

領域略称名：脳タンパク質老化
領域番号：3608

令和元年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提型）」
に係る事後評価報告書

「(生物系) 脳タンパク質老化と認知症制御」

(領域設定期間)

平成26年度～平成30年度

令和元年6月

領域代表者 (名古屋大学・医学部・特任教授・祖父江 元)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	2
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	30
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	31
11. 総括班評価者による評価	32

研究組織 (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	26117001 脳タンパク質老化と認知症制御	平成26年度 ～ 平成30年度	祖父江 元	名古屋大学・医学系研究科・特任教授	7
Y00 支	15K21714 脳タンパク質老化と認知症制御に関する国際共同研究を加速するための国際活動支援	平成27年度 ～ 平成30年度	祖父江 元	名古屋大学・医学系研究科・特任教授	13
A01-1 計	26117002 脳タンパク質老化と神経回路破綻の可視化	平成26年度 ～ 平成30年度	祖父江 元	名古屋大学・医学系研究科・特任教授	2
A01-2 計	26117003 蛋白特異的PETイメージングによる神経回路破綻機序の解明	平成26年度 ～ 平成30年度	谷内 一彦	東北大学・医学系研究科・教授	4
A02-1 計	26117004 タウのタンパク質老化と毒性機序	平成26年度 ～ 平成30年度	高島 明彦	学習院大学・理学部生命科学科・教授	8
A02-2 計	26117005 タンパク質の老化基盤と病原性タンパク質の伝播機構	平成26年度 ～ 平成30年度	長谷川 成人	東京都医学総合研究所・分野長	2
A02-3 計	26117006 核酸代謝の乱れからみた蛋白質の老化基盤とその排除機構	平成26年度 ～ 平成30年度	小野寺 理	新潟大学・脳研究所・教授	2
A03-1 計	26117007 ヒトiPS細胞と霊長類モデルを用いた治療開発の基盤整備	平成26年度 ～ 平成30年度	岡野 栄之	慶應義塾大学・教授	2
A03-2 計	26117008 脳イメージングを基軸としたタンパク質老化モデルの治療評価系の開発	平成26年度 ～ 平成30年度	佐原 成彦	放射線医学総合研究所・サブリーダー	5
計画研究 計9件					

A01 公	15H01555 β アミロイドおよびタウを 標的とした SPECT イメー ジングプローブの開発	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	小野 正博	京都大学・薬学研究科・准教授	1
A01 公	15H01563 認知症における大脳皮質 可塑性障害のメカニズム の解明と新たな早期診断 法開発への応用	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	村上 丈伸	福島県立医科大学・助教	1
A01 公	15H01571 アルツハイマー病の微小 回路可視化による破綻過 程の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	水田 恒太郎	独立行政法人理化学研究所・研究員	1
A01 公	17H05694 SPECTによるタウイ メージング法の開発	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小野 正博	京都大学・薬学研究科・教授	1
A01 公	17H05695 アルツハイマー病の神経 回路長期可視化による機 能破綻過程の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	水田 恒太郎	京都大学・医学系研・助教	1
A01 公	17H05708 神経変性疾患の治療法開 発に向けたオートファジ ー関連分子の病態解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	足立 弘明	産業医科大学・医学部・教授	1
A02 公	15H1550 筋萎縮性側索硬化症やパ ーキンソン病などの神経 変性疾患における病態解 明とトランスレーショナ ルリサーチ	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	青木 正志	東北大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	15H01551 CADASIL 型 Notch3 タン パク質の老化と毒性機序 の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	伊藤 素行	千葉大学・薬学研究院・教授	1
A02 公	15H01552 細胞間伝播を導くタウの 細胞外放出の分子機構の 解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	山田 薫	東京大学・医学系研究科・助教	1
A02 公	15H01553 神経変性疾患における VCP 補助因子 p47 の機能	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	柴田 佑里	東京大学・医科学研究所・助教	1

	解析				
A02 公	15H01556 A8 オリゴマーによるシナプス機能変性過程の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	田中 洋光	京都大学・理学研究科・助教	1
A02 公	15H01557 M16 メタロプロテアーゼによる脳タンパク質老化と認知症制御機構	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	大野 美紀子	京都大学・医学系研究科・助教	1
A02 公	15H01560 プリオンの増殖と病原性獲得に重要なプリオンの細胞内移動に関する分子の同定	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	坂口 末廣	徳島大学・疾患酵素学研究センター・教授	1
A02 公	15H01561 老化神経細胞モデルによる神経変性疾患発症機構の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	松本 弦	長崎大学・医歯薬学総合研究科・講師	1
A02 公	15H01562 脳支援・防御機構としてのヒト脳関門におけるインスリン受容体機能の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	伊藤 慎悟	熊本大学大学院・生命科学研究部・助教	1
A02 公	15H01564 タウ蛋白質の異常代謝開始点から見るタウ蓄積と神経毒性獲得に関わる因子の同定	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	安藤 香奈絵	首都大学東京・理工学研究科・准教授	1
A02 公	15H01565 iPS 細胞を用いたタウによる神経変性機構の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	太田 悦朗	北里大学・医療衛生学部・講師	1
A02 公	15H01566 脳タンパク質老化の伝播性と感染症を検証する線虫モデルの確立	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	吉川 良明	慶應義塾大学・理工学部・准教授	1
A02 公	15H01567 NF-YA 欠損によるユビキチン蓄積病態の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	貫名 信行	同志社大学大学院・脳科学研究科・教授	1
A02 公	15H01570 記憶と脳の安定性を保持する LGI1 リガンドの老化と認知症における役割	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	深田 正紀	生理学研究所・教授	1

A02 公	15H01572 脳タンパク質老化とその 毒性機序における小胞体 カルシウムの役割	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	濱田 耕造	理化学研究所・脳科学総合研究センタ ー・研究員	1
A02 公	17H05682 蛋白質老化における R a b 活性制御の分子機構の 解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	福田 光則	東北大学・生命科学研究所・教授	1
A02 公	17H05683 異常タンパク内在化を標 的とした新規シヌクレイ ノパチー疾患修飾療法の 確立	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	長谷川 隆文	東北大学・大学病院・准教授	1
A02 公	17H05687 A L S 病因タンパク質 F U S の細胞間伝播及び神 経細胞障害性発現メカニ ズムの解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	橋本 唯史	東京大学・医学系研・准教授	1
A02 公	17H05688 3 D 免疫染色によるタン パク質の老化基盤の解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	田井中 一貴	新潟大学・脳研究所・特任教授	1
A02 公	17H05689 細胞間伝播を導くタウの 細胞外量調節機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	山田 薫	東京大学・医学系研・助教	1
A02 公	17H05690 オートファジーによる脳 神経変性疾患の抑制メカ ニズムの解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	森下 英晃	東京大学・医学系研・助教	1
A02 公	17H05692 α シヌクレイン老化が引き 起こす個体老化パーキン ソン病	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	松井 秀彰	新潟大学・准教授	1
A02 公	17H05697 アルツハイマー病初期に おけるグルタミン酸受容 体の局在変異の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	田中 洋光	京都大学・理学系・助教	1
A02 公	17H05698 α シヌクレイン伝播に基づ く新規パーキンソン病モ デルマウスの作製と病態 解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	高橋 良輔	京都大学・医学系研・教授	1

A02 公	17H05699 RNA結合タンパク質による異常RNA蓄積に対するリボスターシス維持機構の解明	平成29年度 ～ 平成30年度	永井 義隆	大阪大学・医学系研・教授	1
A02 公	17H05701 プリオン以外のプリオン病の病原体の同定とその病原性メカニズムの解明	平成29年度 ～ 平成30年度	坂口 末廣	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	1
A02 公	17H05703 アルツハイマー病関連タンパク質タウの凝集体形成と神経変性の関係	平成29年度 ～ 平成30年度	安藤香奈絵	首都大学東京・理工学研・准教授	1
A02 公	17H05704 疾患特異的iPS細胞におけるタウを介した神経変性機構の解析	平成29年度 ～ 平成30年度	太田 悦朗	北里大学・医療衛生学部・講師	1
A02 公	17H05705 異常構造型脳タンパク質の経口摂取による神経変性疾患発症の可能性	平成29年度 ～ 平成30年度	古川 良明	慶應義塾大学・理工学部・准教授	1
A02 公	17H05709 LGI1を中心とするシナプス蛋白質ネットワークの老化と認知症の分子病態	平成29年度 ～ 平成30年度	深田 正紀	生理学研究所・教授	1
A02 公	17H05710 1分子イメージングによる老化脳タンパク質の細胞毒性機序の解明	平成29年度 ～ 平成30年度	坂内 博子	理研・研究員	1
A02 公	17H05711 タンパク質老化と毒性機序における小胞体カルシウムの役割	平成29年度 ～ 平成30年度	濱田 耕造	理研・研究員	1
A03 公	15H01554 新規オートファジーによる脳老化タンパク質調整機構の解析と創薬開発研究	平成27年度 ～ 平成28年度	清水 重臣	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	1
A03 公	15H01558 パーキンソン病マーモセ	平成27年度 ～	望月 秀樹	大阪大学大学院・医学系研究科・教授	1

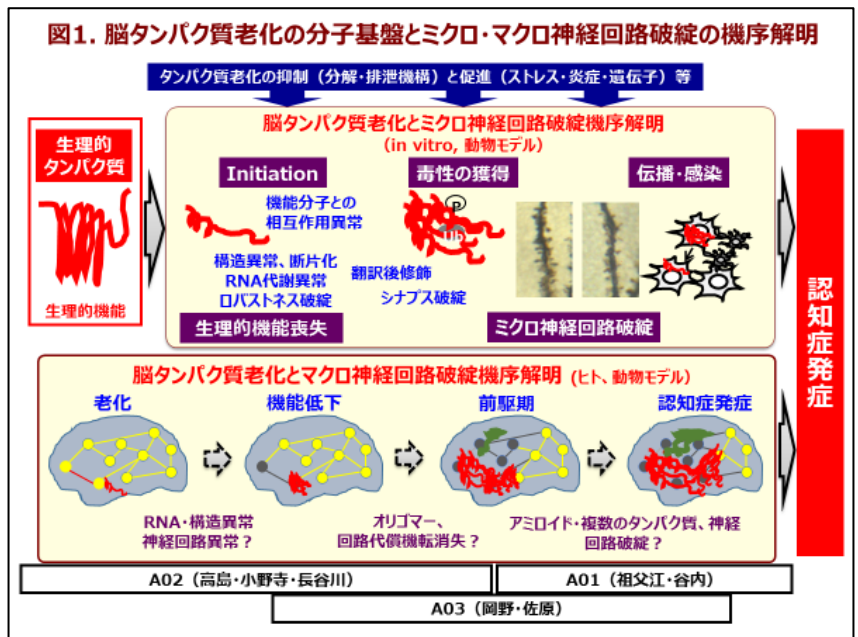
	ットにおける iPS 由来 a-syn 蛋白伝播	平成 28 年度			
A03 公	15H01568 患者 iPS 細胞由来ニューロンにおける異常タンパク凝集を促すストレスシグナルの解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	岡田 洋平	愛知医科大学・医学部内科学講座・准教授	1
A03 公	17H05691 (廃止) 新規オートファジーによる脳老化タンパク質調節機構の解析	平成 29 年度	清水 重臣	東京医科歯科大学・難治研・教授	1
A03 公	17H05693 新規プロテオミクス法を用いた神経変性疾患の分子病態解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	貝淵 弘三	名古屋大学・医学系研・教授	1
A03 公	17H05700 パーキンソン病患者 iPS 細胞由来ニューロンを用いた新たなマウスモデルの創出	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	望月 秀樹	大阪大学・医学系研・教授	1
A03 公	17H05702 細胞内小胞輸送活性化による老化脳タンパク質分解促進機構の解明と治療への応用	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	内山 圭司	徳島大学・先端酵素・准教授	1
A03 公	17H05707 iPS 細胞由来ニューロンでみられる異常タンパク凝集に依存しない早期病態の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	岡田 洋平	愛知医科大学・医学部・准教授	1
A03 公	17H05712 髄鞘化を特異的にイメージングする PET トレーサーの開発	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	加藤 孝一	独立行政法人国立精神	1
A03 公	17H05706 疾患 iPS 細胞を用いた脳タンパク質老化モデルの構築と治療薬の開発	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	赤松 和土	順天堂大学大学院医学系研究科ゲノム・再生医療センター 特任教授	1
公募研究 計 48 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

① 我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域である点

加齢に伴う脳老化は、認知症の最も強力かつ本質的な要因であり、その主要な分子基盤をなしているのは神経系を構成するタンパク質の生理機能の喪失および毒性・病原性の獲得による神経回路の破綻である。本領域では、こうした機能タンパク質の毒性獲得のプロセスを「**脳タンパク質老化**」と定義した。脳タンパク質老化の背景には、これらのタンパク質の修飾・構造変化などの質的变化とともに、その発現量の量的変化など種々の分子変化が存在すると考えられる。さらにこの脳タンパク質老化を抑制、促進する多くの要因（分解、排泄機構、ストレス、炎症、遺伝要因など）が存在する。例えば、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症など神経変性型認知症ではそれぞれ A β 、TDP-43、タウ、FUS、 α -シヌクレインなどのタンパク質が老化し、生理機能を喪失し、機能分子との相互作用を失い病原性を獲得して神経細胞に蓄積し広がることが脳機能を支える神経回路の破綻をきたし、認知症に至る神経変性の根本的分子基盤と考えられる。



しかし、脳タンパク質老化が、どのようなプロセスで起こり、どのように神経毒性を発揮し、それが神経回路をどう破綻するのかは全く明らかになっていない。即ち我々は、神経変性の最も重要な部分の解答を持っていない。本領域で行う研究は、正常に機能していたタンパク質が、ある時期から変質し、機能を失い神経細胞に対して毒性を持つようになり、伝播を介して、神経回路破綻を来し最終的には認知症に至る過程、すなわち脳タンパク質老化に基づく神経変性について、その分子基盤の解明と認知症予防に結びつけるものである。(図1)

これは、新しい学問領域の創成につながり、認知症の予防・先制治療、さらに我が国の神経科学・神経変性疾患研究の学術水準の向上・強化につながると確信している。

② 応募領域の着想に至った経緯

我が国で460万人とも数えられる認知症の予防と制圧は21世紀医学の最も大きな課題である。脳タンパク質老化が認知症に共通する分子機序であることは明らかであるが、脳のタンパク質レベルでの老化と脳組織レベルでの神経回路破綻・神経変性および個体レベルでの神経機能障害・認知症発症との関連は解明されていない。本研究領域は、脳タンパク質老化を軸に、分子レベルから個体レベルまでを視野に入れ、正常から神経変性に至る時間軸を重要な研究要素と位置づけ、次世代型先端技術を駆使して様々な角度から学際的に解析することで、脳におけるタンパク質老化学を切り開くものである。こうした学際的アプローチは新しい学問領域の形成によって大きく加速することが期待され、脳タンパク質老化の分子基盤の解明とその病原性の解明は、認知症とともに難治性神経変性疾患の画期的治療法開発へ向けたブレイクスルーに繋がることが大きく期待される。

脳タンパク質の凝集から毒性発現や、神経変性症研究においては、我が国は先進的な役割を果たしてきた。脳ポリグルタミンタンパク質の老化・凝集が引き起こす機序を球脊髄性筋萎縮症において明らかにし(領域代表 祖父江)、その病態機序に基づき、凝集を抑制する分子標的治療の開発を世界に先駆けて進展させている。同様に

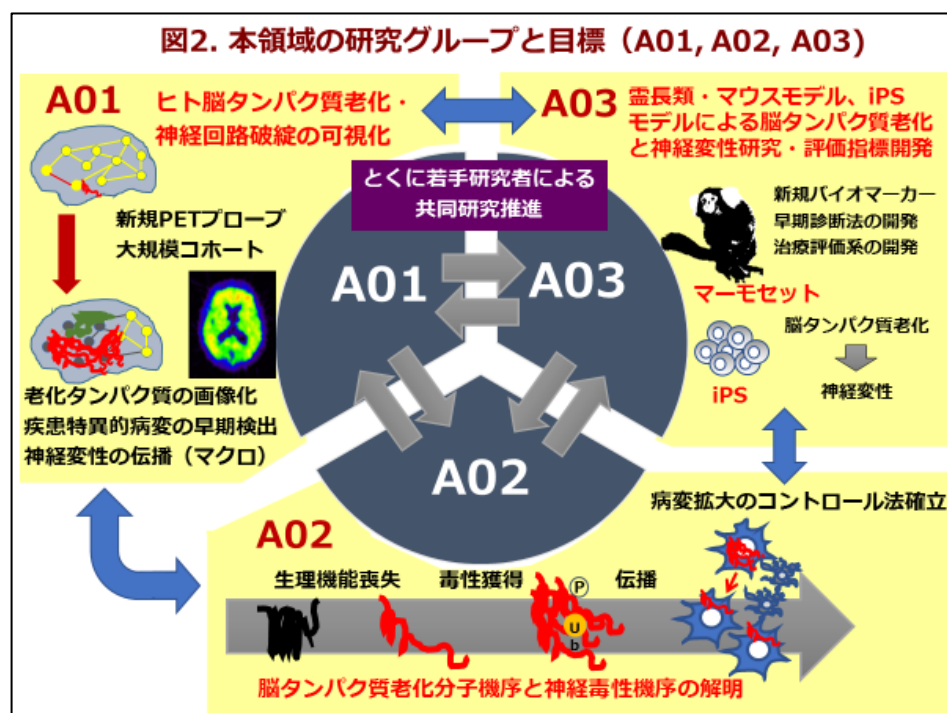
SCA2, DRPLA, SCA3 の病因ポリグルタミンタンパク質の同定と、CREB の神経変性機構における重要性を明らかにしている（計画班員 小野寺ら）。変性型認知症に広くみられるタウについては、その凝集機序の解明と認知機能との関連を世界に先駆けて示しており（計画班員 高島）、認知症と筋萎縮性側索硬化症の蓄積タンパク質 TDP-43 の同定も我が国から報告されており（計画班員 長谷川）、TDP-43、 α -シヌクレインの伝播モデルも世界に先がけて我が国で確立されている（計画班員長谷川）。さらに認知症などの高次脳機能の研究では霊長類モデルが極めて重要であるが、マーモセットでの TDP-43、タウ、 α -シヌクレインの遺伝子改変モデルの作成で世界をリードしている（計画班員 岡野）。一方、老化タンパク質の脳内蓄積の可視化については、タウ、 α -シヌクレインの PET プローブの開発と画像化に世界に先駆けて成功している（計画班員 佐原、谷内、連携研究者 樋口、須原）。このように本領域に係わる個々の要素となる問題については、世界をリードする水準で我が国発の研究が行われているが、本領域のテーマである、なぜ脳タンパク質の老化が起こり毒性を獲得するのか、どのように神経回路破綻を来たし、認知症に至るのかなど、本質的な問題にはいずれも解答を示せていない。このためには、これらの研究者・領域を超えて研究力を結集し、新たな学問領域の形成を目指して研究を推進することが極めて重要である。

③ 応募時までの研究成果を発展させる内容

認知症や神経変性疾患の共通基盤であるタンパク質老化の分子基盤について、**基礎から臨床に至る多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、また次世代技術を集結し、異なる学問分野の研究者の連携推進により、脳タンパク質老化研究領域の新たな展開を目指すものである。**

脳機能タンパク質の機能や動態を解析出来る研究者、iPS 細胞や霊長類モデルを作出出来る研究者、タンパク質老化の開始・進展・除去の機序を探索出来る研究者、病的タンパク質をマウスや霊長類で可視化出来る研究者、さらにはヒトのタンパク質老化を評価・検証出来る研究者等が集うことにより、multi-disciplinary な新学術領域として当該領域を発展させる。本研究領域の成果は、認知症や脳老化に伴う様々な疾患に対する画期的創薬の創出に繋がる事が期待される。

本研究領域は、in vitro、細胞、マウス、霊長類、ヒトにおいて脳タンパク質老化に携わる研究者を含むとともに、ヒトにおける病的タンパク質の可視化と疾患発症との関連を検証出来る研究者、および脳タンパク質老化の制御法



を開発する研究者を含んでいることが特徴である（図2）。

個々の研究推進とともに、共通して病態に深く関与している分子機構を解明するために、基礎研究と臨床研究の交流を真の意味で活性化していくことは、我が国の脳研究レベルの向上と強化につながる。さらに、公募では若手枠を設け、若手との交流、教育を図るプロジェクトを打ち出すことで、将来像を描ける人材の育成を図る。本領域は、A01、A02、A03 各班の研究成果の相互活用が

容易なことが特徴で、脳タンパク質老化解析過程で見出された基礎研究の成果を、タンパク質老化の可視化を通じて臨床研究に応用出来るとともに、逆に臨床における疑問・発見を高い基礎研究レベルで検証できることが特徴である。さらに、iPS細胞、霊長類モデル、PET、神経回路解析は本領域の研究に欠かせない重要なツールであり、そのスペシャリストが集合していることも本領域の特色であり、新領域を生み出すことが期待される。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

研究を推進する上で重要な基盤となるヒト脳内神経回路の可視化、ヒトタンパク質老化の可視化、タンパク質老化モデルの構築等を協力に進めながら、得意領域連携型、異分野融合型研究を推進し、設定目的を達成した。

A01 「脳タンパク質老化と神経回路破綻」

① 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとしたのか

脳タンパク質の老化と蓄積は認知症発症と関連する。これらの老化タンパク質の蓄積を生体で計測する PET 検査は、治療薬開発のサロゲートマーカーとなる可能性があり、早期治療介入や発症予防に貢献する技術として期待される。本研究では、谷内らが開発したタウの蓄積を選択的に検出する PET プローブ[18F]THK-5351 等を用いてタウや A β 蓄積を評価する。同時に MRI を用いて神経回路(コネクトーム)破綻や脳萎縮などを評価し、臨床所見も対比することで、タウの蓄積がどのように神経回路破綻や認知機能発現と関係するのかなど明らかにした。また機能的・解剖学的脳内神経回路とタンパク質蓄積との関係を健常者から認知症発症例で検討し、認知症発症に至る病態を解明する。一連の解析で、1) ヒトでの脳タンパク質老化の過程の可視化を通じた認知症発症機序、2) 病的タンパク質蓄積にもかかわらず認知症を呈さない例の神経回路の特徴解明、3) 経時的臨床像、各種バイオマーカーと脳タンパク質老化との関係を明らかにしようとした。また一方では脳タンパク質蓄積の新規プローブの開発、タンパク質蓄積に至る超早期病態の可視化、画期的バイオマーカーの開発を推進した。

② 応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしてどのように達成したか？

1) 老化タンパク質の可視化

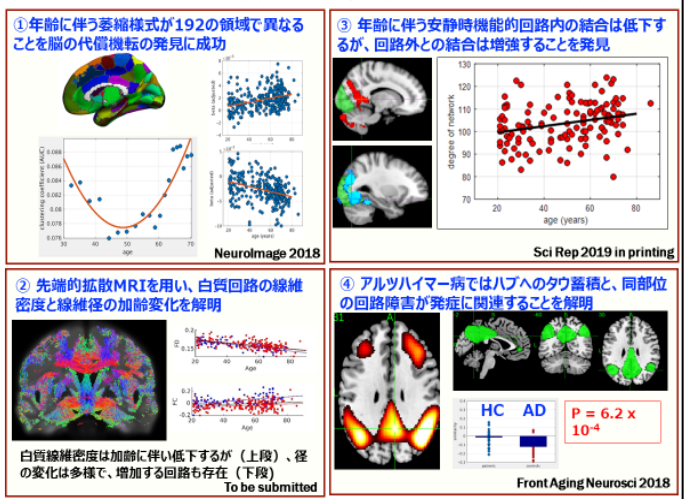
THK-5351 は、アルツハイマー病 (AD) 患者ではタウ病理の好発部位で高度な集積上昇を認めることを明らかにした(祖父江、谷内)。また4リピートタウオパチーである進行性核上性麻痺と皮質基底核症候群の症例でも特徴的なプローブ集積が観察されることを示した(谷内)。PET 画像病理相関解析により、THK-5351 タウとともにモノアミン酸化酵素 B (MAOB)であることが明らかとなり、MAOB はタウ沈着に伴うアストログリオーシスを可視化していることを明らかにした(祖父江、谷内)。このデータを活用し、さらにタウへの優れた結合親和性を有する STT ならびに、アストログリオーシスを単独で描出する SMBT-1 合成に成功した(谷内)。

α シヌクレイン蛋白プローブ候補化合物も新たに見出した(谷内)。

2) 神経回路破綻の可視化・脳タンパク質蓄積との関連解析

延べ 1400 名を超える脳回路画像、ゲノム、血液、高次脳機能、一部は高感度タンパク質 PET からなる世界的にも類を見ない加齢に伴うイメージングゲノムコホート構築に成功した。一連の研究で、加齢に伴う新規解剖学的地図の作成に成功し、これに基づいて加齢に伴う脳萎縮神経回路の代償機転のあることを解明し報告した(祖父江、図 3)。さらに、ハブに着目した回路変化の実態、新規解剖学的回路解析方法を用いた全脳的回路変化の実態を解明した。早期アルツハイマー病では、発症に関連する THK5351 の空間的蓄積分布の特徴として楔前部/後部帯状回への蓄積が重要な役割を果たすことと同部位をハブとする神経回路破綻が発症に最も重要であることを明らかにした(祖父江、谷内、図 3)。また、健常者において、タウの蓄積と神経炎症は、デフォルトモードをはじめとする脳内神経回路のハブ領域に始まることを見出した(祖父

図3. 加齢の回路変化の可視化に成功：代償機転と破綻による発症の関係解明



江、谷内)。応募時に比して、老化と認知症に伴う脳内神経回路変化の病態理解が飛躍的に向上した。また、TDP-43、FUS、ポリグルタミンをはじめとする疾患関連タンパク質の病態解明も大きく進めることに成功した。

A02 「脳タンパク質老化の分子基盤」

① 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとしたのか

神経変性性認知症関連タンパク質が生理状態から病原タンパク質に転換し神経機能低下を引き起こす機構を明らかにするために、タウ、 α -シヌクレイン、TDP-43、FUS について剖検脳、動物モデル、iPS 細胞を含む細胞モデルを用いて分子レベルから個体レベルまでの脳老化過程を解析する。さらに、1) ヒト剖検脳で mass imaging を用いて神経原線維変化形成に関わる因子を検索した、2) タウ、 α -シヌクレイン、TDP-43 タンパク質の構造変化と増殖機構をプリオンとの対比で病原タンパク質としての脳内伝播機構の解明につなげ、病態形成、発症の分子機構の解明を進めた、3) 病原タンパク質への引き金となる mRNA の代謝のゆらぎとタンパク質の排泄など脳タンパク質の老化促進や、分解機構について、タンパク質老化のきっかけとなる過程 (initiation) の分子機構を明らかにし、予防・先制治療開発につなげる。

② 応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしてどのように発展したか？

1) タウのタンパク質老化と毒性機序

領域班内で共同作製した力価の高いモノクローナル抗体と、リン酸化の程度を明らかにする Phos-tag 法をタウに適用する方法を確立し、タウのリン酸化がタウ凝集に先んじること(久永)、タウは生理状態では軸索に局在し、神経変性時には樹状突起に移動する機構を明らかにした(宮坂)。また、タウタンパク質凝集には Cys 残基が重要であることと、神経細胞死にはタウ凝集体(顆粒状オリゴマー)が必要であることを示した(高島)。一方、FUS の研究から4R タウ増加は神経変性、リン酸化タウ蓄積とともに海馬過活動引き起こすことを(石垣)、海馬の過活動は、老齢期マウスではタウ依存的に起こること、 β アミロイドを蓄積するマウスでは若齢期の段階でタウ依存的に起こること、その抑制は AMPA 受容体依存的に作用することを見出した(高島)。

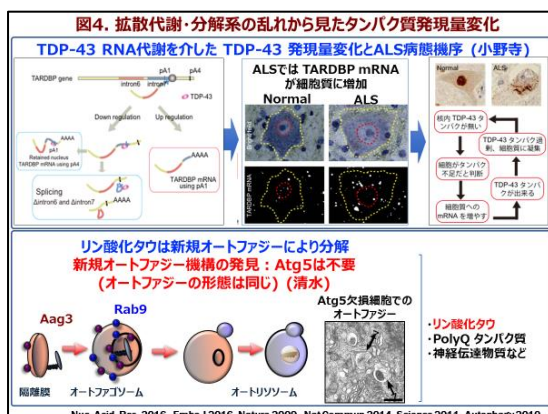
2) タンパク質の老化基盤と病原性タンパク質の伝播機構

様々な疾患脳に蓄積する異常型タウとそのトリプシン耐性種は、疾患ごとに特徴的なパターンを示し、その生化学分類に有用であることを示し(長谷川)、タウの伝播は、AD の原因遺伝子である APP が異常型タウのリセプターとして働き促進されることを示した(長谷川)。一方、レビー小体型認知症患者と多系統萎縮症患者脳から調製した異常型 α シヌクレインが異なるプリオン様活性を示すことや、 α シヌクレインの切断がそのプリオン様病原性に影響を及ぼし、 α シヌクレインパチーの表現型の多様性をもたらすことを見出した(長谷川)。さらにプリオン病では、MM2C(皮質型)と MM2T(視床型)のプリオンが、ヒト型 PrP を遺伝子導入したノックインマウスに感染しないことや、100 名を超えるプリオン感染事例の検討から、中枢感染ルートと末梢感染ルートにおける感染性の違いやプリオンの種類の違いが存在する(北本)など、プリオンの病態研究も大きく進んだ。老化タンパク質とプリオンタンパク質の伝播機構の共通性や病態解明が大きく進み、本領域に多くのインパクトを与えた。

3) 核酸代謝の乱れからみた蛋白質の老化基盤とその排除機構

TDP-43 は、mRNA 選択的 polyA 結合を変化させ、さらに選択的スプライシングを介した mRNA 分解機構を変化

させて、その量を調節することを明らかにした(小野寺)。次に ALS の病的運動神経細胞では本来核にある TDP-43 が細胞質に移動し、TDP-43 を持続的に産生する結果、量調節が機能しないことを示した。これらの結果から TDP-43 の細胞内動態をモデル化し、核内タンパク量の持続的減少を示すことで、TDP-43 mRNA の制御異常の存在を示した。そこで、スプライシング部位特異的なアンチセンス核酸の髄腔内投与にて内在性 TDP-43 過剰状態を引き起こすことに成功し、TDP-43 の断片化や、アポトーシス促進因子 BIM mRNA の増加を見出した。冗長な転写に支



えられた自己調節の中核機構不全により、そのロバスト性が崩れ、脆弱性が顕になると理解できた(小野寺、図4)。排除機構では、TGF β シグナル亢進は排除機構に関わる脳微小循環系の脳小血管平滑筋周皮細胞変性を来すことを見出し、脳小血管病の病態に細胞外マトリクスタンパク質の制御異常が関与し、核酸代謝の冗長性と排除機構障害がタンパク質老化を引き起こすことが示された。

A03 「脳タンパク質老化に対する治療開発」

① 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとしたのか

患者と健常者の iPSC を樹立し、ニューロン・グリア・血管などに分化させ、脳タンパク質老化による細胞間ネットワークの変調から神経変性への過程を解明した。1) 患者由来 iPSC を用い、タンパク質老化による機能喪失・毒性獲得機序に関わる分子や、タンパク質老化過程を抑制・促進する分子を明らかにした。さらにタンパク質老化に伴うニューロン変性モデルを構築した。2) iPSC の遺伝・臨床情報と細胞レベルでの変性の程度を比較検討し、タンパク質老化と神経機能に及ぼす遺伝的背景との関連を解析した。また患者由来 iPSC を用い、タンパク質老化によるニューロン変性を抑制・促進する要因を明らかにした。3) 健常者由来 iPSC の変化を患者由来 iPSC と比較し、正常加齢と神経変性の異同を解明した。さらにタンパク質老化がニューロン・グリアなどの細胞間相互作用に及ぼす影響を解析し、タンパク質老化を検出する化合物を同定し、病態を反映するバイオマーカーを開発した。また、タンパク質老化によるニューロン変性過程、神経回路破綻をマーマセットレベルで比較した。4) タンパク質老化を抑制する低分子化合物をハイスループットで探索し、マーマセットモデルを用いた治療研究へと繋げた。

② 応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしてどのように発展したか？

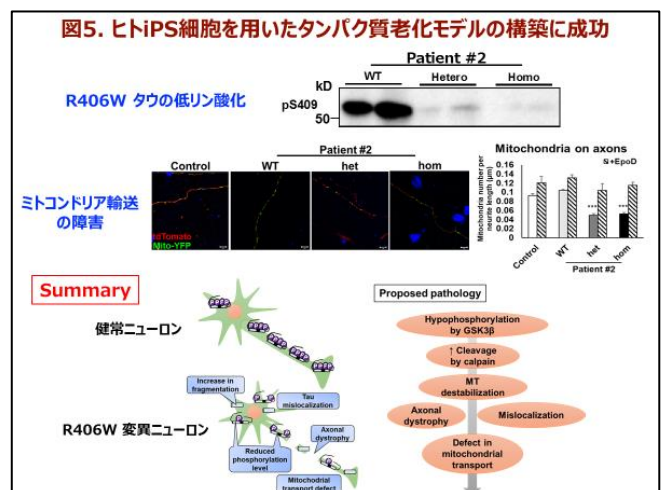
1) ヒト iPS 細胞と霊長類モデルを用いた治療開発の基盤整備

FTDP-17 家系で同定された R406W 変異型タウ遺伝子を有する iPS 細胞由来神経細胞における表現型についてゲノム編集技術(CRISPR/Cas9)を用い、3次元オルガノイドを介して、大脳皮質興奮性神経細胞を純度高く得る方法を確立し、各々の株の神経分化誘導を行い、表現型の比較検討を行った。R406W 変異型株由来神経細胞では、タウのスレオニン 181 のリン酸化レベルが低下していた。R406W 変異型タウは Rho キナーゼ、PKA、GSK3 β などのキナーゼによるリン酸化を受けにくくなっており、セリン 409 におけるリン酸化レベルが低下していることを新しく同定した。以上の結果から、R406W 変異型タウは WT タウと比べて低リン酸化状態にあること、次に、変異型株由来神経細胞では軸索変性が起きているが、これは、変異型タウの微小管の安定化の異常が原因で起こることを見出した。(図5)。

3次元構造を保ったまま軸索を特異的に単離できる装置を使用し、細胞体と軸索のタウのリン酸化・断片化の比較や、変異型神経細胞での軸索形成能・突起長所見、軸索束の三次元的解析に成功し、マーマセットモデルを用いた治療研究へ展開する基盤構築に成功した。

2) 脳イメージングを基軸としたタンパク質老化モデルの治療評価系の開発

[11C]PBB3-タウ PET イメージング画像病理相関研究では、ヒト臨床研究を実施する過程で死後脳を用いた神経病理学的解析を手掛け、PBB3 の結合性が免疫組織化学的に検出されるタウ病変と一致することを証明した。rTg4510 マウスのタウ PET イメージングと TSPO(18 kDa Translocator protein)-神経炎症 PET イメージングの検討では、タウ病変に呼応して神経炎症が上昇する傾向が明らかとなり病理像を反映しており、ミクログリアとの相関が強い事を明らかにした。さらに、タウ凝集体伝播細胞モデルとして、タウ凝集体が yeast-prion 様に細胞分裂時に継代していく細胞株を樹立した。本細胞株を用いて凝集阻害剤ならびにタウ伝播抑制分子の同定を目指したハイスループットドラッグスクリーニングシステムを構築した。



3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

研究推進時に問題は生じなかった。また組織変更も行わなかった。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

当該コメント:タンパク質老化学に精通した専門科の参画が少ない。タンパク質化学・構造生物学にまで広がることによってタンパク質老化というタイトルに相応しい内容となる。体制の更なる充実を図ること。

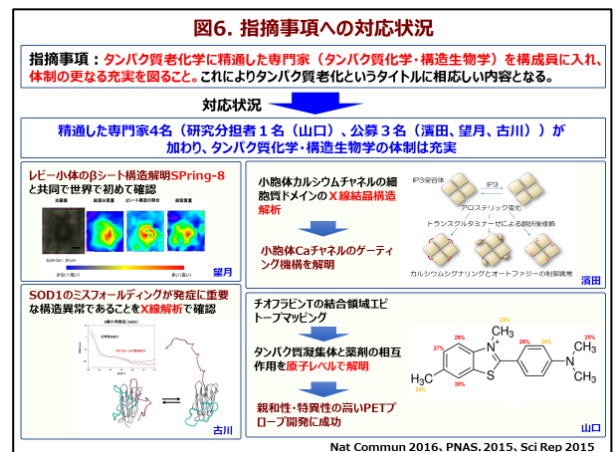
対応:タンパク質化学・構造生物学に精通した専門科として、A03-2 佐原グループ研究分担者1名(山口)が、さらに公募にて3名(濱田、望月、古川)が加わった。

山口は、tau 凝集体と PET 薬剤候補となるベンゾチアゾール骨格を持つチオフラビン T 類縁体との相互作用様式を溶液 NMR 法により原子レベルで解明するため、溶液 NMR 法に適したヘパリンフリーのタウ凝集体を調製することに成功し、このタウ凝集体はチオフラビン T および PBB5 と結合することが各種 NMR 法により確認した。得られた知見はタウ凝集体に高親和性で結合する PET 薬剤の合理的デザインに貢献することが期待される。さらにタウ凝集体の性状解析、NMR 測定条件の最適化、リガンド化合物の選定を行っており、タンパク質凝集体と薬剤の相互作用を原子レベルで明らかにすることは、より親和性・特異性の高い PET プローブの開発につながると期待される。今後、本知見を放射線医学総合研究所において活用していく予定である。また、東北大学や長寿医療研究センターなどにおける PET プローブ開発にも大きな波及効果を及ぼすと期待される。

濱田は、膜タンパク質の品質管理・分解除去・分泌、小胞体ストレス、ミトコンドリアへのカルシウム供給、オートファジーなどを制御する小胞体において、小胞体カルシウムチャネルのアロステリック構造変化が小胞体ストレスとオートファジーを調節し神経変性を起こすことを示した。さらにタウタンパク質の発現プラスミドを構築して培養細胞に発現させ、細胞内カルシウムイオン濃度測定や小胞体カルシウム放出を評価するとともに、細胞におけるタウタンパク質と小胞体カルシウムチャネルの分布を共焦点顕微鏡下で観察することで、タンパク質老化と小胞体カルシウムとの機能的または構造的な相互作用を調べ、細胞内でタウタンパク質と小胞体カルシウムチャネルが構造的に相互作用する可能性の検討を進めた。本検討は、認知症の発症過程で認めるタンパク質がモノマーからオリゴマーそして繊維状構造へと構造が変化する際の細胞内制御過程、タンパク質老化により生じた物質の細胞毒性獲得機序の解明につながるるとともに、タウ以外のタンパク質研究へ応用することで、さらなる発展に寄与すると考えられる。

望月は、 α シヌクレインとパーキンソン病や Lewy 小体型認知症の特徴的な封入体である Lewy 小体の構造解析を X 線小角散乱と顕微赤外分光・X 線解析（非結晶）を用いて Spring-8 と共同で解析を進めた。まず、 α シヌクレインは、大腸菌で発現させたタンパク質もヒト赤血球から生成したタンパク質も溶液中で大部分が構造を持たない単量体として存在することが明らかとなった。さらに、Lewy 小体は、剖検脳の検討により β シート構造を多く有し、halo においてその割合が高く、アミロイド線維に特徴的なクロス β 構造は有していない可能性を示した。今後、 α シヌクレインから Lewy 小体の形成されるプロセス、細胞毒性・無毒化機序解明への発展が期待される。

これら一連のタンパク質化学・構造生物学研究は、それぞれのタンパク質の構造の変化を介した老化機序の解明に大きく寄与するだけでなく、本領域の計画研究ならびに公募研究と連携を加速させた。その成果は、タンパク質老化を可視化する新規 PET プローブ開発研究、タンパク質老化機序の解明研究、タンパク質老化が疾患を引き起こす機序やそれに基づく治療法開発研究への展開へと拡がっており、本領域の発展とタンパク質老化学の構築に多大な貢献を果たしたと言える。さらに、それぞれの手法は、現時点では特定のタンパク質を標的として研究されているが、その考え方を含めて他のタンパク質への応用や発展が可能であり、当領域発の重要な共通プラットフォーム



フォームになると期待される。(図 6)

このようにタンパク質老化学に精通した専門科が複数参画することで、体制の更なる充実が図られ、タンパク質化学・構造生物学にまで本領域は広がり、その成果は今後の発展に寄与するものである。

当該コメント:大型グループ研究とは言え、研究費は年間 3 億円と限られている。その中で世界をリードする成果を挙げるためには、異常タンパク質の神経経路特異的伝播など、我が国の独創性の高い研究を特に重視・推進すべきである。

対応:計画班員の A02-2 には、病原タンパク質伝播の提唱者でもある長谷川、さらにプリオン研究の第一人者である北本が加わっている。また公募においても伝播研究に精通する研究者(山田、坂口、青木・長谷川(隆))が加わった。長谷川(成)と北本は、2. 研究の進展状況に記載したように、両者の共同研究を強化しつつ、当該分野における世界における先進的な研究を推進し、成果を発信した。山田は、タウの細胞外分泌に着目し、細胞外に存在するタウタンパク質の性状解析と、細胞外分泌の分子機構解明を介して、タウ病理の細胞間伝播という新規現象の解明に取り組み成果を上げ、シナプス活動に依存して分泌されるタウは、細胞内型タウと異なり複数のサイトで脱リン酸化を受けていること、シナプス活動がタウ分泌亢進にさきがけて細胞内タウを脱リン酸化すること、細胞内凝集に伴いタウの分泌様式が変化することなどを明らかにした。一連の研究は、どのようなタウタンパク質が、どのような分子機構で細胞外へ放出され、細胞間伝播を生じるのかを解明することに繋がると期待される。

坂口は、プリオン病の病原体「プリオン」が感染すると、タンパク質運搬分子の一つである Sortilin の低下が起こること、その結果、正常プリオンタンパク質や異常プリオンタンパク質の細胞内輸送が変換し、持続的な複製、持続感染を可能とする可能性を見出し、正常プリオンタンパク質が異常プリオンタンパク質に構造変換することにより、増殖する細胞メカニズムを明らかにすることにつながり、プリオン病の創薬開発にも結びついていくと考えられる。

青木・長谷川(隆)は、パーキンソン病の細胞モデルを用いたスクリーニングにおいて、複数の選択的セロトニン受容体阻害薬が線維化 α シヌクレインの細胞内取り込みを抑制することを確認した。これと並行して Convection enhanced delivery (CED)装置を用いた線維化 α シヌクレイン脳内接種マウスモデルを作製し、セルトラリン経口摂取下における脳内 α シヌクレイン伝播抑制効果を検証した。異常タンパク質伝播阻止によるシヌクレイン/パチーの疾患修飾療法の可能性を示した。さらに望月は、ヒト由来 α シヌクレインより fibril formation を起こし、それを脳内へと投与する手法を用い、マーモセットやマウスモデルの構築を推進し、 α シヌクレインの伝播機構の解明研究を推進した。谷内グループでは長谷川グループの作成した α シヌクレインモデルマウスを用いて、新規開発中の α シヌクレインプローブを用いた進展様式の可視化研究にも取り組んだ。山田は、高島グループや祖父江グループと、坂口は長谷川・北本グループと連携を組み、それぞれの研究発展に寄与した。岡野は、マーモセットモデルや iPS 細胞を用いて、これら病的タンパク質の伝播がどのように疾患を引き起こすかについて、応用的な研究を推進した。

祖父江は、我が国の独創性の高いタウタンパク質を可視化する PET とネットワーク解析を併用して機能的神経回路や解剖学的神経回路を可視化し、ヒトの加齢および認知症を発症する過程においてタンパク質の伝播様式がどのようになっているか、またそれにより神経回路にどのような変化が生じるのかを前方向的な研究を推進し、それらの解明に努めた。伝播は老化タンパク質の重要な特性で、神経変性の進展や治療ターゲットにもなる。異常タンパク質の神経経路特異的伝播という、我が国の独創性の高い研究については、基礎レベル、動物・霊長類レベル、ヒトレベルにおいて、一貫通貫的な連携を行いながら、特に重視・推進しており、本領域における我が国の最先端の研究者が本領域に集約した。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

当該コメント:大規模コホート研究など他の競争的資金の枠組みを利用した横断的研究も関連して実施されていることから、今後も研究予算の切り分けに留意して、本研究領域を運営することが必要である。

対応:別紙のように研究予算の切り分けに十分留意して、本研究領域を運営した。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

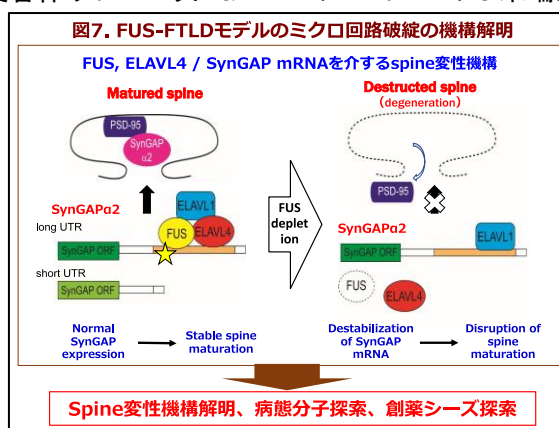
計画研究における主な研究成果

◎祖父江は、谷内、岡村ら（THK-5351 *Brain*. 2014）、樋口、須原、佐原ら（PBB3 *Neuron*. 2013）と共同で、彼らの開発したタウ PET プローブを導入し、高齢健常者と早期認知症患者のタウ蓄積を検討した。また、名大の大規模健常者イメージングゲノムコホートをを用いて MRI 解析で実績のある田邊らと（*NeuroImage 2016 a, b, Sci Rep 2018*）検討を進めた。その成果として加齢に伴う脳萎縮（*NeuroImage 2018*）と、機能的神経回路（*Sci Rep 2019*）の代償様式を解明し、アルツハイマー病では、健常加齢で代償機転として働いている楔前部/後部帯状回へのタウ集積に伴う回路破綻が発症と関連することを見出した（*Front Aging Neurosci 2018*）。さらに、TDP-43（*JNNP 2017, JNEN 2017*）や、 α -シヌクレイン（*J Neurol 2017, 2018, PLoS One 2018*）関連認知症の早期回路破綻様式を明らかにした。病的タンパク質蓄積と回路破綻の解析を組み合わせ、発症における回路の破綻と代償の関係に着目した研究は世界的にも先駆的で、脳タンパク質老化と神経回路の関係を明らかにする重要な知見を提供した。

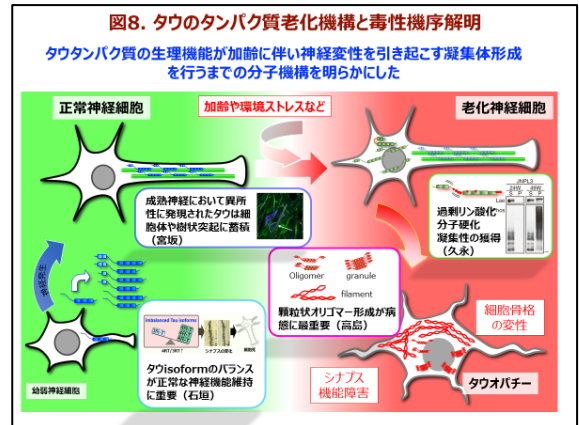
◎祖父江は、脳タンパク質老化とマイクロ神経レベルの関係でも新知見を見出した。ALS と前頭側頭葉変性症（FTLD）の原因 RNA 結合タンパク質である FUS は、AMPA 受容体サブユニット GluA1 の mRNA の 3'末端に結合し、ポリ(A) 鎖の調節を介して mRNA の安定性を制御し、その発現抑制は GluA1 の発現を低下させることを示した。さらに FUS を海馬特異的に抑制したマウスでは成熟スパインの割合が減少して行動異常を呈した。以上から、FUS が GluA1 の mRNA 安定化と後シナプスの機能を介して FTLD 様行動に関与することが明らかになった（*Nat Commun 2015, Genes Dev 2015*）。

次に FUS は神経細胞の核内で高分子複合体を形成し、疾患関連変異体ではその形成が障害されることを見出した。複合体主要構成成分は別の RNA 結合タンパク質である SFPQ で、transcriptome の網羅的解析で同定した FUS の標的の 1 つである MAPT（タウ遺伝子）の選択的 splicing に関与していた。FUS と SFPQ の機能喪失マウスモデルでは、どちらのモデルも 4R タウ増加と FTLD 類似の高次機能障害を示し、老齢になると、ヒトのタウオパチー病理類似のリン酸化タウ蓄積を伴う神経変性を示すこと、そして 4R タウを抑制することでフェノタイプが改善することを高島らとの共同研究で見出した（*Cell Rep 2017a*）。さらに、FTD-FTLD モデルのマイクロ回路破綻機構解明に繋げた（*Cell Rep 2017b*, 図 7）

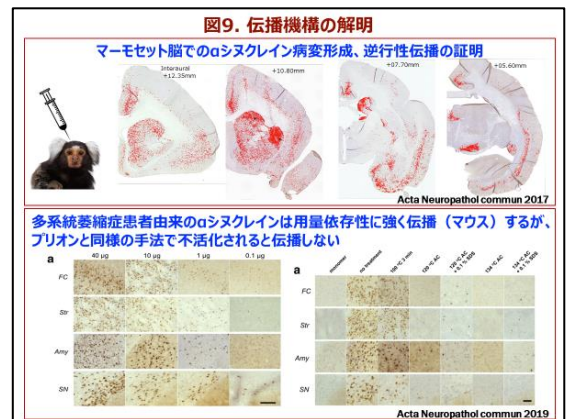
◎谷内は、タウ PET トレーサー [18F]THK5351 は AD 患者においてタウ蛋白病理像の分布と一致して海馬傍回や側頭・頭頂葉領域を中心にトレーサー集積を認めることを示し（*J Nucl Med 2016 a, b, Neurobiol Aging 2018*）、4 リピート tauopathy である大脳皮質基底核変性症患者において、同疾患のタウ病理好発部位である中心溝付近や淡蒼球において顕著な集積上昇を認め、非 AD タウ病変の画像化にも本手法が活用できることを報告した（*Neurology 2016*）。これらの知見は祖父江の検討でも確認された。一方、THK5351 は MAOB にも結合し、アストログリオシス（神経炎症）を良く反映することを合わせて見出した（*Acta Neuropathol Commun. 2018*）。THK5351 は、病理変化の分布とよく合致し、病態をよく反映していることから（*Nat Rev Neurol 2017*）、THK5351 をベースとして、さらにタウと MAOB に特異性の高いプローブである SIT と SMBT-1 の作成に成功し、今後の研究展開へ道筋を付けることに成功した。



◎高島は、動物モデルを用い、タウの Cys 残基に共有結合してタウオリゴマー形成を阻害し、神経脱落を防ぐ化合物を、領域内の同志社大、放医研と共同で見出した(*Nat Commun* 2015)。次に、久永らとの共同で、Phos-tag 法により AD で認める凝集体のリン酸化解析により、ブラスター V では非リン酸化型が減少し、リン酸化型が亢進していること、リン酸化が亢進したタウは凝集体を形成することを示した。他のタウオパチーである皮質基底核変性症では異なるリン酸化パターンが観察されたことから、タウのリン酸化は、AD と他のタウオパチーによる認知症とは異なる可能性を示した(*Am J Pathol*. 2016)。また AMPA 受容体と NMDA 受容体の刺激を介したタウのリン酸化や移動メカニズムを検討し、それらの過活動により、シナプス領域におけるタウ翻訳の増大が起こることを示した(*EBioMedicine*. 2017)。以上のようにタウタンパク質の生理的機能と老化機構、毒性機序解明を進めることができた(図 8)。



◎長谷川(成)は、AD、ピック病、CBD、PSP、FTDP-17 を検討し、それぞれのタウ病変は異常タウの断片バンドとトリプシン耐性バンドで分類可能であり、病型は最初に形成される異常タウの重合構造の違いにより生じる可能性を示した(*Acta Neuropathol* 2015, 2016)。また、αシヌクレインがマーモセットモデルで伝播すること(*Acta Neuropathol commun* 2017)、合成 αシヌクレイン線維と、DLB 患者及び MSA 患者脳から調製した異常型 αシヌクレインについてプリオン様活性を検討した結果、MSA 由来の異常型 αシヌクレインは、DLB 由来よりも高いプリオン様活性を示した(*Acta Neuropathol commun* 2018)。さらにプリオンタンパクと同様の特性(*Ann Neurol* 2016, *Sci Trans Med* 2016)を有することを示した。以上のように本領域の αシヌクレイン研究によって異常タンパク質の伝播機序解明が大きな進捗した(図 9)。

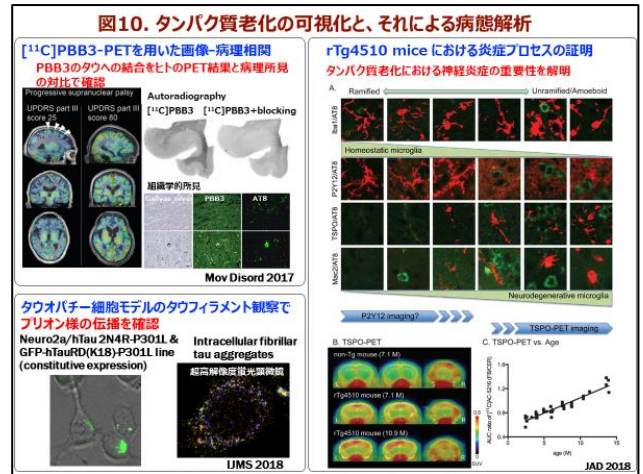


◎小野寺は、HTRA1 遺伝子ホモ接合変異で発症する家族性脳小血管病を見出し、脳の老化タンパク質排泄機能をもつ小血管の病態が TGF-β ファミリーシグナル亢進によることを解明した(*N Engl J Med* 2009)が、この知見に基づき、5.3%の孤発性重症脳症血管病患者にも HTRA1 遺伝子のヘテロ接合変異のあることを見出した。さらに変異 HTRA1 蛋白が、3 量体形成を介する正常 HTRA1 蛋白の活性化を阻害することを解明した(*Neurology* 2016, *Nucl Acids Res* 2016)。一連の研究で脳小血管病の病態には細胞外マトリクスタンパク質の制御異常が関与することが明らかとなり、同タンパク質の制御による治療法開発へ先鞭を付けることに成功した。

◎岡野は iPS 細胞を用いた病態解析・再生医療研究を、世界をリードして進めてきており(*Nat Biotechnol* 2009, *Stem Cell Reports* 2016a)、今回、家族性 ALS の原因遺伝子の一つ FUS 遺伝子に変異を有する患者から iPS 細胞を樹立し、神経細胞へと分化させた。この神経細胞をコントロールと比較し、神経突起長の短縮、ストレス顆粒の形成等の異常を示した。これらの表現型は、ゲノム編集により人工的に作出した変異型 FUS 遺伝子を持つ iPS 細胞でも再現された。(*Stem Cell Reports* 2016b)。また、祖父江との協力の下、孤発性 ALS の病態を iPS 細胞レベルで再現し、治療候補薬剤を同定した(*Nat Med* 2018)。ALS 病態モデルと、iPS モデルの構築とその応用は(*Stem Cell Reports* 2015, *Nature* 2016, *Nat Genet* 2016)、さらなる新規病態解明と創薬研究への展開への先鞭となった。

◎佐原らは、MRI、[11C]PBB3 タウ PET イメージング(*Neuron* 2013, *Brain* 2017, *Mov Disord* 2017, 2019)、神経炎症を評価する TSPO-PET イメージングをモデル動物で行ない、脳萎縮、タウ病変、神経炎症の進行過程を追跡し、治療効果判定の基盤を確立することに成功した(*J Alzheimers Dis*. 2018)。さらに二光子顕微鏡を用い

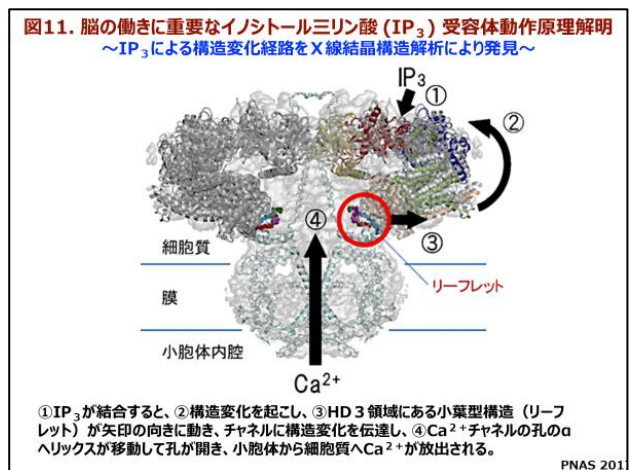
た解析システムも併用し(*Front Neurosci 2015, J Nucl Med 2015*)、マウスモデルでのタウ凝集体産生・消失過程の可視化に成功した(*J Alzheimers Dis. 2018*)。本マルチモーダルイメージング技術とシステム(図 10)を用いることで候補薬剤評価の時間短縮、創薬開発研究への大きな貢献が期待される。さらに報酬系などを中心とする高次脳機能解析を推進した (*Neuron 2016, Nat Neurosci 2016*)。



公募研究における主な研究成果

濱田は、小胞体カルシウムチャネルの制御異常が認知症の機能障害や毒性機序に関与するという新しい仮説について研究を推進し、小胞体カルシウムチャネルの細胞質ドメインのX線結晶構造解析を行うことでチャネルのゲーティング機構を解明した。今回明らかにしたゲート機構は新規の創薬ターゲットを提供し新しい治療法の開発に繋がることが期待される (*Nat Commun 2016, PNAS. 2015*, 図 11)。

深田は、脳の速い興奮性シナプス伝達の大部分を司る AMPA 型グルタミン酸受容体の制御機構の解明に取り組み、AMPA 受容体制御蛋白質として LGI1-ADAM22 (リガンド・受容体)を見出した。LGI1-ADAM22 はシナプス間を連携することで、正確で、効率の良いシナプス伝達を可能にしていること、さらに、この機能破綻はシナプス伝達の異常を惹起し、てんかん病態へと結びつく可能性があることを報告した。(*Nat Commun, 2018*.)



田井中は、透明化パラメータ(脱脂・脱色・屈折率調整・脱灰)の包括的なプロファイリングに基づいて、各パラメータを最適化したケミカルカクテルを統合した一連の新しい透明化プロトコルを開発し、マウスの各種臓器および骨を含むマウス全身、ヒト組織を含む大きな霊長類サン

プルの高度な透明化に成功した(*Cell Rep 2018*)。これらの透明化試薬の改良の結果、ヒト脳剖検サンプルの光学的課題である1)透明化後の褐色状の呈色、2)リポフスチンに代表される強度な自家蛍光、を効率よく抑制する透明化プロトコルが得られ、ヒト脳組織 3D 免疫染色技術の開発に成功した。

松井は、加齢とともに自然経過でパーキンソン病に類似した病態を呈するアフリカメダカを用い、細胞質に漏出したミトコンドリア由来の二本鎖 DNA が細胞毒性を発揮し、パーキンソン病における神経変性を起こしている可能性、ならびに α シヌクレインの新規翻訳後修飾が老齢のアフリカメダカとヒト PD で共通して増加し、様々な毒性を発揮している可能性を見出し、ヒト PD における α シヌクレインの病態の上流における関与の可能性を示した。(*Cell Rep 2019*.)

安藤は、リン酸化タウと神経細胞死との関係を示し (*PLoS Genet 2016*)、山田は脳内にタウの in vivo 半減期を網羅的に解析し、細胞内・外で半減期が非常に長いこと、凝集・リン酸化状態により安定性が変化することを示した (*Mol Neurodegener 2015*)。伊藤(素)は、脳神経の様々な分化過程で重要な働きをもつ Notch と Notch リガンドが結合後に細胞に取り込まれ代謝されるメカニズムを示した(*Genes Cells 2016*)。清水は新規オートファジーがゴルジ体から細胞膜への輸送系の破綻に関連して誘導されることを見出した。(*EMBO J 2016*)。松本は、マイトファジーにおいて異常ミトコンドリアがオートファゴソームに取り込まれる際の分子機構を明らかにした (*Hum Mol Genet 2015*)。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したものの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

A01-1（計画・祖父江） 計 24 件（査読有 24 件）

1. Sone J, Katsuno M (33 人中 25 番目), Sobue G*. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NL associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nat Genet*, 査読有, 2019 in printing.
2. Riku Y, Katsuno M, (13 人中 11 番目), Sobue G (12 番目). Increased prevalence of granulovacuolar degeneration in C9orf72 mutation. *Acta Neuropathol*, 査読有, 2019 May 29. doi: 10.1007/s00401-019-02028-6. [Epub ahead of print]
3. Kondo N, Sobue G, (14 人中 13 番目), Katsuno M*. DNA methylation inhibitor attenuates polyglutamine-induced neurodegeneration by regulating Hes5. *EMBO Mol Med*, 査読有, 2019 May;11(5). doi: 10.15252/emmm.201708547.
4. ◎Ikenaka K, Atsuta N, (他 11 名), Katsuno M, Sobue G*. Increase of arginine dimethylation correlates with the progression and prognosis of ALS. *Neurology*, 査読有, 2019;92:e1868-e1877.
5. ◎▲Fujimori K, Atsuta N, (11 人中 4 番目), Sobue G, Okano H*. Modeling sporadic ALS and identification of a potential therapeutic agent in iPSC-derived motor neurons. *Nat Med*, 査読有, 2018;24:1579-1589.
6. ◎▲Yokoi T, Watanabe H, Katsuno M (21 人中 12 番目), Sobue G*. Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*, 査読有 2018;10:304.
7. ▲Hara K, Watanabe H, Atsuta N, (19 人中 13 番目), Katsuno M, Sobue G*. Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol*, 査読有, 2018;265:2079-2087.
8. Hijikata Y, Atsuta N, (14 人中 8 番目), Sobue G, Katsuno M*. Biomarker-based analysis of preclinical progression in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*, 査読有, 2018;90:e1501-e1509.
9. ▲Kawabata K, Watanabe H, Atsuta N, (20 人中 16 番目), Katsuno M, Sobue G*. Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 査読有, 2018;265:688.
10. ▲Yoneyama N, Watanabe H, Atsuta N, (18 人中 13 番目), Katsuno M, Sobue G*. Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson's disease. *PLoS One*, 査読有, 2018 Jan 5;13(1):e0190072.
11. ▲Bagarinao E, Watanabe H Sobue G*. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. *Neuroimage*, 査読有, 2018 Apr 1;169:134-144.
12. ▲Yokoi S, (他 5 人), Watanabe H, Katsuno M, Ishigaki S, Sobue G*. 3'UTR Length-Dependent Control of SynGAP Isoform $\alpha 2$ mRNA by FUS and ELAV-like Proteins Promotes Dendritic Spine Maturation and Cognitive Function. *Cell Rep*, 査読有, 2017b;20:3071-3084.
13. Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*, 査読有, 2017;16:505-512.
14. ▲Senda J, Atsuta N, Watanabe H, (他 8 人), Katsuno M, Naganawa S, Sobue G*. Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 査読有, 2017;88:901-907.
15. ◎▲Ishigaki S, (20 人中 16 番目), Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G*. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTL-like Phenotypes. *Cell Rep*, 査読有, 2017a;18:1118-1131.
16. ◎▲Masuda M, (他 14 名), Watanabe H, Atsuta N, Sobue G*. Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal dementia continuum. *ALSFTD*, 査読有, 201617:571-579.
17. ◎Watanabe H, Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, (他 26 名), Sobue G*. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 査読有, 2016;87:851-8.
18. Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Katsuno M, (他 25 名), Sobue G*. Japanese Consortium for amyotrophic lateral sclerosis. Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging*, 査読有, 2016;39:219.e1-8.
19. Koike T*, Tanabe HC*, (他 8 名), Sadato N. Neural substrates of shared attention as a social memory: A hyperscanning functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 査読有, 2016;125:401-412.
20. Masuda A, Takeda J, Okuno T, Okamoto T, Ohkawara B, Ito M, Ishigaki S, Sobue G*, Ohno K. Position-specific binding of FUS to nascent RNA regulates mRNA length. *Genes Dev*, 査読有, 2015;29:1045-57.
21. ▲Udagawa T, (他 12 名), Watanabe H, Katsuno M, Ishigaki S, Sobue G*. FUS regulates AMPA receptor function and FTL/ALS-associated behavior via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun*, 査読有, 2015;6:7098.
22. Endo F, (他 7 名), Katsuno M, Sobue G, Yamanaka K. Astrocyte-derived TGF- $\beta 1$ accelerates disease progression in ALS mice by

interfering with the neuroprotective functions of microglia and T cells. *Cell Rep*, 査読有, 2015;11:592-604.

23. Matsuyoshi D, Morita T, Kochiyama T, Tanabe HC, Sadato N, Kakigi R. “Dissociable cortical pathways for qualitative and quantitative mechanisms in the face inversion effect.”, *J. Neurosci*, 査読有, 2015;35:4268-79.
24. Riku Y, Watanabe H, Katsumo M, (他 9 名), Sobue G*. Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*, 査読有, 2014;71:172-9.

A01-2(計画・谷内) 計 10 件 (査読有 10 件)

1. ▲ Ezura M, Okamura N(24 人中 4 番目), Yanai K (24 人中 21 番目), Kudo Y, Takeda A, Aoki M. Longitudinal changes in (18) F-THK5351 positron emission tomography in corticobasal syndrome. *Eur J Neurol*, 査読有, 2019 Apr 13. doi: 10.1111/ene.13966.
2. ◎ ▲ Ishiki A, Yanai (20 人中 17 番目), Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [(18)F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2018;6(1):53.
3. Kang JM, Okamura N(21 人中 12 番目), Yanai K (14 番目). Tau positron emission tomography using [(18)F]THK5351 and cerebral glucose hypometabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 査読有, 2017 Nov;59:210-219.
4. ◎ ▲ Harada R, Yanai K (22 人中 19 番目), Okamura N*. Correlations of (18)F-THK5351 PET with Postmortem Burden of Tau and Astrogliosis in Alzheimer Disease. *J Nucl Med*, 査読有, 2018;59:671-674.
5. Okamura N*, Yanai K. Brain imaging: Applications of tau PET imaging. *Nat Rev Neurol*, 査読有, 2017;13:197-198.
6. Harada R, Furumoto S, Yoshikawa T, Ishikawa Y, Shibuya K, Okamura N, Ishiwata K, Iwata R, Yanai K*. Synthesis and characterization of 18F-interleukin-8 using a cell-free translation system and 18F-fluoro-L-proline. *J Nucl Med*, 査読有, 2016;57:634.
7. ◎ ▲ Tago T, *Furumoto S, Okamura N, Harada R, Adachi H, Ishikawa Y, Yanai K, Iwata R, Kudo Y. Structure-activity relationship of 2-Arylquinolines as PET imaging tracers for tau pathology in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 査読有, 2016;57:608-614.
8. ▲ Harada R, *Okamura N, Furumoto S, (他 14 名) Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. 18F-THK5351: A novel PET radiotracer for imaging neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2016;57:208-214.
9. Lemoine L, Saint-Aubert L, Marutle A, Antoni G, Eriksson JP, Ghetti B, Okamura N, Nennesmo I, Gillberg PG, Nordberg A. Visualization of regional tau deposits using 3H-THK5117 in Alzheimer brain tissue. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2015;3:40.
10. ▲ Li Y, (他 8 名), Furumoto S, Furukawa K, Arai H, Kudo Y, Okamura N, de Leon MJ. Cortical laminar binding of PET amyloid and tau tracers in Alzheimer disease. *J Nucl Med*, 査読有, 2015; 56: 270-273.

A02-1(計画・高島) 計 18 件 (査読有 18 件)

1. ▲ Soeda Y, (他 5 名), Takashima A*. Methylene Blue Inhibits Formation of Tau Fibrils but not of Granular Tau Oligomers: A Plausible Key to Understanding Failure of a Clinical Trial for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 査読有, 2019;68:1677-1686.
2. ◎ ▲ Maeda S, Sato Y, Takashima A*. Frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome-17 mutations enhance tau oligomer formation. *Neurobiol Aging*, 査読有, 2018;69:26-32.
3. ▲ Yoshikawa M, (他 3 名), Takashima A*. Tau Depletion in APP Transgenic Mice Attenuates Task-Related Hyperactivation of the Hippocampus and Differentially Influences Locomotor Activity and Spatial Memory. *Front Neurosci*, 査読有, 2018;12:124.
4. ◎ Umeda T, (17 人中 14 番目), Takashima A*. Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2017;5:59.
5. ◎ ▲ Kobayashi S, Tanaka T, Soeda Y, Almeida OFX, Takashima A*. Local Somatodendritic Translation and Hyperphosphorylation of Tau Protein Triggered by AMPA and NMDA Receptor Stimulation. *EBioMedicine*, 査読有, 2017;20:120-126.
6. Yagishita S, Takashima A (10 人中 7 番目), Awaji T. Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging. *Mol Brain*, 査読有, 2017;10:2.
7. ▲ Takasugi T, Minegishi S, Asada A, Saito, T, Kawahara H, Hisanaga S*. Two degradation pathways of the p35 Cdk5 activation subunit, dependent and independent of ubiquitination. *J Biol Chem*, 査読有, 2016;291:4649-4657.
8. ▲ Kimura T, Hatsuta H, (他 6 名), Hisanaga S*. The abundance of nonphosphorylated tau in mouse and human tauopathy brains revealed by the use of Phos-tag method. *Am J Pathol*, 査読有, 2016;186:398-409.
9. ◎ ▲ Ohta E, (他 9 名), Takashima A, (他 8 名), I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagamihara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 β signaling pathway. *Hum Mol Genet*, 査読有, 2015;24(17):4879-900.
10. ▲ Xie C, Soeda Y, Shinzaki Y, In Y, Tomoo K, Ihara Y, Miyasaka T. Identification of key amino acids responsible for the distinct aggregation properties of microtubule-associated protein 2 and tau. *J Neurochem*, 査読有, 2015;135(1):19-26.
11. Yagishita S, (他 4 名), Takashima A*. Glycogen Synthase Kinase-3 β -mediated Phosphorylation in the most C-terminal region of protein interacting with C kinase 1 (PICK1) regulates the binding of PICK1 to glutamate receptor subunit GluA2. *J Biol Chem*, 査読有, 2015;290:29438-48.
12. ◎ ▲ Soeda Y, (他 14 名), Takashima A*. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzene groups. *Nat Commun*, 査読有, 2015;6:10216.
13. Sotiropoulos I, Silva J, Kimura T, Rodrigues AJ, Costa P, Almeida OF, Sousa N, Takashima A*. Female hippocampus vulnerability to environmental stress as precipitating factor in tau aggregation pathology. *J Alzheimers Dis*, 査読有, 2015;43(3):763-74.
14. Foyez T, Takeda-Uchimura, Y, Ishigaki S, (他 5 名). Microglial Keratan Sulfate Epitope Elicits in Central Nervous Tissues of Transgenic Model Mice and Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Pathol*, 査読有, 2015;185:3053-65.
15. ◎ Takahashi M, Miyata H, Kametani F, Nonaka T, Akiyama H, Hisanaga S, Hasegawa M. Extracellular association of APP and tau fibrils induces intracellular aggregate formation of tau. *Acta Neuropathol*, 査読有, 2015;129:893-907.
16. Umeda T, Maekawa S, Kimura T, Takashima A, Tomiyama T, Mori H. Neurofibrillary tangle formation by introducing wild-type

human tau into APP transgenic mice. *Acta Neuropathol*, 査読有, 2014;127:685-98.

17. Furusawa K, Asada A, Saito T, Hisanaga S*. The effect of Cyclin-dependent kinase 5 on voltage-dependent calcium channels in PC12 cells varies according to channel type and cell differentiation state. *J Neurochem*, 査読有, 2014;130: 498-506.
18. ©Takano T, Urushibara T, Yoshioka N, Saito T, Fukuda M, Tomomura M, Hisanaga S*. LMTK1 regulates dendritic formation by regulating movement of Rab11A-positive endosomes. *Mol Biol Cell*, 査読有, 2014;25:1755-68.

A02-2(計画・長谷川) 計 18 件 (査読有 18 件)

1. Rossi M, Kitamoto T.(9 人中 8 番目). The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A β and prion proteins. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2019;7:53.
2. Kobayashi A, (他 13 人), Kitamoto T. A Novel Combination of Prion Strain Co-Occurrence in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Am J Pathol*, 査読有, 2019;189:1276-1283.
3. ©▲Tarutani A, Arai T, Murayama S, Hisanaga SI, Hasegawa M*. Potent prion-like behaviors of pathogenic α -synuclein and evaluation of inactivation methods. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2018;6:29.
4. Urrea L, Hagesawa M (13 人中 12 番目). Involvement of Cellular Prion Protein in α -Synuclein Transport in Neurons. *Mol Neurobiol*, 査読有, 2018;55:1847-1860.
5. Cali I, Kitamoto T. (23 人中 14 番目). Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2018;6:5.
6. ©▲Shimozawa A, (他 8 人), Hasegawa M*. Propagation of pathological α -synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2017;5:12.
7. ©▲Kobayashi A, (他 10 名), *Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol*, 査読有, 2016;26:95-101.
8. Behrouzi R, (他 16 名), Hasegawa M*. Pathological tau deposition in Motor Neurone Disease and frontotemporal lobar degeneration associated with TDP-43 proteinopathy. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2016;4:33.
9. ©▲Taniguchi-Watanabe S, (他 13 名), Hasegawa M*. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol*, 査読有, 2016;131: 267-80.
10. Tan RH, Hasegawa M (9 人中 6 番目). Cerebellar neuronal loss in ALS cases with ATXN2 intermediate repeat expansions. *Ann Neurol*, 査読有, 2016;79:295-305.
11. ▲Kimura T, (他 7 名), Hasegawa M*. The abundance of nonphosphorylated tau in mouse and human tauopathy brains revealed by the use of Phos-tag method. *Am J Pathol*, 査読有, 2016;186: 398-409.
12. Kobayashi A, (他 7 名), Kitamoto T*. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol*, 査読有, 2015;130:159-70.
13. Nagata E, (他 9 名), Hasegawa M, Takizawa S. Inositol hexakisphosphate kinase 2 promotes cell death in cells with cytoplasmic TDP-43 aggregation. *Mol Neurobiol*, 査読有, 2015;53:5377-83.
14. ©▲Takahashi M, (他 5 名), Hasegawa M*. Extracellular association of APP and tau fibrils induces intracellular aggregate formation of tau. *Acta Neuropathol*, 査読有, 2015;29: 895- 907.
15. Davidson YS, (他 13 名), Hasegawa M*. Brain distribution of dipeptide repeat proteins in frontotemporal lobar degeneration and motor neurone disease associated with expansions in C9ORF72. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2014;2:70.
16. Hasegawa M, Watanabe S, Kondo H, Akiyama H, Mann DM, Saito Y, Murayama S. 3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 査読有, 2014;127:303-5.
17. Kawakami I, Hasegawa M, (他 10 名). Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2014;2:40.
18. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Kubo M, Shimozawa A, Akiyama H, *Hasegawa M*. Pathological alpha-synuclein propagates through neural networks. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2014;2:88.

A02-3(計画・小野寺) 計 9 件 (査読有 9 件)

1. Miura T, Onodera O (23 人中 21 番目). Identification and functional characterization of novel mutations including frameshift mutation in exon 4 of CSF1R in patients with adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *J Neurol*, 査読有, 2018;265:2415-2424.
2. Ishiura H, Kakita A.(67 人中 8 番目), Onodera O (38 番目). Expansions of intronic TTTCa and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet*, 査読有, 2018;50:581-590.
3. ▲Sugai A, (他 6 名), Onodera O*. Robustness and Vulnerability of the Autoregulatory System That Maintains Nuclear TDP-43 Levels: A Trade-off Hypothesis for ALS Pathology Based on in Silico Data. *Front Neurosci*, 査読有, 2018;12:28.
4. ©▲Koyama A, (他 11 名), Kakita A., Onodera O*. Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nucleic Acids Res*, 査読有, 2016;44:5820-36.
5. ▲Nozaki H, (他 25 名), *Onodera O*. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology*, 査読有, 2016;86:1964-74.
6. Tada M, Onodera O (22 人中 18 番目), Kakita A. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Ann Neurol*, 査読有, 2016;80:554-65.
7. Takeuchi R, Onodera O (15 人中 12 番目), Kakita A., Takahashi H. Heterogeneity of cerebral TDP-43 pathology in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Evidence for clinico-pathologic subtypes. *Acta Neuropathol Commun*, 査読有, 2016;4:61.

8. Nozaki H, (他 9 名), Onodera O*. Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL. *Neurology*, 査読有, 2015;85:459-63.
 9. Tamiya G, (他 14 名), Onodera O, Hayasaka K. A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet*, 査読有, 2014;95(3):294-300.
- A03-1 (計画・岡野) 計 20 件 (査読有 20 件)
1. ◎ ▲ Fujimori K, Atsuta N, (11 人中 4 番目), Sobue G, Okano H*. Modeling sporadic ALS and identification of a potential therapeutic agent in iPSC-derived motor neurons. *Nat Med*, 査読有, 2018;24:1579-1589.
 2. Tabata Y, (他 11 名), *Kohyama J, *Okano H*. T-type calcium channels determine the vulnerability of dopaminergic neurons to mitochondrial stress in familial Parkinson's disease. *Stem Cell Reports*, 査読有, 2018;11:1-14.
 3. *Kuwako K, Okano H*. The LKB1-SIK Pathway Controls Dendrite Self-avoidance in Purkinje Cells. *Cell Rep*, 査読有, 2019;24:2808-2818.
 4. Kondo T, (他 10 名), Okano H*. Calcium transient dynamics of neural ensembles in the primary motor cortex of naturally behaving monkeys. *Cell Rep*, 査読有, 24(8):2191-2195, 2018.
 5. Iwano S, Okano H (21 人中 15 番目). Single cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals, 査読有, *Science* 2018;359:935-939.
 6. ▲ Okuno H, (他 11 名), Okano H*. CHARGE syndrome modeling using patient-derived iPSC reveals defective migration of neural crest cells harboring CHD7 mutations. *eLife*, 査読有, 2017;6:doi: 10.7554/eLife.21114.
 7. Miyawaki S, Okano H (21 人中 20 番目). Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. *Nat Commun*, 査読有, 2016;7:11471.
 8. Narumi S, Okano H, (39 人中 36 番目). SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet*, 査読有, 2016;48:792-7.
 9. *Fujiyoshi K, (他 15 名), Okano H*. Application of q-Space Diffusion MRI for the Visualization of White Matter. *J Neurosci*, 査読有, 2016;36:2796-808.
 10. ▲ *Ichianagi N, (他 17 名), Okano H*. Establishment of In Vitro FUS-associated familial amyotrophic lateral sclerosis model using human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*, 査読有, 2016;6:496-510.
 11. *Matsumoto T, (他 22 名), Okano H*. Functional neurons generated from T cell-derived induced pluripotent stem cells for neurological disease modeling. *Stem Cell Rep*, 査読有, 2016;6:422-35.
 12. *Kawabata S, (他 15 名), Okano H*. Grafted human iPSC cell-derived oligodendrocyte precursor cells contribute to robust remyelination of demyelinated axons after spinal cord injury. *Stem Cell Reports*, 査読有, 2015;6:1-8.
 13. ▲ *Shimojo D, (他 11 名), Okano H*, Okada Y. Rapid, efficient, and simple motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells. *Mol Brain*, 査読有, 2015;8:79.
 14. ◎ Sato K, (他 7 名), Okano H, Sakakibara Y. Resequencing of the common marmoset genome improves genome assemblies and gene-coding sequence analysis. *Sci Rep*, 査読有, 2015;5:16894.
 15. ▲ *Imaizumi K, (他 5 名), Okano H*. Controlling the regional identity of hPSC-derived neurons to uncover neuronal subtype specificity of neurological disease phenotypes. *Stem Cell Reports*, 査読有, 2015;5:1010-22.
 16. *Tsuayama J, Bunt J, Richards LJ, Iwanari H, Mochizuki Y, Hamakubo T, Shimazaki T, Okano H*. MicroRNA-153 regulates the acquisition of gliogenic competence by neural stem cells. *Stem Cell Reports*, 査読有, 2015;5:365-77.
 17. Shiratori-Hayashi M, (他 9 名), Okano H, Furue M, Inoue K, Tsuda M. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med*, 査読有, 2015;21:927-31.
 18. Belmonte JC, (他 12 名), Okano H, Reynolds JH, Ringach D, Sejnowski TJ, Silva AC, Strick PL, Wu JI, Zhang F. Brains, Genes, and Primates. *Neuron*, 査読有, 2015;86:617-631.
 19. Yamamoto-Hino M, Muraoka M, Kondo S, Ueda R, Okano H, Goto S. Dynamic regulation of innate immune responses in Drosophila by Senju-mediated glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 査読有, 2015;112:5809-14.
 20. Tsuboi D, (他 13 名), Okano H, Mikoshiba K, Kaibuchi K. Disrupted-in-schizophrenia 1 regulates transport of ITPR1 mRNA for synaptic plasticity. *Nat Neurosci*, 査読有, 2015;18:698-707.
 21. Matsuzaki Y, Mabuchi Y, Okano H. Leptin Receptor Makes Its Mark on MSCs. *Cell Stem Cell*, 査読有, 2014;15:112-4.
- A03-2 (計画・佐原) 計 16 件 (査読有 16 件)
1. ▲ Endo H, Shimada H, Sahara N, (他 13 名), Higuchi M*. In vivo binding of a tau imaging probe, [(11)C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 査読有, 2019;34:744-754.
 2. Shinotoh H, Sahara N, (16 人中 13 番目), Higuchi M*. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula. *Neurology*, 査読有, 2019;92:e136-e147.
 3. ▲ Sahara N*, (他 4 名), Higuchi M. Microglial Activation During Pathogenesis of Tauopathy in rTg4510 Mice: Implications for the Early Diagnosis of Tauopathy. *J Alzheimers Dis*, 査読有, 2018;64(s1):S353-S359.
 4. ◎ ▲ Goedert M, Yamaguchi Y, Mishra SK, Higuchi M, Sahara N*. Tau Filaments and the Development of Positron Emission Tomography Tracers. *Front Neurol*, 査読有, 2018;9:70.
 5. Ni R, Sahara N (9 人中 4 人目), Higuchi M. Comparative In Vitro and In Vivo Quantifications of Pathologic Tau Deposits and Their Association with Neurodegeneration in Tauopathy Mouse Models. *J Nucl Med*, 査読有, 2018;59:960-966.
 6. ▲ Ishikawa A, (他 13 名), Higuchi M, Sahara N*. In Vivo Visualization of Tau Accumulation, Microglial Activation, and Brain

Atrophy in a Mouse Model of Tauopathy rTg4510. *J Alzheimers Dis*, 査読有, 2018;61:1037-1052.

7. Koga S, Ono M, [Sahara N](#), [Higuchi M](#), Dickson DW. Fluorescence and autoradiographic evaluation of tau PET ligand PBB3 to α -synuclein pathology. *Mov Disord*, 査読有, 2017;32:884-892.
8. ▲Ono M, [Sahara N](#), (他 14 名), [Higuchi M](#)*. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain*, 査読有, 2017 Mar 1;140:764-780.
9. McCairn KW, (他 7 名), [Minamimoto T](#), Takada M, Isoda M, Matsumoto M. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron*, 査読有, 2016;89:300-7.
10. Eldridge MAG, (他 6 名), [Higuchi M](#), [Minamimoto T](#), Richmond BJ. Chemogenetic disconnection of monkey orbitofrontal and rhinal cortex reversibly disrupts reward value. *Nat Neurosci*, 査読有, 2016;19:37-9.
11. Kimura Y, Ichise M, (他 9 名), [Sahara N](#), Sahara T, [Higuchi M](#). PET Quantification of Tau Pathology in Human Brain with 11C-PBB3. *J Nucl Med*, 査読有, 2015;56:1359-65.
12. Kizuka Y, Kitazume S, (他 11 名), [Yamaguchi Y](#), Taniguchi N. An aberrant sugar modification of BACE1 blocks its lysosomal targeting in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*, 査読有, 2015;7:175-89.
13. Xie L, (他 12 名), [Higuchi M](#), Sahara T. Development of 1-N-(11C)-Methyl-1- and -d-Tryptophan for pharmacokinetic imaging of the immune checkpoint inhibitor 1-Methyl-Tryptophan. *Sci Rep*, 査読有, 2015;5:16417.
14. [Sahara N](#)*, Ren Y, Ward S, Binder L.I., Sahara T, [Higuchi M](#). Tau oligomers as potential targets for early diagnosis of tauopathy. *J Alzheimers Dis*, 査読有, 2014;40:S91-6.
15. [Sahara N](#)*, (他 7 名). Age-related decline on white matter integrity in a mouse model of tauopathy: an in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Neurobiol Aging*, 査読有, 2014;35:1364-74.
16. Ren Y, (他 7 名), [Sahara N](#)* Endogenous tau aggregates in oligodendrocytes of rTg4510 mice induced by human P301L tau. *J Alzheimers Dis*, 査読有, 2014;38:589-600.

<公募> 計 26 件(査読有 26 件)

1. ▲[Matsui H](#)*, Kenmochi N, Namikawa K. Age- and α -Synuclein-Dependent Degeneration of Dopamine and Noradrenaline Neurons in the Annual Killifish *Nothobranchius furzeri*. *Cell Rep*, 査読有, 2019 Feb 12;26(7):1727-1733.
2. ◎▲[Nishihara K](#), (他 8 名), [Akamatsu W](#)*. Induced Pluripotent Stem Cells Reprogrammed with Three Inhibitors Show Accelerated Differentiation Potentials with High Levels of 2-Cell Stage Marker Expression. *Stem Cell Reports*, 査読有, 2019 doi: 10.1016/j.stemcr.2018.12.018.
3. ◎▲[Tainaka K](#), (他 21 名), Kakita A, Ueda HR. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. *Cell Rep*, 査読有, 2018;24:2196-2210.
4. ◎▲[Yamagata A](#), (他 11 名), [Fukata M](#), Fukai S. Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGII-ADAM22. *Nat Commun*, 査読有, 2018;9:1546.
5. ◎▲[Murakami TC](#), (他 9 名), [Mochizuki H](#), [Tainaka K](#), Ueda HR. A three-dimensional single-cell-resolution whole-brain atlas using CUBIC-X expansion microscopy and tissue clearing. *Nat Neurosci*, 査読有, 2018;21:625-637.
6. ◎[Kaji S](#), (他 15 名), [Takahashi R](#). Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy. *Stem Cell Reports*, 査読有, 2018;10:356-365.
7. ◎▲[Ichiyanagi N](#), [Fujimori K](#), [Yano M](#)*, (他 14 名), [Aoki M](#), [Okano H](#)*. *Stem Cell Rep*. 2016;6(4):496-510.
8. ◎▲[Furukawa Y](#) (他 7 名). A molecular mechanism realizing sequence-specific recognition of nucleic acids by TDP-43. *Sci. Rep*, 査読有, 2016;6:20576.
9. ◎▲[Oshima R](#), [Hasegawa T](#)*, (他 10 名), [Aoki M](#), [Tanaka N](#). ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. *Sci Rep*, 査読有, 2016;6:24997.
10. ◎[Fuchigami T](#), (他 8 名), [Ono M](#), [Yoshida S](#), [Nishida N](#), [Nakayama M](#). Characterisation of radioiodinated flavonoid derivatives for SPECT imaging of cerebral prion deposits. *Sci. Rep*, 査読有, 2015;5:18440.
11. ◎[Murakami T](#), Kell C., Restle J., Ugawa Y., Ziemann U.* Left dorsal speech stream components and their contribution to phonological processing. *J Neurosci*, 査読有, 2015; 35: 1411-1422.
12. ◎▲[Matsumoto G](#), [Shimogori T](#), [Hattori N](#), [Nukina N](#). TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation. *Hum Mol Genet*, 査読有, 2015;24:4429-42.
13. ◎▲[Ohta E](#), [Okada Y](#), (他15名), [Mochizuki H](#), [Okano H](#). I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagamihara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 β signaling pathway. *Hum. Mol. Genet*, 査読有, 2015;24:4879-900.
14. ▲[Zhu D](#), (他9名), [Fukata M](#), Hall RA, Olson JJ, Neigh GN, Smith Y, Rainnie DG, Van Meir EG. BAI1 regulates spatial learning and synaptic plasticity in the hippocampus. *J Clin Invest*, 査読有, 2015;125:1497-508.
15. [Hiraoka Y](#), [Matsuoka T](#), [Ohno M](#), (他10名),* [Nishi E](#). Critical roles of nardilysin in the maintenance of body temperature homeostasis. *Nat Commun*, 査読有, 2014;5:3224.
16. ◎[Nori S](#), [Okada Y](#) (他15名). Long-term safety issues of iPSC-based cell therapy in a spinal cord injury model: oncogenic transformation with epithelial-mesenchymal transition. *Stem Cell Reports*, 査読有, 2015;4:360-73.

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

計画研究同士、計画研究と公募研究の連携

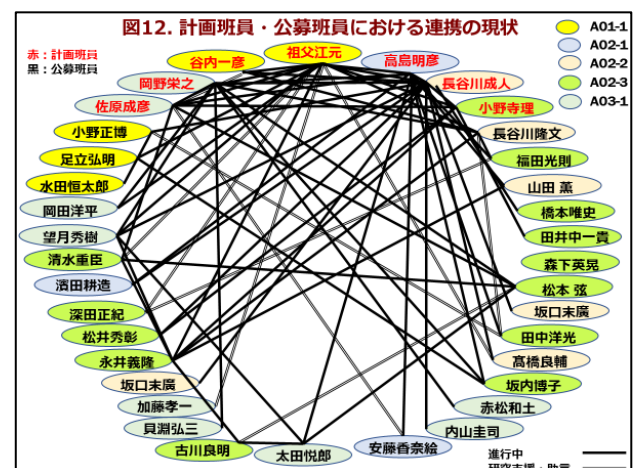
1) 祖父江: 領域発足と同時に、祖父江(A01-1)は、谷内(A01-2)、佐原(A03-1)と連携し、THK-5351 および PBB3 を導入した。谷内チームと佐原チームが名古屋大学に訪問し、様々な条件確認を行うとともに、合成テストを行った。また祖父江(A01-1)と石垣(A02-1)は青木(公募)との共同で FUS の機能喪失についての病態を明らかにした。また FUS KD iPS 細胞の解析を岡田(公募)と共同で進めることで FUS がヒト iPS 由来の神経細胞においてもタウの isoform の制御に関わることを見出した。さらに FUS KD および Tau KO マウスの解析を高島(A02-1)と共同で行い、FUS KD マウスモデルで見出したリン酸化タウの蓄積の機序について佐原(A03-1)とも共同で解析を進めた。またタウ isoform の比率変化の病態機序について宮坂(A02-1)と共同で Tau knock-in マウスの解析を推進した。さらに祖父江(A01-1)は岡野(A03-1)と共同で、孤発性 ALS の臨床縦断像と不死化細胞などから構築された大規模コホートデータを用い、iPSC で病態を再現し、治療候補薬剤を見出し、治験へ展開した。望月(公募)と連携し、病態関連遺伝子を見出した。

2) 谷内: TDP-43 プローブの開発は、世界的にも成功していないが、谷内(A01-2)は、長谷川(成)(A02-2)に THK-5351 や BF-227 の開発につながったライブラリー化合物を提供し、 α シヌクレイン、TDP-43 を特異的に認識する低分子化合物の探索を進めることで新規 probe 開発と凝集阻害効果の分子探索を実施した。また長谷川(公募)グループと多系統萎縮症に対する α シヌクレイン PET イメージング (BF227) による進行評価も実施した。

3) 高島: 高島(A02-1)らのグループは、領域班内でタウ isoform 特異的抗体を共同作製し、力価の高いモノクローナル抗体を樹立した。これらの抗体は、名大、慶大、同大、首都大学東京、放医研、都医学総合研、伊藤(慎)(公募)、安藤(公募)などにおいて幅広く活用され、タウのタンパク質老化と毒性機序の共同研究を推進した。太田(公募)とは老化神経細胞モデルにおける Tau の動態解析で研究協力をした。久永(A02-1)は、タウオパチー患者脳を用いた phos-Tag PAGE 解析研究を長谷川(計画)と解析、佐原(計画)、岡野(計画)、祖父江(計画)とマーモセット脳のタウを解析し、大野とはメタロプロテアーゼのアルツハイマー病における意義解明について研究協力を進めた。

4) 長谷川(成): 長谷川(A02-2)は、久永(A02-1)らとタウ、 α シヌクレインの生化学解析の共同研究を推進して 7 報の共著論文を発表すると共に、谷内(A01-2)と α シヌクレイン等の PET プローブに関する共同研究を進めて 1 報の論文を発表した。また岡野(A03-1)と霊長類モデルにおける α シヌクレインの伝播について解析を進めた。小野(公募)と α シヌクレイン PET プローブに関する、松井(公募)と α シヌクレインの翻訳後修飾に関する、望月(公募)、濱田(公募)と α シヌクレイン、タウの伝播に関する、橋本(公募)と FUS の翻訳後修飾に関する、坂口(公募)とタウ、 α シヌクレインのプリオン化に関する共同研究をそれぞれ進めた。

5) 小野寺: 小野寺(A02-3)は、核酸代謝の乱れからみたタンパク質の老化基盤とその排除機構について、長谷川(成)(A02-2)と共同研究を推進した。また伊藤(素)(公募)の CADASIL 型 Notch3 タンパク質の老化と毒性機序の解明に助言を行った。田井中(公募)と脳透明化を用いた、脳小血管解析を推進した。松井(秀)(公募)と細胞内核酸による神経変性の惹起について、共同研究を推進した。祖父江(A01-1)と、日本人 ALS の遺伝子変異、多型について、共同研究を推進した。永井(義)(公募)と RNA 繰り返し配列増大による神経変性機序について共同研究を推進した。宮坂(公募)とタウ mRNA の細胞内局在の解析について共同研究を行った。



6) 岡野:岡野(A03-1)は、脳タンパク質老化マーマセットモデルの生体イメージング解析を佐原(A03-2)との共同研究で推進した。さらに、久永(A01)とはマーマセットにおけるタウリン酸化解析を行った。青木・長谷川(隆)(公募)とは、患者由来 iPS 細胞を用いた家族性 ALS (FUS 変異)の病態研究を推進している。また、望月(公募)とは、パーキンソン病マーマセットモデルの研究を推進し、松本(公募)とは老化神経細胞の評価を、岡田(公募)とは、患者 iPS 細胞由来ニューロンにおける異常タンパク凝集を促すストレスシグナルの解析を進めた。

7) 佐原:佐原(A03-2)は、リン酸化タウを標的とした新規バイオマーカーの探索を久永(A02-1)、タウオパチーマウスモデルのイメージングマスマ解析による新規脳老化因子の同定を池川(A02-1)、タンパク質凝集評価システムを用いたバイオマーカー開発を長谷川(成)(A02-2)、CADASIL ゼブラフィッシュモデルの脳イメージング解析を伊藤(泰)(公募)と共同研究した。また、脳小血管病マウスモデルのイメージング解析を小野寺(A02-3)、LRRK2 変異家族性 PD 患者のタウ PET イメージングを太田(公募)、核磁気共鳴スペクトロメトリーによる神経変性疾患治療開発基盤の確立を渡辺(A01-1)と進めた。さらに p62 を標的とした治療開発を松本(公募)と、新規オートファジー誘導化合物をタウマウスに投与した時の有効性評価について清水(公募)と共同研究をすすめた。

公募研究同士の連携: 深田は分泌タンパク質 LGI1 の分泌制御機構に関する研究において福田から助言をもらい研究を進めた。福田はさらに、長谷川と α シヌクレインの輸送について共同研究を進めた。坂内は足立と Atropin-1 によるてんかん発作、NMDA 受容体抗体陽性脳炎の研究を進めた。また新学術シンギュラリティ生物学の計画班員となり、高島、佐原、太田が参画している。iPS 由来 α -syn 蛋白の伝播研究は、望月(公募)が太田(公募)と連携して、M16 メタロプロテアーゼのアルツハイマー病における意義解明についての研究は、大野(公募)は田中(公募)と協力して、画像解析研究について小野(公募)、水田(公募)との連携が推進された。LRRK2 遺伝子変異患者から樹立した iPS 細胞の研究は、太田(公募)が松本(公募)と協力し、岡田(公募)と交流しながら推進した。小胞体ストレスの新しいアロステリック阻害メカニズムは、濱田(公募)が貫名(公募)と連携して研究を進めた。脳タンパク質老化の伝播性と感染症を検証する線虫モデルの確立は、古川(公募)が、貫名(公募)と連携して研究を推進し、松本(公募)から研究の助言を受けた。松本(公募)は、佐原との共同研究でタウ凝集機序の解明を推進した。さらに、古川(公募)とは生化学的解析で、太田(公募)とは老化神経細胞の評価で、伊藤(慎)(公募)とは老化神経細胞のプロテオミクスで、それぞれ研究協力した。また、青木・長谷川(隆)(公募)は全反射顕微鏡を用いたシナプス構造可視化を田中(公募)から支援と助言を受けた。

総括班の活動: 第 1 回～9 回の班員会議を開催した。班員会議は、事前の抄録提出を必須とし、それを毎回冊子媒体として総括班事務局が作成し、研究評価と成果の共有のための材料とした。班員全員からの要望などを幅広く聞き、実際の運営に活かした。評価委員からのコメントやアドバイスも研究方針の策定や企画調整に活用した。班員会議には領域調査官も出席し、情報の共有化、アップデートを図り、計画班員や公募研究班員は自由に研究の相談、連絡の調整を行った。ホームページで、情報を適宜アップデートし、その際には、必ず班員全員に情報を提供した。支援活動の窓口を広く公開し、各班員の連絡調整を行った。班員会議や国際シンポジウムなどの準備から運営は、全て総括班事務局が担当し、各種連絡調整を行い、研究者の負担軽減に努めた。年度末には活動報告書を作成した。国際シンポジウムでは幅広く成果を発信する目的でポスターを作成し、活動報告書には、それぞれの研究者の業績一覧および各種活動状況を計画班員、公募班員ともに掲載し、ポスターや冊子媒体として全国の大学および研究施設へ配布した。ニュースレターを発行し、タンパク質老化の考え方に関する領域代表と計画班員による座談会、活動報告、その他の活動報告や今後の予定、班員によるエッセイや感想なども交えて我々の活動を広く配信した。合計 4 回のリトリートを実施した。サマースクール、ウィンタースクール、市民公開講座などアウトリーチ活動に努めた。脳機能画像イメージング研究用 PET 化合物合成、研究用多目的合成システム並びにそれに付随する設備備品を購入し、共同研究を推進した。コホートによるバイオマテリアル、画像データの基盤作りを推進した。領域支援活動の概要を整備し、ホームページにアップした。抗タウ抗体のシェアは、それを必要とする班員に対して幅広く使われ、当該領域の研究を大きく推進した。また、患者脳の生化学的解析の技術支援、iPS 細胞の樹立や培養法の技術指導、マルチモーダルイメージングによる動物解析研究も、班員間で幅広く共有が進んだ。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

計画研究における研究費の使用状況

脳タンパク質老化と脳内神経回路の可視化は、本領域の重要なミッションで、タウをはじめとするタンパク質老化の可視化に使用する PET プローブ (THK5351、PBB3、PiB など) の合成、合成に必要な試薬、カラムなどは毎年購入する必要であった。また、神経回路を可視化するための MRI 検査料、新規プローブ候補化合物の開発、その合成の外部委託にも費用を要した。画像から得られるビッグデータを解析するためのハイスペックな PC、最新のソフトウェアの購入も必須であった。化合物スクリーニング、分析に必要な実験器具、薬品、結合実験で使用する合成ペプチド、iPS 細胞の作成、培養、分化、培養細胞に遺伝子導入する諸試薬は各計画班で計上した。中でもヒト iPS 細胞の樹立及び培養は、他の細胞培養に比較して高コストであったが大きな成果を得た。また神経細胞分化においては低分子化合物及び成長因子、ホルモンなどが大量に、解析においては酵素やキット類等が必要であった。また遺伝子解析の費用も相応に要した。このため、計画班によっては消耗品費の割合が比較的大きくならざるを得なかった。ヒトと動物の共通指標を作る事も本領域の大切なミッションであり、実験動物(マウス、ラット、マーモセット)は、組織学、生化学、分子生物学解析、体内分布試験、毒性試験などを要した。これらの繁殖維持、新たな動物モデルの作成、これを解析するための費用を必要とした。さらに、適宜外部委託をする必要もあり、特にマーモセットの維持には大きな費用を要した。マーモセットモデルの作成とその病態を評価出来る画像設備を有する施設は限定されており、他の計画研究で作出されたトランスジェニックマーモセットなどを別の計画研究へ一時的に搬入・飼育するための費用も必要となった。またタウ遺伝子欠失マウスは A02-1 計画班全体で使用した。各研究計画およびそれぞれの研究内容において、専任であたる専門知識をもった人材を必要とした。近年は、非常に高い知識と技術を要する研究が増えており、例えば、ヒト iPS 細胞の樹立は、当研究室で既に技術が確立されているが重労働であるため、本研究プロジェクトにおけるヒト iPS 細胞の樹立及び解析に特化した専任の研究員の雇用が必要であった。また、実験補助や資料の整理などに人件費は必須であり、MRI、PET 参加に対する謝金が施設基準に応じて適宜必要となった。他の研究者との交流・情報交換を目的として、毎年国内及び国外で学会発表が活発に行われている。また、海外研究協力者との共同研究の進捗状況の情報交換・論文作成のための意見交換を行うため毎年複数回の海外出張が行われており、これらはいずれも研究を進展させる上で必須であった。

総括班

東北大学、放射線医学研究所など新学術領域各計画班との共同研究を実施する脳機能画像イメージング研究用 PET 化合物合成のために、PET 研究用多目的合成システム並びにそれに付随する設備備品の購入を行った。既存臨床研究用 PET 化合物製造システムとは独立運用が可能で、かつ既存合成装置との化合物コンタミネーションを防止するため、下流製剤化プロセス機器を既存合成システムと兼用する上で必要となる上流合成プロセスを増設する設備で、安定して良好な結果が得られることが明らかとなり、共同研究へと発展させている。初年度に当たる平成 26 年度中に班員会議を2回開催した。うち一回は東京で開催した公募研究者募集説明会を兼ねた。翌平成 27 年度は班員会議に加え、宿泊を伴うリトリートを開催し、新学術に関わる研究者間の交流を深めた。また同年、海外から5名の著名な研究者を迎え国際シンポジウムも開催し、領域内の国際化を図った。これら研究発表に関わる情報交換、共同研究の促進のために旅費を予算執行した。総括班事務局でプログラムを円滑に遂行するために、専従の実験補佐員を雇用したため人件費を拠出した。会議開催時の補佐や各種連絡事務など、領域内の活動・交流を円滑に行うことを目的とした。また国際シンポジウムで海外から5名の講師を招聘したが、その研究発表に対し謝金を支出した。年度終了時点で活動報告書を作成し、また年一回のニュースレターの作成に予算を執行した。ホームページの開設やその維持、文書印刷、文書発送、消耗品の購入、通信に関わる経費など、研究の促進並びに研究者間の交流のために予算を執行した。以上、それぞれの計画研究、総括班において、各研究費項目の割合に極端な偏りは認めない。

・研究費の使用状況（（１），（２），（３）を合わせて３ページ以内）

（１）主要な物品明細（計画研究において購入した主要な物品（設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。）について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。）

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価（円）	金額（円）	設置(使用)研究機関
26	セルソーターシステム	株式会社「オンチップ・ハイテクノロジー」製 On-chip Sort LS5	1	19,872,000	19,872,000	新潟大学
	研究用多目的合成システム一式	住友重機械工業株式会社製	1	12,096,000	12,096,000	名古屋大学
	マーモセット頭部用高磁場1H-MR14チャンネル高周波フェイズドアレイ・・・マーモセット用撮像セット	1H Phaseg Array for Marmset Brain eith Animal Holder with water heating・・・・（RAPID Biomedical 社）	1	8,499,600	8,499,600	放射線医学総合研究所
27	蛍光顕微鏡撮影ソフト	マルチスタックモジュール/ナビモジュール BZ-H3XD	1	38,588,000	38,588,000	東京都医学総合研究所
	超低温フリーザー MDF-C2158VAN	パナソニックヘルスケア製	1	4,440,096	4,440,096	名古屋大学
	蛍光顕微鏡撮影ソフト（マルチスタックモジュール）	蛍光顕微鏡撮影ソフト（マルチスタックモジュール）	1	3,888,000	3,888,000	東京都医学総合研究所
28	プレートリーダー	TECAN ・ InfiniteM200PRO-TMLH	1	4,082,400	4,082,400	東京都医学総合研究所
	恐怖条件付け実験装置マウス1個 体用一式	池田理化 ・ TimeFZ4,CL-1010,SGA-2010	1	2,457,000	2,457,000	学習院大学
29	超低温槽	朝日ライフサイエンス(株) UXF50086D	1	1,999,080	1,999,080	新潟大学
	パーソナル溶出位置制御精製ロボットグラフィシステム	EPCLC-AI-580S, 一式	1	1,993,464	1,993,464	東北大学
30	パラフィン包埋ブロック作成装置	サクラファインテック製 TEC6-P-DC-J0	1	1,049,000	1,049,000	名古屋大学

- (2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成26年度】

・旅費:

1. 北米神経科学学会にて発表 交通費、宿泊費 328,580 円(A03-1 岡野班)
2. 北米神経科学学会にて発表 交通費、宿泊費 323,480 円(A03-2 佐原班)
・本領域の国際的プレゼンスを高め、人的交流を推進する上で、必要であった。

・人件費・謝金:

1. 非常勤研究員の雇用 3,045,792 円(A02-2 長谷川班)
2. 技術補佐員 2 名、研究員 2 名の雇用 3,031,558 円(A01-1 祖父江班)
・タンパク質老化研究を推進する上で、相応しい人材を確保した。

・その他:

1. 次世代シーケンス解析 21,415,455 円(A01-1 祖父江班)
2. 動物飼育繁殖委託 5,386,953 円(A02-1 高島班)
・タンパク質老化研究ならびに認知症病態解明に必要であった。

【平成27年度】

・旅費:

1. 第 3 回班員会議・第 1 回リトリート(熱海)に参加(交通費、宿泊費) 772,380 円(A01-1 祖父江班)
2. 2015 北米神経科学会(アメリカ・シカゴ)に参加 交通費・宿泊費 647,920 円(A02-1 高島班)
・班員会議とリトリートは、本領域内の研究推進状況共有、人的交流深化、若手育成、共同研究促進などを目的に宿泊形式で実施する上で必要であった。国際学会参加は前述の通りである。

・人件費・謝金:

1. 技術補佐員 5 名、検査技師 1 名の雇用 12,835,979 円(A01-1 祖父江班)
2. 特任准教授の雇用 5,200,639 円(A02-3 小野寺班)
・総括班業務として、また認知症制御やイメージング・ゲノム・オミックスコホート構築へ向けて補佐員、検査技士の雇用が必要であった。また、研究を大きく加速させ、若手を統括・育成する上で准教授職の雇用が必要であった。

・その他:

1. 患者検査 分析機器利用料(MRI,MEG) 6,015,000 円(A01-1 祖父江班)
2. 動物飼育繁殖委託及び輸送 5,580,604 円(A02-1 高島班)
・類の無い健常加齢を対象としたイメージング・ゲノム・オミックスコホート構築および脳タンパク質老化研究推進の上で必要であった。

【平成28年度】

・旅費:

1. 中期派遣事業に係る費用(4 名分)(交通費、宿泊費) 2,783,946 円(A01-1 祖父江班)
2. 短期派遣事業に係る費用(8 名分)(交通費、宿泊費) 2,180,373 円(A01-1 祖父江班)
・国際支援班業務として、本領域の国際連携促進、技術交流、領域内の国際的プレゼンス向上のため、中期および短期派遣事業を積極的に推進する上で必要であった。

・人件費・謝金:

1. 技術補佐員 5 名の雇用 7,874,451 円(A01-1 祖父江班)
2. 研究員の雇用 6,761,798 円(A01-1 祖父江班)
・総括班業務として、また認知症制御やイメージング・ゲノム・オミックスコホート構築へ向けて、さらには脳タンパク質老化研究促進へ向けて、補佐員や研究員、さらには技術研究職員の雇用が必要であった。

・その他:

1. PET/CT 検査料 10,056,960 円(A01-1 祖父江班)

2. MRI・MEG 利用料 9,281,200 円(A01-1 祖父江班)
3. アルツハイマー病モデルマウスの飼育費 2,125,060 円(A02-1 高島班)
 - ・類の無い健常加齢を対象としたイメージング・ゲノム・オミックスコホート構築、脳タンパク質老化の病態解明研究、脳タンパク質老化の可視化研究推進の上で必要であった。

【平成29年度】

・旅費:

1. 第2回国際シンポジウム(名古屋)に参加(交通費、宿泊費) 6,163,180 円(A01-1 祖父江班)
2. 短期派遣事業に係る費用(8名分)(交通費、宿泊費) 2,183,470 円(A01-1 祖父江班)
 - ・国際支援班業務として、本領域の国際連携促進、技術交流、領域内の国際的プレゼンス向上のため、中期および短期派遣事業を積極的に推進する上で必要であった。

・人件費・謝金:

1. 免疫組織、生化学解析のための技術、研究職員の雇用 8,586,721 円(A02-2 長谷川班)
2. 研究補佐員2名の雇用 7,970,280 円(A01-1 祖父江班)
 - ・脳タンパク質老化研究促進へ向けて、補佐員や研究員の雇用が必要であった。

・その他:

1. MRI 撮影料 9,481,850 円(A01-1 祖父江班)
2. PET 利用料 8,171,280 円(A01-1 祖父江班)
3. 会議費 第2回国際シンポジウムに係る会場借料、機材借料、飲食費等 5,266,336 円(A01-1 祖父江班)
 - ・認知症制御やイメージング・ゲノム・オミックスコホート構築へ向けて撮影料や利用料が必要であった。また、本領域における国際交流推進、学術領域内研究を高みに上げること、さらには本学術領域の世界的周知などを目的として、本領域の第一人者である海外研究者7名を招待し、第2回国際シンポジウムを意義あるものにする必要があった。結果として、国内外から200名を超える参加者の中で開催出来、国際誌に本シンポジウム参加者を中心として総勢22名の執筆によるeBookを発行出来、その後の交流も大いに進み、極めて重要な会となった。それまで解明してきた脳タンパク質老化研究を動物モデルで検証すること、さらに病態関連遺伝子などを遅滞なく探索する上で飼育費などが必要であった。

【平成30年度】

・旅費:

1. 第4回リトリート(千葉県)に参加(交通費、宿泊費) 912,330 円(A01-1 祖父江班)
2. EuroTau2018 会議(フランス、パリ)に参加(東京⇄パリの交通費、宿泊費)847,810 円(A02-1 高島班)
3. 2018 Keynote Symposia Conference への参加および打ち合わせ、米国、332,781 円(A03-2 佐原班)
 - ・班員会議とリトリートは、本領域内の研究推進状況共有、人的交流深化、若手育成、共同研究促進などを目的に宿泊形式で実施する上で必要であった。また最終年度であったため、さらなる若手の encourage を目的として、海外研究者を呼び、リトリート形式で英語による意見交換を行い、非常に好評であった。国際支援班業務として、本領域の国際連携促進、技術交流、領域内の国際的プレゼンス向上のため、中期および短期派遣事業を積極的に推進する上で必要であった。

・人件費・謝金:

1. 研究員1名の雇用 5,700,069 円(A03-1 岡野班) (A01-1 祖父江班)
2. 研究補佐員1名、技術補佐員1名の雇用 5,037,405 円
3. 技術研究職員の雇用 5,074,527 円(A02-2 長谷川班)
 - ・脳タンパク質老化研究促進へ向けて、補佐員や研究員の雇用が必要であった。

・その他:

1. MRI 撮影料 5,930,650 円
2. エクソーム解析 4,752,000 円
3. マウス飼育関連 4,135,193 円
 - ・最終年度、これまでの研究をまとめ、発展させる上で下記の費用を必要とした。

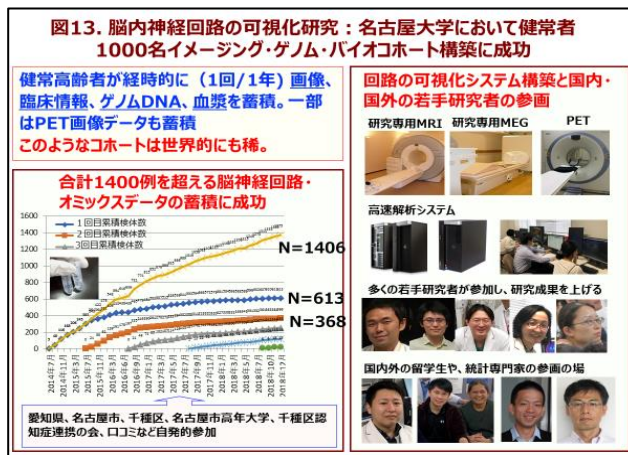
(3) 最終年度(平成30年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

1) 世界的にも屈指のイメージング・ゲノム・オミックスコホート構築に成功: 祖父江は、高齢者を中心として延べ

1400 名を超えるデータを確保し、世界的に類を見ないコホート構築に成功した。先端的な統計画像解析を駆使し、健常加齢では、脳萎縮、安静時機能的回路変化、解剖学的回路変化のいずれでも、ハブを中心とした代償機転が働いており、認知機能の維持に関連する可能性を見出した。さらに、健常者の、タウ・炎症 PET や β アミロイド PET の集積は、ハブを中心に始まることを明らかにした。本コホートは、国際的にも幅広く知られ、マレーシアのペトロナス工科大学から機械学習や AI に精通した留学生を 1 名受け入れたが、2019 年には、ロンドン大学および国内から、本コホートデータの活用を目的とした留学生を受け入れる予定となっている。(図 13)



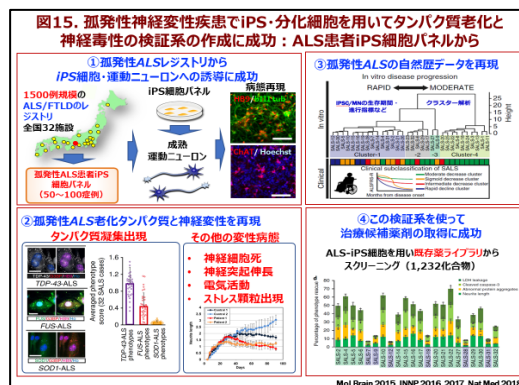
2) 国際連携の充実に成功: 4年間で、海外派遣プログラムを 43 名の研究者が利用し、海外からは計 24 名の本領

域をリードする研究者を招聘した。国際シンポジウム、ワークショップ、タウシンポジウム、合同国際会議等を主催し、国際共同研究やネットワーク形成を推進した。国際ワークショップでは、若手の発表機会を積極的に与え、海外発表の機会を積極的に支援した。特に、過去 4 年間の国際連携も活かしながら、Frontiers in Neuroscience・Neurodegeneration に、研究代表者の祖父江の下、本領域の計画研究班員を中心に、海外一流の研究者を含め 22 の論文を"Brain Protein Aging and Dementia Control"の題名で eBook として発表し、我々の構築してきた領域の研究の国際的アピールに成功した。(図 14)



3) 基礎から臨床に至る多様な研究者による一貫通貫的な新機軸の研究体制構築に成功: 祖父江らの大規模な

疾患コホートの自然歴データと不死化細胞を活かし、岡野が孤発性疾患モデルを iPSC で再現し、薬剤スクリーニングを行って、新規治療方法の開発に結びつけた点は、孤発性神経変性性認知症に対する iPSC 細胞を用いた新規治療戦略の提示という点で大きなインパクトを与えた。また、病的タンパク質の伝播や可視化という点でも齧歯類・マーマセットモデルからヒトに至るまで病態解明に大きく貢献した。タンパク質老化から脳老化に至るプロセスを、分子レベルから個体レベルまで解析し、生理的な機能と破綻、病態形成、発症の分子機構を解明し、タンパク質老化過程の分子機構を明らかにした。(図 15)



4) 様々なタンパク質老化の可視化技術の開発と普及に成功: 本領域開始前に比べ、老化タンパク質の可視化は

この 5 年間で大きく進んだ。タウ PET プローブは、第一世代から第二世代へと進化し、より精度の高い診断ならびに臨床治験へと展開出来る基盤が整備されたことは極めて大きい。データドリブン方式で、高感度タンパク質 PET と機能的神経回路との関係を解析する方法をヒトの画像研究で応用することに成功した。またマイクロ神経回路解析においても放射線医学総合研究所で二光子顕微鏡などを用いたマルチモーダルイメージングの共同利用が可能となった点も、当該領域に与えたインパクトは大きい。タウの抗体の提供体制の確立、PET プローブの運搬や共有体制の確立と併せ、当該領域の今後の飛躍的な発展に大きく貢献すると期待される。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

若手研究者育成の取組

本領域では、精力的に若手研究者の育成を図った。若手リトリートは年に1回開催し、泊まりがけで国内外の一

図16. 豊富な若手研究者育成の取組実績

計画班名	若手技術支援・リソース	窓口
A01-1 (祖父江元)	安静時脳機能MRIや機能的MRIをはじめとする統計画像解析セミナー AAVを用いた部位特異的ノックダウンマウス作成ハンズオン	渡辺宏久
A01-2 (谷内一彦)	アミロイド・タウPETイメージング集中セミナー	岡村信行
A02-1 (高島明彦)	Mn-MRIを用いた行動課題中の脳活動測定 抗タウ抗体、抗MAP2抗体のシェア	高島明彦
A02-2 (長谷川成人) A02-3 (小野寺理)	疾患前線脳(主に神経変性疾患)やその疾患モデル(細胞、マウス等)の生化学、 免疫組織学的解析に関する教育セミナー タウやシヌクレインのリコンビナントタンパク質の精製法、糖様化法、細胞内導入法、 マウス脳への導入法などの技術支援。患者脳の生化学解析の技術支援。 リソースとして、タウ、 α シヌクレイン、TDP-43の各種プラスミドや抗体の提案や提供	長谷川成人
A03-1 (岡野栄之)	iPS細胞の樹立および培養法の技術指導 (受注でのiPS細胞作成は行いません)	塩澤誠司
A03-2 (佐原成彦)	小動物PET, MRIに関する教育セミナー 動物モデル研究の基礎と応用セミナー 共同研究契約を締結の上での共同研究 (要相談)	佐原成彦

流研究者や、同じ目的を有する他施設の同年代研究者との交流を推進するように努めた。若手のプログレスレポート会議を年に2回開催し、ポスター発表形式で、本領域の多くの研究者との意見交換を行う場となった。これがきっかけとなり、複数の共同研究が生まれた。国際活動支援班では、4年間で海外派遣プログラムを若手が中心となり43名が利用した。さらに海外から24名の著明な研究者を招聘し、リトリートにも参加してもらうなど、若手との交流を深めることに努めた。中期海外派遣では、海外トップレベルのラボにおける技術習得の機会を提供した。さらに、それぞれの計画班が、各種セミナーを実施するとともに、ハンズオン、さらには研

究リソースとして各種プラスミドや抗体の提供を行い、若手研究活動の促進に努めた。(図16)

参画した若手研究者の研究終了後の動向

多くの若手が昇格した。A03-3の計画研究代表者である佐原は、放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究プログラム脳分子動態チーム・チームリーダーに昇格した。本領域において行った脳イメージングを基軸としたタンパク質老化モデルの治療評価系の開発が評価されての昇格であった。

A01-1で分担研究者を務めた渡辺は、藤田医科大学脳神経内科主任教授として着任した。本領域で培った回路解析ならびにPET解析技術を活かし、また連携研究体制を発展させ、教室運営を行っている。

A02-2で分担研究者を務めた岡村は、東北医科薬科大学医学部薬理学教授として着任した。岡村は、THK5351をはじめとするPETリガンドの開発において、本領域の推進に大きく貢献した。

A02-2の分担研究者宮坂は、同志社大学の准教授に、おなじく分担研究者石垣は名古屋大学特任准教授に昇格した。いずれも、脳タンパク質老化の分子機構解明に、優れた業績を挙げたことが評価された。

A01-1の連携研究者である勝野は名古屋大学神経内科教授に、田邊は環境学教授に昇進した。

A01-2の連携研究者古本は東北大学サイクロトン・ラジオアイソトープセンター教授に、A03-1の連携研究者である塩澤は慶應大学特任講師に、公募班員である小野は、京都大学大学院薬学研究科の教授にそれぞれ昇格した。小野は、SPECTを用いたタウの可視化研究を継続して推進し、本領域の発展に貢献したが、その業績も評価されて昇格した。

同じく公募班員の水田は、京都大学の助教として採用された。また、坂内は、慶應義塾大学医学部生理学(神経生理)教室特任講師として着任した。一分子イメージングのスペシャリストとして、本領域の発展に大きく貢献した。また、さきがけ専任研究者(科学技術振興機構・理化学研究所)時代、第14回日本学術振興会賞を受賞した。さらに、A01-2の原田が特別研究員から東北大学薬理学の助教に採用されるなど、新学術で雇用した複数の研究員が研究所の常勤研究員に採用された。また、新学術で雇用した技術職員が学位を取得し、東京大学や慶應大学の特任助教などに採用されるなど、領域に関与した多くのポスドク、RA、若手研究者が新しいポストを取得した。

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

理化学研究所 脳神経科学研究センター シニアチームリーダー・御子柴克彦

「脳タンパク質老化と認知症制御」の研究領域は祖父江元領域代表のもとで、これまで班活動は着実に成果が生み出されて活発に活動が進められてきました。

本研究班の5年間の活動を振り返って見ますと、まず本新学術領域研究は国際的にみて活発に活動しているといえます。既に Pan Asia Consortium for Treatment & Research in ALS 合同会議を開催し、国際タウシンポジウムでもタウ画像の世界のリーダーを2名招聘し活発な意見交換をしました。

第2回国際シンポジウムでは2日間で延べ200名を超える参加者があり、国際的な交流に力を尽くし、本研究班の研究成果を海外へ発信することに大きく貢献しました。海外誌 Frontiers in Neuroscience-Neurodegeneration への執筆（最終的には計約30論文が掲載された）への貢献も班長、執行部の大きな貢献であり特徴といえます。一方で若手の海外派遣は本班の重要なプロジェクトでありましたが、これは若手研究者の成果の発表のみならず海外渡航の経験を介しての若手の育成の意味で重要で評価出来るものと考えます。全体を見回しても国際水準の研究力強化はシンポジウムや海外派遣に於いても、更に論文発表に於いても実をあげているといえます。

本班の特徴は公募・計画の全班員参加の班会議が年2回と更にリトリートが企画されて必然的に交流が持てるような環境作りがうまく進んでいることです。事実、非常に多くの共同研究が班員間で進められており、着実な成果の進展が班会議、リトリートで未発表のデータも含めて発表されるのでそでの議論は世界に先駆けたホットで斬新なものでした。このような班研究の体制は大変に成功したと云えます。

今後は、この体制をうまく維持しながら優秀な班員個人の研究が啓発されて高いレベルとなり、それに伴ってユニークな研究集団間での共同研究が生まれて予想外の大きな発見がなされることを希望するものであり、また必ずなされることを確信しています。

本研究班は基礎的な研究と応用的な研究のバランスをうまくとり、基礎的な研究から予想もつかない発見を生み出す体制を構築しており、それを応用に関わっているメンバーがうまく対応して具体的な成果につなげている点、高く評価されます。

東京大学大学院医学系研究科・教授・水島昇

老化研究の重要性は近年一層強く認識されるようになり、日本でも AMED の「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」のような大型の研究プロジェクトが始まりましたが、この新学術領域「脳タンパク質老化と認知症制御」はそれに先だって立ち上がった本格的な老化関連プロジェクトであると思います。

基礎から臨床までの多彩なバックグラウンドを持つ研究者によって病因、病態、診断、治療が多角的に研究され、この分野の進展に大きく貢献したと思います。これは、幅広い分野に精通した祖父江元領域代表による強力なリーダーシップのもとに、個々の研究者の単なる集合体としてではなく、有機的なつながりを持った領域として運営されたことが大きいと考えられます。

合計 9 回を数えた班会議では進行中の最新成果に対して相互に活発なディスカッションがなされました。若手育成を目指したリトリートも 4 回開催され、発表形式なども工夫されていました。それ以外にも、国際シンポジウムや国際ワークショップなども積極的に開催され、国際的にも大きくアピールしたと思います。

また、本領域採択後に新規に設置された国際活動支援班も活発に運営され、国内研究者の短期・中期海外派遣と、外国人研究者招聘のための多彩なプログラムによって多くの班員の国際的研究を推進しました。ニュースレターやホームページにも力が注がれており、本領域の優れた計画班員や公募班員が連携してさらに相乗的な成果を挙げることに寄与したと言えます。

私自身にとっては、領域内研究者の発表に加えて、2016 年国際ワークショップに招聘した J Paul Taylor 氏による細胞内相分離の講演が非常に刺激的でした。その後、オートファジーを含めて多くの生命現象で同様の現象が次々と報告されるようになりました。日本でも本新学術領域に代表される神経科学研究者が細胞内相分離のような新しい概念の構築し老化・疾患研究の最先端を切り開いていくことが期待されていると思います。

Canadian Institutes of Health Research / Government of Canada, President Michael Strong

External Evaluation Report: "Brain Protein Aging and Dementia Control" Project

Dear members of the review committee:

It is my pleasure to submit an external evaluation report on the achievements of the "Brain Protein Aging and Dementia Control" that has been under the directorship of Dr. Gen Sobue at the Nagoya University Graduate School of Medicine.

By all measures, this project has been immensely successful and indeed were there a consideration of ongoing funding, I would be unreservedly in support of such.

In a very short interval of time (5 years), Dr. Sobue and his team have positioned the "Brain Protein Aging and Dementia Control" Project as a leading international program. This is clearly evidenced by the bringing together of leading researchers in the field to the 1st and 2nd International Symposia in 2015 and 2017 respectively, to the International tau symposium in 2017, and an international workshop in 2016.

These international forums have been complementary to a number of national workshops, thus attesting to the high regard that this research group is held. I have had the pleasure of attending one such International Symposia which led directly to a collaborative research project with Dr. Nicolas Kanaan whom I would not have otherwise had the opportunity to meet. Indeed, the meeting fundamentally altered our approach to tau unfolding with PAD domain exposure. This is simply one of many examples of the tremendous success of the symposia.

Equally impressive is the record of high quality personnel trained through the program, with a significant number moving into positions as researchers.

When this is linked to the number of publications (I note over 300 arising from this group that can be directly attributed to the funding provided by the Japanese government), it is clear that the "Brain Protein Aging and Dementia Control" has achieved excellence. As an index of such, I further note that there have been 5 keynote speeches given by members of the research group at international symposia and which can be directly attributed to this funding program. As an individual who has organized many such events, I can assure the panel that such invitations are reserved for the most prestigious of speakers. Having 5 is thus a true reflection of the high regard that this group is held in.

In summary, I have had an opportunity to review the productivity of the "Brain Protein Aging and Dementia Control" project, am integrally involved in this research field, and have a breadth of experience in evaluating such groups. I can assure that this project and the team members under the leadership of Dr. Sobue have excelled. I have no concerns whatsoever, and as mentioned, would encourage renewal funding if such an opportunity were to exist.