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

2022.4 ～ 2024.7

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

2023年９月１日　MNRC Onlineシンポジウム開催

2024年４月１日　漆谷真センター長から石垣診祐センター長へ

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、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。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、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教授として石垣診祐が着任し、前頭側頭葉変性症などのタウオパチー、アルツハイマー病のバイオマーカー開発、核酸医薬など治療法開発を中心とした橋渡し研究を進めています。

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ほとん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で成果を上げ、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・治療法の開発がレカネマブをはじめようやく端緒についたところです。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６年７月吉日

神経難病研究センター・センター長　教授

石垣　診祐

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

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

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

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

Ankhbayar Munkh-Erdene
大学院生 Email : munkh314@belle.shiga-med.ac.jp

佐々木 美菜 Mina Sasaki
技術補佐員 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

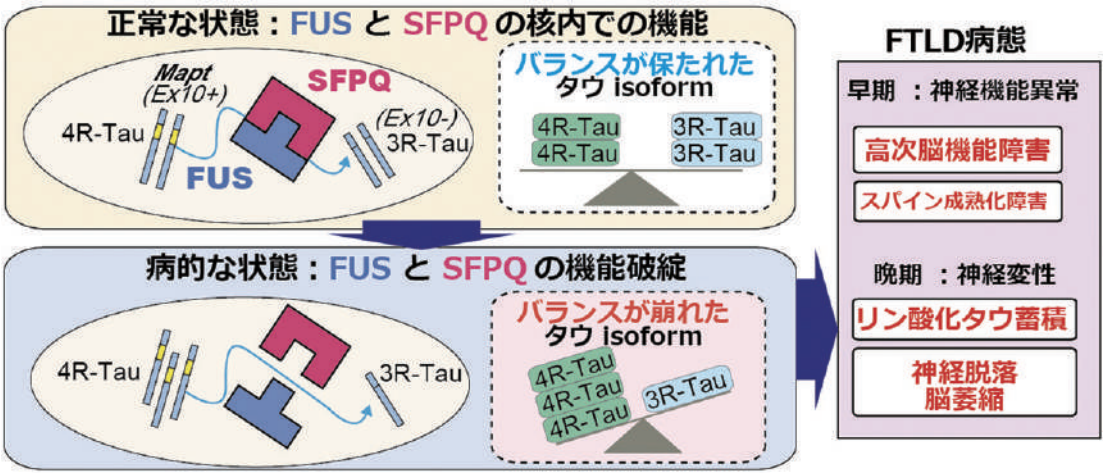
Nguyen Tran Minh Duc
大学院生 Email : minhduc@belle.shiga-med.ac.jp

牛尾 明代 Akiyo Ushio
技術補佐員 Email : akiyo@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とタウisoformを標的とした核酸医薬開発

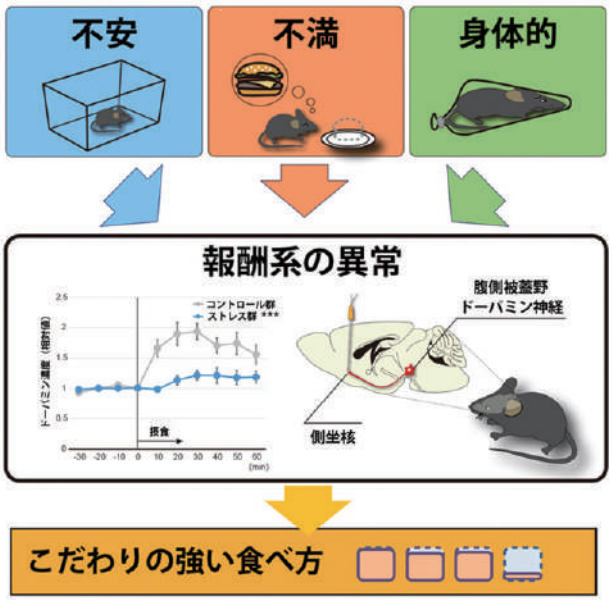
前頭側頭葉変性症(FTLD)は人格の変化や情動の障害が前景に生じることが特徴の認知症で、患者さん自身だけではなく家族や周囲の方々を巻き込んだ社会的な問題を生じることが多いため難病中の難病と言われています。FTLDはタウオパチー（異常タウタンパク質が蓄積する特徴を持つ疾患の総称）と運動ニューロン病である筋萎縮性側索硬化症（ALS）と疾患スペクトラムを形成しています。私達はこれまでにRNA結合タンパク質であるFUSが核内で高分子複合体を形成し、同じくRNA結合タンパク質であるSFPQと結合し、選択的スプライシングの制御を通じてタウアイソフォームのバランス変化を制御すること、FUSおよびSFPQの機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ALS、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)。

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、現在、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しています（2023年４月にAMED「橋渡し研究プログラム」preFに採択)。



摂食行動様式を指標にした精神神経疾患の新規バイオマーカーの開発

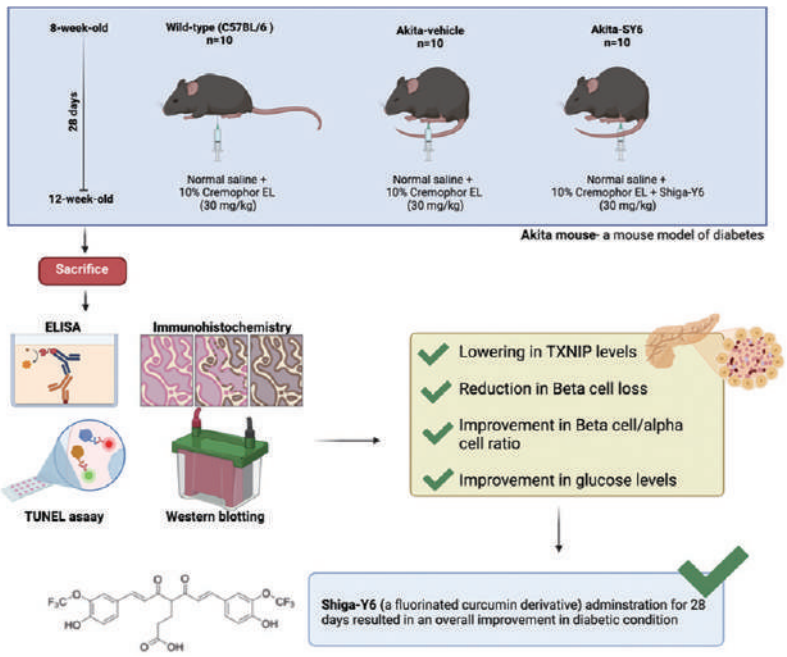
摂食行動はいくつかの精神神経疾患で変化することが知られていますが、ストレスなどの環境要因によっても大きく変化します。私たちは、社会的隔離（不安ストレス)、間欠的な高脂肪食（不満ストレス)、身体的拘束（身体的ストレス）といった複数のストレスマウスモデルを用意し摂食行動や一般的な身体所見等を観察しましたが、ストレスの種類によって摂食量、体重等の変化は様々でした。一方で、新たに我々が考案



した定量方法を用いて「食べ方」に着目したところ、全てのストレスマウスモデルに共通してこだわりが強くなったかのような食べ方（全ての餌場には同じ餌が入っているにもかかわらず、ある１つの餌場に固執して摂食する）が生じることが分かりました。また、これらのマウスモデルでは共通して摂食時の側坐核におけるドーパミン濃度の上昇の程度が低いこと、ドーパミンを補うかたちで側坐核に投与すると食べ方が正常化することが分かりました。さらに、マウスの側坐核殻に投射するドーパミン神経細胞の興奮性を遺伝薬理学的に抑制しストレスと同じ状況を再現すると、ストレスがかかっている時と同じくこだわりの強い食べ方を呈することが明らかになりました。これらの結果から、「食べ方」の変化は、中脳辺縁系のドーパミン系を中心とした報酬系の異常を直接反映している可能性が高いと考えられました。したがって、報酬系の異常を反映する「食べ方」の変化には、ストレスの存在を客観的に推し量るバイオマーカーとしての役割を期待することができます (Front Neurosci 2024)。

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（19F）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19F 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、TXNIPは糖尿病モデルマウスであるAitaマウスの膵臓で上昇していること、Shiga-Y6の投与によってこのTXNIPレベルの上昇を抑制しβ細胞のアポトーシスを抑制することを見出した（BBRC 2024）。



分子神経病理学部門

Department of Molecular Neuropathology

■目的

アルツハイマー病の克服に向けた研究においては、認知症を指標とした治療開発から、発症に先立つ病態惹起ペプチドAβの脳内蓄積を指標とした予防的治療の開発へパラダイムシフトを余儀なくされています。この先制医療の実現には、脳内Aβ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の同定など、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。

■研究内容

当部門ではアルツハイマー病分子病態であるアミロイドβ（Aβ）に焦点を当てて研究しています。アルツハイマー病は老年期認知症の主な原因であり、その医学的克服は重要課題です。アルツハイマー病の基本病態はAβの脳内蓄積であることが解明されていますが、病態に基づいた根治治療法は未だ充分とは言えません。これまで、内在性分子ILEIとアルツハイマー病との関連性を独自に見出し解析を加えてきた（Nat Commun 5：3917, 2014；Neuroscience 330：236-246, 2016）。さらに、マウス脳マイクロダイアリシス法を駆使してILEIとAβは異なったシナプス終末の部分集団から神経活動依存的に分泌されていること（Journal of Alzheimer's disease, 80⑴ 159-174, 2021）を明らかにし、化合物スクリーニングによりILEI様活性を有する化合物を同定しました（ACS chemical neuroscience,15⑹ 1234-1241, 2024）。他にも大脳皮質でみられるAβ蓄積が小脳ではみられにくいというメカニズムの解明（Biochem Biophys Res Commun, 535 25-32,2021）や、ニコチン性アセチルコリン受容体刺激によるAβ産生を担う酵素BACE1の転写誘導メカニズムの解明など（Neuroscience Research, 203 28-41, 2024）、Aβの産生・凝集・分解に対する多角的な視点からの研究を進めています。

現在は、主に老化とアルツハイマー病の関連から新たなAβ制御分子の探索研究を進めています。遺伝子に明らかな病原変異がある場合でも、多くは中高年になってアルツハイマー病を発症することもあり、脳老化はアルツハイマー病の最大の危険因子と言われ、治療抵抗性の原因になる可能性も指摘されてきました。しかし、「老化による何が脳内Aβ蓄積、引いてはアルツハイマー病発症に寄与するのか？」という重大な問いは、そのメカニズムを裏打ちする分子基盤を含め未だ不明です。Aβを標的にした初めての治療薬として話題になった抗体薬の臨床知見からもAβに着目すべきことが重要であると改めて認識されています。ただ、これら抗体薬は蓄積したAβ凝集体の除去には有効であるものの、症状進行（神経変性）への効果は限定的であることから、より上流でAβ蓄積を制御する意義は大きくなったと言えます。現在、生物学的な老化現象が分子レベルで解明され始めている背景から、身体を循環する血液に着目し、老化依存的な脳内Aβ蓄積に対する解析を進めています。さらに将来的な臨床応用を追求するため、マウスからヒトへの外挿性を確認する解析までを目指しています。

研究室ホームページ（HP）は右のQRよりご覧ください。

研究室HP

■メンバー

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

西村　正樹　Masaki Nishimura
客員教授（公立八鹿病院 院長）　Email：mnishimu@belle.shiga-med.ac.jp

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

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

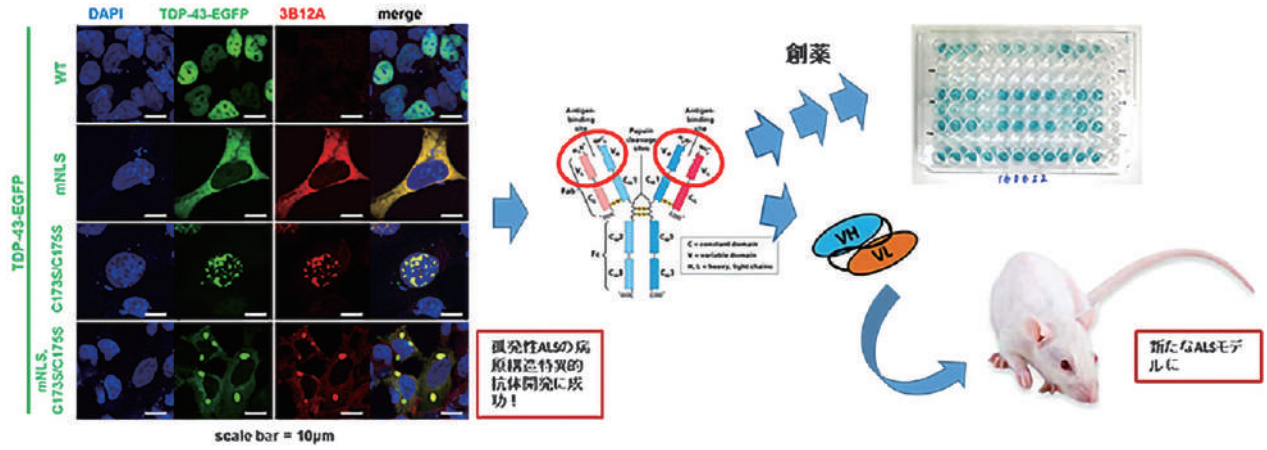
■目的

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。現在は抗体の発現レベルを向上させるための改良とiPSオルガノイドを用いた前臨床研究を進めています。



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。

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」による助成を受け国際学術誌に発表し（Minamiyama, 2023, Mol Ther Method Clin Dev）、特許出願をしました。

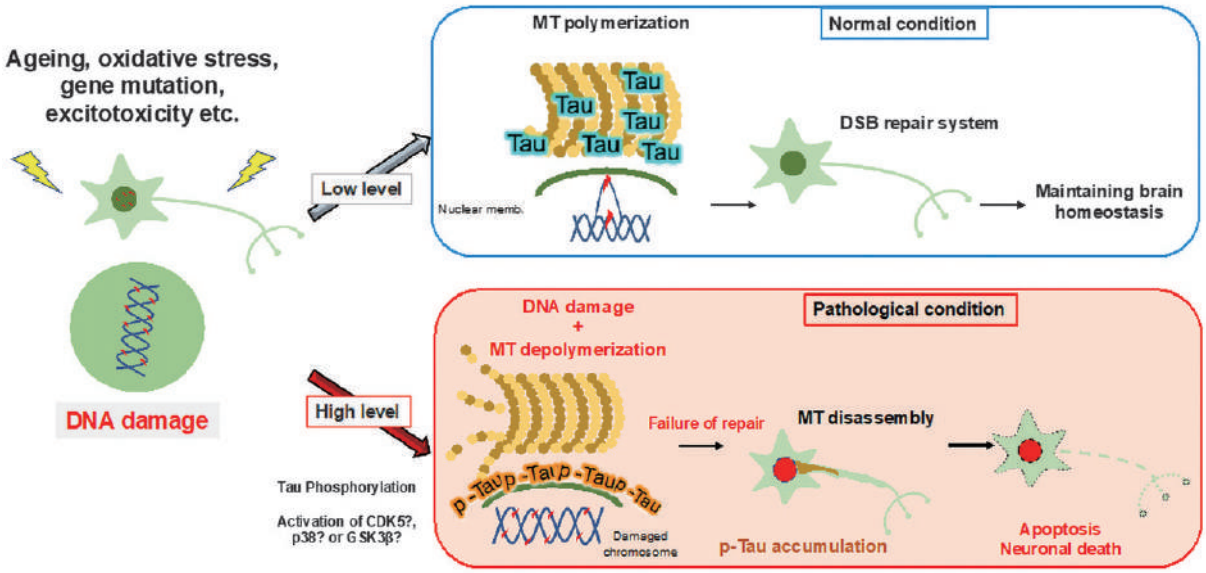
Ⅳ．変異FUS遺伝子によるALS病態に関わる新たな治療標的分子の同定

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(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
医学部医学科長
教授　（内科学講座脳神経内科　教授兼任）
Email : uru@belle.shiga-med.ac.jp

北村　彰浩　Akihiro Kitamura
特任准教授　（内科学講座脳神経内科　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

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

羽野　加菜子　Kanako Hano
事務補佐員、秘書　（内科学講座脳神経内科　兼任）
Email : kanah@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(2024～2022年)

≪2024年≫

1.Asada-Utsugi M, Urushitani M. Tau Beyond Tangles: Tau Beyond Tangles: DNA Damage Response and Cytoskeletal Proteins Crosstalk on Neurodegeneration. ***Int J Mol Sci***, 25, 7906,2024

2.Yabata H, Nakamura R, Sugiyama S, Tamaki Y, Yamakawa I, Onoda S, Ishigaki H, Ikeda T, Akagi A, Itoh Y, Kushima R, Yoshida M, Iwasaki Y, Urushitani M, Histopathological Investigation of Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus (PERM): An Autopsy Case Characterized by Oculomotor Dysfunction and Autonomic Failure. ***Int Med***, in press,2024

3.Sawada M, Hirayama T, Yanagihashi M, Fukushima K, Izumi Y, Naoi T, Morita M, Warita H, Aoki M, Iguchi Y, Katsuno M, Ogawa N, Urushitani M, Ishihara T, Onodera O, Murakami Y, Mitsumoto H, Kano O. Reliability study for the Japanese version of the Columbia Muscle Cramp Scale in amyotrophic lateral sclerosis. ***Neurol Clin Neurosci***, in press,2024

4.Soeda Y, Hayashi E, Nakatani N, Ishigaki S, Takaichi Y, Tachibana T, Riku Y, Chambers JK, Koike R, Mohammad M, Takashima A. A novel monoclonal antibody generated by immunization with granular tau oligomers binds to tau aggregates at 423-430 amino acid sequence. ***Sci Rep***.14(1):16391,2024

5.Fujioka Y, Kawai K, Endo K, Ishibashi M, Iwade N, Tuerde D, Kaibuchi K, Yamashita T, Yamanaka A, Katsuno M, Watanabe H, Sobue G and Ishigaki S*. (2024) Stress-impaired reward pathway promotes distinct feeding behavior patterns. ***Front. Neurosci***. 18:1349366,2024

6.Ikenouchi H, Saito S, Ishiyama H, Kitamura A, Tanaka T, Inoue M, Takahashi Y, Koyama T, Kuriyama N, Koga M, Toyoda K, Urushitani M, Ihara M. Predictive Value of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide for Cardioembolic Stroke in Hyperacute Ischemic Stroke. ***J Am Heart Assoc***:e033134. Epub ahead of print.,2024

7.Takahata S, Kato T, Yanagisawa D, Tsubaki H, Abu Bakar ZH, Mukaisho K, Itoh Y, Tooyama I. Immunohistochemical study of human mitochondrial ferritin in the substantia nigra following subarachnoid hemorrhage. ***Acta Histochemica et Cytochemica***, in press,2024

8.Koike R, Soeda Y, Kasai A, Fujioka Y, Ishigaki S, Yamanaka A, Takaichi Y, Chambers JK, Uchida K, Watanabe H, Takashima A. Path integration deficits are associated with phosphorylated tau accumulation in the entorhinal cortex. ***Brain Commun***. eCollection 6(1):fcad359,2024

9.Mitsuishi Y, Nakano M, Kojima H, Okabe T, Nishimura M, Reduction of amyloid-β production without inhibiting secretase activity by MS-275, ***ACS chemical neuroscience***, 15(6):1234-1241,2024

10.Urushitani M, Nakamura R. Editorial; Hypermetabolism in ALS: Step Ahead Toward Global Consensus. ***Neurology***, 102(5):e209179,2024

11.Nakano M, Tsuchida T, Mitsuishi Y, Nishimura M. Nicotinic acetylcholine receptor activation induces BACE1 transcription via the phosphorylation and stabilization of nuclear SP1, ***Neuroscience research***,203:28-41,2024

12.Urushitani M, Warita H, Atsuta N, Izumi Y, Kano O, Shimizu T, Nakayama Y, Narita Y, Nodera H, Fujita T, Mizoguchi K, Morita M, Aoki M. The clinical practice guideline for the management of amyotrophic lateral sclerosis in Japan - update 2023. ***Clinical Neurology*** (Rinsho Shinkeigaku), 64(4):252-271,2024

≪2023年≫

1.Tooyama T, Kato T, Taguchi H, Kageyama Y, Irie K, Hirahara Y, Yanagisawa D. Visualization of amyloid oligomers in the brain of patients with Alzheimer's disease. ***Acta Histochemica et Cytochemica***, 56(6):87-94,2023

2.Aldoghachi, A.F., Yanagisawa, D., Pahrudin Arrozi, A., Abu Bakar, Z.H., Taguchi, H., Ishigaki, S., Morino, K., and Tooyama, I. (2023). Fluorinated curcumin derivative (Shiga-Y6) modulates the level of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in a mouse model of diabetes. ***Biochem. Biophys. Res. Commun***. 694, 149392,2023.

3.Nakamura R, Kurihara M, Kobashi S, Tamaki Y, Ogawa N, Kitamura A, Yamakawa I, Bamba S, Terashima T, Urushitani M. Ideal Body Weight-Based Determination of Minimum Oral Calories Beneficial to Function and Survival in ALS. ***Front Neurol***, 14:1286153,2023

4.Hirayama T, Shibukawa, Morioka H, Hozumi M, Tsuda H, Atsuta N, Izumi Y, Nakayama Y, Shimizu T, Inoue H, Urushitani M, Yamanaka K, Aoki M, Ebihara S, Takeda A, Kano A.The urgent need to advance disaster preparedness for patients with amyotrophic lateral sclerosis and their families. ***J Clin Neurosci*** :116:87-92,2023

5.Yabata H, Riku Y, Miyahara H, Akagi A, Sone J, Urushitani M, Yoshida M, Iwasaki Y. Nuclear Expression of TDP-43 is Linked with Morphology and Ubiquitylation of Cytoplasmic Aggregates in Amyotrophic Lateral Sclerosis.***Int J Mol Sci***; 24⑮:12176,2023

6.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-Alcβ peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid β-peptide. ***EMBO Mol Med*** .e17052, 2023.

7.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.

8.Wada H, Hikiami 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*** .S0168-0102㉓00040-8.2023.

9.Minamiyama S, Sakai M, Yamaguchi Y, Kusui M, Wada H, Hikiami 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

10.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***.19⑵:e1010606,2023.

11.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.

12.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.

13.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.

14.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***.30⑸:1327-1334,2023.

15.Azahar 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***. 12⑾: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;23㉔:15755,2022.

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 HNRNPK. ***J Neurosci***. 42㊼:8881-8896,2022.

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***. 145⑻: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*** 1⑸: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*** .12⑴: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***.⑵1-9,2022.

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, 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 .

15.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.

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, 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.

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, 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.

19.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.

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 ofamyloid β42 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-β1-42 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, 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.

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.

研究経費（2024－2022年）

各年度配分額 直接経費のみ

≪2024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” 2,100,000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” 300,000円

(3) 科学研究費　基盤研究(C)：2024-2026（藤岡；代表）“前頭側頭葉変性症病態におけるタウ蛋白機能喪失の影響” 1,100,000円

(4) 科学研究費　基盤研究(C)：2024-2026（西村；代表）“老化関連因子が脳Aβ蓄積を促進する分子メカニズムの解析” 1,400,000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　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” 800,000円

(7) 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―” 800,000円

(8) 科学研究費　若手研究：2023-2025（浅田；代表）“タウオパチーにおける二本鎖DNA損傷修復の破綻とNFT形成メカニズムの解明” 1,400,000円

(9) 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” 1,400,000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(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” 50,000円

(12) 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

(13) 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” 200,000円

(14) 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革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究プログラム シーズA 2024（石垣；代表）“液-液相分離を正常化する核酸医薬による ALS/FTLD 治療法開発” 4,854,369円

(2) AMED　医薬品等規制調和・評価研究事業　“筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬の臨床評価ガイドライン作成に関する研究”（漆谷；分担）（新規） 150,000円

(3) 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

(4) 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

(5) 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” 600,000円

≪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Aβ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-Phenothping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

神経難病研究センターの最近の活動(2024年－2022年)

2024年7月

基礎研究ユニットの中野将希助教が「NEURO2024」でNeuroscienceResearch（NSR）Excellent Paper Awardを受賞いたしました。

2024年６月

京都大学ヒト行動進化研究センター、本学動物生命科学研究センターと３者間での学術交流に関する協定書を締結しました。
橋渡し研究ユニットに渡邊直希助教が配置替えとなりました。

2024年４月

MNRCセミナーを開催いたしました。“DNA修復反応を起点としたストレス応答の総合的理解”演者：慶應義塾大学薬学部分子腫瘍薬学講座　柴田　敦史　教授

2024年４月

2024年度科研費の新規採択は、基盤研究(C)２件（藤岡助教：西村客員教授）でした。
AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究プログラム シーズAに課題「液-液相分離を正常化する核酸医薬による ALS/FTLD 治療法開発」（代表：石垣教授）、
AMED医薬品等規制調和・評価研究事業に課題「筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬の臨床評価 ガイドライン作成に関する研究」（分担：漆谷教授）がそれぞれ採択されました。

2024年４月

臨床研究ユニットの北村彰浩講師（学内）が特任准教授に昇任しました。また同ユニットに浅田めぐみ特任助教が配置替えとなりました。

2024年４月

橋渡し研究ユニットの国費留学生　Nguyen Tran Minh DucさんとMunkh-Erdene Ankhabayarさんが博士課程に入学しました。

2024年４月

漆谷真教授が医学科長になりました。石垣診祐教授がセンター長に就任しました。西村正樹教授が客員教授・名誉教授に就任しました。

2024年３月

西村正樹教授・椎野顯彦准教授が定年退官しました。

2024年２月

MNRCセミナーを開催いたしました。“MRI技術で構造・機能・代謝を可視化する”
演者：東京都立大学　大学院人間健康科学研究科　畑　純一　准教授

2023年９月

MNRC（神経難病研究センター）ONLINE Symposiumを開催しました。

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 暁凱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⒝１件（漆谷真教授）、基盤研究⒞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。

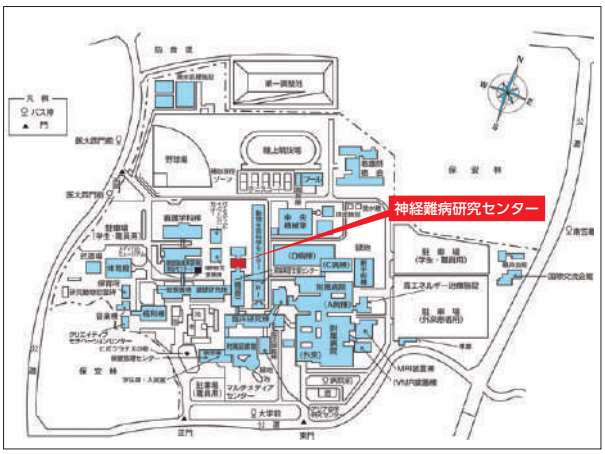
2022年４月

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。

神経難病研究センター　構成員

氏　名	部　門	内線番号	職　階　　2024年7月1日現在
石垣　診祐	神経診断治療学部門	2330	センター長・教授
漆谷　真	脳神経内科学部門	2928	教授・医学部医学科長
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	特任准教授
中野　将希	分子神経病理学部門	2402	助教
渡邊　直希	神経診断治療学部門	2331	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
浅田　めぐみ	脳神経内科学部門	2160	特任助教
三ッ石　弥千代	分子神経病理学部門	2402	特任助手
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）
羽野　加菜子	脳神経内科学部門	2160	事務補佐員（秘書）
牛尾　明代	神経診断治療学部門	2331	技術補佐員
佐々木　美菜	神経診断治療学部門	2331	技術補佐員

国立大学法人
滋賀医科大学
SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE

神経難病研究センター
MOLECULAR NEUROSCIENCE RESEARCH CENTER

〒520-2192　滋賀県大津市瀬田月輪町
Seta Tsukinowa-cho, Otsu, Japan, 520-2192
TEL：077-548-2331　FAX：077-548-2402
http://mnrc.jp/