

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告（総合報告）

「認知症発症関連遺伝子変異の機能解析と基盤開発」に関する研究（23－7）

主任研究者 重水 大智 国立長寿医療研究センター
メディカルゲノムセンター
バイオインフォマティクス研究部（部長）

研究要旨

国立長寿医療研究センター（NCGG）バイオバンクには、軽度認知障害者（MCI）を含む7000例以上の認知症例と10000例以上の認知機能正常高齢者の生体試料や臨床情報が登録されている。また、その一部の検体については全ゲノムシーケンシング（Whole Genome Sequencing: WGS）解析が実施され、データとして整備されている。

申請者らはこれまで、この大規模かつ高品質なNCGGバイオバンクのWGSデータと臨床データの統合解析から、日本人を含む東アジア人特異的な新規認知症感受性遺伝子変異（変異）を複数同定することに成功している（*Mol Med.* 2019, *J Hum Genet.* 2021, *Mol Psychiatry* 2022, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2022.）。しかし、これらの変異の多くは、どのようにして認知症発症に関与しているのかといった分子メカニズムの解明には未だ至っていない。

そこで本研究課題では、これらの変異が認知症の発症に至るまでのメカニズムを明らかにすることと、それを可能とする解析基盤の整備を目的とする。これにより、認知症の新たな診断・治療標的の探索および予防法の開発が期待される。

※複数年度の研究期間全体について記載すること。

主任研究者

重水 大智 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
バイオインフォマティクス研究部（部長）

分担研究者

佐治 直樹 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター（センター長代理）
尾崎 浩一 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
疾患ゲノム研究部（センター長・部長）
新飯田俊平 国立長寿医療研究センター 研究所長特任補佐
下田 修義 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
ゲノム機能解析室（室長）

小木曾 昇 国立長寿医療研究センター 研究推進基盤センター
実験動物管理室（研究員）（2023・2024年度のみ）
藤田 康介 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター
予防科学研究部（研究員）（2023・2024年度のみ）

研究期間 2023年4月1日～2026年3月31日

A. 研究目的

これまでに申請者らが同定したアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）関連遺伝子変異（*SHARPIN* 変異、*MLKL* 変異、*OR51G1* 変異）とレビー小体型認知症（Dementia with Lewy Bodies: DLB）関連遺伝子変異（*MRPL43* 変異、*MFSD3* 変異）について、細胞レベル、動物レベルでの機能解析、ならびに臨床情報との関連解析を実施し、これらの変異が認知症発症に与える影響を解明することを目的とする。本研究課題の遂行により、認知症関連遺伝子の機能解析に必要な基盤技術の整備を行い、今後の遺伝子機能研究に必要な解析プラットフォームの開発を目指す。さらに、並行して、既知遺伝子内の別のローカスの探索、および新規認知症関連遺伝子変異の網羅的探索・同定も実施する予定である。

※複数年の研究期間全体について記載すること。

B. 研究方法

研究目的を達成するために、以下の4つのアプローチを実施する：I.大規模ゲノム変異解析、II.細胞レベルでの検証、III.動物レベルでの検証、IV.臨床データとの関連解析。

I. 大規模ゲノム変異解析

NCGG バイオバンクにおける高品質かつ大規模 WGS データと臨床データの統合解析から、これまでに AD で同定された3つの変異、DLB で同定された2つの変異を同定した。この同定した遺伝子内の別のローカスの変異を網羅的に探索することと、新規認知症関連遺伝子変異の網羅的探索を行う。

II. 細胞レベルでの検証

ヒト神経幹細胞株である ReNcell VM を用いて、CRISPR/Cas9 システムによって目的の変異を導入する。その後、神経細胞やアストロサイトへと分化誘導を行い、細胞形態、分化効率、遺伝子発現などの表現型を解析する。

AD においてはミクログリアがその病態に大きく関与することが報告されている。ミクログリアは中胚葉系の細胞であり、神経やアストロサイトとは細胞系譜が異なる。そこで、ミクログリアにも分化する iPS 細胞を使った認知症関連遺伝子変異の機能解析を行う。その

ために、iPS 細胞のゲノム編集とミクログリア、神経細胞、およびアストロサイトへ分化させ表現型を野生型と比較する。

III. 動物レベルでの検証

ゲノム編集技術により、同定した遺伝子のノックアウト (KO) または相同変異導入 (ノックイン: KI) マウスやゼブラフィッシュを作製し、変異型と野生型個体の比較解析を実施する。マウスについては、多頭飼育下での行動解析が可能な IntelliCage システムを用いて、認知機能に関する行動表現型の評価を行う。

IV. 臨床データとの関連解析

NCGG バイオバンクに蓄積された臨床情報のキュレーションおよび抽出を行い、同定された遺伝子変異との関連性を検討する。これにより、遺伝子変異が臨床表現型に及ぼす影響を解明する。

※複数年度の研究期間全体について記載すること。

(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における倫理委員会の承認を得て実施する。

※複数年度の研究期間全体について記載すること。

C. 研究結果

I. 大規模ゲノム変異解析

AD でこれまでに同定された 3 つの変異、および DLB で同定された 2 つの変異以外に注目し、同一遺伝子内に存在する別の変異を網羅的に探索した。しかし、新たな変異候補は同定されなかった。一方で、WGS データ数を増やし再度関連解析を行なった結果、新たに DLB 関連遺伝子として *CDH23* を同定した。また、*INPP5J* 遺伝子内に東アジア人特異的な AD 感受性変異を 2 つ同定した。

II. 細胞レベルでの検証

まず、DLB で同定された *MFSD3* p.296* 変異を神経幹細胞に導入した変異細胞株を作製し、神経細胞への分化誘導系を確立した。以下に本変異の機能解析結果を示す。

