

バイオバンクに提供された検体のオミックス解析情報のデータベース化と
インフォマティクスによる疾患関連分子の同定に関する研究 (26-29)

主任研究者 新飯田俊平

国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター長

研究要旨

近年の医学・医療研究においてヒト生体分子の網羅的解析(オミックス)情報のデータベース(DB)は必要不可欠な研究基盤であり、これらのデータはオープンサイエンスの概念を通して共有される(Data sharing)。国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター(MGC)では、センター内保管されている種々のオミックス情報とそれに付随する診療情報等の共有化を図ることを目的にIn-house DBの開発を進めている。DBに格納予定のデータは、MGCが保有する脊柱管狭窄症の黄色靭帯およびアルツハイマー病(AD)の脳脊髄液・血液のオミックス情報と臨床情報で、まずセンター内で共有可能にするデータストレージ(DS)を構築した。研究2年目からは認知症の腸内細菌叢のメタゲノム情報の格納を開始した。特に本研究開発では、センター内の研究者がオミックス情報に直接アクセスできるユーザーインターフェイスを作成して、情報の利活用ができる仕組みを構築した。一方、これらのデータを実際に活用し、脊柱管狭窄症の病態関連分子、ADのバイオマーカー候補分子を同定した。加えて、上記活用研究で同定された分子を検出するデバイス開発研究、並びに公共DBに格納されているAD脳のオミックス情報を活用した病態関連分子の同定を行った。

主任研究者

新飯田 俊平 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長

分担研究者

渡辺 浩 NCGG メディカルゲノムセンター (室長)

茅野 光範 帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター (講師)

浦上 克哉 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座 (教授) (平成 26・27 年度のみ)

佐治 直樹 NCGG 病院 もの忘れセンター (副センター長) (平成 27・28 年度)

佐藤 準一 明治薬科大学生命創薬科学科 (教授) (平成 26 年度のみ)

滝川 修 NCGG 治験・臨床研究推進センター (部長) (平成 26 年度のみ)

澤田 和明 豊橋技術大学電気・電子情報工学系 (教授) (平成 26 年度のみ)

増井 徹 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター (教授) (平成 26 年度のみ)

荒井 秀典 NCGG 病院 (副院長) (平成 26 年度のみ)

研究協力者

檜垣小百合 NCGG メディカルゲノムセンター 臨床ゲノム情報管理室 (研究員)

研究期間：平成26年4月1日～平成29年3月31日

A. 研究目的

近年の医学・医療研究において生体分子のオミックス情報のデータベース(DB)は必要不可欠な研究基盤である。種々のデータはオープンサイエンスの概念を通して共有化(Data sharing)され、研究の合理化も進んでいる。NCGG に設置された MGC は老年医学研究に資する有益な施設として機能するために、生体試料を分譲するバイオバンクに加え、生体試料と紐づけられるゲノム情報をはじめとした各種オミックス情報および診療情報を可能な範囲で収集・保存・管理し、二次利用可能な仕組みの構築を進めている。本開発研究では、①脊柱管狭窄症と AD のオミックス情報のほか、認知症患者腸内フローラ解析情報を収集・管理する DS 開発とシェアデータを閲覧・活用可能な DB 開発を行った。また、実際に格納したオミックス情報を活用し、②脊柱管狭窄症の病態関連分子探索および AD のバイオマーカー探索を行った。さらに、③同定されたマーカー分子を簡便に検出するデバイスのプロトタイプの開発研究、既存の公開 DB にある AD 脳のおミックス情報を活用した AD の脳内 miRNA ネットワーク解析等を実施した。

B. 研究方法

①データ共有のためのオミックス DB 構築

DS に格納する情報 (データ) として、過去に解析されたバイオバンク試料のおミックス情報 (エピゲノム情報・トランスクリプトーム情報・プロテオミックス情報・メタボロミックス情報) とそれらに付随する臨床情報を用いた。研究2年目からはバイオバンク保存の認知症便検体の用いた腸内細菌叢のメタゲノム解析情報を収集した。各種解析情報を保存するストレージハードディスク (LHR-8BRHEU, Logitec) を取得し、バイオバンク棟内に設置した。一つの検体が複数の解析情報を有する場合は、それぞれがバイオバンク ID で紐付けられる方法を検討した。

格納データのうち、AD 患者脳脊髄液 (CSF) の miRNA 情報、プロテオーム情報、メタボローム情報および血漿 miRNA 情報をセンター内で共有可能にするため、用意した DB 専用の PC (LM-iHS301E) にウェブアプリケーション開発用に特化したソフトウェアパッケージ XAMPP をインストールし、PC から簡便にデータにアクセスできるインターフェイスをデザインした。これらの作業は情報系ベンダーと共同で開発を行った。

②DS に格納したデータを用いた研究

アルツハイマー病および軽度認知障害 (MCI) のオミックス情報の活用研究では、CSF のプロテオーム情報、血漿のトランスクリプトーム情報・メタボローム情報、腰部脊柱管狭窄症ではトラン

スクリプトーム情報を用いた(トランスクリプトーム情報はいずれも microRNA(以下 miRNA)情報)。AD の対照は CSF では正常圧水頭症 (iNPH) CSF、血漿は認知機能正常者のものが用いられた。腰部脊柱管狭窄症の対照は腰部ヘルニアの黄色靭帯が用いられた。いずれのデータセットにおいても、対照群と症例群についてウェルチの t 検定 ($p < 0.05$ をカットオフ)を行った。また腰部脊柱管狭窄症では、年齢や靭帯の肥大スコア (LSAR) と関連する miRNA を抽出するために、GeneSpring ソフトウェアを用いて、年齢や LSAR と各 miRNA のスピアマンの順位相関係数を求めた。解析で検出された miRNA の標的遺伝子解析では TargetScan ソフトウェアを、パスウェイ解析では Ingenuity Pathway Analysis (IPA, QIAGEN) ソフトウェアを用いて解析を行った。

③その他の関連研究

上記②の解析で得られた分子の検出デバイス開発では、検出分子として miRNA を選択した。標的 miRNA と相補的配列の DNA を磁性ビーズに固定し、ビーズ上の DNA と miRNA の結合により生じる DNA-RNA 複合体の微小な電荷の変化を、デバイス中のセンシングエリア表面上の電位変化として捉える方法を考案した。既存の公開 DB の情報を活用研究では、NCBI の DB の一つである Gene Expression Omnibus (GEO) に登録されている 6 症例の早期 AD の剖検脳前頭前皮質 (prefrontal cortex, PFC) の miRNA データセットを用い、公開ソフトウェア Diana MiRPath を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

臨床試料の使用に当たっては、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実施した。試料は、提供者本人の自由な意思 (インフォームドコンセント) によって提供されるもので、個人情報 は 厳重に保護されるため、倫理的問題は生じないと考えられた。本研究は多施設共同研究であり、各研究協力機関・施設においても当該研究計画が倫理委員会等の承認された上で実施された。検体試料の移送は、当該施設間で MTA (Material Transfer Agreement) を交わし、試料管理の責任の所在を明確化した上で行った。

C. 研究結果

①データ共有のためのオミックス DB 構築

AD の CSF・血漿のオミックス情報の DB 仕様として、1) 臨床情報表示・検索機能、2) T 検定計算機能、3) データダウンロード機能、4) 外部パスウェイエンリッチ解析用のパスデータ生成機能、5) ユーザ管理機能、6) データエクスポート機能を搭載させた。臨床情報を基準に、ユーザが任意に選択した症例を 2 グループに分け、症例に紐づくオミックス情報に対してウェルチの T 検定を可能にした。年齢や性別だけでなく、APOE 遺伝子型や MMSE スコア、髄液バイオマーカー比といった幅広い臨床情報をもとにソートやフィルタリングをしながら疾患群と対照群を設定できるようにした。システムへのアクセスは、所内イントラネット利用環境にあればどの端末からでも可能とした。今後脊柱管狭窄症についても利用可能にする。認知症患者腸内フローラのメタゲ

ノム解析情報の収集については、同意者 183 人のうち解析に適応したのは 128 人分であった。解析データの整理が終わり次第 DS に格納する予定である。

②DS に格納したデータを用いた研究

AD 患者の CSF プロテーム情報の解析から AD 特異的タンパク質は同定されなかったが、PTPRQ というタンパク質が iNPH で AD 患者より有意に上昇していることが示された。このタンパク質の高値の患者群は、シャント術の効果が低いことが示され、PTPRQ はシャント術適用除外を鑑別するときの有用なマーカーになる可能性が示唆された。また生物学的解析から PTPRQ はクモ膜顆粒の絨毛、脈絡叢の絨毛に偏在することが示された (*Mol Med Rep*, in press)。AD 患者血漿の miRNA 解析からは、MCI/AD を判別するバイオマーカー候補を抽出し公表した (*Biomark Res*, 2017)。またメタボロミクス情報の解析からは、5 つの MCI マーカーと 6 つの AD マーカー代謝物が検出された。これらのマーカーを組み合わせると、MIC を AUC=0.923 で、AD を AUC=0.917 で識別可能であった。一方、脊柱管狭窄症のプロテーム情報、ランスクリプトーム情報の解析から靭帯の肥厚を誘発する病態因子の可能性のある分子を特定した (*Exp Anim*, 2016, *Spine Surg Relat Res*, in press)。また、脊柱管狭窄症黄色靭帯の網羅的 miRNA 情報の相関解析から年齢と関連する 5 つの miRNA が同定された。

③その他の関連研究

miRNA の検出デバイス開発では、目的 miRNA の相補的配列の DAN 結合磁性ビーズと半導体デバイスを使用し、miRNA 検出性能を評価した結果、miRNA 結合ビーズ量に応じて電位が変化し、最大 20mV 程度の出力が生じることを確認できた。また電気泳動により DNA-miRNA 複合体が形成されることを確認できた。この方法を利用し、簡便な miRNA 検出デバイスのプロトタイプを作製した。公共 DB にあるヒト脳 PFC の miRNA プロファイリング情報を解析し、AD の早期と進行期を比較して fold change > 3 を満たす 49 の miRNA を抽出した。これらの標的遺伝子ネットワーク解析を行った結果、進行期の AD では、神経細胞の生存分化を制御している PI3K-Akt 及び MAPK などのシグナル伝達系遺伝子の発現低下および神経突起伸長系ならびにユビキチンタンパク分解系遺伝子の発現上昇が示された。

D. 考察と E. 結論

生体試料の網羅的な解析情報は、近年共有化する傾向にある。解析精度が向上したこと、解析費用が高額なことに依ると推察される。筆者らも同じ解析を個々に実施することは合理的でないと考えきた。当研究班が研究期間の 3 年間に取り組んだ主課題(課題①)は、研究室に放置される可能性の高い貴重なオミックス情報の一元管理 (DS 化) と二次活用できる DB の構築である。今回、センター内という制限はあるが、研究者間で共有・二次利用できる DB のプロトタイプが出来上がった点は有意義と考える。実際、研究所所属の研究者が脊柱管狭窄症のデータを用いた病態関連分子の同定を成果として公表するに至っており、データの二次活用の

需要はあると推察される。問題点は、この DB 周知とアクセス方法の簡素化にあると思われる。国内ではバイオバンク整備が進んできたが、その活用は未だ限定的で、利活用が進まない現状と類似する。今後は残るオミックスデータと、当研究班が実施した認知症腸内細菌叢のメタゲノム解析情報を DB に格納して活用の幅を広げたいと考えている。

一方、データ活用研究(課題②)では、格納データを材料として数理的な解析から導く疾患バイオマーカー探索研究が主となった。AD 患者 CSF のプロテオーム情報では、期待した AD バイオマーカーの同定には至らなかったものの、AD の対照群となった iNPH 患者のデータ解析から同疾患において、シャント術が有効かどうかを鑑別するバイオマーカーが同定できた。このほか AD/MCI の診断をサポートする miRNA マーカーが同定されたこと、脊柱管狭窄症の病態に関連する miRNA の存在が明らかになったことなど、一定の成果を公表することができた。これらの成果が施設内でのデータ活用につながることを期待している。また、単年度で参加した課題③においても、成果が生まれ、公表することができた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表 (論文発表)

平成 28 年度

- 1) Ogama N, Sakurai T, Nakai T, Niida S, Saji N, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Impact of frontal white matter hyperintensity on instrumental activities of daily living in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. PLOS ONE e0172484, 2017.
- 2) Sugimoto T, Yoshida M, Ono R, Murata S, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Frontal Lobe Function Correlates with One-Year Incidence of Urinary Incontinence in Elderly with Alzheimer Disease. J. Alzheimer's Dis. 56,2,567-574, 2017.
- 3) Kayano M, Higaki S, Sato J, Matsumoto K, Takikawa O, Niida S. Plasma microRNA biomarker detection for mild cognitive impairment using differential correlation analysis. Biomark Res. 12,4, doi: 10.1186/s40364-016-0076-1, 2016.
- 4) Mori T, Murasawa Y, Ikai R, Hayakawa T, Nakamura H, Ogiso N, Niida S, Watanabe K. Generation of a transgenic mouse line for conditional expression of human IL-6. Exp Anim. 1, 65, 455-463, 2016.
- 5) Moriwaki S, Into T, Suzuki K, Miyauchi M, Takata T, Shibayama K, Niida S. γ -Glutamyltranspeptidase is an endogenous activator of Toll-like receptor 4-mediated osteoclastogenesis. Sci Rep. 24, 6, 35930, 2016.
- 6) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Saji N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. Curr Alzheimer Res. 13, 6, 718-726, 2016.
- 7) Mori T, Sakai Y, Kayano M, Matsuda A, Oboki K, Matsumoto K, Harada A, Niida S, Watanabe K: MicroRNA transcriptome analysis on hypertrophy of ligamentum flavum from patients with lumbar spinal stenosis. (Submitted for publication)

- 8) Kayano M, Higaki S, Sato J-I, Matsumoto K, Takikawa O, Niida S. Plasma microRNA biomarker detection for mild cognitive impairment using differential correlation analysis. *Biomark Res.* 4:22, doi:10.1186/s40364-016-0076-1, 2016.
- 9) Kayano M, Matsui H, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S. Gene set differential analysis of time course expression profiles via sparse estimation in functional logistic model with application to time-dependent biomarker detection. *Biostatistics.* 17(2):235-248, doi: 10.1093/biostatistics/kxv037, 2016.
- 10) Watanabe H, Kimura M, Ohe K. Survey on Usage of Medical Referral Information in Japanese Physicians. *Healthcare Informatics Research.* (in press)
- 11) Saji N, Murotani K, Shimizu H, Uehara T, Kita Y, Toba K, Sakurai T. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled a risk of future ischemic stroke. *Hypertens Res.* 40:371-375, 2017.
- 12) Saji N, Kimura K, Tateishi Y, Fujimoto S, Kaneko N, Urabe T, Tsujino A, Iguchi Y, daVinci study group. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant treatment compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation who develop acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a multicenter prospective cohort study (daVinci study). *J Thromb Thrombolysis.* 42(4):453-62, 2016.
- 13) Saji N, Sakurai T, Suzuki K, Mizusawa H, Toba K, on behalf of the ORANGE investigators. ORANGE's challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. *Lancet Neurol.* 15:661-662, 2016.
- 14) Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: Tsunami effect in the brain? *Pulse.* 3:182-189, 2015.

平成 27 年度

- 1) Ogama N, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Validation of a simple and reliable visual rating scale of white matter hyperintensity comparable with computer- based volumetric analysis. *Geriatr Gerontol Int* 15:83-85, 2015.
- 2) Satoh J, Kino Y, Niida S. MicroRNA-Seq data analysis pipeline to identify blood biomarkers for Alzheimer's disease from public data. *Biomarker Insights* 10:21-31, 2015.
- 3) Kamita M, Mori T, Sakai Y, Ito S, Gomi M, Miyamoto Y, Harada A, Niida S, Yamada T, Watanabe K, Ono M: Proteomic analysis of ligamentum flavum from patients with lumbar spinal stenosis. *Proteomics* 15:1622-30, 2015
- 4) Yamamoto S, Niida S, Azuma E, Yanagibashi T, Muramatsu M, Ting Ting H, Sagara H, Higaki S, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K, Miyazaki K, Hamashima T, Hisashi Mori H, Matsuda N, Ishii Y, Sasahara M: Inflammation-induced endothelial cell-derived extracellular vesicles modulate the cellular status of pericytes. *Scientific Reports* 17:8505, 2015
- 5) Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, Okahara K, Shimada H, Ikeda M, Matsui T, Kozaki K, Fujii M, Ogawa T, Umegaki H, Urakami K, Nomura H, Kobayashi N, Nakanishi A, Washimi Y, Yonezawa H, Takahashi S, Kubota M, Wakutani Y, Ito D, Sasaki T, Matsubara E, Une K, Ishiki A, Yahagi Y, Shoji M, Sato H, Terayama Y, Kuzuya M, Araki N, Kodama M, Yamaguchi T, Arai H. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* doi: 10.1111/ ggi.12696, 2015.
- 6) Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H, Nakano S, Nakashima K, Nishino Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M. Diagnostic Accuracy of

- 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS One* 10: e0120540, 2015.
- 7) Ewers M, Mattsson N, Minthod L, Molinuevo JL, Antonell A, Poppo J, Jessen F, Herukka SK, Soininen H, Maetzler W, Leyhe T, Burger K, Taniguchi M, Urakami K, Listan S, Dubois B, Blennow K, Hampel H. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. *Alzheimers Dement* 11: 1306-1315, 2015.
 - 8) Kayano M, Matsui H, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S: Gene set differential analysis of time course expression profiles via sparse estimation in functional logistic model with application to time-dependent biomarker detection. *Biostatistics* 17:235-248, 2016.
 - 9) Satoh J, Asahina N, Kitano S, Kino Y: Bioinformatics data mining approach indicates the expression of ChIP-Seq-based HIF-1 α target genes in periplaque lesions of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 6: 159-169, 2015.
 - 10) Nojima Y, Ito K, Ono H, Nakazato T, Bono H, Yokoyama T, Sato R, Suetsugu Y, Nakamura Y, Yamamoto K, Satoh J, Tabunoki H, Fugo H: Superoxide dismutases, SOD1 and SOD2, play a distinct role in the fat body during pupation in silkworm *Bombyx mori*. *PLoS One* 10: e0116007, 2015.
 - 11) Satoh J, Asahina N, Kitano S, Kino Y. Legumain is expressed on macrophages in active demyelinating lesions of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 6:304-305, 2015.
 - 12) Satoh J, Asahina N, Kitano S, Kino Y: A comprehensive profile of ChIP-Seq-based Olig2 target genes in motor neuron progenitor cells suggests the possible involvement of Olig2 in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis* 7:1-14, 2015.
 - 13) Kitano S, Kino Y, Yamamoto Y, Takitani M, Miyoshi J, Ishida T, Saito Y, Arima K, Satoh J. Bioinformatics data mining approach suggests coexpression of AGTPBP1 with an ALS-linked gene C9orf72. *J Cent Nerv Syst Dis* 7:15-26, 2015.
 - 14) Satoh J, Kino Y, Motohashi N, Ishida T, Yagishita S, Jinnai K, Arai N, Nakamagoe K, Tamaoka A, Saito Y, Arima K. Immunohistochemical characterization of CD33 expression on microglia in Nasu-Hakola disease brains. *Neuropathol* 2015.
 - 15) Satoh J, Kino Y, Niida S. MicroRNA-Seq data analysis pipeline to identify blood biomarkers for Alzheimer's disease from public data. *Biomarker Insights* 10:21-31, 2015.
 - 16) Satoh J, Kino Y. Expression profiles of RNA-Seq-based grey matter-specific genes versus white matter-specific genes in grey matter lesions of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 6: 289-298, 2015.
 - 17) Satoh J, Kino Y, Asahina N, Takitani M, Miyoshi J, Ishida T, Saito Y. TMEM119 marks a subset of microglia in the human brain. *Neuropathol* 2015.
 - 18) Satoh J, Takitani M, Miyoshi J, Kino Y. RNA-Seq data mining approach identifies opalin as a reliable marker for myelinating oligodendrocytes. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015.
 - 19) Satoh J, Takitani M, Miyoshi J, Kino Y. RNA-Seq data analysis identifies the comprehensive profile of in vivo interferon- β -stimulated genes (ISGs) in multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015.
 - 20) Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: Tsunami effect in the brain? *Pulse* 3:182-189, 2015.
 - 21) Saji N, Ogama N, Toba K, Sakurai T. White matter hyperintensities and the geriatric syndrome: an important role of arterial stiffness. *Geriatr Gerontol Int.* 15:17-25, 2015.
 - 22) Ogama N, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Validation of a simple and reliable visual rating scale of white matter hyperintensity comparable with computer-based volumetric analysis. *Geriatr Gerontol Int.* 15:83-85, 2015.

- 23) Saji N, Kimura K, Yagita Y, Uemura J, Aoki J, Sato T, Sakurai T. Deep cerebral microbleeds and renal dysfunction in patients with acute lacunar infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 24:2572-2579, 2015.
- 24) Saji N, Kawarai T, Miyamoto R, Sato T, Morino H, Orlacchio A, Oki R, Kimura K, Kaji R. Exome sequencing identifies a novel intronic mutation in ENG that cause recurrence of pulmonary arteriovenous malformations. *J Neurol Sci.* 352:29-33, 2015.
- 25) Saji N, Kimura K, Aoki J, Uemura J, Sakamoto Y. Intracranial hemorrhage caused by non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Circ J.* 79:1018-1023, 2015.
- 26) Saji N, Kimura K, Yagita Y, Kawarai T, Shimizu H, Kita Y. Comparison of arteriosclerotic indicators in patients with ischemic stroke: ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity, and cardio-ankle vascular index. *Hypertens Res.* 38:323-328, 2015.
- 27) Aoki J, Shibasaki K, Ito M, Saji N, Uemura J, Houkin K, Kimura K. Unilateral moyamoya phenomenon with a string-of-beads appearance in an elderly patient with the c.14576G>A heterozygous variant of RNF213. *Intern Med.* 54:971-974, 2015.
- 28) Aoki J, Kimura K, Shibasaki K, Saji N, Uemura J, Sakamoto Y, Nagai K. The susceptibility vessel sign at the proximal M1: A strong predictor for poor outcome after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci.* 348:195-200, 2015.

平成 26 年度

- 1) Moriwaki S, Suzuki K, Muramatsu M, Nomura A, Inoue F, Into T, Yoshiko Y, Niida S: Delphinidin, one of the major anthocyanidins, prevents bone loss through the inhibition of excessive osteoclastogenesis in osteoporosis model mice. *PLoS One.* 9(5): e97177, 2014
- 2) Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, Yanagisawa K: Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 90(9):353-64, 2014
- 3) Into T, Takigawa T, Niida S, Shibata K: MyD88 deficiency alters expression of antimicrobial factors in mouse salivary glands. *PLoS One.* 9(11): e113333, 2014
- 4) 茅野光範, 新飯田俊平: インフォマティクス解析によるバイオマーカーの検出. *Anti-Aging Medicine.* 10(1):51-55, 2014
- 5) Okumura K., Kato M., Kirikae T., Kayano M. and Miyoshi-Akiyama T: Construction of a virtual Mycobacterium tuberculosis consensus genome and its application to data from a next generation sequencer. *BMC Genomics.* 16:218, 2015
- 6) 茅野光範, 新飯田俊平: インフォマティクス解析によるバイオマーカーの検出. *Anti-Aging Medicine.* 10(1):51-55, 2014
- 7) Choi SS, Lee HJ, Lim I, Satoh J, Kim SU: Human astrocytes: Secretome profiles of cytokines and chemokines. *PLoS One* 9(4): e92325, 2014
- 8) Satoh J, Kino Y, Kawana N, Yamamoto Y, Ishida T, Saito Y, Arima K: TMEM106B expression is reduced in Alzheimer's disease brains. *Alzheimer's Research and Therapy* 6(2): e17, 2014
- 9) Satoh J, Motohashi N, Kino Y, Ishida T, Yagishita S, Jinnai K, Arai N, Nakamagoe K, Tamaoka A, Saito Y, Arima K: LC3, an autophagosome marker, is expressed on oligodendrocytes in Nasu-Hakola disease brains. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9: e68, 2014
- 10) Ohtani R, Shibuya K, Satoh J, Kuwabara S: A piece of X-ray revealed Nasu-Hakola disease. *Internal Medicine* 53(20): 2407, 2014

- 11) Satoh J: Molecular network of ChIP-Seq-based NF-kB p65 target genes involves diverse immune functions relevant to the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 3(1): 94-106, 2014
- 12) Satoh J, Yamamoto Y, Kitano S, Takitani M, Asahina N, Kino Y. Molecular network analysis suggests a logical hypothesis for the pathological role of C9orf72 in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia. *Journal of Central Nervous System Disease* 6: 69-78, 2014
- 13) Satoh J, Kino Y, Yamamoto Y, Kawana N, Ishida T, Saito Y, Arima K. PLD3 is accumulated on neuritic plaques in Alzheimer's disease brains. *Alzheimer's Research and Therapy* 6: e70, 2014
- 14) Satoh J, Asahina N, Kitano S, Kino Y: A comprehensive profile of ChIP-Seq-based PU.1/Spi1 target genes in microglia. *Gene Regulation and Systems Biology* 8: 127-139, 2014
- 15) Satoh J, Yamamoto Y, Asahina N, Kitano S, Kino Y: RNA-Seq data mining: Downregulation of NeuroD6 serves as a possible biomarker for Alzheimer's disease brains. *Disease Markers* 2014: ID123156, 2014
- 16) Sanford AM, Orrell M, Tolson D, Abbatecola AM, Arai H, Bauer JM, Cruz-Jentoft AJ, Dong B, Ga H, Goel A, Hajjar R, Holmerova I, Katz PR, Koopmans RT, Rolland Y, Visvanathan R, Woo J, Morley JE, Vellas B: An international definition for "nursing home". *J Am Med Dir Assoc* 16:181-4, 2015
- 17) Arai H, Satake S: English translation of the Kihon Checklist. *Geriatr Gerontol Int.* 15:518-9, 2015.
- 18) Woo J, Arai H, Ng TP, Sayer AA, Wonga M, Syddall H, Yamada M, Zeng P, Wu S, Zhang TM: Ethnic and geographic variations in muscle mass, muscle strength and physical performance measures. *Eur Geriatr Med* 5:155-164, 2014
- 19) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T: Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 43:748-59, 2014
- 20) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Arai H: Comparison of frailty between users and nonusers of a day care center using the Kihon Checklist in Brazil. *J Clin Gerontol Geriatr.* 5:82-85, 2014
- 21) Tanizaki Y, Kobayashi A, Toujima S, Shiro M, Mizoguchi M, Mabuchi Y, Yagi S, Minami S, Takikawa O, Ino K: Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer via inducing immunosuppressive environment. *Cancer Sci.* 105:966-973, 2014
- 22) 滝川 修: トリプトファン代謝異常の病態生理学的意義: がんとアルツハイマー病を中心として. *アミノ酸研究* 8(1):25-34, 2014.
- 23) Kumada Y, Ootsuka T, Asada M, Yoshizuka S, Chiyama M, Sakane M, Fida HM, Sawada K, Okumura K, Kishimoto M: Identification and characterization of peptide fragments for the direct and site-specific immobilization of functional proteins onto the surface of silicon nitride J Biotechnol. 2014, doi:10.1016/j.jbiotec.2014.04.013.
- 24) 服部敏明, 櫻井孝司, 加藤絢巳, 加藤亮, 平田幸夫, 澤田和明: バイオイメージングにおける 2 種類の可塑化ポリ塩化ビニル Ca²⁺感応膜の特性及び安全性の評価 *分析化学* Vol.63, No.2 pp.119-125
- 25) Nakazawa H, Otake R, Futagawa M, Dasai F, Ishida M, and Sawada K : High-Sensitivity Charge-Transfer-Type pH Sensor With Quasi-Signal Removal Structure. *IEEE Trans. Electron Devices.* 61(1):136-140, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

軽度認知症を検査する方法（特願 2015-173901）

出願人：長寿医療研究センター、成育医療研究センター、帯広畜産大学

発明者：新飯田俊平、滝川修、檜垣小百合、松本健治、茅野光範

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし