

滋賀医科大学
神経難病研究センター

Molecular Neuroscience Research Center
Shiga University of Medical Science



3年間のあゆみ
2016.4 ~ 2018.9

We aim to develop diagnostic and therapeutic methods for neurological diseases.

先端技術を用い国際共同研究を推進し、認知症をはじめとする神経難病の病因と病態を解明し、診断・治療法の開発研究を推進することにより、神経難病の克服等に資することが、私たちのミッションです。

沿革

- 1989年6月28日 滋賀医科大学に分子神経生物学研究センター設立
神経形態学部門(木村 宏教授、遠山育夫助手)開設
- 1991年1月1日 神経化学部門(花井一光助教授、楊助手)開設
- 1992年6月28日 分子神経生物学研究センター竣工
- 1993年4月1日 生体機能学部門(犬伏俊郎教授、森川茂廣助教授)開設
- 1999年4月1日 分子神経科学研究センター設立(分子神経生物学研究センターの改組)
5研究部門開設
- 2004年4月1日 代謝情報制御部門がMR医学総合研究センターとして分離独立し4部門化
- 2009年4月1日 神経難病研究推進機構・分子神経科学研究センター5研究分野として改組
センター長 木村 宏教授
- 2010年4月1日 センター長 遠山育夫教授
- 2011年6月1日 神経難病再生学分野を認知症研究分野に改変
- 2013年10月3日 創立25周年記念シンポジウムおよび式典を開催
- 2014年1月6日 プリティッシュコロビア大学Steven R. Vincent教授が客員教授に就任
(2014年6月30日まで)
- 2014年4月1日 MR医学総合研究センターを統合し、MR医学研究分野となる。
- 2014年6月1日 MR医学研究分野に森川茂廣教授が就任(兼任)
- 2014年11月1日 認知症研究分野に西村正樹教授が就任
- 2015年1月30日 認知症研究分野開設記念シンポジウム及び祝賀会
- 2016年3月30日 分子神経科学研究センター、MR医学総合研究センターの6年間の歩み発行
- 2016年4月1日 神経難病研究センターに改組し、基礎研究ユニット、橋渡し研究ユニット、
臨床研究ユニットを設置、センター長 遠山育夫教授
- 2016年7月1日 臨床研究ユニット・神経内科学部門に漆谷 真教授が就任
- 2017年3月1日 橋渡し研究ユニット・国際共同研究部門にDouglas G. Walker特任教授が
就任
- 2018年8月1日 神経内科学部門 脳神経内科学部門に変更

ご挨拶

平成28年4月1日、分子神経科学研究センターを改組し、神経難病研究センターとして新たにスタート致しました。神経難病研究センターは、認知症をはじめとする神経難病の克服を目指したセンターです。平成元年に分子神経生物学研究センターとして発足、その後、分子神経科学研究センターとなり、平成28年4月に改組し、基礎研究ユニット、橋渡し研究ユニット、臨床研究ユニットから成る基礎医学と臨床医学を融合したセンターに生まれ変わりました。神経難病研究センターは、国際的で最先端の研究を行うとともに、地域連携の強化や産学官連携研究を推進して、地域を含め国内外で広く活躍できる研究リーダーや専門医の育成に取り組んでいきます。

神経難病研究センターの前身は、平成元年6月に10年の時限付きで設立された「分子神経生物学研究センター」です。平成11年には、それまでの活動実績とその成果が認められ、「分子神経科学研究センター」に改組するとともに、定員も6名から客員教授1名を含め10名に増員されました。平成16年に滋賀医科大学は独立行政法人化し、すべての国立大学法人は、6年ごとの中期目標・計画のもとに活動するようになりました。滋賀医科大学の第1期中期計画（平成16-21年度）、第2期中期計画（平成22年-27年度）ともに、「神経難病研究」が本学の重点研究のひとつにとりあげられ、分子神経科学研究センターが、その中核を担ってきました。平成28年度から始まった第3期中期計画期間においては、さらに規模を拡大し、新設される附属病院の内科学講座（脳神経内科）を臨床部門（脳神経内科学部門、漆谷真教授）として加え、さらに米国からアルツハイマー病研究で著名なDouglas G. Walker教授を招聘して国際共同研究部門を創設して19名の定員となり、より多くの力を合わせて「認知症をはじめとする神経難病の克服」を目指して活動していくことになりました。新組織発足後、基礎研究ユニットの西村正樹教授がAMED脳プロ『融合脳』滋賀医大拠点（5年間）、橋渡し研究ユニットの遠山が科学研究費補助金基盤B（新規4年）、臨床研究ユニットの漆谷真教授が、希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究（3年間）を獲得するなど、順調にスタートしました。平成29年12月に外部評価を実施し、高い評価を得ることができました。

高齢化を迎えている日本では、認知症をはじめとする神経難病患者数が、増加の一途をたっています。神経難病研究センターは、学内の組織や、国内外の研究組織とも協力して、神経難病の解決に向けて研究を推進していきます。今後とも、皆様のご支援のほどをどうぞよろしくお願い申し上げます。

平成30年8月吉日

神経難病研究センター・センター長 教授

遠山 育夫



分子神経病理学部門

Department of Molecular Neuropathology



教授 西村 正樹 Masaki Nishimura

Email: mnishimu@belle.shiga-med.ac.jp

■ 目的

アルツハイマー病の克服に向けた研究においては、認知症を指標とした治療開発から、発症に先立つ病態惹起ペプチドA β の脳内蓄積を指標とした予防的治療開発へのパラダイムシフトを余儀なくされています。この先制医療実現には、脳内A β 蓄積の一次的要因究明とそれに対する予防的介入が必須になります。本部門では、この視点から研究を進め、新たな治療標的分子ILEIを同定するなど、新たなコンセプトに基づく予防的治療法開発を進めています。

■ メンバー

杉 拓磨 Takuma Sugi
助教 Email: ysugi@belle.shiga-med.ac.jp

渡邊 直希 Naoki Watanabe
助教 Email: naoki@belle.shiga-med.ac.jp

日比野 絵美 Emi Hibino
特任助教 Email: emih@belle.shiga-med.ac.jp

中野 将希 Masaki Nakano
特任助教 Email: manakano@belle.shiga-med.ac.jp

三ツ石 弥千代 Yachiyo Mitsuishi
特任助手 Email: mitsu@belle.shiga-med.ac.jp

宇野 佳子 Keiko Uno
事務補佐員 Email: kuno@belle.shiga-med.ac.jp

森田 修平 Shuhei Morita
登録研究医コース学生

庄司 航 Wataru Shoji
登録研究医コース学生

木村 詩織 Shiori Kimura
入門研究医コース学生

山上 智也 Tomoya Yamagami
入門研究医コース学生

AMED脳科学研究戦略推進プログラム

「臨床と基礎研究の連携強化による 精神・神経疾患の克服(融合脳)」研究開発課題 『新たな作用機序を介する分子を標的とした アルツハイマー病の予防的治療法の実証的研究』

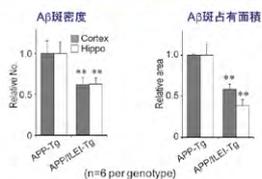
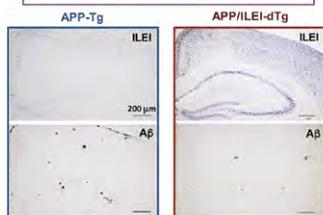
当部門は平成28年度から5年間の計画で上記課題に取り組んでいる。この課題では、脳における発現低下が認知症の発症要因になると考えられる新たな2分子ILEIおよびp3-AIcβを標的とした予防的治療について、その作用機序の解明と創薬、それによる有効性の実証に向けた研究開発を基礎医学研究、薬学研究、臨床研究それぞれを当部門、北海道大学大学院薬学研究院(鈴木利治教授)、新潟大学脳研究所(池内健教授)が担いながら連携して推進し臨床応用を目指している。

当部門では、内在性分子ILEIとアルツハイマー病との関連性を独自に見出し解析を加えてきた(*Nat Commun* 5:3917, 2014; *Neuroscience* 330:236-246, 2016)。ILEIはγセクレターゼとの結合を介しながら、その活性は阻害せず、Aβ基質の不安定化によりAβ産生を減少させる特異な活性を示すことにより、脳Aβ蓄積を抑制する。健常脳では高いレベルのILEI発現が認められるのに対し、加齢とともに発現が漸減し、この減少がAβ蓄積量の増加を引き起こし、アルツハイマー病発症のリスクとなると推測される。従って、発症に先だってILEI活性を補充することが予防的治療に有効であると期待される(特許取得済)。モデルマウスのAβ沈着や記憶学習障害はILEI高発現によって抑制されることを確認しており、本課題では発現誘導薬や疑似活性薬など複数のアプローチにより創薬を進めている。

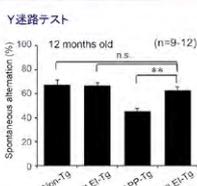
ILEIは本来脳に発現するタンパク質であり、目指す治療のコンセプトは加齢に伴う活性低下に抗する方策であることから、副作用の危険性は限定的と予想される。また、ILEIは分泌タンパク質であり細胞外から作用することや内在性タンパク質構造に基づくペプチド製剤については脳移行性を含め技術的な進歩が著しいことなど創薬の実現性は高い。内在性分子活性の補充による効果は、脳内レベルの減少が顕著な症例ほど大きい可能性があるが、脳内ILEI減少の程度は髄液および血液を用いた定量により評価できることを臨床研究から確認することにより、症例ごとの最適化された予防的治療を目指す。高齢者スクリーニングとしてILEI測定によるAβ蓄積リスクを推定した上で、ILEI補充の予防的治療を加えるという認知症先制医療を実現するべく研究を進めている。また、本課題の推進において、大学院生の参画や、特任助教として若手研究者の雇用を通じ、認知症の治療診断法開発に習熟した医学薬学領域の人材育成も図っている。

アルツハイマー病モデルマウスに対するILEIの発症予防効果

APP/ILEI-dTgマウスでは、APP-Tgマウスに比して、脳内Aβ蓄積が減少していた。



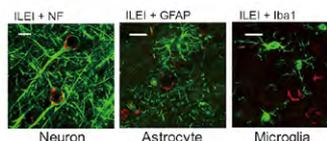
APP/ILEI-dTgマウスでは、APP-Tgマウスに比して、記憶障害の出現も抑制された。一方、ILEIの高発現による副作用は認められなかった。



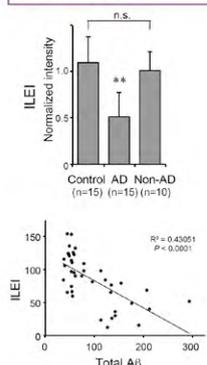
ILEIは脳内Aβ蓄積のバイオマーカーになる

Nature Communications 5:3917, 2014

ILEIは健常脳の神経細胞に発現する。

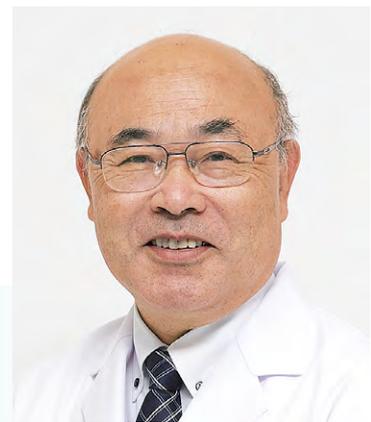


ILEIは脳内Aβ蓄積レベルと負の相関がある。



神経診断治療学部門

Department of Diagnostics and Therapeutics for Brain Diseases



教授 遠山 育夫 Ikuo Tooyama
Email: kinchan@belle.shiga-med.ac.jp

■目的

遺伝子診断、体外診断、病理診断から高磁場MR画像装置を用いた最先端の画像診断法まで、神経変性疾患を早期に正確に診断できる診断法と神経難病の根本治療法の開発研究に取り組んでいます。

■メンバー

柳沢 大治郎 Daijiro Yanagisawa
准教授 Email: daijiroy@belle.shiga-med.ac.jp

守村 敏史 Toshifumi Morimura
助教 Email: morimura@belle.shiga-med.ac.jp

遠山 真由美 Mayumi Toyama
事務補佐員、秘書 Email: mayumit@belle.shiga-med.ac.jp

劉 子儀 Ziyi Liu
大学院生

Undral Buyandelger
大学院生

高畑 翔吾 Shogo Takahata
登録研究医コース学生

陶山 知明 Tomoaki Suyama
入門研究医コース学生

Jean-Pierre Bellier
講師(学内) Email: bellier@belle.shiga-med.ac.jp

加藤 智子 Tomoko Kato
特任助教 Email: tkato@belle.shiga-med.ac.jp

伊藤 裕美子 Yumiko Ito
技術補佐員

Hamizah Shahirah Hamezah
大学院生

景山 裕介 Yusuke Kageyama
登録研究医コース学生

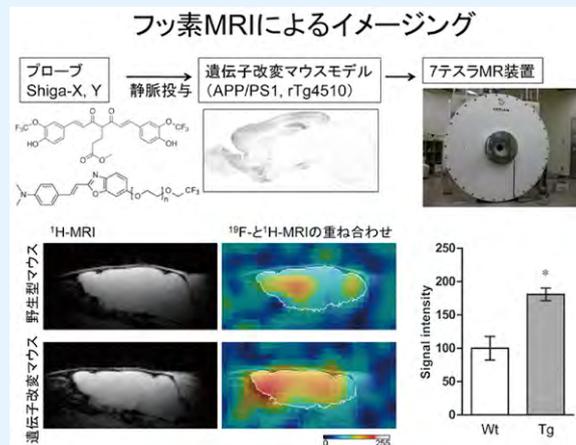
椿 遥花 Haruka Tsubaki
入門研究医コース学生



神経難病研究センター橋渡し研究ユニット 「滋賀医大発のアルツハイマー病の診断治療法の開発研究」 (文科省機能強化費、科学研究費補助金基盤Bおよび基盤C)

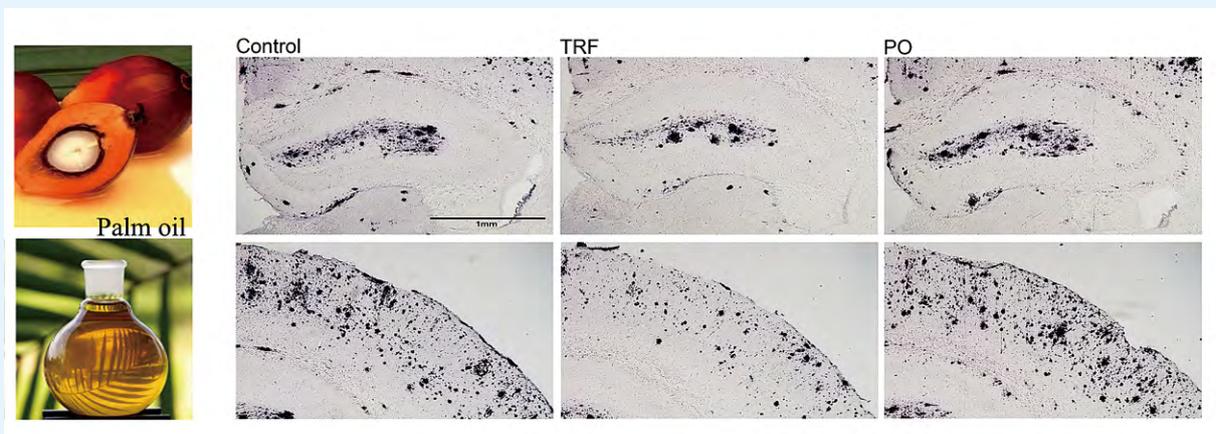
アルツハイマー病の次世代画像診断法

アルツハイマー病の早期診断技術として、PETによるアミロイドイメージング法やタウイメージング法が提唱されています。しかし、PETの試薬は高価であり、放射線障害の可能性も否定できません。そこで当教室では、PETに代わる(あるいは相補的な)診断法として、核磁気共鳴画像法(MRI)によるアミロイドイメージング法やタウイメージング法の開発に取り組んでいます。これまでに、滋賀医大発の試薬であるShiga-Y5やShiga-X22により、アルツハイマー病モデルマウス(APP/PS1)でMRIによるアミロイドイメージングに成功しました。さらに最近、タウ病変に結合する新規試薬Shiga-X35をタウ遺伝子改変モデルマウスに投与し、世界初のMRIによるタウイメージングに成功し、特許を出願するとともに国際学術誌に発表しました。



アルツハイマー病の診断・予防薬の開発

Shiga-Y5をアルツハイマー病モデルマウスに経口投与すると、学習・記憶の低下を防ぎ、脳内病変も軽減することを見出しました。最近では、マレーシア国民大学との共同研究で、マレーシア特産のパーム油から抽出されるトコトリエノールが、認知症改善効果をもつことを見出し、国際学術誌に発表しました。



左から生食投与マウス群(Control)、トコトリエノール投与群 (TRF)、TRFを除いたパーム油を投与した群 (PO) のβアミロイド免疫組織染色：上段はマウス海馬、下段はマウス大脳皮質。

創薬研究部門

Department of Medical Chemistry



特任准教授 **森 雅樹** Masaki Mori

卓越研究員

Email: morim@belle.shiga-med.ac.jp

■ 目的

神経診断治療学部門やMR医学研究部門、国際共同研究部門と協力しながら、創薬を通して、認知症や小児神経難病に対する診断・治療薬を開発し、神経難病の解決に貢献することを目的としています。

■ メンバー

田口 弘康 Taguchi Hiroyasu
特任教授、メンター Email: taguti@belle.shiga-med.ac.jp

森宗 孝夫 Takao Morimune
大学院生

Faidruz Azura Binti Jam
大学院生

門田 陽介 Yosuke Kadota
実験補助員、大学院生

田中 雄也 Yuya Tanaka
入門研究医コース学生

田埜 郁実 Ayami Tano
登録研究医コース学生

赤羽 紗由美 Sayumi Akahane
入門研究医コース学生

福村 真優 Mayu Fukumura
入門研究医コース学生

雪上 晴加 Haruka Yukiue
登録研究医コース学生

小児神経難病の治療法開発を狙いとした生命科学研究に取り組んでいます

小児神経難病の治療研究

神経変性疾患	染色体異常
皮質形成異常	脳炎・脳症
先天性代謝疾患	低酸素脳症
自律神経疾患	その他の神経難病

先端科学技術を活用した病態の解明と治療法の開発

ゲノム編集による先天難病モデルの創出

A. ゲノム編集
B. 遺伝子解析
C. 表現型解析

新視治療開発のプラットフォームとしての活用

大人にはなく小児のみがもつ特質の活用

小児特有の性質

- ☆ Growth (成長能力)
- ☆ Learning ability (学習能力)
- ☆ Plasticity (可塑性)
- ☆ Regeneration (再生能力)
- ☆ Wound healing (創傷治癒)
- ☆ Resilience (強靭さ), など

