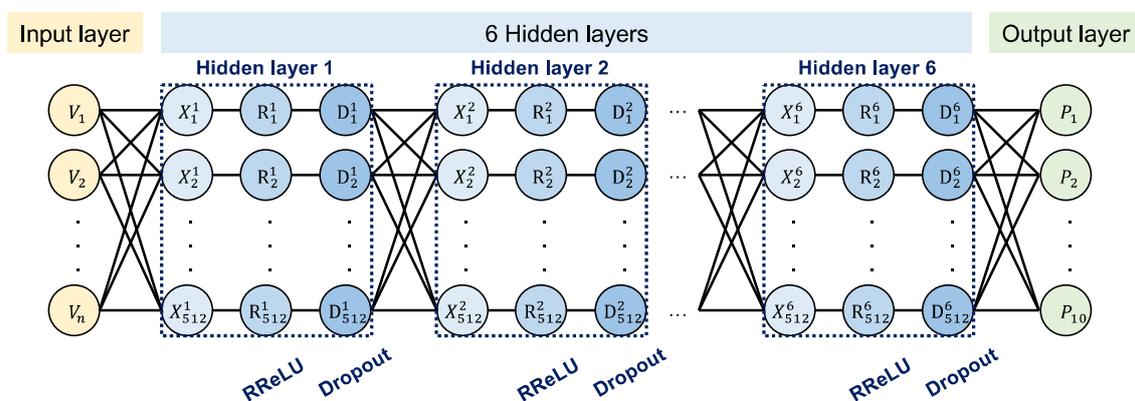


図8. LOAD分類疾患発症予測モデルに用いられた深層ニューラルネットワーク

D. 考察と結論

本研究の最終目的は、認知症発症関連遺伝子の同定、ならびに臨床応用を目指した疾患発症予測モデルの開発である。2021 年度、2022 年度において AD と DLB の複数の疾患感受性遺伝子変異の同定に成功した。2023 年度においては、ゲノム配列データ解析から日本人 AD には遺伝的背景が異なる 2 つのサブタイプが存在することを明らかにした。エナジーランドスケープ解析は数万人規模のデータ解析でより真価を発揮することから、今後データ数の蓄積が進むことで、さらに異なるサブタイプの存在が見えてくるかもしれない。今回の成果は複雑な病態を示す AD の病態解明の本筋に一石を投じる成果と考えられる。また現時点でも、症例が少なくとも 2 つのサブタイプに判別することで、新たな予防法、治療法の選択に貢献することが期待される。

本研究は比較的小規模な WGS 解析から得られた結果であるが、複数の東アジア人特異的疾患感受性変異の同定に成功している。これは今後の大規模な WGS 解析が、さらに新規変異同定の可能性に繋がることを予見させるとともに、より高精度な疾患発症予測モデルの開発にも期待させる

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2023 年度

1. Suganuma M., Furutani M., Hosoyama T., Mitsumori R., Otsuka R., Takemura M., Matsui Y., Nakano Y., Niida S., Ozaki K., Satake S., and Shigemizu D.* Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology*. 2024 Mar. 14.
2. Asanomi Y., Kimura T., Shimoda N., Shigemizu D., Niida S., and Ozaki K. CRISPR/Cas9-mediated knock-in cells of the late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, reveal reduced NF- κ B pathway and accelerated A β secretion. *J Hum Genet*. 2024 Feb. 13.
3. Shigemizu D., Fukunaga K., Yamakawa A., Suganuma M., Fujita K., Kimura T., Watanabe K., Mushiroda T., Sakurai T., Niida S., and Ozaki K. The HLA-DRB109:01-DQB103:03 haplotype is associated with the risk for late-onset Alzheimer's disease in APOE ϵ 4-negative Japanese adults. *npj Aging* 2024 Jan 2;10(1):3.
4. Li J, Hosoyama T, Shigemizu D., Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, and Satake S. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology* 2023 Dec 18.2024;70(3):279-289.
5. Shigemizu D., Akiyama S., Suganuma M., Furutani M., Yamakawa A., Nakano Y., Ozaki K., and Niida S. Classification and deep-learning-based prediction of Alzheimer's disease subtypes by using genomic data. *Transl Psychiatry*. 2023 June 29;13:232.
6. Furutani M., Suganuma M., Akiyama S., Mitsumori R., Takemura M., Matsui Y., Satake S., Nakano Y., Niida S., Ozaki K., Hosoyama T., and Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023 Jun 22;glad150.
7. 重水 大智: 認知症の遺伝について (2023). *認知症サポート S O M P O 笑顔倶楽部*.
8. 重水 大智: バイオインフォマティクスの世界 (2023). *別冊 医学のあゆみ*, pp.51-59.

2022 年度

9. Shigemizu D.*, Akiyama S., Mitsumori R., Niida S., and Ozaki K. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through immune landscape analysis. *NPJ Aging*. 2022 Nov 4;8(1):15.

10. Shigemizu D.*, Asanomi Y., Akiyama S., Higaki S., Sakurai T., Ito K., Niida S., and Ozaki K. Network-based meta-analysis and the candidate gene association studies reveal novel ethnicity-specific variants in *MFSD3* and *MRPL43* associated with dementia with Lewy bodies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2022 Jul;189(5):139-150. (プレスリリース, 脳のはなし)
11. Shigemizu D.*, Asanomi Y., Akiyama S., Mitsumori R., Niida S., and Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2022 May;27(5):2554-2562. (プレスリリース)
12. 重水 大智: 疾患バイオマーカーとしてのマイクロRNAと診断応用 (2022). シーエムシー出版, 第I編第22章 pp.176-181.
13. 重水 大智: 疾患ゲノム解析II: GWAS解析 (2022). *医学のあゆみ*, Vol.281, No.9, 920-923.
14. 重水 大智: 疾患ゲノム解析I: NGS解析 (2022). *医学のあゆみ*, Vol.281, No.8, 854-858.

2021年度

15. Asanomi Y., Shigemizu D., Akiyama S., Miyashita A., Mitsumori R., Hara N., Ikeuchi T., Niida S., and Ozaki K. A functional variant of *SHARPIN* confers increased risk of late-onset Alzheimer's disease. *J Hum Genet.* 2021 Nov 5.
16. Akiyama S., Higaki S., Ochiya T., Ozaki K., Niida S.*, and Shigemizu D.* JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Database (Oxford)* 2021 Nov 3;2021(2021):baab072.
17. Asanomi Y., Shigemizu D.*, Akiyama S., Sakurai T., Ozaki K., Ochiya T., and Niida S*. Dementia subtype prediction models constructed by penalized regression methods for multiclass classification using serum microRNA expression data. *Sci Rep.* 2021 Oct 22;11(1):20947.
18. Fujimoto A., Wong JH., Yoshii Y., Akiyama S., Tanaka A., Yagi H., Shigemizu D., Nakagawa H., Mizokami M., and Shimada M. Whole-genome sequencing with long reads reveals complex structure and origin of structural variation in human genetic variations and somatic mutations in cancer. *Genome Med.* 2021 Apr 29;13(1):65.
19. Shigemizu D.*, Mitsumori R., Akiyama S., Miyashita A., Morizono T., Higaki S., Asanomi Y., Hara N., Tamiya G., Kinoshita K., Ikeuchi T., Niida S., and Ozaki K. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. *Transl Psychiatry.* 2021 Mar 3;11(1):151. (プレスリリース)
20. 重水 大智, 新飯田 俊平: 認知症のゲノム解析 (2021). *医学のあゆみ*, Vol.279, No.5, 22360-22364.
21. 重水 大智, 新飯田 俊平: 血中マイクロRNAの現状 (2021). *Geriatr. Med.*, Vol.59, No.2, 163-167.

2. 学会発表

2023 年度

1. Shigemizu D.: 「 J-MINT study approaching from genomic research 」 NJ-FINGERS Symposium, Obu, Dec 15, 2023.
2. Shigemizu D.: 「 Genomic research on dementia in the Japanese population 」 NCGG ICAH TMIG Joint Symposium 2023 IAGG-AOR Sattelite, Tokyo, Oct 17, 2023. (招待講演)
3. Shigemizu D., and Ozaki K.: 「 Genomic research on dementia in the Japanese population 」 Human Genetics Asia 2023, SY7-4, Tokyo, Oct 12, 2023. (招待講演)
4. 重水 大智: 「 大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症研究 」ゲノム医科学とバイオインフォマティクスの接点と集学研究, 三島, Feb 22, 2023. (招待講演)
5. 木村 哲晃、菅沼 睦美、澤村 嘉代子、浅海 裕也、細山 徹、下田 修義、小木曾 昇、新飯田 俊平、尾崎 浩一、重水 大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 42 回日本認知症学会学術集会, 2023, Nov 25, P346, 奈良.(ポスター)
6. 山川 明子、光森 理紗、菅沼 睦美、秋山 真太郎、新飯田 俊平、尾崎 浩一、重水 大智. 遺伝子発現データに基づくアルツハイマー病移行予測診断システムの開発. 第 42 回日本認知症学会学術集会, 2023, Nov 25, P339, 奈良.(ポスター)
7. Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D. An integrative approach to detect potential blood-based biomarkers for frailty. ASHG 2023, Nov 4, PB3321, WASHINGTON, DC. (ポスター)
8. Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D., Akiyama S, Morizono T, Niida S, and Ozaki K. Identification of an East Asian-specific variant associated with Lewy bodies dementia by genome-wide association study in Japanese subjects. ASHG 2023, Nov 3, PB1583, WASHINGTON, DC. (ポスター)
9. Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Functional analysis of *MFSD3* associated with dementia with Lewy bodies. ASHG 2023, Nov 3, PB1109, WASHINGTON, DC. (ポスター)
10. Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D., Niida S, and Ozaki K. CRISPR/Cas9-mediated knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, lessens the NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. ASHG 2023, Nov 2, PB1063, WASHINGTON, DC. (ポスター)
11. Yamakawa A, Mitsumori R, Suganuma M, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D.: RNA-seq data analysis identifies blood-based biomarkers for diagnosis and disease progression of Alzheimer's disease. ASHG 2023, Nov 2, PB3463, WASHINGTON, DC. (ポスター)

12. Shigemizu D, Sakai Y, Honjo K, Wakao N, Matsui H, Shimada H, Mitsumori R, Ozaki K, and Watanabe K.: Genome-wide association study for non-specific chronic pain in Japanese elderly. Human Genetics Asia 2023, Oct 12, P1-10-7, Tokyo. (ポスター)
13. Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. The Congress Secretariat of Human Genetics Asia 2023 (HGA2023), P1-10-6, October 12, 2023. (ポスター)
14. Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Functional analysis of *MFSD3* associated with dementia with Lewy bodies. The Congress Secretariat of Human Genetics Asia 2023 (HGA2023), P1-10-5, October 12, 2023. (ポスター)
15. Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, and Ozaki K. A genome wide association study identifies an East Asian-specific risk variant for Lewy bodies dementia in Japanese. The Congress Secretariat of Human Genetics Asia 2023 (HGA2023), P1-10-4, October 12, 2023. (ポスター)
16. Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, and Ozaki K. Knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant SHARPIN G186R lessens NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. The Congress Secretariat of Human Genetics Asia 2023 (HGA2023), P1-10-1, October 12, 2023.(ポスター)
17. Yamakawa A., Mitsumori R., Suganuma M., Akiyama S., Niida S., Ozaki K., and Shigemizu D.: Exploration of blood-based biomarkers to predict the progression of Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. Human Genetics Asia 2023, Oct 12, P1-05-4, Tokyo. (ポスター)
18. 木村 哲晃、菅沼 睦美、澤村 嘉代子、細山 徹、下田 修義、小木曾 昇、新飯田 俊平、尾崎 浩一、重水 大智: 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する *MFSD3* 多型の機能解析. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会, Sep 15, O4-6, 新潟. (口頭)
19. 山川 明子、光森 理紗、菅沼 睦美、秋山 真太郎、新飯田 俊平、尾崎 浩一、重水 大智: RNA-seq データ解析に基づく軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症への移行に関与する血液バイオマーカーの探索. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会, Sep 16, O7-3, 新潟. (口頭)
20. 山川 明子、光森 理紗、菅沼 睦美、秋山 真太郎、新飯田 俊平、尾崎 浩一、重水 大智: Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. IIBMP2023, Sep 7-8, P-106, 柏. (ポスター)
21. Li J., Yasuoka M., Kinoshita K., Hirano Y., Maeda K., Takemura M., Matsui Y., Hosoyama T.,

