

長寿医療研究開発費 2020年度 総括研究報告(総合報告)

「ゲノムデータ等を用いた疾患関連因子の網羅的探索と疾患発症のリスク予測モデルの開発」に関する研究(30-29)

主任研究者 重水 大智 国立長寿医療研究センター MGC(ユニット長)

研究要旨

本研究は、臨床情報や次世代シークエンサー(NGS)から得られる大量のゲノム配列データやオミックスデータを用い、①認知症等の疾患発症リスク遺伝子の同定、および②疾患発症リスク予測モデルの開発を行う。研究対象疾患は、アルツハイマー型認知症(AD)、脳血管性認知症(VaD)、レビー小体型認知症(DLB)のほか、ゲノムデータが蓄積されたその他の疾患も対象とする。本研究の最終目的は、疾患発症リスク予測モデルの開発により疾患の早期発見、予防に貢献することである。

主任研究者

重水 大智 国立長寿医療研究センター MGC(ユニット長)

分担研究者

尾崎 浩一 国立長寿医療研究センター MGC(部長)

秋山 真太郎 国立長寿医療研究センター MGC(研究員)

森園 隆 国立長寿医療研究センター MGC(研究員)(2020年度のみ)

檜垣 小百合 国立長寿医療研究センター MGC(研究員)

研究期間 2018年4月1日～2021年3月31日

A. 研究目的

認知症の高齢者は毎年増加傾向にあり、2025年には470万人に達すると言われている。しかしながら、その病態解明は未だ不明。根本的治療薬や予防法も十分に確立されていない。したがって、認知症の病態解明を含めた認知症の早期発見、診断法の確立が急務である。

近年、ヒトゲノム全体の一塩基多型(SNP)をジェノタイピングし、疾患群と健常者群を比較することで疾患群特異的な疾患発症リスク因子を網羅的に探索する、ゲノムワ

イド関連解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)が盛んに行われている。様々な疾患でリスク因子が同定され、そのリスク因子を用いた疾患発症予測研究も行われている。二型糖尿病やリウマチに関する報告は多数ある。しかしながら、アルツハイマー型認知症をはじめとする認知症における報告はほとんどない。そこで本研究の目的は、認知症発症者と非発症者のゲノム情報等から疾患発症リスク因子ならびに遺伝子を網羅的に探索し、そのリスク因子をもとに疾患発症予測モデルの開発を行う。大規模な日本人検体を用いた認知症の早期発見、早期予防を目的とした研究は独創的が高く、さまざまな疾患への応用の可能性も高い。

B. 研究方法

具体的には次のように解析を進める。

- 1) 疾患群(ケース群)と健常者群(コントロール群)の大規模なゲノム配列データ等を比較し(Case-Control study)、疾患群において統計学的に有意に多い疾患関連因子を網羅的に探索、同定する。
- 2) 同定された遺伝子群に対して機械学習(または AI)の手法を適応し、最適な疾患発症リスク予測モデルの構築を行う。
- 3) 開発された予測モデルを後ろ向きデータによる交差検証にて検証。長期的に認知症移行する検体をモニタリングし、予測モデルを評価する。

(倫理面への配慮)

本研究で使用する全ての検体は、解析に対する同意を書面で得ている。また、該当検体を使用した研究については国立長寿医療研究センター、理化学研究所、東京医科歯科大学における倫理委員会の承認を得て実施する。

C. 研究結果

初年度は、アルツハイマー病(AD)、脳血管性認知症(VaD)、レビー小体型認知症(DLB)の患者に対する網羅的な microRNA(2,562 個)の解析を実施した。AD の 1,021 人、VaD の 91 人、DLB の 169 人、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI) の 32 人、認知機能正常(Cognitive Normal: CN) の 288 人を解析対象とした。

まず、各疾患の疾患発症に関与するリスク因子の同定を行った。予測モデルの構築には、機械学習手法のひとつである教師あり主成分分析法(supervised PCA)を用いた。具体的には以下の手順で実施した(図 1)。(1) 2,562 個の miRNA を疾患関連性の高さからランキング。miRNA ごとにロジスティック回帰(各疾患群 vs 認知機能正常群)を実施し、Wald 統計量(z 値)の大きさからランキング。(2) 任意のカットオフ値 T より大きい miRNA を用いて(疾患関連性の高い上位

の miRNA) 主成分分析を実施。(3) 主成分分析から得られる主成分スコアの上位 m 個から回帰モデルを作成。(4) 作成した回帰モデルは 10 分割交差検証により AUC を用いて予測能を評価。上述の 2 個のパラメータ (T と m) を適宜変更し、最適な予測モデルの構築を検討した（グリッドサーチ）。グリッドサーチから最適なパラメータを同定し、AD の場合 (T, m)=(4.5, 10) のとき AUC が 0.885 に達した。