小児特性の分子基盤の解明
若年性遺伝子の新規同定: *Scientific Reports*, 2018

↓

小児難病の根絶的治療

バイオインフォマティクスによる生命現象の理解

Hierarchical clustering analysis | Principal component analysis (PCA)

新たな創薬標的の発見

MR医学研究部門

Department of Biomedical MR sciences



准教授 椎野 顕彦 Akihiko Shiino
Email: shiino@belle.shiga-med.ac.jp

■目的

7TMR装置を用いた ultramicroscopic imaging、分子標的造影剤や抗がん剤の開発を行っています。サルの分子標的薬は主に4.7TMR装置で実施しています。臨床においては人工知能を用いた認知症診断ソフト(BAAD)の開発、MRガイド下のロボット技術の開発などを行い、先進的な診断と治療法の開発を推進することを目的としています。

■メンバー

犬伏 俊郎
名誉教授

Toshiro Inubushi
Email: tinu@belle.shiga-med.ac.jp

森川 茂廣
客員教授

Shigegiro Morikawa
Email: morikawa@belle.shiga-med.ac.jp

白樫 義知
教務補佐員

Yoshitomo Shirakashi
Email: Shirakas@belle.shiga-med.ac.jp

Ali Haidar Syaifullah
大学院生

Email: haidar@belle.shiga-med.ac.jp

中谷 仁
客員講師

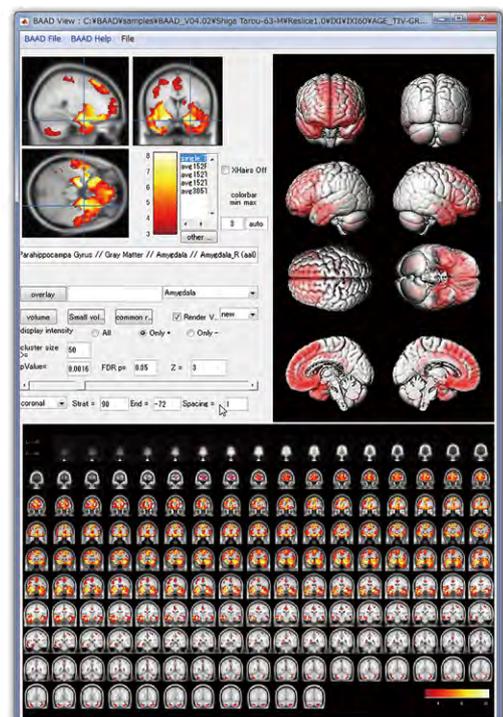
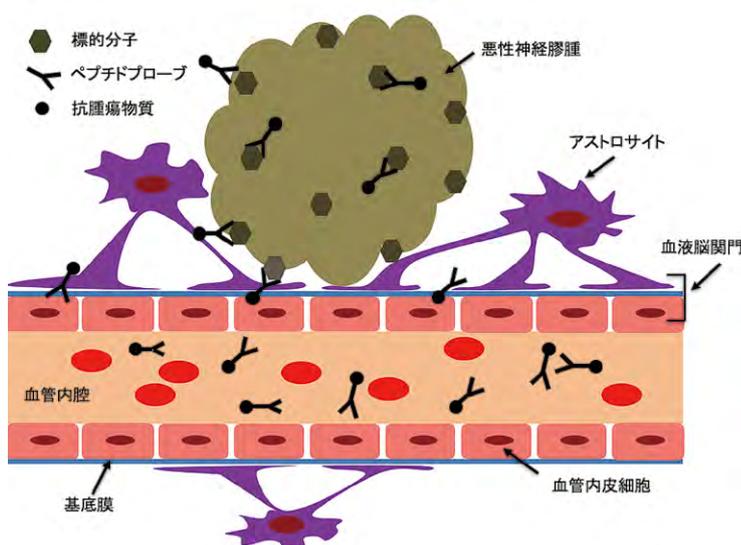
Jin Nakatani
Email: nakajin@belle.shiga-med.ac.jp

金森 典子
事務補佐員、秘書

Noriko Kanamori
Email: kanamori@belle.shiga-med.ac.jp

人工知能による脳画像解析ソフトBAADの開発 →

分子標的抗がん剤の開発(悪性神経膠腫) ↓



国際共同研究部門

Department of International Collaborative Research

特任教授 Douglas G. Walker

Special Contract Professor

Email : walker@belle.shiga-med.ac.jp



■ Research aim (目的)

The research projects of this laboratory are focused on investigating how chronic neuroinflammation affects the pathological processes of Alzheimer's disease (AD), and Parkinson's disease (PD) and related Lewy body diseases (LBD). There are still many unanswered questions about the interactions of inflammation with degenerating neurons and how this affects their production, responses to and removal of the insoluble proteins of AD or PD/LBD, namely aggregated amyloid beta peptide, aggregated/phosphorylated tau and aggregated/phosphorylated α -synuclein. Different cells are involved in neuroinflammation with the primary one being the microglia, the brain resident tissue macrophages. With the identification of gene changes associated with microglia enhancing the risk of AD, neuroinflammation has become a focus for developing treatment strategies. Microglia can produce large amounts of neurotoxic molecules if activated, but the question is "Are they actually doing this in the AD brain"? Microglia can also be highly protective if exposed to different chemicals. A related research theme is how and why do the brain's natural defenses against inflammation fail? There are different systems that control the fine balance of pro- and anti-inflammation to maintain brain homeostasis, but they become defective with disease and aging.

Specific Projects.

a) **Defining the scope of inflammation in human brain tissue.** This project has used the microglial marker P2RY12, a receptor for ADP/ATP, to identify homeostatic (non-activated) microglia that are doing a maintenance function and identify their association with activated proinflammatory microglia. As P2RY12 is rapidly downregulated when microglia become activated, the association of this and other microglia markers will be able to define the areas of inflammation in the human brain in relation to plaque and tangle pathology (see panel A). With this information, it will be possible to develop more refined anti-inflammatory treatments. Related to this has been our findings that a variant form of the protein CD105 recognized by specific antibodies is a marker for a specific subset of activated microglia.

b) **The neuronal anti-inflammatory ligand CD200.** CD200 is a protein on the surface of neurons

with the sole function of deactivating microglia by binding to their CD200 receptor. This interaction turns off inflammation thus protecting neurons from damage. Loss of this system results in enhanced tissue damage, and we showed that CD200 becomes deficient with AD and aging, but not in PD/LBDs. The factors that regulate the expression of CD200 in human neurons are not understood, and basic studies will identify how to therapeutically enhance this protein expression and function. The interaction of CD200 with its receptor is mediated by short amino acid sequence interactions. Enhancing this system therapeutically may be possible with short peptide.

c) **Understanding defective lysosomal function/autophagy in AD/PD.** A central question for neurodegenerative disease is - why are insoluble aggregated proteins allowed to accumulate in the brain? Cells have machinery called lysosomes for handling these unwanted materials. This question is also important for neuroinflammation - “why do microglia not efficiently remove amyloid plaques?” We are approaching this by examining the properties of the autophagy and lysosome master regulator Transcription Factor EB (TFEB) in human AD brains. Activating this factor increases the removal of A β and α -synuclein, but it is unknown whether there is a deficit of TFEB in AD brains. Understanding this feature will help in devising therapeutic strategies.

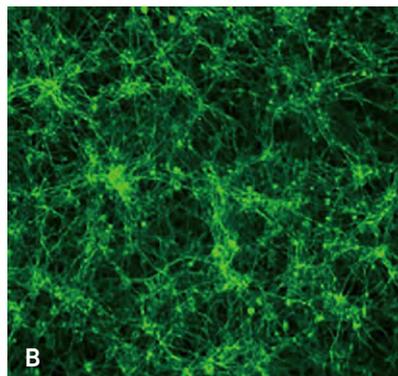
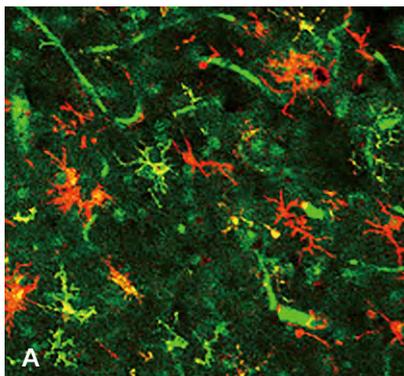
d) **Three-dimensional human cell culture models for neuroinflammation.** Many of the drugs that have failed to show effects in treating human AD and PD patients were very effective in rodent animal models of these diseases. It is generally agreed that validated human cell models of these diseases are also needed to test agents at some stage. We are developing and validating a novel 3D cell model system for neuroinflammation studies using differentiated cholinergic neuronal-like cells and microglia-like cells for basic and translational application. The goal is to develop a model similar to the human brain (panel B) .

■ Laboratory Members (メンバー)

竹内 成子
特任助教

Shigeko Takeuchi, Ph.D
Special Contract Assistant Professor
Email:shigeko@belle.shiga-med.ac.jp

Anarmaa Mendsaikhan
大学院生 Ph.D Student



脳神経内科学部門

Department of Neurology

教授 漆谷 真 Makoto Urushitani

Email: uru@belle.shiga-med.ac.jp



■ 目的

神経難病研究センターの臨床部門として、基礎研究ユニット、橋渡し研究ユニットと協力して、基礎研究の成果の臨床応用を目指すとともに、神経変性疾患や認知症など神経難病のデータベースの構築、新規診断や治療に関わる臨床研究を進めます。さらに内科学 脳神経内科で進める神経変性疾患の治療研究をシームレスに前臨床研究に発展させます。

研究内容：難病ALSの原因タンパク質に対する特異抗体研究の開発では世界をリードしており、孤発性ALSにおけるTDP-43の病原型を特異的に認識する抗体の開発に成功し(Shodai, Plos ONE 2012)、これを用いた自己分解型細胞内抗体によってTDP-43の細胞内凝集物を除去することに成功しました (Tamaki, Sci Rep 2018)。現在カニクイザルや新たなALSモデルマウスの作出を通じた前臨床研究が、日本医療研究開発機構(AMED)の「希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究：薬事承認を目指すシーズ探索研究(ステップ0)」の支援を受け、京都大学ウイルス再生研、自治医科大学との共同研究で進行中です。

* 2018年8月1日に、内科学講座(神経内科)から(脳神経内科)へ講座名が変更されたことに伴い、当部門名も「脳神経内科学部門」に名称変更いたしました。

■ メンバー

漆谷 真
教授

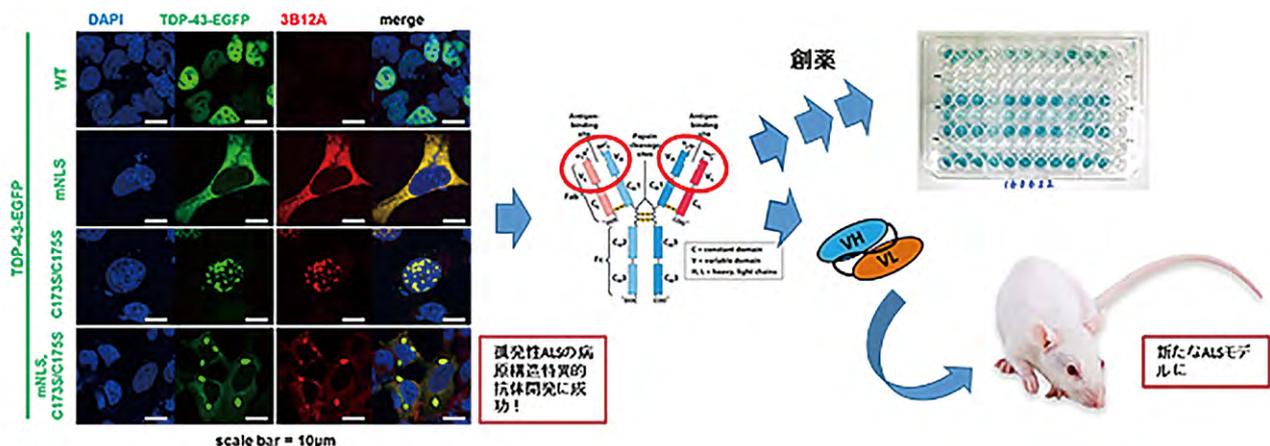
Makoto Urushitani
Email: uru@belle.shiga-med.ac.jp

市川 市子
事務補佐員、秘書

Machiko Ichikawa
Email: mitikawa@belle.shiga-med.ac.jp

その他、内科学講座(脳神経内科)のスタッフが兼任として、この任にあたります。下記サイトをご覧ください。

<http://www.shiga-med.ac.jp/hospital/doc/department/department/neurology/staff.html>



Original research papers and review papers (English)

1. Uchida T, Tamaki Y, Ayaki T, Shodai A, Kaji S, Morimura T, Banno Y, Nishitsuji K, Sakashita N, Maki T, Yamashita H, Ito H, Takahashi R, Urushitani M: CUL2-mediated clearance of misfolded TDP-43 is paradoxically affected by VHL in oligodendrocytes in ALS. *Sci Rep.* 6:19118, 2016.
2. Sonoda Y, Tooyama I, Mukai H, Maeda K, Akiyama H, Kawamata T: 156 kinase phosphorylated at T229 is involved in tau and actin pathologies in Alzheimer's disease. *Neuropathology.* 36(4):325-32, 2016.
3. Ochiishi T, Itakura A, Liu L, Akatsu H, Kohno H, Nishimura M, Yoshimune K: Immunohistochemical detection of the delayed formation of non-fibrillar large amyloid- β aggregates. *Genes Cells.* 21(2):200-11, 2016.
4. Tooyama I, Yanagisawa D, Taguchi H, Kato T, Hirao K, Shirai N, Sogabe T, Ibrahim NF, Inubushi T, Morikawa S: Amyloid imaging using fluorine-19 magnetic resonance imaging (^{19}F -MRI). *Ageing Res Rev.* 30:85-94, 2016.
5. Inden M, Takata K, Yanagisawa D, Ashihara H, Tooyama I, Shimohama S, Kitamura Y: α 4 Nicotinic acetylcholine receptor modulated by galantamine on nigrostriatal terminals regulates dopamine receptor-mediated rotational behavior. *Neurochem Int.* 94:74-81, 2016.
6. Seita Y, Tsukiyama T, Iwatani C, Tsuchiya H, Matsushita J, Azami T, Okahara J, Nakamura S, Hayashi Y, Hitoshi S, Itoh Y, Imamura T, Nishimura M, Tooyama I, Miyoshi H, Saitou M, Ogasawara K, Sasaki E, Ema M: Generation of transgenic cynomolgus monkeys that express green fluorescent protein throughout the whole body. *Sci Rep.* 6:24868, 2016.
7. Yang M, Yang H, Guan H, Bellier JP, Zhao S, Tooyama I: Mapping of mitochondrial ferritin in the brainstem of *Macaca fascicularis*. *Neuroscience.* 328:92-106, 2016.
8. Wang X, Yang H, Yanagisawa D, Bellier JP, Morino K, Zhao S, Liu P, Vigers P, Tooyama I: Mitochondrial ferritin affects mitochondria by stabilizing HIF-1 α in retinal pigment epithelium: implications for the pathophysiology of age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging.* 47:168-179, 2016.
9. Yoshimura Y, Shiino A, Muraki K, Fukami T, Yamada S, Satow T, Fukuda M, Saiki M, Hojo M, Miyamoto S, Onishi N, Saya H, Inubushi T, Nozaki K, Tanigaki K.: Correction: Arsenic Trioxide Sensitizes Glioblastoma to a Myc Inhibitor. *PLoS One.* 11(2):e0149826, 2016.
10. Marutani T, Kato T, Tagawa K, Tanaka HT, Komori M, Kurumi Y, Morikawa S: Active and Passive Haptic Training Approaches in VR Laparoscopic Surgery Training. *Stud Health Technol Inform.* 220:215-218, 2016.
11. Liu L, Watanabe N, Akatsu H, Nishimura M: Neuronal expression of ILEI/FAM3C and its reduction in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 330:236-46, 2016.
12. Abdelalim EM, Bellier JP, Tooyama I: Localization of Brain Natriuretic Peptide Immunoreactivity in Rat Spinal Cord. *Front Neuroanat.* 10:116, 2016.
13. Zhao L, Yang H, Amano T, Xu M, Qin H, Zheng L, Takahashi A, Zhao S, Tooyama I, Murakami T, Komatsu N: Efficient Delivery of Chlorin e6 into Ovarian Cancer Cell with Octalysine Conjugated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle for Effective Photodynamic Therapy. *J Mater Chem B.* 4:7741-7748, 2016.
14. Sugi T, Okumura E, Kiso K, Igarashi R. Nanoscale mechanical stimulation method for quantifying *C. elegans* mechanosensory behavior and memory. *Anal Sci.* 32(11):1159-1164, 2016.
15. Kawamoto Y, Ayaki T, Urushitani M, Ito H, Takahashi R. Activated caspase-9 immunoreactivity in glial and neuronal cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett.* 628:207-212, 2016.
16. Sato F, Nakajima T, Ono K, Odani M, Miyazaki Y, Endo Y, Tada M, Morikawa S, Svensson M. Analysis of the alignment of whole Spine in automotive seated and supine postures using an upright open MRI system. *International Journal of Automotive Engineering.* 7, 29-35, 2016.
17. Tagawa K, Tanaka HT, Kurumi Y, Komori M, Morikawa S. Evaluation of Network-Based Minimally Invasive VR Surgery Simulator. *Stud Health Technol Inform.* 220:403-406, 2016.
18. Marutani T, Tanaka HT, Shimada N, Komori M, Kurumi Y, Morikawa S. Eye-hand coordination analysis according to surgical process in laparoscopic surgery training. *Smart Innovation, Systems and Technologies.* 45: 237-247, 2016.
19. Kobatake Y, Sakai H, Tsukui T, Yamato O, Kohyama M, Sasaki J, Kato S, Urushitani M, Maeda S, Kamishina H. Localization of a mutant SOD1 protein in E40K-heterozygous dogs: Implications for non-cell-autonomous pathogenesis of degenerative myelopathy. *J Neurol Sci.* 372:369-378, 2017.
20. Sugi T. Genome editing of *C. elegans*. *Methods Mol Biol.* 1630, 247-254, 2017.
21. Ogawa T, Irikawa N, Yanagisawa D, Shiino A, Tooyama I, Shimizu T: Taste detection and recognition thresholds in Japanese patients with Alzheimer-type dementia. *Auris Nasus Larynx.* 44(2):168-173, 2017.
22. Ibrahim NF, Yanagisawa D, Durani LW, Hamezah HS, Damanhuri HD, Wan Ngahb WZ, Tsuji M, Kiuchi Y, Ono K, Tooyama I: Tocotrienol-rich fraction modulates amyloid pathology and improves cognitive function in A β PP/PS1 mice. *J Alzheimer Dis.* 55(2):597-612, 2017.
23. Kitamura Y, Inden M, Kimoto K, Takata K, Yanagisawa D, Hijioaka M, Ashihara K, Tooyama I, Shimohama S, Ariga H: Effects of a DJ-1-binding compound on spatial learning and memory impairment in a mouse model of Alzheimer's

- disease. *J Alzheimer Dis*. 55(1):67-72, 2017.
24. Yanagisawa D, Oda K, Inden M, Morikawa S, Inubushi T, Taniguchi T, Hijioka M, Kitamura Y, Tooyama I: Fluorodopa is a promising fluorine-19 MRI probe for evaluating striatal dopaminergic function in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*. 95(7):1485-1494, 2017.
25. Ito T, Tanaka-Mizunio S, Iwashita N, Tooyama I, Shiino A, Miura K, Fukui S: Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) assessment of metabolite status of the anterior cingulate cortex in chronic pain patients and healthy controls. *J Pain Research*. 10:287-293, 2017.
26. Shiino A, Chen Y-W, Tanigaki K, Yamada A, Vigers P, Watanabe T, Tooyama I, Akiguchi I: Sex-related difference in human white matter volumes studied: Inspection of the corpus callosum and other white matter by VBM. *Sci Rep*. 7:39818, 2017.
27. Yang M, Yang H, Guan H, Kato T, Mukaisho K, Sugihara H, Ogasawara K, Terada T, Tooyama I: Characterization of a Novel Monoclonal Antibody against Human Mitochondrial Ferritin and its Immunohistochemical Application in Human and Monkey Substantia Nigra. *Acta Histochem Cytochem*. 50(1):49-55, 2017.
28. Yokoyama S#, Furukawa S#, Kitada S#, Mori M, Saito T, Kawakami K, Izpisua Belmonte JC, Kawakami Y, Ito Y, Sato T, Asahara H* (#, equally contributed authors) Analysis of transcription factors expressed at the anterior mouse limb bud. *PLoS One*. 12(5):e0175673, 2017.
29. Higaki S, Shimada M, Kawamoto K, Todo T, Kawasaki T, Tooyama I, Fujioka Y, Sakai N, Takada T: In vitro differentiation of fertile sperm from cryopreserved spermatogonia of the endangered endemic cyprinid honmoroko (*Gnathopogon caerulescens*). *Sci Rep*. 7:42852, 2017.
30. Bellier JP, Xie Y, Farouk SM, Sakaue Y, Tooyama I, Kimura H: Immunohistochemical and biochemical evidence for the presence of serotonin-containing neurons and nerve fibers in the octopus arm. *Brain Struct Funct*. 222(7):3043-3061, 2017.
31. Guan H, Yang H, Yang M, Yanagisawa D, Bellier JP, Mori M, Takahata S, Nonaka T, Zhao S, Tooyama I: Mitochondrial ferritin protects SH-SY5Y cells against H₂O₂-induced oxidative stress and modulates α -synuclein expression. *Exp Neurol*. 291:51-61, 2017.
32. Walker DG, Lue LF, Tang TM, Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, Serrano GE, Sue LI, Beach TG: Changes in CD200 and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in brains of Lewy body disorder cases are associated with amounts of Alzheimer's pathology not α -synuclein pathology. *Neurobiol Aging*. 54:175-186, 2017.
33. Durani LW, Hamezah HS, Ibrahim NF, Yanagisawa D, Makpol S, Damanhuri HA, Tooyama I: Age-related changes in the metabolic profiles of rat hippocampus, medial prefrontal cortex and striatum. *Biochem Biophys Res Commun*. 493(3):1356-1363, 2017.
34. Higaki S, Kuwata N, Tanaka K, Tooyama I, Fujioka Y, Sakai N, Takada T: Successful vitrification of whole juvenile testis in the critically endangered cyprinid honmoroko (*Gnathopogon caerulescens*). *Zygote*. 25(5):652-661, 2017.
35. Hamezah HS, Durani LW, Ibrahim NF, Yanagisawa D, Kato T, Shiino A, Tanaka S, Damanhuri HA, Ngah WZW, Tooyama I: Volumetric changes in the aging rat brain and its impact on cognitive and locomotor functions. *Exp Gerontol*. 99:69-79, 2017.
36. Carandang A, Takamatsu N, Nodera H, Mori A, Mimura N, Okada N, Kinoshita H, Kuzuya A, Urushitani M, Takahashi R, Izumi Y, Kaji R: Velocity of intraneural blood flow is increased in inflammatory neuropathies: sonographic observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 8(5):455-457, 2017.
37. Walker DG, Tang TM, Lie L-F: Studies on colony stimulating factor receptor-1 and ligands colony stimulating factor-1 and interleukin-34 in Alzheimer's disease brains and human microglia. *Front Aging Neurosci*. 9:244, 2017.
38. Gunji S, Katayama H, Morikawa S: Successful treatment of an iatrogenic gastro-colo-cutaneous fistula in a patient with Chilaiditi syndrome: A case report. *Cogent Medicine*. 4(1):1331600, 2017.
39. Dorey E, Bamji-Mirza M, Najem D, Li Y, Liu H, Callaghan D, Walker DG, Lue LF, Stanimirovic D, Zhang W: Apolipoprotein E isoforms differentially regulate Alzheimer's disease and amyloid- β -induced inflammatory response in vivo and in vitro. *J Alzheimers Dis*. 57(4):1265-1279, 2017.
40. Adler CH, Dugger BN, Hentz JG, Hinni ML, Lott DG, Driver-Dunckley E, Mehta S, Serrano G, Sue LI, Duffy A, Intorcchia A, Filon J, Pullen J, Walker DG, Beach TG: Peripheral synucleinopathy in early Parkinson's disease: Submandibular gland needle biopsy findings. *Mov Disord*. 32(5):722-723, 2017.
41. Lue LF, Guerra A, Walker DG: Amyloid beta and tau as Alzheimer's disease blood biomarkers: promise from new technologies. *Neurol Ther*. 6(Suppl 1):25-36, 2017.
42. Lue LF, Sabbagh MN, Chiu MJ, Jing N, Snyder NL, Schmitz C, Guerra A, Belden CM, Chen TF, Yang CC, Yang SY, Walker DG, Chen K, Reiman EM: Plasma levels of A β 42 and tau identified probable Alzheimer's dementia: findings in two cohorts. *Front Aging Neurosci*. 9:226, 2017.
43. Du F, Yu Q, Yan S, Hu G, Lue LF, Walker DG, Wu L, Yan SF, Tieu K, Yan SS: PINK1 signalling rescues amyloid pathology

- and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain*. 140(12):3233-3251, 2017.
44. Liu Z, Kameshima N, Nanjo T, Shiino A, Kato T, Shimizu S, Shimizu T, Tanaka S, Miura K, Tooyama I. Development of a High-Sensitivity Method for the Measurement of Human Nasal A β 42, Tau, and Phosphorylated Tau. *J Alzheimers Dis*. 62(2):737-744, 2018.
 45. Kaji S, Maki T, Kinoshita H, Uemura N, Ayaki T, Kawamoto Y, Furuta T, Urushitani M, Hasegawa M, Kinoshita Y, Ono Y, Mao X, Quach T, Iwai K, Dawson V, Dawson T, Takahashi R. Pathological endogenous α -Synuclein accumulation in oligodendrocyte precursor cells potentially induces inclusions in multiple system atrophy. *Stem Cell Rep*. 10(2):356-365, 2018.
 46. Ayaki T, Ito H, Komure O, Kamada M, Nakamura M, Wate R, Kusaka H, Yamaguchi Y, Li F, Kawakami H, Urushitani M, Takahashi R. Multiple proteinopathies in familial als cases with optineurin mutation. *J Neuropathol Exp Neurol*. 77(2):128-138, 2018.
 47. Seto-Yukimura R, Ogawa E, Hisamatsu T, Torii S, Shiino A, Nozaki K, Fujiyoshi A, Miura K, Nakano Y, Ueshima H. SESSA Research Group. Reduced lung function and cerebral small vessel disease in Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb*. 25:doi:10.5551/jat.42127, 2018.
 48. Jam FA#, Kadota Y#, Mendsaikhan A#, Tooyama I, Mori M. (#, equally contributing authors). Identification of juvenility-associated genes in the mouse hepatocytes and cardiomyocytes. *Sci Rep*. 8(1):3132, 2018.
 49. Higaki S, Todo T, Teshima R, Tooyama I, Fujioka Y, Sakai N, Takada T. Cryopreservation of male and female gonial cells by vitrification in the critically endangered cyprinid honmoroko *Gnathopogon caeruleus*. *Fish Physiol Biochem*. 44(2):503-513, 2018.
 50. Tamaki Y, Shodai A, Morimura T, Hikiami R, Minamiyama S, Ayaki T, Tooyama I, Furukawa Y, Takahashi R, Urushitani M. Elimination of TDP-43 inclusions linked to amyotrophic lateral sclerosis by a misfolding-specific intrabody with dual proteolytic signals. *Sci Rep*. 8(1):6030, 2018.
 51. Yanagisawa D, Ibrahim NF, Taguchi H, Morikawa S, Kato T, Hirao K, Shirai N, Sogabe T, Tooyama I. Fluorine-19 magnetic resonance imaging probe for the detection of tau pathology in female rTg4510 mice. *J Neurosci Res*. 96(5):841-851, 2018.
 52. Durani LW, Hamezah HS, Ibrahim NF, Yanagisawa D, Nasaruddin ML, Mori M, Azizan KA, Damanhuri HA, Makpol S, Wan Ngah WZ, Tooyama I. Tocotrienol-Rich Fraction of Palm Oil Improves Behavioral Impairments and Regulates Metabolic Pathways in A β PP/PS1 Mice. *J Alzheimers Dis*. 64(1):249-267, 2018.
 53. Hikiami R, Yamashita H, Koita N, Jingami N, Sawamoto N, Furukawa K, Kawai H, Terashima T, Oka N, Hashiguchi A, Takashima H, Urushitani M, and Takahashi R. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A with an autosomal recessive inheritance; the first report of an adult-onset disease. *J Hum Genet*. 63(1):89-92, 2018.
 54. Sugi T, Igarashi R, Nishimura M. Noninvasive mechanochemical imaging in unconstrained *Caenorhabditis elegans*. *Materials (Basel)* 11(6): pii: E1034, 2018.
 55. Hikiami R, Yamakado H, Tatsumi S, Ayaki T, Hashi Y, Yamashita H, Sawamoto N, Tsuji T, Urushitani M, Takahashi R. Amyotrophic Lateral Sclerosis after Receiving the Human Papilloma Virus Vaccine: A Case Report of a 15-year-old Girl. *Intern Med*. 57(13):1917-1919, 2018.
 56. Takeuchi S, Tooyama I. TRK-fused gene protein localization is prominent in serotonergic and noradrenergic cell groups, and some lower motor neurons in the corticospinal tract of the rat brainstem. *Acta Histochem Cytochem*. 51(3):111-118, 2018.
 57. Yamada A, Naka S, Nitta N, Morikawa S, Tani T. A loop-shaped flexible mechanism for robotic needle steering. *IEEE Robotics and Automation Letters*. 3:648-655, 2018.
 58. Kaneko K, Kubota Y, Nomura K, Hayashimoto H, Chida T, Yoshino N, Wayama M, Ogasawara K, Nakamura Y, Tooyama I, Furuyama K. Establishment of a cell model of X-linked sideroblastic anemia using genome editing. *Exp Hematol*. in press, 2018.
 59. Hamezah HS, Durani LW, Yanagisawa D, Ibrahim NF, Aizat WM, Bellier JP, Makpol S, Ngah WZW, Damanhuri HA, Tooyama I. Proteome profiling in the hippocampus, medial prefrontal cortex, and striatum of aging rat. *Exp Gerontol*. in press, 2018.
 60. Nishimura M, Watanabe N, Mitsuishi Y, Hibino E, Nakano M, Liu L, Sugi T. FAM3C in Alzheimer's disease. A risk-related molecule and potential therapeutic target. *The Neuroscience of Dementia*. in press, 2018.
 61. Ortuño-Lizarán I, Beach TG, Serrano GE, Walker DG, Adler CH, Cuenca N. Phosphorylated α -synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity. *Mov Disord*. in press, 2018.
 62. Walker DG, Lue LF. Defining microglial phenotypes in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease The 21st Century Challenge*. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.75511>. 2018.
 63. Walker DG, Tang TM, Lue LF. Increased expression of toll-like receptor 3, an anti-viral signaling molecule, and related genes in Alzheimer's disease brains. *Exp Neurol*. in press, 2018.

研究経費(2016年)

2016年度配分額 (総額) 直接経費のみ

A. 科学研究費 (文部科学省)

- (1) 科学研究費 基盤研究(B): 2014-2017 (遠山; 代表) “A β オリゴマーを標的にしたアルツハイマー病の体外診断、画像診断および治療法の開発” 2,200,000円 (12,500,000円)
- (2) 科学研究費 基盤研究(B): 2014-2016 (森川; 代表) “MR・超音波統合画像誘導による標的追尾ワンステップ穿刺支援ロボットの構築” 2,400,000円 (12,600,000円)
- (3) 科学研究費 基盤研究(B): 2014-2017 (漆谷; 代表) “TDP43の分子内病原配列に対する特異抗体を用いた新規分子標的治療・診断法の開発” 3,400,000円 (14,620,000円)
- (4) 科学研究費 基盤研究(C): 2014-2016 (西村; 代表) “脳アミロイド β に固有の産生分泌メカニズムと蓄積制御” 1,300,000円 (3,900,000円)
- (5) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2017 (椎野; 代表) “ペプチドプローブによる分子標的抗がん剤の開発: 悪性神経膠腫” 1,000,000円 (3,700,000円)
- (6) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2017 (田口; 代表) “神経難病診断のためのMR画像用試薬の開発” 1,500,000円 (3,700,000円)
- (7) 科学研究費 基盤研究(C): 2014-2016 (守村; 代表) “マウス中枢神経系への遺伝子導入によるALS新規病態モデルの開発及び応用研究” 800,000円 (3,900,000円)
- (8) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2017 (Bellier; 代表) “Therapeutic potential of the metabolic relationship between the product of two genetic markers for pain (gch1 and mthfr)” 1,300,000円 (3,500,000円)
- (9) 科学研究費 基盤研究(C): 2016-2018 (中谷; 代表) “自閉症モデルマウスを用いた生物学的病因の究明” 1,200,000円 (3,600,000円)
- (10) 科学研究費 基盤研究(C) 特設: 2016-2019 (杉; 代表) “記憶の分子実体の構成的理解” 3,100,000円 (3,700,000円)
- (11) 科学研究費 若手研究(A): 2016-2019 (杉; 代表) “行動可塑性を規定する動的分子機構の解明” 7,600,000円 (18,700,000円)
- (12) 科学研究費 若手研究(B): 2015-2016 (柳沢; 代表) “フッ素MRIによる老人斑と神経原線維変化の同時イメージング法の開発” 1,200,000円 (3,000,000円)
- (13) 科学研究費 若手研究(B): 2015-2017 (劉; 代表) “脳内A β 産生を制御する新規分子ILEIIに基づくアルツハイマー病の診断治療法” 1,100,000円 (3,300,000円)
- (14) 科学研究費 挑戦的萌芽: 2015-2018 (杉; 代表) “光遺伝学的操作による線虫の細胞特異的な1遺伝子座の発現制御法の確立と応用” 1,400,000円 (3,100,000円)
- (15) 科学研究費 基盤研究(A): 2015-2017 (椎野; 分担) “一般日本人女性における潜在性動脈硬化と脳萎縮の実態解明新規” 240,000円
- (16) 科学研究費 基盤研究(A): 2015-2017 (森川; 分担) “触知覚センシングにおける軟組織のダイナミクス・トライボロジー” 560,000円
- (17) 科学研究費 基盤研究(B): 2014-2017 (守村; 分担) “TDP43の分子内病原配列に対する特異抗体を用いた新規分子標的治療・診断法の開発” 100,000円
- (18) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2017 (遠山; 分担) “モデルマウス呼吸鎖複合体の解析に基づく中間型CMT (CMTR ID) 発症機構の解明” 450,000円
- (19) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2018 (森川; 分担) “リアルタイムMRを用いたバイオフィードバックによる骨盤底筋トレーニングの効果検証” 150,000円

B. AMED・その他の公的資金

- (1) 「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服 (融合脳)」 “新たな作用機序を介する分子を標的としたアルツハイマー病の予防的治療法の実証的研究” 2016-2020 (西村; 代表) 16,923,077円
- (2) 卓越研究員補助金 “創薬を目的とした細胞レベルの自己修復機構の解明” 2016-2017 (森; 代表) 9,000,000円

研究経費(2017年)

2017年度配分額 (総額) 直接経費のみ

A. 科学研究費(文部科学省)AMED・その他の公的資金

- (1) 科学研究費 基盤研究(B): 2017-2020 (遠山;代表) “フッ素MR画像法によるA β オリゴマー、A β フィブリル、リン酸化タウ蛋白の同時解析” 4,300,000円 (13,400,000円)
- (2) 科学研究費 基盤研究(B): 2014-2017 (漆谷;代表) “TDP43の分子内病原配列に対する特異抗体を用いた新規分子標的治療・診断法の開発” 3,140,000円 (14,620,000円)
- (3) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2017 (椎野;代表) “ペプチドプローブによる分子標的抗がん剤の開発:悪性神経腫瘍” 600,000円 (3,700,000円)
- (4) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2017 (田口;代表) “神経難病診断のためのMR画像用試薬の開発” 700,000円 (3,700,000円)
- (5) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2017 (Bellier;代表) “Therapeutic potential of the metabolic relationship between the product of two genetic markers for pain (gch1 and mthfr)” 1,000,000円 (3,500,000円)
- (6) 科学研究費 基盤研究(C): 2017-2019 (森川;代表) “高齢者に特化した口腔ケア訓練・評価システムによる適切な口腔ケア技術についての研究” 2,000,000円 (3,600,000円)
- (7) 科学研究費 基盤研究(C): 2017-2019 (柳沢;代表) “アルツハイマー病の病理進展機序を解明するための統合的MRI解析” 1,900,000円 (3,600,000円)
- (8) 科学研究費 基盤研究(C): 2017-2019 (守村;代表) “TDP-43結合mRNAとその翻訳産物を標的にした孤発性ALSの病理及び治療研究” 700,000円 (3,700,000円)
- (9) 科学研究費 基盤研究(C)特設: 2016-2019 (杉;代表) “記憶の分子実体の構成的理解” 500,000円 (3,700,000円)
- (10) 科学研究費 若手研究(A): 2016-2019 (杉;代表) “行動可塑性を規定する動的分子機構の解明” 4,800,000円 (18,700,000円)
- (11) 科学研究費 若手研究(B): 2017-2019 (渡邊;代表) “新規分泌分子ILEIの加齢に伴う発現低下がアルツハイマー病の一次要因となり得るか” 1,100,000円 (3,300,000円)
- (12) 科学研究費 挑戦的萌芽: 2015-2018 (杉;代表) “光遺伝学的操作による線虫の細胞特異的な1遺伝子座の発現制御法の確立と応用” 1,400,000円 (3,100,000円)
- (13) 科学研究費 基盤研究(A): 2015-2017 (森川;分担) “触知覚センシングにおける軟組織のダイナミクス・トライボロジー” 610,000円
- (14) 科学研究費 基盤研究(B): 2014-2017 (守村;分担) “TDP43の分子内病原配列に対する特異抗体を用いた新規分子標的治療・診断法の開発” 100,000円
- (15) 科学研究費 基盤研究(B)特設: 2017-2020 (杉;分担) “動物集団による自己組織化の構成的理解” 2,400,000円
- (16) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2018 (森川;分担) “リアルタイムMRを用いたバイオフィードバックによる骨盤底筋トレーニングの効果検証” 100,000円

B. AMED・その他の公的資金

- (1) 「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服(融合脳)」“新たな作用機序を介する分子を標的としたアルツハイマー病の予防的治療法の実証的研究” 2016-2020 (西村;代表) 26,692,308円
- (2) 「希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究」薬事承認を目指すシーズ探索研究(ステップ0)“筋萎縮性側索硬化症の病原タンパク質に対する自己分解型細胞内抗体の実用化に向けた前臨床研究”2017-2019 (漆谷;代表) 21,300,001円
- (3) 卓越研究員補助金“創薬を目的とした細胞レベルの自己修復機構の解明” 2016-2017 (森;代表) 9,000,000円
- (4) 橋渡し研究戦略的推進プログラム(シーズA)“タウを標的とした認知症治療薬の開発”2017 (柳沢;代表) 3,115,231円

研究経費(2018年)

2018年度配分額 (総額) 直接経費のみ

A. 科学研究費(文部科学省)AMED・その他の公的資金

- (1) 科学研究費 基盤研究(B): 2017-2020 (遠山; 代表) “フッ素MR画像法によるA β オリゴマー、A β フィブリル、リン酸化タウ蛋白の同時解析” 3,300,000円 (13,400,000円)
- (2) 科学研究費 基盤研究(B): 2018-2020 (杉; 代表) “ストレス応答特異性を規定する時間情報コードの解読” 4,600,000円 (13,400,000円)
- (3) 科学研究費 基盤研究(C): 2017-2019 (森川; 代表) “高齢者に特化した口腔ケア訓練・評価システムによる適切な口腔ケア技術についての研究” 700,000円 (3,600,000円)
- (4) 科学研究費 基盤研究(C): 2017-2019 (柳沢; 代表) “アルツハイマー病の病理進展機序を解明するための統合的MRI解析” 800,000円 (3,600,000円)
- (5) 科学研究費 基盤研究(C): 2017-2019 (守村; 代表) “TDP-43結合mRNAとその翻訳産物を標的とした孤発性ALSの病理及び治療研究” 1,500,000円 (3,700,000円)
- (6) 科学研究費 基盤研究(C): 2018-2020 (Bellier; 代表) “Evaluation of an immunotherapy for chronic pain by expressing a single domain intrabody against the pain marker GCH1 in the rat dorsal root ganglion neurons” 1,200,000円 (3,300,000円)
- (7) 科学研究費 基盤研究(C): 2018-2020 (椎野; 代表) “悪性神経膠腫に対する革新的抗がん剤デリバリーシステムの開発” 1,500,000円 (3,400,000円)
- (8) 科学研究費 基盤研究(C): 2018-2020 (森; 代表) “若年性遺伝子による小児脳難病の遺伝子治療法開発” 1,100,000円 (3,400,000円)
- (9) 科学研究費 基盤研究(C): 特設: 2016-2019 (杉; 代表) “記憶の分子実体の構成的理解” 100,000円 (3,700,000円)
- (10) 科学研究費 若手研究(B): 2017-2019 (渡邊; 代表) “新規分泌分子ILEIの加齢に伴う発現低下がアルツハイマー病の一次要因となり得るか” 1,100,000円 (3,300,000円)
- (11) 科学研究費 若手研究: 2018-2020 (日比野; 代表) “アミロイド β タンパク質産生を特異的に抑制する新たな機序の解析” 800,000円 (3,200,000円)
- (12) 科学研究費 基盤研究(B) 特設: 2017-2020 (杉; 分担) “動物集団による自己組織化の構成的理解” 1,200,000円
- (13) 科学研究費 基盤研究(C): 2015-2018 (森川; 分担) “リアルタイムMRを用いたバイオフィードバックによる骨盤底筋トレーニングの効果検証” 50,000円

B. AMED・その他の公的資金

- (1) 「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服(融合脳)」 “新たな作用機序を介する分子を標的としたアルツハイマー病の予防的治療法の実証的研究” 2016-2020 (西村; 代表) 14,240,770円
- (2) 「希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究」 薬事承認を目指すシーズ探索研究(ステップ0) “筋萎縮性側索硬化症の病原タンパク質に対する自己分解型細胞内抗体の実用化に向けた前臨床研究” 2017-2019 (漆谷; 代表) 21,300,001円

神経難病研究センターの最近の活動(2017年4月ー2018年8月)

2017年4月1日

平成29年度がスタートし、野村礼特任助教が次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点 京大アステラス創薬プロジェクトから、日比野絵美特任助教が京都大学大学院薬学研究科から分子神経病理学部門に着任しました。Faidruz Azura Jamさん(国費留学生、指導教員 遠山育夫教授、副指導教員 森雅樹特任准教授)とAnarmaa Mendsaikhanさん(SUMS留学生、指導教員 遠山育夫教授、副指導教員Douglas G. Walker特任教授)が、大学院博士課程に入学しました。

2017年4月15日

神経難病研究センター留学生の研修旅行として、彦根城と彦根城博物館を見学しました。桜が満開でとてもきれいでした。



2017年4月21日

希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究：薬事承認を目指すシーズ探索研究(ステップ0)「筋萎縮性側索硬化症の病原タンパク質に対する自己分解型細胞内抗体の実用化に向けた前臨床研究」(代表：神経難病研究センター神経内科学部門 漆谷真教授)のキックオフシンポジウムを開催しました。

2017年5月26日

横浜市で開催された第12回日本分子イメージング学会で、柳沢大治郎准教授が発表を行い、FASMI Young Investigator Travel Awardを受賞しました。

2017年5月30日

遠山育夫センター長・教授が、中国微小循環学会脳循環専門委員会から招待され、特別講演を行いました。

2017年6月16日

研究医コースの高畑翔吾君(神経診断治療学部門)が、文部科学省「トビタテ!留学JAPAN日本代表」に採択されました。

2017年7月11日

フランスソルボンヌ大学から、修士課程大学院生のマリエム・バランジさんが、夏季研修のため来日し、歓迎会を開催しました。2ヶ月滞在し、神経診断治療学部門を中心に研修しました。

2017年7月29日

第7回認知症研究を知る若手研究者の集まりで、若い研究者の皆さんの前で遠山育夫センター長が特別講演を行いました。

2017年9月16日

遠山教授がモンゴル・ウランバートル市で開催された第4回モンゴル神経科学会で特別講演をしました。

2017年10月1日

学位授与式と大学院秋の入学式が行われました。神経診断治療学部門の大学院生の関宏鵬(Guan Hongpeng)君に医学博士の学位が授与されました。また、門田陽介君が、平成29年度秋入学試験に合格し、大学院博士課程に入学しました。



2017年10月17日

SUMSプロジェクト留学生のUndral Buyandelgerさんが、モンゴル医科大学から来日し、神経診断治療学部門で研究を開始しました。

2017年10月28日

滋賀医科大学学園祭の開会式で、塩田浩平学長から研究医の高畑翔吾君に学長賞が授与されました。



2017年10月30日

アリゾナ州立大学のLih-Fen Lue教授とカリフォルニア大学サンフランシスコ校のBrittany N. Dugger助教授をお迎えし、第23回MNRC国際シンポジウム“Alzheimer’s Disease: New Insights of the Pathological Process”を開催しました。参加者は49名で、活発な質疑応答がなされました。



2017年12月20日

アドバイザリーボードによる外部評価を実施しました（別ページに詳細を報告します）。

2018年3月9日

学位授与式が行われました。神経診断治療学部門の大学院生のLina Wati Duraniさんに医学博士の学位が授与されました。



2018年4月1日

平成30年度がスタートし、川月章弘特任助教と野村礼特任助教が退任し、中野将希先生が、分子神経病理学部門の特任助教に採用され着任しました。Undral Buyandelgerさん（SUMS留学生、指導教員 遠山育夫教授、副指導教員 柳沢大治郎准教授）が、大学院博士課程に入学しました。

2018年5月23日

第59回日本神経学会学術集会で、神経内科学部門の南山素三雄先生（大学院特別研究学生）が最優秀ポスター賞（基礎部門）を受賞しました。

2018年5月30日

玉木病院助教が、病原TDP-43に対する自己分解型細胞内抗体の効果についての研究成果をScientific Reports誌に発表しました。全国主要紙（朝日、読売、産経、日経）、京都新聞、中日新聞、東京新聞、共同通信系の全国地方紙で紙面掲載され、記者会見の様子はNHK、朝日放送、毎日放送、読売テレビ、関西テレビ、びわ湖放送で放映されました。

2018年7月19日

マレーシアのクアラルンプール市で開催された第2回酸化ストレスと変性疾患に関する国際会議で、Douglas G Walker特任教授が特別講演を行いました。また、口頭発表を行った大学院生のHamizah Shahira Hamezahさんが、最優秀発表者賞を受賞しました。

