

設置の背景・概要 等

2013年末の久山町研究から認知症患者数は予想をはるかに上回るスピードで増加し、現在本邦に550万人、その前段階である軽度認知機能障害患者も400万人となっており、超高齢化社会の日本では最重要課題の一つである。

認知症の約2/3がアルツハイマー病(AD)、血管障害性認知症、パーキンソン病関連認知症であるが、その病像は明らかではない。本講座では特に認知症およびパーキンソン病の病態解明を目的とし、タウ蛋白ターゲットの薬剤開発、認知症の遺伝子解析、iPS細胞による中脳形成を行う。

臨床研究では認知症の予防に焦点をあてる。軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）は、認知機能は低下し年齢に比した正常領域にないが、日常生活では認知症の診断基準をみたす機能障害を見せない境界の状態である。。またMCIはその10～15%がアルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease: AD）に進行するが、16～41%はリバーターであることが知られている。ADを発症すると進行を止めることはできないが、MCIの段階では有酸素運動、禁煙、飲酒制限、社会活動の活発化、糖尿病、高血圧の管理など様々な予防的介入が、進行阻止に効果あることが示されており、より早期段階での予防介入研究が活発になっている。本講座では様々な運動や脳トレーニングを試み、心理検査と画像の両方から評価し、より、簡便で効果的な予防法の確立を目指す。臨床遺伝子解析はPD関連遺伝子及び認知症関連遺伝子を網羅するためにIon AmpliSeqカスタムパネルを設計し、次世代シーケンサーIon Torrentシステムを用いる。

PDの病態解析はヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）を用いる。iPS細胞由来の神経細胞は、再生医療への応用が大きく期待されており、新たな難治性神経変性疾患の治療法開発に向け、iPS細胞から神経細胞へ分化させる効率的な方法の開発が進められている。ニューロスフェア（NS）ベース培養系の神経細胞分化誘導法は、小分子化合物処理により、ヒトiPSC由来神経前駆細胞の領域特異性を制御することが可能であると報告されており、既にパーキンソン病の病態解析にも用いている。将来的なGMP化を念頭に置き、フィーダーフリー培養系iPS細胞培養が必要である為、フィーダーフリー培養系iPS細胞（FF-iPS細胞）にNSベース神経細胞分化誘導法を用い、神経細胞分化誘導法の最適化を目的とする。

区分	番号	学位論文	全著者名、論文名、掲載誌名、掲載年；巻（号）：ページ番号	国際共同
英文原著	1		Takanashi M, Funayama M, Matsuura E, Yoshino H, Li Y, Tsuyama S, Takashima H, Nishioka K, Hattori N. Isolated nigral degeneration without pathological protein aggregation in autopsied brains with LRRK2 p.R1441H homozygous and heterozygous mutations. Acta Neuropathol Commun. 2018;6(1):105.	
英文原著	2		Kono Y, Nishioka K, Li Y, Komatuzaki Y, Ito Y, Yoshino H, Tanaka R, Iguchi Y, Hattori N. Heterozygous HTRA1 mutations with mimicking symptoms of CARASIL in two families. Clin Neurol Neurosurg. 2018;172:174-176.	