VaD と DLB の場合は (T, m)=(4.0, 10), (3.4, 9) のとき、AUC がそれぞれ 0.877 と 0.923 に達した（図 2）。学習セットによって構築されたすべての予測モデルが $AUC > 0.8$ と高精度な予測モデルの構築に成功したが、別のデータセット（テストセット）でも同様の予測能が再現できるか検証を行った。結果、すべての疾患において再現性が確認できた（ $AD=0.857$, $VaD=0.813$, $DLB=0.827$ ）。これらの結果は Nature 誌の *Communications Biology* に発表し、同定されたバイオマーカーの特許申請も行った。さらに Supervised PCA 以外の様々な機械学習手法も適応し（ランダムフォレスト、サポートベクターマシン、勾配ブースティング決定木、罰則付き正則化回帰）、より最適なモデルの構築の可能性も検証した。結果、DLB においてのみ AUC の改善が認められ（図 3、Accuracy=0.829）、この結果は *BMC Med*

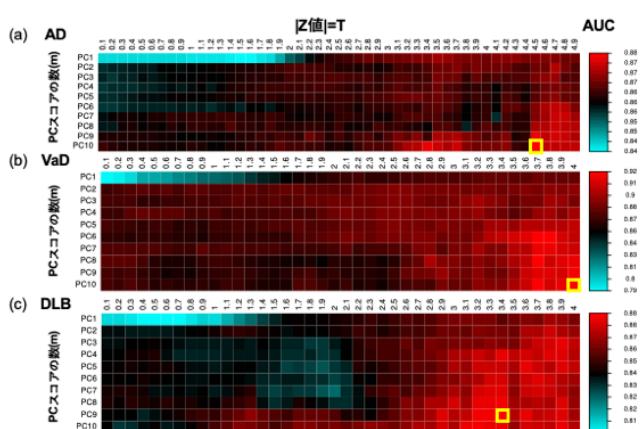
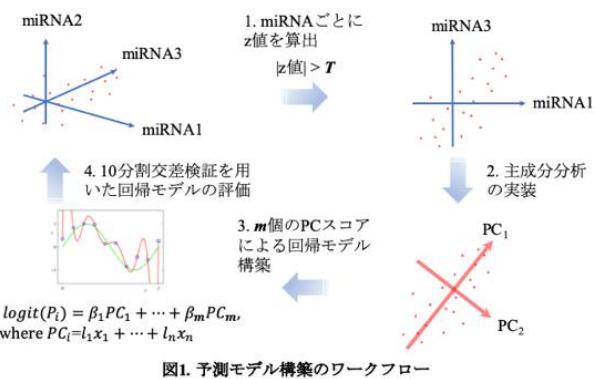


図2. 学習セットを用いた最適な予測モデルによるグリッドサーチ

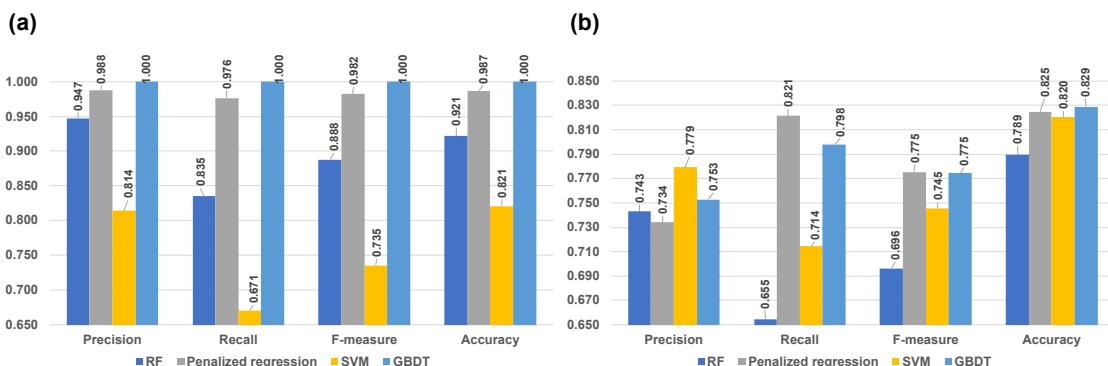


図3. Precision, Recall, F-measure, and Accuracy values listed four ML methods.

Performance of the four ML methods on training (a) and test (b) data

Genomics に発表した。

2年目は、AD、MCI、CN の検体に対する網羅的な遺伝子発現のデータを測定し、疾患に関連するバイオマーカーの同定を試みた。使用した検体は AD が 271 人、MCI が 248 人、CN が 91 人、計 610 検体である。まず、各疾患群の血中の細胞組成について調べた。細胞組成を 12 種類に分類し、その割合を比較検証した。結果、AD と CN において血中における好中球の割合に有意差が確認された（図 1）。この傾向は CN、MCI、AD の 3 群においても同様に認められ、単調増加性が確認された（図 2a、 $P=0.001$ ）。この結果は血液検査の大規模症例 ($n>3,000$)においても再現された（図 2b）。これらの結果から、血中の好中球の割合は AD 発症予測のバイオマーカーになりうると示唆された。

次に AD と CN 間の遺伝子発現差解析を実施した。846 遺伝子において統計学的有意差が確認され ($FDR<0.05$)、480 遺伝子が AD で up-regulate、366 遺伝子が AD で down-regulate

していた（図 3a）。またこの 846 遺伝子から、機能的モジュールを同定するためネットワーク解析も実施した。ノードの大きさはエッジ数に比例し、大きいノードほど重要な因子と考えることができる（図 4）。つまり、ノードの大きさからバイオマーカー候補のランキング化が行える（図 4b）。

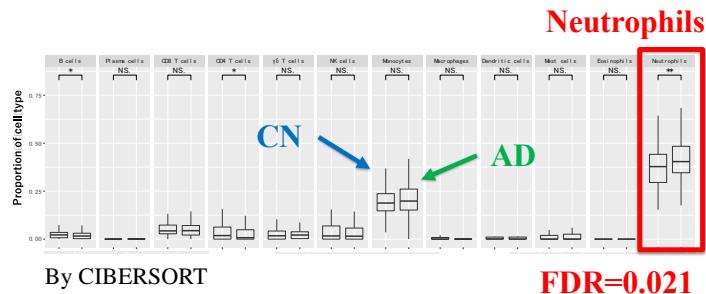


図1. AD, CNにおける血中の細胞組成の分布

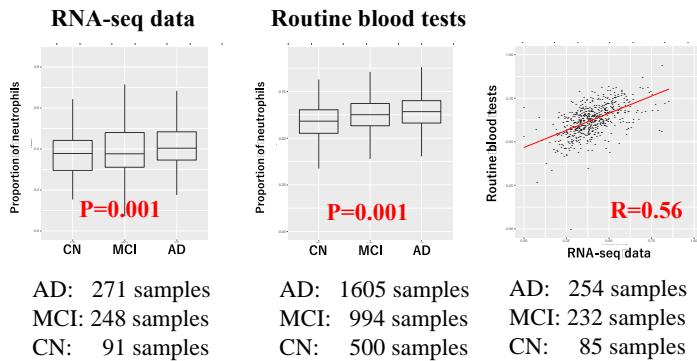
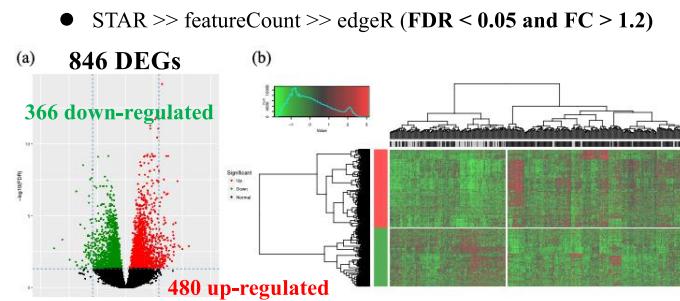


図2. AD, MCI, CNにおける血中の好中球の分布



(a) Each point represents a gene. Green and red dots represent down-regulated and up-regulated DEGs, respectively. (b) Hierarchical clustering of DEGs and samples by using trimmed mean of M-values normalization factors. The horizontal and vertical axes represent the samples (AD, black; CN, gray) and DEGs (red, up-regulated; green, down-regulated), respectively.

図3. AD, CNにおける遺伝子発現差解析

ネットワーク解析でランクイン化された上位の遺伝子は疾患発症予測モデルにおけるバイオマーカーになりうる。そこで上述で同定した血中における好中球の割合、性別、年齢に加え、上位の遺伝子セットを用いて疾患発症予測

モデルの構築を行った。結果、上位 2 遺伝子 (*EFF2*、*RPL7*) を採用した予測モデルが最も良い予測精度を示した (Acc.=0.877)。またこの予測モデルは前向きコホートデータに対してもある一定の精度を示すことが確認できた (Acc.=0.73)。これらの結果は *Alzheimer's Research & Therapy* に発表した。

最終年度は、MCI から AD への移行 (convert) に着目した。MCI から AD に移行した検体群 (MCI converters: MCI-C)、移行していない検体群 (MCI non-converters: MCI-NC) がある。移行した検体群を事前に予測することができれば早期介入により AD 移行を遅らせる可能性がある。NCGG バイオバンクには MCI の経時データが登録されている。バイオバンクデータベースから 197 例の MCI (MCI-C=83、MCI-NC=114) の miRNA プロファイルデータとゲノムデータを用いて、コックス比例ハザードモデルを用いて前向き予測モデルの構築を行った (図 1)。

その結果、予測能 (C-index) は 0.70 以上を示し、異なるデータセットでも再現性が確認できた (C-index=0.702)。今後、より大規模な経時データによる検証が必要であるが、臨床応用の実現の可能性に期待が高まる。これらの結果は *Alzheimer's Research & Therapy* に発表した。

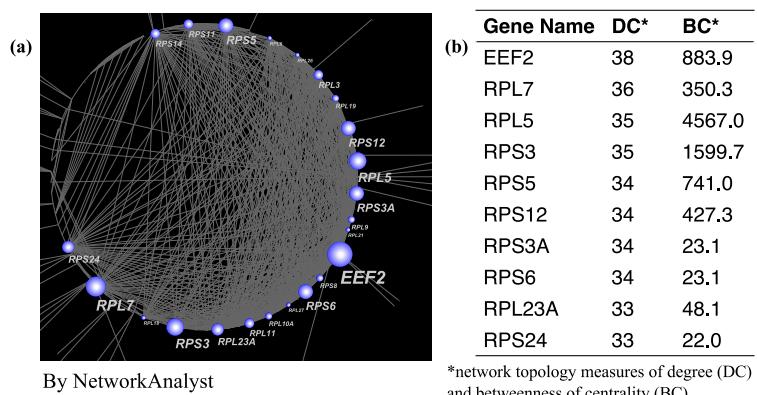


図4. DEGによるPPI-network analysis

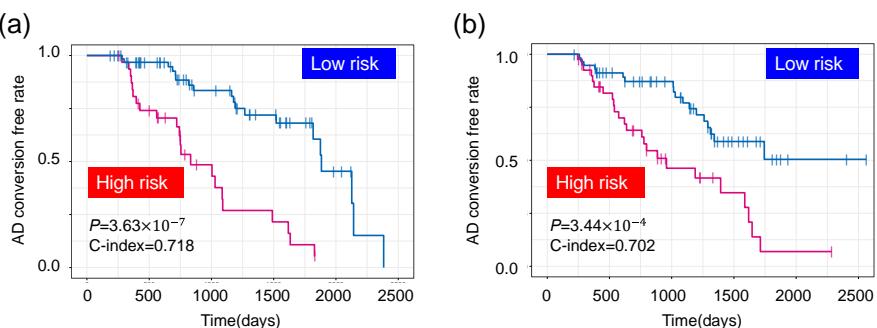


図1. 前向き予測モデル

D. 考察と結論

認知症に対する遺伝子変異ならびに発現情報の網羅的な測定、GWAS 解析、遺伝子発現差解析等によって疾患発症リスク因子の同定、さらにそれらを用いた高精度な疾患発症予測モデルの構築に成功した。この予測モデルの開発は、疾患の早期発見を可能にし、疾患の早期予防を可能にすることが期待される。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表 (*: 責任著者)

2020 年度

- 1) Shigemizu, D.*, Mitsumori, R., Akiyama, S., Miyashita, A., Morizono, T., Higaki, S., Asanomi, Y., Hara, N., Tamiya, G., Kinoshita, K., Ikeuchi, T., Niida, S., and Ozaki, K. (2021) Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. *Transl Psychiatry* Mar 3;11(1):151
- 2) Shigemizu, D.*, Akiyama, S., Higaki, S., Sugimoto, T., Sakurai, T., Boroevich, KA., Sharma, A., Tsunoda, T., Ochiya, T., Niida, S., and Ozaki, K. (2020) Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of multi-omics data. *Alzheimers Res Ther.* Nov 10;12(1):145.
- 3) Mitsumori, R., Sakaguchi, K., Shigemizu, D., Mori, T., Akiyama, S., Ozaki, K., Niida, S., and Shimoda, N. (2020) Lower DNA methylation levels in CpG island shores of *CRI*, *CLU*, and *PICALM* in the blood of Japanese Alzheimer's disease patients. *PLoS One.* Sep 29;15(9):e0239196.
- 4) Shigemizu, D.*, Mori, T., Akiyama, S., Higaki, S., Watanabe, H., Sakurai, T., Niida, S., and Ozaki, K. (2020) Identification of potential biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA sequencing analysis. *Alzheimers Res Ther* Jul 16;12(1):87.

2019 年度

- 5) Chandra, A., Sharma, A., Dehzangi, A., Shigemizu, D., and Tsunoda, T. (2019) Bigram-PGK: phosphoglyceralylation prediction using the technique of bigram probabilities of position specific scoring matrix. *BMC Molecular and Cell Biology* Dec 20;20(Suppl 2):57.
- 6) Shigemizu, D.*, Akiyama, S., Asanomi, Y., et al. (2019) A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data. *BMC Med Genomics* Oct 30;12(1):150.
- 7) Sharma, A., Vans, E., Shigemizu, D., et al. (2019) DeepInsight: a methodology to transform a non-image data to an image for convolution neural network architecture. *Sci*

Rep Aug 6;9:11399.

- 8) Wong, JH., Y., Shigemizu, D., Yoshii, Y., et al. (2019) Identification of intermediate-sized deletions and inference of their impact on gene expression in a human population. *Genome Medicine* 11:44.
- 9) Asanomi, Y., Shigemizu, D., Miyashita, A., et al. (2019) A functional rarevariant of SHARPIN associated withthe risk of late-onset Alzheimer's disease in Japanese. *Molecular Medicine* Dec. 25:2.
- 10) Singh, V., Sharma, A., Chandra, A., Dehzangi, A., Shigemizu, D., et al. (2019) Computational prediction of Lysine pupylation sites in prokaryotic proteins using position specific scoring matrix into bigram for feature extraction. *Lect Notes in Artificial Intelligence* Part III, pp.488-500.
- 11) Vans, E., Sharma, A., Patil, A., Shigemizu, D., et al. (2019) Clustering of Small-Sample Single-Cell RNA-Seq data via Feature Clustering and Selection. *Lect Notes in Artificial Intelligence* Part III, pp.445-456.
- 12) Shigemizu, D.*, Akiyama, S., Asanomi, Y., et al. (2019) Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data. *Commun Biol* Feb.25; 2:77.
- 13) Reddy, HM., Sharma, A., Dehzangi, A., Shigemizu, D., et al. (2019) GlyStruct: Glycation prediction using structural properties of amino acid residues. *BMC Bioinformatics* 19(Suppl 13):547.

2018 年度

- 14) Yamaguchi-Kabata, Y., Morihara, T., Ohara, T., Ninomiya, T., Takahashi, A., Akatsu, H., Hashizume, Y., Hayashi, N., Shigemizu, D., et al. (2018) Integrated analysis of human genetic association study and mouse transcriptome suggests LBH and SHF genes as novel susceptible genes for amyloid- β accumulation in Alzheimer's disease. *Human Genetics* Jul. 13.
- 15) López, Y., Kamola, PJ., Sharma, R., Shigemizu, D., et al. (2018) Computational pipelinesand workflows in Bioinformatics. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology* Sep 1.
- 16) Nishino, J., Kochi, Y., Shigemizu, D., et al. (2018) Empirical Bayes estimation of semi-parametric hierarchical mixture models for unbiased characterization of polygenic disease architectures. *Frontiers in Genetics* Apr 24, 9:115.
- 17) Shigemizu, D.*, Miya, F., Akiyama, S., et al. (2018) IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. *Sci Rep* Apr 4;8(1):5608.

2. 学会発表

2020 年度

- 1) Shigemizu D.: 「 Risk Prediction Models for Dementia Using Genomic Data 」 **The Sixth ICAH-NCGG Symposium**, WEB, Oct 22, 2020 (招待講演).
- 2) 光森 理紗, 浅海 裕也, 重水 大智, 秋山 真太郎, 森園 隆, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一: ゲノムワイド関連解析による 4 種類の認知症における感受性座位の探索. **The Japan Society of Human Genetics**, WEB, 2020 (ポスター).
- 3) Asanomi Y., Shigemizu D., Mitsumori R., Niida S., and Ozaki K.: Identification of the novel rare variants in SHARPIN associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease. **The Japan Society of Human Genetics**, WEB, 2020 (口頭).
- 4) Kikuchi M., Miyashita A., Hara N., Shigemizu D., Ozaki K., Niida S., Ikeuchi T., Nakaya A.: Polygenic analysis of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. **2020 Alzheimer's Association International Conference**, WEB, July 27, 2020 (ポスター).
- 5) Ma L., Shigemizu D., Akiyama S., Jokaji R., Nakamura H., Ozaki K., Watanabe K.: Identification Of A Gene Mutation Involved In Cartilage Degeneration In Str/ort, A Mouse Line Developing Spontaneous Osteoarthritis. **ORS 2020 Annual Meeting**, Arizona, Feb. 11, 2020 (ポスター).
- 6) 重水 大智:「 Beyond 人生100年時代に向けて-AI 」 **第20回日本抗加齢医学会総会**, 東京, Sep 26, 2020 (会長特別プログラム, 招待講演).
- 7) 重水 大智:「 ヒトゲノム・オミクスデータによる認知症血液バイオマーカーの探索と予測モデルの開発 」 **第93回日本生化学会大会**, WEB, Sep 15, 2020 (招待講演).
- 8) 重水 大智:「 血液由来疾患バイオマーカーの探索と予測モデルの開発 」 **第9回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2020)** , WEB, Sep 3, 2020 (招待講演).
- 9) 重水 大智:「 大規模ゲノム・オミックス解析を使った認知症研究の最前線 」 **第61回日本神経学会学術大会**, 岡山, Aug 31, 2020 (招待講演).
- 10) 重水 大智:「 ヒトゲノム・オミクスデータを用いた認知症研究の現在 」 **ゲノム医学とバイオインフォマティクスの接点と集学研究**, 三島, Feb 14, 2020 (招待講演).

2019 年度

- 11) 重水 大智:「 ヒトゲノム・オミクスデータを用いた認知症研究の現在 」
- 12) **第8回生命医薬情報学連合大会**, 東京, Sep 10, 2019 (招待講演).
- 13) 重水 大智:「 ヒトゲノム・オミクスデータを用いた認知症研究の現在 」 **Aging Forum**, 大阪, July 13, 2019 (招待講演).
- 14) 馬凌云、重水大智、秋山真太郎、尾崎浩一、渡辺研: 変形性関節症自然発症マウスのゲノム解析. **The Japan Society of Human Genetics**, 長崎, Nov. 8, 2019 (ポスター)
- 15) Wong JH., Shigemizu D., Yoshii Y., Akiyama S., Tanaka A., Nakagawa H., Narumiya S., and

- Fujimoto A.: Identification of intermediate-sized deletions and inference of their impact on gene expression in a human population. **The Japan Society of Human Genetics**, 長崎, Nov. 8, 2019 (口頭).
- 16) Shigemizu D., Akiyama S., Higaki S., Sugimoto T., Sakurai T., Niida S., and Ozaki K.: Prognosis prediction model for Alzheimer's disease conversion from mild cognitive impairment using integrative multi-omics data. **The Japan Society of Human Genetics**, 長崎, Nov. 9, 2019 (口頭).
 - 17) Asanomi Y., Shigemizu D., Miyashita A., Mitsumori R., Mori T., Hara N., Ito K., Niida S., Ikeuchi T., and Ozaki K.: A nonsynonymous variant of SHARPIN attenuates the inflammatory response and associates with late-onset Alzheimer's disease. **The Japan Society of Human Genetics**, 長崎, Nov. 7, 2019 (ポスター).
 - 18) Mori T., Shigemizu D., Asanomi Y., Mitsumori R., Niida S., and Ozaki K.: Functional analysis for the variants associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease. **The Japan Society of Human Genetics**, 長崎, Nov. 7, 2019 (ポスター).
 - 19) Mitsumori R., Shigemizu D., Akiyama S., Asanomi Y., Mori T., Niida S., and Ozaki K.: Genome wide association study for dementias in a Japanese population. **The Japan Society of Human Genetics**, 長崎, Nov. 7, 2019 (口頭).
 - 20) 馬 凌云, 重水 大智, 秋山 真太郎, 定梶 嶺, 中村 博幸, 尾崎 浩一, 渡辺 研: 変形性関節症を自然発症する STR/ort マウスのゲノム解析による軟骨変性関連遺伝子の同定. **The 42 Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan**, 福岡, Dec. 4, 2019 (ポスター).
 - 21) 岩波 札将, 横井 勇人, 秋山 真太郎, 重水 大智, 荒木 夏生, 二宮 尚, 松田 勝, 鈴木 徹, 下田 修義: Role of gene body methylation revealed by a viable zebrafish DNA methyltransferase mutant. **The 42 Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan**, 福岡, Dec. 4, 2019 (ポスター).
 - 22) Mitsumori R., Shigemizu D., Akiyama S., Asanomi Y., Mori T., Niida S., and Ozaki K.: 日本人における 5 種認知症のゲノムワイドな関連解析. **The 42 Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan**, 福岡 Dec. 3, 2019 (ポスター).
 - 23) Akiyama S., Higaki S., Niida S., Ozaki K., and Shigemizu D.: JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci. **The 42 Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan**, 福岡 Dec. 3, 2019 (ポスター).
 - 24) Asanomi Y., Shigemizu D., Sakurai T., Ozaki K., Ochiya T., and Niida S.: Multiclass classification model for dementia-type prediction using serum microRNA biomarkers. **Informatics In Biology, Medicine and Pharmacology**, 東京, Sep. 10, 2019 (ポスター).
 - 25) Akiyama S., Higaki S., Niida S., Ozaki K., and Shigemizu D.: JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci. **Informatics In**

