

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



4年間のあゆみ

2016.4 ~ 2019.9

(外部評価結果を掲載)

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 ブリティッシュコロンビア大学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 神経内科学部門を脳神経内科学部門に変更
- 2019年6月21日 アドバイザリーボードによる外部評価を実施

ご挨拶

2016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。1989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、2016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。

2004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（2004－2009年度）、第2期中期計画（2010－2015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。2016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（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。これまでに、アルツハイマー病の遺伝子改変モデルザルの産出、アルツハイマー病のMR画像診断薬および治療薬の開発、ILEIを標的にしたアルツハイマー病の先制医療研究、ALSの抗体療法など、多くの成果を上げました。2019年6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。

令和元年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から、発症に先立つバイオマーカー診断に基づく予防的治療の開発へ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、病態惹起ペプチドA β の脳内蓄積を引き起こす一次的要因究明とそれに対する予防的介入が重要になります。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、独自の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

日比野 絵美 Emi Hibino
特任助教 Email: emih@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

庄司 航 Wataru Shoji
登録研究医コース学生

山上 智也 Tomoya Yamagami
登録研究医コース学生

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

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

土井 千恵子 Chieko Doi
実験補佐員 Email: cdoi@belle.shiga-med.ac.jp

木村 詩織 Shiori Kimura
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

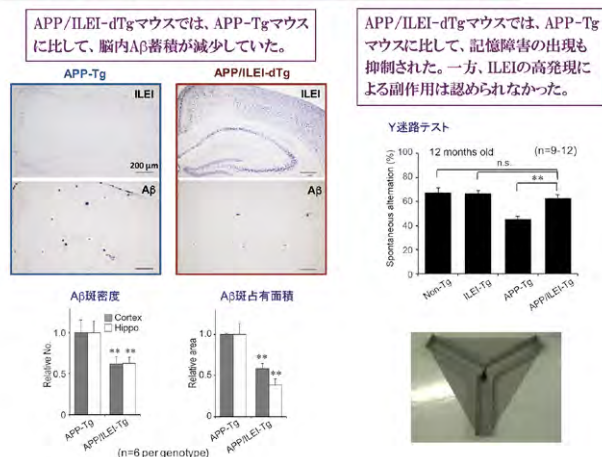
「臨床と基礎研究の連携強化による 精神・神経疾患の克服(融合脳)」研究開発課題 『新たな作用機序を介する分子を標的とした アルツハイマー病の予防的治療法の実証的研究』

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-A β 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、A β 基質の不安定化によりA β 産生を減少させる特異な活性を示すことにより、脳A β 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A β 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A β 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A β 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し、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

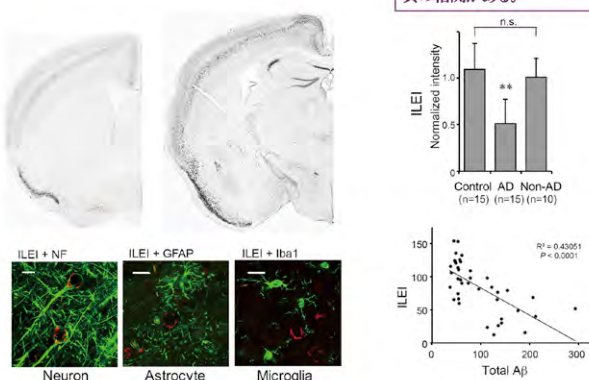


ILEIは脳内A β 蓄積のバイオマーカーになる

Nature Communications 5:3917, 2014

ILEIは健常脳の神経細胞に発現する。

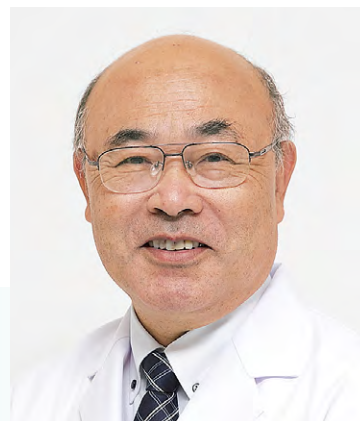
ILEIは脳内A β 蓄積レベルと負の相関がある。



神経診断治療学部門

Department of Diagnostics and Therapeutics for Brain Diseases

教授 遠山 育夫 Ikuko 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

Hamizah Shahirah Hamezah
特任助教 Email: hamiza49@belle.shiga-med.ac.jp

伊藤 裕美子 Yumiko Ito
技術補佐員

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

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

Aslina Pahrudin Arrozi
大学院生

景山 裕介 Yusuke Kageyama
登録研究医コース学生

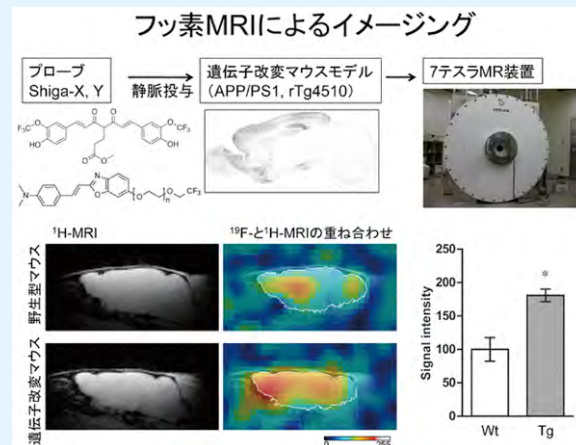
椿 遥花 Haruka Tsubaki
入門研究医コース学生



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)

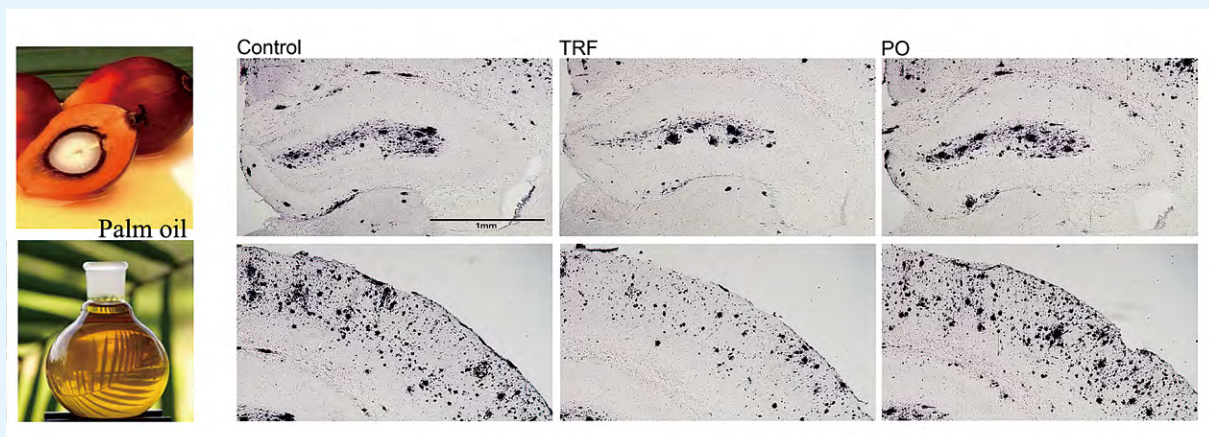
アルツハイマー病の次世代画像診断法

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 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

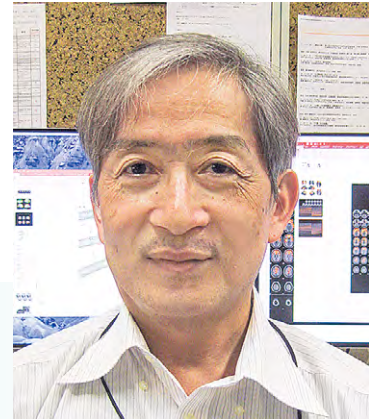
雪上 晴加 Haruka Yukiue
登録研究医コース学生



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

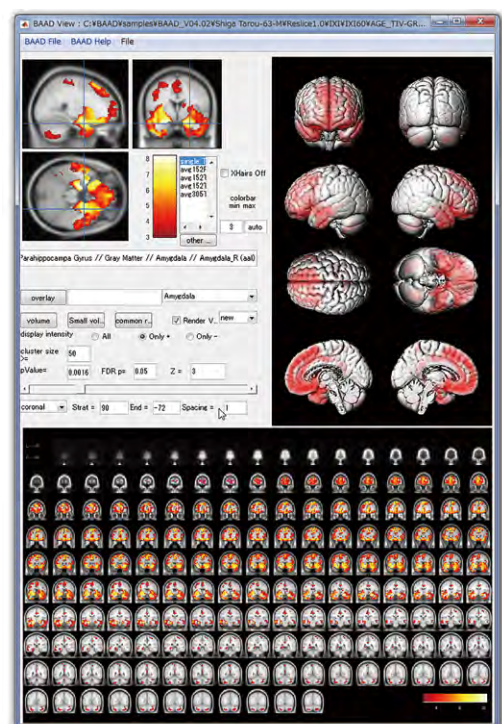
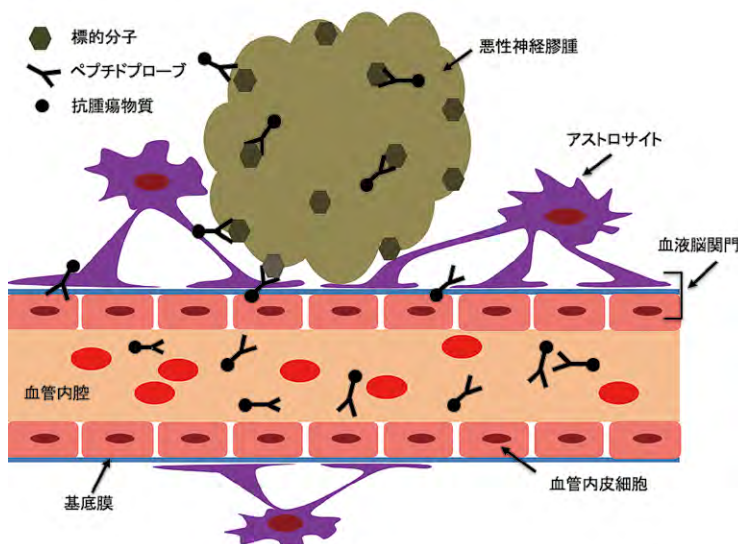
犬伏 俊郎 Toshiro Inubushi
名誉教授 Email: tinu@belle.shiga-med.ac.jp

森川 茂廣 Shigegiro Morikawa
客員教授 Email: morikawa@belle.shiga-med.ac.jp

Ali Haidar Syaifullah
大学院生 Email: haidar@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)

Mohammad Khusni Ahmat Amin

特任助教

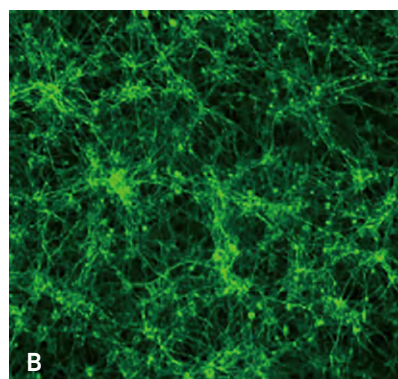
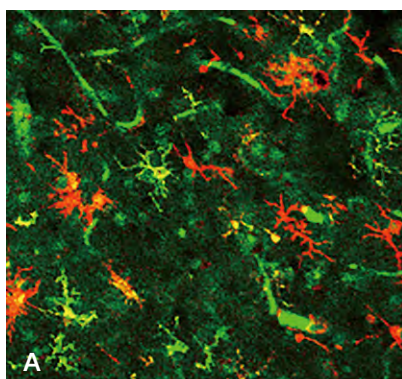
Special Contract Assistant Professor

