

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
2021.4 ~ 2023.8

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Douglas G. 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

神経難病研究センターは、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ユニットからなる、基礎医学と臨床医学を融合した神経難病研究センターに改組されました。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て以降、大学研究活動の中核を担っています。第3期中期計画期間においては、内科学講座（脳神経内科）が臨床研究ユニット（漆谷真教授）を兼ねる形で新設されるなど、Physician Scientistの養成部門を有する組織に拡充されました。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AMED橋渡し研究プログラムPreF「タウアイソフォームを標的とした核酸医薬開発」（2023～2024年度）、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）など、全てのユニット長がAMED大型研究費に研究代表者として採択され、加えてセンター内の殆どの研究者が基盤研究B、C、若手研究など科学研究補助金の獲得実績を有しています。研究面では、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極めて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お願い申し上げます。

令和5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



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

渡邊 直希
助教

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

中野 将希
助教

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

三ッ石 弥千代
特任助手

Yachiyo Mitsuishi
Email: mitsu@belle.shiga-med.ac.jp

日比野 絵美
客員助教(名古屋大学)

Emi Hibino
Email: hibino.emi.r3@f.mail.nagoya-u.ac.jp

劉 磊
客員助教(Harvard大学)

Lei Liu
Email: lliu35@bwh.harvard.edu

山上 智也
登録研究医コース学生

Tomoya Yamagami

宇野 佳子
事務補佐員

Keiko Uno
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』

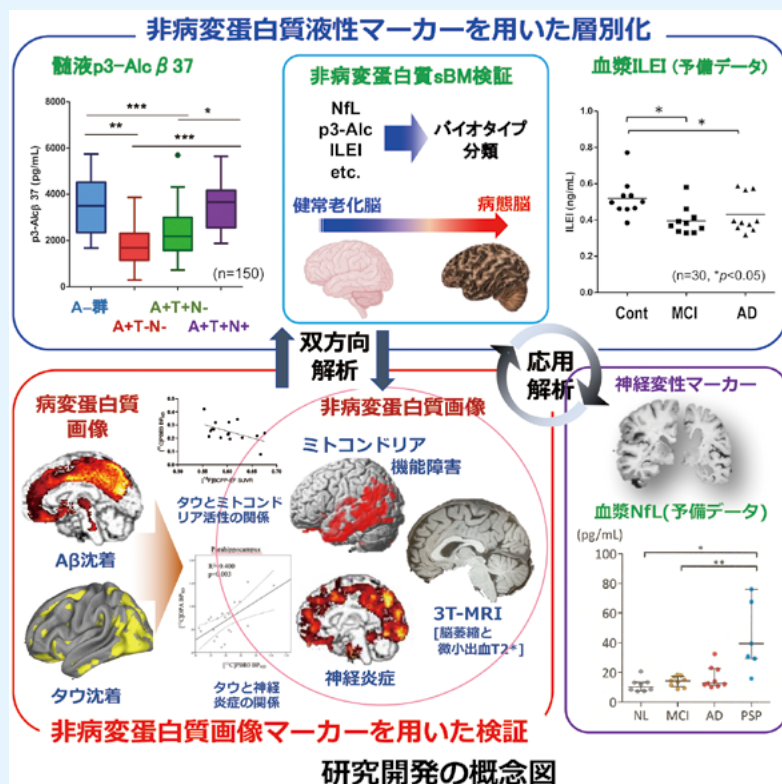
当部門は令和3年度から3年間の計画で上記のAMED事業に取り組んでいます。これは、浜松医科大学光先端医学教育研究センター・尾内康臣教授、北海道大学大学院薬学研究院・鈴木利治特任教授、新潟大学脳研究所・池内 健教授との共同研究であり、概要は以下の通りです。

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、髄液や血液マーカー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。



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
技術補佐員 Email: sasaki37@belle.shiga-med.ac.jp

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

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

牛尾 明代 Akiyo Ushio
技術補佐員 Email: akiyo@belle.shiga-med.ac.jp

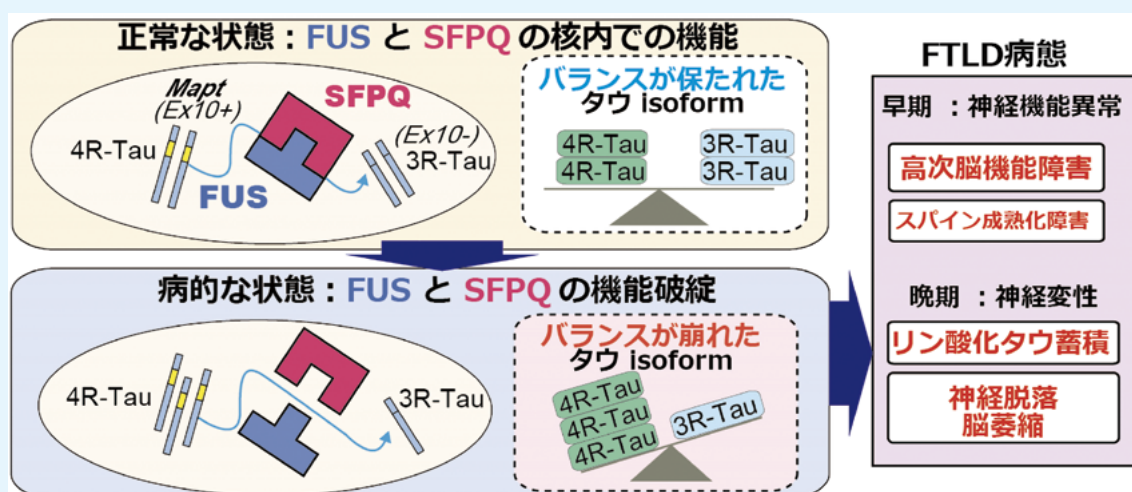
郭 晓凯 Guo Xiaokai
大学院生 Email: gxkji@belle.shiga-med.ac.jp



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。(Brain 2020)。



タウ isoform を標的とした核酸医薬開発

前述のように見出したタウ isoform のバランスを正常化する核酸医薬の開発に現在取り組んでいます。これまでにタウ遺伝子 MAPT の exon10 を選択的に効率よく skipping することができる核酸医薬複数設計し、in vitro および in vivo の薬効スクリーニングから、NK-18 を候補化合物として同定しています。この NK-18 をマウスへ髄腔内投与すると、FUS KD によるタウアイソフォームのバランス変化を正常化し、FTLD 様の高次機能障害を正常化し、神経脱落を抑制することを見出しました(投稿準備中)。これらの成果を first-in-human へ繋げるために、今後は安全性試験の準備および予備毒性試験を、カニクイザルを用いて実施する予定です(2023年4月にAMED「橋渡し研究プログラム」preFに採択)。

アルツハイマー病の病態解明と診断・予防・治療法の開発

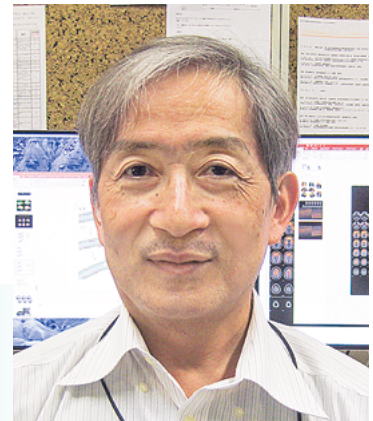
アルツハイマー病(AD)は脳の萎縮、老人斑と神経原線維変化の形成を特徴とする神経変性疾患で、認知症患者の60%以上を占めるとわれています。私たちはこれまでにADの画像診断のためのフッ素(^{19}F)核磁気共鳴画像法(MRI)プローブの創出に取り組み、滋賀医大発の試薬であるShiga化合物群を開発しました。最近ではケト型グルクミン誘導体Shiga-Y51がA β オリゴマーに選択的に結合すること、そして ^{19}F MRIで検出可能であることを報告しました(Biomaterials, 2021; Molecules, 2021)。また、Shiga-Y6にはADや糖尿病の病態に深く関わるチオレ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。

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

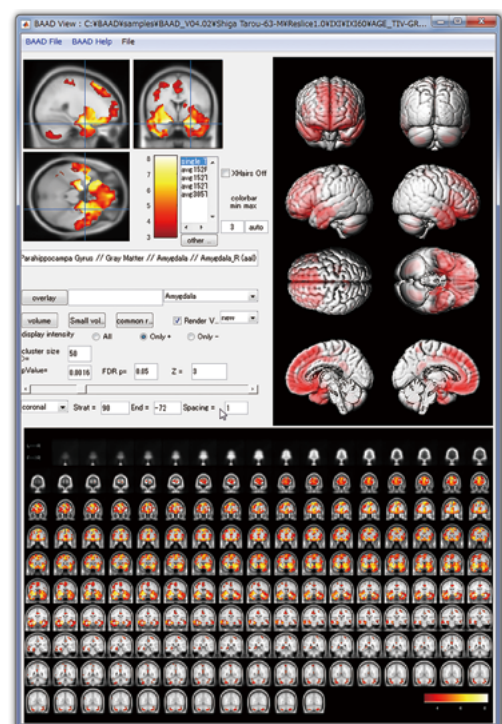
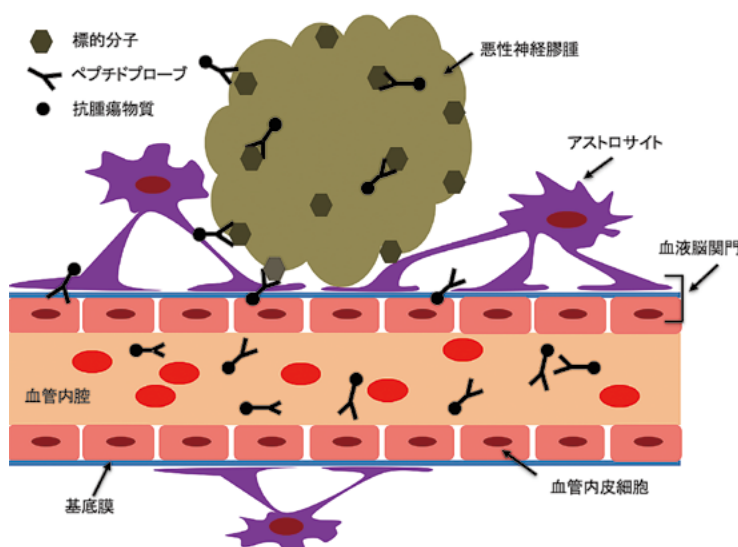
Shigehiro Morikawa
Email: morikawa@belle.shiga-med.ac.jp

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(悪性神経腫) ↓



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



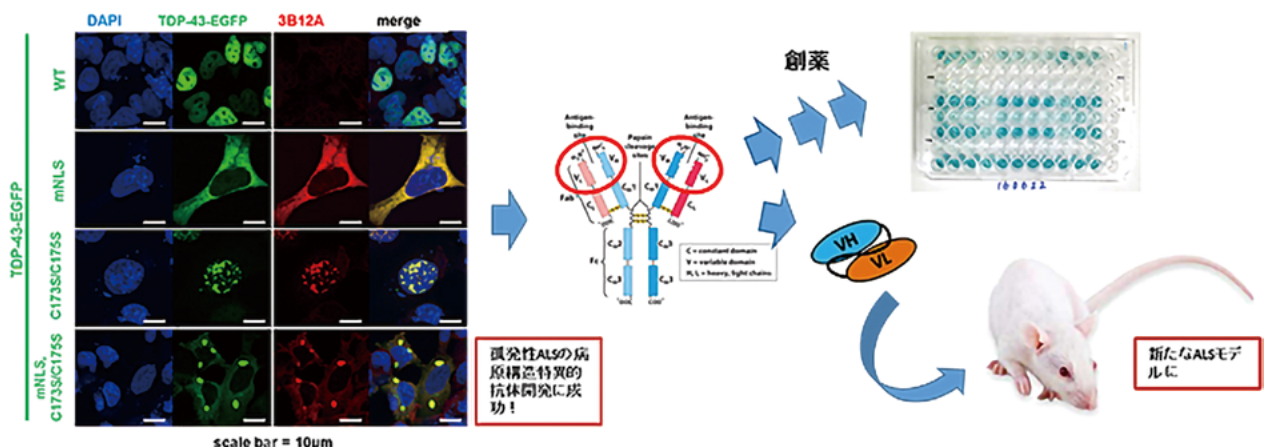
■ 目的

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。

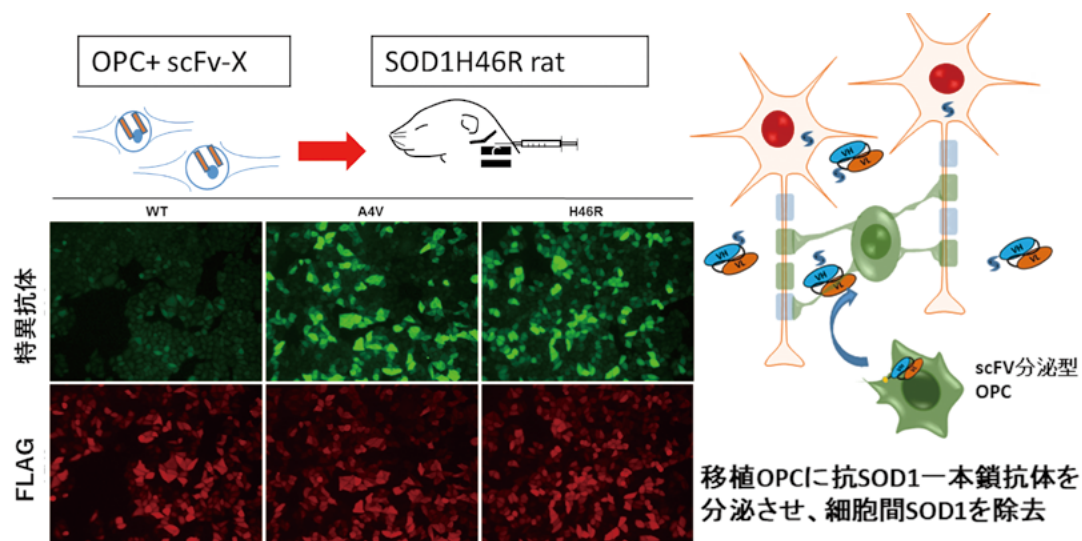


II. 前臨床試験に資する孤発性ALSのモデル動物の作出研究

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に成功し（Wada, Neurosci Res, 2023）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治療に成功しました（Minamiyama, 2023, Mol Ther Method Clin Dev）。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。



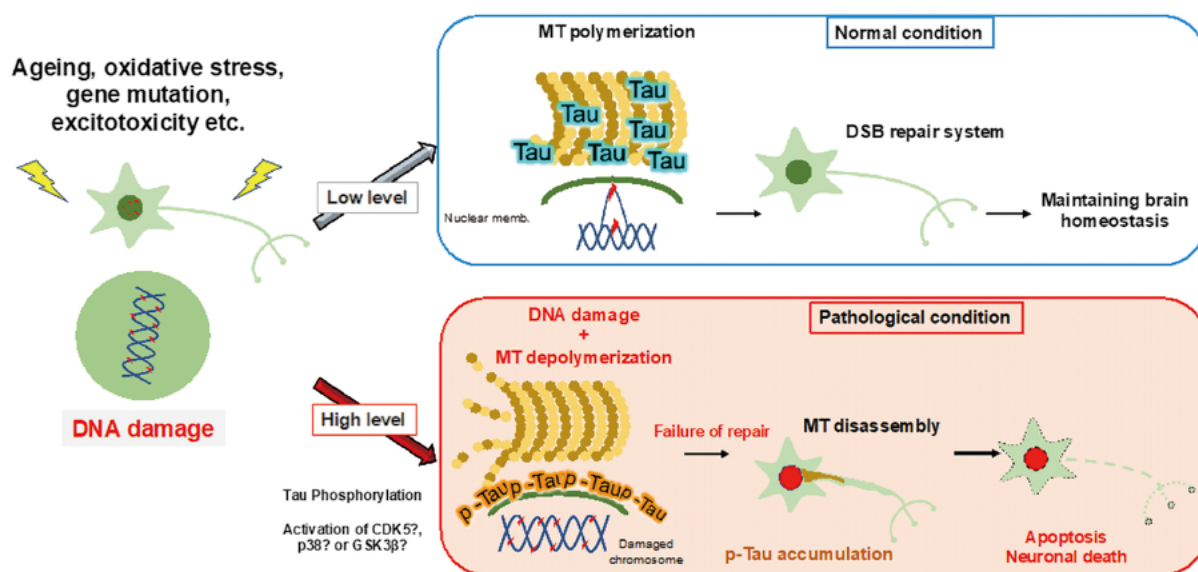
IV. 変異FUS遺伝子によるALS病態に関わる新たな治療標的分子の同定

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起こすことを発見しました (Asada, Commun Biol, 2023)。アルツハイマー脳ではDNAの二本差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

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。下記サイトをご覧ください。
<https://shiga-neurology.com/>



最近の論文実績(2023~2021年)

《2023年》

- 1.Hata S, Saito H, Kakiuchi T, Fukumoto D, Yamamoto S, Kasuga K, Kimura A, Moteki K, Abe R, Adachi S, Kinoshita S, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Saito T, Saido TC, Yamamoto T, Nishimura M, Taru H, Sobu Y, Ohba H, Nishiyama S, Harada N, Ikeuchi T, Tsukada H, Ouchi Y, Suzuki T. Brain p3-Alc β peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid β -peptide. *EMBO Mol Med* .e17052, 2023.
- 2.Tsubaki H, Yanagisawa D, Kageyama Y, Abu Bakar ZH, Mukaisho K, Tooyama I. Immunohistochemical analysis of mitochondrial ferritin in the midbrain of patients with Parkinson's disease. *Acta Histochemica et Cytochemica*.56:21-27, 2023.
- 3.Wada H, Hikami R, Kusui M, Minamiyama S, Asada-Utsugi M, Shodai A, Muramatsu SI, Morimura T, Urushitani M. In vivo analysis of aggregation propensity of low levels of mislocalized TDP-43 on cytopathological and behavioral phenotype of ALS/FTLD. *Neurosci Res* .S0168-0102(23)00040-8.2023.
- 4.Minamiyama S, Sakai M, Yamaguchi Y, Kusui M, Wada H, Hikami R, Tamaki Y, Asada-Utsugi M, Shodai A, Makino A, Fujiwara N, Ayaki T, Maki T, Warita H, Aoki M, Tomonaga K, Takahashi R, Urushitani M. Efficacy of oligodendrocyte precursor cells as delivery vehicles for single-chain variable fragment to misfolded SOD1 in ALS rat model. *Mol Ther Methods Clin Dev*.28.312-329,2023
- 5.Tamaki Y, Ross JP, Alipour P, Catoire H, Rochefort D, Urushitani M, Takahashi R, Sonnen JA, Stifani S, Dion PA, Rouleau G. Spinal cord extracts of amyotrophic lateral sclerosis spread TDP-43 pathology in cerebral organoids. *PLoS Genetics*.19(2):e1010606,2023.
- 6.Takeuchi T, Maeta K, Xin D, Oe Y, Takeda A, Inoue M, Nagano S, Fujihara T, Matsuda S, Ishigaki S, Sahashi K, Minakawa E, Mochizuki H, Neya M, Sobue G and Nagai Y. Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified antisense oligonucleotides in ALS/FTD mice. *Mol Ther Nucl Acids*. 31:353–366,2023.
- 7.Azlan UK, Khairul Annuar NA, Mediani A, Aizat WM, Damanhuri HA, Tong X, Yanagisawa D, Tooyama I, Wan Ngah WZ, Jantan I, Hamezah HS. An insight into the neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects and mechanisms of *Moringa oleifera*. *Frontiers in Pharmacology*.13:1035220, 2023.
- 8.Abu Bakar ZH, Bellier JP, Wan Ngah WZ, Yanagisawa D, Mukaisho KI, Tooyama I. Optimization of 3D Immunofluorescence Analysis and Visualization Using IMARIS and MeshLab. *Cells*.12:218, 2023.
- 9.Kunimura A, Yano Y, Hisamatsu T, Torii S, Kondo K, Kadota A, Fujiyoshi A, Okamura T, Watanabe Y, Shiino A, Nozaki K, Ueshima H, Miura K; SESSA research group. Association between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and subclinical cerebrovascular disease in the community. *Eur J Neurol*.30(5):1327-1334,2023.
- 10.Azhar NM, Yano Y, Kadota A, Shiino A, Syaifullah AH, Miyagawa N, Kondo K, Moniruzzaman M, Torii S, Segawa H, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Nozaki K, Tooyama I, Ueshima H, Miura K; SESSA Research Group. Association of Arterial Stiffness and Atherosclerotic Burden With Brain Structural Changes Among Japanese Men. *J Am Heart Assoc*. 12(11):e028586,2023.

《2022年》

- 1.Riku Y, Yoshida M, Iwasaki Y, Sobue G, Katsuno M, Ishigaki S. TDP-43 Proteinopathy and Tauopathy: Do They Have Pathomechanistic Links? *Int J Mol Sci*.12;23(24):15755,2022.
- 2.Mohammad Moniruzzaman,Aya Kadota,Takashi Hisamatsu,Hiroyoshi Segawa,Keiko Kondo,___sayuki Torii,Naoko Miyagawa,Akira Fujiyoshi,Yuichiro Yabe,Yoshiyuki Watanabe,Akihiko Shiino,Kazuhiko Nozaki,Hirotsugu Ueshima,Katsuyuki Miura SESSA Research Group. Relationship between Serum Irisin Levels and MRI-Measured Cerebral Small Vessel Disease in Japanese Men. *J AtherosclerThromb T*.2022. Online ahead of print.

- 3.Yokoi S, Ito T, Sahashi K, Nakatochi M, Nakamura R, Tohnai G, Fujioka Y, Ishigaki S, Udagawa T, Izumi Y, Morita M, Kano O, Oda M, Sone T, Okano H, Atsuta N, Katsuno M, Okada Y, Sobue G. The SYNGAP1 3'UTR variant in ALS patients causes aberrant SYNGAP1 splicing and dendritic spine loss by recruiting HNRNP. *J Neurosci*. 42(47):8881-8896,2022.
- 4.Riku, Y., Iwasaki, Y., Ishigaki, S., Akagi, A., Hasegawa, M., Nishioka, K., Li, Y., Riku, M., Ikeuchi, T., Fujioka, Y., Miyahara, H., Sone, J., Hattori, N., Yoshida, M., Katsuno, M., and Sobue, G. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain*. 145(8):2769-2784,2022.
- 5.Nakano M, Imamura R, Sugi T, Nishimura M. Human FAM3C restores memory-based thermotaxis of *Caenorhabditis elegans* famp-1/m70.4 loss-of-function mutants. *PNAS Nexus* 1(5):1-11, 2022.
- 6.Yamakawa I, Yamada A, Sonoda Y, Wakita K, Nishioka T, Harada Y, Ogawa N, Kitamura A, Sanada M, Tani T, Imai S, Urushitani M. Occupational therapy using a robotic-assisted glove ameliorates finger dexterity and modulates functional connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci*. 107:144-149,2022 .
- 7.Hikiami R, Morimura T, Ayaki T, Tsukiyama T, Morimura N, Kusui M, Wada H, Minamiyama S, Shodai A, Asada-Utsugi M, Muramatsu S, Ueki T, Takahashi R, Urushitani M. Conformational change of RNA-helicase DHX30 by ALS/FTD-linked FUS induced mitochondrial dysfunction and cytosolic aggregates. *Sci Rep* .12 (1):16030,2022.
- 8.Takekoshi A, Kimura A, Yoshikura N, Yamakawa I, Urushitani M, Nakamura K, Yoshida K, Shimohata T. Clinical features and neuroimaging findings of neuropil antibody-positive sporadic adult-onset cerebellar ataxia of unknown etiology. *Cerebellum*. 2022.Online ahead of print.
- 9.Shiino A,Usefulness of conventional imaging for dementia diagnosis, and its limitations. *Neurosurgery for Cognitive Disorder*.(2)1-9,2022.
- 10.Hibino E, Ichiyama Y, Tsukamura A, Senju Y, Morimune T, Ohji M, Maruo Y, Nishimura M, Mori M. Bex1 is essential for ciliogenesis and harbours biomolecular condensate-forming capacity. *BMC Biol* .20:42, 2022
- 11.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*, 2022.Online ahead of print.
- 12.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.
- 13.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.
- 14.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, Iose 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 .
- 15.Tam 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.
- 16.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.
- 17.Tsujikawa K, Hamanaka K, Riku Y, Hattori Y, Hara N, Iguchi Y, Ishigaki S, Hashizume A, Miyatake S, Mitsushashi 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.
- 18.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, Miura K, 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.
- 19.Asada-Utsugi M, Uemura K, Ayaki T, Uemura T-M, Minamiyama S, Hikiama 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.
- 20.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.
- 21.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.
- 22.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.
- 23.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.
- 24.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 of amyloid β 42 by intramolecular disulfide bond formation. *ChemBioChem*. 23:e202200029. 2022.
- 25.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- β 1-42 pentamer revealed by atomic force microscopy and gel electrophoresis. *Int J Mol Sci*. 23:889. 2022.
- 26.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.
- 27.Watanabe N, Nakano M, Mitsushashi 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.
- 28.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.
- 29.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.
- 30.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, Tomiyama T, Gamo K, Hirahara Y, Kitada M, Tooyama I. Keto form of curcumin derivatives strongly binds to A β 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-measured home, ambulatory, and strictly measured office blood pressure and their variability 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. Machine Learning for Diagnosis of AD and Prediction of MCI Progression From Brain MRI Using 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 caeruleus*). *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.

研究経費(2023－2021年)

各年度配分額 直接経費のみ

《2023年度》

A. 科学研究費（文部科学省）

- | | |
|---|------------|
| (1) 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” | 2,600,000円 |
| (2) 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” | 4,000,000円 |
| (3) 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 |
| (4) 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” | 700,000円 |
| (5) 科学研究費 基盤研究 (C)：2023-2025 (渡邊；代表) “新規amyloid- β 抑制分子ILEIの減少に伴うアルツハイマー病リスクと分子抑制機構の解析” | 1,200,000円 |
| (6) 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A β 蓄積制御機構の解明” | 1,200,000円 |
| (7) 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” | 1,200,000円 |
| (8) 科学研究費 若手研究：2023-2025 (金；代表) “高齢者の眠りが浅くなる神経メカニズムの解明—霊長類モデルを用いた試み—” | 1,900,000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” | 200,000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” | 150,000円 |
| (15) 科学研究費 基盤研究(B)：2023-2026 (柳沢；分担) “多重フッ素MR画像法によるアルツハイマー病における複数の脳内異常蛋白の同時解析” | 1,000,000円 |
| (16) 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 |
| (17) 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 |
| (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” | 300,000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 脳とこころ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” | 14,000,000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核酸医薬によるFTLD治療法開発” | 9,500,000円 |

- (4) AMED 橋渡し研究プログラム 2023-2024 (石垣; 代表) “タウアイソフォームを標的とした核酸医薬開発”
10,000,000円
- (5) AMED 脳とこころ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”
4,000,000円
- (6) AMED 難治性疾患実用化研究事業 2023- (漆谷; 分担) “遺伝子治療時代のALS治験即応型レジストリ整備とサロゲー
トマーカーの探索”
800,000円

<<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核酸医薬によるFTLD治療法開発” 8,352,090円
- (4) 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-Phenotypingの統合解析を通じた治療開発研究” 1,000,000円
- (5) 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)

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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ヘリカーゼの関連” 1,100,000円
- (11) 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
- (12) 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

- (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” 5,000,000円
- (2) 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
- (3) 厚生科研 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

神経難病研究センターの最近の活動(2023年—2021年)

2023年6月

神経難病研究センター ホームページを新しくしました。

2023年4月

2023年度科研費の新規採択は、基盤研究(C)1件(渡邊助教) 若手研究1件(金特任助教)の合計2件でした。

AMED橋渡し研究プログラムPreFに課題「タウアイソフォームを標的とした核酸医薬開発」(代表: 橋渡し研究ユニット 石垣診祐教授)が採択されました。

2023年4月

橋渡しユニット(外国人客員研究員) 郭 晓凯さんが博士課程に入学しました。

2023年3月

センター1階実験室のP1, P1A対応の2室を改築設置し、動物実験にも対応可能な解析室としての運用を開始しました。



2023年3月

分子神経病理学部門 槌田智裕 特任助教が東京理科大学 嘱託助教に昇任するため転出しました。脳神経内科学部門 浅田めぐみ特任助教が、ミスフォールド蛋白質関連疾患治療学講座特任助教に、和田英貴特任助教が、公立甲賀病院副医長にそれぞれ昇任のため転出しました。

2022年10月

第1回センター合同プログレスレポートを開催しました。

以後2ヶ月ごとに開催しています。



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

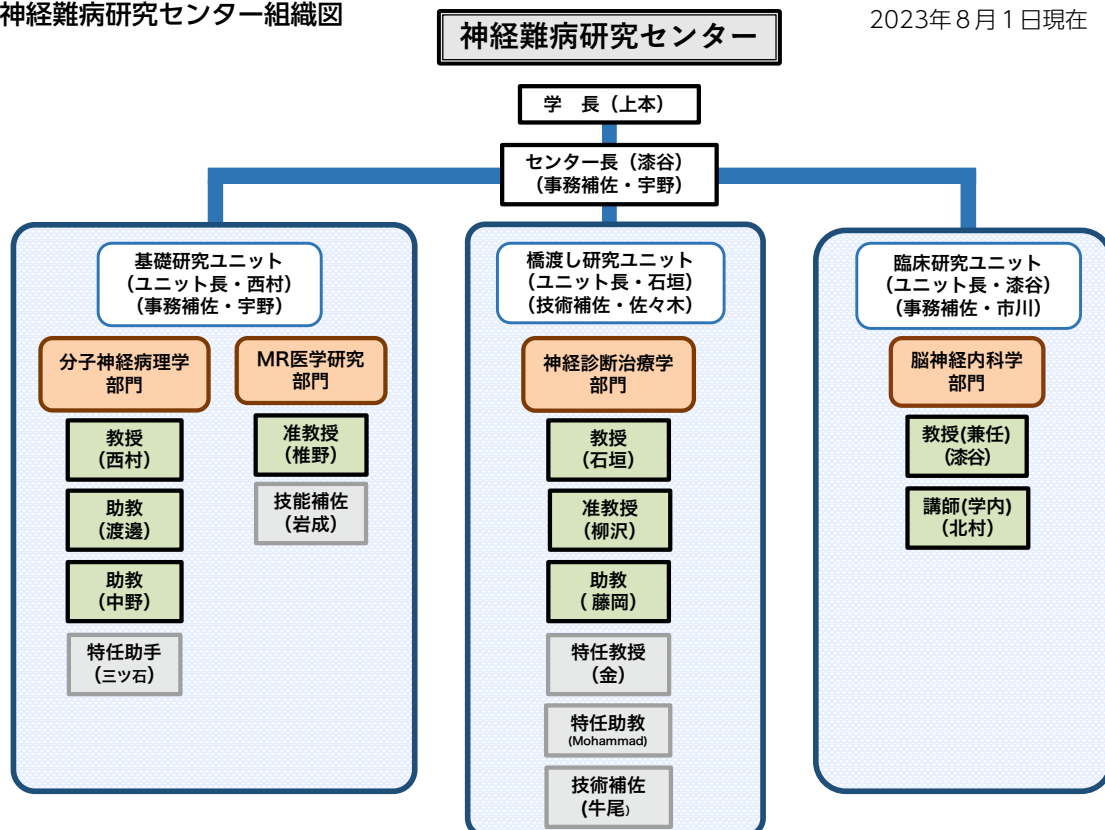
2021年度科研費の新規採択は、基盤研究(C)1件（椎野顯彦准教授）でした。

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。

神経難病研究センター 構成員

氏 名	部 門	内線番号	職 階	2023年 8月 1日現在
漆谷 真	脳神経内科学部門	2928	センター長・教授	
西村 正樹	分子神経病理学部門	2328	教授	
石垣 診祐	神経診断治療学部門	2330	教授	
椎野 顯彦	MR 医学研究部門	2943	准教授	
柳沢 大治郎	神経診断治療学部門	2335	准教授	
北村 彰浩	脳神経内科学部門	2160	講師（学内）	
渡邊 直希	分子神経病理学部門	2402	助教	
中野 将希	分子神経病理学部門	2402	助教	
藤岡 祐介	神経診断治療学部門	2331	助教	
金 侑璃	神経診断治療学部門	2331	特任助教	
MONIRUZZAMAN Mohammad	神経診断治療学部門	2331	特任助教	
三ツ石 弥千代	分子神経病理学部門	2402	特任助手	
牛尾 明代	神経診断治療学部門	2331	技術補佐員	
岩成 英一	MR 医学研究部門	2195	技能補佐員	
犬伏 俊郎	MR 医学研究部門	2941	名誉教授・客員教授	
森川 茂廣	MR 医学研究部門	2941	名誉教授・客員教授	
日比野 絵美	分子神経病理学部門	2402	客員助教	
劉 磊	分子神経病理学部門	2402	客員助教	
佐々木 美菜	神経診断治療学部門	2331	技術補佐員	
宇野 佳子	分子神経病理学部門	2402	事務補佐員（秘書）	
市川 市子	脳神経内科学部門	2160	事務補佐員（秘書）	

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/>