1. 野生型、変異型における比較検証

MFSD3 変異型細胞と野生型細胞を比較したところ、以下の異常が認められた。

- ①細胞増殖速度の低下
- ②神経細胞への分化効率の低下

これらの結果は、*MFSD3* 変異が脳内の神経新生を阻害し、DLB における認知機能低下に寄与する可能性を示唆する重要な知見である (図 1)。

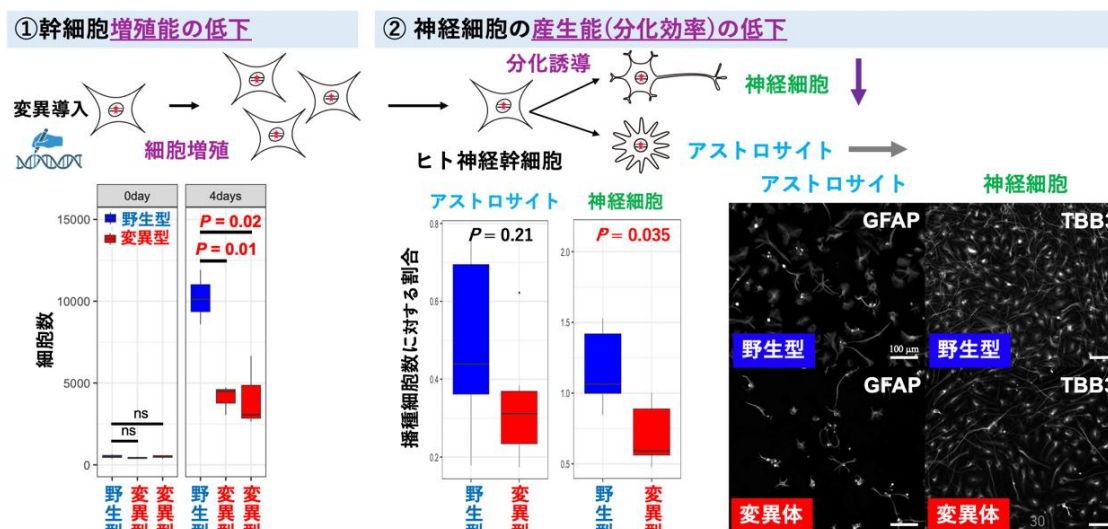


図 1. ヒト神経幹細胞を用いた *MFSD3* 変異型の機能解析

もう一つの DLB 変異である *MRPL43* p.N81H の導入細胞ではミトコンドリアの活性が低下する傾向がみられることがわかった。

III. 動物レベルでの検証

AD および DLB に関連する候補遺伝子の機能を明らかにするため、CRISPR/Cas9 を用いたノックアウト (KO) および疾患関連バリエーションのノックイン (KI) モデルの作製を行った。ガイド RNA およびドナー DNA オリゴは IDT 社のデザインツールを用いて設計し、ガイド RNA と Cas9 タンパク質の複合体を形成させた後、ドナーオリゴとともに実験動物管理室に提供した。複合体はマウス受精卵へエレクトロポレーションにより導入され、その後偽妊娠マウスへの移植を経て産仔を得た。これにより、*SHARPIN*・*MLKL*・*OLFR578*・*MRPL43*・*MFSD3* の変異導入個体が得られている。

1 歳齢の *Mfsd3* KO マウスと野生型マウスの脳切片を作製し、海馬の形態を比較した。その結果、複数の KO マウスにおいて海馬の萎縮が確認され、歯状回における新生神経の免疫染色では、*Mfsd3* KO マウスにおける神経新生の有意な低下が認められた (図 2)。

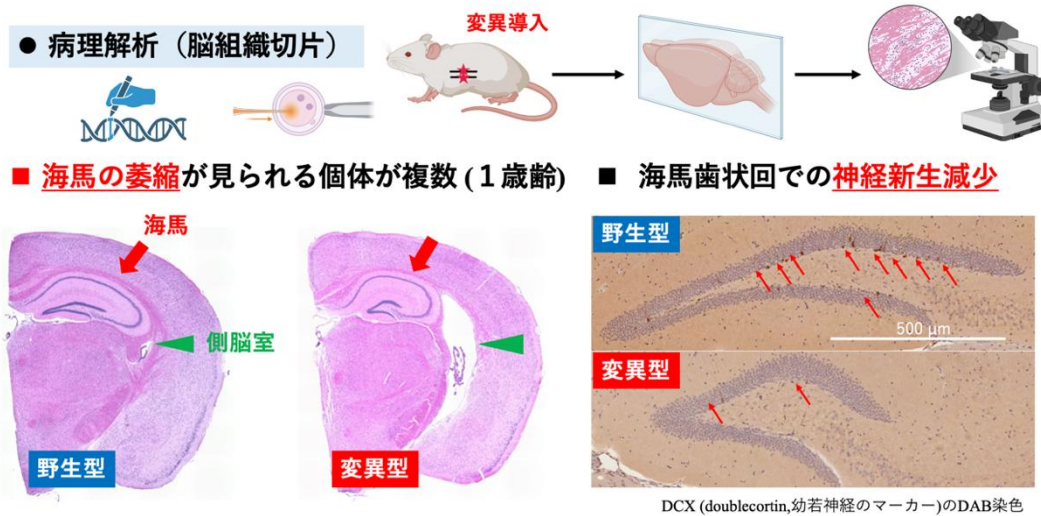


図 2. *Mfsd3* KO 変異型マウスの機能解析

Mfsd3 KO マウスについて、IntelliCage システムを用いた長期・自動行動解析を実施した。IC チップにより最大 16 匹を同条件で比較し、その結果、*Mfsd3* KO マウスでは新規探索行動の低下および複雑学習課題の成績低下が認められた。これらの表現型は DLB 患者に特徴的な症状と一致しており、*MFSD3* 機能喪失が DLB 病態に寄与する可能性が示唆された（図 3）。

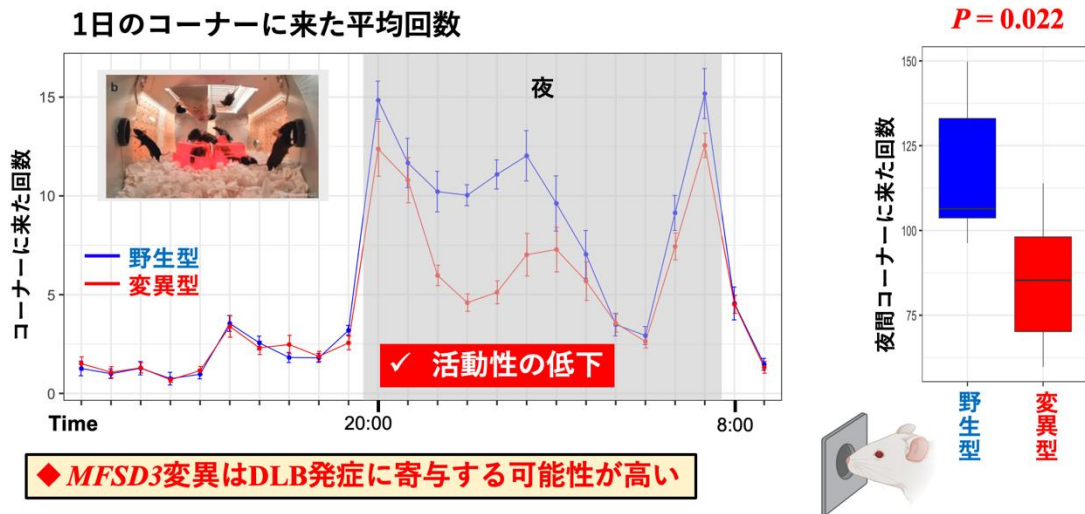


図 3. *Mfsd3* KO 変異型マウスの行動解析

AD 変異 *MLKL* p.Q48* と相同な変異を導入した *Mik1* KI マウスを *APP^{NL-G-F}* マウスに掛け合わせた二重変異体マウス（*APP^{NL-G-F}/Mik1* KI マウス）を作製し、6 ヶ月齢における脳の形態およびアミロイド β ($A\beta$) の沈着（図 4 の茶色のシグナル）を評価した（図 4）。*APP^{NL-G-F}/Mik1* KI マウスでは統計的有意差はなかったものの側脳室が拡大し海馬が縮小するという AD 症状の悪化が観察された。また、 $A\beta$ の沈着量が統計的有意差を持って低下することがわかつ

た。A β の沈着量低下は AD リスク遺伝子である *Trem2* KO マウスと APP マウスの二重変異体でも観察されており (Meilandt et al., 2020, *J Neurosci*)、ミクログリアによる保護作用の低下と考えられている。よって、*MLKL* p.Q48*変異はミクログリアの機能を介して AD 発症に関与する可能性が示唆された。

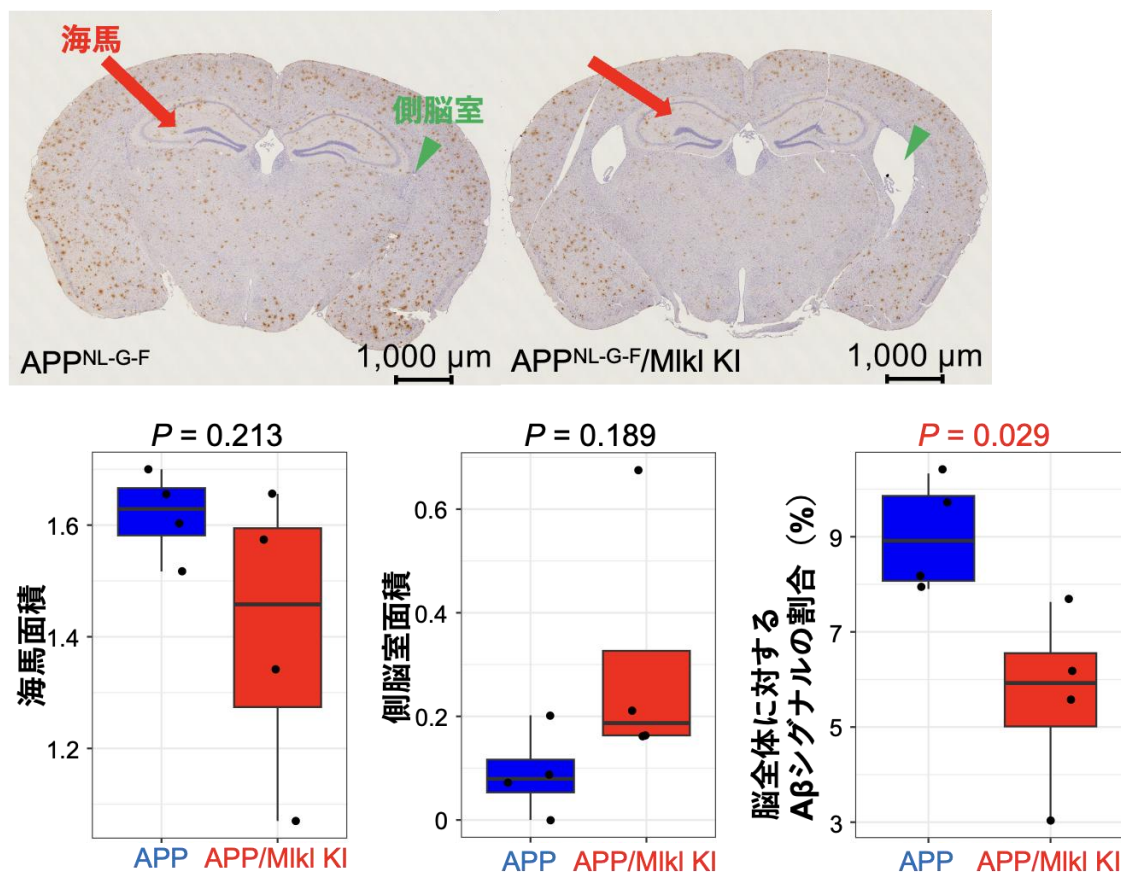


図 4. APP/MiKl 二重変異型マウスのアミロイド β 染色

IV. 臨床データとの関連解析

新たに同定された DLB 関連変異の一つである *CDH23* は、特定の座位にホモ接合で変異が生じた場合、難聴を発症することが既に報告されている。一方、今回同定した変異は別座位であり、DLB 患者においてヘテロ接合の形で検出された。そこで、この変異の臨床的意義を明らかにするため、聴覚障害との関連を検討した。その結果、当該変異を有する DLB 患者では、変異を持たない患者に比べて聴覚障害の有病率が有意に高いことが示された。現在も症例数を拡大し、関連性の検証を継続している。

D. 考察と結論

※「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

DLB 変異 *MFSD3* p.C296* を導入した神経幹細胞における解析により、本変異が神経新生能の低下を引き起こすことを実証した。さらに、*Mfsd3* KO マウスの解析では、海馬における神経新生の減少および海馬の萎縮、ならびに学習能力の低下が確認された。これらの細胞レベルおよび動物レベルでの結果は一致しており、これまで機能が不明であった *MFSD3* 遺伝子が認知機能において重要な役割を担っていることが明らかとなった。この成果は、大規模ゲノム解析によって同定された *MFSD3* 変異が DLB の発症に関与している可能性を強く支持するものであり、本研究で構築した大規模ゲノム解析・細胞モデル・動物モデルを組み合わせた一連の検証手法が、認知症の発症メカニズムの解明に有効であることを示した。さらに、*MFSD3* 変異を導入した神経幹細胞における細胞増殖能の低下を改善する化合物の探索を進めることで、今後、DLB に対する創薬シーズの発見につながることを期待される。

AD 変異 *Mkl1* p.Q48*はマウスの解析から、ミクログリアの機能を介して AD 発症に関与する可能性が示唆された。これまで、*MLKL* は細胞死の 1 形態であるネクロプトーシスの実行役であることから、その機能を抑止することで AD 症状が緩和される可能性が示唆されてきた。しかし、*MLKL* はオートファジーなどの膜代謝における機能があることが判明し、我々の結果も *MLKL* の機能抑制は AD 症状を悪化させる可能性を示唆している。今後、ミクログリアにおける *MLKL* の機能を明らかにすることで AD に対する創薬シーズの発見につながることを期待される。

DLB 関連変異の一つである *CDH23* 変異を持つ患者では聴覚障害の有病率が有意に高かった。これまでも聴覚障害は DLB のリスクであることが報告されており、加えて *CDH23* は難聴の原因遺伝子として知られていた。そのため、聴覚障害の早期検出と補聴器の使用が DLB 発症の予防につながる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2025 年度

- 1) Yoshiura K, Osuka Y, Kinoshita K, Hori N, Li J, Georg VF, Hosoyama T, [Shigemizu D](#), Takemura M, Matsui Y, and Satake S. Association of Physical Frailty with Serum Growth Differentiation Factor-15 and Cognitive Decline: A Cross-Sectional Study. *Geriatr Gerontol Int*. 2026 Feb;26(2):e70377.
- 2) Asanomi Y, Mitsumori R, Yamakawa A, Morizono T, [Shigemizu D](#), Niida S, Sakurai T, and Ozaki K. Meta-analyses of genome-wide association studies identify novel loci influencing

Japanese white matter hyperintensities. *J Hum Genet.* 2026 Jan 20.

- 3) Mitsumori R, Ozaki K, Saito Y, Shigemizu D, Iwata A, Murayama S, Akishita M, Arai T, Niida S, and Toba K. Genome and transcriptome-wide association studies identify multiple novel loci for dementia with grain in Japanese. *J Hum Genet.* 2025 Dec 17
- 4) Furutani M, Suganuma M, Hosoyama T, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D*. An integrative approach to detecting potential blood-based biomarkers of cognitive frailty. *J Nutr Health Aging.* 2025 Nov 21;30(1):100726.
- 5) Maeda J, Furutani M, Miyauchi S, Nakashima M, Ishibashi N, Sakai T, Oguri N, Miyamoto S, Okamura S, Okubo Y, Tokuyama T, Oda N, Takasaki T, Takahashi S, Aizawa H, Shigemizu D, and, Nakano Y. RNA sequence analysis of differentially expressed genes in left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis.* 2025 Oct 5.
- 6) Mitsumori R, Sawamura K, Yamakoshi K, Nakamura A, Arahata Y, Niida S, Shigemizu D, Ozaki K, and Shimoda N. Identification of diagnostic DNA methylation markers in the blood of Japanese Alzheimer's disease patients using methylation capture sequencing. *Clin Epigenetics* 2025 Jun 20;17(1):107.
- 7) Fujita K, Kimura T, Yamakawa A, Niida S, Ozaki K, Sakurai T, Arai H, and Shigemizu D*. Genetic background and multidomain interventions in mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther.* 2025 Jun 10;17(1):130.
- 8) Sakai T, Furutani M, Nakashima M, Ishibashi N, Maeda J, Oguri N, Miyamoto S, Miyauchi S, Okamura S, Okubo Y, Tokuyama T, Oda N, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D*, and Nakano Y*. Genome-wide association study of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation in a Japanese population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2025 Jul;36(7):1494-1503.

2024 年度

- 1) Furutani M, Kimura T, Fukunaga K, Suganuma M, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Mushiroda T, Niida S, Ozaki K, Hosoyama T*, and Shigemizu D*. Identification of a risk allele at *SLC41A3* and a protective allele HLA-DPB1*02:01 associated with sarcopenia in Japanese. *Gerontology* 2025 Mar 18;71(5):376-387.
- 2) Mitsumori R, Asanomi Y, Morizono T, Shigemizu D, Niida S, and Ozaki K. A genome-wide association study identifies a novel East Asian-specific locus for dementia with Lewy bodies in Japanese subjects. *Mol Med.* 2025 Mar 6;31(1):87.
- 3) Yamakawa A, Suganuma M, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu. D*. Alzheimer's disease may develop from changes in the immune system, cell cycle, and protein processing following alterations in ribosome function. *Sci Rep.* 2025 Jan 30;15(1):3838.
- 4) Kimura T, Fujita K, Sakurai T, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu. D*. Whole-genome

sequencing to identify rare variants in East Asian patients with dementia with Lewy bodies. *npj Aging*. 2024 Nov 21;10(1):52.

2023 年度

- 1) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D*. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology*. 2024;70(6):630-638.
- 2) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, and Ozaki K. CRISPR/Cas9-mediated knock-in cells of the late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, reveal reduced NF- κ B pathway and accelerated A β secretion. *J Hum Genet*. 2024 May;69(5):171-176.
- 3) Shigemizu D*, Fukunaga K, Yamakawa A, Suganuma M, Fujita K, Kimura T, Watanabe K, Mushiroda T, Sakurai T, Niida S, and Ozaki K. The HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03 haplotype is associated with the risk for late-onset Alzheimer's disease in APOE ϵ 4-negative Japanese adults. *npj Aging*. 2024 Jan 2;10(1):3.
- 4) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, and Satake S. Association between circulating levels of CXCL9 and CXCL10 and physical frailty in older adults. *Gerontology*. 2024;70(3):279-289.
- 5) Shigemizu D*, Akiyama S, Suganuma M, Furutani M, Yamakawa A, Nakano Y, Ozaki K, and Niida S. Classification and deep-learning-based prediction of Alzheimer disease subtypes by using genomic data. *Transl Psychiatry*. 2023 June 29;13:232.
- 6) Furutani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Hosoyama T*, and Shigemizu D*. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023 Jun 22;glad150.

2. 学会発表

2025 年度

- 1) Kimura T, Yamakawa A, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Whole-genome sequencing reveals an East Asian-specific rare variant of *INPP5J* associated with Alzheimer's disease. 日本人類遺伝学会第 70 回大会, 2025, Dec 18, O2-2, 横浜. (口頭)
- 2) Mitsumori R, Asanomi Y, Miyashita A, Morizono T, Hara N, Shigemizu D, Ikeuchi T, Niida S, and Ozaki K. Identification and functional annotation for novel loci associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease in Japanese. 日本人類遺伝学会第 70 回大会, 2025, Dec 18, O10-3, 横浜. (口頭)

- 3) Yamakawa A, Kimura T, Niida S, Ozaki K, Kato T, Nakamura A, and Shigemizu D. Exploration of genetic variants associated with the rate of amyloid beta accumulation using whole-genome sequencing. 日本人類遺伝学会第70回大会, 2025, Dec 18, O10-2, 横浜. (口頭)
- 4) Furutani M, Kimura T, Fukunaga K, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Mushiroda T, Niida S, Ozaki K, Hosoyama T, and Shigemizu D. Identification of a risk allele at SLC41A3 and a protective allele HLA-DPB1*02:01 associated with sarcopenia in Japanese. 日本人類遺伝学会第70回大会, 2025, Dec 18, P1-05-3, 横浜. (ポスター)
- 5) 細山 徹, 高石 美菜子, 漆畑 拓弥, 佐藤 亜希子, 渡邊 剛, 竹村 真里枝, 重水 大智, 関根 圭輔, 佐竹 昭介. α -アミラーゼは高齢者の筋グリコーゲン分解に関与する. 第48回日本分子生物学会年会, 2025, Dec 3, 1P-302, 横浜. (ポスター)
- 6) 重水 大智: 「日本人におけるレビー小体型認知症の全ゲノム解析」 第44回日本認知症学会学術集会, 新潟, SY21-1, Nov 22, 2025. (招待講演)
- 7) 光森 理紗, 浅海 裕也, 重水 大智, 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東アジアに特徴的なレビー小体型認知症関連座位の同定. 第44回日本認知症学会学術集会, 2025, Nov 22, P416, 新潟. (ポスター)
- 8) 山川 明子, 木村 哲晃, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 武田 章敬, 中村 昭範, 重水 大智. MMSE スコアに基づく認知機能の低下速度に関与する遺伝背景因子の同定. 第44回日本認知症学会学術集会, 2025, Nov 21, P447, 新潟. (ポスター)
- 9) 浅海 裕也, 木村 哲晃, 下田 修義, 重水 大智, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一. ゲノム編集技術を用いた遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の機能解析. 第44回日本認知症学会学術集会, 2025, Nov 21, P417, 新潟. (ポスター)
- 10) 古谷 元樹, 細山 徹, 光森 理紗, 竹村 真里枝, 松井 康素, 中野 由紀子, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 佐竹 昭介, 重水 大智. 統合的アプローチによるコグニティブフレイルのバイオマーカー探索. 第12回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2025, Nov 2, P-124, 熊本. (ポスター)
- 11) 山川 明子, 細山 徹, 竹村 真里枝, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 佐竹 昭介, 重水 大智. フレイル進行関連バイオマーカーの同定と J-CHS 基準項目との関連性. 第12回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2025, Nov 1, U-4, 熊本. (口頭, 大会長賞)
- 12) Satake S, Shigemizu D, and Matsui Y. Estimation of intrinsic capacity decline based on self-administered questionnaire. 11th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS 2025), Oct 17-18, P12-02, Kaohsiung. (ポスター)
- 13) Kimura T, Yamakawa A, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Whole-genome sequencing reveals an East Asian-specific rare variant of INPP5J associated with Alzheimer's disease. The American Society of Human Genetics, 2025 Oct 17, 5071F, Boston, MA, USA. (ポスター)

- 14) Mitsumori R, Asanomi Y, Miyashita A, Morizono T, Hara N, Shigemizu D, Ikeuchi T, Niisa S, and Ozaki K. Genome-wide association study and integrative omics analysis for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *The American Society of Human Genetics*, 2025 Oct 15, 9187W, Boston, MA, USA. (ポスター)
- 15) Yamakawa A, Kimura T, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Exploration of genetic variants associated with the rate of Amyloid- β accumulation using whole-genome sequencing analysis. *The American Society of Human Genetics*, 2025 Oct 15, 9185W, Boston, MA, USA. (ポスター)
- 16) Asanomi Y, Mitsumori R, Yamakawa A, Morizono T, Shigemizu D, Niida S, Sakurai T, and Ozaki K. Genome-wide association study identifies four novel loci associated with white matter hyperintensities in the Japanese population. *The American Society of Human Genetics*, 2025 Oct 15, 9159W, Boston, MA, USA. (ポスター)
- 17) 竹市 陽介, 渡邊 研, 酒井 義人, 重水 大智, 長田 直祥, 松井 寛樹, 中島 宏彰, 今釜 史郎. 腰椎靱帯肥厚に関するゲノムワイド関連解析. 第40回日本整形外科学会基礎学術集会, 2025, Oct. 16, 1-3-16, 青森. (口頭)
- 18) 福永 航也, 倉田 麻衣子, 水川 良子, 新原 寛之, 森田 栄伸, 渡邊 裕子, 山口 由衣, 藤山 俊晴, 小豆澤 宏明, 浅田 秀夫, 長谷川 瑛人, 濱 菜摘, 重水 大智, 阿部 理一郎, 蒔田 泰誠. アロプリノール誘発性薬疹に関連する HLA-B*58:01:01:03 アレルの同定. 第33回日本組織適合性学会, 2025, Oct. 4, P-18, 長崎. (ポスター)
- 19) 重水 大智: 「大規模認知症ゲノム解析に向けた NCGG の取り組みと DRAGEN パイプラインの活用」 *IIBMP2025*, 名古屋, Sep 4, 2025. (招待講演)
- 20) 新飯田俊平, 重水 大智: 「指定課題研究・認知症発症予防介入戦略拠点の構築のための研究への助成」 第34回日本老年学会総会, 幕張, June 27, 2025. (招待講演)
- 21) 古谷 元樹, 重水 大智. 臨床情報を用いた Brugada 症候群の機械学習モデル. 第7回日本メディカルAI学会学術集会, 2025, June 27, P-1-8, 京都. (ポスター)
光森 理紗, 澤村 嘉代子, 山越 貴水, 中村 昭範, 新畑 豊, 新飯田 俊平, 重水 大智, 尾崎 浩一, 下田 修義. メチローム解析によるアルツハイマー型認知症血液マーカーの同定. 第18回エビジェネティクス研究会年会, 2025 June 19, P-53, 福井. (ポスター)
- 22) Caro I, Sargurupremraj M, Trégouët DA, Shigemizu D, Couffignal T, Kamatani Y, Mohammedi K, Debette S. Genetic insights into protective effects of GLP-1 receptor agonists on stroke and alzheimer's disease risk in European and East-Asian populations. *11th European Stroke Organization Conference – ESOC*, 2025, May 21-22, P451, Helsinki, Finland. (ポスター)
- 23) 福永 航也, 倉田 麻衣子, 水川 良子, 新原 寛之, 森田 栄伸, 渡邊 裕子, 山口 由衣, 藤山 俊晴, 小豆澤 宏明, 浅田 秀夫, 長谷川 瑛人, 濱 菜摘, 重水 大智, 阿部 理一郎, 蒔田 泰誠. アロプリノール誘発性薬疹に関連する HLA-B*58:01 アレルの薬疹の種類

に対する影響の比較. 第8回関東HLA研究会, 2025, May 17, 一般演題1, 東京. (口頭)

2024 年度

- 1) 重水 大智: 「日本人の大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症研究」 熊本大学大学院生命科学研究部附属健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター 第3回共同シンポジウム, 熊本, Mar 22, 2025. (招待講演)
- 2) 山川 明子, 菅沼 睦美, 光森 理紗, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智. 網羅的遺伝子発現解析による早期診断のための段階特異的血液バイオマーカーの同定. 第43回日本認知症学会学術集会, 2024, Nov 22, P322, 郡山. (ポスター)
- 3) 重水 大智: 「日本人の大規模ヒトゲノム・オミクス解析における認知症研究」 第21回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 福島, Nov 20, 2024. (招待講演)
- 4) Mitsumori R, Asanomi Y, Miyashita A, Morizono T, Hara N, Shigemizu D, Ikeuchi T, Niida S, and Ozaki K. Identification of multiple new loci associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. *The American Society of Human Genetics*, 2024, Nov 6, 5095W, Denver, CO, USA. (ポスター)
- 5) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, and Ozaki K. Functional analyses for the late-onset Alzheimer's disease-risk variants of *SHARPIN* using CRISPR/Cas9-mediated knock-in cells. *The American Society of Human Genetics*, 2024, Nov 6, 6032W, Denver, CO, USA. (ポスター)
- 6) 菅沼 睦美, 古谷 元樹, 細山 徹, 光森 理紗, 大塚 礼, 竹村 真里枝, 松井 康素, 佐竹 昭介, 中野 由紀子, 尾崎 浩一, 重水 大智: 網羅的遺伝子発現解析によるフレイルに関わる血液バイオマーカーの探索. 第11回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2024, Nov 3, P-16-1, 東京. (ポスター)
- 7) 細山 徹, 漆畑 拓弥, 高石 美菜子, 佐藤 亜希子, 渡邊 剛, 竹村 真里枝, 重水 大智, 関根 圭輔, 佐竹 昭介: 網加齢変動性マイオカインの α アミラーゼは疾患バイオマーカーになり得る. 第11回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2024, Nov 3, U-3, 東京. (口頭, 優秀演題)
- 8) 細山 徹, 漆畑 拓弥, 高石 美菜子, 佐藤 亜希子, 渡邊 剛, 竹村 真里枝, 重水 大智, 関根 圭輔, 佐竹 昭介: 網加齢変動性マイオカインの α アミラーゼは疾患バイオマーカーになり得る. 第11回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2024, Nov 3, U-3, 東京. (口頭, 優秀演題)
- 9) Hosoyama T, Kawai-Takaishi M, Takemura M, Watanabe T, Sekine K, Shigemizu D, Satake S. Muscle-derived α -amylase is age-variable myokine and useful for the frailty biomarker. *10th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS 2024)*, Oct 11, O01, Bangkok. (口頭)
- 10) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y,

- Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D. An integrative approach to detect potential blood-based biomarkers for frailty. *10th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS 2024)*, Oct 10, P-53, Bangkok. (ポスター)
- 11) 光森 理紗, 浅海 裕也, 宮下 哲典, 森園 隆, 原 範和, 重水 大智, 池内 健, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一. Genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *日本人類遺伝学会第69回大会*, 2024, Oct 12, O14-2, 札幌. (口頭)
 - 12) 山川 明子, 菅沼 睦美, 光森 理紗, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智. Identification of stage-specific blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease by transcriptome analysis. *日本人類遺伝学会第69回大会*, 2024, Oct 12, O14-1, 札幌. (口頭)
 - 13) 浅海 裕也, 木村 哲晃, 下田 修義, 重水 大智, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一. Functional analyses of the late-onset Alzheimer's disease-risk SHARPIN variants using CRISPR/Cas9 knock-in cells. *日本人類遺伝学会第69回大会*, 2024, Oct 12, P3-02-4, 札幌. (ポスター)
 - 14) 木村 哲晃, 藤田 康介, 櫻井 孝, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智. Whole genome sequencing reveals East Asian specific rare variants in CDH23 associated with dementia with Lewy bodies. *日本人類遺伝学会第69回大会*, 2024, Oct 11, OE5-5, 札幌. (口頭)
 - 15) 福永 航也, 重水 大智, 蒔田 泰誠. shortHLAseq: 8座のHLA 遺伝子領域を short-range PCR で増幅するアンプリコンシークエンシング法の開発. *第32回組織適合性学会*, 2024, Sep 26, O-08, 名古屋. (口頭)
 - 16) Shigemizu D, Nakamura A, Kato T, Nihashi T, Sakurai K, Takeda A, Arahata Y, Ozaki K, Niida S, BATON/STREAM study group. Exploration Of Genetic Variants Associated With the rate Of Amyloid- β accumulation using whole-genome sequencing. *Alzheimer's Association International Conference (AAIC) Advancements: Modernizing Diagnosis*, 2024, Sep 19, P-23, Tokyo. (ポスター)
 - 17) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Asanomi Y, Shimoda N, Ogiso N, Hosoyama T, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. The loss-of-function variant in *MFSD3* could play a crucial role in the pathogenesis of dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Association International Conference (AAIC)*, 2024, July 31, P-86694, Philadelphia. (ポスター)
 - 18) Shigemizu D, Fujita K, Niida S, Ozaki K, Sakurai T, and Arai H. A polygenic risk score contributes to identifying individuals with the potential for cognitive function improvement. *Alzheimer's Association International Conference (AAIC)*, 2024, July 28, P-86348, Philadelphia. (ポスター)
- Yamakawa A, Suganuma M, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Identification of stage-specific blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA sequencing analysis. *Alzheimer's Association International Conference (AAIC)*, 2024, July 28, P-85323, Philadelphia. (ポスター)
- 19) 重水 大智: 「日本人における大規模認知症ゲノム研究の最前線」 *国立長寿医療研*

究センター 公開シンポジウム&レクチャー2024, 大府, June 29, 2024. (招待講演)

- 20) 吉浦 和宏, 李 嘉琦, 細山 徹, 重水 大智, 竹村 真里枝, 松井 康素, 堀 紀子, 木下 かほり, 大須賀 洋祐, 佐竹 昭介. ロコモフレイル外来受診者における GDF-15 と身体的フレイル・認知的フレイルとの関連. 第66回日本老年医学会学術集, 2024, June 13, O6-4, 愛知. (口頭)
- 21) 木村 哲晃, 山川 明子, 菅沼 睦美, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智. 日本人の大規模ゲノム解析を通して免疫の側面から見たアルツハイマー病. 第24回日本抗加齢医学会総会, 2024, Jun 1, BP1-7, 熊本. (口頭, 優秀演題)
- 22) 藤田 康介, 杉本 大貴, 中村 昭範, 重水 大智, 内田 一彰, 松本 奈々恵, 黒田 佑次郎, 横山 陽子, 櫻井 孝, 荒井 秀典. 認知症リスク低減のための多因子介入: 効果的な対象集団の探索. 6NC リトリート 2024, 2024, Apr 13, P7-12, 東京. (ポスター)
- 23) 光森 理紗, 浅海 裕也, 宮下 哲典, 森園 隆, 原 範和, 重水 大智, 池内 健, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一. 日本人における孤発性アルツハイマー病の大規模ゲノムワイド関連解析. 6NC リトリート 2024, 2024, Apr 13, P11-7, 東京. (P, 理事長賞)
- 24) Shigemizu D.: 「 A polygenic risk score contributes to identifying individuals with the potential for cognitive function improvement 」 2024 ICAH-NCGG-TMIG Annual Meeting, Taiwan, Apr 11, 2024. (招待講演)

2023 年度

- 1) Shigemizu D.: 「 J-MINT study approaching from genomic research 」 NJ-FINGERS Symposium, Obu, Dec 15, 2023. (招待講演)
- 2) 木村 哲晃, 菅沼 睦美, 澤村 嘉代子, 浅海 裕也, 細山 徹, 下田 修義, 小木曾 昇, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智. 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023, Nov 25, P346, 奈良. (ポスター)
- 3) 山川 明子, 光森 理紗, 菅沼 睦美, 秋山 真太郎, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智. 遺伝子発現データに基づくアルツハイマー病移行予測診断システムの開発. 第42回日本認知症学会学術集会, 2023, Nov 25, P339, 奈良. (ポスター)
- 4) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D. An integrative approach to detect potential blood-based biomarkers for frailty. *The American Society of Human Genetics*, 2023, Nov 4, PB3321, WASHINGTON, DC. (ポスター)
- 5) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D., Akiyama S, Morizono T, Niida S, and Ozaki K. Identification of an East Asian-specific variant associated with Lewy bodies dementia by genome-wide association study in Japanese subjects. *The American Society of Human Genetics*, 2023, Nov 3, PB1583, WASHINGTON, DC. (ポスター)

- 6) Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Functional analysis of *MFSD3* associated with dementia with Lewy bodies. *The American Society of Human Genetics*, 2023, Nov 3, PB1109, WASHINGTON, DC. (ポスター)
- 7) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, and Ozaki K. CRISPR/Cas9-mediated knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant, SHARPIN G186R, lessens the NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. *The American Society of Human Genetics*, 2023, Nov 2, PB1063, WASHINGTON, DC. (ポスター)
- 8) Yamakawa A, Mitsumori R, Suganuma M, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D:. RNA-seq data analysis identifies blood-based biomarkers for diagnosis and disease progression of Alzheimer's disease. *The American Society of Human Genetics*, 2023, Nov 2, PB3463, WASHINGTON, DC. (ポスター)
- 9) Shigemizu D:. 「 Genomic research on dementia in the Japanese population 」 NCGG ICAH TMIG Joint Symposium 2023 IAGG-AOR Satellite, Tokyo, Oct 17, 2023. (招待講演)
- 10) Shigemizu D., and Ozaki K.: 「 Genomic research on dementia in the Japanese population 」 Human Genetics Asia 2023, SY7-4, Tokyo, Oct 12, 2023. (招待講演)
- 11) Shigemizu D, Sakai Y, Honjo K, Wakao N, Matsui H, Shimada H, Mitsumori R, Ozaki K, and Watanabe K. Genome-wide association study for non-specific chronic pain in Japanese elderly. *Human Genetics Asia 2023*, 2023, Oct 12, P1-10-7, Tokyo. (ポスター)
- 12) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Human Genetics Asia 2023*, 2023, P1-10-6, Oct 12, Tokyo. (ポスター)
- 13) Kimura T, Suganuma M, Hosoyama T, Sawamura K, Shimoda N, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Functional analysis of *MFSD3* associated with dementia with Lewy bodies. *Human Genetics Asia 2023*, 2023, Oct 12, P1-10-5, Tokyo. (ポスター)
- 14) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, and Ozaki K. A genome wide association study identifies an East Asian-specific risk variant for Lewy bodies dementia in Japanese. *Human Genetics Asia 2023*, 2023, Oct 12, P1-10-4, Tokyo. (ポスター)
- 15) Asanomi Y, Kimura T, Shimoda N, Shigemizu D, Niida S, and Ozaki K. Knock-in of late-onset Alzheimer's disease-risk variant SHARPIN G186R lessens NF- κ B pathway and accelerates A β secretion. *Human Genetics Asia 2023*, 2023, Oct 12, P1-10-1, Tokyo. (ポスター)
- 16) Yamakawa A, Mitsumori R, Suganuma M, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Exploration of blood-based biomarkers to predict the progression of Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. *Human Genetics Asia 2023*, 2023, Oct 12, P1-05-4, Tokyo. (ポスター)

- 17) 木村 哲晃, 菅沼 睦美, 澤村 嘉代子, 細山 徹, 下田 修義, 小木曾 昇, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智: 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会, 2023, Sep 16, O4-6, 新潟. (口頭, 浦上賞)
- 18) 山川 明子, 光森 理紗, 菅沼 睦美, 秋山 真太郎, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智. RNA-seq データ解析に基づく軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症への移行に関与する血液バイオマーカーの探索. 第 12 回日本認知症予防学会学術集会, 2023, Sep 15, O7-3, 新潟. (口頭, 浦上賞)
- 19) 山川 明子, 光森 理紗, 菅沼 睦美, 秋山 真太郎, 新飯田 俊平, 尾崎 浩一, 重水 大智. Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. *IIBMP2023*, 2023, Sep 7-8, P-106, 柏. (ポスター)
- 20) Li J, Yasuoka M, Kinoshita K, Hirano Y, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Hosoyama T, Shigemizu D, Arai H, and Satake S. Association between spatio-temporal gait parameters and the risk of falls in older adults. *LAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023*, 2023, June 14, P670, Yokohama. (ポスター)
- 21) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Circulating CXCL9 levels, but not CXCL10 levels, were associated with frailty in older adults. *LAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023*, 2023, June 14, P260, Yokohama. (ポスター)
- 22) Ishii K, Ma L, Shigemizu D, Asanomi Y, Nakamura H, Ozaki K, and Watanabe K. Ferroptotic aspects of cartilage degeneration in mouse osteoarthritis. *LAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023*, 2023, June 13, O1042, Yokohama. (口頭)
- 23) Kimura T, Suganuma M, Sawamura K, Hosoyama T, Ogiso N, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. MFSD3 loss of function with dementia with Lewy bodies causes an increase of butyrylcholinesterase activity in the brain. *LAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023*, 2023, June 13, P633, Yokohama. (ポスター)
- 24) Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, and Ozaki K. Genome wide association study identifies new genetic risk loci for dementia with Lewy body in Japanese. *LAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023*, 2023, June 13, P626, Yokohama. (ポスター)
- 25) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. East Asian-specific late-onset Alzheimer's disease risk variant alters the endogenous SHARPIN function. *LAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023*, 2023, June 13, P420, Yokohama. (ポスター)
- 26) Yamakawa A, Mitsumori R, Akiyama S, Niida S, Ozaki K, and Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers associated with conversion from mild cognitive impairment to

Alzheimer's disease by RNA-sequencing data analysis. *LAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023*, 2023, June 12, P860, Yokohama. (ポスター)

- 27) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, and Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. *LAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023*, 2023, June 12, P632, Yokohama. (ポスター)
- 28) 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. 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索. *第31回日本医学会総会2023 東京*, 2023, Apr 22, P11-4, 東京. (ポスター, 理事長賞)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし