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

2020.4 ～ 2022.8

理念（Mission）

認知症をはじめとする神経難病を対象に、発症要因から病態進行機序を分子レベルで解明し、早期診断や治療法の開発から次世代型医療を実現することにより、神経難病の克服を目指します。

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（木村宏センター長）
神経形態学部門（木村宏教授）開設

1991年１月１日　神経化学部門（花井一光助教授）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）開設

1999年４月１日　改組により、分子神経科学研究センターへ（5部門）

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

2009年４月１日　改組により5分野となる

2010年４月１日　木村宏センター長から遠山育夫センター長へ

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MR医学研究分野として統合

2014年６月１日　MR医学研究分野に森川茂廣教授（兼任）が就任

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開催

2016年４月１日　改組により、神経難病研究センターへ
（基礎研究ユニット、橋渡し研究ユニット、臨床研究ユニットの構成）

2016年７月１日　臨床研究ユニット・脳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DouglasG.Walker特任教授が就任

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

2020年４月１日　遠山育夫センター長から西村正樹センター長へ

2022年４月１日　西村正樹センター長から漆谷真センター長へ

2022年４月１日　橋渡し研究ユニットの国際共同研究部門が創発的研究センターへ（移設）

2022年５月１日　橋渡し研究ユニット・神経診断治療学部門に石垣診祐教授が就任

ご挨拶

令和４年４月１日付けで神経難病研究センター・センター長を拝命した漆谷です。ひとこと着任のご挨拶をさせていただきます。当センターは、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症など神経変性疾患の病因・病態解明、新たな診断・治療法の開発とその臨床応用などに取組み、神経難病の克服に資する研究を推進し、本年度より組織された滋賀医科大学・先端医学研究機構の一翼を担う研究センターです。1989年、分子神経生物学研究センターとして発足した後、2009年４月に分子神経科学研究センターに、2016年４月には基礎研究、橋渡し研究、臨床研究を進める３ユニットの構成となり、基礎医学と臨床医学を融合した神経難病研究センターとなりました。2004年の独立行政法人化以降、中期目標・計画のもとに事業を推進していますが、第１期（2004~2009年度)、第２期（2010~2015年度）において神経難病研究が重点研究に取り上げられ、大学研究活動の中核を担ってきました。第３期中期計画期間においては、さらに活動規模を拡大し、内科学講座（脳神経内科）が臨床研究ユニット（漆谷真教授）として新設された他、米国からDouglas Walker教授を招聘して国際共同研究部門を創設するなど、組織も拡充されました。2022年５月には橋渡し研究ユニット神経診断治療学部門に遠山育夫元センター長の後任として石垣診祐教授が着任され、前頭側頭葉変性症やタウ蛋白質を中心とする新たな研究分野の展開が期待されます。

当センター発足後、基礎研究ユニット分子神経病理学部門がAMED「脳科学研究戦略推進プログラム」『融合脳』（５年間)、橋渡し研究ユニット神経診断治療学部門が科学研究費補助金基盤B（４年間)、臨床研究ユニット脳神経内科学部門が、AMED「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）に採択されるなど外部資金の獲得も順調であり、アルツハイマー病モデルの遺伝子改変カニクイザルの作出、アルツハイマー病の分子標的医療開発、MR画像診断薬開発、ALSの抗体治療開発などにおいて成果を上げ、2019年６月に実施された外部委員による評価では高い評価を得ることができました。

高齢化が進む本邦では、認知症をはじめとする神経難病の症例が増加の一途をたどっています。神経難病の多くは、従来から“原因不明であることを特徴とする”とされてきた神経変性疾患です。この疾患群に対しては、長らく予防手段も治療法もありませんでしたが、分子レベルでの病因・病態解析が進められた現在、神経変性疾患に通底する分子病態機序が明らかになりつつあり、その知見に基づいた新たな診断・治療法の開発が進められています。このような中、神経難病研究センターは、オリジナリティーのある最先端研究を行うとともに、地域連携や産学官連携の推進、国際的に活躍できる若手研究者・専門医の育成に取り組んでいきます。

今後とも、ご支援ご高配を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。

令和４年８月吉日

神経難病研究センター・センター長　教授

漆谷　真

ユニット長 西村 正樹 教授

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。この次世代型医療の実現には、病態惹起ペプチドAβ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

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

槌田 智弘 Tomohiro Tsuchida
特任助教 Email : tsuchi03@belle.shiga-med.ac.jp

日比野 絵美 Emi Hibino
客員助教(名古屋大学) Email : hibino.emi.r3@f.mail.nagoya-u.ac.jp

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

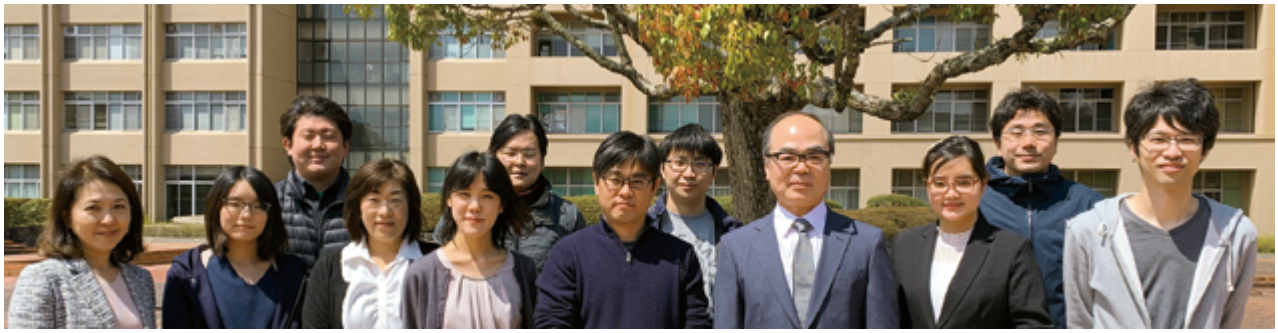
中野 将希 Masaki Nakano
助教 Email : manakano@belle.shiga-med.ac.jp

三ッ石 弥千代 Yachiyo Mitsuishi
特任助手 Email : mitsu@belle.shiga-med.ac.jp

劉 磊 Lei Liu
客員助教(Harvard大学) Email : lliu35@bwh.harvard.edu

山上 智也 Tomoya Yamagami
登録研究医コース学生

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



AMED認知症研究開発事業
認知症疾患の層別化に資する脳画像解析技術・バイオマーカーの開発
課題『非病変蛋白脳画像と液性バイオマーカーを取り入れた早期認知症の層別化研究』

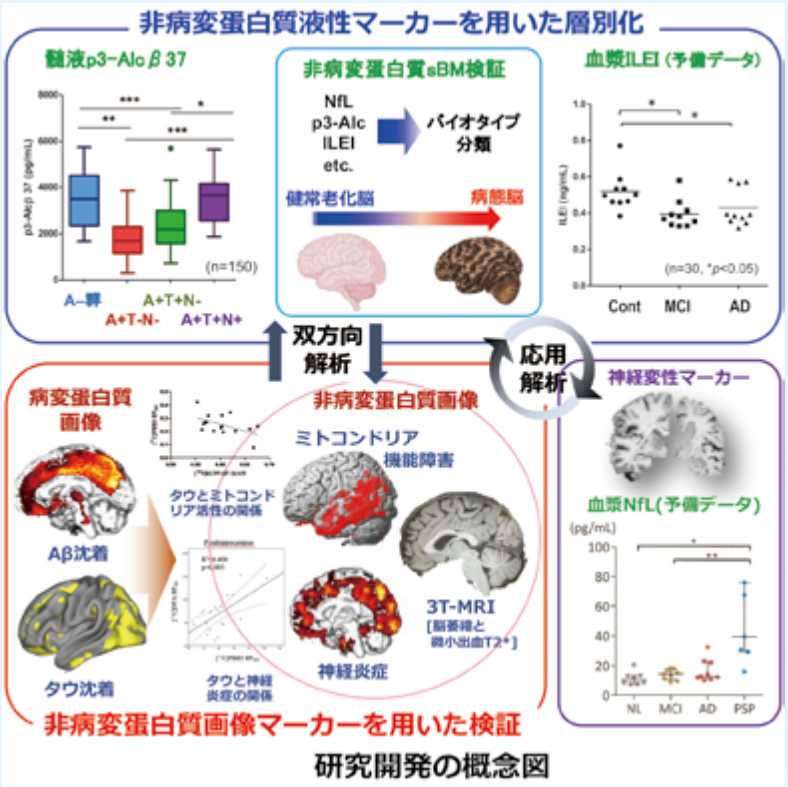
当部門は令和３年度から３年間の計画で上記のAMED事業に取り組んでいます。これは、浜松医科大学光尖端医学教育研究センター・尾内康臣教授、北海道大学大学院薬学研究院・鈴木利治特任教授、新潟大学脳研究所・池内　健教授との共同研究であり、概要は以下の通りです。

脳分子画像と髄液･血液バイオマーカーの進歩により、認知症の代表疾患であるAlzheimer病においても、その病変蛋白質であるアミロイドβ（Aβ）とタウの脳内蓄積･体液内動態から生前診断することが可能となりました。また、その情報をもとに臨床症状に因らないバイオマーカー分類も提唱されるようになり、病変蛋白質標的治療薬開発も精力的に進められています。しかし、認知症の４割程度はAlzheimer病以外の原因疾患であり、Alzheimer病の病変蛋白質標的治療に関しても明らかに有益な効果が得られているとは言えません。これらの事実を踏まえると、病変蛋白質とは異なる分子病態を明らかにし、より多層的に病態を評価し、非Alzheimer病を含めた認知症の早期層別化を実現する必要性が急務であることは明白です。

この共同研究チームはこれまでに、神経の膜タンパク質Alcadeinの切断により分泌するp３-Alc や脳Aβ蓄積リスクの指標となるILEI、および神経変性マーカーNfL が髄液や血液で認知症発症時に変化することを見出してきました。また、ミトコンドリア活性を画像化するポジトロン断層撮影（PET）技術を用いて軽度認知障害（MCI, prodromal AD）期に海馬傍回のミトコンドリア活性が低下することを見出し、それがタウ病理の進展に類似することも報告しています。これらの知見をもとに、上記の血液マーカーとミトコンドリア活性および神経炎症を捉える画像マーカーとを組み合わせ、正常加齢からの逸脱･認知症スペクトラムの出現を早期に同定するバイオマーカーによる診断アルゴリズムを策出することを計画しています。

本課題では、50症例の画像・血液相関解析に、200症例の血液バイオマーカー検証を取り入れることで、脳画像で裏付けられた、より確実性が高く、より汎用性のある血液マーカーを用いた認知症の早期層別化を目指します。右の概念図に示すように、髄液や血液マーカ解析と生体画像解析を双方向に検証し、正常から認知症スペクトラムに移行する際のバイオマーカー転換点を同定することで多層的手法による認知症の早期層別化実現を目的とします。本課題は従来の病変蛋白質探索研究にはなかった点に着目した画像検証型の液性バイオマーカーによる層別化研究です。

また、本課題の推進において、大学院生の参画や、若手研究者の雇用を通し、認知症の診断治療法開発に習熟した医学薬学領域の人材育成も図ります。



橋渡し研究ユニット
Translational Research Unit

ユニット長　石垣 診祐 教授

神経診断治療学部門
Department of Diagnostics and Therapeutics for Brain Diseases

教授　石垣 診祐 Shinsuke Ishigaki
Email : shinsuke@belle.shiga-med.ac.jp

■目的

動物モデルなどを用いて認知症・神経変性疾患など神経難病の病態メカニズムを明らかにして、そこから得られた分子標的をもとにした根本治療法の開発、また治療介入を成功させるための早期バイオマーカーの開発の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

金　侑璃 Yuri Kim
特任助教　Email : yuki936@belle.shiga-med.ac.jp

佐々木　美菜 Mina Sasaki
事務補佐員、秘書　Email : sasaki37@belle.shiga-med.ac.jp

藤岡　祐介 Yusuke Fujioka
助教　Email : yusukyf@belle.shiga-med.ac.jp

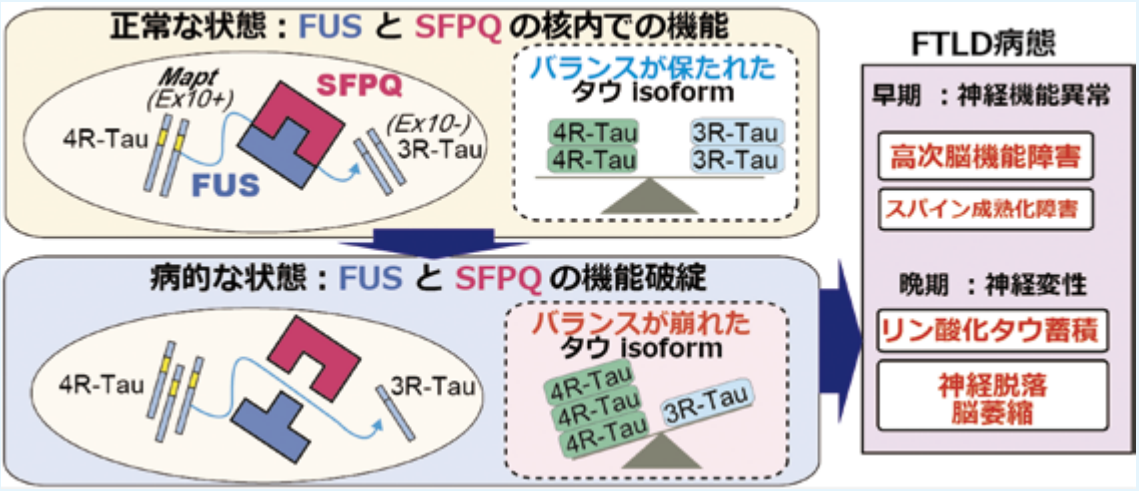
Moniruzzaman MOHAMMAD
特任助教　Email : mmonir@belle.shiga-med.ac.jp

Asraa Faris Abdulridha Aldoghachi
大学院生　Email : asraa@belle.shiga-med.ac

前頭葉側頭葉変性症の病態メカニズムの解明

前頭側頭葉変性症（FTLD）は人格の変化や情動の障害が前景に生じることが特徴の認知症で、患者さん自身だけではなく家族や周囲の方々を巻き込んだ社会的な問題を生じることが多いため難病中の難病と言われています。FTLDではタウタンパク質の蓄積が認められる症例があり、タウオパチー（異常タウタンパク質が蓄積する特徴を持つ疾患の総称）の一つと考えられています。一方でFTLDは、運動ニューロン病である筋萎縮性側索硬化症（ALS）と遺伝的、臨床的、病理的に同一の疾患スペクトラムを形成していることも知られています。

私達はこれまでにRNA結合タンパク質であるFUSが核内で高分子複合体を形成し、同じくRNA結合タンパク質であるSFPQと結合し、選択的スプライシングの制御を通じてタウアイソフォームのバランス変化を制御すること、FUSおよびSFPQの機能喪失マウスモデルは情動の異常を中心とするFTLD様の高次機能障害を呈することなどを見出しました（2017 Cell Rep）。また　海馬および前頭葉の神経細胞の核内におけるFUSとSFPQの微小局在と結合性について疾患横断的に病理組織学的、生化学的手法を用いて調べたところ、家族性および孤発性の筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭葉変性症（FTLD）、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）といった広義FTLD疾患スペクトラムにおいてFUSとSFPQの核内での局在異常を、前頭葉、海馬の神経細胞で認めました。また、FUSとSFPQが制御するMAPT遺伝子の選択的スプライシングの産生物であるタウアイソフォームのバランス異常を認めました。一方で、アルツハイマー病およびピック病では変化を認めませんでした（Brain 2020）。さらにALSを含むFTLDスペクトラム疾患では下位運動ニューロンの核内においても、FUSとSFPQの微小局在が障害されていることを最近明らかにしています（Brain 2022）。いままで封入体を基準にした病理学的な解析では、ALSと臨床的・遺伝学的・病理学的に連続するFTLDのグループとタウに関連するFTLDのグループに共通する分子メカニズムは明らかでありませんでしたが、私たちの研究で、FTLDのみならずALS、PSP、CBDも含む幅広い「FTLD疾患スペクトラム」における共通の分子メカニズムとしてFUS/SFPQの会合異常とタウアイソフォーム変化が、潜在的メカニズムとして存在することが示唆されました（下図）。



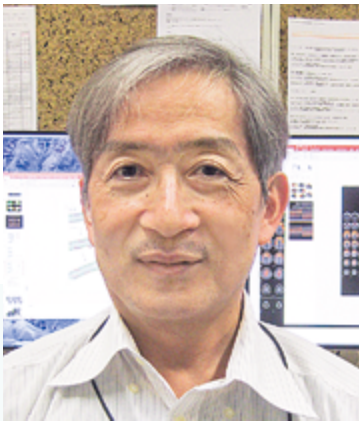
アルツハイマー病の病態解明と診断・予防・治療法の開発

アルツハイマー病（AD）は脳の萎縮、老人斑と神経原線維変化の形成を特徴とする神経変性疾患で、認知症患者の60%以上を占めるといわれています。私たちはこれまでにADの画像診断のためのフッ素（^{19}F）核磁気共鳴画像法（MRI）プローブの創出に取り組み、滋賀医大発の試薬であるShiga化合物群を開発しました。最近ではケト型クルクミン誘導体Shiga-Y51がAβオリゴマーに選択的に結合すること、そして^{19}F MRIで検出可能であることを報告しました（Biomaterials, 2021; Molecules, 2021）。また、Shiga-Y６にはADや糖尿病の病態に深く関わるチオレドキシン相互作用タンパク（TXNIP）の発現を抑制する作用があることを明らかにしました（Molecules, 2021）。さらに、学内外の共同研究を通じて、ADの病態解明と診断・予防・治療法の開発の研究を推進しています。

ユニット長　西村 正樹 教授

MR医学研究部門

Department of Biomedical MR sciences



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

■目的

MR装置を用いたイメージング、研究目的に応じた撮像用コイルの作成、分子標的造影剤や抗がん剤の開発を行っています。臨床においては人工知能を用いた認知症診断ソフト(BAAD)の開発を進めております。このソフトはPMDAの承認済みです。MR画像を中心とした様々な人工知能の開発に取り組んでいます。

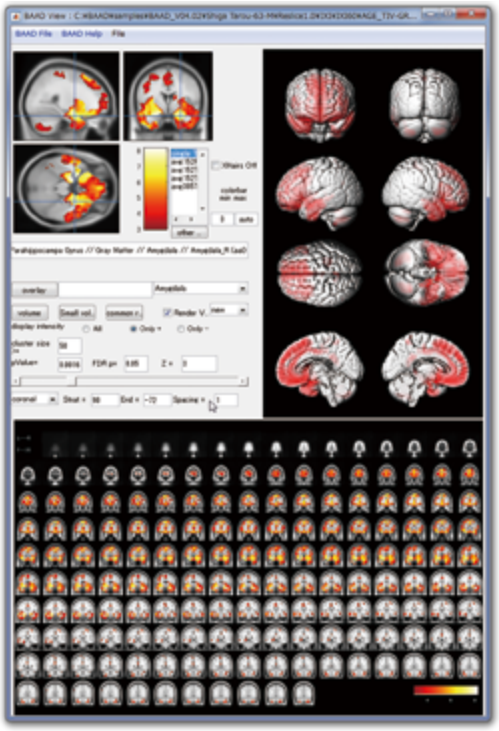
■メンバー

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

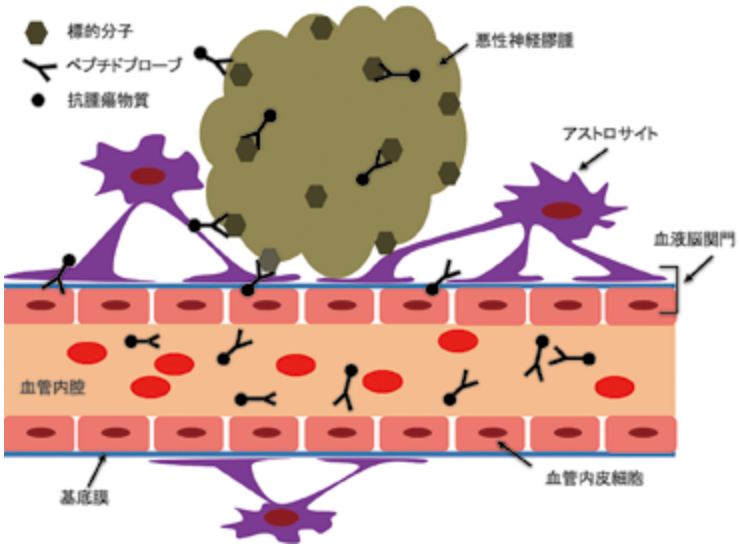
森川　茂廣
名誉教授
Shigehiro Morikawa
Email : morikawa@belle.shiga-med.ac.jp

岩成　英一
技能補佐員
Eiichi Iwanari
Email : eiwanari@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) ↓



ユニット長　漆谷 真 教授

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

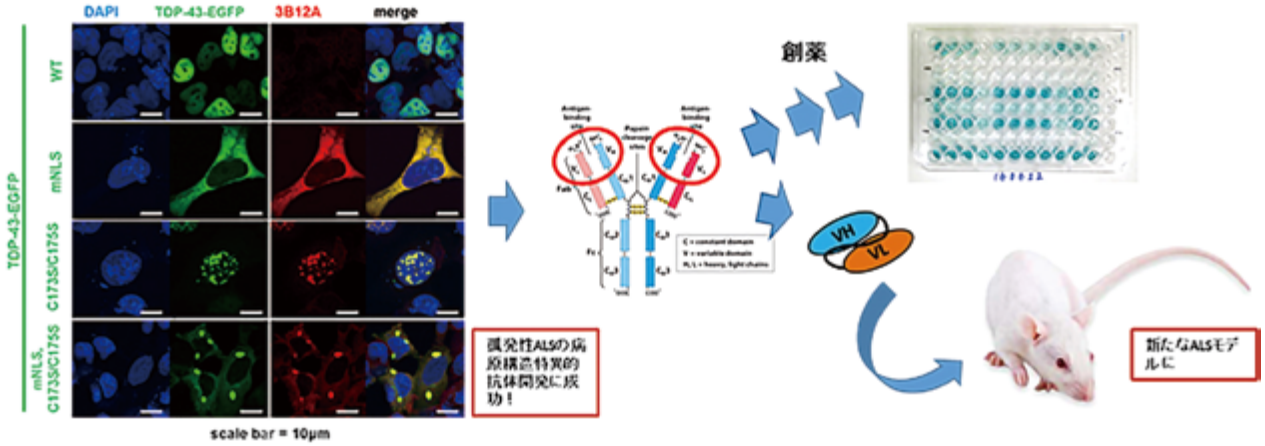
■目的

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。さらにアルツハイマー病の病態関連蛋白質タウが神経原線維変化を形成する機序についても、ユニークな病態に着目し研究を進めています。

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)。現在抗体分子の改良による最適化、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、京都大学ウイルス再生研、自治医科大学との共同研究で行われています。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)」の支援を受けました。今後企業との共同研究を通じて創薬化を進めてゆきます。



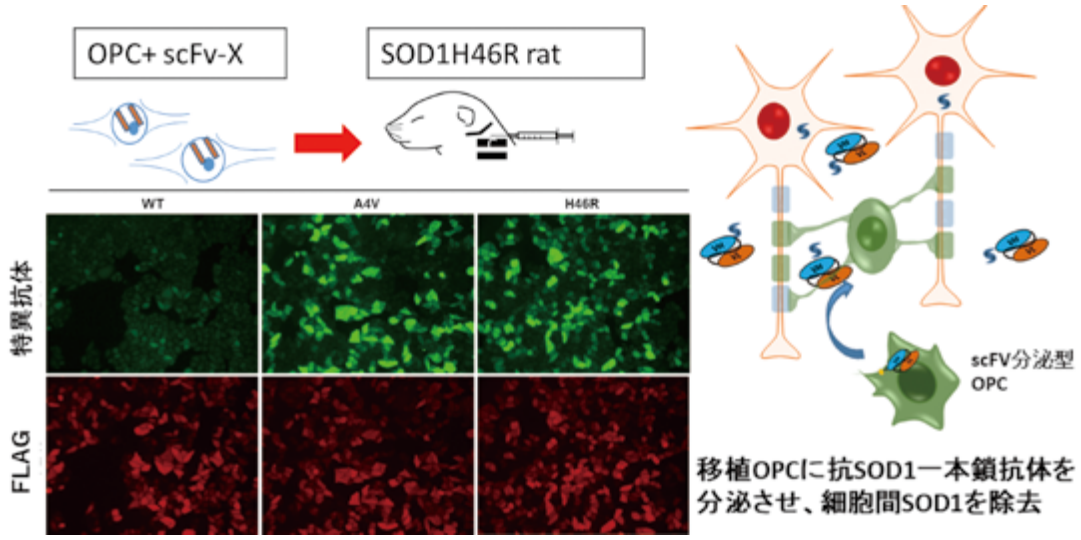
Ⅱ．前臨床試験に資する孤発性ALSのモデル動物の作出研究

神経難病は核酸治療やウイルスベクターなど、疾患修飾薬が次々と開発され、先制治療によって疾患の進行を阻止することが夢ではなくなってきました。それだけ、安全性と有効性について人に近い疾患モデルで検証する、前臨床研究が重要となります。我々は、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とともに、今後開発されるであろう様々な疾患修飾薬の前臨床モデルに用いられる可能性があります。

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」「セリカ基金」によって進められています。



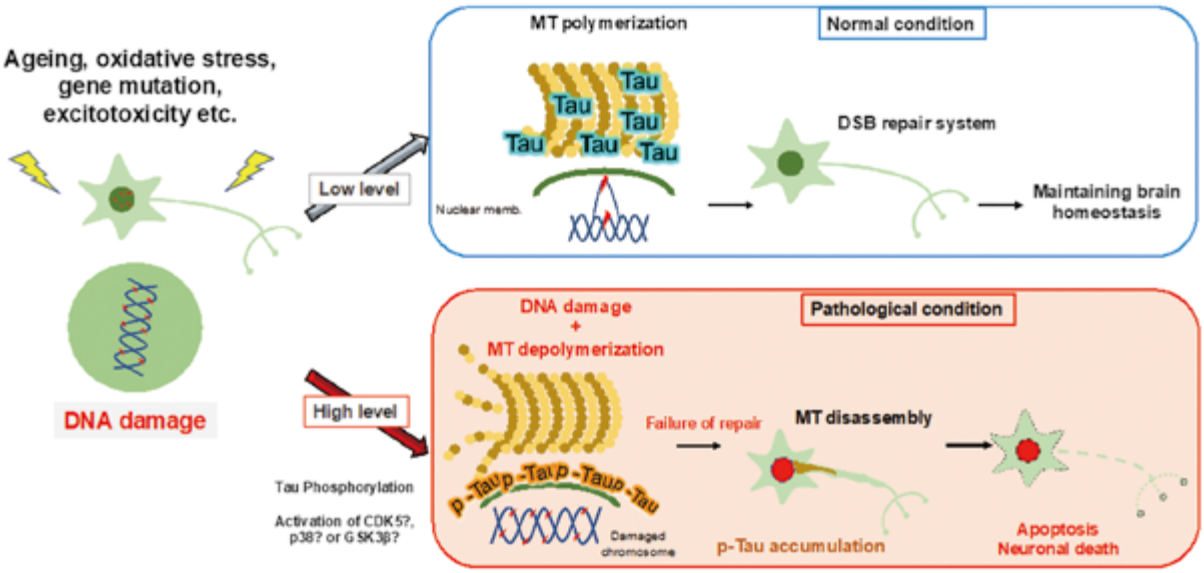
Ⅳ．変異FUS遺伝子によるALS病態に関わる新たな治療標的分子の同定

プロテオーム解析によって変異FUS蛋白質とRNA依存的に結合するミトコンドリアRNAヘリカーゼ蛋白質を同定しました。この蛋白質は家族性ALSの多くの原因遺伝子が産生する蛋白質と結合し、そのノックダウンはミトコンドリアの機能を傷害することから、この蛋白質はALSにおける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。

この研究は科学研究費　スタートアップ支援「ALSにおけるミトコンドリア障害とRNAヘリカーゼの関連」、基盤研究B「新規ミトコンドリア蛋白質の構造異常によるALS病態の解析と評価モデル系の開発」に採択されました。

Ⅴ．アルツハイマー病やその他のタウオパチー病態におけるタウ蛋白質の新たな機能異常の探索研究

アルツハイマー病脳において認められる、神経原線維変化の本体はタウと呼ばれる微小管関連蛋白質です。アルツハイマー病ではリン酸化されたタウが神経細胞に凝集していますが、その生成過程と病的意義については様々報告があります。我々は加齢に伴うDNA損傷の修復過程にタウが関わること、その修復障害おきると微小管重合障害を介した異常リン酸化とアポトーシスを引きこすことを発見しました。アルツハイマー脳ではDNAの二本鎖切断が生じていることも確認しており、DNA修復とタウオパチーとの関連が明らかとなりましたので、今後新たな介入治療法の開発を進めてまいります。



■メンバー

漆谷　真　Makoto Urushitani
教授　（センター長、内科学講座脳神経内科　教授兼任、
滋賀医科大学附属病院病院長補佐）
Email：uru@belle.shiga-med.ac.jp

北村　彰浩　Akihiro Kitamura
講師（学内）　（内科学講座脳神経内科　講師（学内）兼任）
Email：yutakuto@belle.shiga-med.ac.jp

浅田　めぐみ　Megumi Asada
特任助教
Email：utsumegu@belle.shiga-med.ac.jp

和田　英貴　Hideki Wada
特任助教
Email：hidekiw@belle.shiga-med.ac.jp

市川　市子　Machiko Ichikawa
事務補佐員、秘書　（内科学講座脳神経内科　兼任）
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。下記サイトをご覧下さい。
https://shiga-neurology.com/

最近の論文実績(2022～2020年)

≪2022年≫

1.Matsuzaki Tada A, Hamezah HS, Pahrudin Arrozi A, Abu Bakar ZH, Yanagisawa D, Tooyama I. Pharmaceutical potential of casein-derived tripeptide Met-Lys-Pro: improvement in cognitive impairments and suppression of inflammation in APP/PS1 mice. ***J Alzheimers Dis***, in press.

2.Sawamura M, Imamura K, Hikawa R, Enami T, Nagahashi A, Yamakado H, Ichijyo H, Fujisawa T, Yamashita H, Minamiyama S, Kaido M, Wada H, Urushitani M, Inoue H, Egawa N, Takahashi R. Cellular analysis of SOD1 protein-aggregation propensity and toxicity – A case of ALS with slow progression harboring homozygous SOD1-D92G mutation. ***Sci Rep***. 12:12636.2022.

3.Ishiyama H, Tanaka T, Saito S, Koyama T, Kitamura A, Inoue M, Fukushima N, Morita Y, Koga M, Toyoda K, Kuriyama N, Urushitani M, Ihara M. Plasma Mid-regional pro-adrenomedullin: A Biomarker of the Ischemic Penumbra in Hyperacute Stroke. ***Brain Pathol***. e13110.2022.

4.Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, Sakaguchi S, Nokihara H, Kanai K, Tsunemi T, Hattori N, Hatanaka Y, Sonoo M, Atsuta N, Sobue G, Shimizu T, Shibuya K, Ikeda K, Kano O, Nishinaka K, Kojima Y, Oda M, Komai K, Kikuchi H, Kohara N, Urushitani M, Nakayama Y, Ito H, Nagai M, Nishiyama K, Kuzume D, Shimohama S, Shimohata T, Abe K, Ishihara T, Onodera O, Isose S, Araki N, Morita M, Noda K, Toda T, Maruyama H, Furuya H, Teramukai S, Kagimura T, Noma K, Yanagawa H, Kuwabara S, Kaji R; Japan Early-Stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS (JETALS) Collaborators. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. ***JAMA Neurol***. 79(6):575-583.2022 .

5.Tram HTH, Tanaka-Mizuno S, Takashima N, Kawser K, Arima H, Kadota A, Fujii T, Shitara S, Kitamura A, Miyamatsu N, Kita Y, Urushitani M, Nakagawa Y, Miura K, Nozaki K. Control of diabetes mellitus and long-term prognosis in stroke patients: The Shiga Stroke and Heart Attack Registry. ***Cerebrovasc Dis***. 1-8.2022.

6.Takata K, Kimura H, Yanagisawa D, Harada K, Nishimura K, Kitamura Y, Shimohama S, Tooyama I. Nicotinic Acetylcholine Receptors and Microglia as Therapeutic and Imaging Targets in Alzheimer's Disease. ***Molecules***. 27(9):2780. 2022.

7.Tsujikawa K, Hamanaka K, Riku Y, Hattori Y, Hara N, Iguchi Y, Ishigaki S, Hashizume A, Miyatake S, Mitsuhashi S, Miyazaki Y, Kataoka M, Jiayi L, Yasui K, Kuru S, Koike H, Kobayashi K, Sahara N, Ozaki N, Yoshida M, Kakita A, Saito Y, Iwasaki Y, Miyashita A, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI), Ikeuchi T; Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC) Consortium, Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Sahashi K, Katsuno M. Actin-binding protein filamin-A drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology. ***Sci Adv***. 8(21):eabm5029. 2022.

8.Kondo K, Arima H, Fujiyoshi A, Sekikawa A, Kadota A, Hisamatsu T, Torii S, Shiino A, Morino K, Miyagawa N, Segawa H, Watanabe Y, Maegawa H, Nozaki K, MiuraK, Ueshima H; SESSA Research Group. Differential Association of Serum n-3 Polyunsaturated Fatty Acids with Various Cerebrovascular Lesions in Japanese Men. ***Cerebrovasc Dis***. 1-7.2022.

9.Asada-Utsugi M, Uemura K, Ayaki T, Uemura T-M, Minamiyama S, Hikiami R, Morimura T, Shodai A, Takahashi R, Ueki T, Kinoshita A, Urushitani M. Failure of DNA Double-Strand Break Repair by Tau Mediates Alzheimer's disease Pathology in vitro. ***Commun Biol***. 5.358.2022.

10.Nomura S, Kobatake Y, Takashima S, Kamishina H, Urushitani M, Nishii N. The inhibitory effects of MIF on accumulation of canine degenerative myelopathy associated mutant SOD1 aggregation. ***Res Vet Sci***. 147:7-11. 2022.

11.Kobashi S, Terashima T, Katagi M, Urushitani M, Kojima H. Bone marrow-derived inducible microglia-like cells ameliorate motor function and survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. ***Cytotherapy***. S1465-3249(22)00047-0.2022.

12.Shitara S, Tanaka-Mizuno S, Takashima N, Fujii T, Arima H, Kita Y, Tsuji A, Kitamura A, Urushitani M, Miura K, Nozaki K, on behalf of the Shiga Stroke and Heart Attack Registry Group. Population-based incidence rates

of subarachnoid hemorrhage in Japan: The Shiga Stroke and Heart Attack Registry. ***J Stroke***. 24(2):292-295. 2022.

13.Nakamura R, Kurihara M, Ogawa N, Kitamura A, Yamakawa I, Bamba S, Sanada M, Sasaki M, Urushitani M. Investigation of the prognostic predictive value of serum lipid profiles in amyotrophic lateral sclerosis: roles of sex and hypermetabolism. ***Sci Rep***. 12:1826, 2022.

14.Matsushima Y, Irie I, Kageyama Y, Bellier JP, Tooyama I, Maki T, Kume T, Yanagita RC, Irie K. Structure optimization of the toxic conformation model ofamyloid β42 by intramolecular disulfide bond formation. ***ChemBioChem***. 23:e202200029, 2022.

15.Matsui A, Bellier J-P, Kanai T, Satooka H, Nakanishi A, Terada T, Ishibe T, Nakamura Y, Taguchi H, Naruse N, Mera Y. The effect of ethanol on disassembly of amyloid-β1-42 pentamer revealed by atomic force microscopy and gel electrophoresis. ***Int J Mol Sci***. 23:889, 2022.

16.Abu Bakar, ZH, Bellier JP, Yanagisawa D, Kato T, Mukaisho K, Tooyama I. LC3/FtMt colocalization patterns reveal the progression of FtMt accumulation in nigral neurons of patients with progressive supranuclear palsy. ***Int J Mol Sci***. 23:537, 2022.

17.Watanabe N, Nakano M, Mitsuishi Y, Hara N, Mano T, Iwata A, Murayama S, Suzuki T, Ikeuchi T, Nishimura M. Transcriptional downregulation of FAM3C/ILEI in the Alzheimer's brain. ***Hum Mol Genet***. 31(1)122-132,2022.

18.Salman E, Kadota A, Hisamatsu T, Segawa H, Torii S, Fujiyoshi A, Kondo K, Watanabe Y, Arima H, Shiino A, Nozaki K, Ueshima H, Miura K, The Sessa Research Group F. Relationship of Four Blood Pressure Indexes to Subclinical Cerebrovascular Diseases Assessed by Brain MRI in General Japanese Men. ***J Atheroscler Thromb***. 29(2):174-187,2022.

19.Fujii T, Arima H, Takashima N, Yoshikuni Kita Y, Miyamatsu N, Tanaka-Mizuno S, Shitara S, Urushitani M, Miura K, Nozaki K. Seasonal variation in incidence of stroke in a general population of 1.4 million Japanese: the Shiga Stroke Registry. ***Cerebrovasc Dis***. 51(1):75-81.2022.

20.Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Yoshihiko Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S. Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. ***J Neurol***. 269(2)885-896,2022.

≪2021年≫

1.Nakamura R, Kurihara M, Ogawa N, Kitamura A, Yamakawa I, Bamba S, Sanada M, Sasaki M, Urushitani M. Prognostic prediction by hypermetabolism varies depending on the nutritional status in early amyotrophic lateral sclerosis. ***Sci Rep***. 11(1):17943.2021.

2.Kurihara M, Bamba S, Yasuhara S, Itoh A, Nagao T, Nakanishi N, Nakamura R, Ogawa N, Kitamura A, Yamakawa I, Kim H, Sanada M, Urushitani M, Sasaki M. Factors affecting energy metabolism and prognosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. ***Ann Nutr Metab***. 77(4)236-243,2021.

3.Asada-Utsugi M, Uemura K, Kubota M, Noda Y, Tashiro Y, Uemura M, Yamakado H, Urushitani M, Takahashi R, Hattori S, Miyakawa T, Ageta-Ishihara N, Kobayashi K, Kinoshita M, Kinoshita A. Mice with a cleavage-resistant N-cadherin exhibit synapse anomaly in the hippocampus and outperformance in spatial learning tasks. ***Mol Brain***. 14(1):232,2021.

4.Ibrahim NF, Hamezah HS, Yanagisawa D, Tsuji M, Kiuchi Y, Ono K, Tooyama I. Tocotrienols inhibit amyloid-β aggregation and disaggregate preformed fibrils. ***Biochemical and Biophysical Reports***. 28:101131, 2021.

5.Pahrudin Arrozi, A, Abu Bakar, ZH, Taguch, H, Yanagisawa, D, Tooyama I. A fluorine-19 magnetic resonance probe, Shiga-Y5, downregulates thioredoxin-interacting protein expression in the brain of a mouse model of Alzheimer's disease. ***Molecules***. 26:5342, 2021.

6.Kegeyama Y, Irie Y, Matsushima Y, Segawa T, Bellier JP, Hidaka K, Sugiyama H, Kaneda D, Hashizume Y, Akatsu H, Miki K, Kita A, Walker DG, Irie K, Tooyama I, Characterization of a conformation-restricted amyloid β peptide and immunoreactivity of its antibody in human AD brain. ***ACS Chem Neurosci***. 12:3418-3432, 2021.
7.Shiino A, Shirakashi Y, Ishida M, Tanigaki K; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Machine learning of brain structural biomarkers for Alzheimer's disease (AD) diagnosis, prediction of disease progression, and amyloid beta deposition in the Japanese population. ***Alzheimers Dement*** (Amst).;13 (1):e12246. 2021.
8.Ishida M, Syaifullah AH, Ito R, Kitahara H, Tanigaki K, Nagai A, Shiino A; Brain MRI as a biomarker of Alzheimer's disease; Prediction of the pathology by machine learning. ***J Alzheimers Disease and Parkinsonism***. 11:06,2021.
9.Nakano M, Mitsuishi Y, Liu L, Watanabe N, Hibino E, Hata S, Saito T, Saido TC, Murayama S, Kasuga K, Ikeuchi T, Suzuki T, Nishimura M. Extracellular release of ILEI/FAM3C and amyloid-β is associated with the activation of distinct synapse subpopulations. ***J Alzheimers Dis***. 80:159-174, 2021.
10.Morimune T, Tano A, Tanaka Y, Yukiue H, Yamamoto T, Maruo Y, Nishimura M, Tooyama I, Mori M. Gm14230 controls Tbc1d24-cytoophidia and neuronal cellular juvenescence. ***PLoS ONE***. 16(4): e0248517, 2021.
11.Shahnur A, Nakano M, Ishihara S, Kakuda N, Miyasaka T, Uchiyama H, Shirai Y, Moniruzzaman M, Saito T, Saido TC, Nishimura M, Funamoto S. A potential defense mechanism against amyloid deposition in cerebellum. ***Biochem Biophys Res Commun***. 535:25-32, 2021.
12.Moniruzzaman M, Kadota A, Shiino A, Fujiyoshi A, Ito T, Haidar Syaifullah A, Miyagawa N, Kondo K, Hisamatsu T, Segawa H, Tooyama I, Ueshima H, Miura K; SESSA Research Group. Seven-Day Pedometer-Assessed Step Counts and Brain Volume: A Population-Based Observational Study. ***J Phys Act Health***. 18:157–164, 2021.
13.Pahrudin Arrozi A, Yanagisawa D, Kato T, Akatsu H, Hashizume Y, Kaneda D, Tooyama I. Nasal extracts from patients with Alzheimer's disease induce aggregates in a cellular model of tau propagation. ***J Alzheimers Dis Rep***. 5:263–274, 2021.
14.Yanagisawa D, Ibrahim NF, Taguchi H, Morikawa S, Tomiyama T, Tooyama I. Fluorine-19 magnetic resonance imaging for detection of amyloid β oligomers using a keto form of curcumin derivative in a mouse model of Alzheimer's disease. ***Molecules***. 26:1362, 2021.
15.Yanagisawa D, Kato T, Taguchi H, Shirai N, Hirao K, Sogabe T, TomiyamaT, Gamo K, Hirahara Y, Kitada M, Tooyama I, Keto form of curcumin derivatives strongly binds to Aβ oligomers but not fibrils, ***Biomaterials***. 270:120686, 2021.
16.Tanaka N, Kimura S, Kamatari Y, Nakata K, Kobatake Y, Inden M, Yamato O, Urushitani M, Maeda S, Kamishina H. In vitro evidence of propagation of superoxide dismutase-1 protein aggregation in canine degenerative myelopathy. ***Vet J***. 274:105710, 2021.
17.Sonoda Y, Yamanaka Y, Sawano S, Komada R, Kugo M, Kitamura A, Ogawa N, Yamakawa I, Kim H, Sanada M, Imai S, Urushitani M. Amelioration of motor and nonmotor symptoms in cortical cerebellar atrophy and multiple system atrophy-cerebellar type by inpatient rehabilitation: a retrospective study. ***Int J Rehabil Res***. 44(2):104-109, 2021.
18.Otowa Y, Yamakawa I, Ogawa N, Kitamura A, Kim H, Sanada M, Urushitani M. Amoebic encephalitis mimicking acute disseminated encephalomyelitis. ***Pract Neurol***. practneurol-2021-002931, 2021.
19.Asada-Utsugi M, Uemura K, Kubota M, Noda Y, Tashiro Y, Uemura M, Yamakado H, Urushitani M, Takahashi R, Hattori S, Miyakawa T, Ageta-Ishihara N, Kobayashi K, Kinoshita M, Kinoshita A. Mice with a cleavage-resistant N-cadherin exhibit synapse anomaly in the hippocampus and outperformance in spatial learning tasks. ***Mol Brain***. 14(1):23, 2021.

20.Sonoda Y, Yoshida N, Kawami K, Kitamura A, Ogawa N, Yamakawa I, Kim H, Sanada M, Imai S, Urushitani M. Short-Term Effect of Intensive Speech Therapy on Dysarthria in Patients With Sporadic Spinocerebellar Degeneration. ***J Speech Lang Hear Res***. 64(3):725-733, 2021.
21.Nakata K, Namiki M, Nishida H, Sakai H, Yamato O, Urushitani M, Maeda S, Kamishina H. Up-regulated spinal microRNAs induce aggregation of superoxide dismutase 1 protein in canine degenerative myelopathy. ***Res Vet Sci***. 135:479-485, 2021.
22.Nakamura R, Kitamura A, Tsukamoto T, Ogawa N, Yamakawa I, Kim H, Sanada M, Urushitani M. Spinal muscular atrophy type 3 showing a specific pattern of selective vulnerability on muscle ultrasound: a case report. ***Intern Med***. 60(12):1935-1939, 2021.
23.Nakamura R, Kitamura A, Tsukamoto T, Tamura R, Ogawa N, Yamakawa I, Kim H, Kawai H, Sanada M, Urushitani M. The effect of intravenous methylprednisolone to recurrent exacerbations in hematologic malignancies-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). ***Int Med***. 60(8):1287-1291, 2021.
24.Hisamatsu T, Ohkubo T, Hozawa A, Fujiyoshi A, Torii S, Segawa H, Kondo K, Kadota A, Takashima N, Shitara S, Arima H, Nakagawa Y, Watanabe Y, Shiino A, Nozaki K, Ueshima H, Miura K; SESSA Research Group. Association of self-measuredhome, ambulatory, and strictly measured office blood pressure and theirvariability with intracranial arterial stenosis. ***J Hypertens***. 39(10):2030-2039,2021.
25.Miyagawa N, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Shiino A, Chen R, Ross GW, Willcox B, Miura K, Ueshima H, Masaki K. Factors Associated with Lower Cognitive Performance Scores Among Older Japanese Men in Hawaii and Japan. ***J Alzheimers Dis***. 81(1):403-412, 2021.
26.Syaifullah AH, Shiino A, Kitahara H, Ito R, Ishida M, Tanigaki K. MachineLearning for Diagnosis of AD and Prediction of MCI Progression From Brain MRIUsing Brain Anatomical Analysis Using Diffeomorphic Deformation. ***Front Neurol***. 11:576029,2021.
27.de Girolamo P, Bellier JP, D'Angelo L. Editorial: Brain Evolution: Clues From Aquatic Organisms. ***Front Neuroanat***. 15:683489, 2021.
28.Yuan PQ, Bellier JP, Li T, Kwaan MR, Kimura H, Taché Y. Intrinsic cholinergic innervation in the human sigmoid colon revealed using CLARITY, three-dimensional (3D) imaging, and a novel anti-human peripheral choline acetyltransferase (hpChAT) antiserum. ***Neurogastroenterol Motil***. 33(4):e14030, 2021.
29.Abu Bakar ZH, Kato T, Yanagisawa D, Bellier JP, Mukaisho K, Tooyama I. Immunohistochemical study of mitochondrial ferritin in the midbrain of patients with progressive supranuclear palsy. ***Acta Histochem Cytochem***. 54:97-104, 2021.
30.Higaki S, Nishie T, Todo T, Teshima R, Kusumi K, Mitsumori R, Tooyama I, Fujioka Y, Kawasaki T, Sakai N, Takada T: Germ cell-specific expression of Venus by Tol2-mediated transgenesis in endangered endemic cyprinid Honmoroko (Gnathopogon caerulescens). ***J Fish Biol***. 99(4)1341-1347,2021.
31.Mendsaikhan A, Tooyama I, Serrano GE, Beach TG, Walker DG. Loss of lysosomal proteins progranulin and prosaposin associated with neurofibrillary tangle development in Alzheimer's disease. ***J Neuropathol Exp Neurol***. 80(8)741-753,2021.
32.Yanagisawa D, Hamezah HS, Pahrudin Arrozi A, Tooyama I. Differential accumulation of tau pathology between reciprocal F1 hybrids of rTg4510 mice. ***Sci Rep***. 11:9623, 2021.
33.Yamaguchi N, Sawano T, Fukumoto K, Nakatani J, Inoue S, Doe N, Yanagisawa D, Tooyama I, Nakagomi T, Matsuyama T, Tanaka H. Voluntary running exercise after focal cerebral ischemia ameliorates dendritic spine loss and promotes functional recovery. ***Brain Res***. 1767:147542, 2021.
34.Sato F, Miyazaki Y, Morikawa S, Perez AF, Schick S, Brolin K, Svensson MY. The effect of seat back inclination on spinal alignment in automotive seating postures. ***Front Bioeng Biotechnol***. 684043, 2021.
35.Yamamoto A, Takaki K, Morikawa S, Murata K, Ito R ,MR Imaging Characteristics and Histologic Distribution of Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide in Ethyl-nitrosourea-induced Endogenous Rat Glioma. ***Magn Reson Med Sci***. 20(3)264-271,2021.

≪2020年≫

1.Jam FA, Morimune T, Tsukamura A, Tano A, Tanaka Y, Mori Y, Yamamoto T, Nishimura M, Tooyama I, Mori M. Neuroepithelial cell competition triggers loss of cellular juvenescence. ***Sci Rep***. 10:18044, 2020.

2.Seita Y, Morimura T, Watanabe N, Iwatani C, Tsuchiya H, Nakamura S, Suzuki T, Yanagisawa D, Tsukiyama T, Nakaya M, Okamura E, Muto M, Ema M, Nishimura M, Tooyama I. Generation of Transgenic Cynomolgus Monkeys Overexpressing the Gene for Amyloid-β Precursor Protein. ***J Alzheimers Dis***. 75(1):45-60, 2020.

3.Hata S, Hu A, Piao Y, Nakaya T, Taru H, Morishima-Kawashima M, Murayama S, Nishimura M, Suzuki T. Enhanced amyloid-β generation by γ-secretase complex in detergent-resistant membrane microdomains with reduced cholesterol levels. ***Hum Mol Genet***. 29(3):382-393, 2020.

4.Mendsaikhan A, Tooyama I, Serrano GE, Beach TG, Walker DG. Does loss of interaction of progranulin and prosaposin promote neurofibrillary tangle development?, ***Alzheimers Dement***. 16:S3, 2020.

5.Tsubaki H, Tooyama I, Walker DG. Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP) with Focus on Brain and Neurodegenerative Diseases. ***Int J Mol Sci***. 21:9357, 2020.

6.Terashima T, Kobashi S, Watanabe Y, Nakanishi M, Honda N, Katagi M, Ohashi N, Kojima H. Enhancing the Therapeutic Efficacy of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells with Growth Factor-Expressing Mesenchymal Stem Cells for ALS in Mice. ***iScience***. 23(11):101764, 2020.

7.Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Tanaka-Mizuno S, Shitara S, Kitamura A, Miura K, Nozaki K; Shiga Stroke and Heart Attack Registry Group. Two-Year Recurrence After First-Ever Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese Patients - The Shiga Stroke and Heart Attack Registry Study. ***Circ J***. 84(6):943-948, 2020.

8.Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Tanaka-Mizuno S, Shitara S, Kitamura A, Sugimoto Y, Urushitani M, Miura K, Nozaki K. Long-Term Survival after Stroke in 1.4 Million Japanese Population: Shiga Stroke and Heart Attack Registry. ***J Stroke***. 22(3):336-344, 2020.

9.Nur Zuliani Ramli, Mohamad Fairuz Yahaya, Ikuo Tooyama, Hanafi Ahmad Damanhuri. Antioxidant Mechanisms of Nutraceuticals Against Neurodegenerative Diseases. ***Antioxidants***, 9:1019,2020.

10.Buyandelger U, Walker DG, Taguchi H, Yanagisawa D, Tooyama I. Novel fluorinated derivative of curcumin negatively regulates thioredoxin-interacting protein expression in retinal pigment epithelial and macrophage cells. ***Biochem Biophys Res Commun***, 532:668-674, 2020.

11.Siddiquee AT, Kadota A, Fujiyoshi A, Miyagawa N, Saito Y, Suzuki H, Kondo K, Yamauchi H, Ito T, Segawa H, Tooyama I, Miura K, Ueshima H; SESSA Research Group. Alcohol consumption and cognitive function in elderly Japanese men. ***Alcohol***. 85:145-152, 2020.

12.Walker DG, Tang TM, Mendsaikhan A, Tooyama I, Serrano GE, Sue LI, Beach TG, Lue LF. Patterns of Expression of Purinergic Receptor P2RY12, a Putative Marker for Non-Activated Microglia, in Aged and Alzheimer's Disease Brains. ***Int J Mol Sci***. 21(2):678, 2020.

13.Kadota Y, Jam FA, Yukiue H, Terakado I, Morimune T, Tano A, Tanaka Y, Akahane S, Fukumura M, Tooyama I, Mori M. Srsf7 Establishes the Juvenile Transcriptome through Age-Dependent Alternative Splicing in Mice. ***iScience***. 23(3):100929, 2020.

14.Buyandelger U, Mendsaikhan A, Yanagisawa D, Morimura T, Walker DG, Tooyama I. Effects of FTMT expression by retinal pigment epithelial cells on features of angiogenesis. ***Int J Mol Sci***. 21(10):3635, 2020.

15.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. In "***The Neuroscience of Dementia***" eds. Martin C, Preedy V. Elsevier, 2020.

16.Kawamoto Y, Ayaki T, Urushitani M, Ito H, Takahashi R. Accumulation of HAX-1 and PARL in brainstem- and cortical-type Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. ***J Neurol Sci***. 415:116928, 2020.

17.Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Megumi Mori M, Nakajima R,

Sasai T, Nishino I, Ueno S, Urushitani M, Furukawa F, Ito H, Takahashi R. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. ***Neuropathol Appl Neurobiol.*** 46(6):579-587, 2020.

18.Shimizu J, Tabata T, Tsujita Y, Yamane T, Yamamoto Y, Tsukamoto T, Ogawa N, Kim H, Urushitani M, Eguchi Y. Propofol infusion syndrome complicated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a case report. ***Acute Med Surg***. 7:e473, 2020.

19.Minamiyama S, Ueda S, Nakashima R, Yamakado H, Sakato Y, Yamashita H, Sawamoto N, Fujimoto Ry, Nishino I, Urushitani M, Mimori T, Takahashi R. Thigh muscle MRI findings in myopathy associated with anti-mitochondrial antibody. ***Muscle Nerve***. 61:81-87, 2020.

20.Kobashi S, Terashima T, Katagi M, Nakae Y, Okano J, Suzuki Y, Urushitani M, Kojima H. Transplantation of M2-deviated microglia promotes recovery of motor function after spinal cord injury in mice. ***Mol Ther***. 28:254-265, 2020.

21.Yamada A, Tokuda J, Naka S, Murakami K, Tani T, Morikawa S. Magnetic resonance and ultrasound image-guided navigation system using a needle manipulator. ***Med. Phys***. 47(3), 850-858, 2020.

22.Tamagawa T, Lundh T, Shigetoshi K, Nitta T, Ushio N, Inubushi T, Shiino A, Karlsson A, Inoue T, Mera Y, Hino K, Komori M, Morikawa S, Sawajiri S, Naka S, Honma S, Kimura T, Uchimura Y, Imai S, Egi N, Otani H, Udagawa J. Correlation between musculoskeletal structure of the hand and primate locomotion: Morphometric and mechanical analysis in prehension using the cross- and triple-ratios. ***PLOS ONE***. 15(5): e0233867, 2020.

23.Sato T, Kataoka K, Ito Y, Yokoyama S, Inui M, Mori M, Takahashi S, Akita K, Takada S, Ueno-Kudoh H, et al. Lin28a/let-7 pathway modulates the Hox code via Polycomb regulation during axial patterning in vertebrates. ***eLife***, 9:e53608, 2020.

24.Kakiuchi R, Hirayama T, Yanagisawa D, Tooyama I, Nagasawa H. Development of a 19F-MRI probe for the detection of Fe(II) ions in an aqueous system. ***Org Biomol Chem***, 18:5843-5849,2020.

25.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***. 30(3):121-127, 2020.

26.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***. 30(6):244-252, 2020.

27.Matsuzaki Tada A, Hamezah HS, Yanagisawa D, Morikawa S, Tooyama I. Neuroprotective effects of casein-derived peptide Met-Lys-Pro (MKP) in a hypertensive model. ***Front Neuroscie***. 14:845,2020.

28.Walker DG. Defining Activation States of Microglia in Human Brain Tissue: An Unresolved Issue for Alzheimer's Disease. ***Neuroimmunol. Neuroinflammation***. 7:194-214,2020.

29.Syaifullah AH, Shiino A, Fujiyoshi A, Kadota A, Kondo K, Ito T, Segawa H, Moniruzzaman M, Waki T, Miyagawa N, Tooyama I, Ueshima H, Miura K; SESSA Research Group; Co-chairpersons, Ueshima H, Miura K; Research members. Alcohol drinking and brain morphometry in apparently healthycommunity-dwelling Japanesemen. ***Alcohol***. 90:57-65. 2020.

30.Moniruzzaman M, Kadota A, Segawa H, Kondo K, Torii S, Miyagawa N, FujiyoshiA, Hisamatsu T, Watanabe Y, Shiino A, Nozaki K, Ueshima H, Miura K; SESSA Research Group. Relationship Between Step Counts and Cerebral Small Vessel Disease in Japanese Men. ***Stroke***. 51(12):3584-3591. 2020.

31.Khan MMH, Fujiyoshi A, Shiino A, Hisamatsu T, Torii S, Suzuki S, Kunimura A, Segawa H, Kadota A, Ohkubo T, Nozaki K, Miura K, Ueshima H; SESSA ResearchGroup. The Association Between Coronary Artery Calcification and Subclinical Cerebrovascular Diseases in Men: An Observational Study. ***J Atheroscler Thromb***. 27(9):995-1009. 2020.

研究経費（2022－2020年）

各年度配分額 直接経費のみ

≪2022年度≫

A. 科学研究費（文部科学省）

(1) 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” 1,900,000円

(2) 科学研究費　基盤研究(B)：2022-2026（漆谷；代表）“新規ミトコンドリア蛋白質の構造異常によるALS病態の解析と評価モデル系の開発” 5,800,000円

(3) 科学研究費　基盤研究(B)：2021-2024（石垣；代表）“FTLDスペクトラムにおける核内RNP複合体の機能変化に基づく核酸医療の開発” 4,100,000円

(4) 科学研究費　基盤研究(C)：2021-2025（椎野；代表）“悪性神経膠腫のエピゲノム変化に対応した分子標的抗癌剤の開発” 800,000円

(5) 科学研究費　基盤研究(C)：2022-2024（柳沢；代表）“タウオパチーにおけるMID1の機能解明と治療標的への応用” 1,800,000円

(6) 科学研究費　若手研究：2020-2022（渡邊;代表）“新規アミロイドβ産生抑制分子ILEIの発現低下によるアルツハイマー病リスクの検証” 1,000,000円

(7) 科学研究費　若手研究：2022-2024（中野；代表）“全身性循環因子からの加齢依存Aβ蓄積制御機構の解明” 900,000円

(8) 科学研究費　若手研究：2021-2023（藤岡；代表）“神経栄養因子プレオトロピンのALS/FTLD病態治療効果の検証” 1,300,000円

(9) 科学研究費　基盤研究(A)：2022-2026（西村；分担）“認知症予測の網羅的モデル開発のための一般集団における脳画像長期追跡疫学研究” 120,000円

(10) 科学研究費　基盤研究(A)：2022-2026（漆谷；分担）“認知症予測の網羅的モデル開発のための一般集団における脳画像長期追跡疫学研究” 120,000円

(11) 科学研究費　基盤研究(A)：2022-2026（椎野；分担）“認知症予測の網羅的モデル開発のための一般集団における脳画像長期追跡疫学研究” 120,000円

(12) 科学研究費　基盤研究(B)：2020-2024（漆谷；分担）“ALS進行抑制のための在宅呼吸管理プログラムの開発；潜在的低酸素状態への着眼” 100,000円

(13) 科学研究費　基盤研究(B)：2021-2024（石垣；分担）“天然変性領域（IDR）形成を支えるスプライシング機構から俯瞰する相分離現象” 400,000円

(14) 科学研究費　基盤研究(B)：2019-2023（石垣；分担）“ゴルジ体ストレスシグナルに着目した新たな老年病発症メカニズムの解析” 350,000円

(15) 科学研究費　基盤研究(C)：2022-2024（柳沢；分担）“microRNAによるミトコンドリア機能調節がサルコペニア・認知機能に与える影響” 500,000円

(16) 科学研究費　挑戦的研究（開拓）：2020-2023（柳沢；分担）“鼻粘膜中の病因タンパクのプリオン活性を検出するAI技術の開発と認知症診断への応用” 300,000円

(17) 科学研究費　挑戦的研究（萌芽）：2020-2022（石垣；分担）“脳老化に関わる小胞体選択的オートファジー基質の探索と神経老化制御への応用” 500,000円

(18) 科学研究費　挑戦的研究（萌芽）：2022-2024（漆谷；分担）“ALSモデルカニクイザルを用いた超早期病態解明および治療戦略構築” 100,000円

B. AMED・その他の公的資金

(1) AMED 認知症研究開発事業「認知症疾患の層別化に資する脳画像解析技術・バイオマーカーの開発」2021-2023（西村；分担）“非病変蛋白脳画像と液性バイオマーカーを取り入れた早期認知症の層別化研究” 9,500,000円

(2) AMED 脳と心の研究推進プログラム「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」2021-2023（石垣；代表）“FTLDモデルモーマセットを用いた新規高次脳機能評価系の確立” 17,203,948円

(3) AMED 難治性疾患実用化研究事業 2021-2023（石垣；代表）“液-液相分離を正常化する拡散医薬によるFTLD治療法開発” 8,352,090円

⑷ AMED 難治性疾患実用化研究事業 2020-2022（石垣；分担）“筋萎縮性側索硬化症克服のためのDeep-Phenothpingの統合解析を通じた治療開発研究” 1,000,000円

⑸ AMED 脳と心の研究推進プログラム「精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト」2021-2024（石垣；分担）“最初期アルツハイマー病を検出する脳ナビゲーションタスクの開発とその神経回路基盤解明に関する研究開発” 3,550,000円

≪2021年度≫

A. 科学研究費（文部科学省）

⑴ 科学研究費　挑戦的研究（開拓）：2020-2023（遠山；代表）“鼻粘膜中の病因タンパクのプリオン活性を検出するAI技術の開発と認知症診断への応用” 5,000,000円

⑵ 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” 2,000,000円

⑶ 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” 4,500,000円

⑷ 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” 2,700,000円

⑸ 科学研究費　基盤研究(C)：2021-2024（椎野；代表）“悪性神経膠腫のエピゲノム変化に対応した分子標的抗癌剤の開発” 800,000円

⑹ 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” 700,000円

⑺ 科学研究費　若手研究：2020-2022（渡邊；代表）“新規アミロイドβ産生抑制分子ILEIの発現低下によるアルツハイマー病リスクの検証” 1,100,000円

⑻ 科学研究費　若手研究：2019-2021（中野；代表）“脳内Aβ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

⑼ 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” 800,000円

⑽ 科学研究費　研究活動スタート支援：2020-2021（引網；代表）“ALSにおけるミトコンドリア障害とRNAヘリガーゼの関連” 1,100,000円

⑾ 科学研究費　基盤研究(A)：2018-2021（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：第2期調査” 200,000円

⑿ 科学研究費　基盤研究(A)：2020-2023（遠山；分担）“アミロイドβの毒性オリゴマー特異抗体による超早期のアルツハイマー病診断” 1,000,000円

B. AMED・その他の公的資金

⑴ AMED 認知症研究開発事業「認知症疾患の層別化に資する脳画像解析技術・バイオマーカーの開発」2021-2023（西村；分担）“非病変蛋白脳画像と液性バイオマーカーを取り入れた早期認知症の層別化研究” 5,000,000円

⑵ 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費　2021（漆谷；代表）“難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発” 400,000円

⑶ 厚労科研　厚生労働行政推進調査事業費 難治性疾患政策研究事業　“スモンに関する調査研究”　2021（山川；分担） 500,000円

≪2020年度≫

A. 科学研究費（文部科学省）

⑴ 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

⑵ 科学研究費　挑戦的研究（開拓）：2020-2023（遠山；代表）“鼻粘膜中の病因タンパクのプリオン活性を検出するAI技術の開発と認知症診断への応用” 5,600,000円

⑶ 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

⑷ 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Aβオリゴマー、Aβフィブリル、リン酸化タウ蛋白の同時解析” 2,500,000円

⑸ 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” 4,900,000円

⑹ 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” 3,200,000円

⑺ 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” 1,000,000円

⑻ 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” 800,000円

⑼ 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” 1,300,000円

⑽ 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” 1,000,000円

⑾ 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

⑿ 科学研究費　基盤研究(C)：2020-2022（守村；代表）“新規小胞体ストレス発光プローブを用いた抗小胞体ストレス薬の開発及びその応用研究” 1,100,000円

⒀ 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” 500,000円

⒁ 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” 1,300,000円

⒂ 科学研究費　若手研究：2019-2021（中野；代表）“脳内Aβ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” 1,200,000円

⒃ 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” 1,200,000円

⒄ 科学研究費　若手研究：2020-2022（渡邊；代表）“新規アミロイドβ産生抑制分子ILEIの発現低下によるアルツハイマー病リスクの検証” 1,100,000円

⒅ 科学研究費　研究活動スタート支援：2020-2021（引網；代表）“ALSにおけるミトコンドリア障害とRNAヘリガーゼの関連” 1,100,000円

⒆ 科学研究費　基盤研究(A)：2018-2021（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：第2期調査” 200,000円

⒇ 科学研究費　基盤研究(A)：2020-2023（遠山；分担）“アミロイドβの毒性オリゴマー特異抗体による超早期のアルツハイマー病診断” 1,000,000円

B. AMED・その他の公的資金

⑴ AMED「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）」2016-2020（西村；代表）“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” 12,807,693円

⑵ AMED「難治性疾患実用化研究事業」2020（森；分担）“J-RDMM：モデル生物コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患メカニズム解析” 1,540,000円

⑶ AMED「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.“大量メチルコバラミン筋注によるALSの治療薬開発研究” 2017-2020（漆谷；分担） 846,154円

⑷ 厚労科研「厚生労働行政推進調査事業費 難治性疾患政策研究事業」“スモンに関する調査研究” 2020（山川；分担） 500,000円

神経難病研究センターの最近の活動(2022年－2020年)

2022年６月

分子神経病理学部門・神経診断治療学部門・脳神経内科学部門の教員が集まり、それぞれの研究内容についての発表・紹介をおこないました。

2022年５月

橋渡し研究ユニットに石垣診祐教授、藤岡祐介助教、金侑璃特任助教、Moniruzzaman MOHAMMAD特任助教が着任しました。橋渡し研究ユニットのBELLIER Jean Pierre学内講師が米国ハーバード大学へ昇任のため転出しました。

2022年４月

橋渡し研究ユニットの新たな教授に名古屋大学大学院神経内科の石垣診祐特任准教授が内定しました。

2022年４月

2022年度科研費の新規採択は、基盤研究(B)１件（漆谷真教授)、基盤研究(C)１件（柳沢大治郎准教授）若手研究１件（中野将希助教）の合計３件でした。

2022年４月

西村正樹センター長が図書館長に昇任､漆谷真教授がセンター長になりました。また､基礎研究ユニットに槌田智裕特任助教、臨床研究ユニットに和田英貴特任助教が着任しました。臨床研究ユニットの北村彰浩助教が講師（学内）に昇任しました。

2022年４月

橋渡し研究ユニットの国際共同研究部門が新設された創発的研究センターに移りました。

2021年10月

橋渡し研究ユニット国際共同研究部門にイラクからの国費留学生Abdulridha Aldoghachi　Asraa Farisさんが大学院医学研究科に入学しました。

2021年９月

橋渡しユニット国際共同研究部門のAnarmaa Mendsaikhanさんが米国エモリー大学へ転出しました。

2021年８月

AMED認知症研究開発事業に課題「非病変蛋白脳画像と液性バイオマーカーを取り入れた早期認知症の層別化研究」（基礎研究ユニット西村正樹教授）が採択されました。

2021年７月

神経難病研究センター教授候補者の公募が開始されました。

2021年６月

橋渡し研究ユニット国際共同研究部門Douglas Walker特任教授の後任にマレーシアからWan Zurinah Wan Ngah特任教授が着任されました。基礎研究ユニット分子神経病理学部門の及川尚人特任助教が北海道大学遺伝子制御研究センターの助教に昇任するため転出しました。

2021年４月

2021年度科研費の新規採択は、基盤研究(C)１件（椎野顯彦准教授）でした。
臨床研究ユニットに浅田めぐみ特任助教が着任しました。

2021年３月

Fairs Azura Jamさん、Undral Buyandelgerさん、Ali Haidar Syaifullahさんが博士課程を修了し、学位を取得しました。

2020年11月

Anarmaa MendsaikhanさんとUndral Buyandelgerさんが第47回日本脳科学会奨励賞を受賞しました。また、研究医コースの景山裕介さんが本学の学生表彰を受けました。

2020年10月

基礎研究ユニット創薬研究部門の森雅樹特任准教授が転出し、国立循環器病研究センター研究所血管生理学部室長に昇任しました。また、臨床研究ユニットに北村彰浩助教が、橋渡し研究ユニット国際共同研究部門にAnarmaa Mendsaikhan特任助教が着任しました。

2020年９月

橋渡し研究ユニット国際共同研究部門のHamizah Shahirah Hamesah特任助教がマレーシア国民大学助教に昇進のため退職しました。

2020年８月

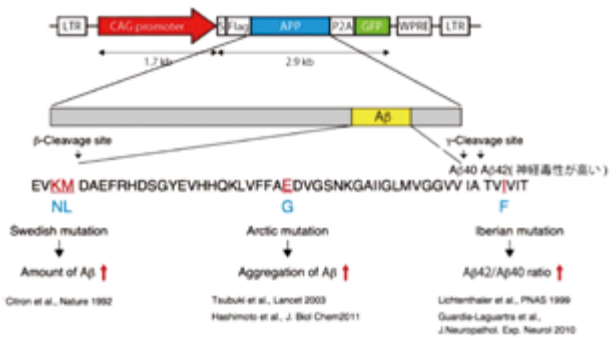
橋渡し研究ユニット守村敏史学内講師が、動物生命科学研究センターの准教授に昇任しました。また、基礎研究ユニット分子神経病理学部門に及川尚人特任助教が留学先のドイツ・ボン大学から着任しました。

2020年７月

基礎研究ユニットMR医学研究部門の椎野顯彦准教授が率いる「ジークフリート」チームが、滋賀発成長産業発掘・育成コンソーシアム主催の第５回滋賀テックプラングランプリ最終選考会において「京セラ賞」を受賞しました。

2020年４月

遺伝子改変技術によるアルツハイマー病モデルカニクイザルの作出に関する論文が出版され（Journal of Alzheimer's Disease 75:45-60, 2020)、動物生命科学研究センター依馬正次教授と基礎研究ユニット西村正樹教授がプレスリリースを行いました。関連記事はNHKテレビや毎日新聞、朝日新聞、読売新聞、京都新聞等にて報道されました。



アルツハイマー病治療へ

遺伝子変異、再現

滋賀医科大チーム、サルで

滋賀医科大の研究グループは13日、遺伝的な要因で比較的若年で発症するとされる家族性アルツハイマー病について、原因とされる遺伝子変異を持つカニクイザルを遺伝子操作でつくることに世界で初めて成功したと発表した。研究グループは、家族性ではないアルツハイマー病を含め、発症のメカニズム解明や治療法開発に役立つと期待されるとしている。内容は1日付の米科学雑誌に掲載された。

アルツハイマー病は、アミロイドβ（Aβ）やリン酸化タウと呼ばれる異常なたんぱく質が長い年月をかけて脳内にたまり、神経細胞が破壊されることで認知機能が低下するとされる。

研究グループによると、アルツハイマー病を発症するよう遺伝子を操作したマウスではAβの蓄積は見られたが、ヒトに見られる異常なリン酸化タウの蓄積による神経細胞の変化はなく、治療法開発の障害の一つになっていた。

同医科大の動物生命科学研究センターの依馬正次教授と神経難病研究センター長の西村正樹教授によると、家族性アルツハイマー病患者の家系にみられるAβに関する変異を複数持つ遺伝子をつくり、受精卵に導入。Aβの遺伝子が変異したカニクイザルが生まれたという。

研究グループは、今後数年かけてヒトと同じような病態が現れるか観察していく。チンパンジーやゴリラなどは、実験動物としての使用は禁止されているが、類人猿ではないカニクイザルは禁止されていないという。（寺崎智子）

遺伝子が操作されたカニクイザル（右）＝滋賀医科大学・動物生命科学研究センター提供

（朝日新聞2020年4月14日朝刊より）

2020年５月

MR医学研究部門と創薬研究部門が、橋渡し研究ユニットから基礎研究ユニットに移りました。

2020年４月

2020年度科研費の新規採択は、基盤研究(C)１件（守村敏史学内講師）、若手研究１件（渡邊直希助教）の合計２件でした。

2020年４月

遠山育夫センター長が理事に昇任、西村正樹センター長になりました。また、橋渡し研究ユニット長には、柳沢大治郎准教授が就任し、基礎研究ユニット分子神経病理学部門の中野将将希特任助教は助教に昇任しました。

2020年３月

基礎研究ユニット分子神経病理学部門の杉拓磨助教が広島大学理学部准教授に昇任するため転出しました。

2020年１月

西村正樹教授が米国生化学分子生物学会「Journal of Biological Chemistry」誌のEditorial Board Memberに再任されました。

プレスリリース脳神経内科

漆谷 真 教授が分担研究者として参加する研究チームが、発症早期の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性、安全性を確認しました

本学内科学講座脳神経内科 漆谷 真 教授が分担研究者として参加する研究チーム（主任研究者：徳島大学 梶龍兒特命教授）は、発症早期の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性、安全性を確認しました。本治験は本学医学部附属病院など全国25施設で実施されました。

POINT

- 発症早期の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者に対し、高用量メチルコバラミンを投与する「高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験－医師主導治験－」（Japan Early-stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS：以下、JETALS）を実施。
- 活性型ビタミンB12であるメチルコバラミンは、基礎研究において高用量を投与することによりALSに対して神経保護的な作用を持つことが知られていた。
- 2006年から2014年にエーザイ社が実施した発症３年以内のALS患者を対象に実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験でも、発症から１年未満に治験登録された被験者を対象とした評価において、症状の進行を抑制する効果が示唆されていた。
- 第Ⅱ/Ⅲ相試験の部分解析で得られた結果を再検証するため、2017年より発症１年未満のALS患者を対象にJETALSを開始したところ、メチルコバラミン50mgはプラセボと比較して有意に症状の進行を抑制し、発症早期ALS患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性、安全性が改めて確認された。
- 高用量メチルコバラミンは、これまでの治療薬よりも大きな症状の進行抑制効果が示された、生存期間の延長が期待される画期的な治療法として、今後の保険収載が期待される。

（参考：徳島大学４/25プレスリリース資料を添付）

《詳細に関するお問い合せ先》
滋賀医科大学内科学講座 脳神経内科
教授　漆谷 真
TEL：077-548-2160
Email：hqsinkei@belle.shiga-med.ac.jp

《プレスリリース発信元》
滋賀医科大学 総務企画課広報係（北川）
TEL：077-548-2012
Email：hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

アミロイドβ産生を抑制するFAM3Cは アルツハイマー病患者の脳において 転写が阻害されることにより発現が減少する

Transcriptional downregulation of FAM3C/ILEI in the Alzheimer's brain

Human Molecular Genetics, 2022, Vol. 31, No. 1

Naoki Watanabe、Masaki Nakano、Yachiyo Mitsuishi、Norikazu Hara、Tatsuo Mano、Atsushi Iwata、Shigeo Murayama、Toshiharu Suzuki、Takeshi Ikeuchi、Masaki Nishimura

論文概要

アルツハイマー病はアミロイドβが脳内に蓄積することによって引き起こされます。私たちは、脳のアミロイドβ産生を抑制する機能をもつ分子FAM3C（または ILEI）を見出し解析を続けています。FAM3Cは健常な神経細胞のシナプス部分に豊富に発現し、神経活動に伴いアミロイドβとともに細胞外へ分泌されます（図1）。しかし、アルツハイマー病症例の脳ではFAM3Cの発現レベルが低下しています（図2A）。この論文では、そのメカニズムを詳細に解析しました。通常、遺伝情報は遺伝子DNAからメッセンジャーRNA、次いでタンパク質へと読み出されますが、アルツハイマー病ではFAM3C遺伝子からRNAへの段階（転写）が阻害されていることを明らかにしました。また、この段階ではSP1とEBF1とよばれる2因子が主に働くこと、アルツハイマー病ではこの2因子が神経細胞の核内で減少し、2因子のDNA結合効率が低下していることも見出しました（図2B&C）。これらの結果から、2因子の異常な状態を改善させることが有効な治療法につながる可能性が示唆されました。

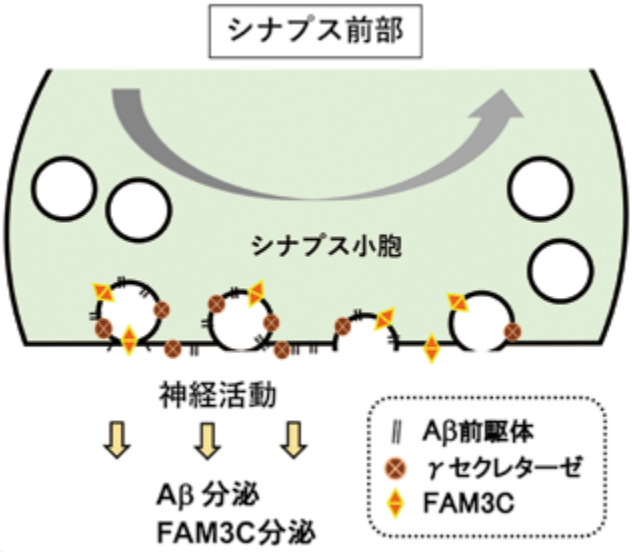


図1
神経細胞におけるFAM3CはAβとともにシナプス前部から神経活動に伴って細胞外へ分泌される

タウによる二本鎖DNA損傷修復不全は in vitroでアルツハイマー病理を呈する

Failure of DNA Double-Strand Break Repair by Tau Mediates Alzheimer's Disease Pathology in vitro

Communications Biology

Megumi Asada-Utsugi、Kengo Uemura、Takashi Ayaki、Maiko T Uemura、Sumio Minamiyama、Ryota Hikiami、Toshifumi Morimura、Akemi Shodai、Takatoshi Ueki、Ryosuke Takahashi、Ayae Kinoshita、and Makoto Urushitani

論文概要

アルツハイマー病患者さんの脳では、アミロイドβと過剰にリン酸化されたタウが繊維化した凝集体（NFT）が蓄積して神経細胞が死んでしまいます。通常、タウは細胞骨格タンパク質である微小管に結合し微小管の安定化に働きますが、リン酸化されると微小管結合 能が低下します。近年、細胞骨格タンパク質は二本鎖DNA損傷（DSB）修復において重要な働きを持つことが報告され、私たちはタウとDSBという新たな視点からNFT形成メカニズムの研究を行いました。この論文で、アルツハイマー病患者さんの脳でDSBが増加していること、リン酸化タウとDSBが共局在することを示しました（図１）。また、マウス初代神経細胞に薬剤でDSBを誘導すると、非リン酸化タウが核膜近傍に蓄積し微小管との結合を促進することを示しました。しかし、長時間のDSB誘導では、リン酸化タウが核膜近傍に蓄積してしまい神経細胞死が増加しました（図２）。マウス初代神経細胞で内在性タウを欠失させた状態でDSB誘導を行うとDSBが増加することから、DSB修復へのタウの関与が示唆されました（図３）。さらに、微小管重合阻害処置後にDSBを誘導すると、神経細胞全体にNFT様の不溶性高分子量タウの蓄積が認められました（図４）。これらの結果から、神経細胞におけるDSB修復というタウの新たな生理機能を発見し、NFT形成メカニズムの解明に繋がることが期待されます。

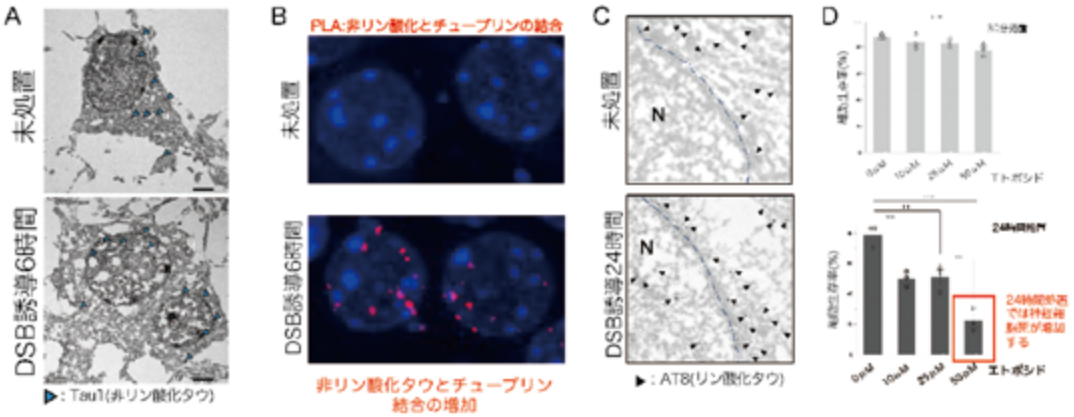


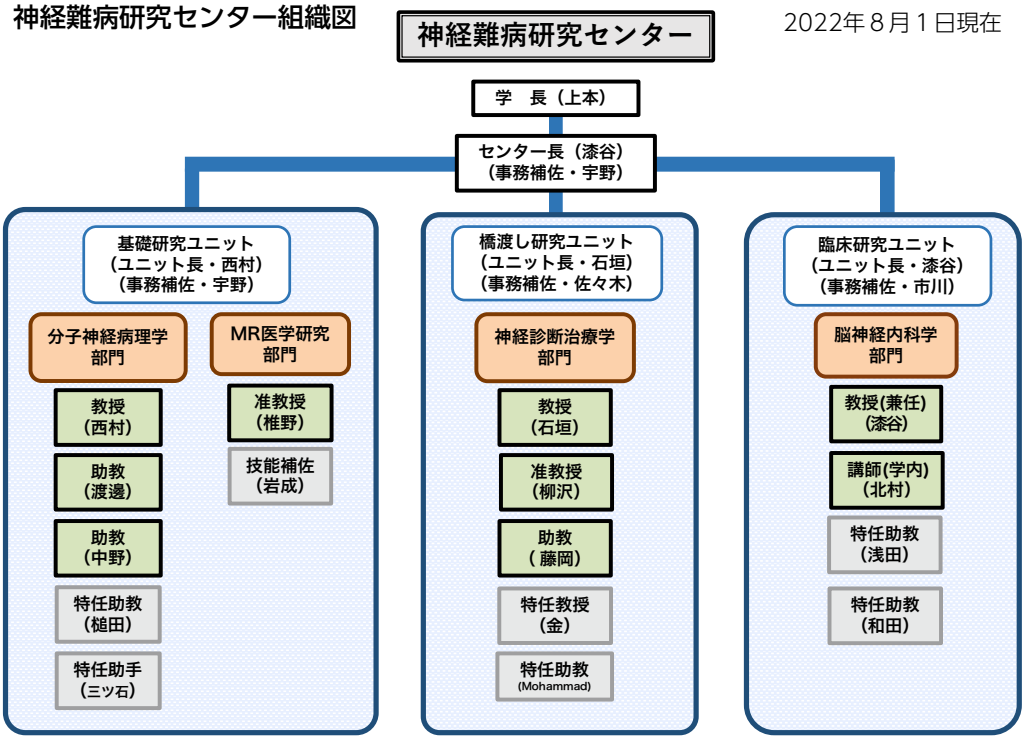
図２　エトポシド処置によるDSB誘導後の核膜周囲へのタウの集積

A：DSB誘導６時間後に非リン酸化タウ（青矢印）が核膜周囲で集積していました。B：DSB誘導６時間後に非リン酸化タウとチューブリン結合が増加しました。C：DSB誘導24時間後にリン酸化タウ（黒矢印）が核膜周囲へ集積していました。D：DSB誘導24時間後には神経細胞死が増加しました。

神経難病研究センター　構成員

氏　名	部　門	内線番号	職　階　　2022年８月１日現在
浅田　めぐみ	脳神経内科学部門	2160	特任助教
犬伏　俊郎	MR 医学研究部門	2941	名誉教授・客員教授
岩成　英一	MR 医学研究部門	2195	技能補佐員
石垣　診祐	神経診断治療学部門	2330	教授
市川　市子	脳神経内科学部門	2160	事務補佐員
宇野　佳子	分子神経病理学部門	2402	事務補佐員
漆谷　真	脳神経内科学部門	2928	センター長・教授
金　侑璃	神経診断治療学部門	2331	特任助教
北村　彰浩	脳神経内科学部門	2160	講師（学内）
佐々木　美菜	神経診断治療学部門	2331	事務補佐員
椎野　顯彦	MR 医学研究部門	2943	准教授
槌田　智裕	分子神経病理学部門	2402	特任助教
中野　将希	分子神経病理学部門	2402	助教
西村　正樹	分子神経病理学部門	2328	教授
日比野　絵美	分子神経病理学部門	2402	客員助教
藤岡　祐介	神経診断治療学部門	2331	助教
三ッ石　弥千代	分子神経病理学部門	2402	特任助手
MONIRUZZAMAN Mohammad	神経診断治療学部門	2331	特任助教
森川　茂廣	MR 医学研究部門	2941	名誉教授・客員教授
柳沢　大治郎	神経診断治療学部門	2335	准教授
劉　磊	分子神経病理学部門	2402	客員助教
渡邊　直希	分子神経病理学部門	2402	助教
和田　英貴	脳神経内科学部門	2160	特任助教

神経難病研究センター組織図



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：077-548-2402　FAX：077-548-2402
http://mnrc.jp/