

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



Yearly Report
2024.01 ~ 2025.08

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 プ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
- 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
- 2025年7月1日 基礎研究ユニット・神経遺伝学部門に宮武聡子教授が就任

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、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、2025年7月には西村前教授の後任教授として宮武聡子教授が着任し、神経遺伝学部門として新たな研究を開始しています。

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、タウを標的とした核酸医薬開発などで成果を上げ、学会発表および論文発表を行ってきました。研究費獲得の面では、2025年度の8月の時点でAMED橋渡し研究プログラムシーズB「タウアイソフォーム比率を修正する持続性に優れた核酸医薬を用いた進行性核上性麻痺の治療薬開発」（2025～2027年度、代表石垣）、AMED脳神経科学統合プログラム「TDP-43の相分離を標的とする長期作用型核酸医薬によるALS/FTLD治療法の開発」（2025～2027年度、代表石垣、分担漆谷）など、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、さらに多くの民間助成金の獲得も達成しています。

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お願い申し上げます。

令和7年8月吉日

神経難病研究センター・センター長

石垣 診祐



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

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.jp

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

藤岡 祐介 Yusuke Fujioka
助教 Email: yusuky@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

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

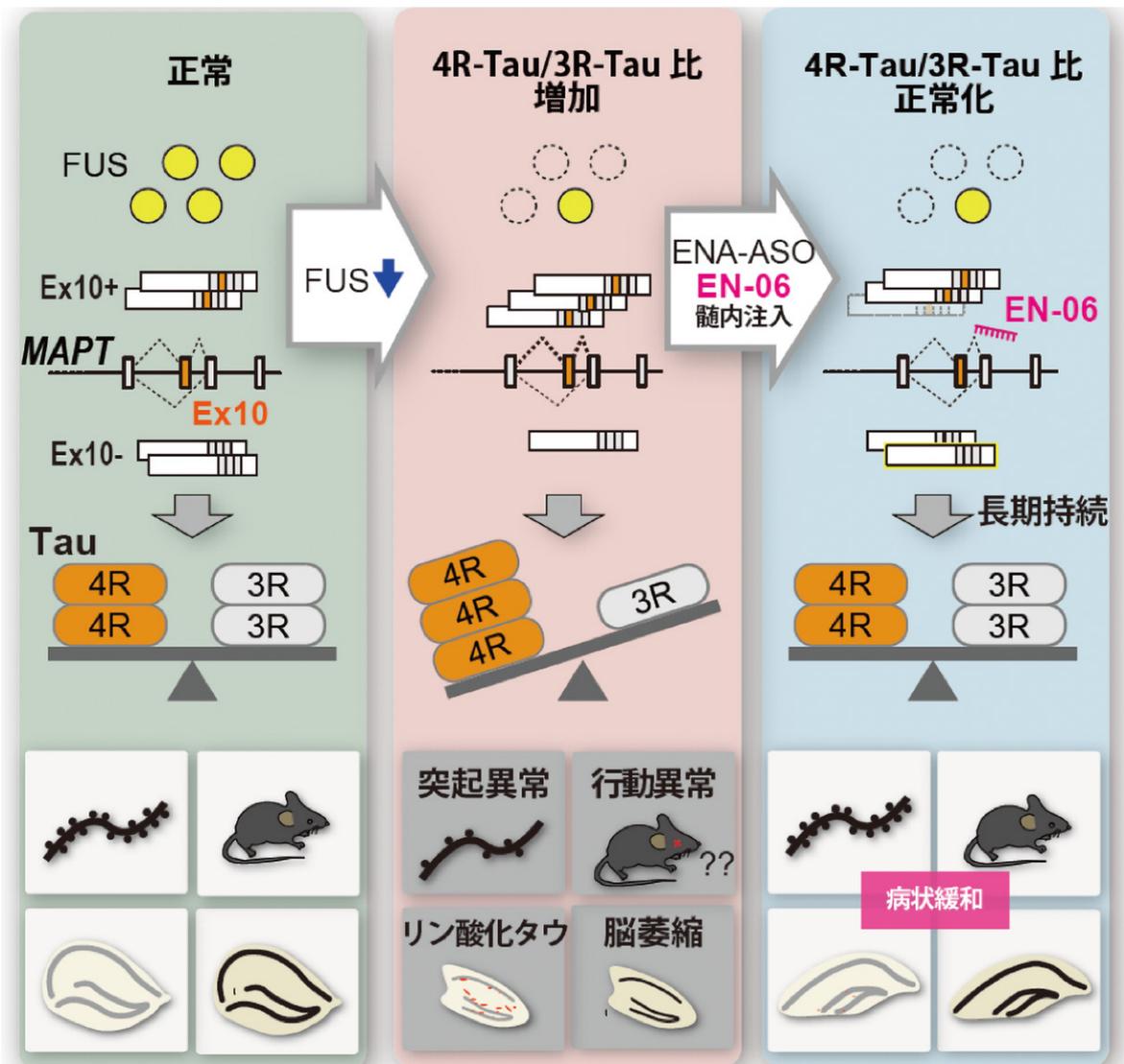


前頭葉側頭葉変性症の病態メカニズムの解明とタウisoformを標的とした核酸医薬開発

タウタンパク質は、アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症 (FTLD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底変性症 (CBD) など、タウオパチーの原因とされています。これらの疾患はリン酸化タウの蓄積を特徴とし、特にFTLD、進行性核上性麻痺、皮質基底変性症ではタウタンパク質のアイソフォームのうち、4R-tauの蓄積がみられます。現在、タウオパチーの治療には、タウの発現、リン酸化、凝集を標的とした免疫療法や化合物が試みられていますが、多くは臨床試験段階に至っていません。

研究グループはこれまでに、FTLDやPSPなどの4リピートタウオパチーにおいて、FUSおよびSFPQというRNA結合タンパク質の複合体形成障害に起因して、タウタンパク質のアイソフォームのバランス異常が起きること (Ishigaki et al., Brain, 2020; Riku et al., Brain 2022)、FUSタンパク質の発現を抑制したFTLDモデルマウスでは、4R-tauの増加、行動異常、リン酸化タウ蓄積、海馬萎縮などが観察され、4R-tauを減らすことでFTLD様の症状が改善すること (Ishigaki et al., Cell Rep, 2017) を見出しました。

今回、研究チームはスプライシング調節や遺伝子抑制を可能にする治療薬として注目されているASO (アンチセンスオリゴヌクレオチド) を用いた遺伝子治療に着目しました。本研究では、ASOの中でも高い生体安定性と効果持続性を示し、既存の修飾法と比べて肝臓や腎臓への毒性が低い2'-O,4'-C-ethylene-



bridged nucleic acid修飾ASO (ENA-ASO) を用いて、MAPT遺伝子のエクソン10を標的にしたASOを開発し、FTLDマウスモデルにおいて病的な異状が緩和されるかを確認しました。

— 研究手法・成果 —

MAPTエクソン10スプライシング調節のためのENA-ASOの設計と選定

研究チームはまず、MAPT遺伝子のエクソン10およびその隣接イントロンを標的としたENA-ASOを複数選定し、エクソン10のスキッピングを80%以上誘導した6つのASO (EN-02~07) と、エクソン10の包含を50%以上促進した2つのASO (EN-11、EN-12) を特定しました。効能および標的配列の多様性を基に、EN-02、EN-03、EN-06をin vivo解析用に選定しました。

FTLDモデルマウスへのEN-06の投与による反応と治療効果

FUS発現を抑制したFTLDモデルマウスの髄腔内に、EN-06を投与（脳室内注入）した後、MAPT遺伝子のエクソン10におけるスキッピングを顕著に誘導することを確認しました。また、EN-06の投与により、4R-tau/3R-tau比を最大92%低下させることができ、不安行動や摂食行動異常といったFTLDにみられる行動障害の軽快や、初期段階のシナプス異常および後期段階の神経変性（海馬萎縮、神経細胞喪失、リン酸化タウ蓄積）の緩和が確認できました。併せて、最適用量は50μgであることが判明しました。

EN-06の薬物動態と安全性、既存修飾法との比較

EN-06は、脳実質全体に広く分布し、神経細胞内に強い局在シグナルを認めました。EN-06には急性毒性がほぼないこと、肝臓・腎臓への明らかな毒性も認められないことも判明し、安全性が確認されました。また、同じ配列を既存の修飾法であるMOEで修飾し、脳内での半減期およびスキッピング効果の持続期間について比較したところ、半減期については、ENA-ASO (EN-06) が約6ヶ月で、MOE-ASO (MO-06) の倍の長さであり、スキッピング効果の持続時間については、EN-06が最大100週間（約2年）で、MO-06の効果は24週間を超えると減少したことから、本研究で開発したEN-06の方が半減期・持続時間ともに長期であり、優れていることを実証しました。

— 今後の展望 —

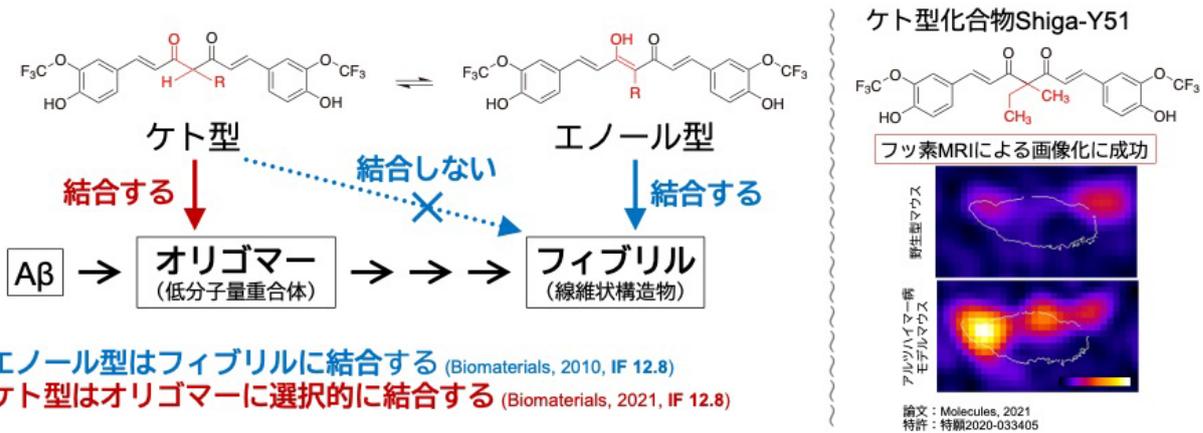
本研究ではEN-06の4リピートタウオパチーの症状を改善し、長期間持続する効果と安全性が確認できました。これにより、投与回数が少なく効果的な4リピートタウオパチーの根本治療薬としての臨床応用が期待されます。

今後、EN-06の安全性をさらに評価するため、高用量で非臨床試験を実施予定です。この試験により、EN-06の安全性、有効性、およびヒト生理に近いシステムでの実現可能性に関するより強固なデータが得られることが期待されており、初めてのヒト臨床試験開始に向けた準備が進む見込みです。

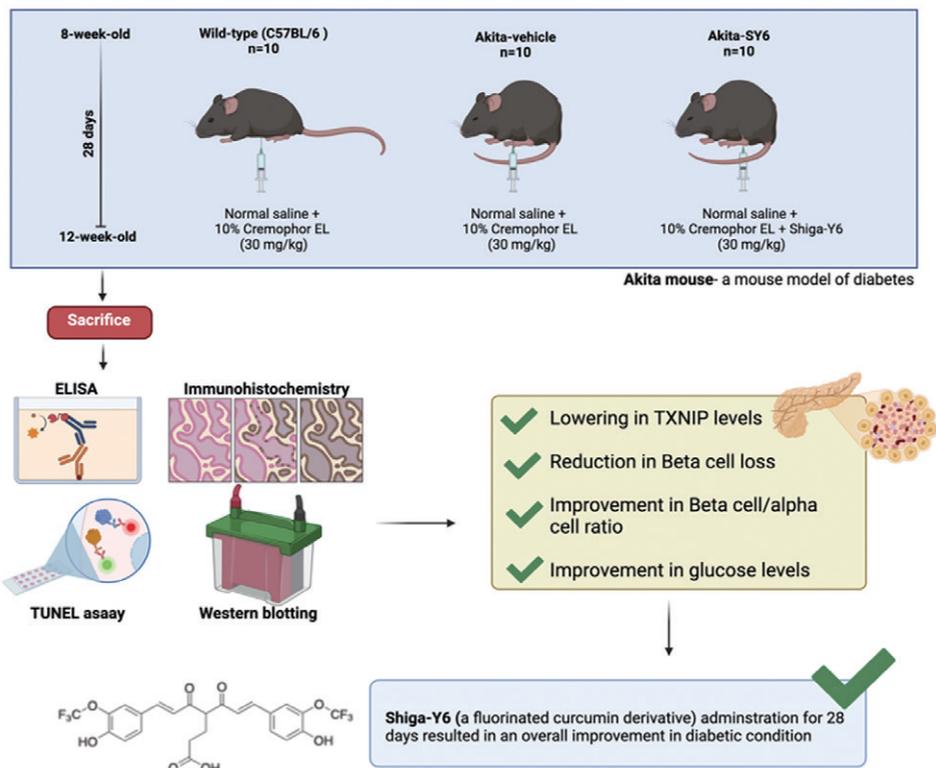
本研究成果は、2025年3月6日付（日本時間3月7日）米国遺伝子細胞治療学会の学術雑誌『Molecular Therapy Nucleic Acids』に掲載されました。

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70%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) プローブの開発に取り組み、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AD病態に深く関わるA β オリゴマーに選択的に結合する化学構造をもとにしたShiga-Y51を開発し (Biomaterials, 2021; Molecules, 2021)、フッ素MRIによる画像診断技術の実用化とともに、治療効果を検証する研究に取り組んでいます。



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ニ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ました (BBRC 2024)。



神経遺伝学部門

Department of Neurogenetics

教授 宮武 聡子 Satoko Miyatake
Email: stmiya@belle.shiga-med.ac.jp



教室責任者交代により、部門整備中です。当部門では、これまで取り組んできたアルツハイマー病を主とした認知症の分子病理学的研究をさらに発展させるとともに、遺伝学的研究も行う予定です。

■メンバー

宮武 聡子 教授	Satoko Miyatake Email: stmiya@belle.shiga-med.ac.jp	中野 将希 助教	Masaki Nakano Email: manakano@belle.shiga-med.ac.jp
西村 正樹 客員教授 (公立八鹿病院 院長)	Masaki Nishimura Email: mnishimu@belle.shiga-med.ac.jp	宇野 佳子 事務補佐員	Keiko Uno Email: kuno@belle.shiga-med.ac.jp

研究室ホームページ (HP) : 準備中です。



神経遺伝学研究

■ 目的

ヒト疾患ゲノム解析により、未解決疾患の遺伝要因の同定を目指します。

■ 研究内容

最先端のゲノム手法を応用し、未解明のヒト神経疾患の遺伝学的原因の探索を行っています。さらに国内外の研究者と共同でその病態を明らかにし、治療法開発へつなぐことを目指しています。

これまで明らかにした疾患の原因遺伝子

Year	Disease	Mutated Gene	Journal
2013	Nemaline myopathy	KLHL40	AJHG
2017	Nemaline myopathy	MYPN	AJHG
2018	Brain small vessel disease	COLGALT1	Ann Neurol
2021	Polymicrogyria	ATP1A3	Sci Adv
2022	CANVAS	RFC1 Comp Het Repeats (AAGGG)/(ACAGG)	Brain

認知症(主にアルツハイマー病)研究

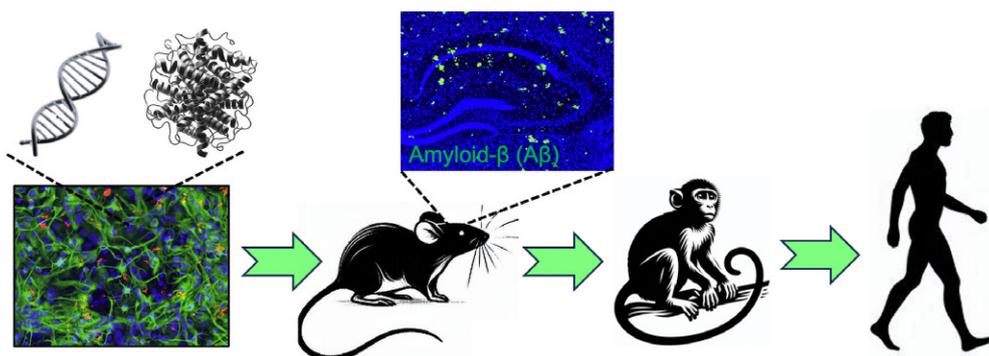
■ 目的

アルツハイマー病の克服に向けた脳内アミロイドβ(Aβ)蓄積に対する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の研究開発を進めています。

■ 研究内容

アルツハイマー病は老年期認知症の主な原因であり、アルツハイマー病分子病態である脳内Aβ蓄積に焦点を当てた研究を進めています。近年は、Aβの産生・凝集・分解に対する多角的な視点から研究を進めてきました(Journal of Alzheimer's disease, 2021; Biochem Biophys Res Commun, 2021; Human Molecular Genetics, 2022; Neuroscience Research, 2024; ACS chemical neuroscience, 2024)。

現在は、主に老化とアルツハイマー病の関連から新たな脳Aβ蓄積制御分子の探索を進めています。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。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、我々は身体を循環する血液に着目し、加齢依存的な脳Aβ蓄積に対する解析やバイオマーカーの開発を進めています。将来的な臨床応用を追求するため、DNA、タンパク質、細胞、マウスさらにはヒトへの外挿性を確認する解析までを目指しています。



脳神経内科学部門

Department of Neurology

教授/医学部医学科長 漆谷 真
Makoto Urushitani
Email: uru@belle.shiga-med.ac.jp



■ 目的

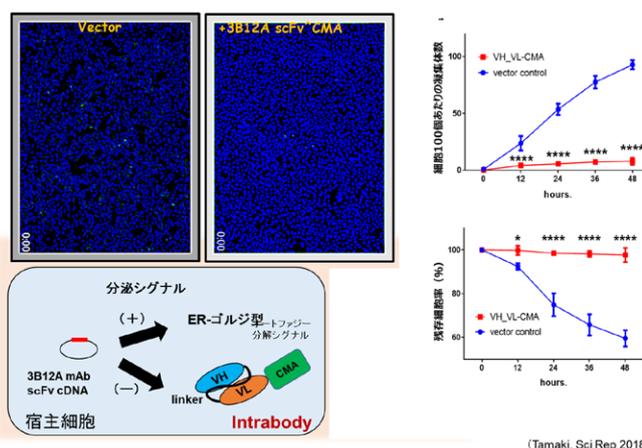
神経難病研究センターの臨床部門として、基礎研究ユニット、橋渡し研究ユニットと協力して、ALSやアルツハイマー病などの神経変性疾患の病態解明にむけた研究と基礎研究の成果の臨床応用を目指すとともに、神経変性疾患や認知症など神経難病のデータベースの構築、新規診断や治療に関わる臨床研究を進めます。さらに内科学講座脳神経内科で進める神経変性疾患の治療研究をシームレスに前臨床研究に発展させます。

■ 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SOD1 (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

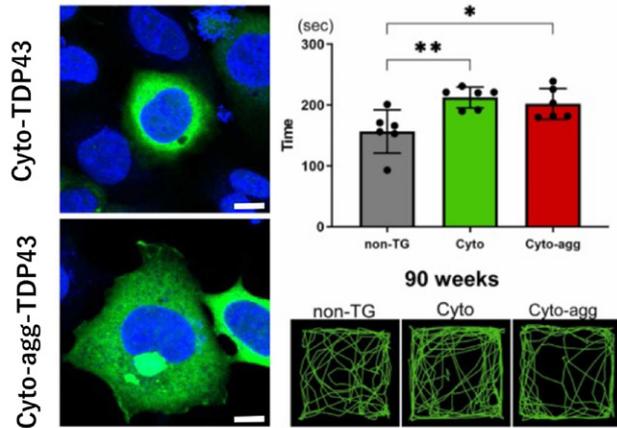
TDP-43孤発性ALSにおけるTDP-43の病原型を特異的に認識する抗体の開発に成功し(Shodai, Plos ONE 2012)、これを用いた自己分解型細胞内抗体によってTDP-43の細胞内凝集物を除去することに成功しました(Tamaki, Sci Rep 2018)。現在抗体分子の改良による最適化、カニクイザルや新たなALSモデルマウスの作出を通じた前臨床研究が、京都大学ウイルス再生研、自治医科大学との共同研究で行われています。日本医療研究開発機構(AMED)の「希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究：薬事承認を目指すシーズ探索研究(ステップ0)」の支援を受けました。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。



(Tamaki, Sci Rep 2018)

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。これらにより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。

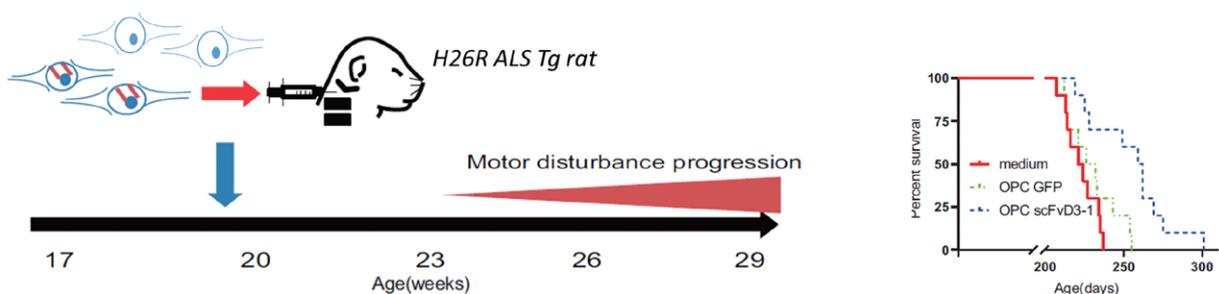


それだけ、安全性と有効性について人に近い疾患モデルで検証する、前臨床研究が重要となります。我々は、独自に開発した易凝集体形成型のTDP-43を細胞質に発現するトランスジェニックマウスの作出に成功し (Wada, Neurosci Res, 2023) と、ヒト家族性ALSの原因となる変異TDP-43のトランスジェニックカニクイザルの作出を進めています。これらにより開発した細胞内抗体をウイルスベクターとして治療に供するための前臨床研究に用いられるとともに、今後開発されるであろう様々な疾患修飾薬の前臨床モデルに用いられる可能性があります。

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、抗体を発現する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を標的とした抗体治療のカップリング治療に成功しました。

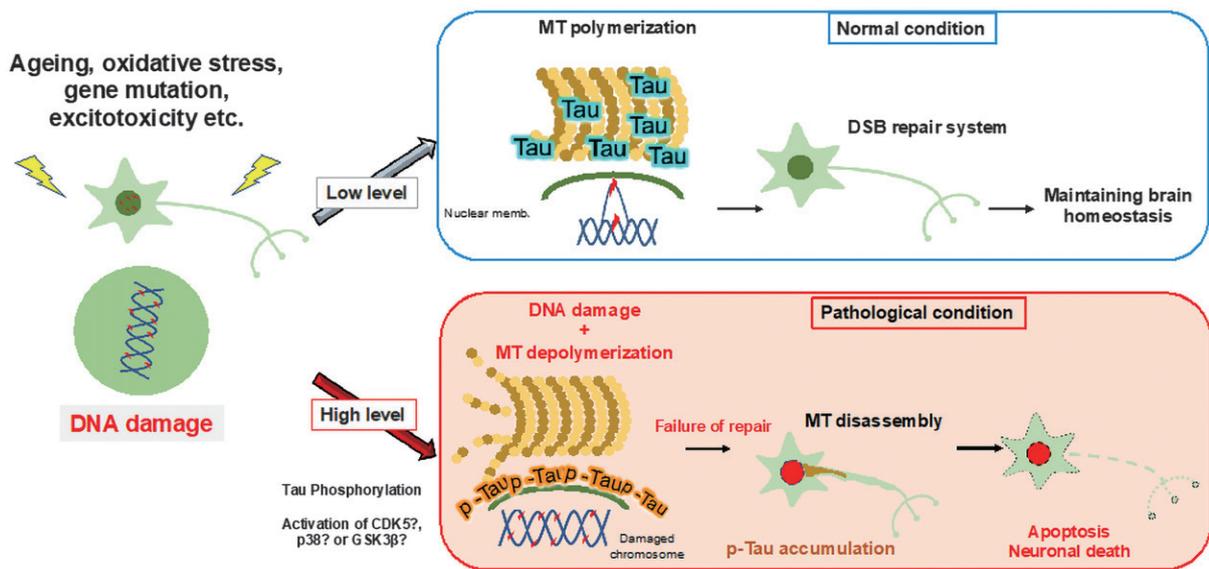
本研究は科学研究費補助金 基盤研究B「ALSに対する一本鎖治療抗体分泌型オリゴデンドロサイト前駆細胞移植治療法の開発」「セリカ基金」による助成を受け国際学術誌に発表し (Minamiyama, 2023, Mol Ther Method Clin Dev)、特許出願をしました。



(Minamiyama, Mol Ther Meth Clin Dev 2023)

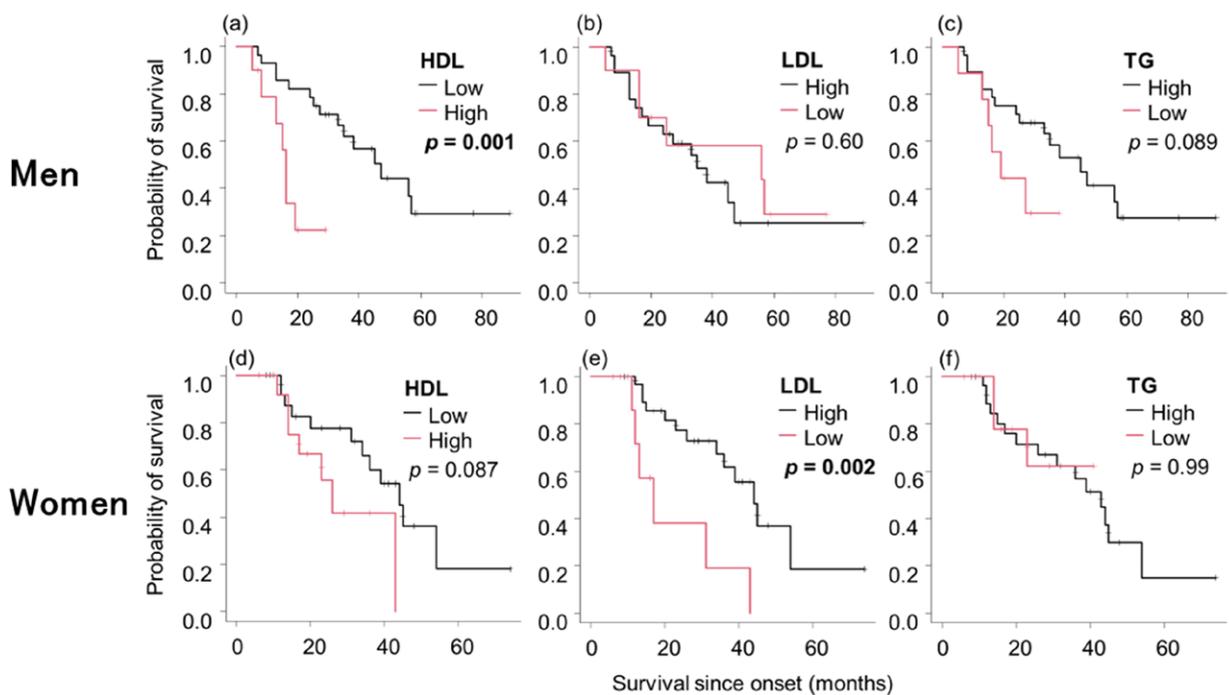
IV. アルツハイマー病やその他のタウオパチー病態におけるタウ蛋白質の新たな機能異常の探索研究

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。



V. ALSの予後を規定する生体因子の解明のための臨床研究と、先制治療時代を迎えたALSにおける、我が国の治験環境改善のためのオールジャパンによる体制整備。

ALSは発症後約4年前後で、致死性の呼吸不全を合併しますが、体重減少が目立つ症例ほど、進行が速いことが知られています。ALSにおける体重減少の背景には代謝亢進が関与することが疑われていますが、我々は、国内最大のALSセンターの一つである滋賀医大に入院したALS患者を解析した結果、進行とともに栄養依存性が糖質から脂質に移行するFuel switchが生じること (Nakamura R Sci Rep 2021)、ALSの予後不良因子としての血中脂質のプロフィールに性差があること (Nakamura R, Sci Rep 2022) を発見しました。



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



最近の論文実績(2025~2024年)

◀2025年▶

1. Iwata-Endo K, Sahashi K, Kawai K, Fujioka Y, Okada Y, Watanabe E, Iwade N, Ishibashi M, Mohammad M, Aldoghachi AF, Tuerde D, Fujiwara T, Hirai S, Okado H, Katsuno M, Watanabe H, Kanamitsu K, Neya M, Ishigaki S, Sobue G. Correcting Tau Isoform Ratios with a Long-Acting Antisense Oligonucleotide Alleviates 4R-Tauopathy Phenotypes. *Mol Ther Nucleic Acids*. 36(2): 102503, 2025. doi:10.1016/j.omtn.2025.102503
2. Zen R, Tsuji S, Maeda T, Urushitani M, Murakami T, Terashima T. Pro-inflammatory microglia-targeted peptide therapy ameliorates neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in mice. *Mol Ther*. 2025 Jul 2;33(7):3177-3194. PMID: 40057827. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.03.002
3. 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*, 2025 Feb 15;64(4) doi: 10.2169/internalmedicine.3741-24
4. Nguyen BN, Kitamura T, Kobashi S, Urushitani M, Terashima T. Bone Marrow-Derived Inducible Microglia-Like Cells Promote Recovery of Chronic Ischemic Stroke Through Modulating Neuroinflammation in Mice, *Biomedicines* 2025, doi.org/10.3390/biomedicines13061347
5. Sayuri Shima, Reiko Ohdake, Yasuaki Mizutani, Harutsugu Tatebe, Riki Koike, Atsushi Kasai, Epifanio Bagarinao, Kazuya Kawabata, Akihiro Ueda, Mizuki Ito, Junichi Hata, Shinsuke Ishigaki, Junichiro Yoshimoto, Hiroshi Toyama, Takahiko Tokuda, Akihiko Takashima, Hirohisa Watanabe. Virtual Reality Navigation for the Early Detection of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci*. 17:1571429. doi:10.3389/fnagi.2025.1571429
6. Hirayama T, Nagasawa J, Shibukawa M, Morioka H, Yokoyama T, Tsuda H, Bokuda K, Ogino M, Takao H, Morita M, Takahashi Y, Nakamura R, Atsuta N, Urushitani M, Yamanaka K, Izumi Y, Kano O. Survey research on the awareness and usage of accessibility features of information and communication technology devices among patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci*. 139, 111434. 2025. doi.org/10.1016/j.jocn.2025.111434
7. Zong C, Sato H, Schneider B, Shichino S, Ueha S, Wu B, Matsushima K, Okayama T, Ikeo K, Urushitani M, Ito H, Iwama S, Fergany A, Ichihara S, Ohsako S, Ichihara G. Acrylamide-induced noradrenergic axon degeneration is promoted via a non-cell autonomous mechanism, involving microglial Tnfaip2/TNF- α and oxidative stress pathways. *J Hazard Mater*, 2025 Sep 15;496:139125. doi: 10.1016/j.jhazmat.2025.139125. Epub 2025 Jul 3. PMID: 40664071
8. Naoto Nishimura, Takeshi Mizuguchi, Keisuke Hamada, Kotaro Yuge, Masamune Sakamoto, Naomi Tsuchida, Yuri Uchiyama, Atsushi Fujita, Eriko Koshimizu, Kazuharu Misawa, Satoko Miyatake, Yoriko Watanabe, Hitoshi Osaka, Koh-Ichiro Yoshiura, Kazuhiro Ogata, Naomichi Matsumoto. Hemizygous SMARCA1 variants cause X-linked intellectual disability. *J Hum Genet*. 2025 Jul;70(7):359-363. doi: 10.1038/s10038-025-01346-w. Epub 2025 May 2.
9. Naomi Tsuchida, Yuri Uchiyama, Kohei Hamanaka, Nobuhiko Okamoto, Ayataka Fujimoto, Hideo Enoki, Eriko Koshimizu, Atsushi Fujita, Kazuharu Misawa, Satoko Miyatake, Takeshi Mizuguchi, Naomichi Matsumoto. Mosaic deletions detected by genome sequencing in two families. *J Hum Genet*. 2025 Jun;70(6):307-312. doi: 10.1038/s10038-025-01336-y. Epub 2025 Apr 9.

10. Kazuhiro Iwama, Mitsuhiro Kato, Yuri Uchiyama, Masamune Sakamoto, Ryosuke Miyamoto, Yuishin Izumi, Kei Ohashi, Ayako Hattori, Noboru Yoshida, Yoshiteru Azuma, Akito Watanabe, Chizuru Ikeda, Yuko Shimizu-Motohashi, Shohei Kusabiraki, Eiji Nakagawa, Masayuki Sasaki, Kenji Sugai, Sachiko Ohori, Naomi Tsuchida, Kohei Hamanaka, Eriko Koshimizu, Atsushi Fujita, Mitsuko Nakashima, Satoko Miyatake, Toru Sengoku, Kazuhiro Ogata, Shinji Saitoh, Hiroto Saito, Shuichi Ito, Takeshi Mizuguchi, Naomichi Matsumoto. Clinical and genetic spectrum of patients with IRF2BPL syndrome. *J Hum Genet.* 2025 Apr;70(4):181-188. doi: 10.1038/s10038-025-01316-2. Epub 2025 Jan 22.
11. Atsushi Tsukamura, Hirotaka Ariyama, Natsuki Hayashi, Satoko Miyatake, Satoko Okado, Sara Sultana, Ichiro Terakado, Takefumi Yamamoto, Shoji Yamanaka, Satoshi Fujii, Haruka Hamanoue, Ryoko Asano, Taichi Mizushima, Naomichi Matsumoto, Yoshihiro Maruo, Masaki Mori. KNTC1 introduces segmental heterogeneity to mitochondria. *Dis Model Mech.* 2025 Mar 1;18(3):DMM052063. doi: 10.1242/dmm.052063. Epub 2025 Mar 4.
12. Atsushi Fujita, Yuta Suenaga, Eri Takeshita, Yuji Takahashi, Yuichi Suzuki, Sachiko Ohori, Naomi Tsuchida, Yuri Uchiyama, Eriko Koshimizu, Satoko Miyatake, Takeshi Mizuguchi, Naomichi Matsumoto. Triple mosaic variants of PURA in a patient with multiple congenital anomalies. *J Hum Genet.* 2025 Apr;70(4):227-230. doi: 10.1038/s10038-024-01315-9. Epub 2025 Jan 14.
13. Makito Hirano, Makoto Samukawa, Satoko Miyatake, Yuko Yamagishi, Chiharu Isono, Rino Yoshikawa, Kazumasa Saigoh, Atsushi Terayama, Yuji Higashimoto, Eriko Koshimizu, Takeshi Mizuguchi, Kanako Fujii, Yoshiyuki Mitsui, Naomichi Matsumoto, Yoshitaka Nagai. Non-coding repeat analyses in patients with Parkinson's disease. *Front. Neurol.*, 22 July 2025. Volume 16 - 2025. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1606305>

◀2024年▶

1. Hoshino T, Mukai A, Yamashita H, Misawa H, Urushitani M, Tashiro Y, Matsuzawa SI, Takahashi R. NDRG1 upregulation by ubiquitin proteasome system dysfunction aggravates neurodegeneration. *Mol Brain*, 17(1): 77, 2024, Oct 23. doi: 10.1186/s13041-024-01150-1
2. Zenika NMST, Kikuchi S, Uchimura Y, Yoshioka M, Morita S, Kobayashi T, Kinoshita Y, Furusho Y, Tamiaki H, Yanagisawa D, Udagawa J. Ethanolamine and vinyl-ether moieties in brain phospholipids modulate behavior in rats. *NeuroSci*, 5(4):509-522, 2024. doi: 10.3390/neurosci5040037
3. Ramli NZ, Yahaya MF, Fahami NAM, Hamezah HS, Bakar ZHA, Arrozi AP, Yanagisawa D, Tooyama I, Singh M, Damanhuri HA. Spatial learning and memory impairment at the post-follicular depletion state is associated with reduced hippocampal glucose uptake. *Experimental Gerontology*, 197:112607, 2024. doi: 10.1016/j.exger.2024.112607
4. Uchimura Y, Hino K, Hattori K, Kubo Y, Owada A, Kimura T, Sugawara L, Kume S, Bellier JP, Yanagisawa D, Shiino A, Nakayama T, Daigo Y, Mashimo T, Udagawa J. Knockout of the orphan membrane transporter Slc22a23 leads to a lean and hyperactive phenotype with a small hippocampal volume. *PLoS One*, 19(8): e0309461, 2024. doi: 10.1371/journal.pone.0309461
5. 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(4), 7906, 2024. doi: 10.3390/ijms25147906

6. 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*, 13(1), 2024. doi: 10.1111/ncn3.12838
7. 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. doi: 10.1038/s41598-024-65949-7
8. 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. Stress-impaired reward pathway promotes distinct feeding behavior patterns. *Front. Neurosci*. 18:1349366, 2024. doi: 10.3389/fnins.2024.1349366
9. 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* 13(1) , 2024. doi: 10.1161/JAHA.123.033134
10. 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*, 57(3), 2024. doi: 10.1267/ahc.24-0000
11. 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. doi: 10.1093/braincomms/fcad359
12. 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. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00848
13. Urushitani M, Nakamura R. Editorial; Hypermetabolism in ALS: Step Ahead Toward Global Consensus. *Neurology*, 102(5):e209179, 2024 doi:10.1212/WNL.0000000000209179
14. 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. doi: 10.1016/j.neures.2023.12.002.
15. 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. doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001946

研究経費(2025年)

各年度配分額 直接経費のみ

◀2025年度▶

A. 科学研究費(文部科学省・厚生労働省)

- (1) 科学研究費 基盤研究(B): 2025-2028 (石垣; 代表) タウisoform制御に基づくアルツハイマー病疾患修飾薬の開発
3,600,000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
2,000,000円
- (3) 科学研究費 基盤研究(B): 2023-2025 (宮武; 代表) ロングリードシーケンサーを駆使した神経筋疾患の統合的ゲノム解析と病態解明
3,500,000円
- (4) 科学研究費 基盤研究(C): 2024-2026 (西村; 代表 中野; 分担) 老化関連因子が脳A β 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): 2025-2027 (中野; 代表) 新規加齢性分子の発現変化に伴うアミロイド β 代謝制御機構の解明
1,300,000円
- (6) 科学研究費 基盤研究(C): 2025-2027 (柳沢; 代表) 認知症タウ病理の抑制を目的とした新規治療標的の創出
2,100,000円
- (7) 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
1,300,000円
- (8) 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
- (9) 科学研究費 若手研究: 2024-2026 (玉木; 代表) 孤発性ALSに対するウイルスベクター型細胞内抗体による治療法の開発研究と治療開発研究
1,300,000円
- (10) 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—
400,000円
- (11) 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
1,100,000円
- (12) 科学研究費 若手研究: 2025-2027 (引網; 代表) スクリーニングによるTDP-43異所性局在の機序解明と治療開発研究
700,000円
- (13) 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
500,000円
- (14) 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
700,000円
- (15) 科学研究費 基盤研究(B): 2024-2028 (漆谷; 分担) 脳卒中機能予後の機械学習予測モデルと新規因子: 悉皆登録からDPC活用への提言
100,000円
- (16) 科学研究費 基盤研究(B): 2024-2026 (漆谷; 分担) ALS原因タンパク質TDP-43のN末断片の病理学的意義と診断応用に関わる研究
50,000円
- (17) 科学研究費 基盤研究(C): 2023-2026 (漆谷; 分担) ALSの非運動性生活障害の解明と看護支援方略の構築
100,000円
- (18) 科学研究費 基盤研究(C): 2024-2026 (寺島; 代表) 筋萎縮性側索硬化症における疾患関連non-coding RNA探索と標的化輸送による治療法開発
1,100,000円

- (19) 科学研究費 基盤研究(C)：2024-2026（漆谷；分担）筋萎縮性側索硬化症における疾患関連non-coding RNA探索と標的化輸送による治療法開発 50,000円
- (20) 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 50,000円
- (21) 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究:2023-2025（山川；分担）スモンに関する調査研究 500,000円

B. AMED・その他の公的資金

- (1) AMED 脳神経科学統合プログラム 2025-2027年（石垣；代表、漆谷；分担）「TDP-43の相分離を標的とする長期作用型核酸医薬によるALS/FTLD治療法の開発」 8,000,000円（2025年度）
- (2) 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
2025年（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」(A190) 4,706,369円（2025年度）
- (3) AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業「精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト」2024-2025（石垣；代表）「FUSのLLPSを制御することによる病態改善機序の検証」 3,620,000円（2025年度）
- (4) 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B
2025-2027年（石垣；代表）「タウアイソフォーム比率を修正する持続性に優れた核酸医薬を用いた進行性核上性麻痺の治療薬開発」(B71) 41,538,462円（2025年度）
- (5) 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）（継続） 150,000円（2025年度）
- (6) AMED 難治性疾患等実用化研究事業 難治性疾患実用化研究事業 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（漆谷；分担）（継続） 800,000円（2025年度）
- (7) AMED 近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーに対する遺伝子治療開発に向けた非臨床試験（漆谷；分担）（継続） 1,000,000円（2025年度）
- (8) JST 大学発新産業創出基金事業スタートアップ創出プログラム KSAC-GAPファンド PSFプログラム ステップ1
2025年（柳沢；代表）「アルツハイマー病のMRI画像診断薬の開発」 10,000,000円（2025年度）

神経難病研究センターの最近の活動(2025年—2024年)

2025年 8月

基礎研究ユニットの旧：分子神経病理学部門を神経遺伝学部門に改称いたしました。

2025年 7月

基礎研究ユニットに宮武聡子教授が着任しました。

2025年 6月

[共催] 脳神経内科学講座とMNRCセミナーを開催いたしました。

“新世代に入った治せる脳神経内科”

演者：独立行政法人国立病院機構宇多野病院 臨床研究部 医長(免疫研究室長) 田原 将行 先生

2025年 6月

MNRCセミナーを開催いたしました。

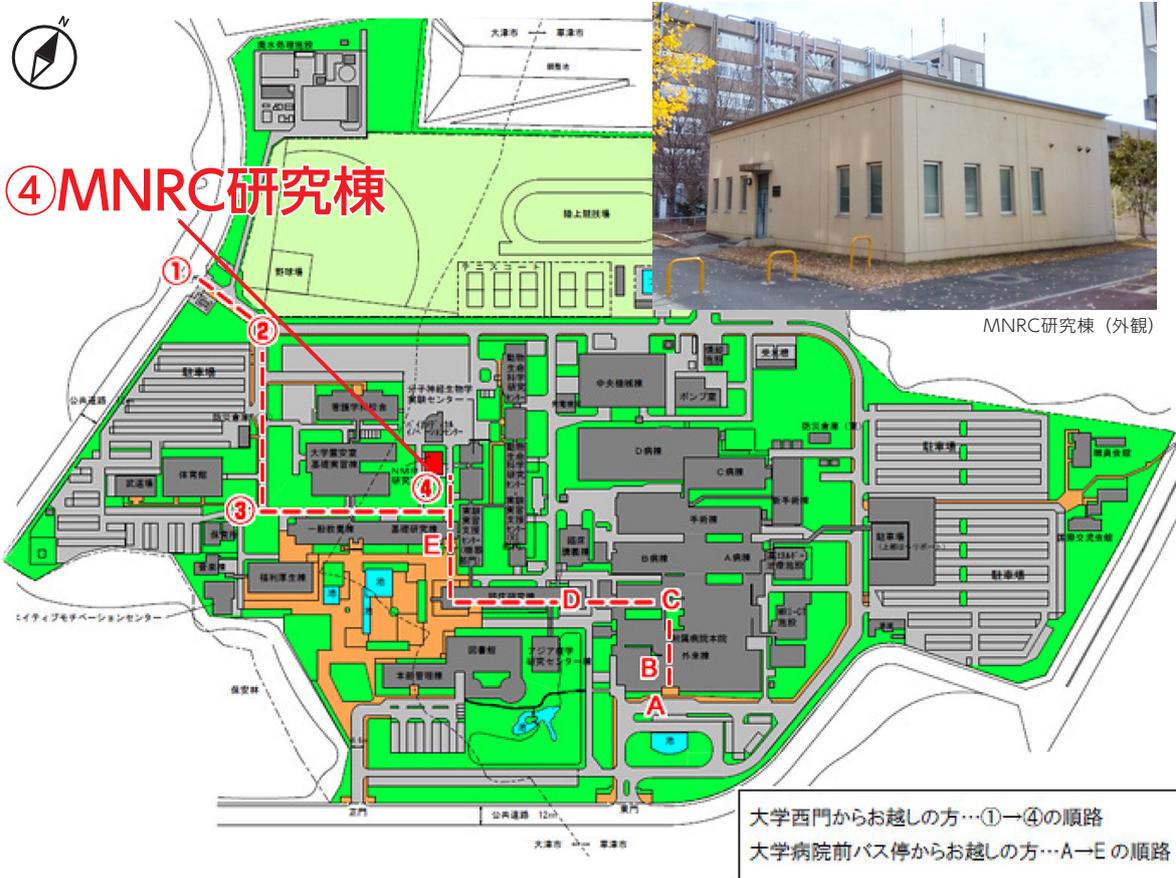
“患者レジストリを基盤としたALS克服のための研究戦略”

演者：愛知医科大学 内科学講座(神経内科) 熱田 直樹 教授



2024年 9月

旧NMR実験棟を新たにMNRC研究棟として供用開始しました。



2024年8月

「タウ研究会」を2日間にわたり本学リップルテラスにおいて開催しました。

タウ研究会 2024年



2024年8月

マレーシア・ブラジルからの短期研修生に見学や研究実験を体験していただきました。

2024年7月

基礎研究ユニットの中野将希助教が「NEURO2024」でNeuroscience Research (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

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 Ankhbayar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。



**最終
記念講義**

**西村
正樹
教授**

演題
「アルツハイマー病
の分子病態解析を
顧みて」

■ 日時: 令和6年2月27日(火)
10:00~11:20

■ 場所: 臨床講義室3
(臨床講義棟 2階)

※2024年3月31日付けで定年退職を届出されます
後継者として、本講義室を継承される
西村 正樹 教授の最終講義です。

50 臨床講義室3階(2階)

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

神経難病研究センター 構成員

2025年8月1日現在

部 門	氏 名	内線番号	職 階
神経診断治療学部門	石垣 診祐	2330	センター長・教授
脳神経内科学部門	漆谷 真	2928	教授・医学部医学科長
神経遺伝学部門	宮武 聡子	2328	教授
神経診断治療学部門	柳沢 大治郎	2335	准教授
脳神経内科学部門	北村 彰浩	2160	特任准教授
神経遺伝学部門	中野 将希	2402	助教
神経診断治療学部門	渡邊 直希	2903	助教
神経診断治療学部門	藤岡 祐介	2331	助教
神経診断治療学部門	金 侑璃	2331	特任助教
神経診断治療学部門	MONIRUZZAMAN Mohammad	2331	特任助教
脳神経内科学部門	浅田 めぐみ	2903	特任助教
脳神経内科学部門	市川 市子	2160	事務補佐員（秘書）
脳神経内科学部門	羽野 加菜子	2160	事務補佐員（秘書）
神経遺伝学部門	宇野 佳子	2402	事務補佐員
神経診断治療学部門	牛尾 明代	2331	技術補佐員
神経診断治療学部門	佐々木 美菜	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/>