Biology, Medicine and Pharmacology, 東京, 2019, Sep. 10, P-28, Tokyo. (ポスター)

- 26) Mitsumori R., **Shigemizu D.**, Akiyama S., Asanomi Y., Mori T., Niida S., and Ozaki K.: Genome wide association study for dementias in a Japanese population. **The American Society of Human Genetics**, HOUSTON, Oct. 19, 2019 (ポスター)
- 27) Asanomi Y., **Shigemizu D.**, Miyashita A., Mitsumori R., Mori T., Hara N., Ito K., Niida S., Ikeuchi T., and Ozaki K.: Whole exome sequencing identifies a rare functional variant SHARPIN G186R associated with increased risk of late-onset Alzheimer's disease. **The American Society of Human Genetics**, HOUSTON, Oct. 19, 2019 (ポスター)
- 28) **Shigemizu D.**, Akiyama S., Asanomi Y., Boroevich KA., Sharma A., Tsunoda T., Sakurai T., Ozaki K., and Niida S.: A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data. **The American Society of Human Genetics**, HOUSTON, Oct. 17, 2019 (ポスター)
- 29) 岩波 礼将, 横井 勇人, 秋山 真太郎, **重水 大智**, 荒木 夏生, 二宮 尚, 松田 勝, 鈴木 徹, 下田 修義: ジーンボディにおけるDNAメチル化の機能的役割. 第13回日本エピジェネティクス研究会年会, 横浜, May 28-29, 2019 (ポスター)
- 30) **Shigemizu D.**, Akiyama S., Asanomi Y., Boroevich KA., Sharma A., Tsunoda T., Matsukuma,K., Ichikawa M., Sudo H., Takizawa S., Sakurai T., Ozaki K., and Niida S.: The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data. 第6回JMACシンポジウム, 東京, Jan. 24-25, 2019 (ポスター)
- 31) Asanomi Y., **Shigemizu D.**, Kayano M., Matsukuma K., Ichikawa M., Sudo H., Takizawa S., Sakurai T., Ozaki K., and Niida S.: Exploration of serum microRNA biomarkers for dementia-risk prediction. 第6回JMACシンポジウム, 東京, Jan. 24-25, 2019 (ポスター)

2018年度

- 32) **重水 大智**: 「ヒトゲノム・オミクスデータによる疾患原因変異の同定と疾患発症予測モデル開発」名古屋市立大学医学部セミナー, 名古屋, Nov. 27, 2018 (招待講演).
- 33) **重水 大智**: 「ヒトゲノム・オミクスデータによる疾患原因変異の同定と疾患発症予測モデル開発」九州工業大学セミナー, 福岡, Nov. 15, 2018 (招待講演).
- 34) **重水 大智**: 「ゲノムデータを用いた疾患原因変異の同定と疾患発症予測モデル開発の現在」第7回生命医薬情報学連合大会(IIBMP2018), 鶴岡, Sep 20, 2018 (招待講演).
- 35) **Shigemizu, D.**: 「AI-Aided Genomic Studies for Disease Prediction」**2018 AI Future: Application on Geriatrics Care Symposium**, Taipei, July 23, 2018 (招待講演).
- 36) 芦崎 晃一, 川崎 洋, 川上 英良, **重水 大智**, 桜田 一洋, 角田 達彦, 海老原 全, 天谷 雅行: 医療データ駆動型研究を推進する医療データ収集システムの構築と導入効果、第38回日本医療情報学連合大会, 福岡, Nov. 23, 2018 (口頭)

- 37) Reddy HM., Sharma A., Dehzangi A., Shigemizu D., Chandra AA. and Tsunoda T.: GlyStruct: Glycation prediction using structural properties of amino acid residues. **International Conference on Bioinformatics (INCOB)**, Delhi, Sep. 26, 2018 (口頭)
- 38) Shigemizu D., Akiyama S., Asanomi Y., Boroevich KA., Sharma A., Tsunoda T., Matsukuma,K., Ichikawa M., Sudo H., Takizawa S., Sakurai T., Ozaki K., and Niida S.: The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data. **The American Society of Human Genetics**, San Diego, Oct. 19, 2018 (ポスター)
- 39) Mori T., Shigemizu D., Akiyama S., Mitsumori R., Asanomi Y., Niida S., and Ozaki K.: Expression quantitative trait loci analysis with blood cells from late-onset Alzheimer's disease patients in Japanese. **The Japan Society of Human Genetics**, 横浜, Oct. 12, 2018 (ポスター)
- 40) Mitsumori R., Asanomi Y., Shigemizu D., Mori T., Akiyama S., Niida S., and Ozaki K.: Genome wide association study for four types of dementia in Japanese population. **The Japan Society of Human Genetics**, 横浜, Oct. 12, 2018 (ポスター)
- 41) Wong JH., Akiyama S., Nakagawa H., Shigemizu D., and Fujimoto A.: Identification and characterization of intermediate-sized deletions within a Japanese population. **The Japan Society of Human Genetics**, 横浜, Oct. 11, 2018 (ポスター)
- 42) Miya F., Shigemizu D., Kanemura Y., Saitoh S., Okamoto N., Kato M., Matsunaga T., Mutai H., Kosaki K., and Tsunoda T.: Beyond the limitations of exome analysis for genetic disorders. **The Japan Society of Human Genetics**, 横浜, Oct. 11, 2018 (ポスター)
- 43) Asanomi Y., Shigemizu D., Mitsumori R., Mori T., Niida S., and Ozaki K.: Association study of novel risk rare variants of late-onset Alzheimer's disease. **The Japan Society of Human Genetics**, 横浜, Oct. 12, 2018 (口頭)
- 44) Shigemizu D., Akiyama S., Asanomi Y., Boroevich KA., Sharma A., Tsunoda T., Matsukuma,K., Ichikawa M., Sudo H., Takizawa S., Sakurai T., Ozaki K., and Niida S.: The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data. **The Japan Society of Human Genetics**, 横浜, Oct. 12, 2018 (口頭)
- 45) Asanomi Y., Shigemizu D., Kayano M., Matsukuma K., Ichikawa M., Sudo H., Takizawa S., Ozaki K., and Niida S.: Exploration of serum microRNA biomarkers for dementia risk prediction. **第10回日本RNAi研究会 / 第5回日本細胞外小胞学会JSEV**, 広島, Aug 30, 2018 (ポスター)
- 46) Shigemizu D., Akiyama S., Asanomi Y., Boroevich KA., Sharma A., Tsunoda T., Matsukuma K., Ichikawa M., Sudo H., Takizawa S., Sakurai T., Ozaki K., and Niida S.: The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data. **第10回日本RNAi研究会 / 第5回日本細胞外小胞学会JSEV**,

広島, Aug 30, 2018 (ポスター)

- 47) **Shigemizu D.**: Clinical study using Next generation sequencing. **Japanese Society of Bioinformatics**, 鹿児島, May 25, 2018 (口頭)
- 48) Okamoto K., **Shigemizu D.**, Okano T., Yeh TW., Takashima T., Yamashita M., Tanita K., Ono S., Mitsuiki N., Naruto T., Okada S., Takagi M., Mori M., Kanegae H., Tsunoda T., Imai K., and Morio T.: Whole exome sequence analysis using the known and candidate genes for primary immunodeficiency diseases. **The 2nd Scientific Congress of Asia-Pacific Society for Immunodeficiencie**, Chongqing, May 7, 2018 (ポスター)
- 49) Yagihara N., Watanabe Y., Makita N., Horie M., Simizu W., Ono S., Hasegawa K., Aiba T., Tanaka T., Tsunoda T., **Shigemizu D.**, and Minamino T.: Identification of Mutations in Causative Genes for Cardiomyopathies in Patients with Arrhythmia Syndromes and Structurally Normal Heart. **The 82th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**, 大阪, Mar. 24, 2018 (ポスター)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2020 年度

- 1) アルツハイマー型認知症発症リスク評価のための方法、キット及びデバイス (2020). 出願番号: 特願 2020-131832, 出願日: 令和 2 年 8 月 3 日, 出願人: 大森智織, 須藤裕子, 重水大智, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 櫻井孝.
- 2) 海馬萎縮度を検出するためのキット、デバイス及び方法 (2020). 出願番号: 特願 2020-64383, 出願日: 令和 2 年 3 月 31 日, 出願人: 大森智織, 須藤 裕子, 市川真紀子, 伊藤健吾, 重水 大智, 加藤隆司, 中村昭範, 新飯田 俊平.

2018 年度

- 3) 認知症の検出のためのキット又はデバイス及び方法 (2018). 出願番号: 特願 2018-085652, 出願日: 平成 30 年 4 月 26 日, 出願人: 重水 大智, 新飯田 俊平, 櫻井孝, 鈴木 佳奈, 河内 淳平, 須藤 裕子, 吉本 真紀子, 小園 聰子, 近藤 哲司.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし