

令和元年5月28日現在

機関番号：13901

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21714

研究課題名（和文）脳タンパク質老化と認知症制御に関する国際共同研究を加速するための国際活動支援

研究課題名（英文）Brain Protein Aging and Dementia Control(International Research Activities Supporting Program)

研究代表者

祖父江 元 (Sobue, Gen)

名古屋大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：20148315

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 45,200,000円

研究成果の概要（和文）：事務局と各種委員会を設置し国際共同研究と交流を推進した。4年間で海外派遣プログラムを43名の研究者が利用し、海外からは計24名の著名な研究者を招聘することで、最新の研究成果に触れると共に情報交換を行った。国際シンポジウムは隔年で2回、また国際ワークショップ、国際タウシンポジウム、合同国際会議等を主催し、国際共同研究やネットワーク形成を推進した。

“Frontiers in Neuroscience- Neurodegeneration”として22の論文をeBookとして発表し、領域の研究の国際的アピールに成功した。ホームページ、ニュースレター、活動報告書を通じ、領域の活動を国際的に発信した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国際シンポジウムやワークショップを通じて、個人ならびに施設間の共同研究ネットワーク体制が飛躍的に発展した。これらを契機に、多くの研究成果を一流誌に出す事が出来、若手の育成や研究者のプロモーションへとつながり、さらには参加した国内外の研究者の執筆により、Frontiers in Neuroscience- Neurodegenerationに「Brain Protein Aging and Dementia Control」として研究を発信出来たことは極めて大きな学術的意義がある。また複数の市民公開講座、メディア発信、学生との交流などを通じて領域の研究成果を紹介し、社会貢献にも務めた。

研究成果の概要（英文）：Firstly, we established the secretariat and relating committees in order to promote the international joint research and global communications. During the past four years, 43 researchers presented their research achievements abroad, and 24 distinguished foreign researchers were invited to Japan by our programs. With more than 500 participants in total, we held two international symposiums, the international workshop, the international tau symposium as well as the joint meeting with PACTALS to promote the joint research and the establishment of research networks on a global basis.

Notably, we succeeded to publish eBook composed by 22 papers in “Frontiers in Neuroscience.” This was highly effective to appeal our research achievements to the world. Through our original website, annual reports of research activities and annual newsletters, our research achievements were also effectively and successfully notified to researchers, especially those of relating to our research fields.

研究分野：神経変性・認知症制御

キーワード：脳タンパク質 認知症 神経変性疾患 国際連携 国際共同研究 国際的拠点形成 国際ネットワークの構築 若手研究者の育成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う脳老化は、認知症の最も強力かつ本質的要因であり、その主要な分子基盤は神経系を構成するタンパク質の生理機能の喪失および毒性・病原性の獲得による神経回路の破綻である。本領域ではこうした機能タンパク質の毒性獲得のプロセスを「脳タンパク質老化」と定義し、脳タンパク質老化を軸に、分子レベルから個体レベルまで視野に入れ、脳におけるタンパク質老化学を切り開くことを目的として開始した。

2. 研究の目的

研究分野に係る国内外の動向や国際的水準を踏まえて、現在行われている国際的研究の発掘による領域の強化や新たな国際ネットワークの開拓、支援活動（国際共同研究の推進や海外ネットワークの形成（国際的に評価の高い海外研究者の招聘やポストドクターの相互派遣等））などの取組を通じて、新学術領域研究として国際的な研究者コミュニティを牽引し、また、国際水準から見た研究力を戦略的に強化し、国際的プレゼンスの向上等を図ることを目的とした。また国際的視野を持つ研究者の育成、国際交流の促進、国際共同研究への展開も重要な目的であった。

3. 研究の方法

世界的に cutting edge な研究を推進し、本領域をリードする海外研究者を招聘して国際シンポジウムを開催することで、国内外の動向、方向性、国際的水準を共有するとともに、国際共同研究ならびに国際ネットワークの形成を促進する。また、国際的な視野を持ち、豊かなコミュニケーション能力を有する若手の育成や将来性のある国際研究発掘に向けて、シンポジウムよりもコンパクトなサイズで、意見交換を十分に行うことが出来る国際ワークショップを開催する。さらに、本領域の最先端研究を国際的に紹介し、プレゼンスを高めるために、短期海外派遣プログラムを積極的に運用するとともに、領域の発展に重要で独自性の高い研究手法を身につけるために、中期海外派遣プログラムを併せて運用すると共に、外国人研究者の短期・中期招聘プログラムを運用することで、双方向性の国際交流と国際共同研究の実質化と促進を図っていく。一連の運用を円滑にするために専用の事務局を設置するとともに、総括班と一体化して運営することで、本領域の国際的なフィールド拡大と発信に務める。

4. 研究成果

国際的脳内神経回路解析基盤として、台湾、マレーシア、シンガポールで開催されたアジアのインフォマティクス研究者とのシンポジウム、ワークショップに毎年複数名が参加し、各国の研究者とのネットワークの開拓に成功した。その関係で、マレーシアからインフォマティクスに秀でた若手研究者が中期プログラムで来日し、新規解析システムの構築に成功するとともに、新学術で蓄積したイメージング・ゲノム・オミックスコホートをを用いて、新規視点で加齢に伴う回路変化の実態を明らかにするなど、国際的ネットワークの形成に繋がった。

- (1) 国際シンポジウムを隔年で2回開催した。(2015年/2017年)
- (2) 国際ワークショップを開催した。(2016年)
- (3) Joint Meeting of “Brain Protein Aging and Dementia Control” project & PACTALS (Pan-Asia Consortium for Treatment and Research in ALS)を開催した。(2017年)
- (4) International Tau Symposiumを開催した。(2017年)
- (5) “Frontiers in Neurosciencein - Neurodegeneration”として22編の論文をeBookとして発表した。また、冊子としてまとめ、関連する研究者へ送付した。
- (6) 「研究者の研究成果発表のための短期海外派遣プログラム」を実施し、計38名の若手研究者が海外の学会で発表した。
- (7) 「研究者の研修のための中期海外派遣プログラム」を実施し、計5名の研究者が海外の研究機関で共同研究を行った。
- (8) 「外国人研究者招聘プログラム」を実施し、計24名の研究者を海外から招聘した。
- (9) 国際活動支援班独自のホームページを英語、日本語で開設し、運営した。
- (10) 国際活動支援班独自の活動報告書を年度毎に作成し、関連する研究者へ送付した。
- (11) 年度毎にニュースレターを発行した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計22件)

Frontiers in Neuroscience

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00029/full>

Gen Sobue, Shinsuke Ishigaki and Hirohisa Watanabe

Pathogenesis of frontotemporal lobar degeneration: insights from loss of function theory and early involvement of the caudate nucleus (査読有り、2019年)

[学会発表](計 38件)

1 梶誠兒,高橋良輔, In Vitro Seeding of Endogenous α -Synuclein in Primary Oligodendroglial Cells May Potentially Delineate the Cellular Pathogenesis of Multiple System Atrophy, American Academy of Neurology 2018 Annual Meeting(2018)

2 真野叶子,安藤香奈絵, Roles of CaMKII in neurodegeneration caused by depletion of presynaptic mitochondria, The 59th Annual Drosophila Research Conference (2018)

3 岡未来子,安藤香奈絵, Increasing glucose uptake prevents age-dependent reductions in local ATP levels in neurons and suppresses declines in locomotor functions in *Drosophila*, The 59th Annual Drosophila Research Conference(2018)

4 中村真理,岡野栄之, *In vitro* disease modeling of FTDP-17 TAU R406W mutation using patient-derived iPSCs, The 5th International Conference on Molecular Neurodegeneration(ICMN2018)

5 Epifanio Bagarinao, 祖父江元, Brain changes across the adult lifespan assessed using a data-driven structural brain parcellation, OHBM Annual Meeting2018/Brain Conference 2018 (2018)

6 岡田洋平, Pathophysiological analysis of spinal bulbar muscular atrophy using disease specific iPSCs 国際幹細胞学会 (ISSCR International Society for Stem Cell Research) (2018)

7 藤岡祐介,祖父江元, Aberrant interaction between FUS and SFPQ in the nucleus of neurons in sporadic FTL/ALS and PSP brains., Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting (2018)

8 遠藤邦幸,祖父江元, Silencing of FUS in the non-human primate caudate via stereotaxic injection induces disruption of caudate fiber tracts, Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting (2018)

9 Dilina Tuerda,安藤香奈絵, Tau phosphorylation at AT8 pathological site during brain development, Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting (2018)

10 金谷美沙,高島明彦, Physiological role of dendritic Tau protein on AMPA receptor dynamics, Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting (2018)

11 齊藤万梨,高島明彦, Methylene blue inhibits formation of tau fibrils but not granular tau oligomers, Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting (2018)

12 足立弘明, Dynactin-1 implicates autophagosome-lysosome fusion defects in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting (2018)

13 田中洋光, Subunit-specific effects on AMPA-type glutamate receptors caused by amyloid beta oligomers during hippocampal long-term potentiation, Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting (2018)

14 細川雅人,長谷川成人, Progranulin Haploinsufficiency Reduces Amyloid Beta Deposition In Alzheimer's Disease Mouse Model, 11th International Conference on Frontotemporal Dementias (2018)

15 古川良明, Metal-deficiency in Cu/Zn-superoxide dismutase: A potential cause of motor neuron disease, ALS, 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (AsBIC9) (2018)

16 永迫友規,岡野栄之, Modeling Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy (BAFME) using patient specific induced pluripotent stem cells (iPSCs)- derived neurons, Society for

Neuroscience 2018 Annual Meeting/ 5th RNA Metabolism in Neurological Disease Conference(Satellite program) (2018)

17 奥田真也,高橋良輔, RAPID DOPAMINERGIC NEURON LOSS ACCOMPANIED BY LEWY BODY-LIKE PATHOLOGY IN FIBRIL-INOCULATED MUTANT α -SYNUCLEIN BAC TRANSGENIC MICE, 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2018) (2018)

18 中村真理,岡野栄之, *In vitro* disease modeling of the FTDP-17 TAU R406W mutation using patient-derived iPSCs, Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting (2018)

19 中村亮一,祖父江元, Validation of genetic factors affecting survival in Japanese ALS patients, 29th International Symposium on ALS/MND (2018)

20 高村理沙,水田恒太郎, Different breakdown patterns of functional neural circuit in Alzheimer's disease model mice, Workshop on Advanced Methods for Preclinical Alzheimer Research (2018)

21 中村真理,岡野栄之, In vitro disease modeling of the MAPT R406W mutation using patient-derived iPSCs, ISSCR 2017 Annual Meeting (2017)

22 濱田耕造, Gating Mechanism of IP₃ Receptors Revealed by Mutagenesis and X-Ray Crystallography, Gordon Conference Calcium Signaling (2017)

23 小池佑佳,小野寺理, The alternative splicing of *TARDBP* mRNA is affected by the ALS10 associated mutations and methylation status., Amyotrophic lateral Sclerosis & Related motor neurom disease (Gordon Research Conference) Dilina Tuerde 北米神経科学会 (Society for Neuroscience) (2017)

24 Dilina Tuerde, 久永真一, Isoform-independent and -dependent phosphorylation of microtubule-associated protein tau in mouse brain during postnatal development, 北米神経科学会 (Society for Neuroscience) と Cell Symposium (2017)

25 高村理沙,水田恒太郎, Functional breakdown processes of neural circuits in hippocampal CA1 region of Alzheimer's disease model mice, Society for Neuroscience 2017 Annual Meeting & Molecular and Cellular Cognition Society (Washington DC) (2017)

26 徳田栄一,古川良明, Development of peptides that specifically recognize misfolded SOD1 proteins in amyotrophic lateral sclerosis, 8th International Symposium on ALS/MND (2017)

27 伊藤卓治,岡田洋平, Visualization of neuromuscular junctions in iPSC-derived disease models for pathophysiological analysis and drug screening, Annual Meeting for the Society for Neuroscience (Neuroscience 2017) (2017)

28 濱田耕造, IP₃-Mediated Gating Mechanism of the IP₃ Receptor, Gordon Research Conference "Ligand Recognition and Molecular Gating" (2017)

29 加藤泰介,小野寺理, Alteration of intracellular distribution of TDP-43 mRNA in affected spinal motor neuron with ALS, Keystone Symposia Conference: Common Mechanisms of Neurodegeneration (2016)

30 細川雅人,長谷川成人, Phosphorylated tau and alpha-synuclein accumulation in familial granulin mutation cases, Alzheimer's Association International Conference 2016 及び Preconference (2016)

31 安藤香奈絵, Sustained activation of CaMKII caused by depletion of mitochondria from the axon enhances tau toxicity, 米国神経科学会年会 (2016)

32 岡未来子,安藤香奈絵, Reduction in ATP levels in the axon during aging and the role of mitochondrial distribution, 米国神経科学会年会 (2016)

33 小林玲央奈,岡野栄之, Mutated α -Synuclein transgenic marmosets as a novel non-human primate model of Parkinson's disease., Neuroscience 2016 (2016)

34 藤岡祐介, 祖父江元 Loss of SFPQ, an intra-nuclear counterpart of FUS causes FTLD-like phenotypes, Society for Neuroscience 2016 annual meeting (2016)

35 横井大知, 祖父江元 Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis, 27th International Symposium on ALS/MND (2016)

36 古川良明, A maturation mechanism of Cu/Zn-superoxide dismutase, 5th Symposium in Advanced Biological Inorganic Chemistry (2016)

37 小野麻衣子, 佐原成彦, *in vitro* binding properties of two tau PET ligands, [¹¹C]PBB3 and [¹⁸F]AV-1451, for various tau lesions in Alzheimer's and related neurodegenerative diseases., 10th Human Myloid Imagina (2015)

38 原田龍一, 谷内一彦, [¹⁸F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease, 10th Human Myloid Imagina (2015)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.protein-dementia.jp/intl/> (国際活動支援班独自の日本語ホームページ)

<http://www.protein-dementia.jp/intl-eng/> (国際活動支援班独自の英語のホームページ)

6. 研究組織

(1) 研究分担者: なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 谷内 一彦

ローマ字氏名: YANAI, kazuhiko

研究協力者氏名: 高島 明彦

ローマ字氏名: TAKASHIMA, akihiko

研究協力者氏名: 長谷川 成人

ローマ字氏名: HASEGAWA, masato

研究協力者氏名: 小野寺 理

ローマ字氏名: ONODERA, osamu

研究協力者氏名: 岡野 栄之

ローマ字氏名: OKANO, hideyuki

研究協力者氏名: 佐原 成彦

ローマ字氏名: SAHARA, naruhiko

研究協力者氏名: 足立 弘明

ローマ字氏名: ADACHI, hiroaki

研究協力者氏名: 安藤 香奈絵

ローマ字氏名: ANDO, kanae

研究協力者氏名: 赤松 和土

ローマ字氏名: AKAMATSU, wado

研究協力者氏名: 内山 圭司

ローマ字氏名: UCHIYAMA, keiji

研究協力者氏名: 太田 悦朗

ローマ字氏名: OHTA, etsuro

研究協力者氏名: 岡田 洋平

ローマ字氏名: OKADA, yohei

研究協力者氏名：小野 正博
ローマ字氏名： ONO, masahiro
研究協力者氏名：貝淵 弘三
ローマ字氏名： KAIBUCHI, kozo
研究協力者氏名：加藤 孝一
ローマ字氏名： KATO, koichi
研究協力者氏名：坂口 末廣
ローマ字氏名： SAKAGUCHI, suehiro
研究協力者氏名：田井中 一貴
ローマ字氏名： TAINAKA, kazuki
研究協力者氏名：高橋 良輔
ローマ字氏名： TAKAHASHI, ryosuke
研究協力者氏名：田中 洋光
ローマ字氏名： TANAKA, hiromitsu
研究協力者氏名：永井 義隆
ローマ字氏名： NAGAI, yoshitaka
研究協力者氏名：橋本 唯史
ローマ字氏名： HASHIMOTO, tadafumi
研究協力者氏名：長谷川 隆文
ローマ字氏名： HASEGAWA, takafumi
研究協力者氏名：濱田 耕造
ローマ字氏名： HAMADA, kozo
研究協力者氏名：深田 正紀
ローマ字氏名： FUKADA, masaki
研究協力者氏名：福田 光則
ローマ字氏名： FUKUDA, mitsunori
研究協力者氏名：古川 良明
ローマ字氏名： FURUKAWA, yoshiaki
研究協力者氏名：松井 秀影
ローマ字氏名： MATSUI, hideaki
研究協力者氏名：水田 恒太郎
ローマ字氏名： MIZUTA, kotaro
研究協力者氏名：望月 秀樹
ローマ字氏名： MOCHIZUKI, hideki
研究協力者氏名：山田 薫
ローマ字氏名： YAMADA, kaoru
研究協力者氏名：森下 英晃
ローマ字氏名： MORISHITA, hideaki
研究協力者氏名：久永 真一
ローマ字氏名： HISANAGA, shinichi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。