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

Anarmaa Mendsaikhan

大学院生

PhD 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



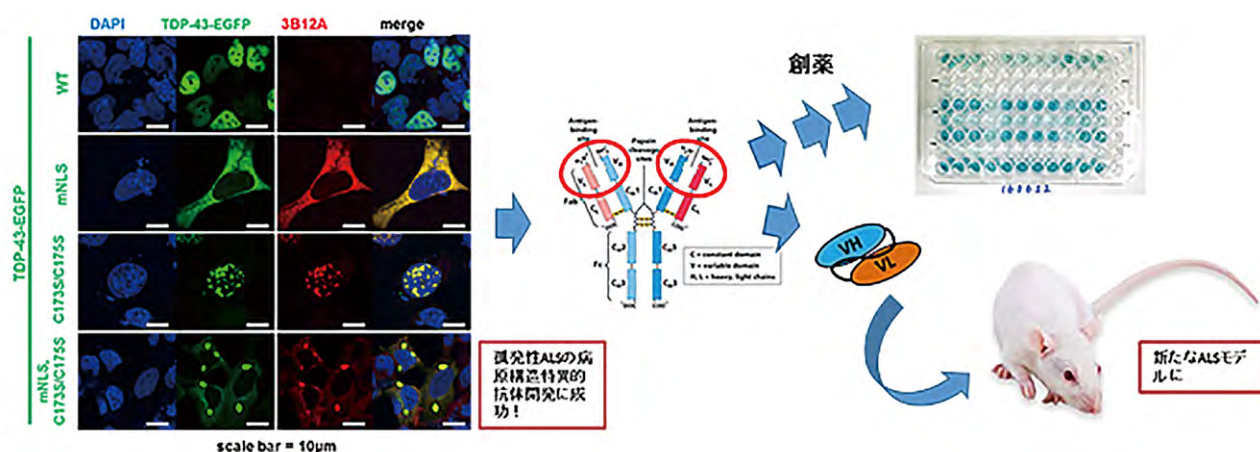
■ 目的

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、ALSやアルツハイマー病などの神経変性疾患の病態解明にむけた研究と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の原因蛋白質であるTDP-43 (TAR DNA-binding protein 43kDa)、家族性ALSの原因蛋白質である変異SOD 1 (superoxide dismutase 1)や変異FUS(Fused in Sarcoma)に注目し、ALSの病態解明を目指した研究や、異常蛋白の除去を目指したあらたな分子標的治療の開発研究を行っています。

I. ミスフォールドTDP-43蛋白質を特異的に除去する自己分解型細胞内抗体の開発

TDP-43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。



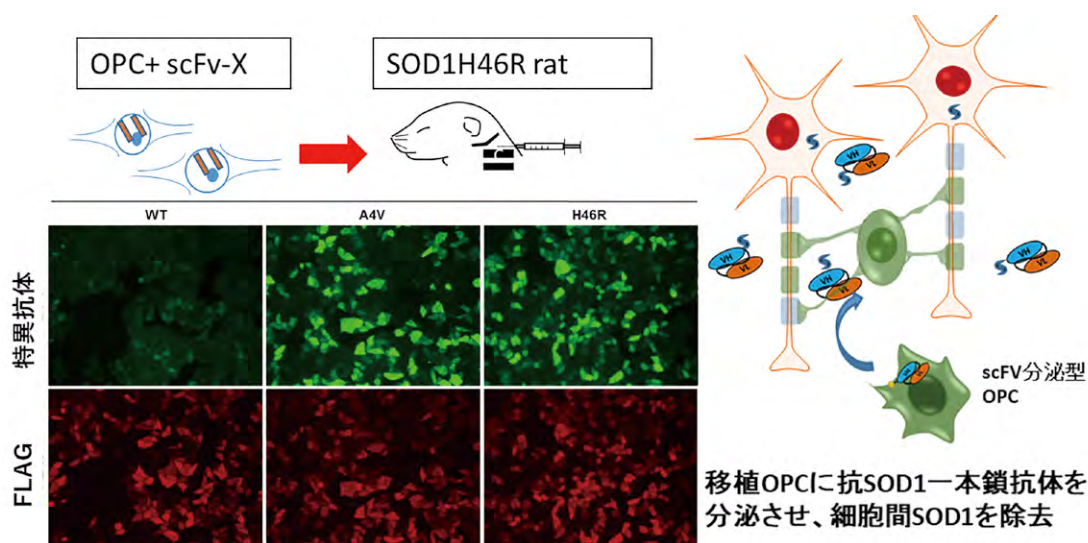
Ⅱ. 前臨床試験に資する孤発性ALSのモデル動物の作出研究

独自に開発した易凝集体形成型のTDP-43を細胞質に発現するトランスジェニックマウスの作出と、ヒト家族性ALSの原因となる変異TDP-43のトランスジェニックカニクイザルの作出を進めています。これらはⅠで開発した細胞内抗体をウイルスベクターとして治療に供するための前臨床研究に用いられる予定です。

Ⅲ. 変異SOD1による非細胞自律性運動ニューロン死の克服を目指した、抗SOD1一本鎖抗体を発現するオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)移植の移植治療開発

独自に作出したミスフォールドSOD1特異抗体から分泌型一本鎖抗体（scFv）を構築し、ボルナウイルスベクターに組み込んでOPCに感染させ、抗体を分泌するOPCを作ります。そして変異SOD1トランスジェニックラットの髄腔内に移植することによって再生医療と、細胞外の変異SOD1を標的とした抗体医療のカップリングを試みています。現時点でOPC移植単独でも進行抑制に有効ですが、抗体分泌型OPCはさらに有効性が高い傾向を示しています。

本研究は科学研究費補助金 基盤研究B「ALSに対する一本鎖治療抗体分泌型オリゴデンドロサイト前駆細胞移植治療法の開発」によって進められています。



Ⅳ. 変異FUS遺伝子によるALS病態に関わる新たな治療標的分子の同定

プロテオーム解析によって変異FUS蛋白質とRNA依存的に結合する蛋白質を同定しました。この蛋白質はストレス顆粒とミトコンドリア毒性をつなぐ新たな治療標的の可能性があり、病態解明と治療法の開発研究を進めています。

■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, Hijioka 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-Mizuno S, Iwashita N, Tooyama I, Shiino A, Miura K, Fukui S: Proton magnetic resonance spectroscopy (1 H-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 Chilaiiditi 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.* 65:57-68.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2018.06.002, 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.* 111:53-64, 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-Lizarrán 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.* 33:1315-1324, 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.* 309:91-106, 2018.
- 64.Yanagisawa D, Hamezah HS, Durani LW, Taguchi H, Tooyama I. Study of tau pathology in male rTg4510 mice fed with a curcumin derivative Shiga-Y5. *PLoS One.* 13(12): e0208440, 2018.

65. Oki R, Izumi Y, Nodera H, Sato Y, Nokihara H, Kanai K, Sonoo M, Urushitani M, Nishinaka K, Atsuta N, Kohara N, Shimizu T, Kikuchi H, Oda M, Ikeda K, Nagai M, Komai K, Kojima Y, Kuzume D, Iose S, Shimohama S, Abe K, Ito H, Noda K, Ishihara T, Morita M, Shimohata T, Teramukai S, Kagimura T, Noma K, Yanagawa H, Kuwabara S, Kaji R, JETALS Collaborators. A Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of high dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Protocol of Japan Early-stage Trial of high dose methylcobalamin for ALS. *JMIR Research Protocols*. 7:e12046, 2018.
66. Zong C, Hasegawa R, Urushitani M, Zhang L, Nagashima D, Sakurai T, Ichihara S, Ohsako S, Ichihara G. Role of microglial activation and neuroinflammation in neurotoxicity of acrylamide in vivo and in vitro. *Arch Toxicol*. May 9. doi: 10.1007/s00204-019-02471-0, 2018.
67. Wan Nasri WN, Makpol S, Mazlan M, Tooyama I, Wan Zurinah Wan Ngah WZ, Damanhuri HA. Tocotrienol Rich Fraction Supplementation Modulate Brain Hippocampal Gene Expression in APPswe/PS1dE9 Alzheimer's Disease Mouse Model. *J Alzheimer Dis*. 70:5239-5254, doi: 10.3233/JAD-18049, 2019.
68. Mendsaikhana A, Takeuchi S, Walker DG, Tooyama I. Differences in Gene Expression Profiles and Phenotypes of Differentiated SH-SY5Y Neurons Stably Overexpressing Mitochondrial Ferritin. *Front Mol Neurosci*. Jan 8;11:470, doi: org/10.3389/fnmol.2018.00470, eCollection 2019.
69. Yamaguchi Y, Li F, Tsujimura A, Kamada M, Ito H, Maki T, Sawamoto N, Urushitani M, Takahashi R. Phosphorylated NF- κ B subunit p65 aggregates in granulovacuolar degeneration and neurites in neurodegenerative diseases with tauopathy. *Neurosci Lett*. 704:229-235, 2019.
70. Hishizawa M, Yamashita H, Akizuki M, Urushitani M, Takahashi R. TDP-43 levels are higher in platelets from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis than in healthy controls. *Neurochem Int*. 124:41-45, 2019.
71. Bellier JP, Yuan PQ, Mukaisho K, Tooyama I, Taché Y, Kimura H.: A Novel Antiserum Against a Predicted Human Peripheral Choline Acetyltransferase (hpChAT) for Labeling Neuronal Structures in Human Colon. *Front Neuroanat*. 13:37, 2019.
72. Tano A#, Kadota Y#, Morimune T#, Jam FA, Yukiue H, Bellier JP, Sokoda T, Maruo Y, Tooyama I, Mori M. (#, equally contributing authors): Juvenility-associated lncRNA Gm14230 maintains cellular juvenescence. *J Cell Sci*. doi: 10.1242/jcs.227801, 2019.
73. Liu Y, Fujiyoshi A, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Hisamatsu T, Miyazawa I, Kondo K, Tooyama I, Miura K, Ueshima H, SESSA Research Group. Anthropometric Obesity Indices were Stronger than CT-Based Indices in Associations with Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Men. *J Atheroscler Thromb*. doi: 10.5551/jat.47977, 2019.
74. Liu Z, Zaid M, Hisamatsu T, Tanaka S, Fujiyoshi A, Miyagawa N, Ito T, Kadota A, Tooyama I, Miura K, Ueshima H. Elevated fasting blood glucose levels are associated with lower cognitive function, with a threshold in non-diabetic individuals: a population-based study. *J Epidemiol*. doi: 10.2188/jea.JE20180193, 2019.
75. Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Miyagawa N, Saito Y, Miyazawa I, Shiino A, Kadota A, Kadowaki S, Hisamatsu T, Torii S, Takashima N, Tooyama I, Ueshima H. Proteinuria and Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate are Independently Associated with Lower Cognitive Abilities in Apparently Healthy Community-Dwelling Elderly Men in Japan: A Cross-sectional Study. *J Epidemiol*. doi: 10.2188/jea.JE20180258, 2019.
76. Tanaka T, Ono Y, Hikiyama N, Yoshida A, Hasumi Y, Higaki S, Nishie T, Tooyama I, Iida K, Hirasawa A, Takada T. Transcriptome analysis revealed Bisphenol A and Nonylphenol affect reproduction. *Reprod Toxicol*. pii: S0890-6238(19)30102-9. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.06.006, 2019.
77. Naruse N, Satooka H, Todo K, Nakanishi A, Taguchi H, Mera Y. Oligomers imaging of amyloid- β 1-42 by scanning tunneling microscopy. *Japanese Journal of Applied Physics*. 58: SIIB30-1-7, 2019.
78. Malek-Ahmadi M, Beach TG, Zamrini E, Adler CH, Sabbagh MN, Shill HA, Jacobson SA, Belden CM, Caselli RJ, Woodruff BK, Rapsack SZ, Ahern GL, Shi J, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Mehta SH, Shprecher DR, Spann BM, Tariot P, Davis KJ, Long KE, Nicholson LR, Intorcchia A, Glass MJ, Walker JE, Callan M, Curry J, Cutler B, Oliver J, Arce R, Walker DG, Lue LF, Serrano GE, Sue LI, Chen K, Reiman EM. Faster cognitive decline in dementia due to Alzheimer disease with clinically undiagnosed Lewy body disease. *PLoS One*. 14(6):e0217566, 2019.
79. Sugi T, Ito H, Nishimura M, Nagai KH.: C. elegans collectively forms dynamical networks. *Nature Commun*. 10:683, doi: org/10.1038/s41467-019-08537-y 2019.
80. Mendsaikhana A, Tooyama I, Walker DG. Microglial Progranulin: Involvement in Alzheimer's Disease and Neurodegenerative Diseases. *Cells*. Mar 11;8(3), pii: E230. doi: 10.3390/cells8030230, 2019.
81. Walker DG, Lue LF, Beach TG, Tooyama I. Microglial Phenotyping in Neurodegenerative Disease Brains: Identification of Reactive Microglia with an Antibody to Variant of CD105/Endoglin. *Cells*. Jul 23;8(7), pii: E766. doi: 10.3390/cells8070766, 2019.
82. Lue LF, Beach TG, Walker, DG. Alzheimer's Disease Research Using Human Microglia. *Cells*. Aug 5;8(8), pii: E838. doi: 10.3390/cells8080838, 2019.

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: 悪性神経腫瘍” | 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ILEI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:悪性神経膠腫” 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にした孤発性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) “悪性神経腫瘍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
- (14) 科学研究費 新学術領域研究(研究領域提案型): 2018-2022 (杉; 分担) “コントローラブルな生物リズム・パターンの創成” 6,800,000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
- (3) 滋賀県科学技術重点テーマ調査研究委託 「農業系廃棄物を活用した機能性食品の開発とプロジェクト構築にかかる調査研究」 2018 (遠山育夫) 2,000,000円

研究経費(2019年)

2019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 挑戦的研究(萌芽): 2019-2021 (西村; 代表) “Alzheimer病の分子病態をトリガーする循環因子の探索” 1,500,000円 (5,000,000円)

- (2) 科学研究費 新学術領域研究(研究領域提案型):2019-2020(森;代表)“生命時間と場を連携する細胞内在性のスプライシング時計による脳サイズ制御” 3,500,000円(7,000,000円)
- (3) 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)
- (4) 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” 2,800,000円(13,400,000円)
- (5) 科学研究費 基盤研究(B):2019-2022(西村;代表)“Alzheimer病リスク遺伝子の発現制御による予防的治療開発に向けた基礎研究” 3,600,000円(13,400,000円)
- (6) 科学研究費 基盤研究(B):2019-2021(漆谷;代表)“ALSに対する一本鎖治療抗体分泌型オリゴデンドロサイト前駆細胞移植治療法の開発” 5,000,000円(13,400,000円)
- (7) 科学研究費 基盤研究(C):2019-2021(WALKER;代表)“Studies on activation of TFEB to promote autophagic degradation of alpha synuclein” 1,100,000円(3,100,000円)
- (8) 科学研究費 基盤研究(C):2019-2021(田口;代表)“アルツハイマー病における脳内アミロイドオリゴマーの画像化試薬の開発” 1,300,000円(3,300,000円)
- (9) 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” 900,000円(3,600,000円)
- (10) 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” 900,000円(3,600,000円)
- (11) 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” 1,500,000円(3,700,000円)
- (12) 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” 1,100,000円(3,300,000円)
- (13) 科学研究費 基盤研究(C):2018-2020(椎野;代表)“悪性神経腫に対する革新的抗がん剤デリバリーシステムの開発” 1,100,000円(3,400,000円)
- (14) 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” 1,000,000円(3,400,000円)
- (15) 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)
- (16) 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)
- (17) 科学研究費 若手研究:2019-2021(中野;代表)“脳内A β 蓄積を制御する全身性液性因子の探索同定とその機能解析” 1,000,000円(3,200,000円)
- (18) 科学研究費 若手研究:2019-2021(加藤;代表)“多重フッ素MR画像法によるタウオリゴマーの画像化とタウ病変進展機構の解明” 1,300,000円(3,300,000円)
- (19) 科学研究費 若手研究:2018-2020(北村;代表)“Dual energy supply による血管性認知症に対する新規治療法の開発” 1,200,000円(3,200,000円)
- (20) 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” 1,100,000円(3,200,000円)
- (21) 科学研究費 新学術領域研究(研究領域提案型):2018-2022(杉;分担)“コントロール可能な生物リズム・パターンの創成” 2,500,000円
- (22) 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

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) 13,846,154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) 14,300,000円

神経難病研究センターの最近の活動(2016年4月ー2019年8月)

2016年4月1日

神経難病研究センターがスタートしました（センター長 遠山育夫）。

2016年4月1日

神経難病研究プロジェクトをスタートしました。

2016年4月1日

川月章弘助教が京都大学ウイルス研究所より分子神経病理学部門に着任しました。

2016年4月16日

第21回分子神経科学研究センター国際シンポジウム（第1回神経難病研究センター国際シンポジウム）を開催しました。



会場の様子



塩田学長の挨拶



Friedland教授の講演

2016年4月25日

本学動物生命科学研究センターと共同で、緑色蛍光を発する遺伝子改変モデルカニクイザルの作出に成功し、国際学術誌 Scientific Reports に発表しました。

Seita Y, Tsuchiyama 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. 2016 Apr 25;6:24868. doi: 10.1038/srep24868.

2016年4月27日

第1回もの忘れセミナーを開催しました。

演 題：認知症前段階、早期認知症と診断されたときの対処法

演 者：渡辺俊之医師（滋賀医科大学脳神経外科 非常勤講師）

参加者：学内3名 一般市民42名

2016年5月28日

BAAD-VBMセミナーを開催しました。

演 題：VBMの基本構成とspmを用いたVBMの実践法等

演 者：椎野顕彦医師（滋賀医科大学神経難病研究センター准教授）

参加者：学内13名 学外6名（放射線技師、歯科口腔外科医師など）

2016年6月15日

第1回神経難病研究センターセミナーを開催しました。

演 題：Deep Learningによるアルツハイマー病のゲノム解析

演 者：田宮 元博士（東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門 教授）

参加者：学内16名 学外10名

2016年6月27日

第2回神経難病研究センターセミナーを開催しました。

演 題：行動を規定する普遍的法則の探求

演 者：杉 拓磨博士（京都大学農学研究科 地域環境科学専攻 微生物環境制御学・研究員）

参加者：学内14名 学外1名

2016年7月1日

漆谷 真先生が臨床神経ユニット神経内科学講座教授として着任されました。

2016年7月3日

第2回もの忘れセミナーを開催しました。

演 題：認知症での入院全般について

演 者：青木浄亮医師（医療法人社団瀬田川病院 院長代行）

演 題：認知症の分類について

演 者：椎野顕彦医師（滋賀医科大学神経難病研究センター准教授）

参加者：学内12名 一般市民20名

2016年8月1日

杉 拓磨特任准教授が京都大学農学研究科より分子神経病理学部門に着任しました。

2016年8月12日

加齢黄斑変性症におけるミトコンドリアフェリチンの機能的・病理学的意義に関する研究成果を国際学術誌のNeurobiology of Aging誌に発表しました。

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. 2016 Aug 12;47:168-179. doi: 10.1016/j.neurobiolaging. 2016.07.025.

2016年8月29日

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学会シンポジウムで、遠山育夫教授が招待講演をしました。

2016年8月30日

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学会で大学院生のLina Wati Duraniさんが、優秀ポスター賞を受賞しました。



授賞式



Lina Watiさんと遠山教授

2016年8月31日

第3回もの忘れセミナーを開催しました。

演 題：認知症患者の後見人制度について

演 者：中村明宏弁護士（おうみ法律事務所）

参加者：学内10名 一般市民12名

2016年10月3日

秋の学位授与式が行われ、楊銘春さん（神経診断治療学部門）に塩田学長から医学博士の学位が授与されました。



学位授与式の様子



遠山育夫教授、楊銘春博士、塩田浩平学長

2016年10月3日

インドネシアからの留学生のAli Haidar Syaifullahさん（橋渡し研究ユニットMR医学研究部門）が、大学院医学研究科博士課程リーディングプログラムに入学しました。

2016年10月3日

森雅樹先生が、創薬部門特任准教授（文部科学省卓越研究員）として着任されました。



2016年10月3日

国費留学生のFaidruz Azura Jamさん（橋渡し研究ユニット 神経診断治療学部門および創薬研究部門）が来日しました。

2016年10月11日

西村正樹教授を代表研究者とする「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」が、「脳科学研究戦略推進プログラム（融合脳）」に採択されました。

2016年10月26日

第4回もの忘れセミナーを開催しました。

演 題：認知症患者の運転全般について

演 者：交通官（大津警察署交通一課）

参加者：学内9名 一般市民8名

2016年10月28日

第22回分子神経科学研究センター国際シンポジウム（第2回神経難病研究センター国際シンポジウム）を開催しました。



2016年11月1日

Anarmaa Mendsaikhanさん（神経診断治療学部門および国際共同研究部門）が、SUMS留学生としてモンゴル医科大学から来日しました。

2016年12月1日

門田陽介さんが、創薬研究部門臨床検査技師として着任しました。

研究アシスタントとして卓越研究員の森雅樹特任准教授を補助する役目を担います。

2016年12月14日

第5回もの忘れセミナーを開催しました。

演 題：認知症患者のリハビリについて

演 者：園田悠馬（滋賀医科大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士）

参加者：学内8名 一般市民11名

2017年1月3日

MR医学研究部門の椎野顕彦教授の開発したヒト脳の画像解析ソフトVAADを用いた論文が、Scientific Reports誌に掲載されました。

Shiino A, Chen YW, 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. 2017 Jan 3;7:39818. doi: 10.1038/srep39818.

2017年1月17日

脳プロ『融合脳』滋賀医大拠点課題キックオフシンポジウム（代表 神経難病研究センター分子神経病理学部門 西村正樹教授）を開催し、活発な討論が行われました。



2017年2月3日

ミトコンドリアフェリチンとパーキンソン病やレビー小体型認知症の原因タンパクである α -シヌクレインとの関連を明らかにした研究成果を発表しました。

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 H_2O_2 -induced oxidative stress and modulates α -synuclein expression. Exp Neurol. 2017 May;291:51-61. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.02.001

2017年2月22日

第6回もの忘れセミナーを開催しました。

演 題：私たちどうなるの？～認知症患者が利用できる公的福祉制度～

演 者：田中哲志・新居加菜（滋賀医科大学附属病院 医療サービス課患者支援センター 地域医療連携係 NSW）

参加者：学内16名 一般市民16名

2017年3月1日

米国アリゾナ州立大学教授のDouglas G. Walker博士が、神経難病研究センター国際共同研究部門特任教授として着任しました。



2017年3月1日

基礎研究ユニット・分子神経病理学部門に三ツ石弥千代特任助手が、橋渡し研究ユニット・国際共同研究部門に竹内成子特任助教が採用され、着任しました。

2017年3月10日

学位授与式が開催され、マレーシアからの国費留学生（文部科学省）Nor Faeizah Ibrahimさんに医学博士が授与されました。



2017年3月28日

研究医コースの高畑翔吾君が第122回日本解剖学会総会・学生セッションで口頭発表を行いました。



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1日

内科学（神経内科学）講座・神経難病研究センター神経内科学部門 漆谷真教授を代表とする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が、AMEDの薬事承認を目指すシーズ探索研究（ステップ0）に採択されました。

2017年4月7日

科学研究費補助金の発表がありました。神経難病研究センターにおける平成29年度の新規採択は、基盤研究(B)1件（遠山育夫教授）、基盤研究(C)3件（森川茂廣客員教授、柳沢大治郎准教授、守村敏史助教）、若手研究(A)1件（杉 拓篤特任准教授）、若手(B)1件（渡邊直希助教）の合計6件でした。

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員会から招待され、"F-methyl-curcumin-1 (FMeC1, Shiga-Y5) is a potential diagnostic and therapeutic agent for Alzheimer's disease" という題名で特別講演を行いました。講演は、英語で行われ、活発な討論がなされました。終了後、感謝状が授与されました。

2017年6月10日

第2回VBM・BAADセミナーを開催しました。

演 題：機械学習と深層学習

演 者：岩本祐太郎（立命館大学 情報理工学部 画像・音メディアコース 助教）

演 題：VBMと新しいBAADの説明、BAADの実演

演 者：椎野顯彦（滋賀医科大学神経難病研究センター (MR)准教授

参加者：学内10名 一般市民8名

2017年6月19日

第7回もの忘れセミナーを開催しました。

演 題：精神科医からみた認知症疾患のあれこれ ～入院診療も含めた在宅支援～

演 者：青木浄亮（医療法人社団瀬田川病院 院長代行）

参加者：学内2名 一般市民28名

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。

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。

2018年9月20日

第24回MNRC国際シンポジウムを開催しました。

Douglas G. Walker特任教授の座長のもと米国アリゾナ州バナーサンヘルス研究所のThomas G. Beach主任研究員による「神経変性疾患のバイオマーカー」についての講演が行われました。ついで、遠山育夫センター



長の座長のもと、同研究所のLucia I. Sueコーディネーターから「神経変性疾患に関するアリゾナ研究1988-2018」の紹介がありました。最後に西村正樹教授の座長のもと、本学神経難病研究センターの日比野絵美特任助教によるILEIに関する講演が行われました。参加者は、45名で、活発な質疑応答がなされました。

2018年9月22日

モンゴル国ウランバートル市で開催された第5回モンゴル神経科学会で、柳沢大治郎准教授が招待講演を行いました。

2018年10月1日

神経診断治療学部門のAslina Pahrudin Arroziさんが、国費留学生として大学院医学研究科に入学しました。神経診断治療学部門の大学院生のLiu Ziyi君に医学博士の学位が授与されました。ベトナムからNguyen Tuong Vyさんが、滋賀医科大学留学生奨学金を得て来日し、分子神経病理学部門に研究生として活動を開始しました。



2018年11月14日

マレーシア・プトラジャアで開催された非感染性疾患に関する地域フォーラムで、遠山教授が招待講演を行いました。



2018年12月8日

神経診断治療学部門の研究医の高畑翔吾君が、日本学生支援機構優秀学生（研究部門）として表彰されました。

2018年12月10日

第35回滋賀医科大学シンポジウムが開催され、若手教員、大学院生、研究医が参加しました。創薬研究部門大学院生の門田陽介君が若鮎賞を、同部門研究医の田埜郁実さんが奨励賞を、神経診断治療学部門の景山裕介君が審査員特別賞を受賞しました。

2018年12月18日

大阪で開催された「ミライノピッチ2018」で、研究医の高畑翔吾君らのチームが学生部門でNICT賞を受賞しました。

2019年2月28日

国際共同研究部門の竹内成子特任助教が退任しました。

2019年3月8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Hamizah Shahira Hamzihaさんに医学博士の学位が授与されました。同時に第35回滋賀医科大学シンポジウムの授賞式が開催され、創薬研究部門大学院生の門田陽介君と田埜郁実さん、神経診断治療学部門の景山裕介君にそれぞれの賞が授与されました。



2019年4月1日

神経診断治療学部門の特任助教としてHamizah Shahira Hamziha博士が、国際共同研究部門の特任助教として、Mohammad Khusni Ahmat Amin博士が着任しました。

2019年4月1日

科学研究費補助金の発表がありました。神経難病研究センターにおける平成31年度の新規採択は、新学術領域研究 1件（森雅樹准教授）、基盤研究(B)2件（西村正樹教授、漆谷真教授）、基盤研究(C)2件（Douglas G. Walker特任教授、田口弘康特任教授）、若手研究2件（中野将希助教、加藤智子特任助教）の合計7件でした。

2019年4月5日

杉 拓磨助教、西村正樹教授らの「モデル動物が群れをつくるメカニズム」の研究成果が、Nature Communications 誌に掲載されました (DOI: 10.1038/s41467-019-08537-y)

2019年6月21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 (別に掲載)。



2019年6月28日

科学研究費補助金挑戦的研究（萌芽）の発表があり、西村正樹教授の研究課題が採択されました。

アドバイザーボードによる中間外部評価

2019年6月21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

2019年6月21日(金) 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

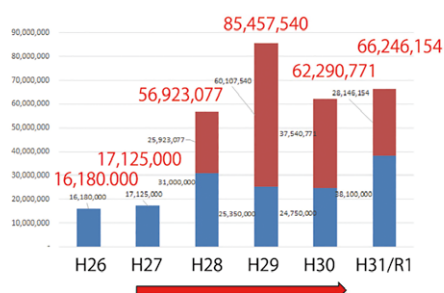
総合討論 30分

場所 滋賀医科大学 管理棟中会議室

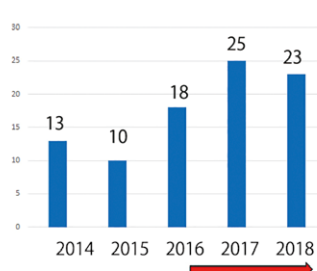
評価資料の一部（参考）

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論文、IFほか
（いずれも2019年6月1日現在）赤矢印は改組後を示す。

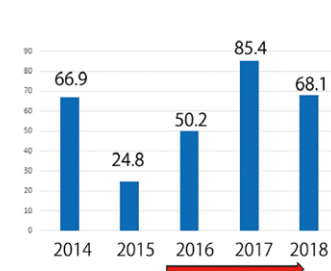
競争的外部資金（青：科研費、赤：AMEDほか）



論文数



I.F.



人材育成

卓越研究員

森 雅樹特任准教授



卓越研究員事業研究費
12,000,000

新学術領域 7,000,000
基盤C 3,400,000

大人にはなく小児のみがもつ特質の活用

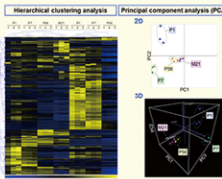
小児特有の性質

- ☆ 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 (強靱さ)

小児特性の分子基盤の解明

小児難病の根拠的治療

バイオインフォマティクスによる生命現象の理解



新規の治療標的の発見

大学院生



門田陽介 (D2) 2018年 滋賀医大シンポジウム若鮎賞



Hamizah S Hamezah 2018年
国際酸化ストレス学会2018優秀発表者賞

登録研究医コース学生 4名



田埜郁実 (医学科6) 滋賀医大シンポジウム奨励賞

景山裕介 (医学科4) 滋賀医大シンポジウム奨励賞



雪上晴加 (医学科3)
SUMSグラウンドラウンド優秀賞



高畑翔吾 (医学科6)

2017年 学長賞

2018年 SUMSピッチコンテスト優勝

2018年 日本学生支援機構優秀学生

2018年 ミライピッチ2018NICT受賞

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) 発展の芽が非常に多数ある中で、ぜひ大学としてさらなる体制強化を図っていただきたい。 (吉川委員) 数値目標をかかげるなど明確な基準をかかげた運営組織であることは大変評価できる。 (大原委員) 適切に運営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) 単なる成果獲得(1Fのみを追いかけること)ではなく、医学研究が“本来”目指すべきテーマ選択、トピック抽出が行われている。 (吉川委員) 神経難病、認知症を主要テーマにしている点は評価できる。 (大原委員) 現在の日本の社会ニーズそのものである。
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) 欧米先進国、新興国それぞれの連携というまに日本が果たすべき役割を担った活動ができています。 (吉川委員) 外国人研究者、学生を登用している点は評価できる。また、国際的治験への参加もすばらしい。 (大原委員) 人材も国際色豊かに確保され、海外の大学とも適切なネットワークが確立されている。
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) 規模に対して十二分な研究費獲得を継続できている。 (吉川委員) 研究者1人あたり平均1つ以上の競争的資金を獲得されている点は極めて秀でている。 (大原委員) 科研費を始めとする競争的資金を積極的に獲得されている。
3.研究成果や進捗状況は、順調であるか。	A	A	A	(秋山委員) 順調であり、現在の勢いを維持していただきたい。 (吉川委員) 更に上を目指してほしい。 (大原委員) 論文数、1Fとも順調かと思えます。
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) 近年、医師(若手)の研究指向の低下が医学界の問題となっている。学部学生を研究に参加させ、研究の世界を経験させ、それが学問的成果に結びついている点がすばらしい。 (吉川委員) 学部学生の研究活動への参加が活発で、すばらしい。 (大原委員) 森先生、門田さんとか素晴らしい若手の芽が感じられる。
5.その他特記事項				(秋山委員) 臨床部門から発表された地域連携の促進について、大学は医師の育成、研究に加え、専門医の育成という役割を持っている。地域医療のサポートと専門医育成との両立が目下の課題となっている。教員の人員の充足が進んでおり、滋賀県における専門医療の確保を視野に入れたさらなる体制確立を期待したい。 (吉川委員) フィールドスタディ(疫学研究)について認知症は極めて患者が多い、かつ増加が予測される病気なので、疫学研究の重要性に配慮されたい。 (大原委員) 特になし
総合評価	A ⁺	A ⁺	A	(秋山委員) 予想していたレベルをはるかに上回る発表が続き、センターの設計の良さ、各部署・人員の努力が実を結びつつあることが理解できた。今後さらなる発展が期待できる。 (吉川委員) 研究テーマ、内容、成果についてはすばらしい。また、学生を含めた若手研究者の活躍が目立ち、教育的成果も評価できる。 (大原委員) 適切に組織オーガナイズされており、成果も着実に出てきていると思います。漆谷教授が取り組まれているFUSの治療薬開発には是非期待したいと思います。

【個別項目別評価】 評価基準 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】 評価基準 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)
- (4) The 24th MNRC international symposium: *scheduled on* September 20, 2018
Title: "Toward Neurodegenerative Disease Resolution; Contributions from Neuropathology"
Guest speakers: Dr. Thomas G. Beach (Banner Sun Health Research Institute, USA)
Lucia I. Sue (Banner Sun Health Research Institute, USA)
Host speakers: Emi Hibino (MNRC)

学会賞など(2016年ー)

- 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)。
- 7) 神経診断治療学部門の研究医の高畑翔吾君が、日本学生支援機構優秀学生(研究部門)として表彰されました (2018年12月8日)。高畑君は、大阪で開催された「ミライノピッチ2018」でも、学生部門でNICT賞を受賞しました (2018年12月18日)。
- 8) 第35回滋賀医科大学シンポジウムが開催され、創薬研究部門大学院生の門田陽介君が若鮎賞を、同部門研究医の田埜郁実さんが奨励賞を、神経診断治療学部門の景山裕介君が審査員特別賞を受賞しました (2019年2月20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://mnrc.jp/>