英文原著	3	Yoshino H, Nishioka K, Li Y, Oji Y, Oyama G, Hatano T, Machida Y, Shimo Y, Hayashida A, Ikeda A, Mogushi K, Shibagaki Y, Hosaka A, Iwanaga H, Fujitake J, Ohi T, Miyazaki D, Sekijima Y, Oki M, Kusaka H, Fujimoto KI, Ugawa Y, Funayama M, Hattori N. GCH1 mutations in dopa-responsive dystonia and Parkinson's disease. J Neurol. 2018;265(8):1860-1870.	
英文原著	4	Takehige H, Nakayama S, Nishioka K, Li Y, Motoi Y, Hattori N. Marked Reduction in the Striatal Dopamine Transporter Uptake During the Early Stage of Motor Symptoms in Patients with the MAPT N279K Mutation. Intern Med. 2018;57(20):3015-3019.	
英文原著	5	Andica C, Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, Saito A, Nakazawa M, Ueda R, Motoi Y, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Kumamaru KK, Hattori N, Aoki S. Neurite orientation dispersion and density imaging of the nigrostriatal pathway in Parkinson's disease: Retrograde degeneration observed by tract-profile analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2018;51:55-60.	
英文原著	6	Mikasa M, Kanai K, Li Y, Yoshino H, Mogushi K, Hayashida A, Ikeda A, Kawajiri S, Okuma Y, Kashihara K, Sato T, Kondo H, Funayama M, Nishioka K, Hattori N. COQ2 variants in Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Neural Transm (Vienna). 2018;125(6):937-944.	
英文原著	7	Conedera SA, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Nishioka K, Hattori N. Genetic analysis of TMEM230 in Japanese patients with familial Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Mar;48:107-108.	
英文原著	8	Qian Ren, Min Ma, Jun Yang, Risa Nonaka, Akihiro Yamaguchi, Kei-ichi Ishikawa, Kenta Kobayashi, Shigeo Murayama, Sung Hee Hwang, Shinji Saiki, Wado Akamatsu, Nobutaka Hattori, Bruce D. Hammock, and Kenji Hashimoto., Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America., 2018, 115(25) E5815-E5823	
英文原著	9	Norihiko Furuya, Soichiro Kakuta, Katsuhiko Sumiyoshi, Maya Ando, Risa Nonaka, Ayami Suzuki, Saiko Kazuno, Shinji Saiki, Nobutaka Hattori., NDP52 interacts with mitochondrial RNA poly(A) polymerase to promote mitophagy., EMBO reports., 2018, 19, e46363	
英文原著	10	Akiba C, Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Motoi Y, Kawamura K, Adachi S, Kondo A, Sugano H, Tokuda T, Irie K, Arai H. Change of Amyloid- β 1-42 Toxic Conformer Ratio After Cerebrospinal Fluid Diversion Predicts Long-Term Cognitive Outcome in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. J Alz Dis 63 (2018) 989-1002	
区分	番号	発表者名、発表タイトル(題目・演題・課題等)、学会名、場所、発表年月日等	国際共同
国際学会発表	1	Elahi M, Motoi Y, Hattori N. Tau pathology, Type 2 Diabetes, and Serum/glucocorticoid Regulation Kinase 1 (SGK1) in Tauopathy Model Mice Society of Neuroscience November 3-7 2018 San Diego	
国際学会発表	2	Shimonaka S, Matsumoto S, Motoi Y, Hattori N. The Identification of the Tau C-terminal Sequences Involved in Aggregates Formation. Society of Neuroscience November 3-7 2018 San Diego	
区分	番号	発表者名、発表タイトル(題目・演題・課題等)、学会名、場所、発表年月日等	国際共同
国内学会発表	1	下中翔太郎、松本信英、本井ゆみ子、服部信孝 TauのC末端領域における凝集責任配列の同定とその性質の解析 第37回 日本認知症学会学術集会 札幌 2018年11月14日～16日 札幌	
国内学会発表	2	林 徹生、下中翔太郎、モンタシル・エラヒ、本井ゆみ子、服部信孝 タウ蛋白伝播モデルマウスにおける行動および組織学的解析 第37回 日本認知症学会学術集会 札幌 2018年11月14日～16日 札幌	
国内学会発表	3	久保田学、島田斉、高畑圭輔、互健二、関千江、佐野康徳、山本保天、高堂裕平、篠遠仁、本井ゆみ子、鈴木寿臣、女屋光基、河村和紀、張明栄、須原哲也、樋口真人 前頭側頭葉変性症における脳内タウ蓄積および代謝型グルタミン酸受容体5型の変化に関するPET研究 第48回日本神経精神薬理学会 2018年11月14日～16日札幌	
国内学会発表	4	横田 淳一1,2,3, 霜田 里絵2,3, 本井 ゆみ子2 Transitory alternating saccades を認めた進行性核上性麻痺(FTD型) 3症例 第59回日本神経学会総会2018年5月23日～26日札幌	

国内学会発表	5	野中里紗、石川景一、志賀孝宏、城崇之、中村亮太、大山彦光、齊木臣二、岡野栄之、服部信孝、赤松和土 フィーダーフリー培養系iPS細胞を用いた中脳特異ドーパミン作動性神経の分化誘導法の検討、第17回日本再生医療学会総会、神奈川、2018年3月21日-23日	
国内学会発表	6	野中里紗、石川景一、志賀孝宏、城崇之、中村亮太、大山彦光、齊木臣二、岡野栄之、服部信孝、赤松和土 Differentiation of highly-enriched midbrain specific dopaminergic neurons from human induced pluripotent stem cells (iPSCs) on feeder-free culture system.、第41回日本神経科学大会、兵庫、2018年7月26-29	
国内学会発表	7	野中 里紗、家崎 貴史、佐々木 隆子、平澤（有川） 恵理 The role of extracellular matrix, perlecan in aortic endothelial function.、第42回日本分子生物学会、神奈川、2018年11月28-30	
区分	番号	発表者名、演題、学会名、場所、発表年月日等	国際共同
特別講演・招待講演	1	本井ゆみ子 レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病 教育講演 第37回 日本認知症学会学術集会 札幌 2018年10月12日～14日	