

令和 元年 5月 17日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26117001

研究課題名（和文）脳タンパク質老化と認知症制御

研究課題名（英文）Brain Protein Aging and Dementia Control

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） 124,730,000円

研究成果の概要（和文）：総括班は、領域全体の進捗状況を調整し、活動方針を策定しつつ、目的達成に必要な班員間の交流と連携を図ると共に個々の研究活動の支援・評価・助言を行った。領域内の情報交換と共同研究の効果的な推進を図り、国際化推進やアウトリーチを含めた領域研究の対外的な広報活動を展開した。具体的には、計9回の班員会議と4回のリトリートを開催し、ホームページによる情報発信を定期的に行い、各種国内シンポジウムをサポートした。若手教育を目的としたサマースクールとウィンタースクールを年間に3～6回に渡って開催し、高校生への教育活動、年に1回から2回の市民公開講座開催も行った。PETプローブの管理・運搬などを進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

総括班は、新学術領域研究（研究領域提案型）「脳タンパク質老化と認知症制御」に参画した国内外の多くの研究者が円滑に研究を推進できるように包括的な支援をするとともに、若手の教育機会の提供や、市民へのアウトリーチ活動などを精力的に行った。結果として、別の報告書にあるように、当領域からの多くの国際的研究成果発信に繋がるとともに、今後の発展的な連携へ向けた多くの協力研究体制基盤や、大規模イメージング・ゲノム・オミックスコホートが構築された。これらは、将来的な認知症の克服に繋がると期待され、その社会的意義は極めて大きい。さらに、成果の社会・国民への発信も強力にサポートした。

研究成果の概要（英文）：Our general manager section coordinated the progress of the whole area and formulated the activity policy. The section made support and evaluation and advice on individual research activities while promoting exchange and cooperation among members necessary for achieving the purpose. We effectively promoted the exchange of information and joint research within our group and developed an external public relations activity of domain research including the promotion of internationalization and outreach activity. Specifically, we held a total of nine members' meetings and four retreats. Information and our activity were regularly sent on the website to support various domestic symposia. We held summer school and winter school for young researchers three to six times a year, and also held educational activities for high school students, and held one to two public lectures once a year. We proceeded with the management and transportation of PET probes.

研究分野：神経内科学

キーワード：蛋白質 痴呆 脳・神経 老化 神経科学 神経変性疾患 タウ 脳タンパク質

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

### 1. 研究開始当初の背景

本領域では、認知症に関わる脳タンパク質が健常者においてどう老化し、それがどのように神経変性をもたらし、認知症発症に到るのかを明らかにすることを目的に構築された。ヒト高齢者、霊長類モデル、動物モデル、iPS 細胞などを駆使し、脳機能画像と PET によるタンパク質老化の可視化、分子レベルでのタンパク質老化の病態解析、バイオマーカー、タンパク質老化抑止シーズの開発など、3つの領域の研究者が体系的・補完的に研究を推進し、さらに認知症予防と先制治療法の開発を目指した。この目標の推進のため、総括班が構築された。

### 2. 研究の目的

総括班は、A01～A03 の3つの領域で活動する連携および公募研究者が体系的・補完的に研究を推進し、さらに認知症予防と先制治療法の開発を目指すことが出来るよう、領域全体の進捗状況を調整し、活動方針を策定することが目的とされた。また、この目的達成に必要な班員間の交流と連携を図ると共に個々の研究活動の支援・評価・助言を行い、領域内の情報交換と共同研究の効果的な推進を図ると同時に、国際化推進やアウトリーチを含めた領域研究の対外的な広報活動を行うことも重要なミッションとされた。

### 3. 研究の方法

総括班事務局を設置し、以下の9つの項目について目標を設定し、推進した。

- (1) 緊密な連携体制の構築と推進：年2回の計画班員会議を開催し、領域の活動方針を決定、修正している。国際会議、ワークショップ、シンポジウム、国際支援などの方向性を領域代表者と計画班員が話し合いを重ねて方針を決定する。総括班員会議で班員全員の話し合いや情報共有を行う。
- (2) ホームページの充実：日本語と英語で開設・運営し、領域の目指す研究テーマの広報、研究成果の発信・情報公開を行う。班員会議や国際ワークショップをはじめとする企画のプログラム・アクセスマップの掲載やそれらの内容の報告、プレスリリースの紹介、海外への派遣や招聘の報告、市民公開講座・アウトリーチ活動、各種教育活動の紹介や報告、班員が行うミーティングやフォーラムの紹介、リソースや技術支援の紹介などを行う。
- (3) 年1～2回の研究成果報告会(班員会議)開催：各自の研究進捗状況を発表するとともに、情報の共有化を図り、領域の充実を図る。また、隔年で国際シンポジウムを開催し、海外の先端的研究者との交流・情報交換を図ると共に、領域の研究を海外に発信する。さらに、隔年で国際ワークショップを開催し、若手の発表や活動の場の提供に努める。
- (4) アウトリーチ活動：市民向け公開講座を開催するとともに、同テーマで市民公開講座を依頼された際にも、研究成果を国民へ公開する。さらに、認知症制御へ向けた現状や道筋をはじめ、最先端の情報を提供することで、啓蒙活動を推進する。ニュースレターや報告書の発行も行う。
- (5) 総括班評価者による外部評価：海外の著名な研究者2名を含む領域外評価委員会を隔年程度、また国内の領域外評価委員による委員会は班員会議や国際シンポジウム、ワークショップに併せて開催し、客観的な評価・助言に基づき、研究計画・方針等の修正を図る。
- (6) 公募研究：公募研究の評価は領域代表者を中心として計画班員で行う。公募研究では、若手枠を設け、萌芽的、野心的な研究の採用に努め、新しい研究分野を俯瞰できる次世代の研究者の育成を図る。
- (7) 国際化：国際的に通用する若手の育成および研究成果を海外に発信する為に、海外の研究室との共同研究、海外の学会での研究発表のための旅費の支援を行うとともに、優れた研究に対しては、国際シンポジウムやワークショップにおける発表の場を提供する。また、海外の研究者招聘の支援も行う。
- (8) 研究基盤支援：PET プローブの管理・運搬など、各研究者・グループの支援を行うとともに、将来的なコホート構築、共同研究推進に向けた PET や MRI の撮像体制整備なども併せて行う。

- ( 9 ) 技術・教育支援：情報、研究データなどの管理・解析の支援を行う。そのために、これらの解析が可能な PC およびシステムを導入、構築する。また専門研究者による勉強会の開催も行う。またコホートなどで集積されたデータ中、利用可能なものについては、将来的に広く班員に利用可能な共通リソースとなることを目指す。

#### 4 . 研究成果

##### ( 1 ) 領域の運営に係る活動の遂行状況

###### 領域全体の研究方針の策定・企画調整

第 1 回～9 回の班員会議において、領域代表、計画班員、総括班事務局が参加し、計画班員会議を開催した。この会議では、半年～1 年先までの班員会議、シンポジウム、ワークショップの開催時期やその内容の決定および確認、公募班員募集や評価に当たっての取り決め、年次報告書の作成方針、リソース・技術支援、国際支援の規定などについて話し合いを行い、それらの方針の策定や企画調整を行った。同時に公募班員と計画班員全員による班員会議も実施し、必要事項の連絡、研究推進や班の運営に当たっての要望などを幅広く総括班として聞き、実際の運営に活かした。また、評価委員からのコメントやアドバイスもいただき、研究方針の策定や企画調整に大いに活用した。具体的には、班員間のメールアドレスの共有、国際支援における派遣内容の変更・設定、班員会議の開催時期、共通リソースや支援活動の明示、リトリートの運用方針、領域の発展のための提案などを取り入れ、改善してきた。班員会議には領域調査官も出席してもらい、班員全員に対するアナウンスの時間を設けることで、情報の共有化、アップデートを図った。

###### 各計画研究及び公募研究の連絡調整

総括班では protein-dementia@med.nagoya-u.ac.jp のアドレスを設定し、計画班員や公募研究班員は、このアドレスを介して自由に研究の相談、連絡の調整を行うことが出来る体制とした。ホームページにおいて、情報を適宜アップデートし、その際には、必ず班員全員に情報を提供した。支援活動の窓口としてアドレスを広く公開し、各班員の連絡調整を行った。班員会議や国際シンポジウムなどの準備から運営は、全て総括班事務局が担当し、各種連絡調整を行い、研究者の負担軽減に努めた。

###### 研究評価及び成果の発信

班員会議においては、計画班員、公募班員の全員が口演もしくはポスターにおいてそれぞれの計画の進捗状況を中心に発表した。また班員会議に際しては、事前の抄録提出を必須とし、さらにそれを毎回冊子媒体として総括班事務局が作成し、研究評価および班員における成果の共有化のための材料とした。年度末には活動報告書を作成した。併せて最新の成果を発表出来るよう、秘密保持に関する覚書も各班員から取得した。

国際シンポジウムでは幅広く成果を発信する目的でポスターを作成し、活動報告書には、それぞれの研究者の業績一覧および各種活動状況を計画班員、公募班員ともに掲載し、それぞれポスターや冊子媒体として全国の大学および研究施設へ配布した。

ニュースレターを発行し、タンパク質老化の考え方に関する領域代表と計画班員による座談会、活動報告として国際シンポジウムの具体的な内容、その他の活動報告や今後の予定、さらに班員によるエッセイや感想なども交えて我々の活動を広く配信した。

###### その他

合計 4 回のリトリートを実施した。また、国際シンポジウムは、名古屋大学脳とこころの研究センターとの共催により、脳イメージングに関するサマースクール、ウィンタースクール、市民公開講座などを開催し、アウトリーチ活動に努めた。

##### ( 2 ) 研究支援活動の遂行状況

###### 研究領域内で共用するための設備・装置の購入・開発・運用

脳機能画像イメージング研究用 PET 化合物合成のために、研究用多目的合成システム並びにそれに付随する設備備品を購入し、東北大学、放射線医学研究所など新学術領域各計画班との共同研究を推進出来る体制を整備した。既存臨床研究用 PET 化合物製造システムとは独立運用が可能で、かつ既存合成装置との化合物コンタミネーションを防止出来る装置であり、共同研究がスムーズに運用出来る体制が整備された。MRI や脳磁図による高齢者イメージングゲノムデータと PET データを突合せ、コホートによるバイオマテリアル、画像データの基盤作りを推進した。

###### 実験・資材の提供

領域が行う支援活動の概要を整備し、ホームページにアップした。安静時脳機能 MRI や機能

的 MRI をはじめとする統計学解析セミナー、アミロイド・タウ PET イメージング集中セミナーをそれぞれ名古屋大学、東北大学において実施した。また、Mn-MRI を用いた行動課題中の脳活動測定は班員内の共同研究として推進された。さらに抗タウ抗体のシェアは、それを必要とする班員に対して幅広く使われ、当該領域の研究を大きく推進した。また、患者脳の生化学的解析の技術支援などにより、計画研究-計画研究、公募研究-計画研究などの連携が進んだ。さらに、iPS 細胞の樹立や培養法の技術指導、マルチモーダルイメージングによる動物解析研究も、班員間で幅広く共有が進んだ。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 45 件)(全て査読有り)

主な物、抜粋。

Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H., Modeling Sporadic Als in Ipsc-Derived Motor Neurons Identifies a Potential Therapeutic Agent, *Nat Med.*, 24(No10). 2018, 1579-1589, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0140-5>

Bagarinao E, Tsuzuki E, Yoshida Y, Ozawa Y, Kuzuya M, Otani T, Koyama S, Isoda H, Watanabe H, Maesawa S, Naganawa S, Sobue G., Effects of Gradient Coil Noise and Gradient Coil Replacement on the Reproducibility of Resting State Networks., *Front Hum Neurosci*, 12, 2018, 148, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2018.00148>

Watanabe H, Riku K, Kawabata K, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, G Sobue., Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis, *J Mov Disord*, 11(no3), 2018, 107-120, <http://dx.doi.org/10.14802/jmd.18020>

Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura R, Naganawa S, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G., Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A Pet (Thk5351, Pib) and Resting Fmri Study., *Front Aging Neurosci*, 10, 2018, 304, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2018.00304>.

Sobue G, Ishigaki S, Watanabe H, Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration: Insights from Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus, *Front Neurosci*, 12, 2018, 473, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00473>

Sobue G, Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, Katsuno M, 3'UTR Length-Dependent Control of SynGAP Isoform  $\alpha 2$  mRNA by FUS and ELAV-like Proteins Promotes Dendritic Spine Maturation and Cognitive Function., *Cell Rep*, 20(13), 2017, 3071-3084, [10.1016/j.celrep.2017.08.100](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.100).

Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Wakabayashi T, Kuzuya M, Ozaki N, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Sobue G., An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan., *Neuroimage*, 169, 2017, 134-144, [10.1016/j.neuroimage.2017.12.014](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.014).

Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Sobue G, Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis., *J Neuropathol Exp Neurol*, 76(9), 2017, 759-768, [10.1093/jnen/nlx055](https://doi.org/10.1093/jnen/nlx055).

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 FTL-like Phenotypes, *Cell Rep*, 18(5), 2017, 1118-1131, [10.1016/j.celrep.2017.01.013](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.013).

Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, Honda D, Yokoi S, Riku Y, Ibi D, Nagai T, Yamada K, Watanabe H, Katsuno M, Inada T, Ohno K, Sokabe M, Okado H, Ishigaki S, Sobue G. FUS regulates AMPA receptor function and FTL/ALS-associated behavior via GluA1 mRNA stabilization., *Nat Commun*, 6, 2015, 7095, [10.1038/ncomms8098](https://doi.org/10.1038/ncomms8098).

〔学会発表〕(計 80 件)

主な物、抜粋。

祖父江 元、日常診療における難治性疾患への対応とピットフォール、第 115 回日本内科学会講演会 京都 (招待講演) 2018

祖父江 元、レジストリー・コホート研究が目指すもの - 病態解明・創薬に向けて、第 59 回日本神経学会学術集会 シンポジウム 札幌 (招待講演) 2018

祖父江 元、神経変性疾患の disease-modifying therapy の開発、第 41 回日本神経科学大

会 特別教育講演 神戸（招待講演）2018

祖父江 元、渡辺宏久、Neural network imaging and clinical features in patients with amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal lobar degeneration spectrum、BrainConnects 2017（招待講演）（国際学会）2017

祖父江 元、認知症制御へ向けた脳タンパク質老化と神経回路の可視化、第29回日本医学会総会2015 関西（招待講演）2015

祖父江 元、Impact of aging on anatomical and functional human brain connectivity -toward early detection of dementia.、9th International Congress of the Asian Society Against Dementia (ASAD)（招待講演）（国際学会）2015

祖父江 元、Perspectives on therapeutic research for ALS、3rd World Centenarians Initiative International Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis（招待講演）（国際学会）2015

〔図書〕（計3件）

渡辺宏久 他、医学書院、認知症疾患診療ガイドライン2017、384

祖父江 元、渡辺宏久、勝野雅央、熱田直樹、小池春樹、福武敏夫、桑原 聡、園生雅弘、他、医学書院、標準的神経治療 しびれ感、2017、144、（63-66）

Watanabe H, Sobue G、Technical Considerations for MIBG Cardiac Scintigraphy、Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System、2016年、317

〔産業財産権〕

出願状況（計3件）

名称：タウのスプライシングを制御するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途  
発明者：祖父江 元、石垣診祐、佐橋健太郎、遠藤邦幸、関正博、藤原 健志、松田 誠司  
権利者：名古屋大学、神戸天然物化学株式会社  
種類：特許  
番号：2018-127872  
出願年：2018年  
国内外の別：国内

名称：TDP-43の発現量を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途  
発明者：祖父江 元、石垣診祐、佐橋健太郎、永井義隆、前田和宏、武内 敏秀、関 正博、藤原 健志、松田 誠司  
権利者：名古屋大学、大阪大学、神戸天然物化学株式会社  
種類：特許  
番号：2017-134890  
出願年：2017年  
国内外の別：国内

名称：疾患モデル動物および疾患治療剤  
発明者：祖父江 元、石垣診祐、横井 聡  
権利者：名古屋大学、神戸天然物化学株式会社  
種類：特許  
番号：2016-139308  
出願年：2016年  
国内外の別：国内

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

脳タンパク質と認知症制御

<http://www.protein-dementia.jp>

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：渡辺 宏久

ローマ字氏名：( WATANABE, hirohisa )

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。