- Shigemizu D., Arai H., and Satake S.: Association between spatio-temporal gait parameters and the risk of falls in older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 14, P670, Yokohama. (ポスター)
22. Li J., Hosoyama T., Shigemizu D., Yasuoka M., Kinoshita K., Maeda K., Takemura M., Matsui Y., Arai H., Satake S.: Circulating CXCL9 levels, but not CXCL10 levels, were associated with frailty in older adults. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 14, P260, Yokohama. (ポスター)
23. Ishii K., Ma L., Shigemizu D., Asanomi Y., Nakamura H., Ozaki K., and Watanabe K.: Ferroptotic aspects of cartilage degeneration in mouse osteoarthritis. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 13, O1042, Yokohama. (口頭)
24. Kimura T., Suganuma M., Sawamura K., Hosoyama T., Ogiso N., Niida S., Ozaki K., and Shigemizu D.: *MFSD3* loss of function with dementia with Lewy bodies causes an increase of butyrylcholinesterase activity in the brain. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 13, P633, Yokohama. (ポスター)
25. Mitsumori R., Asanomi Y., Shigemizu D., Akiyama S., Morizono T., Niida S., and Ozaki K.: Genome wide association study identifies new genetic risk loci for dementia with Lewy body in Japanese. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 13, P626, Yokohama. (ポスター)
26. Asanomi Y., Shigemizu D., Akiyama S., Mitsumori R., Niida S., Ozaki K.: East Asian-specific late-onset Alzheimer's disease risk variant alters the endogenous SHARPIN function. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 13, P420, Yokohama. (ポスター)
27. Yamakawa A., Mitsumori R., Akiyama S., Niida S., Ozaki K., and Shigemizu D.: Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 12, P860, Yokohama. (ポスター)
28. Suganuma M., Furutani M., Hosoyama T., Akiyama S., Mitsumori R., Otsuka R., Takemura M., Matsui Y., Nakano Y., Niida S., Ozaki K., Satake S., and Shigemizu D.: Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023, June 12, P632, Yokohama. (ポスター)
29. 光森 理紗, 浅海 裕也, 重水 大智, 秋山 真太郎, 森園 隆, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一: 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索. 第31回日本医学会総会2023 東京, 2023, Apr 22, P11-4, 東京. (ポスター)

2022年度

30. Shigemizu D.: 「RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia」 Sarcopenia Symposium 2022, Seoul, Korea, Dec 20, 2022.

31. 重水 大智: 「大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症原因・感受性遺伝子の同定と発症予測モデルの開発」 熊本大学大学院生命科学研究部附属健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター 第一回共同シンポジウム, 熊本, Dec 10, 2022.
32. 重水 大智: 「認知症における日本人大規模ゲノム研究の最前線」 九州大学セミナー, 福岡, Sep 22, 2022.
33. 重水 大智: 「全ゲノム解析による認知症関連レアバリエント解析」 第 11 回生命医薬情報学連合大会, 大阪, Sep 14, 2022. (セッションオーガナイザー)
34. 重水 大智: 「大規模ゲノム・オミクス解析を使った認知症研究の最前線」 第 765 回新潟医学会例会シンポジウム, WEB, May 19, 2022.
35. 古谷 元樹, 森園 隆, 光森 理紗, 呉谷 文, 中野 由紀子, 新飯田 俊平, 重水 大智, 尾崎 浩一: 日本人集団における QTL 解析. 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 2022, Dec 15, PE2-5, 横浜. (P)
36. 光森 理紗, 浅海 裕也, 重水 大智, 秋山 真太郎, 森園 隆, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一: 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索. 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 2022, Dec 15, P-12-12, 横浜. (P)
37. 浅海 裕也, 重水 大智, 秋山 真太郎, 光森 理紗, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一: 日本人における遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の同定と解析. 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 2022, Dec 15, P-12-10, 横浜. (P)
38. 木村 哲晃, 浅海 裕也, 秋山 真太郎, 光森 理紗, 森園 隆, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智: 全ゲノムシーケンスによるアルツハイマー病に関連した MLKL 遺伝子の日本人に特異的な新規希少バリエントの発見. 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 2022, Dec 16, P-21-1, 横浜. (P)
39. 呉谷 文, 森園 隆, 秋山 真太郎, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智: 日本人大規模データを用いたアルツハイマー病トランスクリプトームワイド関連解析. 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022, Nov 30, 1P-718, 幕張. (P)
40. 古谷 元樹, 菅沼 睦美, 秋山 真太郎, 光森 理紗, 細山 徹, 竹村 真里枝, 松井 康素, 佐竹 昭介, 中野 由紀子, 尾崎 浩一, 重水 大智: 網羅的遺伝子発現解析によるサルコペニアに関わるバイオマーカーの探索. 第 9 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2022, Oct 29-30, I-064, 草津. (P)
41. Furunani M., Suganuma M, Akiyama S., Mitsumori R., Hosoyama T., Takemura M., Matsui Y., Satake S., Nakano Y., Niida S., Ozaki K., and Shigemizu D.: Identification of potential blood biomarkers for Sarcopenia through RNA sequencing analysis. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2022, Oct 28, P07-2, Nagoya. (P)
42. Asanomi Y., Shigemizu D., Akiyama S., Mitsumori R., Niida S., and Ozaki K.: Identification of a novel functional missense variant associated with late-onset Alzheimer's

disease in Japanese. 第 11 回生命医薬情報学連合大会, 2022, Sep 14, P-82, Osaka. (P)

2021 年度

43. 重水 大智: 「 認知症における日本人大規模ゲノム研究の最前線 」 東レ バイオ要素技術連絡会, 鎌倉, Mar 14, 2022.
44. Shigemizu D.: 「 Genetic research in dementia 」 An international online congress, Aging Management, WEB, Dec 17, 2021.
45. 重水 大智: 「 認知症における日本人大規模ゲノム解析による新規感受性遺伝子の同定 」 第 94 回日本生化学会大会, WEB, Nov 3, 2021.
46. 重水 大智: 「 大規模ゲノム・オミクス解析による認知症研究 」 日本プロテオーム学会 2021 年大会, WEB, July 21, 2021.
47. 馬 凌云, 重水 大智, 中村 博幸, 尾崎 浩一, 渡邊 研: 変形性関節症自然発症マウスモデル STR/ort の軟骨変性に関わる遺伝子変異の同定と ferroptosis の関与. 第 94 回日本生化学会大会, 2021, Nov 3, P-503, WEB. (P)
48. 浅海 裕也, 重水 大智, 秋山 真太郎, 宮下 哲典, 光森 理紗, 原 範和, 池内 健, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一: 遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の疾患リスクとなる新規機能的ミスセンスバリエーションの同定. The Japan Society of Human Genetics, 2021, Oct 15, O8-5, 横浜. (O)
49. 光森 理紗, 浅海 裕也, 重水 大智, 秋山 真太郎, 森園 隆, 寺尾 知可史, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一: 日本人および民族横断的ゲノムワイド関連解析による認知症の感受性座位の探索. The Japan Society of Human Genetics, 2021, Oct 15, P27-1, 横浜. (P)
50. 古谷 元樹, 岡村 祥央, 森園 隆, 重水 大智, 新飯田 俊平, 中野 由紀子, 尾崎 浩一: 日本人集団における頻脈誘発性心筋症のゲノムワイド関連解析. The Japan Society of Human Genetics, 2021, Oct 14, P16-4, 横浜. (P)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし