



# MOLECULAR NEUROSCIENCE

## RESEARCH CENTER

### ANNUAL REPORT

2011



滋賀医科大学 分子神経科学研究センター

2011年報

## 卷頭言 (Preface)

分子神経科学研究センターは、平成21年4月に改組され、神経難病研究推進機構・分子神経科学研究センターとして、「神経難病研究を全面に打ち出し、かつサルを用いた研究など滋賀医大の特色を生かした組織」として新たにスタートして3年目を迎えました。本年6月1日には、センター運営委員会、教授会、教育研究評議会での審議の結果、再生医療学分野を認知症研究分野に改変しました。現在、募集中の教授に認知症研究分野を担当して頂く予定です。

神経難病研究については、平成22年4月1日からは、文部科学省の支援を受けて、「MR医学総合研究センター」、「動物生命科学研究センター」と共同で3年間の統合的分子イメージングプロジェクトを推進しています。滋賀医大発のアルツハイマー病MR画像診断薬Shiga-Yの開発（神経難病診断学分野）やアルツハイマー病の病態研究（神経難病病因学分野）やALSの免疫療法の基礎研究（神経難病治療学分野）など、着実な研究成果をあげ、神経難病病因学分野の成果の一部は、日経新聞や日本産業新聞で報道されました。平成22年11月には、本学と独立行政法人医薬基盤研究所、国立精神・神経医療研究センターの3者間で、アルツハイマー病モデルザルに関する共同研究契約が締結され、モデルザル開発分野を中心に共同研究がスタートしました。

こうした研究の進展に伴い、平成23年度は新規4件の科学研究費補助金（代表のみ）を獲得しました。現在、継続分とあわせて計7件の研究が、センター教員を代表者として実施されています。加えて、柳沢大治郎研究員が日本学術振興会研究員（PD）に採用され、Essam Mohamed Abdelalim博士も日本学術振興会外国人特別研究員として、研究を実施しています。

高齢化を迎える日本では、認知症をはじめとする神経難病患者数が、増加の一途をたどっています。分子神経科学研究センターは、学内の組織や、国内外の研究組織とも協力して、神経難病の解決に向けて研究を推進していきます。今後とも、皆様のご支援のほどをどうぞよろしくお願い申し上げます。

It is our pleasure to present our annual report for 2011. The Molecular Neuroscience Research Center was founded in 1989 as the Molecular Neurobiology Research Center. In 2009, the center was renewed as the Research Promotion Organization for Intractable Neurological Disease - Molecular Neuroscience Research Center (MNRC).

The overall aim of the MNRC is to understand the molecular basis of neural functions and pathological processes of neurological diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. On the basis of our findings thus far, we have developed diagnostic agents and methods for neurological disorders. We also collaborate with the Biomedical MR Center and Center for Animal Life Science at Shiga University of Medical Science and with other laboratories outside Japan. The Research Promotion Organization for Intractable Neurological Disease was founded specifically to enhance and extend our collaborative research.

We hope that this annual report illustrates a pathway for MNRC research as we move forward and also as a seed to develop productive international collaborations into the future.

平成23年7月1日 (July 1, 2011)

分子神経科学研究センター・センター長 遠山育夫  
Ikuo Tooyama, Director, Professor



## 理念

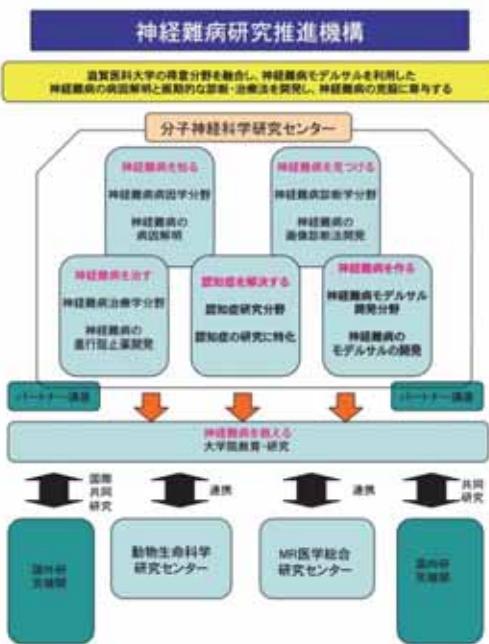
神経難病研究推進機構・分子神経科学研究センター（Research Promotion Organization for Intractable Neurological Disease Molecular Neuroscience Research Center, 略称 MNRC）は、その前身である分子神経生物学研究センター（1989年 -1999年）、分子神経科学研究センター（1999年- 2009年）を引き継ぎ、再編と拡充を行い2009年4月1日に設立された。このセンターの目的は、先端技術を用い国際共同研究を推進し、身体の神経統御機構とその病理機序を解明することにより、神経難病の克服等に資することである。

## 沿革

1989年 6月 28日	滋賀医科大学に分子神経生物学研究センター設立 神経形態学部門（木村宏教授、遠山育夫助手）開設
1991年 1月 1日	神経化学部門（花井一光助教授、楊助手）開設
1992年 6月 28日	分子神経生物学研究センター竣工
1993年 4月 1日	生体機能学部門（犬伏俊郎教授、森川茂廣助教授）開設
1999年 4月 1日	分子神経科学研究センター設立（分子神経生物学研究センターの改組） 5研究部門開設
2004年 4月 1日	代謝情報制御部門がMR医学総合研究センターとして分離独立し4部門化
2009年 4月 1日	神経難病推進機構・分子神経科学研究センター5研究分野として改組 センター長 木村 宏教授
2010年 4月 1日	センター長 遠山育夫教授
2011年 6月 1日	神経難病再生学分野を認知症研究分野に改変

## 組織

分子神経科学研究センターは、神経難病病因学分野（**神経難病を知る**）、神経難病診断学分野（**神経難病を見つける**）、神経難病治療学分野（**神経難病を治す**）、神経難病モデルサル開発分野（**神経難病を作る**）の4分野に認知症研究分野（**認知症を解決する**）を加えた5分野から構成されている。この5分野は研究のみならず、大学院教育（**神経難病を教える**）を積極的に担っている。さらに、動物生命科学研究センター、MR医学総合研究センターなどの学内組織や国内外の組織と共同で神経難病研究を推進する目的で、神経難病研究推進機構を設置している。



## Organization

The MNRC has five research units: Neurology, Neuropathology and Diagnostics, Neurobiology and Therapeutics, Animal Models of Neurological Disorders and Dementia Research.

### Neurology Unit

Staff: Masaki Nishimura, Associate Professor  
Hiroshi Hasegawa, Visiting Assistant Professor

Purpose: Clarification of the molecular pathogenesis and development of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease.

### Unit for Neuropathology and Diagnostics

Staff: Ikuo Tooyama, Professor  
Hiroyasu Taguchi, Special Contract Professor  
Jean-Pierre Bellier, Assistant Professor  
Satoshi Makino, Special Contract Assistant Professor

Purpose: Molecular morphological studies of neurological disorders to clarify higher brain functions and their disorders as well as develop novel diagnostic methods.

### Unit for Neurobiology and Therapeutics

Staff: Makoto Urushitani, Associate Professor  
Ryo Kitahara, Visiting Lecturer (Ritsumeikan University)

Purpose: Development of novel therapies for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using animal models of disease and molecular biology techniques.

### Unit for Animal Models of Neurological Disorders

Staff: Ryosuke Takahashi, Visiting Professor (Kyoto University)  
Akinori Matsuo, Senior Assistant Professor

Purpose: Production of appropriate animal models providing precise information about neurological disorders such as Alzheimer's disease.

### Unit for Dementia Research

A new professor is now in selection.



准教授 西村 正樹  
Masaki Nishimura, Associate Professor  
mnishimu@belle.shiga-med.ac.jp



客員助教 長谷川 浩史  
Visiting Assistant Professor  
hhasega@belle.shiga-med.ac.jp

劉 磊	大学院生
笠見 卓哉	学部学生
多賀谷 允	学部学生

## 研究内容

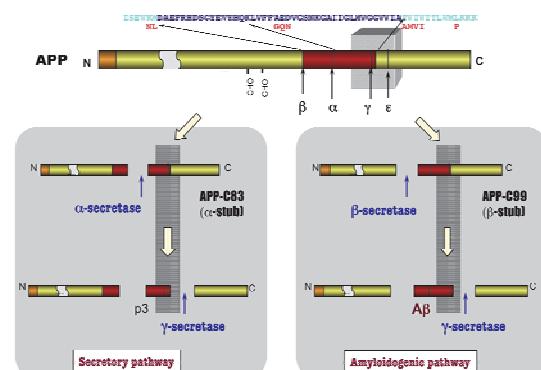
### アルツハイマー病分子病態に関する研究プロジェクト

アミロイド $\beta$ ペプチド(A $\beta$ )の脳内過剰蓄積がアルツハイマー病の根幹となる分子病態と考えられている。すなわち、アルツハイマー病においては過剰な脳内A $\beta$ がオリゴマーを形成し、神経機能を障害し神経変性をきたすことにより、高度の認知症を呈するに到るとされる。A $\beta$ は前駆体タンパク質であるAPPの段階的切断によって生成される。まず、APPの細胞外ドメインが $\beta$ セクレターゼによって切り離され、残ったカルボキシル末端断片(C99)の膜貫通領域が $\gamma$ セクレターゼによって分解されてA $\beta$ と細胞内ドメイン(AICD)断片が生成される(右図)。 $\gamma$ セクレターゼの切断点の差により、A $\beta$ には複数の分子種が含まれる。このうち、A $\beta$ 40とA $\beta$ 42がほぼ10:1の比で生成されるが、このうちA $\beta$ 42が高い凝集性とともに強い病原性を示すとされている。

#### (I) 細胞内 $\gamma$ セクレターゼ活性の制御メカニズムの解明

$\gamma$ セクレターゼはpresenilin (PS), nicastrin (NCT), APH-1, PEN-2から成る膜貫通型高分子量複合体である。プロテアーゼ活性部位はpresenilin (PS1 and PS2)にあるが、他の構成タンパク質も活性発現には欠かせないことが知られる。 $\gamma$ セクレターゼ活性の人為的なコントロールはAD治療に有望と目されるものの、NotchをはじめとするAPP以外の多くの基質の切断は細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たすことから、過度な活性阻害は重篤な副作用につながることが危惧される。一方、細胞のもつ $\gamma$ セクレターゼ活性制御メカニズムについては充分には明らかでない。我々は、このメカニズムを明らかにすることから、新たな治療ストラテジーを開拓することを目的に研究を進めている。まず、細胞のA $\beta$ 分泌を抑制するタンパク質の検索を目的に、 $\gamma$ セクレターゼ複合体と相互作用する分子のスクリーニングを試みている。

Proteolytic pathways of  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP)





Masaki Nishimura  
Associate Professor  
mnishimu@belle.shiga-med.ac.jp



Hiroshi Hasegawa,  
Visiting Assistant Professor  
hhasgawa@belle.shiga-med.ac.jp

Lei Liu	Graduate Student
Takuya Kasami	Undergraduate Student
Makoto Tagaya	Undergraduate Student

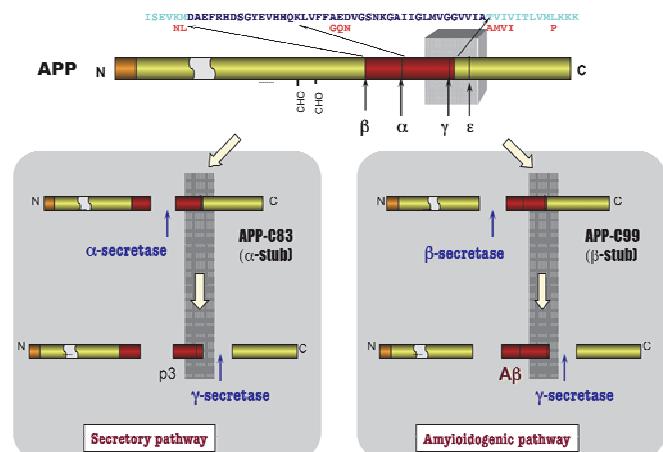
### Research projects on the pathomechanism of Alzheimer disease (AD)

Excessive accumulation of  $\beta$ -amyloid peptide ( $A\beta$ ) in the brain is the accepted cause of AD. Excessive  $A\beta$  peptides oligomerize to cause neuronal dysfunction and degeneration in the brains of AD patients, resulting in the manifestation of severe dementia.  $A\beta$  is generated by sequential proteolysis of the amyloid precursor protein (APP). The ectodomain of APP is cleaved by  $\beta$ -secretase, and the transmembrane domain of the resulting C-terminal fragment (C99) is processed by  $\gamma$ -secretase to generate  $A\beta$  (Figure). The  $\gamma$ -secretase cleavage at multiple sites yields several different  $A\beta$  species including two predominant forms,  $A\beta$ 40 and  $A\beta$ 42.  $A\beta$ 42 is more prone to aggregation and is pathogenic.

#### (1) Molecular mechanism underlying regulation of cellular $\gamma$ -secretase activity

$\gamma$ -Secretase is a membrane-embedded, multimeric protein complex composed of four membrane proteins: presenilin (PS), nicastrin (NCT), APH-1, and PEN-2. Presenilins (PS1 and PS2) have a catalytic center, although three other components are required for activity. Control of  $\gamma$ -secretase activity is considered a promising therapeutic strategy for AD. However, inhibition of  $\gamma$ -secretase activity has serious adverse effects in mammals, because  $\gamma$ -secretase plays a critical role in regulated intramembrane proteolysis of many type I membrane proteins including Notch receptors, whose proteolyzed cytoplasmic domains mediate pivotal signal transduction *in vivo*. The mechanism of intrinsic  $\gamma$ -secretase regulation remains to be elucidated, although some candidate regulatory proteins have recently been reported. In a screen for proteins that interact with the  $\gamma$ -secretase complex, we identified several proteins that could potentially reduce  $A\beta$  secretion.

#### Proteolytic pathways of $\beta$ -amyloid precursor protein (APP)



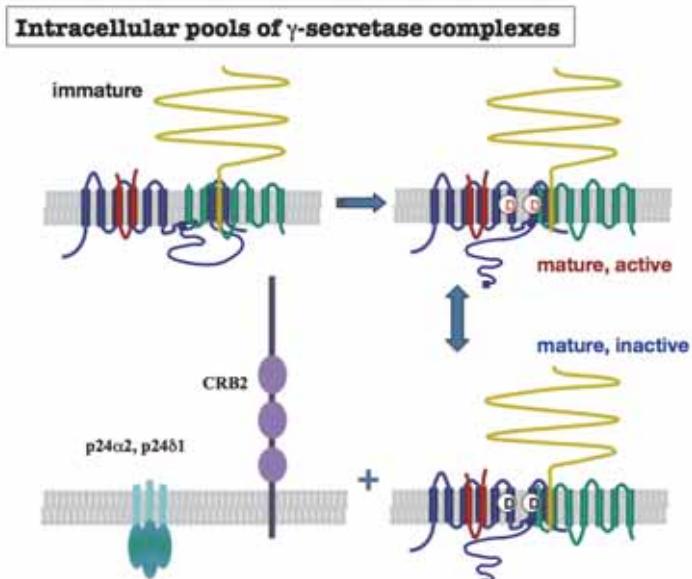
## 《CRB2》

ショウジョウバエのCrumbs分子はNotchの $\gamma$ セクレターゼ切断を阻害しNotchシグナルを抑制するとの報告されていた。我々はCrumbsのヒト相同分子のうち脳での発現レベルが高いCRB2に注目し、その $\gamma$ セクレターゼ活性阻害について検討した。HEK293細胞でのCRB2の強制発現によりAPPのC末端断片からのA $\beta$ とAICD産生は阻害された。一方、SH-SY5YのCRB2発現をsiRNAでノックダウンするとA $\beta$ とAICD産生は増加した。この増加は無細胞反応系でも認められた。CRB2はI型膜タンパク質ながら $\gamma$ セクレターゼの基質にはならず、免疫共沈から $\gamma$ セクレターゼ複合体と結合することが示された。CRB2の膜貫通ドメインはA $\beta$ 産生阻害と $\gamma$ セクレターゼ複合体結合に不可欠であることが判明し、さらに細胞内ドメインも補助的な役割を果たすことが示唆された。CRB2とともにPS1ないしAPH-1を共発現させるとA $\beta$ 産生阻害はみられなくなったが、これは共発現がCRB2の $\gamma$ セクレターゼ複合体結合を妨害するためと推測された。これらの結果は、CRB2が細胞内在性 $\gamma$ セクレターゼ活性阻害タンパク質であることを示している。

## 《p24 $\alpha_2$ 》

p24カーボンタンパク質ファミリーに属すp24 $\delta_1$  (TMP21) が $\gamma$ セクレターゼの構成タンパク質であり活性を負に制御することが報告されている。p24ファミリーはp24 $\alpha$ , p24 $\beta$ , p24 $\delta$  および p24 $\gamma$  のサブファミリーに分類される。p24 $\delta_1$ に対しp24 $\beta_1$ は $\gamma$ セクレターゼ活性に関与しないとされる。我々はp24 $\alpha_2$ , p24 $\gamma_3$ ないし p24 $\gamma_4$ について検討した。p24 $\alpha_2$ のノックダウンは培養細胞および無細胞反応系においてA $\beta$ 分泌を増加させたが、AICD産生は変化させなかった。逆に過剰発現はA $\beta$ 分泌を減少させた。p24 $\alpha_2$ は $\gamma$ セクレターゼ複合体と結合することも確認された。それに対して、p24 $\gamma_3$ と p24 $\gamma_4$ の発現変化はA $\beta$ 分泌に影響しなかった。p24 $\alpha_2$ とp24 $\delta_1$ は細胞内領域に小胞体(ER)局在シグナルであるLys-Lys-X-Xモチーフをもつ。このモチーフへの変異導入は $\gamma$ セクレターゼ阻害活性を喪失させた。また、p24 $\alpha_2$ とp24 $\delta_1$ の同時ノックダウンあるいは高発現は相加的効果を示さなかった。以上の結果は、Lys-Lys-X-Xモチーフをもつp24 $\alpha_2$ とp24 $\delta_1$ は共同して $\gamma$ セクレターゼ複合体に作用し、その活性を阻害することを示唆している。

CRB2やp24 $\alpha_2$ はともに $\gamma$ セクレターゼ複合体に作用し、活性を負に制御している。細胞に発現しているpresenilin複合体のうち $\gamma$ セクレターゼ活性に寄与するのは約1/7と推測されていることから、これら活性阻害タンパク質は不活性型複合体の形成に関与しているのかも知れない。しかし、p24 $\alpha_2$ は $\gamma$ 切断を阻害するのに対し $\epsilon$ 切断は阻害しないなど、CRB2とは異なる特徴も有している。 $\gamma$ セクレターゼ活性制御のメカニズムをさらに明らかにする必要がある。



## (II) 脳老化によるアルツハイマー病脆弱性の分子基盤の解明

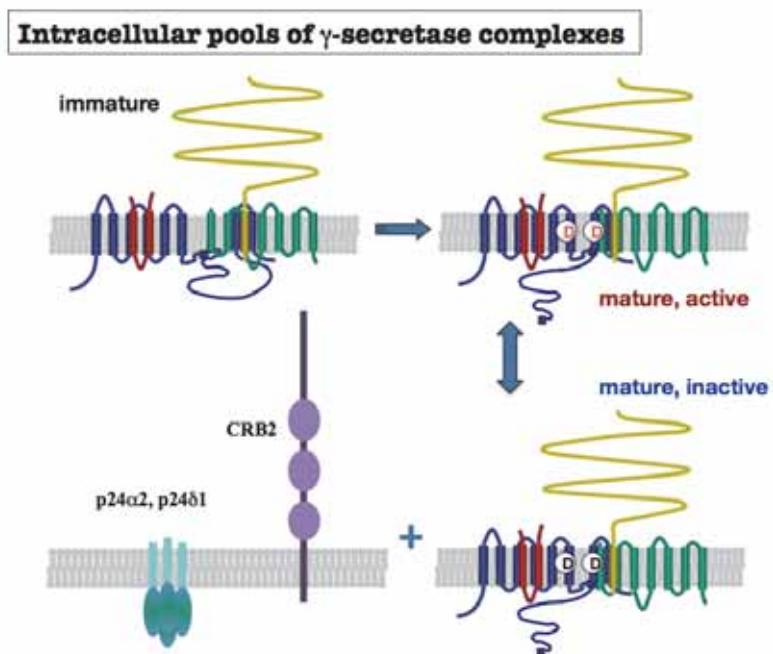
最近の報告から、遺伝子変異による家族性病型に加え、孤発性晩発性アルツハイマー病の症例でもA $\beta$ 42産生比が増加する方向に $\gamma$ セクレターゼの切断部位特異性が変位している可能性が指摘されてきた。一方、加齢がアルツハイマー病の危険因子であることはよく知られ、マウス脳においてA $\beta$ 42/A $\beta$ 40比は加齢とともに増加することが示された。従って、ヒトにおいても加齢とともにA $\beta$ 42/A $\beta$ 40産生比の増加することが、高齢者での高い発病率に対応する分子基盤である可能性が考えられる。近年の老化研究の進歩はめざましく、老化を制御するシグナルや分子が複数同定してきたことから、これらと $\gamma$ セクレターゼ活性との関連の検討が可能になってきた。この課題による成果が得られれば、本症の分子病態のさらなる理解と予防治療法開発への知見を提供することができる。

## <CRB2>

Drosophila Crumbs attenuates Notch signaling by inhibiting  $\gamma$ -secretase cleavage at the wing margins. We re-examined  $\gamma$ -secretase inhibition by human CRB2, which is the most abundant Crumbs ortholog in human brain. Transfected CRB2 inhibited proteolytic production of A $\beta$  and APP intracellular domains from APP C-terminal fragments. Conversely, knockdown of endogenous CRB2 increased  $\gamma$ -secretase cleavage products in SH-SY5Y cells. CRB2 inhibition of  $\gamma$ -cleavage was also detected in cell-free assays. CRB2 interacted with the  $\gamma$ -secretase complex, but was not a competitive substrate for  $\gamma$ -cleavage. The transmembrane domain of CRB2 was indispensable for inhibiting A $\beta$  generation, and mediated CRB2 binding with the  $\gamma$ -secretase complex. In addition, the cytoplasmic domain of CRB2 seemed to play a supportive role in  $\gamma$ -secretase inhibition. Co-overexpression of presenilin-1 or APH-1 abrogated  $\gamma$ -secretase inhibition probably by preventing the incorporation of CRB2 into the  $\gamma$ -secretase complex. Our results suggest that CRB2 functions as an inhibitory binding protein involved in forming a mature but inactive pool of the  $\gamma$ -secretase complex.

## <p24 $\alpha_2$ >

A member of the p24 cargo protein family, named p24 $\delta_1$  or TMP21, was identified as an activity-modulating component of the  $\gamma$ -secretase complex. The p24 family proteins are divided into four subfamilies (p24 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  and  $\gamma$ ). In contrast to p24 $\delta_1$ , p24 $\beta_1$  has reportedly no effect on  $\gamma$ -cleavage. We investigated whether p24 $\alpha_2$ , p24 $\gamma_3$ , or p24 $\gamma_4$  modulates APP processing. Knockdown of cellular p24 $\alpha_2$  induced a significant increase in A $\beta$  generation, but not in AICD production in cell-based and cell-free assays, whereas p24 $\alpha_2$  overexpression suppressed A $\beta$  secretion. By contrast, A $\beta$  secretion was not altered by p24 $\gamma_3$  or p24 $\gamma_4$  knockdown. Endogenous p24 $\alpha_2$  co-immunoprecipitated with core components of the  $\gamma$ -secretase complex. Mutational disruption of the conserved diliysine ER-retrieval motifs of p24 $\alpha_2$  and p24 $\delta_1$  perturbed inhibition of  $\gamma$ -cleavage. Simultaneous knockdown, or overexpression, of both p24 $\alpha_2$  and p24 $\delta_1$  had no additive or synergistic effect on A $\beta$  generation. Our findings suggest that diliysine ER-retrieval signal-containing p24 proteins, p24 $\alpha_2$  and p24 $\delta_1$ , bind with  $\gamma$ -secretase complexes and collaborate in attenuating  $\gamma$ -cleavage of APP.



## (2) Molecular basis of high incidence of Alzheimer disease with increasing age: analysis of functional and molecular modification of the $\gamma$ -secretase complex in aged brains

Recent reports suggested that  $\gamma$ -secretase activity is modulated to preferentially generate A $\beta$ 42 in brains of patients with late-onset sporadic AD. On the other hand, it is well known that aging is a major risk factor for AD, and the A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio in mouse brain increases in an age-dependent manner. Hence, it is possible that the increasing vulnerability of the aged to AD reflects an increase in A $\beta$ 42 generation with aging. Recent advances in aging research implicated several signaling pathways and components in animal aging and cellular senescence. We are therefore investigating aging-associated modification of the  $\gamma$ -secretase complex. This study could shed light on an important aspect of AD pathogenesis, and lead to future study on development of small-molecule agents to inhibit or reverse pathological modifications of the  $\gamma$ -secretase complex.

## 神経難病診断学分野 (Unit for Neuropathology and Diagnostics)



教授

遠山 育夫  
Ikuo Tooyama  
Professor

kinchan@belle.shiga-med.ac.jp

特任教授

田口 弘康  
Hiroyasu Taguchi  
Special Contract  
Professor  
taguti@belle.shiga-med.ac.jp

助教

ベリエ ジャン・ピエール  
Bellier, Jean-Pierre  
Assistant Professor  
bellier@belle.shiga-med.ac.jp

特任助教

牧野 悟士  
Satoshi Makino,  
Special Contract  
Assistant Professor  
smakino@belle.shiga-med.ac.jp

和田 健之介  
高田 達之  
小西 吉裕  
赤津 裕康  
白井 伸明  
平尾 浩一  
斎藤 敦志  
佐藤 晴久  
福原 崇臣  
森 一芳  
高下 雅弘  
南條 俊文  
柳沢 大治郎

Essam Mohamed Abdelalim  
増田 千明  
竹内 成子  
Vigers, Piers  
亀島 直子  
Bisem, Naomi  
楊 宏寛  
楊 銘春

客員教授 (長浜バイオ大学教授)  
客員教授 (立命館大学教授)  
客員准教授 (国立病院機構鳥取医療センター部長)  
客員准教授 (福祉村病院長寿医療センター副所長)  
客員講師 (滋賀県工業技術総合センター主任主査)  
客員助教 (滋賀県工業技術総合センター主査)  
客員助教 (京都府立与謝の海病院)  
客員助手 (洛和会丸太町病院)  
客員助教 (パナソニック ヘルスケア株式会社)  
客員助手 (パナソニック ヘルスケア株式会社)  
客員助手 (パナソニック ヘルスケア株式会社)  
客員助手 (パナソニック ヘルスケア株式会社)  
日本学術振興会特別研究員 (PD)  
日本学術振興会外国人特別研究員  
大学院生  
大学院生  
大学院生  
大学院生  
大学院生  
留学生 (SUMSプラン留学生、ハルビン医科大学修士課程)  
留学生 (私費留学生、ハルビン医科大学修士課程)

### 研究内容

アルツハイマー病の病態解明の基礎研究成果を基盤として、アルツハイマー病の体外診断法、画像（とくにMR）診断法の開発などをMR医学総合研究センターや動物生命科学研究センターと共同で推進しています。

## Unit for Neuropathology and Diagnostics



Ikuo Tooyama  
Professor  
[kinchan@belle.shiga-med.ac.jp](mailto:kinchan@belle.shiga-med.ac.jp)



Hiroyasu Taguchi  
Special Contract  
Professor  
[taguti@belle.shiga-med.ac.jp](mailto:taguti@belle.shiga-med.ac.jp)



Jean-Pierre Bellier  
Assistant Professor  
[bellier@belle.shiga-med.ac.jp](mailto:bellier@belle.shiga-med.ac.jp)



Satoshi Makino  
Special Contract  
Assistant Professor  
[smakino@belle.shiga-med.ac.jp](mailto:smakino@belle.shiga-med.ac.jp)

Ken-nosuke Wada  
Tatuyuki Takada  
Yoshihiro Konishi  
Yasuhiro Akatsu  
Nobuaki Shirai  
Koichi Hirao  
Atsushi Saito  
Haruhisa Sato  
Takaomi Fukuhara  
Kazuyoshi Mori  
Masahiro Koge  
Toshifumi Nanjoh  
Daijiro Yanagisawa  
Essam Mohamed Abdelalim  
Chiaki Masuda  
Shigeko Takeuchi  
Piers Vigers  
Naoko Kameshima  
Naomi Bisem  
Houguan Yang  
Mingchun Yang

Visiting Professor (Nagahama Institute of Bio-science and Technology)  
Visiting Professor (Ritsumeikan University)  
Visiting Associate Professor (Tottori Medical Center)  
Visiting Associate Professor (Choju Medical Institute, Fukushima Hospital)  
Visiting Lecturer (Industrial Research Center of Shiga Prefecture)  
Visiting Assistant Professor (Industrial Research Center of Shiga Prefecture)  
Visiting Assistant Professor (Yosanoumi Hospital)  
Visiting Lecturer (RAKUWAKAI Health Care System)  
Visiting Assistant Professor (Panasonic Healthcare Co., Ltd.)  
Visiting Lecturer (Panasonic Healthcare Co., Ltd.)  
Visiting Lecturer (Panasonic Healthcare Co., Ltd.)  
Visiting Lecturer (Panasonic Healthcare Co., Ltd.)  
Research Fellow of JSPS (PD)  
Visiting Foreign Research Fellow of JSPS  
Graduate Student  
Graduate Student  
Graduate Student  
Graduate Student  
Graduate Student  
Graduate Student (Monbukagakusho Scholarship Student)  
Graduate Student (Foreign Student supported by SUMS)  
Graduate Student (Foreign Student)

The aim of this laboratory is to understand the molecular basis of neural functions and pathological processes of neurological diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. Based on our findings, we aim to develop diagnostic agents and methods for neurological disorders. To increase our productivity, we collaborate with other units in MNRC, the Biomedical MR Center, and the Center for Animal Life Science.

## 研究トピックス

### 1. アルツハイマー病の画像診断法の開発研究（JST育成研究、統合的分子イメージングプロジェクトほか）

現在日本には約200万人の認知症患者が存在し、その約半数がアルツハイマー病とされている。しかし、いまだに有効な診断方法がない。そこで我々は、フッ素MR画像法という最先端の技術を駆使し、アルツハイマー病MR画像診断薬の開発研究を行っている。これまでに、230種類以上の化合物をスクリーニングし、有望な新規化合物34個を特許出願した。なかでも、Shiga-Y5は先行薬の10倍以上の強いフッ素NMR信号を出し、アルツハイマー病モデルマウスで老人斑の画像化に成功した。細菌を用いた復帰突然変異試験やラットやマウスを用いた安全性試験の結果、Shiga-Y5の安全性は高く変異原性もないと考えられた。加えて、Shiga-Y系化合物は、アルツハイマー病の原因物質であるアミロイド $\beta$ ペプチド凝集体に対してエノール型で結合し、ケト型で遊離するという優れた性質をもち、アルツハイマー病の画像診断薬として優れるのみならず、互変異性を利用した体外診断薬への展開も可能である。ケト・エノール互変異性を利用した画像診断薬や体外診断薬という発想はこれまでなく、新しい創薬理論を提出するものとして国際学術誌で発表した。老人斑の画像化をより高感度に可能にするためのフッ素MR画像診断用の装置の改良や新しい測定法の開発も行い、国際学術誌に論文発表した。アルツハイマー病の非侵襲的な画像診断法の開発は世界的な競争にある中で、フッ素MR画像技術によるアミロイドイメージングは、我が国がリードしている分野のひとつである。近い将来に予想されている高磁場MR画像装置の臨床現場への導入に備え、フッ素MR画像という次世代MR画像技術によるアルツハイマー病の診断薬をわが国で開発しておくことは、国際競争に打ち勝つためにも重要と考える。さらに最近、我々はCurcuminやShiga-Y5が、 $\beta$ -sheet構造をもつA $\beta$ 凝集体のみならず、A $\beta$ オリゴマーとも結合することを明らかにした(Yanagisawa et al. *J Alzheimers Dis.* S24: 33-42, 2011)。A $\beta$ オリゴマーは、神経毒性が強いことが知られており、CurcuminやShiga-Y系化合物がアルツハイマー病の治療にも役立つ可能性がある。

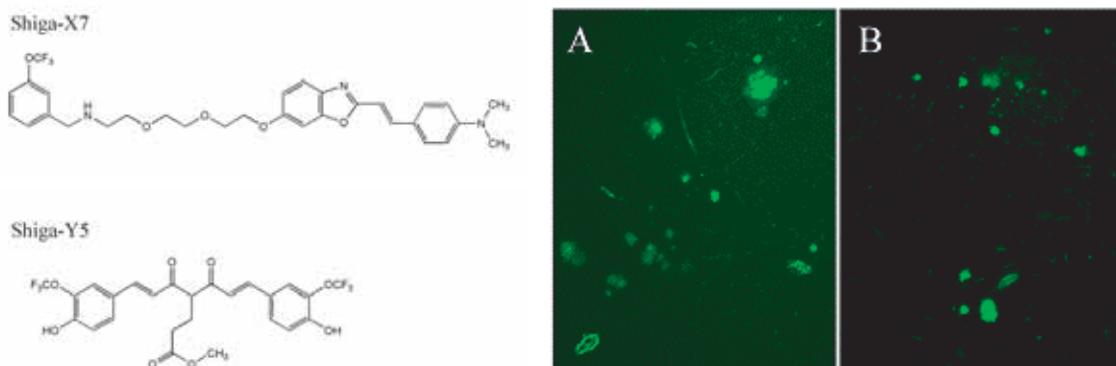


図1. Shiga-X7とShiga-Y5の構造式とアルツハイマー病モデルマウスの老人斑に結合したShiga-X7(A)とShiga-Y5(B)。モデルマウスの静脈内に投与した開発化合物は、脳に入って老人斑に結合して特徴的な蛍光を発する。

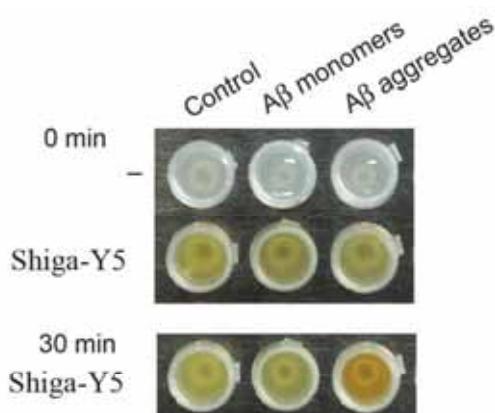
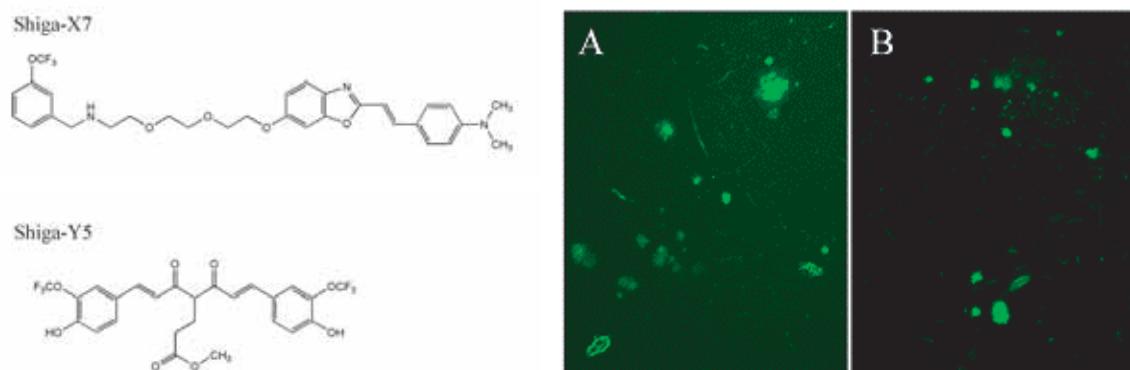


図2. Shiga-Y5の入ったバッファーにA $\beta$ 凝集体を加えると30分以内にオレンジ色に変化する。A $\beta$ モノマーには反応しない (Yanagisawa D et al., *Biomaterials* 31: 4179-4185, 2010)

## Research Projects and Topics

### 1. Development of diagnostic methods for Alzheimer's disease



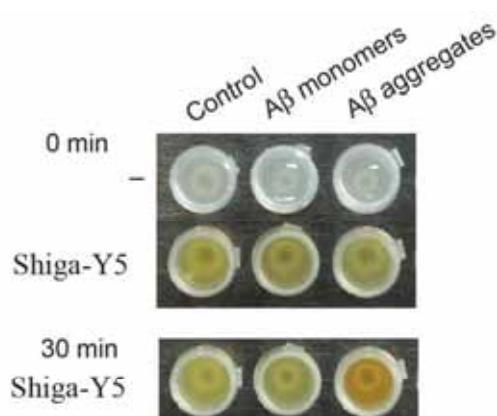
**Figure 1.** Structures of Shiga-X7 and Shiga-Y5, and fluorescent signals of Shiga-X7 (A) and Shiga-Y5 (B) in the brain of transgenic mouse models of Alzheimer's disease. These fluorochromes were injected into the tail vein of mice, and subsequently bound to senile plaques in the brain.

High-field MRI also allows us to image not only protons but also other nuclear elements such as  $^{17}\text{O}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{19}\text{F}$ . In particular, low-abundant elements such as  $^{19}\text{F}$  can provide better signal-to-noise ratios. We designed a novel positive contrast agent based on a peptide, poly-L-lysine- $\text{CF}_3$  (PLK- $\text{CF}_3$ ), labeled with FITC or Cy5 for MRI microscopy (Maki et al. *Biomaterials* 28: 434-440, 2007). Higuchi et al. reported the imaging of amyloid plaques using  $^{19}\text{F}$ -MRI with (E,E)-1-fluoro-2, 5-bis- (3-hydroxycarbonyl-4-hydroxy) styrylbenzene (FSB), which allowed the detection of  $\text{A}\beta$  plaques in APP transgenic mice (*Nature Neurosci* 2005). We also used TFMB-2Et and TFMB-3Et for amyloid imaging in APP transgenic mice (Amatsubo et al., *Neurosci Res.* 63:76-81, 2009).

Curcumin, which can exist in equilibria between keto and enol tautomers, binds to  $\text{A}\beta$  fibrils/aggregates. Curcumin derivatives with keto-enol tautomerism showed high levels of binding to  $\text{A}\beta$  aggregates including  $\text{A}\beta$  oligomers and  $\text{A}\beta$  fibrils, but not to  $\text{A}\beta$  monomers (Yanagisawa et al. *J Alzheimers Dis.* S24: 33-42, 2011). The binding activity of the keto form of curcumin derivatives to  $\text{A}\beta$  aggregates was found to be much weaker than that of the enol form. The color of a curcumin derivative with keto-enol tautomerism, which was substituted at the C-4 position, changed from yellow to orange within 30 minutes of being combined with  $\text{A}\beta$  aggregates in physiological buffer. This followed a remarkable increase in the enol form with extended conjugation of double bonds upon binding (Yanagisawa et al. *Biomaterials*. 31: 4179-4185, 2010).

Curcumin derivatives exist predominantly in the enol form during binding to  $\text{A}\beta$  aggregates, and that the enolization of curcumin derivatives is crucial for binding to  $\text{A}\beta$  aggregates. These findings suggest that the

keto-enol tautomerism of curcumin derivatives could provide a novel target for amyloid-binding agents that could be used for therapy and for amyloid detection in Alzheimer's disease. (The study was supported by the JST Practical Application Research Program).



**Figure 2.** In the presence of  $\text{A}\beta$  aggregates (right), the color of Shiga-Y5 gradually, but dramatically, changed to reddish orange during 30 min. However, Shiga-Y5 did not react with  $\text{A}\beta$  monomers.

## 2. 神経伝達物質および神経活性物質に関する神経科学的研究

アセチルコリンを神経伝達物質とするコリン神經系は、脳では学習・記憶の神經回路を形成し、アルツハイマー病で強く障害される。我々は神經難病再生学分野の木村宏教授と共同で、コリン神經に関する基礎研究も行っている。とくに、2000年にTooyama and Kimuraが発見したアセチルコリン合成酵素（ChAT）のスプライスバリエントpChATについて、国際共同研究プロジェクトを遂行している。さらに、日本学術振興会外国人特別研究員のAbdelalim博士とは、脳や発生過程におけるナトリウム利尿ペプチドの機能的に意義の解明研究を行っている(Abdelalim EM, Tooyama I, *PLoS ONE* 4(4): e5341, 2009; *Cell Death Dis.* 10(2): e127, 2011)。神經難病の克服には、こうした神経科学の基礎研究の積み重ねも重要であると考えている。

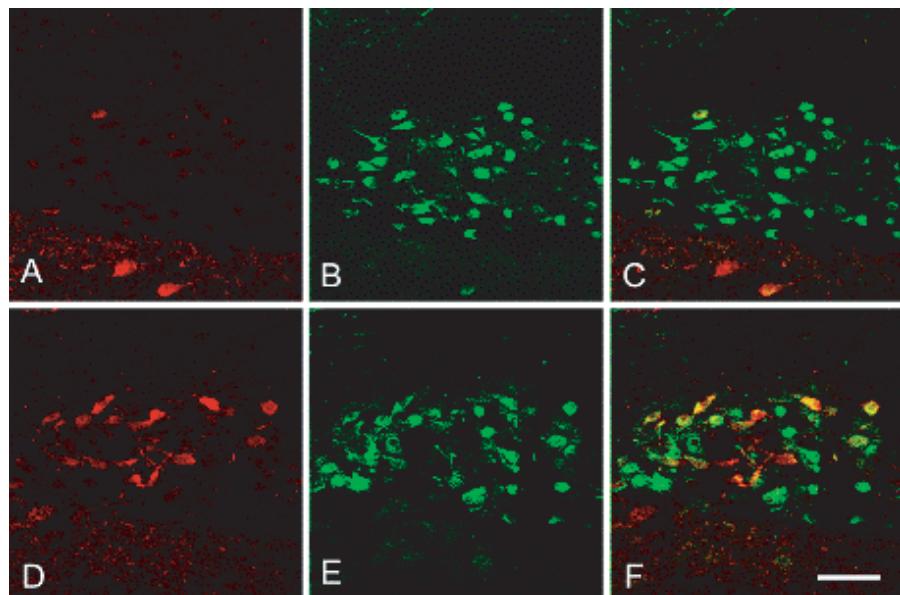


図3. 迷走神經切断後、3日目（上段A, B, C）と7日目（下段D, E, F）の迷走神經背側核におけるcChAT（赤）とpChAT（緑）陽性神經。CはAとBの、FはDとEの合成画像。切断3日後には、cChATは消失し、かわりにpChATが発現する。7日目には、cChATの発現も回復し、一部の神經細胞では、両者が共発現している（Saito et al., *J Comp Neurol* 513: 237-248, 2009）

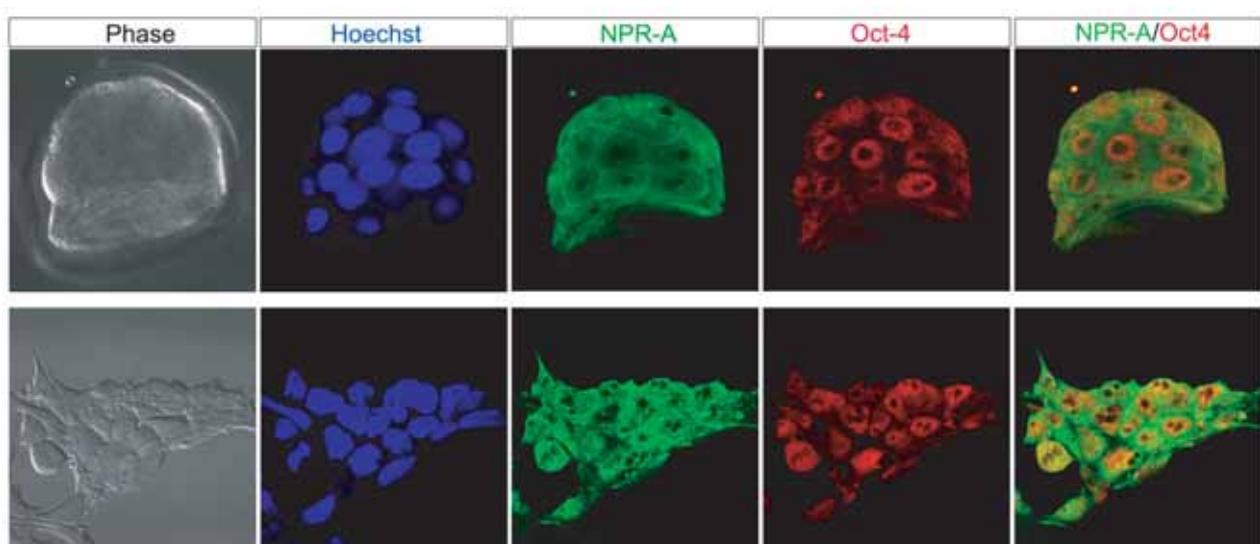
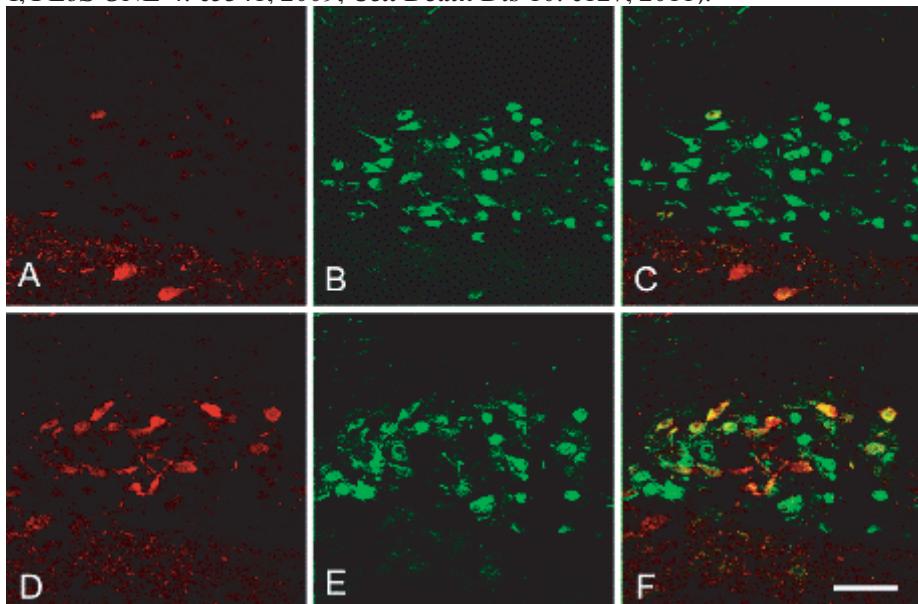


図4. 着床前胚と胚性幹（ES）細胞には、A型ナトリウム利尿ペプチド受容体（NPR-A）が発現している。上段左から、マウス着床前胚の顕微鏡写真、Hoechst染色、NPR-Aの免疫細胞染色、Oct-4の免疫細胞染色、NPR-AとOct-4の免疫二重染色。下段は、マウスES細胞における同様の染色結果(Abdelalim EM, Tooyama I, *PLoS ONE* 4: e5341, 2009)

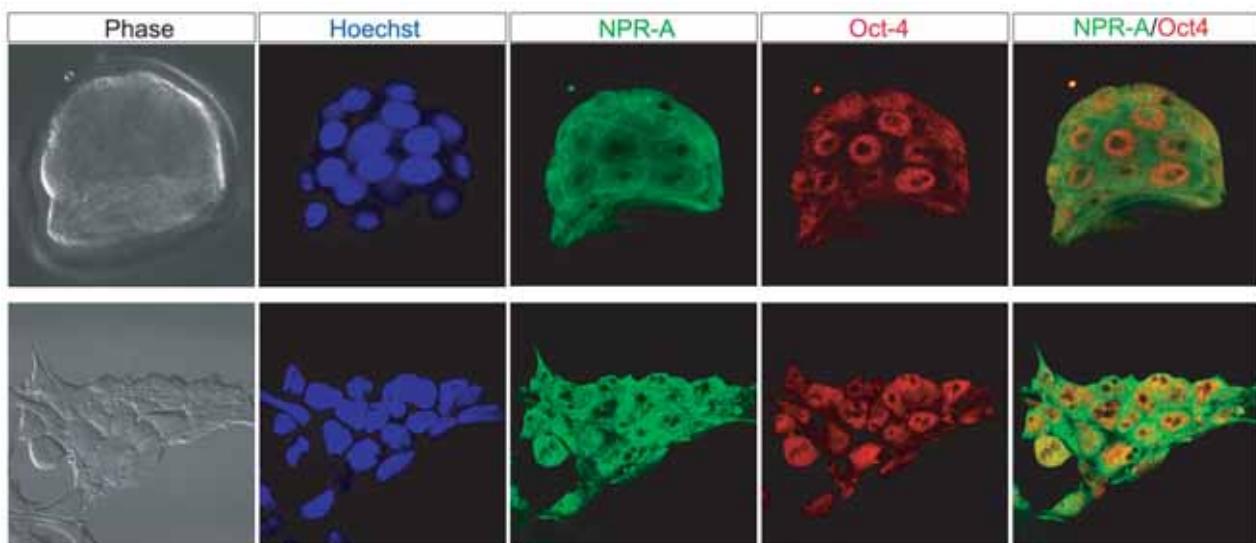
## 2. Research on neurotransmitters and neuropeptides

We also investigate gene functions in the nervous system. Recently, we identified a novel splice variant of choline acetyltransferase that is preferentially expressed in peripheral nervous system (pChAT). We are now investigating the structure, localization, and function of pChAT (Figure 3).

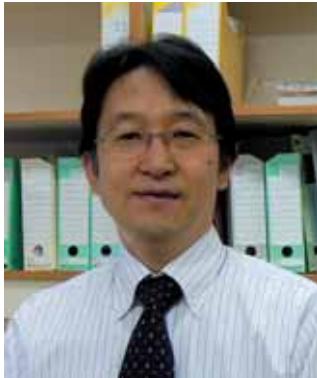
Dr. Essam M. Abdelalim is studying natriuretic peptides in the central nervous system and in embryonic stem cells. His results thus far have implicated these molecules in stem cell functions (Abdelalim EM, Tooyama I, *PLoS ONE* 4: e5341, 2009; *Cell Death Dis* 10: e127, 2011).



**Figure 3.** Double-immunostaining for cChAT (red) and pChAT (green) in the DMNV at 7 days (A-C) and 28 days (D-F) post-vagotomy. (A, D) cChAT-immunoreactive neurons. (B, E) pChAT-immunoreactive neurons. (C) Merged image of (A) and (B). (F) Merged image of (D) and (E). (A-C) Only a few neurons co-express cChAT and pChAT. (D-F) Some of the cChAT-positive and pChAT-positive neurons co-express the two markers. HN, hypoglossal nucleus. Scale bars: A-F, 200  $\mu$ m. (Saito et al., *J Comp Neurol* 513: 237-248, 2009)



**Figure 4.** Natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) is expressed in pre-implantation embryos and pluripotent embryonic stem (ES) cells. *Upper panels*, double-immunofluorescence images of 3.5-day-old blastocysts stained with antibodies against NPR-A and Oct4 (a pluripotency marker), and counterstained with Hoechst reagent. *Lower panels*, double-immunofluorescence images of undifferentiated murine ES cells stained as in *upper panels*. (Abdelalim EM, Tooyama I, *PLoS ONE* 4: e5341, 2009)



准教授 漆谷 真

Makoto Urushitani, Associate Professor

uru@belle.shiga-med.ac.jp

井戸 明美	非常勤研究員
大野 美樹	特別研究生 (京都大学神経内科大学院生)
北原 亮	客員講師 (立命館大学 薬学部 准教授)
位田 雅俊	客員助教 (立命館大学 薬学部 助教)

### ◆研究紹介

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)は全身の骨格筋の進行性萎縮と機能低下を主体とする神経変性疾患です。病理学的には大脳皮質運動野から脳幹や脊髄へ至る一次運動ニューロン(皮質脊髄路、皮質橋路、皮質延髄路)と、二次運動ニューロン(運動性脳神経と前角細胞)の選択的な変性を主徴とする系統変性の形をとります。1869年にフランスの神経科医、Jean-Martin Charcot(シャルコー)らが2名のALS症例の臨床病理所見を報告してから140年以上経過しましたが、以来1990年初頭まで大きな学術的進歩はありませんでした。ところが、1993年に家族性ALSの20%でスーパーオキシドジスムターゼ1(superoxide dismutase 1; SOD1)の突然変異が発見され、さらに変異SOD1トランスジェニック(Tg)マウスが優れたALSモデルマウスとして世に出現して以来、ALSにおける情報量は飛躍的に増加しました。2006年には遂に、孤発性ALSの病態に深く関与するタンパクとしてTAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43)が本邦や欧米から同時に報告されました。近年その物性や機能の理解が急速に進み、さらにTDP-43トランスジェニックマウスがALSと類似した致死性麻痺症と病理所見を発現したことから、新たなALSモデルマウスとして、病態解明や治療法開発に有用と期待されています。

神経難病治療学分野では、ALSを中心として以下のプロジェクトを中心に、様々な大学や研究機関との共同を推し進めています。

1. ALSの病原タンパク質の構造解析と免疫療法の開発研究
2. 孤発性ALSの新規病態関連タンパクTDP-43の分子病理と治療への応用

### 1. ALSの病原タンパク質の構造解析と免疫療法の開発研究

ALSに限らず神経変性疾患では、特定のニューロンの消失に加えて周囲のグリア細胞の増殖や活性化が認められます。変異SOD1トランスジェニックマウスを用いた研究から、運動ニューロン内の変異SOD1の有無にかかわらず、その周囲で変異タンパクの発現グリア細胞が増えた場合に運動ニューロン死が起こるという、非細胞自律性運動ニューロン死(non-cell-autonomous motor neuron death)が明らかになりました。

この非細胞自律性運動ニューロン死のメカニズムについて世界中で様々な研究がなされました。変異SOD1を発現する細胞内で如何なる病的現象が起こり、周囲に有害な影響を与えるかということになりますが、我々は原因タンパク質である変異SOD1自体がchromograninという神経分泌タンパクと

## **Unit for Neurobiology and Therapeutics**



Makoto Urushitani  
Associate Professor  
[uru@belle.shiga-med.ac.jp](mailto:uru@belle.shiga-med.ac.jp)

Akemi Ido  
Miki Oono  
Ryo Kitahara  
Masatoshi Inden

Researcher (Non-Full-time)  
Special Research Student  
Visiting Associate Professor (Ritsumeikan University)  
Visiting Assistant Professor (Ritsumeikan University)

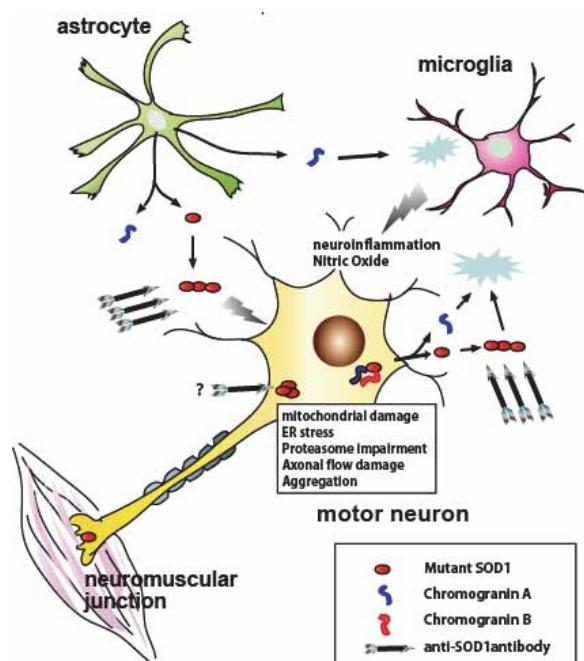
The Unit for Neurobiology and Therapeutics (Neurotherapy Group) is a new laboratory at the MNRC that was launched in June in 2009. Our mission is to develop innovative therapies for amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a fatal neurodegenerative disease characterized by progressive muscle wasting and atrophy. There are no effective therapies for ALS, although recent advances in life science technology have yielded significant clues to understanding ALS, including genetic mutations in superoxide dismutase 1 (SOD1) in familial ALS and the abnormal deposition of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) in sporadic ALS cases. By using ALS model mice (mutant SOD1 transgenic mice) and various in vivo and in vitro techniques, we aim to clarify the pathomechanisms of ALS and to develop effective and practical treatments for ALS patients.

## Projects

The ultimate goal of our research is to develop innovative therapies against ALS. To this end, we are currently taking multiple approaches using cultured cells, cell-free systems, and ALS model mice. Expertise in our lab encompasses cell biology, protein chemistry, genetics, immunohistochemistry, and animal surgery.

ALS involves multiple pathological pathways, thus combination therapy is accepted as the most practical way to block as many pathways as possible. One of the most important concepts in understanding the pathogenesis of ALS (especially mutant SOD1-linked ALS) is "non-cell-autonomous motor neuron death". According to this theory, the toxicity of motor neuron death is determined by surrounding cells, but not by the motor neurons themselves (1). Various mechanisms have been proposed to explain this phenomenon including neuroinflammation, reactive oxygen species, and excess glutamate. The group of Prof. Jean-Pierre Julien, in which I pursued postdoctoral training, found that mutant SOD1 is secreted together with a neurosecretory protein chromogranin, to generate a proinflammatory effect (2).

We also showed the beneficial effect of vaccination and antibody therapy targeting the extracellular SOD1 mutant (3). We are working together with the lab of Prof. Jean-Pierre Julien to develop more e



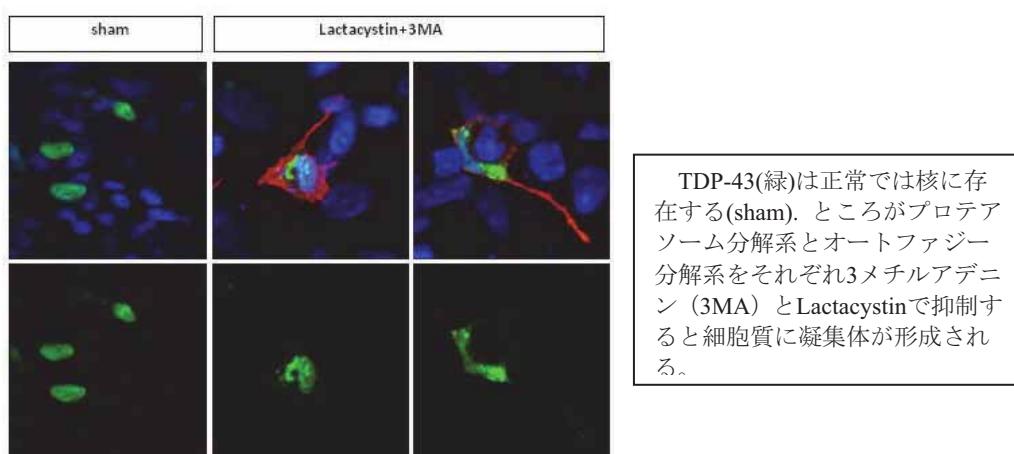
特異的に結合することによって細胞外に分泌され、ミクログリアを活性化し、運動ニューロン毒性を示すことを発見しました（図1. 文献1）。この可能性を *in vivo* で検討するため、さらに細胞外の変異 SOD1 をターゲットとしたワクチン療法、抗体療法を ALS モデルマウスに対して、世界で初めて成功させました（図2. 文献2）。さらに 2010 年には米国メソジスト研究所の Appel 博士との共同研究で、細胞外変異 SOD1 による運動ニューロン毒性がミクログリアの CD14 を介していることを報告し（3）、Thy1 プロモーターにより運動ニューロン優位に chromogranin A を発現するマウスと変異 SOD1 トランスジェニックマウスとのダブルトランスジェニックマウスを作製し、chromogranin A が変異 SOD1 による ALS の発症を促進することを確認しました（4）。一方興味深いことに、chromogranin B の特定の遺伝子多型（P413L）が、カナダ、フランス、スウェーデンにおける孤発性、変異 SOD1 を有する家族性 ALS で有意に高い確率で同定され、この遺伝子多型を有する場合、有さない場合に比べて有意に発症が早いことがわかり、chromogranin が ALS 患者の病態に関与する可能性が示されました（5）。ALS の病的メカニズムは実に多彩であり、個々の経路をブロックするより原因タンパクを直接標的とする免疫療法は、siRNA 療法と同様に根本治療と成り得ます。しかしそのためには、原因タンパク質の生理的・病的機能を理解し、病原構造を明らかにした上で免疫標的を決定する必要があります。これまででは免疫療法の効果は変異 SOD1 トランスジェニックマウスで確認されるのみでしたが、現在変異 TDP-43 トランスジェニックマウスの利用も可能になり、我々も SOD1 と TDP-43 の両者を標的とした免疫療法の開発研究を行っています。

## 2. 孤発性 ALS の新規病態関連タンパク TDP-43 の分子病理と治療法への応用研究

TDP-43 (TAR DNA-binding protein43) は、2006 年に本邦と米国から同時に発見された孤発性 ALS の病態関連タンパクです。これまで ALS 患者病巣には通常では認めない異常タンパク凝集体の存在が知られていました、その本体が TDP-43 である。TDP-43 が ALS の病態に如何に関与しているかは未だ不明ですが、障害の強い病巣ほど蓄積が強いため、本タンパクの分解系の解明は ALS 治療への大きな足がかりとなります。細胞内の異常タンパクは通常ユビキチン-プロテアソーム分解系を経て代謝されるが、ユビキチン化された TDP-43 はプロテアソームよりもむしろオートファゴソームで分解されることを発見しました。さらに ALS 病巣で発見される TDP-43 の細胞質凝集体はオートファゴソームとプロテアソームの両者の機能低下時に形成されることを発見しました（6）。さらに脳幹運動神経の結紮により軸索流を障害すると一過性の TDP-43 の異所性局在が生じることを明らかにし（7）、現在 TDP-43 の異所性局在が二次的な様々な状況で生じることが証明されています。

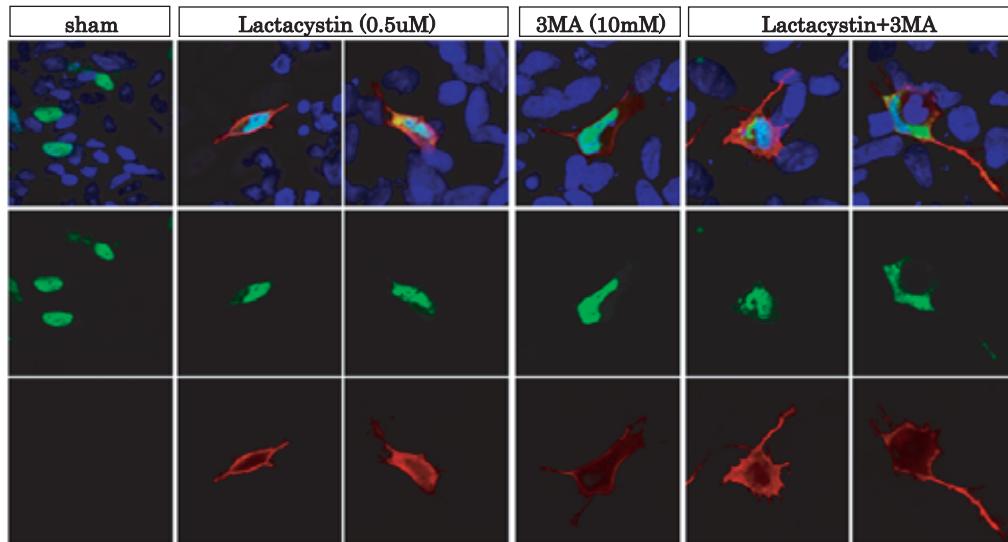
我々は TDP-43 研究を孤発性 ALS の診断・治療法開発に直結すると考え、これらの成果をさらに発展させます。

1. TDP-43 の分解メカニズムの解明；我々は TDP-43 の *in vitro ubiquitination* の系を確立しました。この系を用い、ユビキチン化とプロテアソーム分解系の分子メカニズムの解明を目指します。
2. ALS モデルマウスを用いた TDP-43 の病態解析：米国ワシントン大学 Baloh 博士が開発した変異 TDP-43 トランスジェニックマウスを用い、神經炎症と蛋白ミスフォールディングに着目して疾患の発症、進行メカニズムを解析します。
3. TDP-43 の変性中間体の機能解析と凝集体形成機構の解明；（変性中間体については免疫療法の項参照）：TDP-43 の特定の機能ドメインごとに変性中間体を同定し、不安定構造体を遺伝子工学的に再構築し、凝集体形成傾向や細胞毒性などについて解析します（立命館大学 北原 亮先生との共同研究）。変性中間体に対する抗体を作製し、ALS 患者の病理検討により、ALS の疾患特性を検討し（京都大学 伊東秀文先生との共同研究）、変異 TDP-43 トランスジェニックマウスにおける病態解析や治療実験に展開させる予定です。



Current projects are as follows:

1. Development of novel immunotherapies for ALS
2. Identification of ALS-specific inhibitors of axonal repair
3. Clarification of the role of TDP-43 mislocalization and ubiquitination in the pathogenesis of sporadic ALS
4. Structural analysis of ALS-linked proteins using sophisticated NMR techniques.



#### References

- (1) Urushitani et al. Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2006, 9: 108-118.
- (2) Urushitani et al. Therapeutic effects of immunization with mutant superoxide dismutase in mice models of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104: 2495-2500.
- (3) Zhao W, Beers DR, Henkel JS, Zhang W, Urushitani M, Julien JP, Appel SH. Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury. *Glia* 2010 58: 231-43.
- (4) Ezzi SA, Larivière R, Urushitani M, Julien JP. Neuronal overexpression of chromogranin A accelerates disease onset in a mouse model of ALS. *J Neurochem* 2010, 115: 1102-1111.
- (5) Gros-Louis F, Andersen PM, Dupré N, Urushitani M, Dion P, Souchon F, D'Amour M, Camu W, Meininger V, Bouchard JP, Rouleau GA, Julien JP. Chromogranin B P413L variant as risk factor and modifier of disease onset for amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 21777-21782.
- (6) Urushitani M, Sato T, Bamba H, Hisa Y, Tooyama I. Synergistic effect between proteasome and autophagosome in the clearance of poly-ubiquitinated TDP-43. *J Neurosci Res* 2010, 88: 784-797.
- (7) Sato T, Takeuchi S, Saito A, Ding W, Matsuura H, Bamba H, Hisa Y, Tooyama I, Urushitani M. Axonal ligation induces transient redistribution of TDP-43 in brainstem motor neurons. *Neuroscience* 2009, 64: 1565-1578.

## 神経難病モデルサル開発分野 (Unit for Animal Models of Neurological Disorders)



客員教授 高橋 良輔  
Ryosuke Takahashi, Visiting Professor  
ryosuket@kuhp.kyoto-u.ac.jp



講師（学内） 松尾 明典  
Akinori Matsuo, Senior Assistant Professor  
akimatsu@belle.shiga-med.ac.jp

### 研究トピックス

改組に伴って開設された新しい分野です。滋賀医科大学の特色の一つであるサル（カニクイサル）を使ったモデルサル開発を推進する予定です。平成21年度より、京都大学大学院医学研究科（臨床神経学）の高橋良輔教授が客員教授として、また松尾明典講師（学内）が着任しました。

アルツハイマー病などの神経難病、統合失調症などの精神疾患、さらには自閉症をはじめとする発達障害については、いまだ確実な病因解明および原因治療には到達していません。動物で自然発症が見られない疾患の研究には、適切な疾患モデルの確立が不可欠です。すでに、げっ歯類を用いた疾患モデルが多数存在する疾患もあり、それらを用いて多くの知見が得られているのは事実です。しかしながら、特に高次脳機能にかかわる部分では、ヒトの病態への外挿性について、種差に起因すると思われる多くの問題が存在しています。この問題を克服するために、よりヒトに近い疾患モデル、すなわちカニクイザルをはじめとする非ヒト霊長類での疾患モデルの確立が望まれています。ヒトに近いということはそれだけ技術的、倫理的にクリアすべき課題は多いのですが、真の病態解明や治療法確立のためには達成していくべき方向と考えられます。

個体発生までの道のりは、いまだはるかですが、本分野では、サルES細胞に安定的に疾患特異的遺伝子を発現させる方法の確立およびレンチウイルスベクターを用いての受精卵への直接導入にための基礎実験を動物生命科学センターのご協力のもとに遂行しています。

## Unit for Animal Models of Neurological Disorders



Ryosuke Takahashi  
Visiting Professor  
[ryosuket@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:ryosuket@kuhp.kyoto-u.ac.jp)



Akinori Matsuo  
Senior Assistant Professor  
[akimatsu@belle.shiga-med.ac.jp](mailto:akimatsu@belle.shiga-med.ac.jp)

### Projects

Our unit's aim is to produce appropriate animal models for generating more precise and translatable information about neurological disorders, such as Alzheimer's disease. Shiga University has one of Japan's largest colonies of *Macaca fascicularis*. Taking advantage of these valuable resources, we hope to establish non-human primate disease models.

Reliable etiologies or therapies for the majority of neurodegenerative diseases, psychiatric disorders, and developmental disorders remain to be elucidated, and appropriate animal models are an important part of addressing this knowledge gap. Many rodent-based animal models exist and have provided a lot of useful information. However, extrapolating the data from such models to understand human pathophysiology is not always precise enough due to the significant species differences between rodents and human. Non-human primate animal models are therefore needed to bridge the gap despite the associated technical challenges and ethical issues.

As a start, we are currently establishing stable monkey embryonic stem cells expressing disease-specific genes, and developing a lentiviral vector system for gene transfer into fertilized eggs of monkeys.

## Publication List (2008-2011)

### *Original research papers and review papers (English)*

1. Wang L, Yang H, Zhao S, Sato H, Konishi Y, Beach TG, Abdelalim EM, Bisem NJ, Tooyama I: Expression and Localization of Mitochondrial Ferritin mRNA in Alzheimer's Disease Cerebral Cortex. *PLoS One* 6: e22325, 2011.
2. Yanagisawa D, Taguchi H, Yamamoto A, Shirai N, Hirao K, Tooyama I: Curcuminoid binds to amyloid- $\beta$ 1-42 oligomer and fibril. *J Alzheimers Dis* 24 Suppl 2:33-42, 2011.
3. Shiino A, Akiguchi I, Watanabe T, Shirakashi Y, Nozaki K, Tooyama I, Inubushi T: Morphometric characterization of Binswanger's disease: Comparison with Alzheimer's disease. *Eur J Radiol* 2011, in press.
4. Sako W, Morigaki R, Kaji R, Tooyama I, Okita S, Kitazato K, Nagahiro S, Graybiel AM, Goto S: Identification and localization of a neuron-specific isoform of TAF1 in rat brain: implications for neuropathology of DYT3 dystonia. *Neuroscience* 2011, in press.
5. Abdelalim EM, Tooyama I: Mapping of NPR-B immunoreactivity in the brain stem of Macaca fascicularis. *Brain Struct Funct* 2011, in press.
6. Morimoto K, Horio J, Sato H, Sue L, Beach T, Arita S, Tooyama I, Konishi Y: Expression profiles of cytokines in the brains from Alzheimer's disease (AD) patients, compared to the brains from normal control subjects and non-demented patients with increasing AD pathology. *J Alzheimers Dis* 2011, in press.
7. Saito T, Suemoto T, Brouwers N, Sleegers K, Funamoto S, Mihira N, Matsuba Y, Yamada K, Nilsson P, Takano J, Nishimura M, Iwata N, Van Broeckhoven C, Ihara Y, Saido TC: Potent amyloidogenicity and pathogenicity of A $\beta$ 43. *Nat Neurosci*, 14: 1023-1032, 2011.
8. Hata S, Fujishige S, Araki Y, Taniguchi M, Urakami K, Peskind E, Akatsu H, Araseki M, Yamamoto K, Martins RN, Maeda M, Nishimura M, Levey A, Chung KA, Montine T, Leverenz J, Fagan A, Goate A, Bateman R, Holtzman DM, Yamamoto T, Nakaya N, Gandy S, Suzuki T: Alternative processing of  $\gamma$ -secretase substrates in common forms of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Evidence for  $\gamma$ -secretase dysfunction. *Ann Neurol* 69: 1026-2031, 2011.
9. Okamoto Y, Shirakashi Y, Ihara M, Urushitani M, Oono M, Kawamoto Y, Yamashita H, Shimohama S, Kato S, Hirano A, Tomimoto H, Ito H, Takahashi R: Colocalization of 14-3-3 Proteins with SOD1 in Lewy Body-Like Hyaline Inclusions in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Cases and the Animal Model. *PLoS ONE* 6: e20427, 2011.
10. Park D, Joo SS, Kim TK, Lee SH, Kang H, Lee HJ, Lim I, Matsuo A, Tooyama I, Kim YB, Kim SU. Human Neural Stem Cells Overexpressing Choline Acetyltransferase Restore Cognitive Function of Kainic Acid-Induced Learning and Memory Deficit Animals. *Cell Transplantation* 2011 in press.
11. Abdelalim EM, Tooyama I: BNP is a Novel Regulator of Embryonic Stem Cell Proliferation. In "*Embryonic Stem Cells: The Hormonal Regulation of Pluripotency and Embryogenesis*", edited by Craig Atwood. InTech - Open Access Publisher, Rijeka, Croatia, p303-316, 2011.
12. Yanagisawa D, Amatsubo T, Morikawa S, Taguchi H, Urushitania M, Shirai N, Hirao K, Shiino A, Inubushid T, Tooyama I: In vivo detection of amyloid b deposition using  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance imaging with a  $^{19}\text{F}$ -containing curcumin derivative in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 184: 120-127, 2011.
13. Abdelalim EM, Tooyama I: NPR-A regulates self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *Cell Death Dis* 2: e127, 2011.
14. Yanagisawa D, Taguchi H, Yamamoto A, Shirai N, Hirao K, Tooyama I: Curcuminoids bind to Amyloid  $\beta$  (1-42) oligomer and fibril. *J Alzheimer Dis* 24 (supple 2): 33-42, 2011.
15. D'Este L, Casini A, Kimura S, Bellier JP, Ito E, Kimura H, Renda TG: Immunohistochemical demonstration

of cholinergic structures in central ganglia of the slug (*Limax maximus*, *Limax valentianus*). *Neurochem Int* 58: 605-611, 2011.

16. Casini A, Vivacqua G, Pontieri FE, Kimura H, Bellier JP, D'Este L, Renda TG: Choline acetyltransferase of the common type immunoreactivity in the rat brain following different heroin treatments: a pilot study. *J Chem Neuroanat* 41: 111-121, 2011.
17. Matsuo A, Bellier JP, Nishimura M, Yasuhara O, Saito N, Kimura H: Nuclear choline acetyltransferase activates transcription of a high-affinity choline transporter. *J Biol Chem* 286: 5836-45, 2011.
18. Nakahara H, Konishi Y, Beach TG, Yamada N, Makino S, Tooyama I: Infiltration of T-lymphocytes and expression of ICAM-1 in the hippocampus of patients with hippocampal sclerosis. *Acta Histochem Cytochem* 43: 157-162, 2010.
19. Amatsubo T, Yanagisawa D, Morikawa S, Taguchi H, Tooyama I: Amyloid imaging using high-field magnetic resonance. *Magn Reson Med Sci* 9: 95-99, 2010.
20. Wang L, Sato H, Zhao S, Tooyama I: Depositon of lactoferrin in fibrillar-type senile plaques in the brain of transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 481: 164-167, 2010.
21. Takeuchi S, Fujiwara N, Ido A, Oono M, Takeuchi Y, Tateno M, Suzuki K, Takahashi R, Tooyama I, Taniguchi N, Julien JP, Urushitani M: Induction of protective immunity by vaccination with wild-type apo superoxide dismutase 1 in mutant SOD1 transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 69: 1044-1056, 2010.
22. Hasegawa H, Liu L, Nishimura M: Dilysine retrieval signal-containing p24 proteins collaborate in inhibiting  $\gamma$ -cleavage of amyloid precursor protein. *J Neurochem* 115: 771-781, 2010.
23. Mitsuishi Y, Hasegawa H, Matsuo A, Araki W, Suzuki T, Tagami S, Okochi M, Takeda M, Roepman R, Nishimura M: Human CRB2 inhibits  $\gamma$ -secretase cleavage of amyloid precursor protein by binding to the presenilin complex. *J Biol Chem* 285: 14920-14931, 2010.
24. Zhao W, Beers DR, Henkel JS, Zhang W, Urushitani M, Julien JP, Appel SH: Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury. *Glia* 58: 231-243, 2010.
25. Yanagisawa D, Shirai N, Amatsubo T, Taguchi H, Hirao K, Urushitani M, Morikawa S, Inubushi T, Kato M, Kato F, Morino K, Kimura H, Nakano I, Yoshida C, Okada T, Sano M, Wada Y, Wada KN, Yamamoto A, Tooyama I: Relationship between the tautomeric structures of curcumin derivatives and their A $\beta$ -binding activities in the context of therapies for Alzheimer's disease. *Biomaterials* 31: 4179-4185, 2010.
26. Abdelalim EM, Tooyama I: NPR-C is expressed in the cholinergic and dopaminergic amacrine cells in the rat retina. *Peptides* 3: 180-183, 2010.
27. Urushitani M, Sato T, Bamba H, Hisa Y, Tooyama I: Synergistic effect between proteasome and autophagosome in the clearance of poly-ubiquitinated TDP-43. *J Neurosci Res* 88: 784-797, 2010.
28. Hata S, Fujishige S, Araki Y, Kato N, Araseki M, Nishimura M, Hartmann D, Saftig P, Fahrenholz F, Taniguchi M, Urakami K, Akatsu H, Martins RN, Yamamoto K, Maeda M, Yamamoto T, Nakaya T, Gandy S, Suzuki T: Alcadein cleavages by APP  $\alpha$ -and  $\gamma$ -secretases generate small peptides p3-Alcs indicating Alzheimer disease-related  $\gamma$ -secretase dysfunction. *J Biol Chem* 284: 36024-36033, 2009.
29. Gros-Louis F, Andersen PM, Dupre N, Urushitani M, Dion P, Souchon F, D'Amour M, Camu W, Meininger V, Bouchard JP, Rouleau GA, Julien JP: Chromogranin B P413L variant as risk factor and modifier of disease onset for amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 21777-21782, 2009.
30. Sato T, Takeuchi S, Saito A, Ding W, Matsuura H, Bamba H, Hisa Y, Tooyama I, Urushitani M: Axonal ligation induces transient nuclear exclusion of TDP-43 in brainstem motor neurons. *Neuroscience* 164: 1565-1578, 2009.
31. Itoh N, Okochi M, Tagami S, Nishitomi K, Nakayama T, Yanagida K, Fukumori A, Jiang J, Mori K, Hosono M, Kikuchi J, Nakano Y, Takinami Y, Dohi K, Nishigaki A, Takemoto H, Minagawa K, Katoh T, Willem M, Haass C, Morihara T, Tanaka T, Kudo T, Hasegawa H, Nishimura M, Sakaguchi G, Kato A, Takeda M:

Destruxin-E decreases A $\beta$  generation by reducing colocalization of BACE1 and  $\beta$ APP. *Neurodegenerative Dis* 6: 230-239, 2009.

32. Oda K, Makino S, Masuda C, Yoshiki T, Kitamura Y, Takata K, Yanagisawa D, Taniguchi T, Tooyama I: The mRNA distribution of C7orf24, a gamma-glutamyl cyclotransferase, in rat tissues. *J. Histochem Cytochem* 57: 1121-1126, 2009.
33. Amatubo T, Morikawa S, Inubushi T, Urushitani M, Taguchi H, Shirai N, Hirao K, Kato M, Morino K, Kimura H, Nakano I, Yoshida C, Okada T, Sano M, Tooyama I: Trifluoromethoxy-benzylated ligands improve amyloid detection in the brain using (19)F magnetic resonance imaging. *Neuroscience Res* 63: 76-81, 2009.
34. Abdelalim EM, Tooyama I: BNP signaling is crucial for embryonic stem cell proliferation. *PLoS ONE* 4: e5341, 2009.
35. An Li, Sato H, Konishi Y, Walker DG, Beach TG, Rogers J, Tooyama I: Expression and localization of lactotransferrin messenger RNA in the cortex of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 452: 277-280, 2009.
36. Yanagida T, Tsushima J, Kitamura Y, Yanagisawa D, Takata T, Shibaike T, Yamamoto A, Taniguchi T, Yasui H, Taira T, Morikawa S, Inubushi T, Tooyama I, Ariga H: Oxidative stress induction of DJ-1 protein in reactive astrocytes scavenges free radicals and reduces cell injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2: 36-42, 2009.
37. Saito A, Sato T, Okano H, Toyoda K, Bamba H, Kimura S, Bellier JP, Matsuo A, Kimura H, Hisayoshi Tooyama I: Axotomy Alters Alternative Splicing of Choline Acetyltransferase in the Rat Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Nerve. *J Comp Neurol* 513: 237-248, 2009.
38. Hasegawa H, Nishimura M:  $\gamma$ -Secretase complex: core components and modulators. In "*Recent Advances in the Biology of Secretases, Key Proteases in Alzheimer Disease*", ed. Araki W. Research Signpost, p133-150, 2008.
39. Urushitani M, Ezzi SA, Matsuo A, Tooyama I, Julien JP: The endoplasmic reticulum-Golgi pathway is a major target for translocation and aggregation of mutant superoxide dismutase linked to ALS. *FASEB J* 22: 2476-2487, 2008.
40. Abdelalim EM, Masuda C, Bellier JP, Saito A, Yamamoto S, Mori N, Tooyama I: Distribution of natriuretic peptide receptor-C immunoreactivity in the rat brainstem and its relationship to cholinergic and catecholaminergic neurons. *Neuroscience* 155: 192-202, 2008.
41. Yanagisawa D, Kitamura Y, Inden M, Takata K, Taniguchi T, Morikawa S, Morita M, Inubushi T, Tooyama I, Taira T, Iguchi-Ariga SM, Akaike A, Ariga H: DJ-1 protects against neurodegeneration caused by focal cerebral ischemia and reperfusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 563-578, 2008.
42. Abdelalim EM, Masuda C, Tooyama I: Expression of Natriuretic Peptide-Activated Guanylate Cyclases by Cholinergic and Dopaminergic Amacrine Cells of the rat retina. *Peptides* 29: 622-628, 2008.
43. D'Este L, Kimura S, Casini A, Matsuo A, Bellier JP, Kimura H, Renda TG: First visualization of cholinergic cells and fibers by immunohistochemistry for choline acetyltransferase of the common type in the optic lobe and peduncle complex of octopus vulgaris. *J Comp Neurol* 509: 566-579, 2008.
44. Yasuhashi O, Aimi Y, Matsuo A, Kimura H: Distribution of a splice variant of choline acetyltransferase in the trigeminal ganglion and brainstem of the rat: comparison with calcitonin gene-related peptide and substance P. *J Comp Neurol* 509: 436-438, 2008.

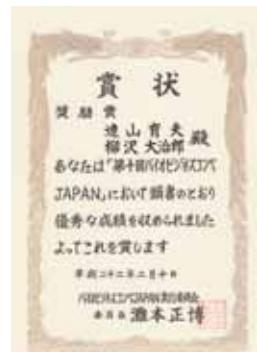
#### 日本語総説ほか

1. 西村正樹: Nicastin. 「認知症学（上）—その解明と治療の最新知見—」 日本臨床社、印刷中, 2011.
2. 遠山育夫: グルタミン酸伝達. 「認知症学（上）—その解明と治療の最新知見—」 日本臨床社、印刷中, 2011.
3. 西村正樹: アルツハイマー病に対するメマンチン治療. 医事新報 4537: 62-63, 2011.

4. 漆谷 真: 免疫療法によるALSの分子標的治療. 医学のあゆみ「ALS Update」 235; 255-260, 2010.
5. 漆谷 真: TDP-43の異所性局在機構. 最新医学「神経変性疾患におけるTDP-43」 65; 1588-1596, 2010.
6. 漆谷 真: 家族性ALSマウスモデルの免疫療法. 実験医学増刊号「脳神経系の情報伝達と疾患」 28, 799-807, 2010.
7. 遠山育夫, 田口弘康, 柳沢大治郎, 森川茂廣: MRI用トレーサー. Cognition and Dementia 9: 287-293, 2010.
8. 遠山育夫: アルツハイマー病におけるベータアミロイドペプチドのクリアランス機構. 老年期痴呆研究会誌 15 : 82-84, 2010.
9. 西村正樹:  $\gamma$ セクレターゼRIPの制御と機能. 脳21 13: 39-45, 2010.
10. 漆谷 真: 筋萎縮性側索硬化症に対するワクチン・抗体療法の展望. 難病とケア 15: 35-39, 2009.
11. 長谷川浩史, 西村正樹: アルツハイマー病研究の最新知見. 脳神経外科速報 19: 791-799, 2009.
12. 遠山育夫, 田口弘康, 雨坪知音, 森川茂廣: 動物モデルを使った高磁場MRIによる認知症診断の可能性. Cognition and Dementia 8: 121-125, 2009.
13. 漆谷 真: 筋萎縮性側索硬化症. モダンフィジシャン, 28: 1737-1744, 2008.
14. 漆谷 真: ALSモデル動物の免疫療法と今後の展望. Brain Nerve, 60 (6): 643-651, 2008.
15. 山田友紀, 加藤智子, 佐藤晴久, 田口弘康, 遠山育夫: アストロサイトによるLow density lipoprotein-related protein(LRP)の発現とベータアミロイドペプチドの取り込み. 鳥取臨床科学 1: 138-142, 2008.
16. Konishi Y, Sato H, Harano K, Harano T, Tooyama I: Cytokine expression profiles in the brain of non-demented control patients with increasing Alzheimer's disease pathology, in comparison with normal control and Alzheimer's disease patients. 鳥取臨床科学 1: 152-168, 2008.
17. 西村正樹, 長谷川浩史: 神経系とregulated intramembrane proteolysis. Regulated intramembrane proteolysisと $\gamma$ セクレターゼ. Cognition and Dementia 7: 14-22, 2008.
18. 西村正樹: アルツハイマー病の病理・病態 家族性アルツハイマー病の原因遺伝子 プレセニリン. 「日本臨床増刊 アルツハイマー病」 平井俊策編, p144-149, 2008.

### 学会賞など (2010年~)

- 1) 第10回バイオビジネスコンペJAPAN奨励賞 遠山育夫 (滋賀医科大学) ・柳沢大治郎 (JST) 、バイオビジネスコンペJAPAN実行委員会(大阪府、大阪商工会議所ほかで構成)、ケト・エノール互変異性を利用したアルツハイマー病の新規診断薬。平成22年2月10日



- 2) 遠山育夫センター長が、ハルピン医科大学（附属第一病院）から、名誉教授の称号を授与されました。平成22年7月18日



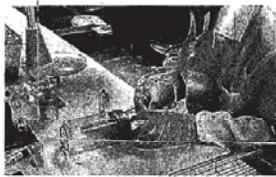
## 新聞報道等（2009年～）

- 1) 日本経済新聞（平成21年9月28日朝刊）  
「アルツハイマー病早期診断に道 脳の画像診断用薬剤」

2) 日経産業新聞（平成21年9月28日朝刊）  
「2030年への挑戦 次世代産業技術 アルツハイマー病早期診断 上」

2030年 次世代産業技術 次世代産業技術

アルツハイマー病早期診断



京都大学の小野准教授らはマウスに様々な放射性物質を投与し、体内にどの程度残留するかを調べている

## 原因物質、発光させ判別

研究小史	
1902年	ドイツのルルツハイマー医師がアルツハイマー病の女性の症例を世界で初めて報告
84年	米カリフォルニア大が発症に至るシミ「老人斑」の主成分がアミロイドペーパーであることを発見
92年	英国のハイマー博士らがアミロイドペーパーが脳炎の原因だとする「アミロイド仮説」をサイエンス誌に発表
93年	米デューブ大が、発症しやすさを左右するアボE 4遺伝子を発見
2002年	米カリフォルニア大が存命中の患者の脳内アミロイドペーパーをDST観察
04年	米ピッソワード大がPETにおける検査室「アボE」を開発

アルツハイマー早期発見に道  
脳の画像診断用薬剤  
滋賀医大  
滋賀県立大学の遠山の早期発見に役立つ脳  
血管病院で、病気の原因  
未教授田口弘勝特任教  
医診断用薬剤を開発し  
たが、アミロイドベータ  
標は、アルツハイマー病  
た。ウコンを参考に作  
たたばこ質の中でも  
特  
ンターラなどの研究成  
存在し、古びに形が変わ  
可能になる。

慶應義塾大学の遠山嵩の早期発見に役立つ脳血管病、たる化物で、夫教授と田口弘康特任教 像診断用薬剤を開発した。となるアミロイドは、アルツハイマー病たんぱく質のたんぱく質を作った。

游记四十一

3) 日経産業新聞（平成22年9月27日）

## 「アルツハイマー病の発症物質 たんぱく質で產生抑制」

2010年(平成22年)9月27日(月曜日)

滋賀医科大学の西村正樹准教授らはアルツハイマー病の発症をとたらすとされる物質「アミロイドベータ」の産生量を減らせる可能性がある2種類のたんぱく質を見つけた。アミロイドベータが生むされる過程に関与する、特定の酵素の働きを抑えるという。これにのたんぱく質が十分に機能するとうにできれば、アルツハイマー病の治療に役立つと期待される。

した。  
果、細胞の接着  
する「CRB2」  
輸送に関与する  
2つのたんぱく  
分子に酵素制御  
することを見出した。  
トの神経細胞で  
2つのたんぱく  
ずつ、正常に働

ちうの場合はも神経細胞内に產生するアミロイドベータ量が2倍以上に増えることも確認した。

「老化などでたんぱく質の機能が衰えて酵素にくつづく機会が減るとアミロイドベータの產生が増え、アルツハイマー病

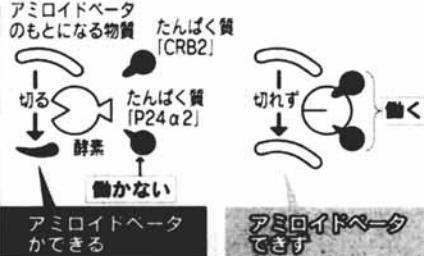
# アルツハイマー病の発症物質 たんぱく質で產生抑制

滋賀医大  
治療応用も

ロイドベータが蓄積するとアルツハイマー病の発症につながるとの見方が多く、その產生量を抑えられる薬の開発が進められて

いる。はさみ役の酵素の働きを抑えるたんばく質は10個程度知られているが、治療薬への応用は実現しておらず、新たな候補が求められている。会員が組み合はれていた。会員は回見つけたものと組み合わせて使うなどの方法で、新薬開発を加速できることもある。

### 2つのたんぱく質の働きとアミロイドベータ産生との関係



の発症につながる可能性もある」(西村准教授)。

## 研究経費（2011年）

2011年度（2011年6月30日現在）に得た競争的外部資金は以下のとおりである。

2011年度配分額（総額）

### A. 科学研究費（文部科学省）

(1) 科学研究費 基盤研究(B): 2010-2013 (遠山；代表) “19F-MRIによるアミロイドイメージング法の開発”	3,400,000円 (14,730,000円)
(2) 科学研究費 挑戦的萌芽研究: 2011-2012 (遠山；代表) “クルクミン系化合物を利用したアルツハイマー病の血液診断法の開発”	1,700,000円 (2,900,000円)
(3) 科学研究費 基盤研究(B): 2011-2013 (漆谷；代表) “ALS発症に関わるTDP-43分子内標的の同定と抗体医療への応用研究”	5,500,000円 (15,400,000円)
(4) 科学研究費 基盤研究(C): 2011-2013 (西村；代表) “アミロイド前駆体C99をターゲットとしたアルツハイマー病治療戦略の開発”	1,500,000円 (5,100,000円)
(5) 科学研究費 基盤研究(C): 2011-2013 (長谷川；代表) “新規βアミロイド産生調節蛋白の機能解析”	1,700,000円 (5,330,000円)
(6) 科学研究費 挑戦的萌芽研究: 2010-2011 (漆谷；代表) “TDP-43分子の構造的ゆらぎに着目した筋委縮性側索硬化症の新たな病態探索”	1,300,000円 (2,800,000円)
(7) 科学研究費 若手研究(B): 2010-2011 (J.P. Bellier；代表) “CGH1阻害剤の鎮痛機序の検討”	1,200,000円 (3,280,000円)
(8) 科学研究費 若手研究(B): 2010-2011 (牧野；代表) “遺伝性ジストニアDYT3の原因遺伝子N-TAF1に関する神経細胞特異的機能の解明”	1,400,000円 (3,480,000円)
(9) 科学研究費 特別研究員奨励費: 2009-2011 (Abdelalim, 遠山；代表) “ES細胞におけるナトリウム利尿ペプチドの役割の解明”	600,000円 (2,100,000円)
(10) 科学研究費 特別研究員奨励費: 2011-2013 (柳沢, 遠山；代表) “ケト・エノール互変異性を利用してアルツハイマー病診断薬および治療法の開発”	800,000円 (2,400,000円)
(11) 科学研究費 新学術領域研究（計画研究班）2011-2015 (漆谷；分担) “タンパク分解系障害による脳内環境変調と神経変性メカニズム（高橋良輔代表）”	10,000,000円 (42,000,000円)
(12) 科学研究費 基盤研究(B): 2011-2014 (松尾；分担) “アルツハイマー病モデルサル、脳におけるヒト変異型APP強制発現と老人斑形成”	400,000円 (1,600,000円)
(13) 科学研究費 基盤研究(B): 2011-2014 (西村；分担) “アルツハイマー病モデルサル、脳におけるヒト変異型APP強制発現と老人斑形成”	400,000円 (1,600,000円)
(14) 科学研究費 基盤研究(C): 2010-2012 (松尾；分担) “中隔・海馬コリン投射系の投射様式と変性過程の解析”	150,000円 (500,000円)

### B. 厚生労働省

(1) 難治性疾患克服研究事業: 2011-2013 (漆谷；分担) “神経変性研究に関する調査研究班”	1,400,000円 (4,200,000円)
--	-------------------------

### C. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター

(1) 精神神経疾患研究開発事業: 2010-2012 (漆谷；分担) “難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究”	600,000円 (2,000,000円)
--	-----------------------

### D. 独立行政法人 科学技術振興機構（JST）

(1) 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) 2011 (田口；代表) “可溶性アミロイドオリゴマーを検出するアルツハイマー病診断キットの開発”	1,700,000円 (1,700,000円)
(2) 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) 2011 (西村；代表) “アミロイドβ産生の中間産物APP-C99をターゲットとしたアルツハイマー病の治療法開発と創薬研究”	1,700,000円 (1,700,000円)
(3) 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) 2011 (柳沢；代表) “F-DOPAを用いた19F MRIによるパーキンソン病の画像診断法の開発”	1,700,000円 (1,700,000円)

# Grant (2011)

2011 (TOTAL)

## A. Grant-in-Aid for Scientific Research (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology)

- (1) Grant-in-Aid for Scientific Research (B): 2010-2013 (Tooyama) "Development of amyloid imaging based on 19F-MRI" ¥3,400,000 (¥14,730,000)
- (2) Challenging Exploratory Research: 2011-2012 (Tooyama) "Development of a novel serodiagnostic test for Alzheimer's disease using curcumin derivatives" ¥1,700,000 (¥2,900,000)
- (3) Grant-in-Aid for Scientific Research (B): 2011-2013 (Urushitani) "Identification of pathogenic intramolecular domains of TDP-43 and its application for new antibody therapy against ALS" ¥5,500,000 (¥15,400,000)
- (4) Grant-in-Aid for Scientific Research (C): 2011-2013 (Nishimura) "Development of therapeutic strategy for Alzheimer disease by targeting APP-C99" ¥1,500,000 (¥5,100,000)
- (5) Grant-in-Aid for Scientific Research (C): 2011-2013 (Hasegawa) "Analysis of a novel regulator for amyloid- $\beta$  generation" ¥1,700,000 (¥5,330,000)
- (6) Challenging Exploratory Research: 2010-2011 (Urushitani) "Exploration of the novel pathomechanism of ALS through the investigation of structural instability of TDP-43" ¥1,300,000 (¥2,800,000)
- (7) Grant-in-Aid for Young Scientists (B): 2010-2011 (J.P. Bellier) "Mechanism of analgesia by GCH1 inhibitor" ¥1,200,000 (¥3,280,000)
- (8) Grant-in-Aid for Young Scientists (B): 2010-2011 (Makino) "Functional analysis of N-TAF1, the disease causative gene of X-linked recessive dystonia-parkinsonism" ¥1,400,000 (¥3,480,000)
- (9) Grant-in-Aid for JSPS Fellows: 2009-2011 (Abdelalim, Tooyama) "Elucidation of the role of natriuretic peptides in ES cells" ¥600,000 (¥2,100,000)
- (10) Grant-in-Aid for JSPS Fellows: 2011-2013 (Yanagisawa, Tooyama) "Utilization of keto-enol tautomerism of curcuminoid for diagnosing and treating Alzheimer's disease" ¥800,000 (¥2,400,000)
- (11) Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas: 2011-2015 (Urushitani) "Molecular basis underlying dysregulation of brain environment and neurodegeneration caused by the impairment of proteolysis" ¥10,000,000 (¥42,000,000)
- (12) Grant-in-Aid for Scientific Research (B): 2011-2014 (Matsuo) "Development of a monkey model of sporadic Alzheimer's disease by overexpression of human APP mutant, and formation of senile plaques" ¥400,000 (¥1,600,000)
- (13) Grant-in-Aid for Scientific Research (B): 2011-2014 (Nishimura) "Development of a monkey model of sporadic Alzheimer's disease by overexpression of human APP mutant, and formation of senile plaques" ¥400,000 (¥1,600,000)
- (14) Grant-in-Aid for Scientific Research (C): 2010-2012 (Matsuo) "Analysis for projection al pattern of septo-hippocampal system and progression of neurodegeneration" ¥150,000 (¥500,000)

## B. Ministry of Health, Labour and Welfare

- (1) 2011-2013 (Urushitani) "Grant for Research on Neurodegenerative diseases" ¥1,400,000 (¥4,200,000)

## C. National Center of Neurology and Psychiatry

- (1) 2010-2012 (Urushitani) "Development of diagnostic techniques and treatments for intractableneuropathy" ¥600,000 (¥2,000,000)

## D. Japan Science and Technology Agency (JST)

- (1) A-STEP 2011 (Taguchi) "Development of diagnostic kit for Alzheimer's disease detecting soluble amyloid oligomers" ¥1,700,000 (¥1,700,000)
- (2) A-STEP 2011 (Nishimura) "Development of treatments and drugs for Alzheimer's disease: targeting the A $\beta$  immediate precursor APP-C99" ¥1,700,000 (¥1,700,000)
- (3) A-STEP 2011 (Yanagisawa) "Development of diagnostic imaging for Parkinson's disease based on 19F-MRI using F-DOPA" ¥1,700,000 (¥1,700,000)

## International Symposium

Since 2000, we have held annual international symposia aiming at contributing to the development in neuroscience research by further international collaborations.

(1) The 1st MNRC international symposium: *scheduled on Oct 2, 2000*

Title: "Molecular Biology of Neurodegenerative Diseases"

Guest speakers: Dr. P. H. St George-Hyslop (University of Toronto, Canada)

Dr. S. Tsuji (Niigata University, Japan)

Dr. R. Takahashi (RIKEN Brain Science Institute, Japan)

Host speaker: I. Tooyama (MNRC)

(2) The 2nd MNRC international symposium: *scheduled on Nov 21, 2000*

Title: "Recent Advances in Neuroscience"

Guest speakers: Dr. H. W. M. Steinbusch (University of Maastricht, Netherlands)

Dr. S. Mori (National Institute of Physiological Sciences, Japan)

Dr. J. I. Nagy (University of Manitoba, Canada)

Host speaker: H. Kimura (MNRC)

(3) The 3rd MNRC international symposium: *scheduled on Oct 9, 2001*

Title: "Alzheimer's disease: towards the elucidation of the pathological process"

Guest speakers: Dr. K. Tanaka (Kyoto Pharmaceutical University, Japan)

Dr. T. Kawamata (Kobe University, Japan)

Dr. K. Duff (New York University, U.S.A.)

Host speaker: O. Yasuhara (MNRC)

(4) The 4th MNRC international symposium: *scheduled on Mar 4, 2002*

Title: "Cholinergic Mechanisms in the Enteric Nervous System"

Guest speakers: Dr. J. B. Furness (University of Melbourne, Australia)

Dr. Y. Tache (University of California, U.S.A.)

Dr. A. Brehmer (University of Erlangen-Nürnberg, Germany)

Dr. T. Powley (Purdue University, U.S.A.)

Dr. R. Phillips (Purdue University, U.S.A)

(5) The 5th MNRC international symposium: *scheduled on Oct 7, 2002*

Title: "Mechanism of neuron survival and death"

Guest speakers: Dr. K. Nishi (Shiga University of Medical Science)

Dr. M. Yasuhara (Kyoto Prefectural University of Medicine)

Dr. W. Staines (University of Ottawa, Canada)

Dr. N. von Wurmb-Schwarz (Kiel University, Germany)

Dr. M. Oehmichen (Lübeck University, Germany)

Host speaker: Petra Minnash (MNRC)

(6) The 6th MNRC international symposium: *scheduled on Nov 15, 2002*

Title: "Developments in MR-Guided Minimally Invasive Surgery"

Guest speakers: Dr. Y. Kurumi (Shiga University of Medical Science)

Dr. E. Kumamoto (Kobe University, Japan)

Dr. N. Hata (Tokyo University, Japan)

Dr. F.A. Jolesz (Harvard Medical School, USA)

Host speaker: S. Morikawa (MNRC)

(7) The 7th MNRC international symposium: *scheduled on Feb 21, 2002*

Title: Prospect of MR Research in Biomedicine –New Dimensions of Clinical Tools”

Guest speakers: Dr. R.E. Lenkinski (Harvard School of Medicine, USA)

Dr. S. Cerdan (Instituto de Investigaciones Biomedicas, Spain)

Dr. S.G. Hushek (Norton Hospital, USA)

Dr. J. Murashita (Shiga University of Medical Science)

Dr. M. Suzuki (Shiga University of Medical Science)

Dr. Y. Nishida (Shiga University of Medical Science)

Dr. Y. Kurumi (Shiga University of Medical Science)

Dr. M. Seto (Shiga University of Medical Science)

Host speakers: T. Inubushi (MNRC)

S. Morikawa (MNRC)

(8) The 8th MNRC international symposium: *scheduled on Sep 14, 2003*

Title: Peptide and Protein Sciences in the Postgenomic Era”

Guest speakers: Dr. PL. McGeer (University of British Columbia, Canada)

Dr. M. Kunimatsu (Nagoya University, Japan)

Host speaker: A. Matsuo (MNRC)

(9) The 9th MNRC international symposium: *scheduled on Aug 24, 2004*

Title: “Neural Structure and Function”

“*In Celebration of the 30<sup>th</sup> Anniversary of SUMS*”

Guest speakers: Shinichi Nakagawa (RIKEN Kobe Institute, Japan)

Dr. Kathleen Rockland (RIKEN Wako Institute, Japan)

Dr. Uel J McMahan (Stanford University, USA)

Dr. John Furness (University of Melbourne, Australia)

Host speakers: Naoaki Saito (MNRC/Kobe University, Japan)

A. Matsuo (MNRC)

Mohamed Elnasharty (MNRC, Japan/Egypt)

(10) The 10th MNRC international symposium: *scheduled on Dec 18, 2006*

Title: “Acetylcholine in the peripheral nervous system”

Guest speaker: Dr. Gabriella Augusti-Tocco (University of Rome La Sapienza, Italy)

Host speaker: H. Kimura (MNRC)

(11) The 11th MNRC international symposium: *scheduled on Feb 20, 2009*

Title: “Neurodegenerative Disorders”

Guest speakers: Dr. Gordon W Arbuthnott (Okinawa Institute of Science and Technology)

Dr. Kheira Jolin-Dahel (University of Ottawa, Canada)

Dr. Sarah Schock (University of Ottawa, Canada)

Host speaker: M. Urushitani (MNRC)

(12) The 12th MNRC international symposium: *scheduled on Jun 24, 2009*

Title: “Functional Analysis of Neural Network - from cell to the Brain”

Guest speaker: Dr. William Staines (University of Ottawa, Canada)

Host speaker: H. Kimura (MNRC)

(13) The 13th MNRC international symposium: *scheduled on Sep 10, 2010*

Title: “How to direct therapeutic strategies in ALS”

Guest speakers: Albrecht Clement (University of Mainz, Germany)

Ryo Kitahara (Ritsumeikan University)

Janice Robertson (University of Toronto, Canada)

Koji Yamanaka (RIKEN Brain Science Institute)

Host speaker: Makoto Urushitani (MNRC)

## 公開講座 / Public Lecture

研究成果の社会還元や社会貢献のために一般市民を対象とした教養講座「認知症と関連する脳の病気」を開催しています。

### 第9回滋賀医科大学 教養講座 「認知症と関連する脳の病気」

開催日 2010年6月26日 (June 26, 2010)  
時間 14:00～16:00  
会場 滋賀医科大学看護学科棟1階 看護第1講義室  
受講者数 110名

「認知症の種類と見分け方：認知症を疑ったら」

遠山 育夫 滋賀医科大学 分子神経科学研究センター 教授

「アルツハイマー病：脳に起こること、それを治すには」

西村 正樹 滋賀医科大学 分子神経科学研究センター 准教授

「難病ALSはここまでわかった～認知症研究のもたらした光明～」

漆谷 真 滋賀医科大学 分子神経科学研究センター 准教授





# 滋賀医科大学 SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE

# 神經難病研究機構 分子神經科学研究中心

MOLECULAR NEUROSCIENCE RESEARCH CENTER

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

Seta-tsuk iwa-cho, Otsu, Japan, 520-2192

TEL 077-548-2330 FAX 077-548-2331

<http://ben.shiga-med.ac.jp/~hqmnr/>