2018年8月1日

神経内科学部門が、脳神経内科学部門へと名称変更しました。

アドバイザーボードによる外部評価

2017年12月20日 アドバイザーボードによる外部評価を実施しました。
外部評価委員は下記の通りです。

所属	お名前 (敬称略)
滋賀医科大学元学長・滋賀県顧問	吉川 隆一
日本認知症学会理事長	秋山 治彦
大原薬品社長	大原 誠司

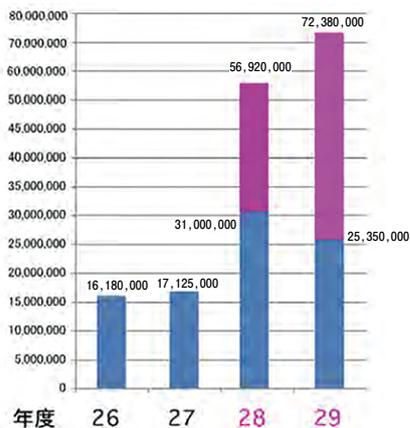
日時と場所

2017年12月20日 (水) 午後2時から4時
各ユニットの発表を 各20分 + 質疑 各10分
総合討論 30分

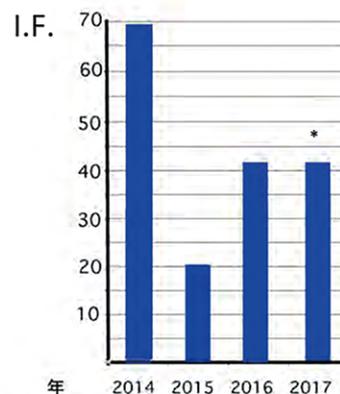
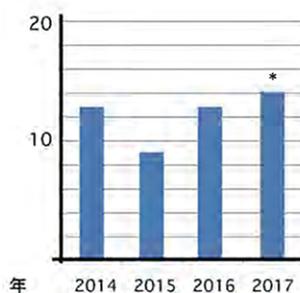
場所 滋賀医科大学 管理棟中会議室

評価資料の一部 (参考)

外部資金 (青：科学研究費補助金、ピンク：AMEDほか) と 国際学術誌への発表、国際交流
(いずれも2017年11月1日現在)



論文数



【国際シンポジウム開催】

2016年4月16日 第21回MNRC国際シンポジウム 滋賀医科大学
2016年8月29日 第14回アジア太平洋州神経化学会公募シンポジウム
クアラランプール、マレーシア
2016年10月28日 第22回MNRC国際シンポジウム 滋賀医科大学
2017年10月30日 第23回MNRC国際シンポジウム 滋賀医科大学

【その他】

2017年8月23日-9月30日、文部科学省官民協働海外留学支援制度「トビタテ！留学JAPAN」の奨学金を得て、研究医の高畑翔吾君（4年生）を米国サンヘルズ研究所とアリゾナ州立大学に派遣。



第23回MNRC国際シンポジウム
(2017年10月30日)

評価結果

評価項目	秋山委員	吉川委員	大原委員	各委員によるコメント
1-1.神経難病研究センターの運営組織は、成果目標に照らし合わせて、適切なものか。	A ⁺	A	A	(秋山委員) 規模は小さいが、他の大学等の同様の組織と比べて焦点を絞った質の高い研究を実現できる体制が整備されている。 (大原委員) 組織は適切にオーガナイズされていると思います。
1-2.神経難病研究センターの運営組織は、社会のニーズを適切に反映しているか。	A ⁺	A	A ⁺	(秋山委員) 認知症は社会における最大の課題であり、そこに正面から挑戦している点の特筆される。神経難病としてALSを取上げている点、ニーズを優先させたテーマ選択として評価できる。 (大原委員) 残されたブラックボックスの脳の神経難病に取り組まれている。社会のニーズそのものと思われる。
1-3.国際的及び国内的な連携体制は、確立されているか。	A	A	A	(秋山委員) アジアとの連携は今後の日本のあるべき姿として重要であり、そこに重点が置かれていることは大変良い。欧米との連携は基盤が構築された段階と見受けられる。これから成果が積み上がると期待される。 (大原委員) きっちりと確立され、連携されている。
2.研究費を獲得するために、積極的な取り組みが行われているか。	A	A ⁺	A ⁺	(秋山委員) 現状の日本の研究費配分を考えると十分な努力がはらわれていると判断される。 (大原委員) 論文数、質も素晴らしく、又、特許出願も適切に行なわれている。
3.研究成果や進捗状況は、順調であるか。	A ⁺	A	A ⁺	(秋山委員) 規模、予算に対して大きく上回る成果が上がっており、スタッフの努力によると思われる。 (吉川委員) Nature、Scienceを期待したい。 (大原委員) 順調であると思います。
4.若手研究者の育成状況及び取り組みは、適切なものか。	A	A	A	(秋山委員) アジアからの留学生受け入れ、学部学生の参加など、さらに促進すべき若手医師研究者が全国的に不足しており、この点は本センターも力を入れていただきたい。 (吉川委員) 学部学生の参画は評価したい。 (大原委員) 大学院生の育成及びその指導方法も適切である。
5.その他特記事項				(吉川委員) 人材育成の成果、特に外国人留学生(研究員)のその他の活躍ぶりを調査、評価しては如何ですか。 (大原委員) 非常に素晴らしく、将来大学発のベンチャーも期待したい。特にターゲットのしぼり方はエクセレント!
総合評価	A ⁺	A	A ⁺	(秋山委員) 国内で他に見ない、社会ニーズを正確にとらえてテーマを設定した研究組織であり、多くの大学・研究組織が(ニーズ無視で)成果を上げることが優先する傾向がある中、模範とすべき活動をしていると考えられる。本センターのような研究の進め方が、全国に広がることを希望する。 (吉川委員) 組織体制、目標設定、研究費獲得、論文発表等全て高く評価できる。また学部学生等若手の参画が見られる点ははずばらしい。 (大原委員) 素晴らしい取り組みである。組織オーガナイズ能力も含め、適切に行われ、今後の成果を是非期待しております。

【個別項目別評価】 評点基準 A⁺ (特に優れている)、A (優れている)、B (普通)、C (努力が必要)、D (特に努力が必要)

【総合評価】 評点基準 A⁺ (特に優れている)、A (優れている)、B (普通)、C (努力が必要)、D (特に努力が必要)

International Symposium

Since 2000, we have held annual international symposia aiming at contributing to the development in neuroscience research by further international collaborations.

- (1) The 21st MNRC international symposium: scheduled on April 11, 2016
Title: "Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches to Alzheimer's Disease: Results from Animal Models and Prospects for Clinical Applications"
Guest speakers: Dr. Robert P. Friedland (University of Louisville School of Medicine, USA)
Host speakers: Naoko Kameshima (Panasonic Healthcare, and MNRC)
- (2) The 22nd MNRC international symposium: scheduled on October 28, 2016
Title: "Neurodegenerative Diseases: New Insights of the Pathological Process"
Guest speakers: Dr. Robert P. Friedland (University of Louisville School of Medicine, USA)
Dr. Douglas G. Walker (Arizona State University, USA)
Host speakers: Masaki Mori (MNRC)
- (3) The 23rd MNRC international symposium: scheduled on October 30, 2017
Title: "Alzheimer's Disease: New Insights of the Pathological Process"
Guest speakers: Prof. Lih-Fen Lue (Arizona State University, USA)
Brittany N. Dugger (University of California, San Francisco, USA)
Host speakers: Prof. Douglas G. Walker (MNRC)

学会賞など(2016年一)

- 1) 大学院生のLina Wati Duraniさんが、マレーシアのクアラルンプール市で開催された第14回アジア太平洋州神経化学会で優秀ポスター賞を受賞しました(2016年8月30日)。
- 2) 柳沢大治郎准教授が、横浜市で開催された第12回日本分子イメージング学会で発表を行い、FASMI Young Investigator Travel Awardを受賞しました(2017年5月26日)。
- 3) 森雅樹特任准教授が、加藤記念バイオサイエンス振興財団による第29回加藤記念研究助成の優秀賞を受賞しました(2018年3月2日)。
- 4) 南山素三雄先生(大学院特別研究学生)が第59回日本神経学会学術集会で、ALSに対するオリゴデンドロサイト前駆細胞移植治療に関する発表"A novel cell transplantation therapy for familial ALS using oligodendrocyte precursor cells expressing scFv recognizing misfolded SOD1"を行い、最優秀ポスター賞(基礎部門)を受賞しました(2018年5月23日)。
- 5) 玉木病院助教が発表した病原TDP-43に対する自己分解型細胞内抗体の効果についての研究発表がプレスリリースされ、全国主要紙(朝日、読売、産経、日経)、京都新聞、中日新聞、東京新聞、共同通信系の全国地方紙で紙面掲載され、記者会見の様子はNHK、朝日放送、毎日放送、読売テレビ、関西テレビ、びわ湖放送で放映されました(2018年5月31日)。
- 6) 大学院生のHamizah Shahira Hamezahさんが、マレーシアのクアラルンプール市で開催された第2回酸化ストレスと変性疾患に関する国際会議で優秀発表賞を受賞しました(2018年7月19日)。



国立大学法人

滋賀医科大学

SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE

神経難病研究センター

MOLECULAR NEUROSCIENCE RESEARCH CENTER

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
Seta Tsukinowa-cho, Otsu, Japan, 520-2192
TEL : 077-548-2331 FAX : 077-548-2331
<http://mncr.jp/>

