# 西本 祥仁(にしもと よしのり)



下記は、2025年4月現在の情報です。

# ■略歴

■ 1997年 慶應義塾志木高等学校卒業

■ 2003年 慶應義塾大学医学部卒業

■ 2003年 慶應義塾大学 内科学教室 神経内科 入局

■ 2008年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了,学位(医学博士)取得

■ 2010年 慶應義塾大学医学部 生理学教室 特任助教

■ 2013年 ハーバード医科大学院 博士研究員 / 日本学術振興会 海外特別研究員 (兼任)

■ 2016年 東京都済生会中央病院 神経内科 医員 / 慶應義塾大学医学部 生理学教室 助教 (兼任)

■ 2018年 慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター 特任助教

■ 2020年 慶應義塾大学医学部 神経内科 助教

■ 2022 年 慶應義塾大学医学部 神経内科 専任講師

# ■ 所属学会

日本神経学会, 日本内科学会, 日本認知症学会, 日本脳卒中学会

# ■ 主な資格

- 総合内科専門医、認定内科医、内科学会指導医(日本内科学会)
- 神経内科専門医,神経内科指導医(日本神経学会)
- 認知症専門医,指導医(日本認知症学会)
- 脳卒中専門医(日本脳卒中学会)
- 認定産業医(日本医師会)
- 健康気象アドバイザー (バイオクリマ研究会)
- 東京都 難病指定医(神経内科)
- 身体障害者指定医(平衡機能障害・音声/言語機能障害・そしゃく機能障害・肢体不自由)
- 脳梗塞 rt-PA 適正使用講習 修了者
- 厚生労働省指定 オンライン診療研修 修了者
- 厚生労働省認定 臨床研修指導医

# ■ 業 績(著書含む)

# <執筆論文>

- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takashi Sasaki, Yukiko Abe, Norikazu Hara, Akinori Miyashita, Mika Konishi, Yoko Eguchi, Daisuke Ito, Nobuyoshi Hirose, Masaru Mimura, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI), Takeshi Ikeuchi, Hideyuki Okano, Yasumichi Arai 「Distinct patterns of cognitive traits in extreme old age and Alzheimer's disease」 *Alzheimer's and Dementia* 2025 (in print)
- Takayuki Ando, Takashi Sasaki, Yukiko Abe, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takumi Hirata, Junji Haruta, Yasumichi Arai 「Determinants of polydoctoring among multimorbid older adults; a cross-sectional study in an urban area of Japan Journal of General and Family Medicine 25(6):376-383, 2024
- Kensuke Okada, Daisuke Ito, Satoru Morimoto, Chris Kato, Yuki Oguma, Hitoshi Warita, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, Junko Kuramoto, Reona Kobayashi, Munehisa Shinozaki, Jin Nakahara, Shinichi Takahashi, Yoshinori Nishimoto, Shinsuke Shibata, Hideyuki Okano 「Multiple lines of evidence for disruption of nuclear lamina and nucleoporins in FUS-ALS.」 Brain 147(11):3933-3948, 2024
- Ryo Shikimoto, Takashi Sasaki, Yukiko Abe, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takumi Hirata, Masaru Mimura, Yasumichi Arai \[
  \textstylear Depressive symptoms and carotid arteriosclerosis in very old people aged 85 years and older: A cross-sectional study by the Kawasaki Aging and Wellbeing Project. \[
  \textstylear Psychiatry and Clinical Neurosciences (Research Letter) 78(3):209-211, 2024
- Takayuki Ando, Takashi Sasaki, Yukiko Abe, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takumi Hirata, Junji Haruta, Yasumichi Arai 

  Measurement of polydoctoring as a crucial component of fragmentation of care among patients with multimorbidity: Cross-sectional study in Japan *Journal of General and Family Medicine* 24, 343-349, 2023
- 内川理紗、高宮城冴子、松本薫郎、伊東可寛、川崎洋、中村善雄、徳安大輝、<u>西本祥仁</u>、森田伸也「生体腎移植後患者の汎発性帯状疱疹に対して ACV 投与中に発症した VZV 髄膜炎の 1 例」日本皮膚科学会雑誌(抄録) 133(4) 730, 2023
- Shinnosuke Fujiwara, Takeo Kosaka, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Ken Kamisawa, Keitaro Watanabe, Yuto Baba, Toshikazu Takeda, Kazuhiro Matsumoto, Mototsugu Oya 「Prognostic significance of serum testosterone level in patients with castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel」 *The Prostate* 84,25-31, 2023
- Takashi Sasaki, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takumi Hirata, Yukiko Abe, Nobuyoshi Hirose, Michiyo Takayama, Toru Takebayashi, Hideyuki Okano, and Yasumichi Arai. 「Status and physiological significance of circulating adiponectin in the very old and centenarians: an observational study」 *eLife* 2023, 12:e86309.
- Toshiki Tezuka, Tomonori Nukariya, Masahiro Katsumata, Tsubasa Miyauchi, Daiki Tokuyasu, Shunpei Azami, Yoshikane Izawa, Narihito Nagoshi, Hirokazu Fujiwara, Katsuhiro Mizutani, Takenori Akiyama, Masahiro Toda, Jin Nakahara, <u>Yoshinori Nishimoto</u>\* 「"Missing-Piece" Sign with Dural Arteriovenous Fistula at Craniocervical Junction: A Case Report 

  Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 32(7),107152, 2023
- Sho Shimohama, Toshiki Tezuka, Takahata Keisuke, Shogyoku Bun, Hajime Tabuchi, Morinobu Seki, Yuki Momota, Natsumi Suzuki, Ayaka Morimoto, Yu Iwabuchi, Masahito Kubota, Yasuharu Yamamoto, Yasunori Sano, Ryo Shikimoto, Kei Funaki, Yu Mimura, Yoshinori Nishimoto, Ryo Ueda, Masahiro Jinzaki, Jin Nakahara, Masaru Mimura, Daisuke Ito 「Impact of Amyloid and Tau PET on Changes in Diagnosis and Patient

- Management | Neurology 2023, 100(3):e264-e274.
- Takayuki Ando, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takumi Hirata, Yukiko Abe, Midori Takayama, Takashi Maeno, Seitaro Fujishima, Toru Takebayashi, Yasumichi Arai 「Association between multimorbidity, self-rated health and life satisfaction among independent, community-dwelling very old persons in Japan: longitudinal cohort analysis from the Kawasaki Ageing and Well-being Project.」 *BMJ Open* 2022, 12(2):e049262
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>\*, Shinichi Nakagawa, Hideyuki Okano\* 「LncRNA NEAT1 and ALS」 *Neurochemistry International* 2021, 150:105175.
- Takashi Sasaki\*, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takumi Hirata, Yukiko Abe, Toru Takebayashi, Yasumichi Arai 「ALDH2 p.E504K variation and sex are major factors associated 2 with the drinking behaviors including both current and quitting drinking among 41 factors in the Japanese Oldest Old *Genes* 12(6):799, 2021
- Masahiro Uemura, Hiroaki Nozaki, Taisuke Kato, Akihide Koyama, Naoko Sakai, Shouichirou Ando, Masato Kanazawa, Nozomi Hishikawa, Yoshinori Nishimoto, Kiran Polavarapu, Atchayaram Nalini, Akira Hanazono, Daisuke Kuzume, Akihiro Shindo, Mohammad El-Ghanem, Arata Abe, Aki Sato, Mari Yoshida, Takeshi Ikeuchi, Ikuko Mizuta, Toshiki Mizuno, Osamu Onodera\* 「HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease: a Review of the Literature」 Frontiers in Neurology 11: 545, 2020
- Yukimasa Matsuzawa, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Yukiko Abe, Satoshi Fukuyama, Taiki Hamabata, Moe Okuda, Yui Go, Tokiko Watanabe, Masaki Imai, Yasumichi Arai, Ron Fouchier, Seiya Yamayoshi, Yoshihiro Kawaoka 「Antigenic change in human influenza A(H2N2) viruses detected by using human plasma from aged and younger adult individuals 

  | Viruses 11(11): 978, 2019
- Takashi Sasaki, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Yukiko Abe, Michiyo Takayama, Nobuyoshi Hirose, Hideyuki Okano, Yasumichi Arai Sex specific effects of apolipoprotein ε4 allele on mortality in Japanese very old and centenarian men *The Journals of Gerontology, A Biol Sci Med Sci*, glz242, 2019
- 佐々木貴史, <u>西本祥仁</u>, 広瀬信義, 新井康通「認知症アンチリスク集団としての百寿者と抗認知症遺伝子研究」*BRAIN and NERVE* 71(10):1061-1070, 2019
- Ryuichiro Yagi, <u>Yoshinori Nishimoto</u>\*, Satoshi Yamada, Hanae Nakashima, Kensuke Okada, Fumie Konoeda, Haruhiko Hoshino 「Two medullary hemorrhage cases complicated by respiratory distress in the early phase」 *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 28(1): 229-231, 2019
- <u>西本祥仁</u>, 新井康通「百寿者研究からの見解―健康長寿者の食生活―」栄養-Trends of Nutrition-, 3(4): 255-262, 2018
- <u>西本祥仁</u>, 新井康通「百寿者におけるフレイル・サルコペニア」CLINICAL CALCIUM, 28(9): 73-78, 2018
- <u>西本祥仁</u>, 新井康通「理解を助けるトレーニング問題:日本における百寿者のフレイル・サルコペニアについて」CLINICAL CALCIUM, 28(9): 107, 2018
- 此枝史恵,鈴木重明, 西本祥仁, 星野晴彦, 高木誠「ニボルマブ投与後に筋炎合併重症筋無力症を発症した1例」臨床神経学, 57(7): 373-377, 2017
- Naoki Ichiyanagi, Koki Fujimori, Masato Yano, Chikako Ishihara-Fujisaki, Takefumi Sone, Tetsuya Akiyama, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Takuya Matsumoto, Mitsuru Ishikawa, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Yasuharu Ishihara, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Hitomi Tsuiji, Naoki Suzuki, Hitoshi Warita, Masashi Aoki, Hideyuki

#### Okano

- Establishment of in vitro FUS-associated Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Model using Human induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*, 12;6(4):496-510, 2016
- Hiroaki Nozaki, Yumi Sekine, Toshio Fukutake, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Yutaka Shimoe, Akiko Shirata, Sohei Yanagawa, Mikio Hirayama, Masato Tamura, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera. Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL. *Neurology*, 85(5):459-63, 2015
- Ken-ichiro Kuwako, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Satoshi Kawase, Hirotaka James Okano, Hideyuki Okano. Cadherin-7 Regulates Mossy Fiber Connectivity in the Cerebellum. *Cell Reports*, 9(1): 311–323, 2014
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Hiroko Morisaki, Osamu Yamada, Yuichi Ichinose, Norihiro Suzuki. A Japanese case of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2 (HHT2) with a novel mutation, c.154A>C (p.Thr52Pro), in the *ALK1/ACVRL1* gene. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2(4):126-128, 2014
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Shinichi Nakagawa, Tetsuro Hirose, Hirotaka J Okano, Masaki Takao, Shinsuke Shibata, Satoshi Suyama, Kenichiro Kuwako, Takao Imai, Shigeo Murayama, Norihiro Suzuki, Hideyuki Okano. The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1\_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Brain* 6(1):31, 2013
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Hirotaka J. Okano, Takao Imai, Aleksandra J. Poole, Norihiro Suzuki, Hans S. Keirstead, Hideyuki Okano. Cellular toxicity induced by the 26-kDa fragment and amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-associated mutant forms of TDP-43 in human embryonic stem cell-derived motor neurons. *Neurology and Clinical Neuroscience* 1(1):24-31, 2013
- 野崎洋明, 関根有美, 西澤正豊, 小野寺理, 福武敏夫, 下江豊, 平山幹夫, 柳川宗平, <u>西本祥仁</u>「CARASILのMRI所見」新潟医学会雑誌 127巻, 6号, pp. 333-334, 2013年6月
- Jun Muto, Takao Imai, Daisuke Ogawa, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Yohei Okada, Yo Mabuchi, Takeshi Kawase, Akio Iwanami, Paul S. Mischel, Hideyuki Saya, Kazunari Yoshida, Yumi Matsuzaki, Hideyuki Okano. RNA-Binding Protein Musashi1 Modulates Glioma Cell Growth through the Post-Transcriptional Regulation of Notch and PI(3) Kinase/Akt Signaling Pathways. *PLoS One* 7(3):e33431, 2012
- Takenari Yamashita, Chieko Tadami, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takuto Hideyama, Daisuke Kimura, Takeshi Suzuki, Shin Kwak. RNA editing of the Q/R site of GluA2 in different cultured cell lines that constitutively express different levels of RNA editing enzyme ADAR2. *Neuroscience Research*, 73(1):42-48. 2012
- 西本祥仁, 伊東大介 「一過性全健忘でのヒト海馬 CA1 領域の限局性病変は空間ナビゲーション学習を障害する」*MEDICAL BRIEFS IN Brain & Nerve* Vol. 18 No. 3, pp. 6-7, 2011
- 西本祥仁, 伊東大介 「Ataxin-2グルタミン鎖伸長と神経変性疾患 ALS, PSP発症リスクとの相関性について」(Ataxin-2 repeat-length variation and neurodegeneration. Ross OA et al, *Hum Mol Genet* 20(16): 3207-3212, 2011の要約と評論 ) *Cognition and Dementia* Vol.10 No.4, pp.58-59, 2011
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Shigeaki Suzuki, Kimiaki Utsugisawa, Yuriko Nagane, Mamoru Shibata, Toshihiko Shimizu, Norihiro Suzuki. Headache associated with myasthenia gravis: the impact of mild ocular symptoms. *Autoimmune Diseases* 2011:840364, 2011
- 西本祥仁「microRNA-206による ALS モデルマウスの疾患進行抑制と神経筋接合部における

- シナプス再生の促進」MEDICAL BRIEFS IN Brain & Nerve Vol. 18 No. 2, pp. 8-9, 2011
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Daisuke Ito, Shigeaki Suzuki, Toshihiko Shimizu, Tetsuyuki Kitamoto and Norihiro Suzuki. Slow-progressive ataxia with a methionine-to-arginine point mutation in codon 232 in the prion protein gene (PRNP). *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113(8):696-698, 2011
- Satoshi Kawase, Takao Imai, Chikako Miyauchi-Hara, Kunio Yaguchi, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Shin-ichi Fukami, Yumi Matsuzaki, Atsushi Miyawaki, Shigeyoshi Itohara and Hideyuki Okano. Identification of a Novel Intronic Enhancer Responsible for the Transcriptional Regulation of Musashi1 in Neural Stem/Progenitor Cells. *Molecular Brain* 4:14, 2011
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Mamoru Shibata, Osamu Onodera, Norihiro Suzuki. Neuro-axonal integrity evaluated by MR spectroscopy in a case of CARASIL. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(8):860-861, 2011
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Mamoru Shibata, Megumi Nihonmatsu, Hiroaki Nozaki, Atsushi Shiga, Akiko Shirata, Kiyomi Yamane, Arifumi Kosakai, Kazushi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera, Norihiro Suzuki. A novel mutation in the HTRA1 gene causes CARASIL without alopecia. *Neurology* 76(15):1353-1355, 2011
- <u>西本祥仁</u> 「TDP-43 タンパクの C 末断片生成のメカニズムと封入体形成機序の解析」 日本 ALS 協会 会報 Vol. 81 pp. 19-20, 2010
- <u>Nishimoto Y</u> and Okano H. New insight into cancer therapeutics: Induction of differentiation by regulating the Musashi/Numb/Notch pathway. *Cell Research* 20:1083–1085, 2010
- <u>西本祥仁</u>, 伊東大介, 鈴木則宏「TDP-43 タンパク新規アイソフォームの同定と 35-kDa 封入体特性の検討」最新医学 65(7):1579-1587, 2010
- Hideyama T, Yamashita T, Nishimoto Y, Suzuki T, Kwak S. Novel etiological and therapeutic strategies for neurodiseases: RNA editing enzyme abnormality in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of pharmacological sciences* 113(1):9-13, 2010
- Nishimoto Y, Ito D, Yagi T, Nihei Y, Tsunoda Y, Suzuki N. Characterization of alternative isoforms and inclusion body of the TAR DNA-binding protein-43. *Journal of Biological Chemistry* 285(1):608-619, 2010
- <u>西本祥仁</u>、鈴木重明、伊東大介、島田 朗、鈴木則宏「劇症1型糖尿病に続発して重症筋無力症を発症した59歳男性例」臨床神経50:52,2010
- 西本祥仁, 伊東大介 「血中シグナル蛋白に基づいたアルツハイマー病臨床診断の分類と予測」 MEDICAL BRIEFS IN Brain & Nerve Vol. 17 No. 1, pp. 6-7, 2009
- 郭伸, 日出山拓人, 山下雄也, <u>西本祥仁</u>, 木村大輔, 鈴木岳史, 辻省次, 相澤仁志, 柿田明美, 高橋均 「RNA編集異常と孤発性ALSモデルマウスの開発」神経変性疾患に関する調査研究 平成20年度 総括・分担研究報告書 pp. 72-74, 2009年
- Kwak S, <u>Nishimoto Y</u>, Yamashita T. Newly identified ADAR-mediated A-to-I editing positions as a tool for ALS research. *RNA Biol*. 5(4):193-197, 2008
- <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Takenari Yamashita, Takuto Hideyama, Shoji Tsuji, Norihiro Suzuki, Shin Kwak. Determination of editors at the novel A-to-I editing positions. *Neurosci Res* 61(2):201-206, 2008
- <u>西本祥仁</u>、五十棲一男、潮田隆一、小松本 悟、福内靖男 「高熱および MRI での脳梁膨大部の左右 進展性病変をみとめ、その後意識障害をきたした 66 歳男性例」 臨床神経学 47(2/3):73-78, 2007
- 郭伸,日出山拓人,西本祥仁,伊藤杏子,山下雄也,辻省次,柿田明美,高橋均「孤発性 ALS の

脊髄前角における RNA 編集異常と病型」 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患に関する研究班 2006 年度研究報告書, pp70-71, 2007.

- 郭 伸、日出山拓人、<u>西本祥仁</u>、伊藤杏子、山下雄也、辻省次、高橋良輔、三澤日出巳、鈴木岳之「RNA編集異常による孤発性 ALS モデルマウスの開発に関する研究」 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 筋萎縮性側索硬化症の画期的診断・治療に関する研究班 平成 18 年度総括研究報告書、pp21-22, 2007
- 西本祥仁, 日出山拓人, 河原行郎, 郭 伸 「AMPA 受容体サブユニット GluR2 の RNA 編集と ALS における神経細胞死」Clinical Neuroscience 24(2): 222-225, 2006
- 郭 伸、日出山拓人、河原行郎、伊藤杏子、<u>西本祥仁</u>、青木正志、祖父江元、柿田明美、高橋均: ALSにおけるRNA編集異常の検討、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 筋萎縮性側 索硬化症の画期的診断・治療に関する研究班 平成17年度総括研究報告書、pp18-21, 2006
- 西本祥仁, 日出山拓人, 河原行郎, 郭 伸 「ALS と RNA 編集」 医学のあゆみ 215(8):683-687, 2005
- <u>西本祥仁</u>, 日出山拓人, 郭 伸「脳卒中における興奮性アミノ酸毒性」Current Therapy 23(10):94-95, 2005
- <u>西本祥仁</u>, 日出山拓人, 郭 伸 「グルタミン酸受容体, イオノトロピック, AMPA2(GRIA2)」生体の 科学 56(5): 増大特集 424-425, 2005

### <書籍・出版物等>

- 図とイラストだからわかるサルコペニア・フレイル (クリニコ出版)

  西本祥仁, 新井康通「Chapter I 高齢者社会の現状とフレイル, ロコモ, サルコペニアの意義 --- 3. 百寿とはどのような方か?---」 分担執筆 2019年
- Immuno-Electron Microscopy and Electron Microscopic In Situ Hybridization for Visualizing piRNA Biogenesis Bodies in Drosophila Ovaries. Shinsuke Shibata, Yukiko Murota, <u>Yoshinori Nishimoto</u>, Mana Yoshimura, Toshihiro Nagai, Hideyuki Okano, and Mikiko C. Siomi. 「Drosophila Oogenesis: Methods and Protocols」 *Methods in Molecular Biology*, vol. 1328, pp. 163-178, 2015, DOI 10.1007/978-1-4939-2851-4\_12 Chapter 12 分担共同執筆 (published)
- 朝日学生新聞社 毎週金曜日 連載「からだの教室-知識の玉手箱-」全26回 2014年4月4日~9月26日
- 脳神経内科ゴールデンハンドブック(南江堂) 「運動神経疾患類縁」(pp. 223-237) 分担執筆 2011 年(初版)/2014 年 (改訂第 2 版)/2020 年(改訂第 3 版)

#### <インタビュー>

- 認知症診療 UPDATE2022「オンライン診療システムによる認知症診療の有効性を評価」CLINIC magazine 49巻3号 pp. 32-36, 2022年5月号(2022年3月29日インタビュー)
- 「ユニバーサル対応を可能にする、認知症オンライン診療と AI 診断補助技術の研究」KGRI (Keio University Global Research Institute)

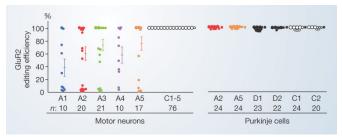
日本語:https://www.kgri.keio.ac.jp/research-synergies/talk-11.html

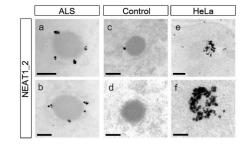
英語: https://www.kgri.keio.ac.jp/en/research-synergies/talk-11.html (2021年11月18日 インタビュー)

# テーマ1 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の早期診断および包括的治療体制の確立

ALS は、中年期あるいは初老期に筋力低下を自覚し、わずか数ヶ月から数年経たぬうちに生命の維持に必要な呼吸機能さえも全廃に至らしめる難治性の運動ニューロン疾患です。我々のグループでは、東京大学の河原行郎博士、郭 伸博士による「RNA 編集異常と ALS 発症」の発見(下図左)をもとに長年 RNA 異常がいかに ALS を引き起こすのか、RNA に注目した研究を軸として継続してきました。臨床遺伝学をして iPS 細胞を用いた研究発展の潮流にも背中を押されて、ALS の発症に深く関わる遺伝子の発見がなされ、ALS の治療は暗黒の時代から治療できる時代へと変遷を迎えています。2013 年には西本らによって、ヒト ALS 患者の脊髄において特異的な長鎖ノンコーディング RNA の NEAT1 が核となりパラスペックルを形成していることが発見されました(下図右). その後 2013 年から米国ボストンにあるハーバード医科大学で、RNA エクソソーム複合体を構成するタンパク質と小ノンコーディング RNA の代謝調節の関連性について研究を行ってきました。この研究結果を発展させて、現在 東京大学、東北大学の協力も得ながらこれまで世界で知られてこなかった ALS の病態解明と新たな治療法の開発に力を注いでいます。現在 孤発性 ALS の患者様には 3 剤、家族性 ALS の患者様には 1 剤の薬剤が実用化されていますが、将来は早期発見時から一人一人の原因に合ったより多くの治療が選択される時代が期待されます。

また疾患早期における ALS バイオマーカーの開発と予後予測因子の同定に関する研究も進めています. 慶應義塾大学病院の神経内科 ALS 専門外来では、発症早期における ALS 臨床診断の確定と ALS 治療専門チーム・在宅診療医の連携による包括的な ALS 治療体制が確立されており、自宅での治療・看護・介護を中心とした専門医療の実現が可能となるよう日々診療しております.





Kawahara et al. Nature, 2004

Nishimoto et al, Mol Brain, 2013

# テーマ 2 百寿者の認知機能低下の解析 一次世代シークエンス技術を活用した加齢性認知機能障害のメカニズムの解明 -

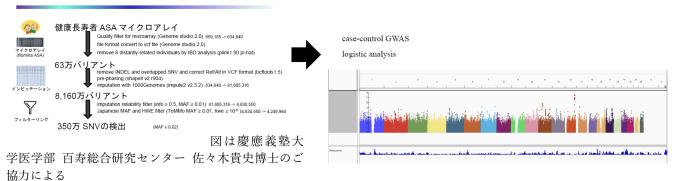
全世界で認知症の患者数は 2050 年までに 1 億 5 千万人を超えると推測されています。なかでもアルツハイマー病は認知症の代表的疾患として知られており、近年は新たな治療法の出現とともに認知症診療の姿も大きく変わりつつあります。アルツハイマー病ではアミロイドベータ( $\beta$ )が重なり合って脳の神経細胞のまわりに溜まることで細胞死を引き起こしており、遺伝学的にアポ E 遺伝子の型がアルツハイマー病になる確率に強く影響することも知られています。

また一方で、この数十年で世界の平均寿命は延び続けており、22世紀には100歳以上の方(百寿者)が世界で2,500万人以上になると予測されています。加齢(エイジング)は認知機能低下の最も重要な危険因子であり、百寿者も例外ではありません。世界中の4,427人の約100歳の方を対象とした調査では、

男性の 58%、女性の 65%が認知機能に何らかの障害を有していましたが、重度の認知機能障害に分類される方は百寿者では 4 分の 1 にとどまります。これまでの報告から百寿者の脳内ではアミロイド  $\beta$  が蓄積しにくい、つまりアルツハイマー病になりにくい体質の方が 100 歳に到達しやすいことが示されてきました。そのため百寿者の認知機能の研究は、アルツハイマー病をはじめとした認知症への抵抗性(レジリエンス)のメカニズム解明の鍵を握る研究として世界で注目されてきましたが、そこには大きな壁がありました。もともと百寿者の母数が少ないこと(健康長寿の日本人でも総人口 1,600 人に 1 人の割合)、病院や研究施設に集まって認知機能テストや頭部 1 MRI などの画像検査を受けて頂くことが体力的に難しいこと、などの問題が存在するのです。

西本は慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターにおいて、直接スーパーセンテナリアン、百寿者、そして健康長寿者(85歳以上で生活の自立しておられる方)の方々と向かい合い、その認知機能を調査・研究することにより、高齢になってもなお健康でおられる方の認知機能パターンに一定の傾向があることを見出しました。慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター (新井康通博士、佐々木貴史博士)のご協力のもと、最新の次世代シークエンス技術を活用してなぜ百寿者の方が認知症になりにくいのか、認知症の方の遺伝子と比較することでその謎に迫っています(下図)。これにより、加齢性認知機能低下の謎が明らかになり、さらに個々人が年をとると遺伝学的にどの程度 認知機能が低下するリスクがあるのか、認知症になりやすいか、を算出できる可能性があります。さらに同じ遺伝的リスクの人同士を比べることで人間の認知機能に関わる本当の環境因子が何なのか、その発見と予防策に関する提言を通して、高齢化社会での健康寿命に寄与していきたいと考え研究を続けています。

# インピュテーションによる検出数増幅をかけた GWAS の流れ



# ■ 受賞歴

1998 年度~2002 年度 (5 年間) 慶應義塾大学医学部 奨学金 (給費)

2000年 慶應義塾大学医学部長賞

2002年 慶應義塾大学医学部 体育会ラグビー部 敢闘賞

2003 年度-2006 年度 (4 年間) 慶應義塾大学医学部 大学院 奨学金

2004年度-2006年度 (3年間) 小泉信三記念 大学院特別奨学金

2006 年度 慶應医師会 奨学金

2003 年度~2006 年度 慶應義塾大学 (2 年間) /東京大学 (2 年間) 21 世紀 COE プログラム RA

2010年 Neuroscience Research 誌'Top Cited Article Award 2008-2010'

2011年 慶應義塾大学医学部'三四会奨励賞'

2013 年度・2014 年度 上原記念生命科学財団 海外留学助成金リサーチフェローシップ (2 年間補助枠採用, 2014 年度は日本学術振興会規程により辞退)

2014 年度 · 2015 年度 日本学術振興会 海外特別研究員 (第 250922 号)

2014 年度・2015 年度 Harvard Medical School / American Medical Association, Physician's Recognition Award

2016 年度 Selected key poster (Harvard Stem Cell Institute Retreat)
2021 年度 Neurogenetics Editor's Pick 2021 (Frontiers in Neurology)
2024 年 Medixpost 社 Education Award 受賞

# ■ その他

# <学術的役員>

Frontiers in Molecular Neuroscience 誌 Frontiers Editor Board member (Brain Disease Mechanisms section)