

平成 31 年 4 月 22 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07043

研究課題名(和文) 神経難病那須ハコラ病の脳分子病態解明に関する基礎的研究

研究課題名(英文) Elucidation of Molecular Pathogenesis of Nasu-Hakola Disease

研究代表者

佐藤 準一 (Sato, Jun-ichi)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30274591

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：【目的・方法】那須・ハコラ病(NHD)は多発性骨嚢胞と白質脳症による認知症を主徴とする常染色体劣性遺伝疾患で、DAP12、TREM2の機能喪失変異を認める。TREM2-DAP12複合体は脳ではミクログリア(MG)に限局して発現しているが、白質脳症におけるMGの役割は明らかでない。本研究ではNHD脳でMGの活性化状態を解析した。【結果・結論】NHD脳でp22phox、gp91phoxの発現を解析した結果、両者はMG限局的に発現し、コントロールに比較してgp91phoxの発現上昇を認めた。従って白質脳症発症機序としてMGが産生するROSを介するオリゴデンドロサイト(OL)の傷害が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

那須・ハコラ病(NHD)は多発性骨嚢胞と白質脳症による認知症を主徴とする常染色体劣性遺伝疾患で、希少疾患で治療法はない。NHDではDAP12遺伝子またはTREM2遺伝子に変異を認める。これらはミクログリア(MG)特異的に発現し、白質脳症の原因としてミクログリア(MG)の機能障害が考えられる。本研究ではNHD脳でMGの活性化状態を解析した。その結果、gp91phoxの発現上昇を初めて発見した。またTREM2 intron 3 mutation c.482+2T>C変異で、exon 3の含有を促進するU1 small nuclear RNAsのデザインに成功し、NHDの治療に道を開いた。

研究成果の概要(英文)：Nasu-Hakola disease (NHD) is a rare autosomal recessive disorder caused by a loss-of-function mutation of either TREM2 or DAP12, characterized by multiple bone cysts and early-onset dementia due to leukoencephalopathy. TREM2-DAP12 forms a receptor/adaptor complex expressed exclusively on microglia (MG) or osteoclasts. In the present study, we analyze the activation status of MG by immunohistochemistry in NHD brains, and design a therapeutic molecule to inhibit a splicing mutation of TREM2. First, we identified the expression of p22phox and gp91phox. The latter was up-regulated in NHD brains. Second, by analysis on ProtoArray protein microarray with TREM2-V5 probe, we identified cardiolipin as a putative TREM2 ligand. Third, we designed several U1 small nuclear RNAs (snRNAs) that enhance exon 3 inclusion in TREM2 intron 3 mutation c.482+2T>C. In conclusion, oxidative stress caused by MG induces extensive oligodendrocyte (OL) damage.

研究分野：神経病理学

キーワード：那須・ハコラ病 DAP12 TREM2 ミクログリア オリゴデンドロサイト 白質脳症 gp91phox snRNAs

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

1. 研究開始当初の背景

那須・ハコラ病(Nasu-Hakola disease; NHD)は多発性骨嚢胞による病的骨折と白質脳症による若年性認知症を主徴とする常染色体劣性遺伝疾患で、DAP12 遺伝子または TREM2 遺伝子の機能喪失変異を認める。現在まで 20 種類の変異が報告されている(Kuroda et al. Journal of Neurological Science 252: 88-91, 2007)。脳では TREM2(リガンド受容体)-DAP12(アダプター)複合体はミクログリア(microglia; MG)に限局して発現しているが、ヒト脳の TREM2 リガンド(TREM2L)は明らかでない。TREM2 は DAP12 の immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)を介して、下流にシグナルを伝達する。われわれは免疫組織化学的解析により、NHD 脳でもコントロール脳でも MG では TREM2 の構成的発現がみられず、少数の血管内の単球やマクロファージ、一部の神経細胞で発現していることを見出した(Satoh et al. Neuropathology 31(4): 363-375, 2011)。NHD の病巣辺縁部で生存しているオリゴデンドロサイト(oligodendrocytes; OL)では autophagy マーカーLC3 の発現が上昇していることがわかった(Satoh et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 9: 68, 2014)。NHD 脳とコントロール脳では神経細胞、MG とマクロファージで TREM2/DAP12 シグナル伝達系分子 pSyk の発現を認め、神経細胞では NHD 脳における発現が上昇していた。その機序として non-TREM2/DAP12 signaling pathways の関与が示唆された(Satoh et al. Neuropathology 32(2): 149-157, 2012)。また MG で ITAM に拮抗する ITIM シグナルを伝達する CD33 の発現を認めたが、NHD 脳とコントロール脳で発現レベルに差異は見られなかった(Satoh et al. Neuropathology 35(6) 529-537, 2015)。われわれは本邦初の TREM2 c.482+2T>C 変異の症例を報告した(Numasawa et al. European Journal of Neurology 18(9): 1179-1183, 2011)。この症例では intron 3 のスプライスドナーサイトの一塩基置換により、exon 3 がスキップされ、nonfunctional truncated TREM2 proteins が生ずる。脳では neuroinflammatory molecules の発現増加を認めた。これまでのところ NHD 白質脳症における MG の役割は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では白質脳症発症機構を明らかにするため、「NHD では MG が TREM2-DAP12 系を介するネガティブフィードバック機構の欠失により持続的に活性化されて、炎症が慢性化して白質脳症が誘導される」との仮説を考案した。この仮説を検証するために、研究期間 3 年間で(1)NHD 剖検脳で MG の活性化状態を免疫組織化学的に解析し、(2)TREM2L を同定し、(3)TREM2 エキソン 3 スキップ変異 c.482+2T>C の治療分子の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) NHD 脳における活性化依存性マーカー分子の発現。NHD 脳を anti-P2RY12 antibody, anti-p22phox antibody, anti-gp91phox antibody, anti-ABI family member 3 (ABI3) antibody, anti-G protein-coupled receptor 17 (GPR17) antibody, anti-gamma-interferon-inducible lysosomal thiol reductase (GILT) antibody, anti-amyloid-beta (Abeta) antibody, anti-phosphorylated tau (pTau) antibody および隣接切片を anti-Iba1 antibody で染色し、発現量を Image J で定量した。

(2) TREM2-L の同定。Recombinant TREM2-V5 発現系を構築し、プローブを精製した。ProtoArray Human Protein Microarray とプローブを反応させ、洗浄後に蛍光を Gene Pix Microarray Scanner で取り込んだ。

(3) TREM2-DAP12 シグナル伝達系分子ネットワーク解析。遺伝子共発現データベース Coxpresdb(<http://coxpresdb.jp>)を用いて、TREM2 および DAP12(TYROBP)のどちらも共発現する遺伝子 115 個を抽出した。これらの遺伝子に関して、DAVID Bioinformatics Resource 6.8(<https://david.ncifcrf.gov>)を用いて、共通するパスウェイを調べた。

(4) TREM2 intron 3 変異 c.482+2T>C のスプライスアッセイ。NHD(ex2-4)またはコントロール WT(ex2-4)の minigene を構築し、HEK293 細胞に導入した。さらに 5' splice site of TREM2 intron 3 に様々な相補性を持たせた U1 small nuclear RNAs (snRNAs)を導入し、スプライスパターンを RT-PCR で検出した。

4. 研究成果

初めに NHD を次世代シーケンサーの targeted sequencing で網羅的に診断する方法を開発した(Satoh et al. Intractable & Rare Diseases Research 5(4): 269-274, 2016)。つぎに免疫組織化学的解析を行った。NHD 脳の Iba1 陽性 MG は、遊走や突起の伸長を制御している Gi/o 共役型プリン作動性受容体 P2RY12 を高発現していた(Satoh et al. Clinical and Experimental Neuroimmunology

7(4) 366-368, 2016)。NHD 脳で reactive oxygen species (ROS)産生に關与する NADPH oxidase catalytic subunits p22phox, gp91phox の発現を解析した結果、両者は MG 限局的に発現し、コントロール脳に比較して gp91phox の発現上昇を認めた(Satoh et al. Intractable & Rare Diseases Research 5(4): 275-279, 2016)。AD のリスクバリエーション p.Ser209Phe が報告されている ABI3 はコントロール脳、AD 脳、NHD 脳で MG 限局的に発現し、発現量に差異は見られなかった(Satoh et al. Intractable & Rare Diseases Research 6(4): 262-268, 2017)。OL 分化誘導因子 GPR17 はコントロール脳と NHD 脳で premyelinating OL 限局的に発現し、発現差異は認めなかった(Satoh et al. Intractable & Rare Diseases Research 6(1): 50-54, 2017)。TREM2 の欠損は AD モデルマウス脳では Abeta の蓄積を促進する。しかしながら TREM2-DAP12 シグナリングが欠損した NHD 脳では、Abeta と pTau の蓄積はわずかであった(Satoh et al. Intractable & Rare Diseases Research 7(1): 32-36, 2018)。また GILT は MG 限局的に発現し、AD 脳で発現上昇を認めた(Satoh et al. Intractable & Rare Diseases Research 7(4): 251-2257, 2018)。ProtoArray Human Protein Microarray を TREM2-V5 と反応させ、TREM2 結合分子(TREM2-L 候補)として cardiolipin を同定した。Coxpresdb を解析し、TREM2 および DAP12 のどちらとも共発現する 115 遺伝子を同定したところ、Osteoclast differentiation と関連性が高いことが分かった(Bonferroni $p = 5.27E-08$)。TREM2 intron 3 変異 c.482+2T>C における exon 3 のスキッピングを矯正する modified snRNAs をデザインすることに成功した(Yanaizu et al. Scientific Reports 8: 6937 2018)。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

1. Satoh J, Yanaizu M, Tosaki Y, Sakai K, Kino Y. Targeted sequencing approach to identify genetic mutations in Nasu-Hakola disease. Intractable & Rare Diseases Research 査読有 5(4): 269-274, 2016. DOI: 10.5582/irdr.2016.01064
2. Satoh J, Kino Y, Yanaizu M, Tosaki Y, Sakai K, Ishida T, Saito Y. Expression of gp91phox and p22phox, catalytic subunits of NADPH oxidase, on microglia in Nasu-Hakola disease brains. Intractable & Rare Diseases Research 査読有 5(4): 275-279, 2016. DOI: 10.5582/irdr.2016.01086
3. Satoh J, Takitani M, Miyoshi J, Kino Y. RNA-Seq data analysis identifies the comprehensive profile of *in vivo* interferon-beta-stimulated genes in multiple sclerosis. Clinical and Experimental Neuroimmunology 査読有 7(1): 39-51, 2016. DOI: 10.1111/cen3.12268
4. Satoh J, Takitani M, Miyoshi J, Kino Y. RNA-Seq data mining approach identifies opalin as a reliable marker for myelinating oligodendrocytes. Clinical and Experimental Neuroimmunology 査読有 7(1): 66-68, 2016. DOI: 10.1111/cen3.12240
5. Satoh J, Tosaki Y, Sakai K, Yanaizu M, Kino Y. P2Y₁₂ expression on microglia in the human brain. Clinical and Experimental Neuroimmunology 査読有 7(4): 366-368, 2016. DOI: 10.1111/cen3.12320
6. Satoh J, Kino Y, Asahina N, Takitani M, Miyoshi J, Ishida T, Saito Y. TMEM119 marks a subset of microglia in the human brain. Neuropathology 査読有 36(1): 39-49, 2016. DOI: 10.1111/neup.12235
7. 佐藤準一. 那須・ハコラ病の脳分子病態. BRAIN AND NERVE 神経研究の進歩 査読無 68(5): 543-550, 2016. DOI: 10.11477/mf.1416200435
8. 佐藤準一. 指定難病最前線. 那須・ハコラ病の病態と診断基準. 新薬と臨床 査読無 65(7): 76-81, 2016.
9. Satoh J, Kino Y, Yanaizu M, Tosaki Y, Sakai K, Ishida T, Saito Y. Expression of GPR17, a regulator of oligodendrocyte differentiation and maturation, in Nasu-Hakola disease brains. Intractable & Rare Diseases Research 査読有 6(1): 50-54, 2017. DOI: 10.5582/irdr.2016.01097
10. Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyama E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N, Satoh J, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagishita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda S. Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease: lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. Brain Pathology 査読有 27(6): 748-769, 2017. DOI: 10.1111/bpa.12443

11. [Satoh J](#), [Tosaki Y](#), [Sakai K](#), [Yanaizu M](#), [Kino Y](#). RNA sequencing data analysis identifies a difference in gene expression profile between microglia and astrocytes after lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 査読有 8(1): 60-62, 2017. DOI: 10.1111/cen3.12351
12. [Satoh J](#), [Kino Y](#), [Yanaizu M](#), [Tosaki Y](#), [Sakai K](#), [Ishida T](#), [Saito Y](#). Microglia express ABI3 in the brains of Alzheimer's disease and Nasu-Hakola disease. *Intractable & Rare Diseases Research* 査読有 6(4): 262-268, 2017. DOI: 10.5582/irdr.2017.01073
13. [Satoh J](#), [Kino Y](#), [Yanaizu M](#), [Saito Y](#). Alzheimer's disease pathology in Nasu-Hakola disease brains. *Intractable & Rare Diseases Research* 査読有 7(1): 32-36, 2018. DOI: 10.5582/irdr.2017.01088
14. [Satoh J](#). Gene expression profiles of M1 and M2 microglia characterized by comparative analysis of public datasets. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 査読有 9(2): 124-138, 2018. DOI: 10.1111/cen3.12426
15. [Yanaizu M](#), [Sakai K](#), [Tosaki Y](#), [Kino Y](#), [Satoh J](#). Small nuclear RNA-mediated modulation of splicing reveals a therapeutic strategy for a TREM2 mutation and its post-transcriptional regulation. *Scientific Reports* 査読有 8: 6937 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-25204-2
16. [Higaki S](#), [Muramatsu M](#), [Matsuda A](#), [Matumoto K](#), [Satoh J](#), [Michikawa M](#), [Niida S](#). Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models. *PLOS One* 査読有 13(5): e0196929 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0196929
17. [佐藤準一](#). Nasu-Hakola 病の遺伝子異常と分子病態. *神経内科* 査読無 89(1): 83-90, 2018.
18. [Satoh J](#), [Kino Y](#), [Yanaizu M](#), [Ishida T](#), [Saito Y](#). Microglia express gamma-interferon-inducible lysosomal thiol reductase in the brains of Alzheimer's disease and Nasu-Hakola disease. *Intractable & Rare Diseases Research* 査読有 7(4): 251-2257, 2018. DOI: 10.5582/irdr.2018.01119.

〔学会発表〕（計 40 件）

1. [Satoh J](#), [Kino Y](#), [Niida S](#). MicroRNA-Seq data analysis pipeline identifies blood biomarkers for Alzheimer's disease. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016.
2. 小柳清光、木下通亨、鈴木絵美、井上輝彦、中原亜沙、新井信隆、[佐藤準一](#)、青木直哉、陣内研二、矢澤生、新井公人、石原健司、河村満. 腫大軸索を伴う優性遺伝性は白質脳症 (HDLs) と那須-ハコラ病の病理学的ステージとミクログリアの変化. 第 57 回日本神経病理学会総会. 弘前, 2016.
3. [Kino Y](#), [Taktani M](#), [Satoh J](#). Identification of proteins sequestered by dipeptide repeat aggregates associated with ALS/FTD. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Yokohama, 2016.
4. 茅野光範、檜垣さゆり、[佐藤準一](#)、松本健治、滝川修、新飯田俊平. 共発現解析による軽度認知障害の血漿 microRNA マーカーの検出. 産学連携ワークショップ「統計科学の新展開と産業界・社会への応用」. 金沢, 2016.
5. [佐藤準一](#)、[酒井健治](#)、[戸崎陽平](#)、[柳津茂慧](#)、[紀嘉浩](#). RNA-Seq データ解析による MS in vivo IFN β -stimulated genes のプロフィール. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2016.9.29.
6. [佐藤準一](#). SPMS の periplaque 病巣形成における HIF1- α の役割. 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金多発性硬化症に対する新規免疫修飾薬の実用化に関する研究班班会議. 東京, 2016.
7. 三好潤子、山本洋司、滝谷美香、[紀嘉浩](#)、[佐藤準一](#). C9orf72 結合タンパク質 Smcr8 の機能の解析. 日本薬学会第 137 年会. 仙台, 2017.
8. 滝谷美香、三好潤子、[紀嘉浩](#)、[佐藤準一](#). 筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉型認知症と関連するジペプチドリピート凝集体の解析. 日本薬学会第 137 年会. 仙台, 2017.
9. [柳津茂慧](#)、[酒井健治](#)、[戸崎陽平](#)、[紀嘉浩](#)、[佐藤準一](#). 那須ハコラ病スプライス部位変異に対する新規治療アダプター分子の開発. 日本薬学会第 137 年会. 仙台, 2017.
10. [戸崎陽平](#)、[酒井健治](#)、[柳津茂慧](#)、[成田由希美](#)、[紀嘉浩](#)、[佐藤準一](#). 培養細胞における TREM2-DAP12 相互作用検出系の構築. 日本薬学会第 137 年会. 仙台, 2017.
11. [酒井健治](#)、[戸崎陽平](#)、[柳津茂慧](#)、[木村美咲](#)、[紀嘉浩](#)、[佐藤準一](#). FUS/TLS による Ptk2b 選択的スプライシング制御機構の解析. 日本薬学会第 137 年会. 仙台, 2017.
12. [紀嘉浩](#)、[柳津茂慧](#)、[佐藤準一](#). 那須ハコラ病の原因となる TREM2 スプライス部位変異に対する治療分子. 第 40 回日本神経科学大会. 幕張, 2017.
13. [紀嘉浩](#)、[正木泰行](#)、[滝谷美香](#)、[佐藤準一](#). 蛍光性アダプターを用いた神経疾患関連リピート RNA の可視化. 第 40 回日本分子生物学会年会. 神戸, 2017.
14. [Oyanagi K](#), [Kinoshita M](#), [Nakahara A](#), [Satoh J](#), [Aoki N](#), [Jinnai K](#), [Yazawa I](#), [Arai K](#), [Ishihara K](#),

- Kawamura M, Arai N, Hasegawa K, Yagishita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda S. Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease. Lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. XXIIIrd World Congress of Neurology. Kiyoto, 2017.9.17.
15. 柳津茂慧、酒井健治、戸崎陽平、紀嘉浩、佐藤準一. 改変型 U1snRNA をもちいた TREM2 那須ハコラ病関連スプライシング異常の矯正. 第 40 回日本分子生物学会年会. 神戸, 2017.
 16. 石田ひかり、戸崎陽平、紀嘉浩、佐藤準一. アミロイド beta の産生・凝集を評価するための培養細胞実験系の樹立. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 17. 正木泰行、紀嘉浩、滝谷美香、佐藤準一. 蛍光アプタマー dBroccoli を用いた GGGGCC リピート RNA の可視化. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 18. 大槻絢彩、戸崎陽平、柳津茂慧、紀嘉浩、佐藤準一. CRISPR/CAS9 による那須ハコラ病 DNA 変異修復を目指したレポーター細胞系の検討. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 19. 石野友基、三好潤子、紀嘉浩、佐藤準一. RNAi ベクターによる複数遺伝子の同時ノックダウン. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 20. 柳津茂慧、酒井健治、戸崎陽平、紀嘉浩、佐藤準一. 那須ハコラ病に関連した TREM2 スプライシングの矯正. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 21. 谷津元気、紀嘉浩、佐々木寛朗、木下薫、佐藤準一、小山清隆. ウツロベニハナイグチの BACE1 阻害活性物質の探索. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 22. 秋庭愛、木下薫、紀嘉浩、佐藤準一、小山清隆. ヌメリアイタケ (*Albatrellus yaudae*) CHCl₃ ext. からの A β 凝集抑制活性物質の探索. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 23. 木村真也、安部隆蔵、Sirimangkalakitti NATCHANUN, 紀嘉浩、佐藤準一、齋藤直樹. 新規アルツハイマー病治療薬の創製: スチルベン誘導体の合成と構造活性相関. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 24. Natchanum SIRIMANGKALAKITTI, 中井啓陽、山崎未来、紀嘉浩、佐藤準一、齋藤直樹. 生物活性イソキノリン抗生物質を基軸とする新規認知症改善薬の創出. 日本薬学会第 138 年会. 金沢, 2018.
 25. 安部隆蔵、木村真也、Natchanum Sirimangkalakitti, 紀嘉浩、佐藤準一、Veena Nukoolkarm, 齋藤直樹. 新規アルツハイマー病治療薬の創製: スチルベン誘導体の合成と構造活性相関. 第 22 回天然薬物の開発と応用シンポジウム. 熊本, 2018.
 26. 紀嘉浩、柳津茂慧、酒井健治、戸崎陽平、佐藤準一. TREM2 選択的スプライシングと那須ハコラ病関連変異によるその異常. 第 41 回日本神経科学大会. 神戸, 2018.
 27. 紀嘉浩、河合美南、正木泰行、佐藤準一. TREM2 選択的スプライシングと那須ハコラ病関連変異によるその異常. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 2018.
 28. 石倉彩香、荒幡一博、紀嘉浩、木下薫、佐藤準一、小山清隆. カラストケ (*Polyzellus multiplex*) MetOH エキスからの A β 凝集抑制活性物質の探索. 日本生薬学会第 65 年会. 広島, 2018.
 29. 谷津元気、紀嘉浩、佐々木寛朗、高取和彦、木下薫、佐藤準一、小山清隆. ウツロベニハナイグチ (*Boletinus asiaticus*) の新規メルテルペノイドの BACE1 阻害活性. 日本生薬学会第 65 年会. 広島, 2018.
 30. 秋庭愛、木下薫、紀嘉浩、佐藤準一、小山清隆. ヌメリアイタケ (*Albatrellus yaudae*) CHCl₃ ext. からの A β 凝集抑制活性物質の探索. 日本生薬学会第 65 年会. 広島, 2018.
 31. Satoh J, Kino Y, Ishida T, Saito Y. Expression of GPR17, a negative regulator of oligodendrocyte differentiation and maturation, in Nasu-Hakola disease brains. World Congress of Neuropathology, WCN2018. Tokyo, Japan, 2018.9.25.
 32. Oyanagi K, Kinoshita M, Satoh J, Ishihara K, Hasegawa K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda S-I. Dynamic changes in microglia along with progression of lesion stages in ALSP and Nasu-Hakola disease. World Congress of Neuropathology, WCN2018. Tokyo, Japan, 2018.9.25.
 33. 河合美南、滝谷美香、紀嘉浩、佐藤準一. GA ジペプチドリピート凝集体と共同在するタンパク質の性状解析. 日本薬学会第 139 年会. 幕張, 2019.
 34. 本多由佳、柳津茂慧、石野友基、紀嘉浩、佐藤準一. アルツハイマー病リスク因子 CD33 のスプライシング制御因子の同定. 日本薬学会第 139 年会. 幕張, 2019.
 35. 安部隆蔵、木村真也、Natchanum Sirimangkalakitti, 紀嘉浩、佐藤準一、Veena Nukoolkarm, 齋藤直樹. 新規アルツハイマー病治療薬の創製: スチルベン誘導体の合成と構造活性相関. 日本薬学会第 139 年会. 幕張, 2019.
 36. 紀嘉浩、Natchanum Sirimangkalakitti, 石田ひかり、木下薫、齋藤直樹、小山清隆、佐藤準一. 培養細胞における BACE1 阻害剤アッセイ系の樹立. 日本薬学会第 139 年会. 幕張, 2019.
 37. 川口誠、紀嘉浩、佐藤準一. ダイレクトプログラミングによる疾患モデル細胞系の樹立. 日本薬学会第 139 年会. 幕張, 2019.

38. 谷津元気、紀嘉浩、佐々木寛朗、高取和彦、木下薫、佐藤準一、小山清隆. ヌメリイグチ科担子菌類の産生する BACE1 阻害活性物質の探索. 日本薬学会第 139 年会. 幕張, 2019.
39. 足立遥香、佐藤準一、紀嘉浩、柳津茂慧. TREM2 の 5'非翻訳領域によるタンパク質発現への影響. 日本薬学会第 139 年会. 幕張, 2019.
40. 柳津茂慧、紀嘉浩、佐藤準一. アルツハイマー病関連遺伝子 TREM2 の RNA 制御因子. 日本薬学会第 139 年会. 幕張, 2019.

〔図書〕（計 3 件）

1. 佐藤準一. 多発性硬化症における個別化医療は可能か. In アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 免疫性神経疾患. 病態と治療のすべて, 吉良潤一・辻省次編. 中山書店, 東京, pp. 514-524, 2016.
2. 新飯田俊平、佐藤準一. microRNA 研究と認知症. バイオインフォマティカルアプローチ. In miRNA の最新知識. 基礎領域から診断・治療応用まで, 落合孝広編. 医薬ジャーナル社, 東京, pp. 49-56, 2017.
3. Kino Y, Satoh J, Ishiura S. Molecular mechanisms of myotonic dystrophy: RNA-mediated pathogenesis and RNA-binding proteins. In Myotonic Dystrophy. Disease Mechanism, Current Management and Therapeutic Development, p19-43, eds by Takahashi MP, Matsumura T, Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2018.

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

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 https://www.my-pharm.ac.jp/education/kdb/lab/labo_29.html
<https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~satoj/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：紀嘉浩

ローマ字氏名： Yoshihiro Kino

所属研究機関名：明治薬科大学

部局名：薬学部 バイオインフォマティクス

職名： 准教授

研究者番号（8 桁）：80415140

(2)研究協力者

研究協力者氏名：柳津茂慧

ローマ字氏名： Motoaki Yanaizu

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。