

脳タンパク質老化と認知症制御

(領域番号：3608)

平成26年度～平成30年度
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
「新学術領域研究（研究領域提案型）」

研究成果報告書

令和2年2月

領域代表者 祖父江 元

名古屋大学・大学院医学系研究科・特任教授

目 次

はしがき	1
研究組織	3
交付決定額	6
研究領域のスコープ	7
研究成果	12
主な研究発表	74
総括班評価者による評価	220
まとめ	224

はしがき

新学術領域研究「脳タンパク質老化と認知症制御」を終えて

領域代表 祖父江元

本領域は、2014年7月に、正常に機能していたタンパク質が、ある時期から変質し、機能を失うあるいは神経細胞に対して毒性を持ち、神経細胞の機能障害、変性、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ことを目標として、スタートしました。

当領域には、「脳タンパク質老化と神経回路破綻 (A01)」「脳タンパク質老化の分子基盤 (A02)」「脳タンパク質老化に対する治療開発 (A03)」の3つの研究グループがあり、分子レベルから個体レベルまで一貫通貫型で、正常から神経変性に至る時間軸を重視しながら、次世代型先端技術を駆使し、それぞれの分野のスペシャリストである計画班員と公募班員が有機的に連携し、様々な角度で学際的に解析することで、脳タンパク質老化学を切り開くことを目指して参りました。

これまでの5年間の研究の積み重ねや、計画班員と公募班員の連携によって生まれた論文も多数発信されており、新規学術領域の形成に向けた大きな流れが着実に進んだとの実感があります。研究面では、高齢者を中心として延べ1400名を超えるイメージング・ゲノム・オミックスコホートデータから構成される世界的に類を見ないコホート構築に成功し、ヒトの老化と認知症発症におけるマクロネットワーク破綻の病態を明らかにすることができました。また、タンパク質老化の可視化技術の開発と普及に務め、マイクロレベルのネットワーク病態や伝播病態の解明が進み、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体制整備、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出来たと思います。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が出来たこともこの5年間の大きな進歩で、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て、孤発性疾患モデルをiPSCで再現することに成功し、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る道筋を付けることが出来たのは特筆すべきことであったと思います。国際連携の面では、海外派遣プログラムを43

名の研究者が利用し、24名の本領域をリードする海外研究者を招聘いたしました。国際共同研究やネットワーク形成が推進され、**Frontiers in Neuroscience-Neurodegeneration** に、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 として発表でき、本領域の世界的なアピールに繋がったと思います。

本領域で研究を推進できたことに改めて心から感謝し、この分野横断的な集まりを通じて芽生えた新しい研究がさらに推進され、本領域が確立・進展され、今後の大きな潮流になって発展していくことを期待いたします。

本当にありがとうございました。

研究組織

<総括班>

領域代表者 祖父江 元 (名古屋大学・医学系研究科・特任教授)
広報担当 高島 明彦 (学習院大学・理学生命科学科・教授)
評価委員 御子柴 克彦(理科学研究所 脳科学総合研究センター
発生神経生物研究チーム シニア・リーダー)
水島 昇 (東京大学大学院医学系研究科・教授)
Dr.Michael J.Storong,MD,FRCPC,FAAN,FCAHS
Dr.Paul Coleman

<国際活動支援班>

研究代表者 祖父江 元 (名古屋大学・医学系研究科・特任教授)

<計画班>

(研究項目 A01-1)

研究代表者 祖父江 元 (名古屋大学・医学系研究科・特任教授)
研究分担者 渡辺 宏久 (名古屋大学・医学系研究科・特任教授)

(研究項目 A01-2)

研究代表者 谷内 一彦 (東北大学・医学系研究科・教授)
研究分担者 岡村 伸行 (東北医科薬科大学医学部・教授)
研究分担者 古本 祥三 (東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授)

(研究項目 A02-1)

研究代表者 高島 明彦 (学習院大学・理学生命科学科・教授)
研究分担者 久永 真市(首都大学東京理工学研究科・教授)

(研究項目 A02-2)

研究代表者 長谷川 成人 (東京医学総合研究所・分野長)

(研究項目 A02-3)

研究代表者 小野寺 理 (新潟大学・脳研究所・教授)

(研究項目 A03-1)

研究代表者 岡野 栄之 (慶應義塾大学・教授)

(研究項目 A03-2)

研究代表者 佐原 成彦 (放射線医学総合研究所・サブリーダー)

< 公募研究 >

平成 27-28 年度

研究項目 A01

研究代表者 小野 正博 (京都大学・薬学研究科・教授)

研究代表者 村上 丈伸 (福島県立医科大学・助教)

研究代表者 水田 恒太郎 (独立行政法人理化学研究所・研究員)

研究項目 A02

研究代表者 青木 正志 (東北大学・医学系研究科・教授)

研究代表者 伊藤 素行 (千葉大学・薬学研究院・教授)

研究代表者 山田 薫 (東京大学・医学系研究科・助教)

研究代表者 柴田 佑里 (東京大学・医科学研究所・助教)

研究代表者 田中 洋光 (京都大学・理学研究科・助教)

研究代表者 大野 美紀子 (京都大学・医学系研究科・助教)

研究代表者 坂口 末廣 (徳島大学・疾患酵素学研究センター・教授)

研究代表者 松本 弦 (長崎大学・医歯薬学総合研究科・講師)

研究代表者 伊藤 慎悟 (熊本大学大学院・生命科学研究部・助教)

研究代表者 安藤 香奈絵 (首都大学東京・理工学研究科・准教授)

研究代表者 太田 悦朗 (北里大学・医療衛生学部・講師)

研究代表者 吉川 良明 (慶應義塾大学・理工学部・准教授)

研究代表者 貫名 信行 (同志社大学大学院・脳科学研究科・教授)

研究代表者 深田 正紀 (生理学研究所・教授)

研究代表者 濱田 耕造 (理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員)

研究項目 A03

- 研究代表者 清水 重臣 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授)
研究代表者 望月 秀樹 (大阪大学大学院・医学系研究科・教授)
研究代表者 岡田 洋平 (愛知医科大学・医学部内科学講座・准教授)

平成 29-30 年度

研究項目 A01

- 研究代表者 小野 雅博 (京都大学・薬学研究科・教授)
研究代表者 水田 恒太郎 (京都大学・医学系研究科)
研究代表者 足立 弘明 (産業医科大学・医学部・教授)

研究項目 A02

- 研究代表者 福田 光則 (東北大学・生命科学研究科・教授)
研究代表者 長谷川 隆文 (東北大学・大学病院・准教授)
研究代表者 橋本 唯史 (東京大学・医学系研・准教授)
研究代表者 田井中 一貴 (新潟大学・脳研究所・特任教授)
研究代表者 山田 薫 (東京大学・医学系研・助教)
研究代表者 森下 英晃 (東京大学・医学系研・助教)
研究代表者 松井 秀彰 (新潟大学・准教授)
研究代表者 田中 洋光 (京都大学・理学系・助教)
研究代表者 高橋 良輔 (東京大学・医学系・教授)
研究代表者 永井 義隆 (大阪大学・医学系研・教授)
研究代表者 坂口 末廣 (徳島大学・先端酵素学研究所・教授)
研究代表者 安藤 香奈絵 (首都大学東京・理工学研・准教授)
研究代表者 太田 悦朗 (北里大学・医療衛生学部・講師)
研究代表者 古川 良明 (慶應義塾大学・理工学部・准教授)
研究代表者 深田 正紀 (生理学研究所・教授)
研究代表者 坂内 博子 (理研・研究員)
研究代表者 濱田 耕造 (理研・研究員)

研究項目 A03

- 研究代表者 貝淵 弘三 (名古屋大学・医学系研・教授)
研究代表者 望月 秀樹 (大阪大学・医学系研究科・教授)
研究代表者 内山 圭司 (徳島大学・先端酵素・准教授)
研究代表者 岡田 洋平 (愛知医科大学・医学部内科学講座・准教授)

研究代表者 加藤 孝一 (国立行政法人国立精神)
 研究代表者 清水 重臣 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授)
 研究代表者 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)

交付決定額(配分額)

	合計	直接経費	間接経費
平成 26 年度	312,780,000	240,600,000	72,180,000
平成 27 年度	249,990,000	192,300,000	57,690,000
平成 28 年度	261,560,000	201,200,000	60,360,000
平成 29 年度	244,400,000	188,000,000	56,400,000
平成 30 年度	244,660,000	188,200,000	56,460,000
令和1年度	3,900,000	3,000,000	900,000
合計	1,317,290,000	1,013,300,000	303,990,000

決定済み

<研究領域のスコープ>

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)。

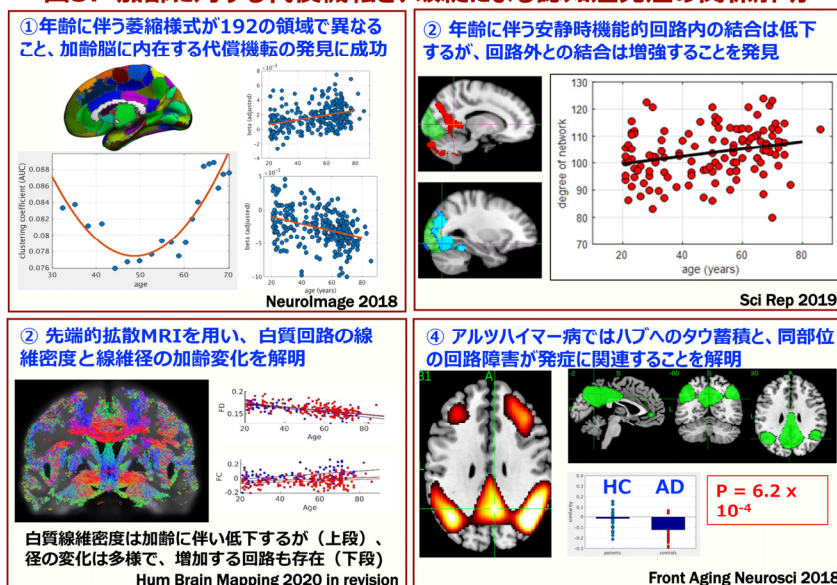
α シヌクレイン蛋白プローブ候補化合物も新たに見出した (谷内)。

(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)。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)。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。

図3. 加齢に対する代償機転と、破綻による認知症発症の関係解明



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

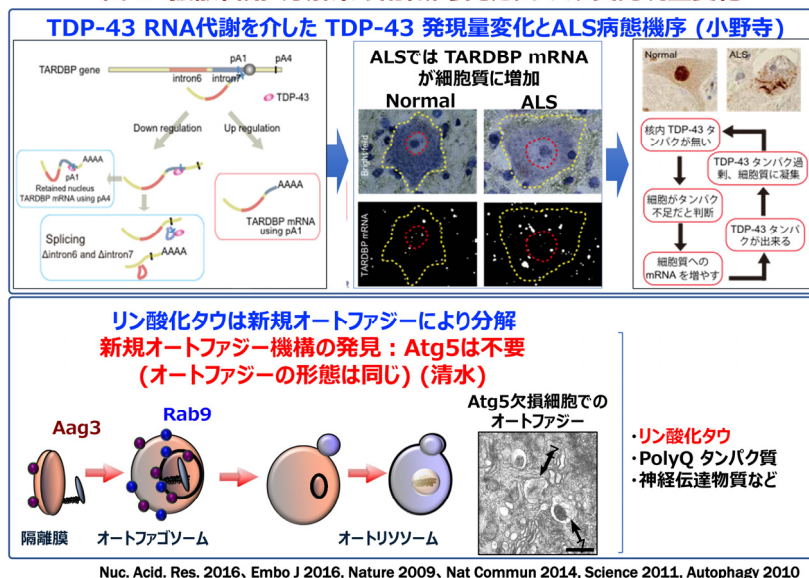
様々な疾患脳に蓄積する異常型タウとそのトリプシン耐性種は、疾患ごとに特徴的なパターンを示し、その生化学分類に有用であることを示し（長谷川）、タウの伝播は、ADの原因遺伝子であるAPPが異常型タウのリセプターとして働き促進されることを示した（長谷川）。一方、レビー小体型認知症患者と多系統萎縮症患者脳から調製した異常型 α シヌクレインが異なるプリオン様活性を示すことや、 α シヌクレインの切断がそのプリオン様病原性に影響を及ぼし、 α シヌクレイノパチーの表現型の多様性をもたらすことを見出した（長谷川）。さらにプリオン病では、MM2C（皮質型）とMM2T（視床型）のプリオンが、ヒト型PrPを遺伝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、そのロバスタ性が崩れ、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。

図4. 拡散代謝・分解系の乱れから見たタンパク質発現量変化



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[jif !supportAnnotations]] 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止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。

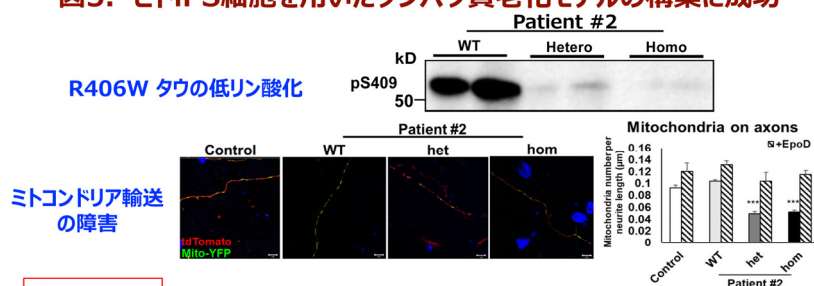
② 応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしてどのように発展したか?

(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

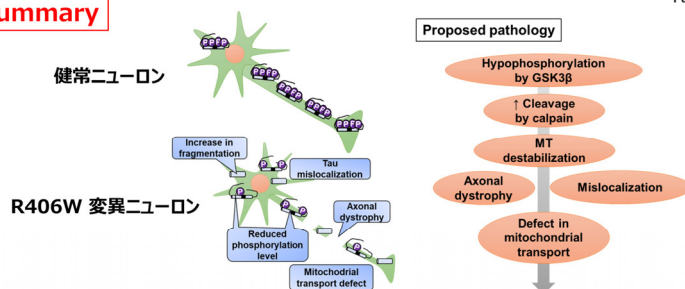
FTDP-17 家系で同定された R406W 変異型タウ遺伝子を有する iPSC 細胞由来神経細胞に

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. ヒトiPS細胞を用いたタンパク質老化モデルの構築に成功



Summary



Science 2018, Cell Rep 2019, 2018, Stem Cell Reports 2019, 2018, 2016, 2015, eLife 2017, Nat Med 2015

(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。

研究課題名：脳タンパク質老化と神経回路破綻の可視化

研究期間：平成26年度～平成30年度

研究課題番号：26117002

研究代表者名：祖父江元

連携研究者名：渡辺宏久

<研究の目的>

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ではそれぞれアミロイド、TDP-43、タウ、 α -シヌクレインなど生体にとって重要なタンパク質が変性した特徴的な封入体や構造物の蓄積を認めることが、大きな特徴の一つであり、また病態との関連が示唆されている。このような認知症にかかわる重要なタンパク質が、健常者において、どのように老化変性し、神経変性から認知症に至るのかを解析できる健常高齢者前向きコホートを構築する。一連の研究は、認知症予備軍の早期発見、予防法開発、先制治療法開発につながる。そこで、高齢者1000名を登録し、詳細な高次脳機能検査、3.0 T 頭部MRI・MEGによるconnectome解析と脳容積画像、採血を実施し、5年間の経過観察を行う。血液検体から一般血液検査を行うと共に、DNAおよび血清を保存する。経過観察においては、1年に1回の高次脳機能検査と頭部MRIに加え、各種疾病の発症、死亡などのイベント情報を高率にとらえる。脳機能画像によるタンパク質老化の可視化として、PETを用いたタウ、 α シヌクレイン、アミロイド β の脳イメージングの開発と解析を行う。認知症関連タンパク質であるFUSを中心に機能喪失の観点から動物モデルについて応用、展開をはかる。アルツハイマー病へ高率に移行すると考えられるMCI症例では、タウ、 α シヌクレイン、アミロイド β イメージングを行う。横断像からこれらタンパク質の分布と高次脳機能、ADLとの関連を解析する。縦断的なPET撮影から、タンパク質老化の経時的な分布変化と高次脳機能、ADLとの関連を解析する。

さらにアルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症を軸に同様の解析を行い健常高齢者との対比を行う。認知症と関連の深い異常タンパク質の蓄積の程度は、発症と関連していることが知られているが、高度の蓄積があるにもかかわらず認知症を発症しない例もあることが報告されている。さらに、健常者の剖検脳においても極めて高率にこのような変性タンパク質を認めることが知られている。これらの事実は、単にPETを用いた異常タンパク質の蓄積のみならず、MRIを用いたconnectome解析、脳萎縮の評価を同時に測定し、異常タンパク質の分布、神経回路、臨床所見を対比する必要性のあることを示している。さらに高次脳機能検査その他の臨床像、MRI connectome、PETイメージングによる上記タンパク質分布パターン、遺伝子型などから症例を抽出し、iPS細胞の作製を行い、病態の再現、病態解析、薬剤スクリーニングなどにつなげる。登録者のうち認知症を発症した患者については、同意を得て髄液の採取保存を行う。

<研究の成果>

マクロ神経回路破綻と脳タンパク質老化との関連解析: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には代償機能のあることを解明し、機能的神経回路の代償機能も併せて報告した。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。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。一連の研究で、正常加齢と神経変性性認知症の間に存在するハブを中心とした代償機構ならびにその破綻の関係の可視化に成功した。基礎的研究では、タンパク質老化の早期病態モデルとして、FUSおよびSFPQ抑制マウスにおいて4R-tau増加と3R-tau減少によるタウisoformのバランス変化が超早期に生じて高次機能障害を引き起こし、晩期にはタウオパチーに一般的なリン酸化タウ蓄積と神経脱落を呈することを見出した。AAVで導入したshRNAを用いて4R-tauをFUSとSFPQ抑制マウスで発現低下させると、高次機能障害やリン酸化タウ蓄積と神経脱落は改善した。4R-tau発現でも類似した高次機能障害を呈した。さらにASOで選択的スプライシングそのものを変化させて4R-tauを増加させても類似した高次機能障害を呈することから、タウisoformバランスの異常がタウオパチーにおける超早期の病態を反映しているものと推測された。また、FUSCKOマウスでSynGAP1のmRNAの安定化障害を通じてSynGAPalpha2の発現を低下させてスパインの成熟を阻害し、早期の高次脳機能障害に関与することを見出した。FUS抑制マウスは長期観察を行うと、1年ほどで海馬の過興奮をME-MRIで確認することができ、1年半齢以降では神経脱落と脳萎縮を認めた。高次脳機能では、1年以上経過すると記憶力障害が明らかとなりFTLD患者の臨床像を反映していると考えた。既に報告したタウisoform変化と同様に、シナプスの機能の中心を担うスパイン形成に関与する分子であるSynGAPがFUSの下流因子として重要であり、FTLDの病態に強く関わっていることを示唆する知見であると考えた。

<研究の意義・展望>

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神経回路破綻が発症と密接に関連していることを見出した。TDP-43 proteinopathy や、 α -synucleinopathy の早期認知機能低下と回路破綻との関係を明らかにした。病的タンパク質の蓄積と神経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機転の関係に着目した研究は、世界的にも先駆的であり、脳タンパク質老化と神経機能の関係を明らかにする重要な知見を提供した。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ており、類似の手法を用いた研究が、本領域を大きく推進させると期待される。

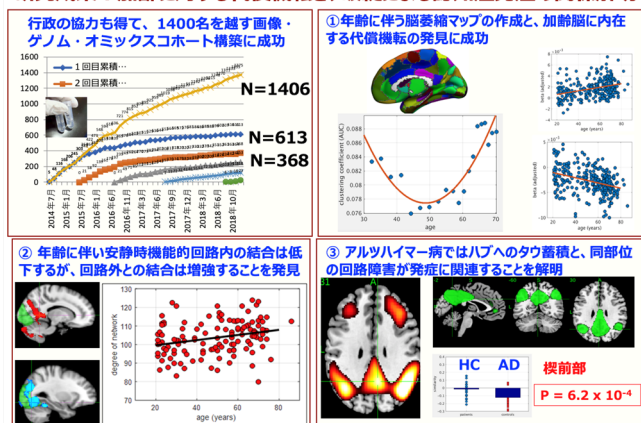
また、高齢者を中心として延べ1400名を超えるデータを確保し、先端的な統計画像解析を駆使し、健常加齢では、脳萎縮、安静時機能的回路変化、解剖学的回路変化のいずれでも、ハブを中心とした代償機転が働いており、認知機能の維持に関連する可能性を見出した。さらに、健常者の、タウ・炎症 PET や β アミロイド PET の集積は、ハブを中心に始まることを明らかにした。これは、ハブをターゲットとした新規リハビリテーション方法の開発に繋がる成果であると同時に、今後の神経変性性認知症の臨床治験を立案する上で重要なデータになると考えられる。本コホートは、国際的にも幅広く知られ、留学生を受け入れる基盤ともなっている。

FTLD は、人格の変化や情動の障害が前景に生じる認知症であり、万引きや痴漢など反社会的行為を起してしまうことがあることから、社会的にも問題になっている疾患である。一方で FTLD は、運動ニューロン病である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と遺伝的、臨床的、病理的な共通性を持つことから、同一の疾患スペクトラムを形成しているとも考えられる。その中で、FUS は ALS と FTLD の病態に遺伝学的・病理学的に強く相関することが知られている分子であり、加えて RNA の代謝機能を有することも知られている。しかし、この FUS が病気を引き起こすメカニズムについては、その多くが不明であった。今回 FUS が神経細胞の核内で別の RNA 結合タンパク質である SFPQ と結合して、複合体を形成することを見出し、FUS と SFPQ のどちらも認知症に強く関わるタウタンパク質のアイソフォームのバランスを制御することも明らかにした。さらに、FUS や SFPQ の機能喪失マウスモデルでは、このタウタンパク質アイソフォーム依存的に FTLD に類似する高次機能の障害が起きることを明らかにした。さらに FUS が神経細胞の樹状突起のスパイン成熟制御を SynGAP1 の mRNA の安定化を通じて行っていることを見出した。以上より、FUS の質的な機能喪失が、FTLD の病態に関与する可能性が示唆され、今後これら FTLD をターゲットとした早期診断や治療に応用されることが期待される。

<主な研究発表>

1. Ogura A, Watanabe H, (他 15 人), Sobue G*. Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement. *EBioMedicine*, 2019;47:506-517.
2. 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 Gene*, 2019;51:1215-1221.
3. 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*, 2018;24:1579-1589.
4. Bagarinao E, Watanabe H, (他 16 人), Sobue G*. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. *Neuroimage*, 2018;169:134-144.
5. 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*, 2017b;20:3071-3084.
6. 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 FTLD-like Phenotypes. *Cell Rep*, 2017a;18:1118-1131.

研究成果：加齢に対する代償機転と、破綻による認知症発症の関係解明



NeuroImage 2018, Ebio Med 2019, Sci Rep 2019, JNNP 2018, Front Aging Neurosci 2018, J Neuroi 2018 a, b

研究科題名：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

研究期間：平成 26 年～平成 30 年

研究課題番号：26117003

研究代表者名：谷内 一彦

連携研究者名：岡村 信行、古本 祥三

<研究の目的>

コンフォメーション病では、アミロイドβ、タウ、αシヌクレインなどのタンパク質の脳内濃度が発症前から高まり、神経変性やシナプス障害の原因となる。これらのタンパク質の蓄積過程を生体で計測する PET 検査は、疾患特異的な病変を発症前段階で検出することを可能とし、また上記タンパク質を標的とした治療薬開発におけるサロゲートマーカーとしても活用可能である。したがって将来的には早期治療介入による発症抑止に大きく貢献する技術として期待されている。研究代表者らは世界に先駆けてタウ選択的 PET プローブの開発に着手し、新たに病変部描出に優れた¹⁸F]THK-5351を開発した。

本研究では、健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺など様々な神経変性疾患の患者を対象として、タンパク特異的プローブを用いた PET 検査を実施し、アミロイドβ、タウ蛋白の脳内蓄積量を計測し、各タンパク質蓄積の時間的・空間的進展の相違を明確化することで、脳タンパク質老化がもたらす神経回路破綻機序の解明をめざす。また、¹⁸F]THK-5351 のタウのバイオマーカーとしての妥当性を合わせて検証する。さらにこれと並行して、研究グループが保有する化合物ライブラリー等を利用して、αシヌクレインや TDP43 などのミスフォールディング蛋白質を選択的に検出することを可能にする新たな生体用プローブの探索を進め、PET プローブとしての実用化をめざすことを目的とする。

<研究の成果>

最初に 4 名の被検者において、¹⁸F]THK-5351 PET 検査を短期間で 2 度実施することによって、計測値の再現性を確認した。続いて、前年度に PET 検査を実施済の被検者（アルツハイマー病 (AD) 患者 10 名、軽度認知障害 (MCI) 5 名、健常認知機能の高齢者 7 名、皮質基底核症候群 (CBS) 患者 5 名) において 2 回目の PET 計測を実施し、脳各領域における集積量の年間変化率を算出した。MCI 群では海馬傍回における¹⁸F]THK-5351 集積量の年間変化率 (+2.2%) が上昇していたものの、大脳皮質領域における集積量変化は軽微であった。AD 患者群では MMSE スコア 20 点未満の中等度進行群で大脳皮質における¹⁸F]THK-5351 集積上昇 (平均+2~3%/年) が認められた。一方、5 名の CBS 患者では、中心前回付近での集積上昇 (平均+5%/年) が顕著であり、AD 患者とは集積変化部位が異なることから、疾患特異的な病理変化を検出できていることが強く示唆された。

認知機能正常のアミロイド PET 陽性例 (プレクリニカル AD) においても、側頭―頭頂皮質における¹⁸F]THK-5351 集積上昇 (+4.8%) が認知機能障害の進行とともに観察され、¹⁸F]THK-5351 集積で反映される AD 病変の進行が脳機能障害の進行と密接に関連していると考えられた。

¹⁸F]THK-5351 は疾患群関係なく、大脳基底核に高い集積を認めていた。こうした集積をオフターゲット結合と呼び、初期に開発されたタウ PET プローブでは共通して確認されていた。研究代表者らの詳細な結合解析の結果、¹⁸F]THK-5351 のオフターゲット結合分子の候補としてモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) を同定した。実際、MAO-B 阻害薬であるセレギリン (10 mg) を 5 日間内服後に¹⁸F]THK-5351 PET 検査を実施すると、内服前の PET 画像と比較すると大幅にプローブの集積が減少することが確認された。すなわち、¹⁸F]THK-5351 の PET シグナルに MAO-B への結合に由来するものが含まれていることを意味している。

生前の画像所見と病理所見との対応を検討するため、¹⁸F]THK-5351 PET を実施した AD 患者 1 名、進行性核上性麻痺 2 名において病理解剖を実施した。その結果、大脳皮質における¹⁸F]THK-5351 局所集積量が PHF-tau 濃度と高い相関を示すことが確認された、一方で¹⁸F]THK-5351 局所集積量はアストロサイトに主に発現している MAO-B 濃度とも相関することから、タウ病理像に共局在するアストロサイトの増殖も併せて反映していると考えられた。

剖検脳の解析において、タウの蓄積と神経炎症 (特に、アストログリオーシス) が脳の分布的にも密接に関わっていることが明らかとなったが、その時系列な関係および神経回路破綻における役割は不明である。それらを明らかにするためにはミスフォールディングタンパク質であるタウ病変、およびアストログリオーシスを選択的に画像化して、評価する必要がある。こうした背景からアストログリオーシス (MAO-B) に選択的な PET プローブとタウに選択的な PET プローブの開発に着手した。化合物合成ならびにスクリーニングを実施し、MAO-B への結合親和性および結合選択性に優れた新規プローブ候補化合物を見出した。同化合物は¹⁸F]THK5351 を上回る優れた体内動態特性を示し、急性毒性試験において臨床応用可能な安全域を有していた。また、タウに対する化合物に関しても結合選択性に優れ、薬物動態にも優れた臨床候補化合物 SMBT-1 を同定し、特許を出願した。SMBT-1 の安全性試験を実施してメルボルン大学との共同で臨床試験の準備を行った。

研究代表者らが保有するβシート化合物ライブラリーを用いた化合物のスクリーニングにより、レビー小体型認知症の脳切片においてα-シヌクレインが形成するレビー小体や前頭側頭型変成症の脳切片において TDP-43 病変を明瞭に染色する化合物群を同定した。これらのうち、正常マウスを用いた体内動態評価では、優れた薬物動態を示す化合物を複数見いだした。

<研究の意義・展望>

研究期間の間にタウ病変を画像化するタウ PET の状況には大きな変化があった。研究代表者らが開発した [¹⁸F]THK-5351 をはじめ初期に開発されたタウ PET プローブにはタウ病変では説明できないプローブの集積が脳内に認められていた。こうしたプローブの集積の意味、結合標的を明らかにし、PET 画像が真にタウの病理を反映しているのかを検証していくステップはその後の研究を進めていく上では重要な課題である。本研究では縦断研究を進めていた過程で3名の剖検の症例を蓄積し、[¹⁸F]THK-5351 の PET 画像の意味を明らかにした。その結果、より選択的なタウ PET プローブの必要性が明確になった。また、神経変性疾患においてはアストログリオシスが局所的かつダイナミックに変化していることが示唆された。[¹⁸F]THK-5351 はタウとアストログリオシスに発現する MAO-B を反映する PET プローブであるため、タウとアストログリオシスの関係性について詳しく議論することはできないが、本研究で実施した剖検症例ではタウとアストログリオシスに強い相関を認めた。すなわち、両者を個別に画像化して縦断的に評価することができれば、タウの蓄積とアストログリオシスの時空間的な神経回路破綻の機序が明らかになることが期待できる。本研究により複数の有望な化合物が見いだされつつあり、PET プローブの最適化を進めることでタウとアストログリオシスの PET イメージングがヒトで実現できる。

現在 PET で画像化できる(妥当性の検証もされた)ミスフォールディングタンパク質はアミロイドのみである。タウ PET プローブの臨床開発も進み、妥当性の検証が実施されている。一方で、α-シヌクレイン、TDP-43 などの PET プローブはまだ臨床研究において有望な画像が得られていない。これらのミスフォールディング蛋白質の画像化にはさらなる PET プローブ開発の推進が必要で、継続的に研究を進めている。

<主な研究発表>

1. Ezura M, Kikuchi A, Ishiki A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, **Yanai K**, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. Longitudinal changes in 18F-THK5351 PET in

corticobasal syndrome. *Eur J Neurol*. 2019. doi: 10.1111/ene.13966.

2. Harada R, Okamura N, Furumoto S, **Yanai K**. Imaging Protein Misfolding in the Brain Using β-Sheet Ligands. *Front Neurosci*. 2018 21;12:585. doi: 10.3389/fnins.2018.00585. eCollection 2018.
3. Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, **Yanai K**, Arai H, Kudo Y, Okamura N. Correlations of 18F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2018; 59(4): 671-674. doi: 10.2967/jnumed.117.197426.
4. Okamura N, **Yanai K**. Brain imaging: Applications of tau PET imaging. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(4):197-198. doi: 10.1038/nrneuro.2017.38.
5. Ishiki A, Harada R, Okamura N, Tomita N, Rowe CC, Villemagne VL, **Yanai K**, Kudo Y, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K. Tau imaging with [¹⁸F]THK-5351 in progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol*. 2017 ;24(1):130-136. doi: 10.1111/ene.13164.
6. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Tago T, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Funaki Y, Iwata R, 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. doi: 10.2967/jnumed.115.164848.

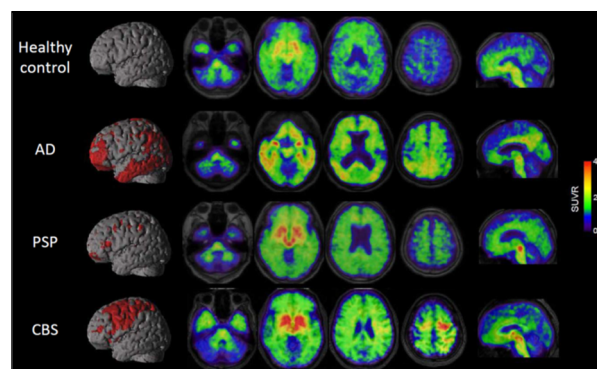
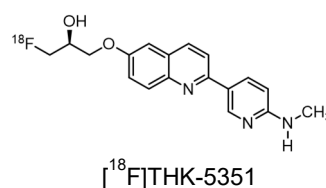


図 [¹⁸F]THK-5351 と各種神経変性疾患における [¹⁸F]THK-5351 の PET 画像

研究課題名：タウのタンパク質老化と毒性機序

研究期間：2014～2018

研究課題番号：26117004

研究代表者名：高島明彦

連携研究者名：久永眞市, 石垣診祐, 宮坂知宏

<研究の目的>

認知症を示す脳ではタウタンパク質は過剰にリン酸化され somatodendrite に蓄積し、凝集過程でシナプス消失、神経細胞死によって脳機能低下を引き起こす。病理像を示す領域は臨床症状の責任病巣とよく相関する。しかし、健常時に生理機能を持つタンパクが老化に伴っていかに病原性を持つようになるのかは未だ明らかになっていない。認知症の治療を考える時に、この生理タンパク質がいかにして加齢に伴い病原性を持つようになるかを明らかにする必要がある。この課題ではタウタンパク質の生理機能、特にこれまで明らかになっていない微小管安定化以外の生理機能について調べ、老化の初期過程である、タウタンパク質の somatodendrite への細胞内分布機構、タウ凝集機構、凝集に伴う神経細胞死機構を明らかにすることを目的とした

<研究の成果>

タウアイソフォームの生理的機能の解析

FUS およびその関連因子である SFPQ の機能喪失によって 4R タウが増加すると成体神経新生が抑制され、4R タウを特異的に抑制するとそれが改善されることを見出した。さらにタウアイソフォームの役割を明らかにするためタウアイソフォーム (3R-tau および 4R-tau) を GFP および mCherry でそれぞれ蛍光タグ標識をしたヒト 3R-tau および 4R-tau を発現する AAV (AAV9) を作成し、6 週齢のタウ KO マウスの両側海馬にそれぞれを導入したところ、4R-tau の過剰発現で海馬歯状回の doublecortin (DCX) 陽性の幼若ニューロンの減少を認めた。しかし 3R-tau の過剰発現で DCX 陽性細胞の変化は認められなかった。BrdU の取り込みを指標に adult neurogenesis について検討を行ったところ、4R-tau の過剰発現系では BrdU の取り込みが減少することがわかった。これは in vitro における neurosphere assay によっても再現され、4R-tau の過剰発現により neural stem cell の分裂能が抑制されることが海馬における adult neurogenesis 抑制の原因であることが明らかになった。

ヒトタウ isoform (3R-tau および 4R-tau) が成体神経新生に与える影響を評価するために、ヒト 3R タウ、4R タウのノックインマウス海馬歯状回における成体神経新生について、BrdU 取り込み法を中心にして研究を進めた。その結果、BrdU を取り込んだ成体新生神経細胞数はヒト 4R タウノックインのホモマウスでタウ KO マウスと比較して有意に減少を認めた。成体神経新生細胞の移動

距離はタウ KO マウスで野生型と比較して有意に増加していたが、これはヒト 3R-tau KI、ヒト 4R-tau KI によっても変化を認めなかった。これらのことは 4R タウが成体神経新生にネガティブに作用することを強く示唆するものである。またタウノックアウトマウスで移動距離増加していたことは、タウが微小管の安定化を促進することより、タウの喪失によって新生神経細胞の移動性が増加することを反映しているものと推測した。

タウの軸索局在機構

同様にタウトランスジェニック (Tg)、ノックイン (KI) マウス脳におけるタウの局在を解析した。その結果、解析に用いた全ての Tg ラインにおいて、外来性のヒト型タウは軸索のみならず、細胞体、樹状突起に異常局在していた。これに対し、タウ KI マウスでは外来性ヒトタウは内在性マウスタウと同様に軸索局在していた。各タウの発現解析の結果、正常な軸索局在を呈するタウは、周産期をピークとして生後 2 週にかけて大きく減弱する発現パターンであること、成熟後の脳で異所性に発現されたタウは異常局在することを見いだした。異常局在したタウは微小管結合についても低下していた。以上の発現パターンとタウ局在の関係については初代培養神経細胞を用いた in vitro の系でも再現された。タウ病変はタウ Tg マウスにおいてのみ再現されることから、タウの異常局在が神経変性の初期過程であると考えている。構築した in vitro タウ局在解析系をもちいた解析の結果、タウの微小管結合は軸索局在に対して負にはたらくこと、タウの PRR2 領域が軸索局在に重要であることを見いだした。また、PRR2 領域の適切なリン酸化がタウの微小管結合、軸索輸送を制御している可能性を見いだした。

Phos-tag 法を用いたマウス、マーモセット、ヒトタウのリン酸化解析

Phos-tag 法を用いると、培養細胞へ発現させたタウはリン酸化部位と数に応じて分離された。FTDP-17 変異を C 末側にもつタウでは、リン酸化のバンドパターンが正常タウとは異なっていた。マウスの脳発達期にはタウが高リン酸化されている。リン酸化とタウのアイソフォームの関連について解析した。生後直後の ON3R タウは生後 12 日～18 日に ON4R タウに変化した。同時にタウのリン酸化も低下した。甲状腺ホルモン合成阻害剤 (MMI) はマウス脳の発達を遅れさせたが、その時、リン酸化の低下 (脱リン酸化) も 3 日ほど遅れた。しかし、アイソフォームの変化には影響を与えなかった。

マーモセットは神経変性疾患の霊長類モデルと

して期待されている。マーモセットタウの解析を行なった。生後直後には ON3R タウが、成体のマーモセットでは ON4R と 2N4R のタウが発現しており、ヒトとは異なり、成体では 3R タウの発現は見られなかった。生後直後でのタウはヒトやマウスでと同様に高リン酸化されていた。成体のマーモセットでは、死後直後に脳を PBS で灌流し、脳を 30 分以内に取り出したにも関わらずタウのリン酸化は低下しており、AD 脳で検出される異常リン酸化は検出されなかった。

病原タンパクとしてのタウ凝集体

これまでの、タウ凝集研究からタウは最初に 2 量体を形成し、その後、オリゴマーとなり、このオリゴマーが β シート構造を持つようになると顆粒状構造物（顆粒状タウオリゴマー）として不溶化し AFM で観察されるようになる。さらに、その後、タウ線維形成が起こる。顆粒状タウオリゴマー形成にはシステイン残基と PHF6 と呼ばれる領域が関与し、線維形成にはこれに加えて PHF6* の配列が必要であることを見出した。変異タウを発現するマウスモデルの解析では神経原線維変化は観察されなかったが、神経細胞死が起きることから、タウ線維ではなく顆粒状タウオリゴマーに神経毒性があると推測した。この仮説を説明するため顆粒状タウオリゴマー形成を阻害する化合物のスクリーニングを行なった結果カテコール骨格を持った化合物が共通に見出された。凝集阻害はカテコール核を持つ化合物がキノン体と変換した後タウのシステイン残基と共有結合することにより顆粒状タウ凝集体形成を阻害することが明らかとなった。この化合物を変異タウを発現するマウスモデルに投与すると神経細胞死の抑制と行動異常の改善が観察された。さらに、これまで報告されている FTDP-17 タウ変異の凝集形態について調べたところ、全ての変異体で共通に顆粒状タウオリゴマー形成が増大していた。これらのことから、顆粒状タウオリゴマーが病原タンパク質としてのタウ凝集体であると結論した。

Somatodendrite へのタウ分布機構とシナプスタウの役割

認知症神経細胞の最初期反応として知られるタウの somatodendrite への分布異常についてタウ mRNA に注目して研究を進めた。タウ mRNA は somatodendrite でシナプスタンパクであるグルタミン酸受容体や BDNF と同様に mRNA 結合タンパク質 Staufen や FMR1 などと複合体 mRNP を形成している。グルタミン酸刺激により局所翻訳が活性化しタウタンパクの量は 2 倍程度 somatodendrite で増大する。この時、GSK-3 β も同時に活性化されており、リン酸化タウの蓄積が somatodendrite で確認された。このことから、タウの somatodendrite 分布は神経過活動によって惹起されることが示された。また更に、変異 APP トランスジェニックマウスにおいても海馬神経の過活動が見出され、ヒト MCI においても海馬神経過活動が報告されており、神経過活動が神経変性の原因であることが示唆された。

タウは後シナプスにおいて刺激に対応して翻訳増大しており、シナプスタンパクとして何らかの役割を果たしていることが考えられた。これまでタウ KO マウスではシナプス長期抑圧が抑制されることを報告しており、タウのシナプスにおける長期抑圧に関与する機構を調べるためグルタミン酸刺激後の AMPA 受容体の 1 分子観察を行った。その結果、グルタミン酸刺激によって AMPA 受容体の移動速度は増大するがタウがないと細胞内への取り込みが阻害されシナプス外での AMPA 受容体の移動が阻害されることが明らかになった。これらのことは前年度に明らかになった神経過活動によるシナプス領域でのタウ翻訳増大と考え合わせることでシナプスにおけるタウの増大は AMPA 受容体を取り込み神経過活動を抑制する補償機構として作用し得ることが示唆された。

<研究の意義・展望>

タウは 6 種類のアイソフォームが存在し凝集体では過剰にリン酸化されている。6 種類のアイソフォームのうち 3R、4R-タウについて役割の違いがこの研究で成体神経新生において明らかになった。3R、4R-タウのバランスの改善を行う認知症疾患修飾薬開発が行われている。タウのリン酸化は病気だけではなく適切なリン酸化が軸索局在と微小管安定化に重要であることを示した。しかし、過剰なタウリン酸化を惹起する機構は今後の課題である。これまで微小管安定化に関与すると考えられてきたタウがシナプスタンパク質として受容体のエンドサイトーシスに関与することを明らかにした。特に過活動している神経細胞ではタウによって受容体を減少させ過活動から神経保護を行なっている可能性が示唆される。この神経細胞のロバストネスが最終的にリン酸化タウの蓄積から病原タンパク質としての顆粒状タウオリゴマー形成へと連なる可能性がある。今後それらの点についてさらに研究を進める必要がある。

<主な研究発表>

1. Kubo et al. (2019) *J Neurosci.*
2. Furusawa et al. (2019) *J. Biol. Chem.*
3. Ishigaki et al. (2017) *Cell Rep.*
4. Kobayashi et al. (2017) *EBio Medicine*
5. Soeda et al. (2016) *Nat Commun.*

A02-1: タウのタンパク質老化と毒性機序における連携研究の例 (他多数!)



研究課題名：タンパク質の老化基盤と病原性タンパク質の伝播機構

研究期間：2014年度から2018年度

研究課題番号：26117005

研究代表者名：長谷川成人

連携研究者名：北本哲之

<研究の目的>

タンパク質老化によって生じた異常型タンパク質がプリオン様の性質(伝播性、病原性)を獲得し、正常型タンパク質を異常型構造に変換、増殖することにより、病変が進行する考えが注目されている。本研究は、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症といった主要な認知症の原因となるタウ、 α シヌクレイン、TDP-43、及びプリオン病の原因となる PrP プリオンについて、以下の項目について検討を行う。1)実際の患者剖検脳に蓄積する異常型タンパク質を神経病理、生化学、タンパク化学解析し、その構造の共通点、相違点を明らかにする。2)試験管、細胞、動物モデルを構築して病原性タンパク質が正常型タンパク質を異常型に変換するメカニズムを明らかにする。3)プリオン病における異常型プリオンの侵入、感染の分子機構を解明する。4)正常型タンパク質が異常型タンパク質へ構造変化するのを抑制する薬剤等の検討、評価を行う。5)異常型タンパク質を増幅することによる高感度検出系の構築を目指す。

<研究の成果>

1)タウの異常病変を伴う疾患(タウオパチー)は、タウの蓄積形態や病変分布が疾患によって異なり、臨床像も多様である。また生化学的には3リピート(3R)タウと4リピート(4R)タウの両方が蓄積するアルツハイマー病:AD、主に3Rタウが蓄積するピック病(Pick)、主に4Rタウが蓄積する病変(CBD, PSP, intron 変異の FTDP-17T など)が知られる。本研究ではAD、Pick、CBD、PSP、及びタウ遺伝子イントロン10変異例(FTDP-17T)の脳に蓄積する異常型タウとトリプシン耐性タウを生化学、蛋白化学的に解析した。その結果、異常型タウは、疾患ごとに特徴的なトリプシン耐性バンドパターンを示し、プリオン病におけるProteinase K 耐性バンドと同じように、その生化学分類に有用であることが示された。この違いはタウの線維構造(重合構造)と密接に関係していることが免疫電顕の結果からも示された(Taniguchi-Watanabe et al, 2016)。

2) TDP-43蓄積を伴う孤発性ALS患者脳からサルコシル不溶性TDP-43を部分精製し、質量分析によるタンパク化学的解析を行い、リン酸化部位、ユビキチン化部位、切断部位などを明らかにした。この解析結果から、カルパインやカスパーゼなどの特定の酵素による切断が起こっている可能性は低く、凝集、蓄積後に切断しやすい部位が切断されて残っている可能性が強く示唆された。

3) また TDP-43 の凝集に必要な領域を同定し、その部分の合成ペプチド自体が凝集性を有し、凝集した線維化は正常型 TDP-43 を異常型に変換するシード能を有することを明らかにした。

4) パーキンソン病(PD)、レビー小体型認知症(DLB)、多系統萎縮症(MSA)の神経変性の原因となる α シヌクレインに関して、DLBとMSA患者脳に蓄積する異常型 α シヌクレインのプリオン様性質について検討した。その結果、MSAのオリゴドンドロサイトに蓄積する異常型 α シヌクレインは、レビー小体として蓄積する異常型 α シヌクレインよりも著しく強いプリオン様シード活性を有することを培養細胞モデルや野生型マウスへの接種実験によって示した。また細胞モデル、野生型マウスに凝集を引き起こす最小量についても決定した。また合成 α シヌクレイン線維、MSAの異常型 α シヌクレイン線維について、どのような処理をすれば不活性化できるか検討し、異常型プリオンと同様の処理(134°C, 20分の処理、あるいは1%SDSと組み合わせたオートクレーブ処理)が完全不活性化に必要であることを明らかにした。(Tarutani et al, 2016, 2018)

5) α シヌクレイン伝播の霊長類モデルとして、野生型マーマセットの脳に α シヌクレイン線維を接種する実験を実施した。その結果、接種後3ヶ月という短期間にも関わらず、線条体、黒質、扁桃核、大脳皮質などに、広範な異常リン酸化 α シヌクレイン病変の形成が確認された。さら黒質ではTH陽性細胞の減少も確認された。本研究は異常型 α シヌクレインの蓄積がTH陽性神経を変性させること、病変は逆光性に伝播することが示唆された(Shimozawa et al, 2017)。

6) プリオン病の研究では、代表的なプリオン病のMM1とVV2(MV2)があらゆるヒトの遺伝子型モデルに感染することを証明した。また、VV2(MV2)プリオンが、コドン129Met/Metの遺伝子型のヒトに感染した場合、孤発性CJDでは認められない表現型を示すことを証明した。加えて、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を証明した(Takeuchi et al, 2016, Kobayashi et al, 2015, 2018, 2019)。

<研究の意義・展望>

様々な神経変性疾患の患者脳に蓄積する異常型タンパク質は、凝集、不溶化し、 β シート構造に富む線維状構造をとり、タンパク質分解酵素に対して強い抵抗性を有している。この性質を利用

して、神経病理学的に異なる疾患の患者脳から異常型タウを部分精製し、トリプシン耐性バンドの解析を行った結果、疾患ごとにタウは特徴的なバンドパターンが示された。このことは、プリオン病における Proteinase K 耐性バンドと同じように、疾患ごとに蓄積するタンパク質の構造が異なり、生化学に分類可能であることを示す。また、線維の中心部分の構造、すなわち重合部分が疾患によって異なり、その違いが病態の多様性と規則性の2つの特徴をもたらしていることを示唆する。トリプシン耐性領域の配列解析や質量分析による構造解析は、近年のクライオ EM による異常型タウの中心領域の原子構造解明に大きく役立ち、これまでにアルツハイマー型タウ、Pick 病型タウ、さらには慢性外傷性脳症(CTE)型タウの構造が解かれ、それぞれ異なる原子構造をとっていることが解明されている。

また、タウ、 α シヌクレイン、TDP-43 のリコンビナントタンパク質やペプチドから作った線維、あるいは患者脳由来の異常型タンパク質を細胞に導入するか、動物の脳に接種するモデルは遺伝子改変マウスとは全く異なる方法であり、患者脳により近い病変を再現することが可能である。細胞の場合は数日、動物の場合も数ヶ月という短時間で患者脳の異常タンパク質に近い病変を再現することができる。このモデルは原因タンパク質を過剰発現する遺伝子改変マウスなどとは全く異なり、異常タンパク質シードを接種することにより、凝集の律速段階をスキップし、より均質でかつ短時間で患者脳に近い病変形成を引き起こすことができる。そのため PET プローブの開発や治療薬評価に極めて有用と考えられる。実際、多くの製薬企業、試薬企業などがこのようなモデルを採用し、治療薬や診断薬を評価に使用するようになってきている。

プリオン病の解明に関しても多くの成果、進展があり、代表的なプリオン病の MM1 と VV2 (MV2) があらゆるヒトの遺伝子型モデルに感染することが証明された。また、VV2(MV2)プリオンが、コドン 129Met/Met の遺伝子型のヒトに感染した場合孤発性 CJD では認められない表現型を示すことを証明された。加えて、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を証明された。これらの知見は、PRNP 多型の影響が以前に考えられていたよりも複雑であることを示している。

<主な研究発表>

- 1) Taniguchi-Watanabe S, et al. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol* 131: 267-80, 2016.
- 2) Tarutani A, et al. The Effect of Fragmented Pathogenic α -Synuclein Seeds on Prion-like Propagation. *J. Biol. Chem.* in press.
- 3) Shimozawa A, Ono M, Takahara D, Tarutani A, Imura S, Masuda-Suzukake M, Higuchi M, Yanai K, Hisanaga SI,

Hasegawa M. Propagation of pathological α -synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathol Commun* 5: 12, 2017.

4) Tarutani, A, Arai T, Murayama, S., Hisanaga, S.I., Hasegawa, M. Potent prion-like behaviors of pathogenic α -synuclein and evaluation of inactivation methods. *Acta Neuropathol Commun* 6: 29, 2018.

5) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-46, 2015.

6) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest* 96:581-7, 2016.

7) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 153:207-218, 2018.

8) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29: 155-163, 2019.

図1: タウの重合、病態形成機構

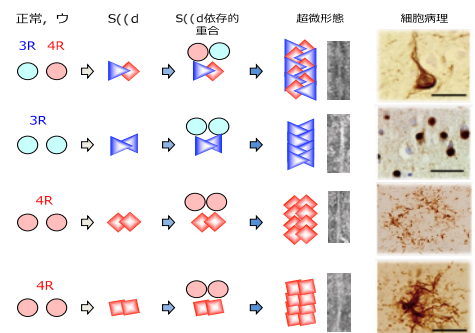
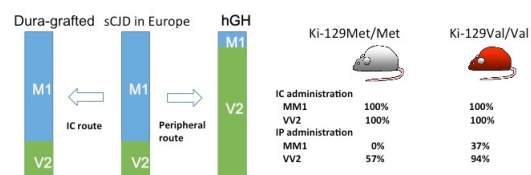
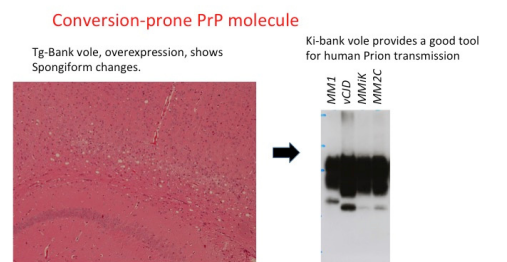


図2 PrP プリオンの侵入、感染機構



Dura-grafted CJD and hGH CJD have the same infectious origins of sporadic CJD in Europe. Dura-CJD have the same pattern of sCJD in Europe, however, hGH CJD have the high ratio of V2 infection. To declare the difference of this ratio, we did the transmission experiment via IC route or IP route. Interestingly, both M1 and V2 prions were transmitted successfully via route. However, M1 prion was not transmitted effectively via IP route. These results may explain the different ratio.

研究課題名：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

研究期間：平成26年度～平成30年度

研究課題番号：26117006

研究代表者名：小野寺理

連携研究者名：柿田明美

<研究の目的>

加齢性神経変性疾患は、特定のタンパク質が特定の神経システムに蓄積して引き起こされる。これらの原因となるタンパク質は、老化と共に“病原性をもったタンパク質へと変遷”し蓄積する。この過程には、“タンパク質の量的、質的な変化”を伴う。蛋白質の量は、産生と分解により制御され、産生は mRNA により、また分解は細胞内の分解機構と、細胞外への排出機構により制御される。また質は翻訳後修飾や、スプライシング多様体により形成される。老化は、この産生、分解の両者を変遷させ、病原性を持つ蛋白質への引き金を引くと考える。このタンパク質の、量的、質的多様性の背景にあるのは、RNA の量と質の制御機構である。しかし、この RNA 制御のゆらぎ、乱れは検討は不十分である。

我々は、ALS(筋萎縮性側索硬化症)にて TDP-43 遺伝子変異を報告した(Yokoseki et al. Ann Neurol, 2008)。加えて TDP-43 がヒト脊髄運動神経細胞にて核内小体に局在し、ALS 患者では核内小体が減少することを見いだした (Ishihara et al. Hum Mol Genet, 2013)。核内小体の減少は FUS 変異 ALS 症例でも報告された (Yamazaki et al. Cell Rep. 2012)。核内小体はスプライシングに関連する U snRNA の成熟に関与し、遺伝性運動神経疾患である脊髄性筋萎縮症でも、核内小体、U snRNA の減少を認める(Zhang et al. Cell. 2008)。我々も ALS にて U snRNA の減少、(Ishihara et al. Hum Mol Genet 2013)、mRNA のスプライシング異常を指摘した (Shiga et al. PLoS One. 2012)。さらに TDP-43 の自身の mRNA を介した自己タンパク質量の調節機構と細胞内局在の異常を見出した。これらの事実は ALS にて TDP-43 mRNA 制御異常が存在することを示唆する。このこと

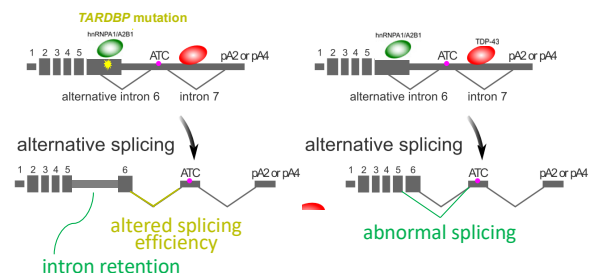
から RNA 制御機構の破綻による病態があるという仮説を立てた。

一方、脳が、加齢による異常タンパク質の蓄積に脆弱な理由として、その排除機構の特殊性という側面がある。この排除機構には脳微小循環系が関与するが、その詳細はわかっていない。CARASIL は常染色体劣性遺伝性の脳小血管病であり、HTRA1 (high-temperature requirement A serine peptidase 1) の機能喪失により発症する。本症では、脳微小循環系の異常をみとめる。本提案では Htra1 knockout (KO)マウスを用いて、この脳微小循環系障害の病態機序を検討する。このように、産生と排除の面から老化性脳神経疾患を解明する。

<研究の成果>

まず RNA 代謝については、ALS の原因蛋白質である TDP-43 mRNA の代謝機構を検討した。TDP-43 は厳密な自己調節機構を有するが、この仕組みを詳細に解明した¹。さらに、ヒト脊髄前角運動神経細胞にて、定量的 in situ hybridization 法にて TDP-43 mRNA の細胞内局在を検討した。その結果、ALS では、TDP-43 細胞内封入体のみとめるが、このような細胞では、自己調節機構があるが故に、TDP-43 が、加産生状態となっていることを示した¹。つまり、ロバスト性を維持するための冗長性が故に、小

TARDBP mutations break down the robustness of TDP-43 autoregulation through the binding of ALS-related RNA binding proteins



さな病的状態に摂動に極めて脆弱であるという一面が示された。次に本課題における仮説を *in vivo* にて立証するために、アンチセンスオリゴを用い、TDP-43 の自己調節に重要な選択的スプライシングを阻害し、TDP-43 の転写の冗長性を利用し内在性の TDP-43 の発現を増加させた疾患モデルを作製した²。このモデルは、TDP-43 の増加、断片化、脊髄運動神経細胞の減少をもたらした。

さらに、TDP-43 の量調節に関し、シュミレーションを行い、TDP-43 の RNA、タンパク量は、多くの摂動に対して堅固であるが、凝集性、分解に関わる因子の摂動に対しては脆弱で有ることを示し、TDP-43 病態を引き起こす背景に転写の冗長性があることを示した³。

次に排泄系については、HTRA1 の優性阻害効果を明らかとした^{4,5}。さらに、HTRA1 欠損マウスの解析から、本症の微小循環障害では細胞外マトリクスの量調節破綻が起こっていることを示した。さらにこのマトリクスの蓄積が血管リモデリング、機能異常を引き起こすことを示したこれら細胞外マトリクスは加齢により血管に蓄積し、これらから、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重要であることを示した。

<研究の意義・展望>

これらの結果は、TDP-43 が、堅牢な自動調節のために保有している冗長な転写が、ある種の摂動に対する脆弱性の根底にあるという、堅固と脆弱性のトレードオフが、病態の根底にあることを示している。ロバスト性の背景にあるトレードオフとしての脆弱性という分子機構は、孤発性 ALS の病態の理解にもつながる。

本研究にて、疾患関連遺伝子のシステム特異的な RNA 制御機構と乱れが明らかになった。これは加齢性神経疾患の始まりを理解する上で極めて有用で有るとともに、RNA 制御をターゲットとした新たな治療法の開発に繋がる。

また本研究で開発した疾患モデル作製の利点

を 3 つあげる。第一に、遺伝子に改変を加えない点である。これは、孤発性疾患の病態研究および治療法開発のためのモデルに最適である。第二に、どの年齢のマウスにも標的とする遺伝子の発現量を増加させることが可能なことである。加齢は神経変性疾患の重要な因子であるが、本方法を用いれば、高齢マウスにおいて量調節機構を破綻させた病態モデルの作製を可能とさせる。第三に、その簡便性、迅速性にある。これにより、遺伝子改変を加えた系統を含む様々な系統への適用が容易となる。さらに、本方法の応用により、増加した TDP-43 を減少させることも可能と考えられ、これは本症に対する画期的な治療方法の開発に繋がる。最後に、脳小血管に関しては、今後、細胞外マトリクスタンパク質の制御による治療法の開発を進めていく可能性を示した。

<主な研究発表>

- 1 Koyama, A. *et al.* Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nucleic Acids Res* 44, 5820-5836, (2016).
- 2 Sugai, A. *et al.* Non-genetically modified models exhibit TARDBP mRNA increase due to perturbed TDP-43 autoregulation. *Neurobiol Dis* 130, 104534, (2019).
- 3 Sugai, A. *et al.* 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* 12, 28, (2018).
- 4 Uemura, M. *et al.* HTRA1 Mutations Identified in Symptomatic Carriers Have the Property of Interfering the Trimer-Dependent Activation Cascade. *Front Neurol* 10, 693, (2019).
- 5 Nozaki, H. *et al.* Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology* 86, 1964-1974, (2016).

研究課題名：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

研究期間：2014年度～2018年度

研究課題番号：26117007

研究代表者名：岡野栄之

連携研究者名：塩澤誠司

<研究の目的>

世界保健機関（WHO）の推計では、世界の認知症患者数はおよそ 3560 万人とされ、その治療や介護を含めた社会コストは年間に約 60 兆円とされる。世界的な高齢化に伴い患者数は増加し続けており、2050 年には 1 億人を突破すると予想されている。この認知症の克服は、人類が直面している最も重要な課題の 1 つと言える。

認知症を始めとする神経変性疾患の多くは、脳においてタンパク質が本来の生理機能を失い、毒性を獲得した異常タンパク質によって引き起こされる。このような「脳タンパク質老化」に起因する神経変性疾患の治療法を開発する上で、神経細胞の変性及び神経細胞死に至るメカニズムを解明することが直近の課題である。

これまで、神経変性疾患の病態解明及び治療開発を目的として、様々な疾患モデルマウスが作出されてきた。これらのマウスは、重要な研究資源として広く用いられ、極めて多くの知見を供給してきた。その一方で、マウスとヒトでは中枢神経系における種差があまりに大きく、ヒトの病態を十分に再現できないことも同時に明らかにされてきた。更に、マウスでは行動や認知機能等の解析においても受ける制約が大きく、モデルとして充分とは言えない。このことは、高次脳機能が解析対象となる神経変性疾患研究における本質的な問題の 1 つである。

本研究では、(1) 患者由来 iPS 細胞を用いたモデルは、分化を誘導することで、通常は得られない患者本人の生きた神経細胞を *in vitro* において再現することが可能であるため、神経変性疾患の研究において極めて優れたツールであると言える。事実、我々の研究グループでは家族性パーキンソン病やアルツハイマー病といった神経変性疾患患者の iPS 細胞を樹立、神経系へ分化させることでその病態を再現し、発症メカニズムの一端を明らかにしてきた。本研究では、認知症の一つである家族性前頭側頭型認知症（FTDP-17）患者から iPS 細胞を樹立し、神経細胞へと分化することでその病態発症機序を解明することを試みる。

(2) 治療法の臨床応用を目指す際には、よりヒトに近い霊長類における動物モデルが望まれる。我々は、小型の霊長類であるマーマセットにおいて、独自の遺伝子改変技術を開発した。この技術を駆使し、変異型タウを過剰発現するトランスジェニックマーマセットを開発し、タウオパチーを発症するモデルマーマセットの作出を目指す。

<研究の成果>

(1) 本研究により、MAPT 遺伝子 R406W 変異 iPS 細胞の樹立に成功した。加えて、isogenic コントロール細胞及びホモ型変異株を作出した。更に、脳オルガノイドを経由する神経細胞の分化系を確立した。この手法を用いることで、純度の高い神経細胞を効率的に得ることが可能になった。

得られた R406W 変異神経細胞においては、リン酸化状態の有意な低下が認められることが、ウェスタン解析により明らかになった。特に、T181, S404 及び S409 のリン酸化部位における低下が認められた。加えて、変異型の神経細胞においては低分子量の領域に断片化したタウのバンドが有意に増加することが明らかになった。各種のタンパク分解酵素の阻害剤を用いた解析から、これらの断片はカルパインによって切断された断片であることが明らかになった。

また、免疫染色による画像解析から、本来軸索に局在するタウタンパク質が、細胞体及び樹状突起へと移行していることが明らかになり、局在異常が起こっていると考えられた。

加えて、粒状に変性した軸索が有意に増加しており、軸索変性が起こっていると考えられる。この表現型は微小管の安定化剤である Epothilone D を投与することでレスキューされることから、R406W による微小管不安定化に起因するものと考えられた。更に、Mito-Tracker を用いたライブイメージングによりミトコンドリアの輸送において、逆行性輸送が有意に増加し、軸索上のミトコンドリアが減少していることが明らかになった。この表現型も Epothilone D を接種することで改善することから、微小管の不安定化によるものと考えられた（下図）。

本研究成果から、MAPT 遺伝子 R406W 変異による神経細胞の病態発症に至るメカニズムの一端を解明したといえ、タウタンパク質を標的とした創薬研究へとつながることが期待される。

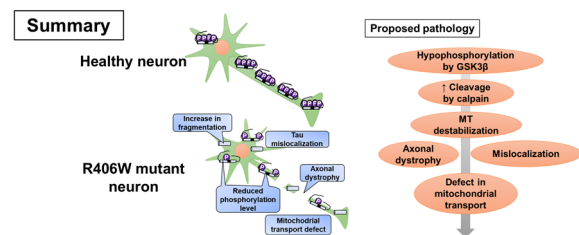


図:本研究成果の概要

(2) 変異型タウの過剰発現による胎生期での毒性を避ける為、当初、本研究ではドキシサイクリン誘導性に変異型タウを発現する構築とし、胎生期の発現を薬剤により抑制、生後の任意の時期からトランスジーンを発現させることを計画した。マーモセット初期胚へ感染させた後、変異型タウと2A配列で繋げたKusabira Orange (K0)の蛍光発現を外来遺伝子導入の指標としたが、このレンチウイルス系では蛍光が確認された初期胚は得られなかった。したがって、発現調節の様式を変更し、変異型タウを恒常的に発現するレンチウイルスベクターを再構築した。このレンチウイルスを産生し、マーモセット初期胚への感染を行ったところ、K0の蛍光を示す外来遺伝子の導入のみられた初期胚が複数得られた。これらの胚を仮親となるマーモセットの子宮に移植したものの産仔は得られず、過剰発現による毒性が示唆された。そこで、CRISPR-Cas9を用いたゲノム編集により内在性MAPT遺伝子へ変異の導入を行うことで、内在レベルの変異型タウ発現によるモデル作成を検討した。ガイドRNA及びドナーベクターを複数設計し、培養細胞での検証により有効な組み合わせを見出し、個体作出のための準備を完了した。

<研究の意義・展望>

本研究から、タウ遺伝子R406W変異によりヒトiPS細胞由来神経細胞においてリン酸化異常、局在異常やタウ断片化の亢進、軸索変性などの表現型が認められることが明らかになり、前頭側頭葉変性症の病態発生との関連が示唆された。これらの表現型をターゲットとした創薬研究への展開により、前頭側頭葉変性症の治療薬開発が期待される。更にタウ遺伝子R406W変異は、臨床的、及び病理学的にもアルツハイマー病と極めて類似した病態を示すことが知られている。そのため、本研究により得られた知見は、アルツハイマー病におけるタウを起点とした神経変性と共通する可能性があり、その関連について今後更なる研究が期待される。

変異型タウ遺伝子トランスジェニックマーモセットについては、作出には至らなかったが、受精卵ゲノム編集の条件検討を行った。胎生期におけるタウ遺伝子の過剰発現が、発生に影響したと考えられる。今後は過剰発現ではなく、ゲノム編集技術を用いた変異のノックインによるモデルの作成が必要と思われる。

<主な研究発表>

Nakamura M, Shiozawa S, Tsuboi D, Amano M, Watanabe H, Maeda S, Kimura T, Yoshimatsu S, Kisa F, Karch CM, Miyasaka T, Takashima A, Sahara N, Hisanaga S, Ikeuchi T, Kaibuchi K, and Okano H. Pathological progression induced by the frontotemporal dementia-associated R406W tau

mutation in patient-derived iPSCs. *Stem Cell Report*. 2019. in press.

Sharma G, Huo A, Kimura T, Shiozawa S, Kobayashi R, Sahara N, Ishibashi M, Ishigaki S, Saito T, Ando K, Murayama S, Hasegawa M, Sobue G, Okano H, Hisanaga SI. Tau isoform expression and phosphorylation in marmoset brains. *J Biol Chem*. 294(30):11433-11444, 2019.

Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med*. 24(10):1579-1589, 2018.

Fujimori K, Matsumoto T, Kisa F, Hattori N, Okano H, Akamatsu W. Escape from Pluripotency via Inhibition of TGF- β /BMP and Activation of Wnt Signaling Accelerates Differentiation and Aging in hPSC Progeny Cells. *Stem Cell Reports*. 9(5):1675-1691, 2017.

Ichiyanagi N, Fujimori K, Yano M, Ishihara-Fujisaki C, Sone T, Akiyama T, Okada Y, Akamatsu W, Matsumoto T, Ishikawa M, Nishimoto Y, Ishihara Y, Sakuma T, Yamamoto T, Tsuji H, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. Establishment of In Vitro FUS-Associated Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 6(4):496-510, 2016.

Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagami-hara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 β signaling pathway. *Hum Mol Genet*. 24(17):4879-4900, 2015.

Imaizumi K, Sone T, Iyata K, Fujimori K, Yuzaki M, Akamatsu W, Okano H. Controlling the Regional Identity of hPSC-Derived Neurons to Uncover Neuronal Subtype Specificity of Neurological Disease Phenotypes. *Stem Cell Reports*. 5(6):1010-1022, 2015.

研究課題名：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

研究期間：2014-2018

研究課題番号：26117008

研究代表者名：佐原成彦

連携研究者名：山口芳樹、樋口真人、松本弦、南本敬史、青木伊知男

<研究の目的>

脳内における神経回路破綻・神経変性の原因や精神・神経変性疾患の発症機構はいまだ解明されていない。本領域研究では「脳タンパク質老化」を基軸とした分子レベルから個体レベルまでの毒性・病原性獲得メカニズムの解明を目指している。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βアミロイド、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、機能分子との作用を失い病原性を獲得し、その病原性が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すと考えられている。この一連の病原性拡散経路が、認知症に至る神経変性の根本的分子基盤ではないかという仮説のもと、脳タンパク質老化研究は、これらのタンパク質の蛋白化学的研究にとどまらず、分子・細胞・個体レベルの多角的なアプローチが求められる。

我が国が既に国民の4人に1人が65歳以上という超高齢化社会に突入していることや、いまだアルツハイマー病を含めた精神・神経変性疾患の根本治療法が確立してないことなどから、脳老化研究の重要性は揺るぎない。例えば、アルツハイマー病研究では、老人斑と呼ばれる脳内のβアミロイドペプチド沈着物の形成がアルツハイマー病発症の原因であるという仮説(アミロイドカスケード仮説; Selkoe 1991 *Neuron*, Hardy and Selkoe 2002 *Science*)に基づいてβアミロイドを標的とした治療法開発が進められてきたが、そのほとんどが失敗に終わっている。最近になって、アルツハイマー病のもう一つの病理像である神経原線維変化の主要構成成分であるタウ蛋白が新しい治療法の標的として注目を集め、動物モデルの作製、分子レベルの機能解析が積極的に進められている。神経原線維変化の脳内分布と神経脱落の部位が相関することから、タウが神経毒性を発揮するという説が主流になりつつあるが、毒性の本体はいまだ明らかになっていない。一方で、多くの神経変性疾患では、特定領域の病理変化が時間経過とともに周辺領域に拡散する現象が共通した特徴として存在する。この現象は、異常凝集蛋白のプリオン様伝播による病変拡大を意味する「プリオン仮説」として共通認識が得られている(Frost and Diamond 2010 *Nature Rev*)。タウ毒性発症機序においても異常凝集タウ蛋白の伝播が積極的に関与しているという説が有力であり、我々もヒト変異タウ(P301L)を発現するマウスモデルにおいて、老化タウ蛋白がシナプス連絡を介して近隣のニューロンに伝播し、内因性の

タウを巻き込んで凝集することを明らかにした(de Calignon et al. 2012 *Neuron*)。さらに我々は、タウの生体イメージング技術を開発し、タウオパチーのマウスモデルおよびアルツハイマー病患者脳におけるタウの可視化に成功した(Maruyama et al. 2013 *Neuron*)。我々の研究グループでは、タウPETイメージング、形態MRI、マンガン造影MRI(Perez et al. 2013 *Mol Neurodegen*)、拡散MRI(Sahara et al. 2013 *Neurobiol Aging*)をタウオパチーマウスモデルに適用した実績を持つことから、世界に先駆けて生体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研究に着手した。本研究課題では、脳タンパク質老化の進展メカニズムの解明と精神・神経変性疾患の治療を目的として、生体イメージング技術を駆使した治療評価系の開発を目指した。

具体的には、生体脳における脳病理像を可視化する老化タンパク質プローブの開発を推進し、タンパク質老化の診断・治療評価を可能とするイメージングバイオマーカー探索を行った。また、タンパク質老化に伴う脳機能の低下を可視化するイメージング技術を開発した。一方で、生理的タンパク質から病原タンパク質への転移に伴い、加齢依存的に進行性の脳機能低下を呈する動物モデルrTg4510 mouse (Santacruz et al. 2005)を用いて、脳タンパク質の構造異常とその伝播機構の解明研究から導き出される標的分子を同定し、タンパク質老化を阻止しうる治療薬剤の開発に役立てることを目的とした。

<研究の成果>

rTg4510マウスのマルチモーダルイメージング技術による病態評価:これまでrTg4510マウスの核磁気共鳴画像法(MRI)、¹¹C]PB3によるタウPET(ポジトロン断層撮像法)イメージング、神経炎症を評価するTSPO(18 kDa Translocator protein)-PETイメージングを実施し、生体における病態進行度の評価を行なった。タウPETとTSPO-PETとの相関を調べることで、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った。また、PETデータがタウ病変、TSPO蛋白発現を正確に反映していることを証明するため死後脳の病理解析を行い、PETとの相関関係を調べたところ、確かにこれらの生体イメージングが病理像を反映していることを突き止めた(Ishikawa et al. 2018 *J. Alzheimer's Disease*)。また、恒常性ミクログリアマーカーの一つであるP2Y12受容体の発現量が若年期のrTg4510マウスで減少することを突き止めた。別のタウオパチー

マウスモデルにおいてもタウ病態依存的に P2Y12 受容体の減少が認められたことから、タウ病態とミクログリアの活性化が密接に関係していることが明らかとなった。以上の結果を参考に神経炎症を標的としたバイオマーカーの開発が今後一層進展することが期待される (Sahara et al. 2018 *JAD*)。

ヒト疾患を対象とした¹¹C]PBB3-PETイメージング画像病理相関研究: 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン認知症認知症複合 (Kii ALS/PDC)、タウ遺伝子変異 N279K を有する家族性前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺、頭部外傷による遅発性脳障害をそれぞれ対象とした¹¹C]PBB3-PET 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 (Shinotoh et al. 2019 *Neurology*; Ikeda et al. 2019 *Movement Disorder*; Endo et al. 2019 *Movement Disorder*)。

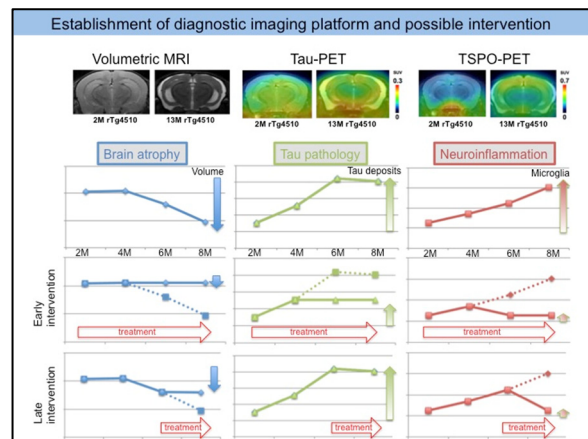
PBB3 リガンドの結合特性の評価: PBB3 のタウ病変に対する親和性を検証する目的で、2 系統のマウスモデル (rTg4510 マウス、PS19 マウス) とヒト剖検脳を用いて *in vitro* と *in vivo* における定量解析を行なった。その結果、いずれのマウスモデルにおいても *in vitro* と *in vivo* における PBB3 結合性は有意な相関が認められた。さらに、マウスモデルとヒトにおいて同等の結合親和性が確認された。すなわち、マウスモデルの病態評価系としての有用性が確認された。加えて、PBB3 は MAO-A/MAO-B 阻害剤による競合阻害が認められなかったことから MAO は PBB3 の off-target となる可能性が低いことが証明された (Ni et al. 2018 *J. Nuclear Medicine*)。

タウ PET リガンド結合部位解析: 2017 年英国の研究グループよりアルツハイマー病脳由来タウ凝集体のクライオ電顕による分子構造解析データが発表された (Fitzpatrick et al. 2017 *Nature*)。詳細な構造データをもとにタウ線維上での PBB3 結合部位を探索する目的で Molecular Docking Simulation を行なった。その結果、タウ線維のコア領域 (349-351RVQ、364-369PGGGNK、351-353QSK) に β シート線維に対して垂直に結合する可能性が見出された (Goedert et al. 2018 *Frontiers in Neurology*)。

タウ凝集体伝播細胞モデルの確立: 通常、タウ蛋白は培養細胞中で高発現させただけでは細胞内凝集体形成を誘導できない。近年、線維化したタウ凝集体をタウ発現細胞に導入することで、細胞内でのタウ凝集体を誘導できることが明らかになった。本研究班では独自に、タウ凝集体が yeast-prion 様に継代していく細胞株を樹立し、その細胞内タウ凝集体が PBB3 化合物で標識されることを確認した。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 (Matsumoto et al. 2018 *IJMS*)。

<研究の意義・展望>

アルツハイマー病を代表とした神経変性疾患では、加齢に伴い不用なタンパク質の沈着が増大することから、これらタンパク質の沈着が疾患の発症原因ではないかと考えられてきた。本研究では、このような神経変性疾患においてヒト臨床研究と動物モデル研究で共通した生体イメージング技術を用いた病態評価系を確立できたことが最大の成果である。タウ蛋白凝集過程またはタウ病態で見られる神経毒性の可視化が可能となったことから、今後、タウ病変に関連した薬剤開発が加速することが期待される。



<主な研究発表>

1. Takahata K, Kimura Y, Sahara N et al. PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury. *Brain* 2019 September 02, awz238
2. Endo H, Shimada H, Sahara N et al. In-vivo binding of a tau imaging probe, [¹¹C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders* 2019 May; 34(5): 744-754
3. Matsumoto G*, Matsumoto K, Kimura T et al. Tau fibril formation in cultured cells compatible with a mouse model of tauopathy. *International Journal of Molecular Sciences* 2018 19, 1497
4. Goedert M*, Yamaguchi Y, Mishra S, Higuchi M, Sahara N* Tau filaments and development of positron emission tomography (PET) tracers. *Frontiers in Neurology* 2018, February:9:70
5. Ishikawa I, Tokunaga M, Maeda J et al. In vivo visualization of tau accumulation, microglial activation and brain atrophy in a mouse model of tauopathy rTg4510. *J. Alzheimer's Disease* 2018 61(3): 1037-1052
6. Ono M, Sahara N, Kumata K et al. Distinct binding of two PET ligands, PBB3 and AV-1451, to tau fibril strains in Alzheimer's disease and related neurodegenerative tauopathy disorders. *Brain* 2017-03 140(3):764-780

研究課題名：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

研究期間：2015-4-1 ~ 2017-3-31

研究課題番号：15H01555

研究代表者名：小野 正博

連携研究者名：渡邊 裕之

<研究の目的>

高齢化社会を迎える日本および先進国においては、アルツハイマー病(AD)患者の急増が懸念されている。多数の AD の発症前検査を画像診断により行うためには、汎用性に優れた生体イメージング技術が必要である。PET は空間分解能や定量性に優れた核医学イメージング技術であるが、¹¹C (半減期 20 分) や ¹⁸F (半減期 110 分) といった標識核種を使用すること、これら核種の製造にサイクロトロンなどの大型施設が必要であること、PET 検査施設が少ないことなどの理由から PET 検査の受診可能な数には制限が生じる。一方、SPECT は、^{99m}Tc (半減期 6 時間) あるいは ¹²³I (半減期 13 時間) など、標識核種の物理学的半減期が長く、SPECT 検査施設も PET 施設の 10 倍程度存在し、PET よりも汎用性に優れた臨床核医学診断を可能にする。本研究では、PET に比べて汎用性に優れた SPECT イメージング法に対応した□アミロイド(A□)およびタウ標的 SPECT 用プローブの開発を行い、簡便かつ迅速に A□およびタウの検出を可能とすることによって、AD の早期診断、効率的な治療薬開発支援に貢献することを目的とする。

<研究の成果>

本研究では、A□およびタウを標的とした SPECT 用イメージングプローブの開発を目的として、種々の候補化合物を設計・合成し、インビトロおよびインビボ評価実験から、その有用性に関する検討を行った。この構造活性相関研究から、ベンゾイミダゾピリジン(BIP)誘導体がタウ選択的結合性と良好な脳内挙動を示すことを見出してきた。今年度は、BIP 誘導体の中で最も高いタウ結合性を示したジメチルアミノ基を有する化合物である [¹²⁵I]BIP-NMe₂ から、メチル基を 1 つあるいは 2 つ除去した、 [¹²⁵I]BIP-NHMe および [¹²⁵I]BIP-NH₂ を設計・合成し、タウイメージングプローブとしての有用性について評価を行った。その結果、メチル基の数に関わらず、タウへの高い選択的結合性を示す一方で、メチル基の減少に伴う、タウへの結合性の低下が認められた (Figure 2)。正常マウスにおける体内放射能分布実験を行い、それぞれの脳移行性とクリアランスを評価したところ、脳移行性およびクリアランス性能ともに [¹²⁵I]BIP-NH₂ < [¹²⁵I]BIP-NMe₂ < [¹²⁵I]BIP-NHMe の順で向上した。また、 [¹²⁵I]BIP-NHMe をマウスに投与後の脳および血液中での安定性を評価したところ、 [¹²⁵I]BIP-NHMe は従来のタウ PET 用イメージングプローブと同程度の安定性を有していること

が示された。

<研究の意義・展望>

本研究で見出した BIP はタウイメージングプローブの基本骨格として有望であると考えられ、今後の更なる構造活性相関研究から、臨床応用可能な新規タウ SPECT イメージングプローブを開発できる可能性がある。

<主な研究発表>

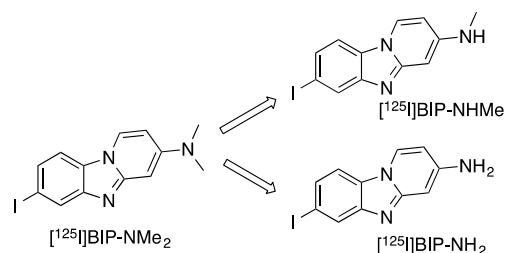
Ono M, Watanabe H, Kitada A, Matsumura K, Ihara M, Saji H. Highly Selective Tau-SPECT Imaging Probes for Detection of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease. *Sci. Rep.*, 6, 34197, 2016.

Watanabe H, Ono M, Saji H. In Vivo Fluorescence Imaging of β-Amyloid Plaques with Push-Pull Dimethylaminothiophene Derivatives. *Chem. Commun.*, 51(96), 17124-17127, 2015.

Matsumura K, Ono M, Kitada A, Watanabe H, Yoshimura M, Iikuni S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Saji H. Structure-Activity Relationship Study of Heterocyclic Phenylethenyl and Pyridinylethenyl Derivatives as Tau-Imaging Agents that Selectively Detect Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease Brains. *J. Med. Chem.*, 58(18), 7241-7257, 2015.

Watanabe H, Ono M, Iikuni S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Saji H. Synthesis and biological evaluation of ¹²³I-labeled pyridyl benzoxazole derivatives: novel β-amyloid imaging probes for single-photon emission computed tomography. *RSC Adv.*, 5, 1009-1015, 2015.

Ono M, Saji H. Recent Advances in Molecular Imaging Probes for β-Amyloid Plaques. *Med. Chem. Commun.*, 6(3), 391-402, 2015.



Chemical structures of [¹²⁵I]BIP-NMe₂, [¹²⁵I]BIP-NHMe, and [¹²⁵I]BIP-NH₂.

研究課題名：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

研究期間：平成27年度～平成28年度

研究課題番号：912039

研究代表者名：村上丈伸

連携研究者名：阿部十也、Amanda Tiksnadi、伊藤浩、橋本康弘、宇川義一

<研究の目的>

アルツハイマー病(AD)はアミロイドベータ(A β)蛋白が過剰発現して神経伝達障害を引き起こす。A β の脳内蓄積は認知症を発症する10～15年前からすでに始まっていることがわかっており、アミロイドPETや髄液中A β 測定といったA β を標的とした検査法が、早期診断や発症前診断のバイオマーカーとして重要である。

しかしアミロイドPET検査を行うことができる施設が限られる点や放射線被曝が避けられない点、髄液検査では腰椎穿刺をして侵襲的に採取しなければならない点から、日常の認知症診療で行うには非常にハードルが高く、より簡便なバイオマーカーとしての検査方法の確立が望まれる。経頭蓋磁気刺激法(TMS)は非侵襲的かつ無痛性に大脳皮質を刺激する方法である。刺激パターンによって、神経シナプス伝達効率に変化を引き起こし、可塑性変化を誘導する。早期ADの動物モデルでは、過剰発現したA β 蛋白が海馬でのシナプス可塑性障害を引き起こすことが示されている。つまり記憶形成/保持に重要な役割を果たす長期増強効果(long-term potentiation: LTP)を障害する。

本研究では、効果的かつ安定した可塑性変化を誘導する磁気刺激法(quadripulse stimulation: QPS)を用いて、早期ADや記憶障害型軽度認知障害(aMCI)、正常認知機能における大脳皮質運動野の可塑性変化を検討した。

<研究の成果>

早期AD 9例、aMCI 9例、正常認知機能高齢者12例(内preclinical AD 2例)の合計30症例を対象とした。髄液中のA β 40/42比とリン酸化タウを測定し、それらの値から、①A β 40/42比正常・リン酸化タウ陰性、②A β 40/42比高値・リン酸化タウ陰性、③A β 40/42比高値・リン酸化タウ陽性の三群に分類した。

認知機能について、A β 40/42比とリン酸化タウ値の上昇に伴い、段階的に認知機能低下を示し、特にMoCA-Jやウェクスラー記憶検査において、③は①よりも有意に低値を示した。

次にQPSによる大脳皮質運動野の可塑性変化については、①ではQPSによりLTP様効果を誘導できたが、②、③ではLTP様効果の誘導が障害されていた。QPSにより誘導された効果とA β 40/42比、リン酸化タウ値とは有意な負相関を認め、MoCA-J値とウェクスラー記憶検査とは有意な正相関を認めた。

最後に同一症例を対象としてPIB-PET撮影を行い、アミロイド沈着を評価したところ、PIB陽性

群ではPIB陰性群と比べて前後部帯状回、楔前部で有意なアミロイド沈着を認め、それらの領域ではA β 40/42比と有意な正相関を認めた。さらにQPSにより誘導された効果とは有意な負相関を認めた(Figure)。

以上の結果から、QPSによる可塑性変化と認知機能、髄液A β 40/42比、PIB-PETといったA β を標的とした検査法とに関連性が認められた。

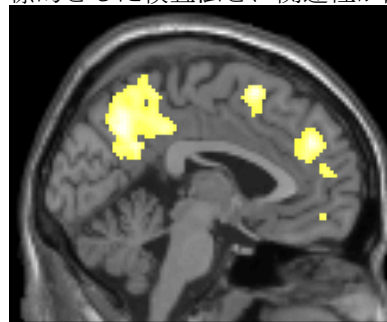


Fig. Negative correlation between PIB-PET and QPS-induced LTP-like synaptic plasticity.

<研究の意義・展望>

QPSによる大脳皮質運動野の可塑性変化と、ADの早期診断や発症前診断のバイオマーカーとして確立しつつある髄液検査、PIB-PET検査とに関連が認められたことは、TMSによるシナプス可塑性の検討が新たな認知症早期診断のバイオマーカーとして応用できる可能性が示唆され、意義深い研究となった。今後はその関連性を積極的に検証するためにも同一症例を経年的にフォローする縦断的研究に発展させたいと考えている。

<主な研究発表>

Murakami T et al. The motor network reduces multisensory illusory perception. *J Neurosci* 2018; 38: 9679-9688.

Laakso I, Murakami T et al. Where and what TMS activates: Experiments and modeling. *Brain Stimul* 2018; 11: 166-174.

Nakamura K, Murakami T et al. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimul* 2016; 9: 859-866.

Kadowaki S, Murakami T et al. Influence of phasic muscle contraction upon the quadripulse stimulation (QPS) aftereffects. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1568-1573.

Murakami T et al. Left dorsal speech stream components and their contribution to phonological processing. *J Neurosci* 2015; 35: 1411-1422.

研究課題名：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

研究期間：H27-28年度

研究課題番号：15H01571

研究代表者名：水田恒太郎

連携研究者名：

<研究の目的>

アルツハイマー病 (AD) では、老化タンパク質が蓄積することで神経回路破綻が起き、認知症に至る。その患者は初期症状として空間記憶障害を持つ。空間記憶には海馬が重要な役割を果たすが、その微小神経回路の破綻過程は詳しくわかっていない。これは、これまでの海馬神経細胞活動を観察するには時間が限られていた為である。本研究では、我々がこれまでに確立した *in vivo* 深部脳イメージング、蛍光カルシウムセンサータンパク質発現を発現する次世代型 AD モデルマウス、およびマウス用バーチャルリアリティ (VR) システムなどの先端技術を用い、顕微鏡周囲に作り出された VR 環境下で行動する疾患モデルのマウスの海馬神経回路活動を、数か月単位で 1 細胞の解像度で約 1000 個の細胞を同時に二光子カルシウムイメージングで観察する。本研究は、VR 認知学習課題を行う AD モデルマウスの海馬微小回路において、異常な細胞の発生、脳老化タンパク質の発生・蓄積から機能回路破綻といった過程を可視化し、その病態の機序を解明する。

<研究の成果>

アミロイド前駆蛋白質 (APP) を過剰発現させずに β アミロイド (β) の蓄積を生じる次世代型 AD モデルマウス (App^{NL-G-F}, Saito *et al.*, 2014) の海馬 CA1 領域に緑色蛍光カルシウムセンサー蛋白質 G-CaMP7 と赤色蛍光蛋白質 DsRed2 を共発現するトランスジェニックマウスを作成した。AD マウスの海馬 CA1 の神経活動を、 β が既に蓄積している 4 ヶ月齢と一部の記憶障害がある 7 ヶ月齢で二光子イメージングした。記録中、マウスは顕微鏡下に固定され、VR 直線路内に 3 ヶ所の手掛かりを設置し、マウスはその内の 1 つを通過すると報酬 (水) が得られる報酬学習課題を行った。VR 直線路を探索する 4 ヶ月齢の AD マウスの海馬 CA1 から約 650 個の細胞の活動を同時に可視化できた。また、CA1 領域の上昇層で老人斑様の凝集物が G-CaMP7 と DsRed2 の蛍光画像において無染色で観察され、老化とともに増大し数も増加した。免疫染色により、凝集物は、 β 周辺に局在していることが分かった。また、行動解析により、場所情報をコードしている場所細胞の数は、コントロールマウスとほぼ差がなかった。しかし、AD マウスが 7 ヶ月齢になると、4 ヶ月齢で記録した同一のイメージング領域で活動する細胞の数が減少した。しかし、7 ヶ月齢になるとそれらの数は減少し、過剰活動を示す細胞も観察されるようになった。

<研究の意義・展望>

4 か月齢の AD マウスでは、老人斑が認められるにも関わらず、異常な活動を示す神経細胞は観察されなかったことは、APP を過剰発現する従来の AD マウスでの β 蓄積前に神経細胞が異常活動を示すという現象 (Figure, top) とは異なる。さらに、7 ヶ月齢になると、過剰活動を示す細胞の増加、および場所細胞の数は減少したことから、実際の AD 患者では、 β 蓄積後、何らかの原因で複数の海馬 CA1 の神経細胞の活動が減少し記憶障害を引き起こす可能性が考えられる (Figure, bottom)。従って、実際の患者に近い病態を示す APP が過剰発現しない次世代型 AD モデルマウスは、加齢とともに細胞の活動が減少し老人斑様の凝集物が増加していくことがわかった。以上の結果から、我々が明らかにした現象に対して、薬物による経時的な治療効果を細胞レベルで調べるツールとして有用だと思われる。

<主な研究発表>

Mizuta K, Fujita T, Yamagata H, Kumamoto E. Bisphenol A inhibits compound action potentials in the frog sciatic nerve in a manner independent of estrogen receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 10:145-151 (2017)

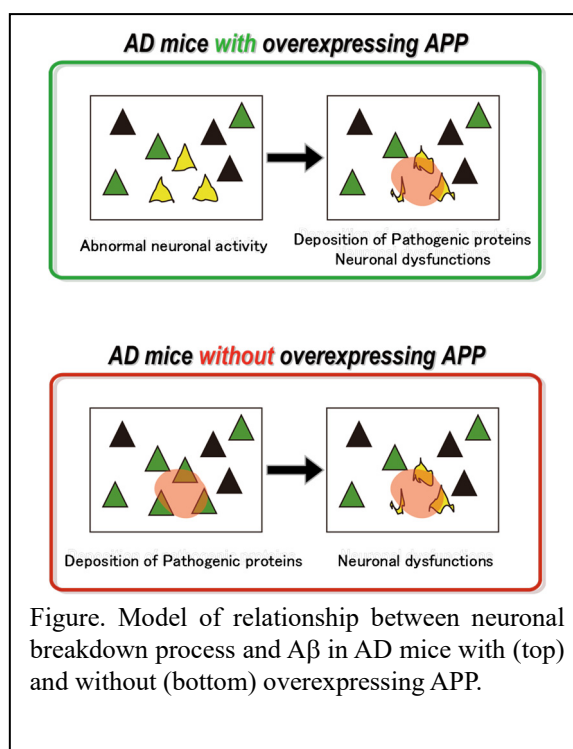


Figure. Model of relationship between neuronal breakdown process and A β in AD mice with (top) and without (bottom) overexpressing APP.

研究課題名：異常タンパク伝播阻止に立脚した神経変性疾患の進行予防治療開発

研究期間：H27年4月1日～H29年3月31日

研究課題番号：15H01550

研究代表者名：青木正志

連携研究者名：長谷川隆文

<研究の目的>

パーキンソン病 (PD) などに代表される神経変性疾患の原因究明と治療は、超高齢化社会に突入した 21 世紀において全世界的な重要課題である。神経変性疾患においては、酸化的ストレス、ER ストレス、プロテアソーム障害、オートファジー障害、RNA 代謝異常など複数の病態の関与が明らかになっている。にも関わらず、これらの研究成果の臨床現場への応用は遅々として進んでおらず、疾患の治療は今なお対症療法に限定されている。一方、近年これらの疾患において、異常凝集タンパクが細胞間を伝播し周辺細胞に病変を拡大させる可能性-いわゆるプリオン仮説-が、培養細胞系、動物モデルおよび患者剖検脳組織などを用いた研究により明らかとなってきている。プリオン仮説は神経変性病態を説明する新たな病態パラダイムとして、また治療ターゲットとしても魅力的であり、その背景にある分子メカニズムの解明が急務となっている。本研究では遺伝性・孤発性神経変性疾患における異常凝集タンパク伝播現象の背景にある分子機構の詳細を明らかにする事を目指す。さらに、同現象を阻止する創薬シーズの提案により新しい変性疾患の進行抑制治療法を確立することを最終目標とする。

<研究の成果>

本研究期間において、我々は (i) 細胞内輸送と α シヌクレイン (aS) 代謝および (ii) aS 細胞間伝播に関する 2 課題に注力した。第一の課題では、エンドソーム分子 *DNAJC13* 遺伝子変異による家族 PD (PARK21) の分子病態を検証した。同研究にて、ヒト N855S 変異型 *DNAJC13* 発現ショウジョウバエにヒト aS 遺伝子を共発現することで、複眼変性が増強されると共に脳内 aS 蓄積を生じることを確認した。さらに培養細胞系を用い、変異型 *DNAJC13* 発現によりエンドソーム内に aS の異常蓄積を認めること、初期-後期末期エンドソーム/リサイクルエンドソームの輸送が障害されることを明らかにした。もう一つの課題として、aS 細胞間伝播のメカニズム解析を進めた。この中でドパミントランスポーター-DAT のエンドサイトーシスが線維化 aS の細胞内取り込み促進することを発見した。さらに、安定した線維化 aS 脳内接種を可能とする超音波印加装置を用いた改良型マウスモデルを作出し、先行実験で線維化 aS 細胞内取込阻害効果が確認されたセルトラリンの治療効果検証を進めている。

<研究の意義・展望>

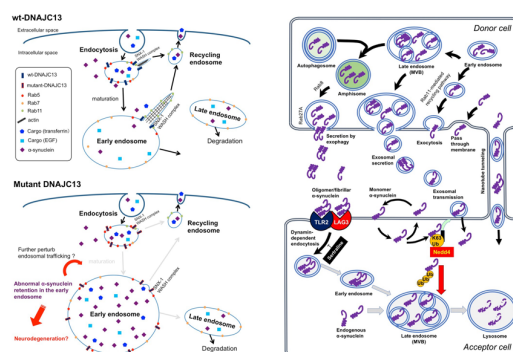
プリオン仮説は、PD 患者脳における Lewy 病理の topographic progression と論理的整合性を有する。一方、プリオン病と神経変性疾患の間には症状進行スピードや病理学的進展パターン

で大きな隔たりがある。実際、分子・細胞レベルでも変性疾患関連タンパクとプリオンの挙動には相違点が多く、個々の凝集性タンパクの生化学的特性、高次構造によっても伝播機構が異なる可能性が指摘されている。故に、それぞれの凝集性タンパク毎に分泌・吸収・分解機構を精緻に解明することが今後の治療応用を考える上で不可避である。個々の伝播性タンパク毎に分泌・吸収・分解のメカニズムを把握するとともに、同経路を標的とした創薬シーズを探索した本研究課題は、過去にない独創的なものといえる。本研究から得られた知見は、PD をはじめとする神経変性疾患の進行抑制治療開発へつなげる重要な意義を持つことが予想される。

<主な研究発表>

1. Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M. *et al.*, Parkinson's disease-linked *DNAJC13* mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum Mol Genet* 27, 2018: 823-836.
2. Hasegawa T, Yoshida S, Sugeno N, *et al.*, DnaJ/Hsp40 family and Parkinson's disease. *Front Neurosci* 11, 2018: 743.
3. Willén K, Edgar JR, Hasegawa T, *et al.*, A β accumulation causes MVB enlargement and is modelled by dominant negative VPS4A. *Mol Neurodegrad* 12, 2017: 61.
4. Hasegawa T, Sugeno N, Kikuchi A, *et al.*, Membrane Trafficking Illuminates a Path to Parkinson's Disease. *Tohoku J Exp Med* 242, 2017: 63-76.
5. Oshima R, Hasegawa T, Tamai K, *et al.*, ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. *Sci Rep* 6, 2016: 24997.

<参考図>



研究課題名：CADASIL 型 Notch3 タンパク質の老化と毒性機序の解明

研究期間：平成 27, 28 年

研究課題番号：15H01551

研究代表者名：伊藤素行

連携研究者名：青木一郎

<研究の目的>

CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は大脳白質の病変を伴う遺伝性脳小血管病であり、30 歳代からの片頭痛発作に始まり、50 歳以降で進行性の認知症を発症する。1996 年、CADASIL の原因遺伝子が Notch3 遺伝子であることが報告されたが、現時点で有効な治療法は見つかっていない。CADASIL 型 Notch3 変異による認知症発症メカニズムは、ミスセンス変異による変性タンパク蓄積が発症要因であると考えられているが、詳細な病態発症機序は不明な点も多く残されている。本病態解明のためには、脳神経や脳血管の老化が記憶低下を引き起こすメカニズムと CADASIL 変異との関係を解明する必要がある。そこで、1. ゼブラフィッシュの in vivo 記憶測定モデルを用いた解析、2. 老化によるインスリン経路と記憶の関与に関する研究、3. 脳血管周囲細胞の in vitro 培養系の確立と Notch3CADASIL 変異タンパク蓄積メカニズムの解明を行った。

<研究の成果>

1. 我々は、ゼブラフィッシュの学習間隔と加齢が学習に与える影響を調べるために、嫌悪記憶による回避テストを開発した。7 か月齢の魚は、連続学習と比較して、間隔が離れた分散学習で、より強い回避行動を示した。15 か月齢の魚も同様の傾向を示したが、7 か月齢の魚と比較して認知能力が低下していた。さらに、生後 7 ヶ月の魚では、試験中の学習能力の増加が、連続学習ではなく、分散学習で観察された。対照的に、15 ヶ月齢の魚は分散学習中に学習能力の増加を示さなかった。したがって、嫌悪記憶回避テストでは、分散学習が連続学習よりも学習に効果的であり、加齢に伴う学習障害を検出できることを明らかにした。さらに、CADASIL の in vivo モデルとして、Notch3 C680S 変異ゼブラフィッシュを解析した結果、野生型と比較して脳容量減少と本記憶測定系での記憶障害を示すことが明らかとなり、新たな CADASIL 病態モデルとなる可能性が示唆された。

2. インスリンおよびインスリン成長因子様シグナル伝達 (IIS) は、ショウジョウバエから哺乳類まで高度に保存されており、発達、成長、代謝恒常性、および加齢を含むさまざまな生理学的機能を調節するが、IIS の学習と記憶における時間的空間的役割は、不明な点が残されている。我々は、ショウジョウバエをモデルとして、記憶がインスリン産生細胞と脂肪体間のコミュニケーションによって全身的に調節されており、IIS の年齢依存性の変化が加齢に伴う記憶障害に寄

与することを示した。

3. 周皮細胞は、内皮細胞と基底膜を共有することにより毛細血管に関連する血管周囲細胞の一種である。しかし、その重要性にもかかわらず、脳周皮細胞の機能的性質に関する詳細は明らかにされておらず、in vitro 脳周皮細胞モデルが望まれている。我々は、周囲細胞のマーカーの発現や脳血管閉鎖形成能を持つヒト脳周皮細胞条件付き不死化細胞株を樹立した。この細胞株は 33 度で増殖し、37 度で周囲細胞へ分化する。さらに、我々は、Notch リガンド発現細胞と Notch3 受容体発現細胞の共培養系を用い、CADASIL 型 Notch3 変異タンパク質の代謝を解析した。その結果、リガンド結合誘導性 Notch3 細胞外ドメイン分解はリソソーム依存性であり、CADASIL 型 Notch3 変異タンパク質は野生型と比較して、分解を受けにくいことが分かった(図)。

<研究の意義・展望>

ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、周囲細胞株はハイスループット性に富むモデルである。本研究で開発した記憶形成能測定系や CADASIL モデルは、CADASIL 病態や加齢による認知症の改善への創薬研究に有用であると考えられ、応用研究が期待される。

<主な研究発表>

Mizoguchi T, Kawakami K, Itoh M. *Genesis*. 2016 *Sept*;54(9):483-9.

Liu L, Wada H, Matsubara N, Hozumi K, Itoh M. *J Cell Biochem*. 2017 Apr;118(4):785-796.

Tanabe K, Itoh M, Tonoki A. *Cell Rep*. 2017 Feb 14;18(7):1598-1605.

Yang P, Kajiwara R, Tonoki A, Itoh M. *Neurosci Res*. 2018 May;130:1-7.

Umehara K, Sun Y, Hiura S, Hamada K, Itoh M, Kitamura K, Oshima M, Iwama A, Saito K, Anzai N, Chiba K, Akita H, Furihata T. *Mol Neurobiol*. 2018 Jul;55(7):5993-6006.

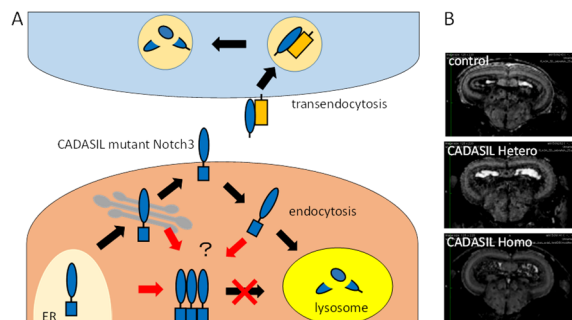


Fig. (A) CADASIL Notch3 mutant protein accumulation model, (B) Brain mass reduction in CADASIL zebrafish model

研究課題名：細胞間伝播を導くタウの細胞外放出の分子機構の解明

研究期間：平成27年度～平成28年度

研究課題番号：15H01552

研究代表者名：山田 薫

連携研究者名：

<研究の目的>

タウの細胞間伝播は、(1) タウの細胞外への分泌 (2) 細胞外タウの取り込み (3) 取り込まれたタウを核とするタウの再凝集の三過程により進行するという説が有力視されている一方、その詳細なメカニズムは未だ不明である。本研究ではタウの細胞外分泌に着目し、その分子機構解明を介してタウの細胞間伝播の機序を明らかにすることを目標とした。

<研究の成果>

まず伝播に関与する seed タウの分泌解明に先がけ、正常な可溶性タウの細胞外分泌を担う分子機構を明らかにするために、exosome に着目した。細胞の培養上清から exosome を生化学的に抽出し、ELISA 及び WB により内因性のタウを生化学的に解析した。その結果 exosome 画分に含まれるタウの量は全細胞外タウ量と比較して極めて少なく、exosome 非依存的な経路が内因性タウの主な分泌経路であることが明らかになった

また細胞外へ分泌されたタウは約 20kDa の断片化型と、約 60-70kDa のモノマー型として、検出されること、細胞外タウは脱リン酸化を受けて存在していることが明らかになった。神経活動の上昇により分泌に先行して細胞内タウの脱リン酸化が生じることも判明した。

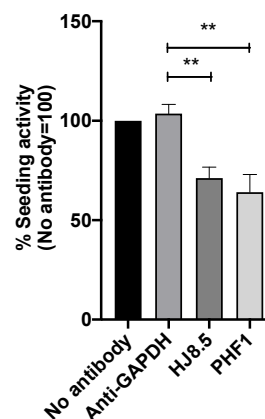
細胞間伝播を担う seed タウの分泌機構解明には正常に分泌されるモノマー型タウと、seed タウを区別して検出する実験系が必要である。

そこで本研究では、細胞外に存在する正常なモノマー型タウを ELISA で、細胞間伝播を生じる seed タウは seeding assay で検出することとした。

Seeding assay としては CFP、YFP がそれぞれ融合した RD を発現し、凝集体形成依存的に FRET を生じるタウ biosensor 細胞を用いることにした。

P301S 変異型全長タウを過剰発現する HEK293 細胞あるいは初代培養神経細胞に対し、タウのリビドドメイン (RD) から成るリコンビナントタンパク質から作成した線維を導入することで、タウ凝集体を形成する細胞を作成し、伝播におけるドナー細胞とした。ドナー細胞の培養上清を biosensor 細胞に添加したところ、FRET が生じ、タウの細胞間伝播が細胞外腔を介して生じることが確かめられた。また培養上清を抗タウ抗体によって immunodepletion すると、seeding 活性が減少し、タウの伝播は抗体と結合可能なフリーなタウ分子によって生じていることが考えられた(図)。また興味深いことに、抗タウ抗体のみならず抗リン酸化タウ抗体 PHF-1 によっても seeding 活性が阻害され、タウの細胞間伝播がリン酸化タ

ウによって生じていることが示唆された。一方でドナー細胞の培養上清から exosome を単離し、biosensor 細胞に添加したところ、seeding 活性が検出され、immunodepletion で完全には阻害できなかった seeding 活性の一部は、exosome などの細胞外小胞に内包された状態のタウによって伝播が生じる可能性も考えられた。



<研究の意義・展望>

本研究によって正常なモノマー型タウの主要な分泌メカニズムは exosome を介した経路ではないことが示唆された。細胞外のタウは複数のサイトで脱リン酸化されていること、またタウの分泌を亢進することが知られている、神経活動刺激により、分泌に先行してタウの脱リン酸化が生じることも判明した。今後脱リン酸化とタウ分泌の因果関係を明らかにしていくことが重要と考えられる。また biosensor 細胞を用いた seeding assay により培養上清において伝播を担う seed 型タウの特異的検出が可能になったことで、タウの細胞間伝播には少なくとも二種類のパスウェイが存在することが示唆された。抗タウ抗体によって阻害される伝播は、リン酸化タウによって生じていると考えられる一方で、抗体が結合できない exosome によって生じる伝播の存在も示唆された。Seed 型 tau の exosome 非依存的タウな分泌機構は未だ不明であり、今後明らかにしていく必要がある。

<主な研究発表>

1) Kaoru Yamada*. In Vivo Microdialysis of Brain Interstitial Fluid for the Determination of Extracellular Tau Levels. *Methods in Molecular biology* 2017 1523:285-296

2) Kaoru Yamada, Tirth K. Patel, Katja Hochgräfe, Thomas E. Mahan, Hong Jiang, Floy R. Stewart, Eva-Maria Mandelkow and David M. Holtzman*. Analysis of in vivo turnover of tau in a mouse model of tauopathy. *Molecular Neurodegener* 2015, Oct 26;10:55.

研究課題名：神経変性疾患における VCP 補助因子 p47 の機能解析

研究期間：2015年4月1日～2017年3月31日

研究課題番号：15H01553

研究代表者名：柴田 佑里

連携研究者名：井上 純一郎

<研究の目的>

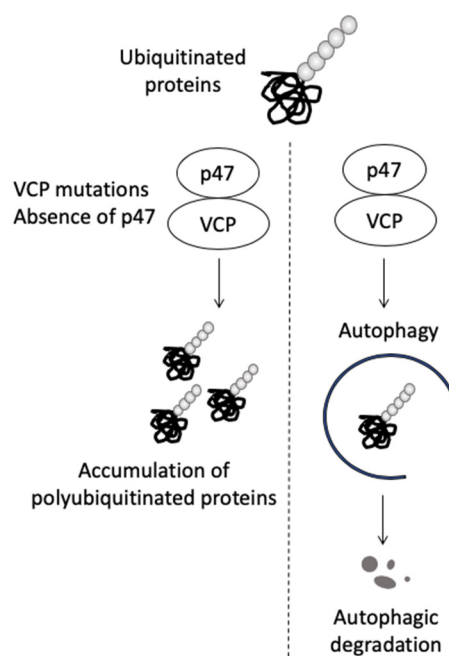
多くの神経変性疾患ではユビキチン陽性の異常タンパク質凝集体が蓄積して細胞毒性を發揮することが病態の原因となる。近年、前頭側頭葉変性症や家族性 ALS の原因遺伝子のひとつとして VCP が同定され、VCP 変異によりオートファジーを介したタンパク質分解異常が引き起こされる結果、神経変性疾患を發症すると考えられている。実際に、VCP 変異を有する ALS 患者ではユビキチンと TDP-43 陽性のタンパク質凝集体が確認されている。通常、VCP は補助因子と協調的に働き、病原性の変異は補助因子との結合に必要なドメインに多くみられるが、神経変性疾患における補助因子の役割は明らかとなっていない。また、ALS で見られるタンパク質凝集体のポリユビキチン化タンパク質に関して、ポリユビキチン鎖の型は明らかとなっていない。ポリユビキチン鎖はリシン残基側鎖および N 末端メチオニンのアミノ基を介してユビキチン同士が繰り返し結合することで形成されるが、ポリユビキチン鎖の型によって機能が異なるため、型の解析は重要である。そこで、本研究では、VCP 補助因子 p47 と異常タンパク質凝集体のポリユビキチン鎖の型に注目し、1) p47 欠損が神経変性疾患の病態を呈するかどうか、2) 異常タンパク質凝集体で見られるポリユビキチン化タンパク質が何型のポリユビキチン鎖であるかを明らかにし、神経変性疾患治療の足掛かりとなるような基盤研究を目的とする。

<研究の成果>

VCP 変異体により誘導されるタンパク質凝集体のポリユビキチン鎖解析のため、VCP 変異体導入細胞からポリユビキチン鎖を精製し、鎖型特異的な脱ユビキチン化酵素処理を行なった。直鎖状ポリユビキチン鎖を切断する OTULIN は VCP 変異体誘導性のポリユビキチン鎖には影響を与えなかった。一方、48 型ポリユビキチン鎖を切断する Otubain-1 と 63 型ポリユビキチン鎖を切断する AMSH で処理すると、VCP 誘導性のポリユビキチン鎖が減少したことから、VCP 誘導性のタンパク質凝集体には 48 型と 63 型のポリユビキチン化タンパク質が含まれていることが示唆された。

VCP 補助因子 p47 が神経変性疾患の病態に関与するか検討するために、神経細胞特異的 p47 遺伝子欠損マウスの作製を試みたが、期間内に遺伝子欠損マウスを得ることができなかった。そこで、培養細胞を用いた p47 発現抑制を試みた。SH-SY5Y 細胞において内在性 p47 の発現を抑制すると、ポリユビキチン化タンパク質が蓄積することが明らかとなった。また、p47 発現抑制によりオートファジーマーカー LC3 と p62 が蓄積してい

たことから、p47 はオートファジーを介したタンパク質分解経路に関与していることが示唆された。一方、内在性 p47 発現抑制はプロテアソーム依存的なタンパク質分解には影響を与えなかった。さらに、VCP 変異体強制発現により細胞増殖が抑制されるため、p47 発現抑制により同様の現象が起こるか検討を行った。コントロールと比較して、内在性 p47 のノックダウンにより SH-SY5Y 細胞の増殖が抑制された。以上の結果より、p47 はオートファジーによるタンパク質分解を制御し、VCP と共に神経変性疾患への病態に関与する可能性が示唆された。



<研究の意義・展望>

いくつかの神経変性疾患において VCP の変異が病態の原因として同定されているものの、VCP がどのように異常タンパク質の蓄積を抑制しているのか明らかとなっていない。神経変性疾患における VCP 補助因子の役割が明らかになれば、多方面からの治療法開発に役立つと考えられる。

<主な研究発表>

HTLV-1 Tax Induces Formation of the Active Mactomolecular IKK Complex by Generating Lys63- and Met1-Linked Hybrid Polyubiquitin chains. Shibata Y, Tokunaga F, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K and Inoue J. *PLoS Pathog.* 13:e1006162. (2017)

研究課題名：A β オリゴマーによるシナプス機能変性過程の解明

研究期間：2015-04-01～2017-03-31

研究課題番号：15H01556

研究代表者名：田中洋光

連携研究者名：

<研究の目的>

アルツハイマー病では、その発症原因分子であるアミロイドベータ (A β : amyloid beta) のオリゴマーが、シナプス伝達の抑圧やシナプス可塑性の発現抑制を引き起こし、記憶・学習障害に関わると示唆されている。しかしながら、アルツハイマー病発症前から初期にかけて、A β オリゴマーがどのようにシナプス伝達機能やシナプス可塑性を障害するのかは、未だ明らかでない。

そこで本研究では、シナプス可塑性の代表例で記憶・学習の細胞基盤と考えられている海馬の長期増強現象 (LTP: long-term potentiation)に着目する。そして、可溶性 A β 重合体 (A β オリゴマー) による LTP への毒性作用を明らかにする。具体的には、全反射顕微鏡を用いてどのような性状の A β オリゴマーが、中枢神経内の興奮性シナプス伝達を主に担う AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) に作用して、シナプス機能を変性させるのかという一連の過程を明らかにする。

<研究の成果>

平成 27 年度では、まず全反射顕微鏡を用いた独自の実験系を確立した。具体的には、シナプス接着分子 Neurexin を用いてガラス面上に興奮性シナプス後膜様構造を特異的に形成させた。そして、その上にラットの海馬神経細胞を初代培養して、蛍光標識した AMPA 受容体を発現させ、そのシナプス後膜内外における受容体の動態や局在を観察できる系を整えた。また、A β オリゴマーのシナプス毒性の条件検討も行った。その結果、調整した A β が主に 3~10 mer を含むオリゴマーであることを、ウエスタンブロッティング法により確認した。次に、海馬神経細胞にこの A β を投与すると、シナプス後膜裏打ちタンパク質 PSD95 のクラスター集積度合いが減弱する、スパイン密度が減少することを免疫染色法により明らかにした。

平成 28 年度では、平成 27 年度に引き続き LTP 発現に際して AMPA 受容体が A β オリゴマーによってどのような動態異常が引き起こされるのかを研究した。具体的には、海馬神経細胞に A β オリゴマーを投与した後に LTP 誘導刺激を加え、全反射顕微鏡を用いて高シグナルノイズ比、高時空間分解能で AMPA 受容体サブユニット GluA1

または GluA2 をライブイメージングした。LTP 誘導刺激後、蛍光標識した GluA1 の輝度は増加しなかった一方、GluA2 の輝度はやや増加した。また、GluA1 のエキソサイトーシス頻度が抑制されることも明らかにした。以上の結果より、A β オリゴマーは LTP 発現に際して、サブユニット特異的に AMPA 受容体の数の増加を阻害することが示唆された。

<研究の意義・展望>

成熟した海馬神経細胞では、AMPA 受容体は GluA1-3 からなる 4 量体で構成されており、GluA1 ホモマー、GluA1/GluA2 ヘテロマー、GluA2/GluA3 ヘテロマーが発現していると考えられている。そのため、以上の研究成果をまとめると、LTP 発現時において主に GluA1 ホモマーのエキソサイトーシスが、A β オリゴマーによって阻害されると示唆された。これにより、LTP 発現の抑制メカニズムの一端が明らかとなり、アルツハイマー病の早期病態解明が進んだ。

また、この期間に AMPA 受容体のエンドサイトーシスを個別に可視化する新手法も確立した。今後、この技術を用いてエキソサイトーシスだけでなくエンドサイトーシスへの毒性作用も明らかにできると期待される。

<主な研究発表>

①招待講演 田中洋光

「シナプス形成を誘導する接着分子と全反射顕微鏡の特性を利用したシナプス機能素子の動態イメージング」日本発生物学会秋季シンポジウム 2016、三島、2016 年 10 月

②論文 Shumpei Fujii, Hiromitsu Tanaka, Tomoo Hirano

“Detection and characterization of individual endocytosis of AMPA-type glutamate receptor around postsynaptic membrane”, *Genes to Cells*, 22, 583-590, 2017

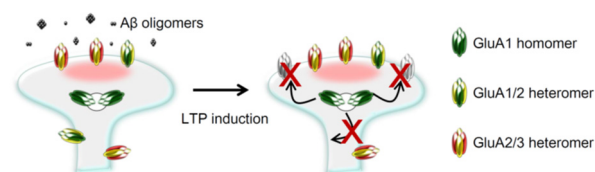


Fig. A hypothetical scheme of A β -caused synaptic dysfunction state.

研究課題名：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

研究期間：平成 27-28 年度

研究課題番号：15H01557

研究代表者名：大野美紀子(10583198)

連携研究者名：西英一郎

<研究の目的>

アルツハイマー病(AD)の原因の一つとして、アミロイド前駆タンパク(APP)の切断に伴う A β の産生と凝集・沈着が知られる。創薬開発の観点から、A β 産生抑制のための β セクレターゼ阻害や γ セクレターゼ阻害・修飾の研究が進んでいるが、同様に A β 産生抑制につながる α セクレターゼ活性増強効果については不明な点が多い。

我々は、HB-EGF の結合蛋白質として同定した M16 ファミリーメタロプロテアーゼ;nardilysin (NRDC)が、細胞外ドメインシエディングの活性化因子であることを明らかにし、NRDC が APP の α 切断を増強することで A β 産生を減少させることを明らかにしてきた。この α 切断増強は NRDC の酵素活性非依存的であることが示されたが、NRDC の生体内における酵素活性の意義については未だ不明である。また、NRDC と M16 酵素ドメインにおいて高い相同性を持つ insulin degrading enzyme (IDE)は、A β を分解することで AD 抑制効果を持つことが報告されている。我々の検討では、NRDC の α 切断増強活性が酵素活性に依存しなかったことから、酵素活性欠失型 IDE (IDE E>A)にも α 切断増強活性があるという仮説を立てた。本研究の目的は、M16 ファミリープロテアーゼの A β 産生における酵素活性の意義を明らかにすることを目的とした。

<研究の成果>

生体内における IDE の α 切断活性増強効果を検討するために、前脳特異的 IDE E>A 過剰発現マウスを作製した。さらに、この前脳特異的 IDE E>A 過剰発現マウスと AD モデルマウス (APP 過剰発現マウス)との交配を行い、in vivo における A β 沈着に対する IDE の酵素活性の意義について検討した。その結果、AD モデルマウスに対する IDE E>A の過剰発現では A β の沈着は減少しなかった。以上より、M16 ファミリータンパクである NRDC と IDE で AD 抑制に関する機序が異なる可能性が示唆された。また、期間中には解析にまでは至らなかったが、酵素活性欠失型 NRDC ノックインマウス (NRDC E>A KI)を作製し、homo KI マウスを得ることができた。今後このマウスの神経系の表現型についても解析予定である。

<研究の意義・展望>

AD における抗 A β 療法については、 γ セクレターゼ阻害薬などの結果から、現在のところ否定的な見解が多い。しかし APP の α 切断増強による A β 産生抑制効果についてはターゲットとなり得る。またプロテアーゼの酵素活性とそれ以外のタンパクとしての機能など多機能プロテアーゼの分子機構を明らかにすることは、創薬の観点のみならず幅広い生命現象の理解にも繋がる。今後理研変異 APP ノックインマウスと Cre-ERT2 システムを用いた NRDC 欠損マウスの解析を行う予定である。

ら幅広い生命現象の理解にも繋がる。今後理研変異 APP ノックインマウスと Cre-ERT2 システムを用いた NRDC 欠損マウスの解析を行う予定である。

<主な研究発表>

(1) Morita Y, Ohno M, Nishi K, Hiraoka Y, Saijo S, Matsuda S, Kita T, Kimura T, Nishi E.

Genome-wide profiling of nardilysin target genes reveals its role in epigenetic regulation and cell cycle progression.

Scientific Reports. 2017; Nov 1;7(1):14801.

(2) Chen PM*, Ohno M*, Hiwasa T, Nishi K, Saijo S, Sakamoto J, Morita Y, Matsuda S, Watanabe S, Kuwabara Y, Ono K, Imai M, Inoue K, Murai T, Inada T, Tanaka M, Kita T, Kimura T, Nishi E. * equally first Nardilysin is a promising biomarker for the early diagnosis of acute coronary syndrome.

International Journal of Cardiology, 15(243) 1-8 2017

(3) Yoon WH, Sandoval H, Nagarkar-Jaiswal S, Jaiswal M, Yamamoto S, Haelterman NA, Putluri N, Putluri V, Sreekumar A, Tos T, Aksoy A, Donti T, Graham BH, Ohno M, Nishi E, Hunter J, Muzny DM, Carmichael J, Shen J, Arboleda VA, Nelson SF, Wangler MF, Karaca E, Lupski JR, Bellen HJ.

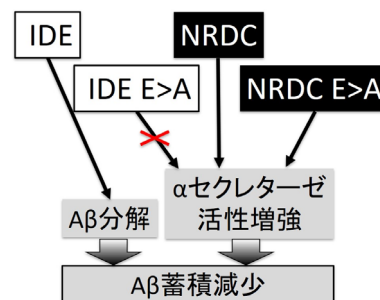
Loss of Nardilysin, a Mitochondrial Co-chaperone for α -Ketoglutarate Dehydrogenase, Promotes mTORC1 Activation and Neurodegeneration.

Neuron 93(1) 115-131 2017

(4) Nishi K, Sato Y, Ohno M, Hiraoka Y, Saijo S, Sakamoto J, Chen PM, Morita Y, Matsuda S, Iwasaki K, Sugizaki K, Harada N, Mukumoto Y, Kiyonari H, Furuyama K, Kawaguchi Y, Uemoto S, Kita T, Inagaki N, Kimura T, Nishi E

Nardilysin is Required for maintaining Pancreatic β -Cell Function.

Diabetes 65(10):3015-27. 2016



研究課題名：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与する分子の同定

研究期間：H27-28年度

研究課題番号：15H01560

研究代表者名：坂口 末廣

連携研究者名：千田 淳司

<研究の目的>

プリオンは神経細胞に感染すると持続的に増殖し、その増殖は産生と分解のバランスで調節されている。プリオンは、神経細胞に発現する正常型プリオンタンパク質（以下、正常プリオン）が凝集性を獲得した異常型プリオンタンパク質（以下、異常プリオン）に構造変換することで産生される。正常プリオンおよび異常プリオンは膜糖タンパク質であるので、リソソームで分解されることが知られていることから、プリオンはリソソームで分解される。しかし、これらのタンパク質の分解分子メカニズムは不明である。本研究では、正常プリオンおよび異常プリオンの分解分子メカニズムを解明し、プリオンの分解分子メカニズムを明らかにする。

<研究の成果>

我々は、プリオンが感染すると異常プリオンが産生され、蛋白質運搬分子の一つであるソーチリンが著明に低下することを見出した。また、ソーチリンは正常プリオンおよび異常プリオンと結合し、これらのタンパク質を脂質ラフトから非脂質ラフトに運び、さらにリソソームに運び、そこでこれらのタンパク質の分解を促進することも明らかにした。つまり、プリオンが感染すると、ソーチリンが減少し、その結果リソソームでの正常プリオンおよび異常プリオンの分解が抑制されることがわかった。この結果、分解から逃れた正常プリオンは新たに異常プリオンに変換され、また分解されなかった異常プリオンは新たに正常プリオンを異常プリオンに変換させることができるようになり、全体的に異常プリオンが増加し、プリオンが増殖すると考えられた。実際、ソーチリンノックアウトマウスにプリオンを感染させると、異常プリオンの脳内増殖が早く起こり、早期にプリオン病を発症することが分かった。以上の結果は、プリオンがソーチリンによる自身および正常プリオンの分解機構を破綻させ、自身の増殖に有利な細胞環境を作り出し、増殖することを示した。

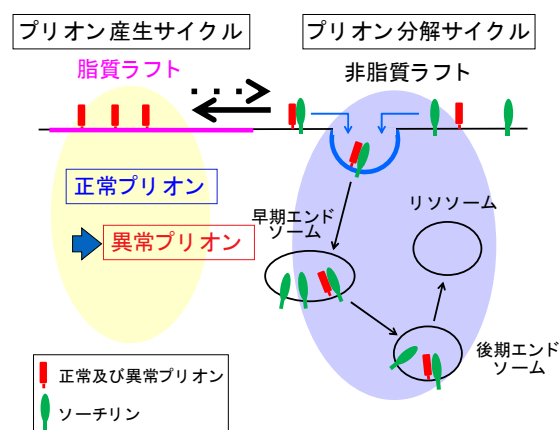
<研究の意義・展望>

我々は、本研究により、プリオンがソーチリンによる自身および正常プリオンの分解機構を破綻させ、その結果自身を増殖させているという新規のプリオン増殖メカニズムを明らかにしたことは意義深い。従って、プリオンによるソーチリンの減少メカニズムを明らかにすれば、ソーチリンの減少を抑制する方法の開発研究につながる。また、ソーチリンの減少を抑制する化合物はプリ

オンの分解を促進することとなり、プリオン病の新規の治療薬の研究開発にもつながる。

<主な研究発表>

1. Das NR, Miyata H, Hara H, Uchiyama K, Chida J, Yano M, Watanabe H, Kondoh G, Sakaguchi S: Effects of prion protein devoid of the N-terminal residues 25-50 on prion pathogenesis in mice. *Arch Virol.* 162(7):1867-1876, 2017.
2. Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Oguma A, Teruya K, Kurahashi H, Hara H, Sakaguchi S, Doh-ura K: Melanin or melanin-like substance interacts with the N-terminal portion of prion protein and inhibits abnormal prion protein formation in prion-infected cells. *J Virol.* 91(6). pii: e01862-16, 2017.
3. Nagasawa Y, Takahashi Y, Itani W, Watanabe H, Hidaka Y, Morita S, Suzuki K, Watanabe K, Ohwada S, Kitazawa H, Imamura M, Yokoyama T, Horiuchi M, Sakaguchi S, Mohri S, Rose MT, Nochi T, Aso H: Prion Protein Binds to Aldolase A Produced by Bovine Intestinal M Cells. *Open J. Vet. Med.* 5, 43-60, 2015.



研究課題名：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

研究期間：2015-04-01 - 2017-03-31

研究課題番号：15H01561

研究代表者名：松本 弦

連携研究者名：

<研究の目的>

認知症を含む神経変性疾患の多くは晩期発症性である。このことは神経変性が神経細胞老化と密接な関係にあることを強く示唆している。しかしながら、神経老化と神経変性を関連付ける分子機構についてはほとんどわかっていない。神経老化によるタンパク質分解機構の変容の分子機構を探るため、これまでに初代培養神経細胞の長期間培養法を開発し、神経細胞の老化を *in vitro* で解析する実験系を構築している。また、神経老化による疾患原因タンパク質の分解過程の変容を明らかにするため、タンパク質凝集体の分解機構として知られている選択的オートファジーの制御を、そのレセプタータンパク質である p62/SQSTM1 のリン酸化による機能制御に注目して解析し、神経細胞の老化による凝集性タンパク質分解の機能低下がなぜ起こるのかという問題にアプローチする。

<研究の成果>

マウスの初代培養皮質神経細胞の培養条件を検討し、6ヶ月以上の長期に渡り培養することに成功した。長期培養した神経細胞は、培養開始後3.5ヶ月（14週齢）を過ぎた頃から細胞老化マーカーの一つであるリボスチンが蓄積し始めることを見出し、老化神経細胞研究のためのプラットフォームとなる実験系を構築した。神経細胞が老化してくると、神経特異的遺伝子抑制因子である REST タンパク質が蓄積してくることがわかり、REST タンパク質の蓄積は、健常者の剖検脳でも高齢になると検出された。このことは、若年の神経細胞では検出限界以下である REST が、老化により蓄積していくことで、神経細胞の機能低下を引き起こしている可能性を示唆している。さらに、細胞質に局在している p62 タンパク質が老化神経細胞において核内に蓄積するという現象も観察された。このことは、老化神経細胞では細胞質内で起こる凝集体の分解が遅延することにより遅延し、凝集体の蓄積が起きている可能性を示唆している。これらの結果から、神経細胞における REST と p62 の核内蓄積は神経老化の新規マーカーになりうると考えられる。また、神経細胞における選択的オートファジーの制御機構の変容を探るため、選択的オートファジーを促進する化合物の探索を行い、p62 のリン酸化を促進する化合物を複数同定することに成功し、そのうちのひとつのアシルドーパミンが p62 の発現誘導を伴い、アグリソーム形成を誘導することを見出した。脳内においてアシルドーパミンは線条体に比較的多く存在していると言われており、アシルドーパミンが神経変性疾患の原因となる凝集体形成に関

与するという新たな可能性を提唱した。

<研究の意義・展望>

神経細胞は、他の細胞と異なりその細胞寿命が個体寿命よりも長い特別な細胞であるため、神経細胞の老化による細胞機能の変容は、神経変性疾患の一番のリスクとなっている。神経老化がどのような現象であるのかという問題を理解することができれば、神経細胞の老化を抑制することで神経変性疾患を予防することができると思われる。今後、神経細胞の老化に伴う REST と p62 の核内蓄積が実際に神経変性につながっているのかについて明らかにするとともに、神経変性疾患の新規治療薬の開発につなげていきたい。

<主な研究発表>

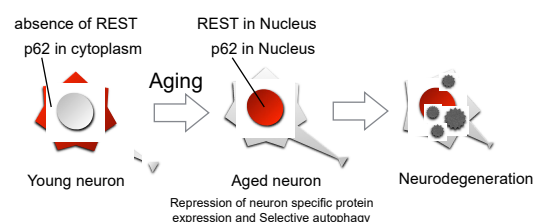
Kawamura, M., *Sato, S., Matsumoto, G., Fukuda, T., Shiba-Fukushima, K., Noda, S., Takanashi, M., Mori, N., and Hattori, N. (2019) Loss of nuclear REST/NRSF in aged-dopaminergic neurons in Parkinson's disease patients, *Neurosci. Letters*. Jan 23;699:59-63. doi: 10.1016/j.neulet.2019.01.042.

*Matsumoto, G., Inobe, T., Amano, T., Murai, K., Nukina, N., and *Mori, N. (2018) N-Acetyldopamine induces aggresome formation without proteasome inhibition and enhances protein aggregation via p62/SQSTM1 expression. *Sci Rep* 8, 9585.

*Matsumoto, G., Matsumoto, K., Kimura, T., Suhara, T., Higuchi, M., *Sahara, N., and Mori, N., (2018) Tau Fibril Formation in Cultured Cells Compatible with a Mouse Model of Tauopathy. *Int J Mol Sci* 19, 1497

*松本 弦、選択的オートファジーにおけるオートファジーレセプター、実験医学増刊号「The オートファジー」vol135, no. 15, 2549-2556, 2017年9月

*松本 弦、マイトファジー：オートファジーアダプターによるユビキチン鎖の認識機構、実験医学7月号 特集「オルガネロファジー」vol135, no. 11, 1800-1805, 2017年7月



研究課題名：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

研究期間：2015-04-01 - 2017-03-31

研究課題番号：15H01562

研究代表者名：伊藤慎悟

連携研究者名：

<研究の目的>

脳関門(Blood-Brain Barrier; BBB)の実体である脳毛細血管内皮細胞に発現する輸送機構(トランスポーター)は「脳支援」としてグルコースやアミノ酸、クレアチンやインスリンを脳内に供給し、一方で、「脳防御」として過剰な神経伝達物質やその代謝産物および不要な生理活性ペプチドやタンパク質を除去する役割を果たしている。近年、加齢とともに罹病率が増加するII型糖尿病とアルツハイマー病などの認知症の合併が注目されている。しかし、末梢組織におけるインスリン抵抗性がどのように脳内環境破綻を惹起するかは分かっていない。脳関門は脳細胞のなかで唯一末梢と直接つながっている細胞であり、脳関門は末梢の代謝異常に直接影響される。そこで本研究目的は、糖尿病が脳関門における物質輸送に与える影響を解明することとした。

<研究の成果>

In vitro ヒト脳関門モデル細胞としてヒト脳毛細血管内皮細胞株(hCMEC/D3)を使用し、インスリンシグナルがヒト脳関門における恒常性維持とその破綻が脳関門機能低下を惹起するかを検討した。脳関門の物理的バリアである密着結合の機能制御へのインスリンシグナルの関与を検討したところ、インスリン短時間処理によってhCMEC/D3細胞の密着結合は増加し、阻害実験からインスリンによる密着結合増強にはインスリン受容体を介したPI3K/AKT/GSK3 β シグナル経路が関与することを見出した。また、インスリン受容体キナーゼ阻害剤(Fig. 1)および高インスリン血症モデル(高インスリン・高グルコース)処理はhCMEC/D3細胞の密着結合を減弱させた。以上の結果から、ヒト脳関門においてインスリンシグナルが恒常性維持に関与すること並びに脳関門におけるインスリンシグナル低下が密着結合

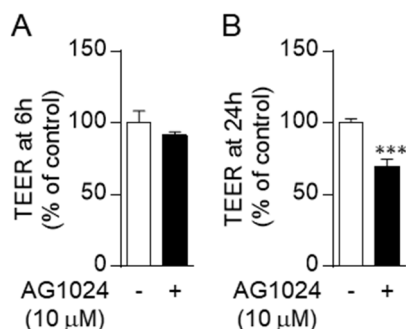


Fig.1 Effect of long-term treatment with AG1024 on tight-junction integrity of hCMEC/D3 cells

の減弱による脳への細胞間隙を介した非特異的輸送の増加によって、脳恒常性維持破綻に寄与することが示唆された。

次に、末梢インスリン抵抗性を惹起するII型糖尿病モデルである高脂肪食負荷マウスの脳毛細血管および海馬・大脳皮質におけるタンパク質発現変動をSWATH-MSを用いた網羅的定量プロテオミクスによって解析した。その結果、軽度なインスリン抵抗性を呈する2週間の高脂肪食負荷(HFD)群のBBBにおいて、脳実質への糖輸送を担うGlut1や生体内異物の排出に関わるMdr1、BBB密着結合を構成するClaudin-5などのタンパク質の発現が有意に低下していた。また、海馬・大脳皮質では、神経細胞骨格を形成するNeurofilamentや記憶・認知機能に重要なCa²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IIの発現が有意に低下していた。一方、重度なインスリン抵抗性を呈する10週間のHFD群ではこれらの分子の発現は増加傾向にあった。

<研究の意義・展望>

以上の結果から、ヒト脳関門においてインスリンシグナルが恒常性維持に関与すること並びに脳関門におけるインスリンシグナル低下が密着結合の減弱による脳への細胞間隙を介した非特異的輸送の増加によって、脳恒常性維持破綻に寄与することが示唆された。また、軽度なインスリン抵抗性状態では、BBB物質輸送分子の発現・機能低下により、脳実質への栄養供給が低下し、記憶・認知機能関連タンパク質の発現が低下している可能性が示された。また、糖尿病病態に依存してBBBの物質輸送は変動することが考えられた。本研究成果は、II型糖尿病初期状態において、BBBの物質輸送低下を介して記憶・認知機能の低下が起きている可能性を示唆するものであり、II型糖尿病と認知症をつなぐ分子機構の解明につながることを期待される。

<主な研究発表>

- Ogata S, Ito S, Masuda T, Ohtsuki S 2019. Changes of Blood-Brain Barrier and Brain Parenchymal Protein Expression Levels of Mice under Different Insulin-Resistance Conditions Induced by High-Fat Diet. *Pharmaceutical research* 36(10):141.
- Ito S, Yanai M, Yamaguchi S, Couraud PO, Ohtsuki S 2017. Regulation of Tight-Junction Integrity by Insulin in an In Vitro Model of Human Blood-Brain Barrier. *Journal of pharmaceutical sciences* 106(9):2599-2605.

研究課題名：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

研究期間：平成27年度～平成28年度

研究課題番号：15H01564

研究代表者名：安藤 香奈絵

連携研究者名：なし

<研究の目的>

微小管結合たんぱく質タウは、加齢依存性神経変性疾患脳で異常な修飾を受けて蓄積し、神経細胞死を引き起こす。しかし、疾患脳でタウの異常代謝がどのように進行するのかわからない。疾患脳ではタウは多くのリン酸化を受けるが、中でもSer262のリン酸化はタウの異常代謝を引き起こし、それによる神経細胞死を悪化させる。本課題では、Ser262・356でリン酸化されたタウの生成・代謝に関与する遺伝子を網羅的に同定することを目的とした。

<研究の成果>

優れた遺伝学的モデルシステムであるショウジョウバエタウ毒性モデルを用い、Ser262でリン酸化されたタウの量を制御する遺伝子をゲノムワイドで探索した。これまでの遺伝子スクリーンの結果から得られた候補遺伝子についてRNAiによるノックダウンを行い、リン酸化タウの量を変化させる遺伝子を探索した。タウの量とリン酸化レベルはWestern blottingで定量し、タウの毒性について切片を作成して神経細胞死によって起きる空包の大きさを測定した。

その結果、リン酸化タウの量を変化させる新たな因子二つを同定した。一つはリン酸化タウの量をポジティブに制御しユビキチンプロテアソーム系に関連することから、Ser262のリン酸化または脱リン酸化酵素の量を制御している可能性がある。また、リン酸化タウの量をネガティブに制御する遺伝子としてp70S6Kを同定した。さらなる解析からS6Kはリン酸化されたタウの代謝を促進することでタウの量をネガティブに制御していることが示唆された (Figure)。

<研究の意義・展望>

インスリン経路の乱れはアルツハイマー病脳との関連が示唆されており、本研究の結果から、インスリン経路の変化がタウ毒性を変化させる新たな機構が示唆された。これらの知見は将来、新たなタウオパチー治療戦略の開発と創薬ターゲットの同定に役立つと期待される。

<主な研究発表>

Ando, K.*, Maruko-Otake, A., Ohtake, Y., Hayashishita, M., Sekiya, M., and Iijima, K. M. (2016) Stabilization of microtubule-unbound tau via tau phosphorylation at Ser262/356 by Par-1/MARK contributes to augmentation of AD-related phosphorylation and Aβ42-induced tau toxicity. *PLoS Genetics* (12(3): e1005917. doi:10.1371/journal.pgen.1005917)

Ando, K.*, Oka, M., Ohtake, Y., Hayashishita, M., Shimizu, S., Hisanaga, S., and Iijima, K.M.* (2016) Tau phosphorylation at Alzheimer's disease-related Ser356 contributes to tau stabilization when PAR-1/MARK activity is elevated. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Volume 478, Issue 2, Pages 929-934

Sharma, G., Tsutsumi, T., Saito, T., Asada, A., Ando, K., Tomomura, M., and Hisanaga, S. The kinase activity of inositol kinase LMTK1A regulates its cellular localization and interactions with cytoskeletons. *Genes to Cells*, 2016 Oct;21(10):1080-1094. doi: 10.1111/gtc.12404.

Kimura, T., Hosokawa, T., Taoka, T., Tsutsumi, T., Ando, K., Ishiguro, K., Hosokawa, M., Hasegawa, M. and Hisanaga, S. (2016) Quantitative and combinatory determination of in situ phosphorylation of tau and its FTDP-17 mutants. *Scientific Reports*, ep 19;6:33479. doi: 10.1038/srep33479.

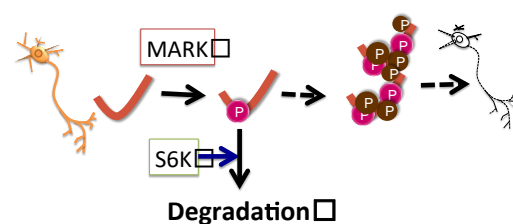


Figure. S6K/p70S6K1 protects against tau-mediated neurodegeneration by decreasing the level of tau phosphorylated at Ser262 in a fly model of tauopathy. *Drosophila* model of tauopathy

研究科題名： iPS 細胞を用いたタウによる神経変性機構の解明

研究期間：平成27年度～平成28年度

研究課題番号：15H01565

研究代表者名：太田悦朗

連携研究者名：

<研究の目的>

優性遺伝性パーキンソン病 (PD) の原因分子である LRRK2 に変異をもつ患者は、孤発性 PD と類似した臨床症状を示すことに加え、認知症の併発が一部で報告されている。本研究では、LRRK2 遺伝子に変異 (I2020T 変異 LRRK2) を有する優性遺伝性 PD 家系内の患者2名から iPS 細胞を樹立し、これらの iPS 細胞から分化誘導した神経細胞について機能解析を行った。さらに、I2020T 変異が引き起こす神経変性機構を解明するために、LRRK2 の I2020T 変異を修復した isogenic iPS 細胞 (TALEN-iPSC) の樹立を試みた。

<研究の成果>

iPS 細胞から誘導した PD 患者の神経細胞群では、健常者の神経細胞群に比べ、(1)酸化ストレスに対する脆弱性があること、(2)ドーパミンの放出異常があること、(3)細胞内の AKT/GSK-3 β シグナル伝達経路の異常によってリン酸化タウが増加すること (4)オートファジーの機能不全があること、が明らかになった。また、iPS 細胞を樹立したうちの1名の患者の死後脳を調べたところ、GSK-3 β 活性化によるリン酸化タウの増加、そしてそれが脳内に沈着して引き起こされる神経原線維変化を確認した (図 A)。

ゲノム編集技術で TALEN-iPSC の樹立に成功した (図 B)。TALEN-iPSC における神経細胞への分化誘導効率、神経細胞が 65%以上、そのうち TH 抗体陽性神経細胞は約 20%であった。次に、神経突起長について調べた結果、I2020T LRRK2-iPSC 由来神経細胞でみられた神経突起の異常短縮や酸化ストレスに対する細胞脆弱性が、TALEN-iPSC 由来神経細胞では、健常者 iPS 由来神経細胞と同程度まで回復することがわかった。

<研究の意義・展望>

I2020T 変異 LRRK2 とリン酸化 Tau が引き起こす神経変性機構の一因が明らかとなった。今後、より詳細な病態解析を行うために、3R-Tau から 4R-Tau へのアイソフォーム変化を来すような細胞モデルまたは長期培養した成熟神経細胞、部位特異的神経細胞の作製が必要となる。

<主な研究発表>

[学術論文]

1. Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. I2020T mutant LRRK2 iPSC - derived neurons in the Sagami-hara family. exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK - 3 β signaling pathway. *Hum. Mol. Genet.*, 24 (17), 4879-4900, 2015

2. Kubo M, Nagashima R, Ohta E, Maekawa T, Isobe Y, Kurihara M, Eshima K, Iwabuchi K, Sasaoka T, Azuma S, Melrose HL, Farrer MJ, Obata F. Leucine-rich repeat kinase 2 is a regulator of B cell function, affecting homeostasis, BCR signaling, IgA production, and TI antigen responses. *J Neuroimmunol.*, 292, 1-8, 2016

[図書]

1. 太田悦朗、岡野栄之 (分担執筆) 「月刊 細胞 TheCell 特集疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明の最前線」担当箇所 pp. 5-8, ニューサイエンス社, 2016年

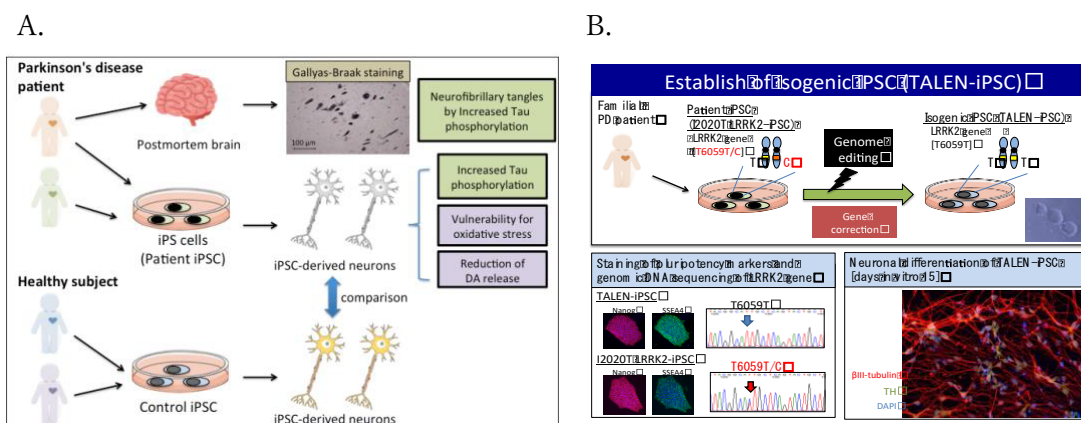


図. I2020T LRRK2-iPSC 由来神経細胞の病態解析(A)および TALEN-iPSC の樹立(B)

研究課題名：脳タンパク質老化の伝播性と感染性を検証する線虫モデルの確立

研究期間：H27-H28

研究課題番号：15H01566

研究代表者名：古川 良明

連携研究者名：

<研究の目的>

タンパク質は適切な立体構造を構築することで生理機能を発揮するが、変異や環境の変化が引き金となってその構造を変化させ、細胞内外で線維状に凝集することがある。このようなタンパク質線維が脳・神経組織に蓄積すると神経細胞死の原因となり、アルツハイマー病などの神経変性疾患を引き起こすとされる。研究代表者は、神経変性疾患に関わるタンパク質の線維化について、*in vitro/in vivo*両面からその研究に携わり (*EMBO J* 2004, *PNAS* 2006, *JBC* 2008, 2010, 2011など)、なかでも特に「シーディング」と呼ばれる現象に着目して、その病理学的な役割について議論をしてきた (*JNeurosci* 2009, *JBC* 2011, *FEBS Lett* 2013, *BBA* 2013)。

シーディングとは、既に形成したタンパク質線維が鋳型（シード）として働き、線維化していないタンパク質の線維化を「爆発的に」促進する現象のことを指す。シードが何らかの形で生体内に形成・導入されると、タンパク質の線維化が一気に促進しうることから、神経変性疾患の感染危険性や、あるいは時間とともに拡大する病態の伝播性を、シーディング現象により説明できるのではないかと多くの研究者が考えている。実際、プリオン病（プリオンタンパク質の線維が蓄積する神経変性疾患）に罹患した人の脳を食すと、線維化が促進されプリオン病を発症することが報告されており、神経変性疾患の病理にシーディングが果たす役割が重要視されている。

そこで本課題では、研究代表者がモデルとして用いてきた線虫を利用して、タンパク質線維やミスフォールドした（天然構造から異常化した）タンパク質を摂取することによる毒性発揮の可能性について実験的な評価を行うことを目的とした。生体内でのタンパク質線維の伝播なども含め、異常タンパク質の摂取が病態の発現や拡大に果たす役割を解明し、神経変性疾患の感染危険性についても議論する。

<研究の成果>

SOD1 遺伝子変異を原因とする筋萎縮性側索硬化症 (*SOD1*-ALS) では、ミスフォールド型の変異 *SOD1* タンパク質が病変部位である脊髄運動ニューロンに異常に蓄積する。しかし、ミスフォールド型 *SOD1* の分子構造的特徴や毒性については明らかとなっていない。研究代表者はこれまでに、変異 *SOD1* がジスルフィド結合でクロスリンクされた「S-Sオリゴマー」が疾患の発症に関わるミスフォールド型 *SOD1* であるこ

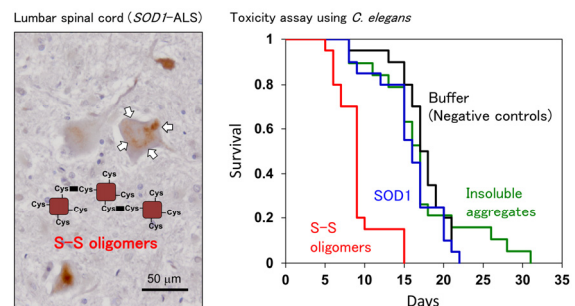
とを報告してきた (*PNAS* 2006; *JBC* 2013)。本課題では、S-Sオリゴマーを特異的に認識する抗体の開発に成功し、病変部位である脊髄前角の運動ニューロンに S-Sオリゴマーが加齢に伴い蓄積することを見いだした。さらに、S-Sオリゴマーを線虫に投与すると、寿命短縮・運動性低下が見られたのに対して、正常型 *SOD1* を投与しても毒性は確認されなかった。以上より、変異 *SOD1* タンパク質は S-Sオリゴマーを形成することで病原性を発揮することが提案できた。

<研究の意義・展望>

SOD1 オリゴマーが *SOD1*-ALS 患者の運動ニューロンに蓄積していることを初めて見出すことができ、治療法開発の新たなターゲットとなりうることからタンパク質科学のみならず医学的見地からも意義の大きな成果である。また、ミスフォールドしたタンパク質の経口摂取が毒性を発揮する可能性を提起する初めての研究成果であり、生体内でのタンパク質ミスフォールディングの伝播性に関する研究の展開が期待される。

<主な研究発表>

1. M. Ogawa, H. Shidara, K. Oka, M. Kurosawa, N. Nukina, and *Y. Furukawa; *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463, 1196-1202
2. *Y. Furukawa, I. Anzai, S. Akiyama, M. Imai, F. J. C. Cruz, T. Saio, K. Nagasawa, T. Nomura, and K. Ishimori; *J Biol Chem*, 2016, 291, 4144-4155
3. *Y. Furukawa, Y. Suzuki, M. Fukuoka, K. Nagasawa, K. Nakagome, H. Shimizu, A. Mukaiyama, and S. Akiyama; *Sci Rep*, 2016, 6, 20576
4. I. Anzai, K. Toichi, E. Tokuda, A. Mukaiyama, S. Akiyama, and *Y. Furukawa; *Front Mol Biosci*, 2016, 3, 40
5. E. Tokuda, I. Anzai, T. Nomura, K. Toichi, M. Watanabe, S. Ohara, S. Watanabe, K. Yamanaka, Y. Morisaki, H. Misawa, and *Y. Furukawa; *Mol Neurodegener*, 2017, 12, 2



研究課題名：NF-YA 欠損によるユビキチン蓄積病態の解析

研究期間：2015年度～2016年度

研究課題番号：912043

研究代表者名：貫名信行

連携研究者名：山中智行

<研究の目的>

我々はポリグルタミン病の病態を明らかにするため、凝集体結合蛋白質の解析を系統的に行ってきた。その結果ポリグルタミン凝集体にはシャペロン、ユビキチンプロテアソーム系、オートファジー系などの蛋白質の品質管理に関与する分子が多く結合することを見出してきた。一方 RNA 結合蛋白質や転写因子なども見出され、転写因子 NF-YA に関してシャペロン系との関係を報告 (EMBO J2008)するとともに、最近神経細胞においてノックアウトすることによりユビキチン、p62 の集積を認めながら、線維性病変を伴わず、小胞体膜、核膜異常を伴う新規病変を見出した (Nat Comm2014)。本研究ではこのこれまであまり十分に記載されていない病変が膜の品質管理の異常による病変でありながら、老化過程・老化関連脳疾患でも見逃されている可能性を考え、さらに詳細な検討を行うこととした。実際類似の病変はある種の筋萎縮性側索硬化症でも報告されている。本研究では運動神経において NF-YA をノックアウトしたときの病変を大脳皮質病変と比較検討するとともに、老化関連病態との関係を検討する。

<研究の成果>

転写因子 NF-Y は、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症などのポリグルタミン病モデルにおいて、様々な中枢神経系領域で機能阻害されることが見出されてきた。しかしながら、異なる神経細胞種での機能阻害が同様の変性病態を引き起こすかについては不明であった。

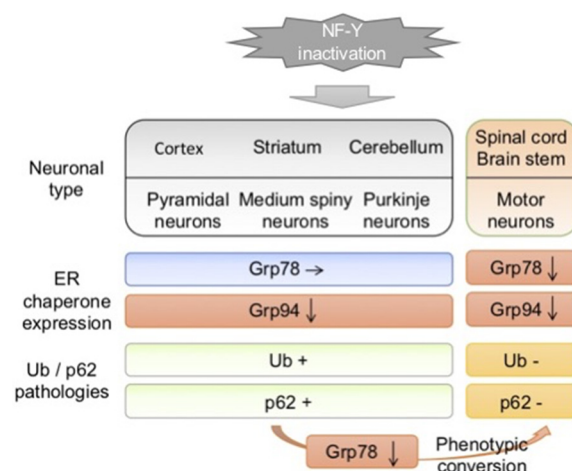
今回我々は、NF-Y のノックダウンが線条体や小脳では大脳皮質と同様にユビキチン・p62 蓄積病態を示すのに対し、脊髄運動神経細胞ではこれらのタンパク質蓄積を示さないことを見出した。詳細な解析の結果、前者の神経細胞群とは異なり、運動神経細胞では小胞体シャペロン Grp78 (Bip) の発現が抑制されていた。また、線条体神経細胞で NF-Y と共に Grp78 をさらにノックダウンすると、ユビキチン蓄積が抑制されたことから、Grp78 の選択的発現抑制が、神経細胞種に特異的な変性病態に関わっていることが示唆された。興味深い点は同じ NF-YA の欠損が細胞種によって異なる病態を示すことであり、それに細胞のシャペロンの反応の違いが示唆されたことである。細胞特異的な変性のメカニズムは神経変性疾患の重要な課題であるが、本研究は細胞の異なる反応性とそのメカニズムに関与していることを示唆している。(Yamanaka et al. Sci Rep 2016)。

<研究の意義・展望>

本研究で、我々は、転写因子 NF-Y が、神経細胞種間で異なる分子シャペロンの発現を制御し、神経変性に関わっていることを明らかにしてきた。このような部位特異的なシャペロン発現制御は p53 や HSF1 など他の転写調節因子でも観察されている (Tagawa et al. J Neurosci 2007, Kondo et al, Nat Commun 2013)。これらのことは、普遍的に働くと考えられていたタンパク質品質管理システムが、実は神経細胞種間で異なる転写ネットワークにより制御され、部位特異的な神経変性に関わっていることを期待させる。今後、タンパク質品質管理システムの組織特異性にさらに焦点を当て研究を進めることにより、なぜ病因タンパク質の多くが中枢神経系に広範に発現しているにもかかわらず、部位・細胞特異的に変性するのかという、未だ解明されていない重要な問題の解決につながることを期待される。

<主な研究発表>

1. Tanaka G, Yamanaka T*, Furukawa Y, Nukina N* et al. *BBA-Mol Basis Dis.* 2019 Feb 18 pii: S0925-4439(19)30065-1 (査読有)
2. Tanaka G, Yamanaka T*, Nukina N* et al. *BBRC.* 2019 Jan 15 508(3):729-734. (査読有)
3. Yamanaka T*, Nukina N. *Front Neurosci.* 2018 Feb 20 12:91. (査読有)
4. Yamanaka T*, Nukina N* et al. *Sci Rep.* 2016 Sep 30 6:34575. (査読有)
5. Yamanaka T*, Nukina N* et al. *FEBS J.* 2016 Mar 283(6) 1077-87. (査読有)



研究課題名：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

研究期間：2015年4月1日～2017年3月31日

研究課題番号：15H01570

研究代表者名：深田正紀

連携研究者名：なし

<研究の目的>

認知症制御には認知症関連蛋白質の発掘は欠かせない。これまでに、 $A\beta$ 、タウ、 α -シヌクレイン、TDP-43等の病原性獲得に関する病態研究が広く行われているが、認知症発症における蛋白質の機能喪失に関しては、決定的なエビデンスは得られていない。申請者らは独自の生化学的手法を軸に、遺伝性側頭葉てんかんの原因蛋白質 LGI1 リガンドが ADAM22 受容体を介してシナプス伝達を制御すること、変異 LGI1 は構造異常によって分泌や ADAM22 結合が低下することを見出してきた。また、記憶障害やけいれん、見当識障害を主訴とする自己免疫性辺縁系脳炎では、LGI1 自己抗体が単独、高値に存在し、LGI1-ADAM22 結合を阻害することを明らかにした。認知症や健忘症と診断されていた症例の中にも LGI1 自己抗体を見出しており、LGI1 機能低下と認知症症状との関連性が強く示唆される。そこで本研究では、LGI1 と ADAM22 による AMPA 受容体制御機構を明らかにし、LGI1-ADAM22 の機能異常が認知症発症と関連があるかを検討する。

<研究の成果>

まず、私共は LGI1 の受容体である ADAM22 ノックアウトマウスの解析を行った(UCSF の Nicoll 博士との共同研究)。私共は ADAM22 を欠損させた神経細胞において、AMPA 受容体と NMDA 受容体を介したシナプス伝達が減弱すること、そして ADAM22 と PSD-95 との結合がこれらシナプス伝達の制御に必須であることを明らかにした。さらに、LGI1 が、足場蛋白質 PSD-95 による AMPA 受容体の機能制御に必須であることを明らかにした(図および Lovero, Fukata ら PNAS 2015)。

一方、私共はエクソーム解析により、進行性の脳萎縮と痙攣、知的障害を呈する患者において、ADAM22 の compound heterozygous 変異を見出した(ヘルシンキ大学、Lehesjoki 博士との共同研究、Muona, Fukata et al, *Neurol Genet* 2016)。私共は、当該患者において見出した2種類の ADAM22 変異蛋白質の性状解析を行い、(i)細胞外領域に生じた C401Y 変異体は LGI1 結合活性を欠失していること、(ii)細胞内領域に生じたフレームシフト変異は ADAM22 の細胞膜への輸送を障害し、結果として LGI1 との結合が阻害されることを見出した。以上の結果より、ADAM22 もまた LGI1 同様に AMPA 受容体を介したシナプス伝達を制御すること、そして、LGI1 と ADAM22 の結合が阻害されると、ヒトにおいて重篤な脳疾患を引き起

こすことが明らかとなった。

さらに、私共は ADAM22 や AMPA 受容体をシナプスで裏打ちする PSD-95 のシナプス局在を制御する脱パルミトイル化酵素 ABHD17 を同定した(Yokoi, Fukata ら *J Neurosci* 2017)。

<研究の意義・展望>

LGI1 と ADAM22 による AMPA 受容体を介したシナプス伝達制御機構の理解が進展した。また、PSD-95 のシナプス局在を制御する新たな酵素 ABHD17 を発見した。今後、LGI1-ADAM22 の分子構造基盤を解明することにより、新たなシナプス修飾薬剤の開発に繋がることが期待される。

<主な研究発表>

1. Lovero KL, Fukata Y, Granger AJ, Fukata M, Nicoll RA (2015) The LGI1-ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD-95 function. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:E4129-37.
2. Muona M, Fukata Y, Anttonen A, Laari A, Palotie A, Pihko H, Lönnqvist T, Valanne L, Somer M, Fukata M, Lehesjoki A. (2016) Dysfunctional ADAM22 implicated in progressive encephalopathy with cortical atrophy and epilepsy. *Neurol Genet* 2:e46
3. Yokoi N*, Fukata Y*, Sekiya A, Murakami T, Kobayashi K, Fukata M. (2016) Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes. *J Neurosci* 36:6431-6444.
4. Fukata Y, Yokoi N, Miyazaki Y, Fukata M. (2016) The LGI1-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders. *Neurosci Res* 116:39-45.
5. Fukata Y, Fukata M. Epilepsy and synaptic proteins. (2017) *Curr Opin Neurobiol* 45:1-8.

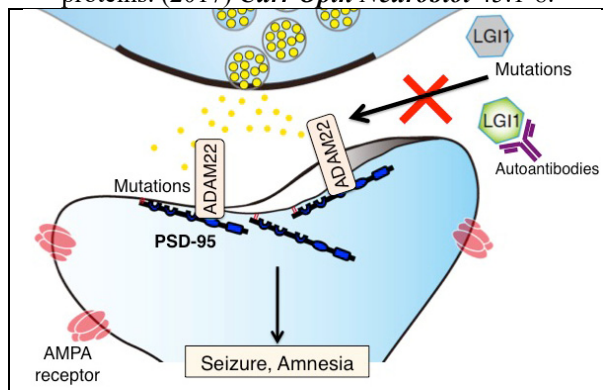


図 LGI1 と ADAM22 の結合が破綻するとてんかん病態が惹起される

研究課題名：タウ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

研究期間：平成 27-28 年度

研究課題番号：17H05711

研究代表者名：濱田 耕造 国立研究開発法人理化学研究所，脳科学総合研究センター

連携研究者名：

<研究の目的>

認知症の発症過程でタウなどのタンパク質が神経細胞内でモノマーからオリゴマーそして繊維状構造へと構造変化することが知られている。しかし、この「タンパク質老化」と呼ばれる構造変化プロセスが細胞内でどのように制御され毒性を獲得するのか完全には理解されていない。細胞内のカルシウム貯蔵庫である小胞体はタンパク質の品質管理・分解除去や小胞体ストレス、ミトコンドリアへのカルシウム供給やオートファジーを制御する重要な細胞内小器官である。我々はこれまで「小胞体カルシウム」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病態メカニズムについて研究を行い(*Neuron* 2010, *PNAS* 2014)、小胞体カルシウムチャネルである IP₃ 受容体 (IP₃R) のアロステリック変化がオートファジーの制御異常に関わることを示唆し、共著の論文に掲載された(*Autophagy* 2016)。本研究課題ではこれを更に発展させ「小胞体カルシウム」と「タンパク質老化」との連関を知るため、小胞体カルシウムチャネルである IP₃R とヒトタウタンパク質(Tau)との構造的または機能的な相互作用を調べた。

<研究の成果>

いくつかの実験のうち Tau タンパク質が小胞体カルシウムの放出活性を有意に調節することを見出し、既報にない新知見を得た。平成 28 年度はこれを更に確かめ且つ分子機構を知るため、スプライスバリエーションにより生じる複数の Tau アイソフォーム(2N4R, 0N4R, 0N3R)の発現プラスミドを構築しこれを COS7 細胞と HeLa 細胞に過剰発現し、細胞内カルシウムイオン濃度[Ca²⁺]_iを測定した。結果、上述の Tau による小胞体カルシウム放出の調節の再現性が確かめられ、更にこの調節にアイソフォーム特異的分子機構の関与が示唆された。更に、これを確認し分子機構を考察するため、Tau タンパク質の欠損変異体を作成した。全長の 2N4R アイソフォームでは再現性良く、小胞体カルシウムの放出活性を有意に調節することが確認された。また、カルボキシル末端を除去した N230 変異体では同様の効果が見られたものの、N102 変異体ではこの効果が消滅した。したがって、N102 で除去されたドメインがこの調整メカニズムに必須であることが示唆された。この分子メカニズムを解明するため IP₃R1 の立体構造を X 線結晶構造解析により決定した (*PNAS*, 2017)。IP₃ 存在下・非存在下と欠失変異体の結晶構造を決定し、IP₃ が結合して生じる構造変化の経路を見出した。さらに、遺伝子操作で

この経路に変異を入れ機能解析を行い、IP₃ 結合部位からチャネル部位までの伝達経路を決定した。その結果、その経路の中でユニークな小葉型構造(リーフレット)がチャネルを開く伝達部位となることが明らかになった。今回明らかにした IP₃ 受容体の動作原理は、タンパク質老化と小胞体カルシウムの相互作用の構造基盤を提供し、将来的には認知症の治療や予防に役立つ新しい創薬ターゲットとして期待できる。

<研究の意義・展望>

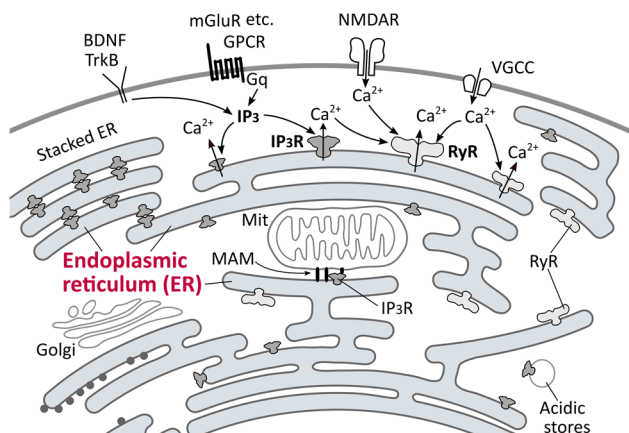
家族性神経変性疾患の原因タンパク質であるハンチンチン(Htt)のポリグルタミン鎖伸長変異体は Tau と同様にタンパク質老化による構造変化を起こすことが知られている。我々は既に Htt 変異体が小胞体カルシウム放出を調節することを明らかにしているが(*Neuron* 2010, *PNAS* 2014)、これは Tau と Htt に共通の原理が存在することを示唆し大変興味深い。現段階でこの分子機構は未知なので、今後解明したい。

<主な研究発表>

Hamada K, Miyatake H, Terauchi A, Mikoshiba K. *PNAS* 2017 May 2;114(18):4661-4666. doi: 10.1073/pnas.1701420114.

Klionsky DJ et al. *Autophagy* 2016;12(1):1-222. doi: 10.1080/15548627.2015.1100356.

Hamada K, Terauchi A, Nakamura K, Higo T, Nukina N, Matsumoto N, Hisatsune C, Nakamura T, Mikoshiba K. *PNAS* 2014 Sep 23;111(38):E3966-75. doi: 10.1073/pnas.1409730111.



研究課題名：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と創薬開発研究

研究期間：平成27年度～28年度

研究課題番号：15H01554

研究代表者名：清水重臣

連携研究者名：

<研究の目的>

加齢に伴って進行する神経変性疾患の多くは、(1)神経細胞における変性タンパク質の蓄積、(2)神経機能の低下、(3)神経細胞死の順で病態が進行し、最終的には不可逆的な神経機能障害に至るものと考えられている。具体的には、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症やパーキンソン病、ポリグルタミン病などが、このような疾患概念に当てはまる。これらの疾患では、変性タンパク質の蓄積が疾患発症の重要な起点となっており、その制御が発症時期や疾患重篤度を大きく左右することとなる。オートファジーの多寡は、老化に伴って増えていく変性タンパク質の蓄積量に影響を与えるために、これらの疾患の発症に深く関わっている。

本研究では、脳老化変性タンパク質の蓄積や認知症発症に、Atg5 非依存的新規オートファジーが如何に関わっているかを明らかにするとともに、新規オートファジー調節を介した神経変性疾患治療法の開発研究を行なうことを目的とする。

<研究の成果>

新規オートファジーの実行分子 Alternative Autophagy gene (Aag)-3 を神経特異的に欠損させたマウスを作製し、解析を行なった。その結果、(1)このマウスは2～3ヶ月令と比較的早期から運動機能の異常を示すこと、(2)新規オートファジーは破綻しているものの、Atg5 依存的新規オートファジーは正常に誘導されていること、(3)神経細胞に変性タンパク質が蓄積していること、(4)神経細胞の脱落変性が生じ、神経変性疾患を発症していることを見出した。即ち、新規オートファジーの破綻により、神経変性疾患を発症することが明らかとなった。

また、Neuro2a 細胞を用いた実験において、新規オートファジーの活性化を介してリン酸化タウの蓄積を緩和できる化合物を3種類同定した。

<研究の意義・展望>

これらの結果より、新規オートファジーが神経細胞の健全性の維持に関わっており、この機構が破綻すると、脳老化にいたることが明らかとなった。また、細胞レベルであるが、新規オートファジーの活性化によって、タウオパチーを改善できる可能性を見出した。

<主な研究発表>

- 1, In situ characterization of Bak clusters responsible for cell death using single molecule localization microscopy. *Y. Nasu, A. Benke, S. Arakawa, G. Yoshida, G. Kawamura, S. Manley, S. Shimizu, T. Ozawa. Scientific Reports* 6, Article number: 27505, 2016
- 2, Golgi membrane-associated degradation pathway in yeast and mammals. *H. Yamaguchi, S. Arakawa, T. Kanaseki, T. Miyatsuka, Y. Fujitani, H. Watada, Y. Tsujimoto, S. Shimizu. EMBO J* 35, 1991-2007, 2016
- 3, TRF2 Interacts with Core Histones to Stabilize Chromosome Ends. *A. Konishi, T. Izumi, S. Shimizu. J. Biol. Chem.* 291(39), 20798-810, 2016
- 4, Identification of PPM1D as an essential Ulk1 phosphatase for genotoxic stress-induced autophagy. *S. Torii, T. Yoshida, S. Arakawa, S. Honda, A. Nakanishi, S. Shimizu. EMBO R* 11, 1552-1564, 2016
- 5, Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63. *Y. Watanabe, S. Honda, A. Konishi, S. Arakawa, M. Murohashi, H. Yamaguchi, S. Torii, M. Tanabe, S. Tanaka, E. Warabi, S. Shimizu. Nature Commun* 7, 13508, 2016



研究課題名：パーキンソン病マーマセットにおける iPS 由来 α -Syn 蛋白伝播

研究期間：平成 27 年度～平成 28 年度

研究課題番号：26117001

研究代表者名：望月秀樹

連携研究者名：馬場孝輔、佐々木勉、金村米博、吉岡芳親

<研究の目的>

近年、パーキンソン病 (PD) をはじめとした神経変性疾患において、異常折りたたみ蛋白質 (misfolded protein) が個体間、細胞間を伝播する propagation 仮説が提唱され、マウスモデルを中心に多くの報告がある。本研究課題では、ヒト由来の α -syn を使用し、また対象動物としてマーマセットを用いる事でよりヒトに近い PD の病態再現及び解明を目指す。

<研究の成果>

家族性 PD である PARK4 患者由来の iPS 細胞からドパミン神経を作成し病的なドパミン神経を用いて病態解明を目指した。

遺伝子診断されている当院の α -syn の duplication である PARK4 患者由来リンパ芽球から iPS 細胞を作成し、いくつかの方法を試し効率を改善したドパミン神経誘導法を確立した (左下図)。また、分化の各段階での α -syn の発現を確認した (Fig 2)。解析は平成 29-30 年度で行った。PD マーマセットモデルの確立の為、我々は野生型マーマセットに対して大腸菌由来 recombinant α syn による α syn 凝集体の線条体への投与実験を計 5 例行い周術期管理を含めた脳内投与実験方法を確立した (Fig 1)。

モデル作成と並行して運動機能解析法として市販の kinect システムと赤外線カメラを組み合わせたマーマディテクターを用いてマーマセットの自由運動下での運動量の定量的解析システムを構築した。6 匹のマーマセットを用いて 5 日間の昼夜連続測定をおこなった。

その結果、雌雄差や個体差なく測定可能で、夜間の睡眠状態も運動量として確認できた。また、アルコール投与にて垂直方向の運動は消失していることがトレースによって確認できた。

<研究の意義・展望>

家族性 PD である PARK4 患者由来の iPS 細胞からドパミン神経を作成し α -synuclein の発現を確認したが、これらの研究成果は、本細胞を用いて α -synuclein の凝集過程、細胞毒性のメカニズム解明の有効なツールとなる。また、患者由来細胞であり、特に α -synuclein を標的とした抗体療法、核酸医薬の効果検定に有用である。現在、本細胞を用いて我々が開発中の核酸医薬の効果について評価を行っている。

また、マーマセットモデルに関してはフィブリル投与モデルプロトコールとマーマディテクターによる行動解析方法の開発はげっ歯類では難しかった、高度な解析や創薬での有効なツールとして期待される。現在、このモデルを用いて PD モ

デルマーマセットを作成し、行動解析を継続中である

<主な研究発表>

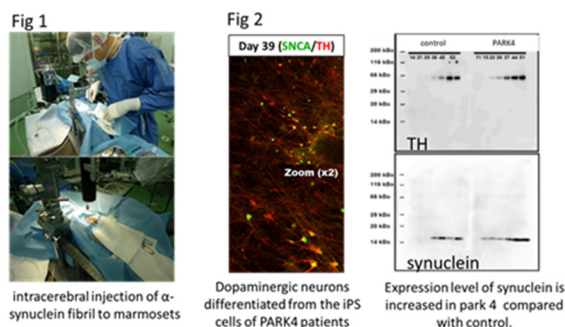
Araki K, Yagi N, Ikemoto Y, Yagi H, Choong CJ, Hayakawa H, Beck G, Sumi H, Fujimura H, Moriwaki T, Nagai Y, Goto Y, Mochizuki H. Synchrotron FTIR micro-spectroscopy for structural analysis of Lewy bodies in the brain of Parkinson's disease patients. *Sci Rep.* 2015;5:17625.

Choong CJ, Sasaki T, Hayakawa H, Yasuda T, Baba K, Hirata Y, Uesato S, Mochizuki H*. A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2016;37:103-16.

Beck G, Shinzawa K, Hayakawa H, Baba K, Sumi-Akamaru H, Tsujimoto Y, Mochizuki H. Progressive Axonal Degeneration of Nigrostriatal Dopaminergic Neurons in Calcium-Independent Phospholipase A2 β Knockout Mice. *PLoS One.* 2016 Apr 14;11(4):e0153789.

Fujiwara S, Araki K, Matsuo T, Yagi H, Yamada T, Shibata K, Mochizuki H. Behavior of Human α -Synuclein Studied by Quasielastic Neutron Scattering. *PLoS One.* 2016 Apr 20;11(4):e0151447.

Araki K, Yagi N, Nakatani R, Sekiguchi H, So M, Yagi H, Ohta N, Nagai Y, Goto Y, Mochizuki H. A small-angle X-ray scattering study of alpha-synuclein from human red blood cells. *Sci Rep.* 2016 Jul 29;6:30473.



研究課題名：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

研究期間：2015年4月1日—2017年3月31日

研究課題番号：15H01568

研究代表者名：岡田 洋平

連携研究者名：岡野 栄之、勝野 雅央

<研究の目的>

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、30~50 歳代の男性に発症する緩徐進行性の下位運動ニューロン変性疾患である。ポリグルタミン鎖の異常伸長したアンドロゲン受容体 (AR) が、リガンドであるテストステロン依存的に核内凝集体を形成し、神経変性を誘導すると考えられてきた。しかし、SBMA 患者由来 iPS 細胞を運動ニューロンへと分化誘導し、リガンド (DHT) 存在下で培養しても、明らかな変異 AR 凝集体形成や神経細胞死は誘導されなかった。したがって、その病態の発現や凝集体形成には、患者の老化と同様の「ストレス」シグナルが必要であり、また、その「ストレス」シグナルは病態の進行を抑制する新規治療の標的になり得ると考えられた。そこで、本研究では、SBMA 患者 iPS 細胞を運動ニューロンへと分化誘導し、その分化過程を詳細に解析することで、異常タンパク蓄積や病態を促進する「ストレス」シグナルを明らかにし、新たな治療標的の探索を行う。

<研究の成果>

SBMA 患者由来 iPS 細胞を運動ニューロンへと分化誘導し、DHT 存在下で経時的な病態変化を解析した。その結果、接着分化 4 週目には、変異 AR 凝集体は観察されないが、神経変性に関与する複数の分子・シグナル変化が観察され、凝集体形成前の SBMA の早期病態の再現が示唆された。

次に、このモデルを用いて、種々の低分子化合物によるストレス負荷を行ったところ、小胞体ストレスを誘導する Tunicamycin や Thapsigargin を添加すると、異常伸長ポリグルタミン鎖の発現上昇、神経突起の伸長阻害などの変化が観察された。また、小胞体ストレス応答遺伝子である *BiP*, *CHOP*, *sXBP1* などの発現上昇が観察され、SBMA 患者由来運動ニューロンが小胞体ストレスに対する脆弱性を示すと考えられた。さらに、早期病態関連分子の発現上昇がみられたことから、小胞体ストレスが SBMA 患者由来運動ニューロンの病態促進因子であり、早期病態を促進していると考えられた。また、下流シグナルの解析から、小胞体ストレス応答の 3 つの主要な経路の中でも、PERK や IRE1 α を介したシグナルの病態促進への関与が示唆され、新たな治療標的となり得る可能性が示唆された。

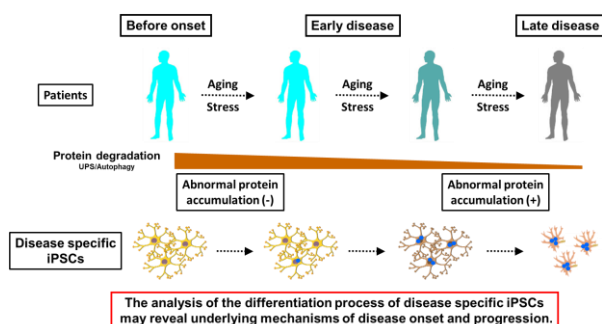
<研究の意義・展望>

SBMA 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンの解析から、早期の病態変化や、病態を促進するストレスシグナルの解明が可能であると考えられた。特

に、小胞体ストレスによる SBMA 患者由来運動ニューロンの病態促進効果が観察され、新たな治療標的となり得る可能性が示唆された。今後さらに詳細な分子病態の解析を進めることで、新たな病態抑止療法の開発へとつながると考えられた。

<主な研究発表>

1. Nori S, **Okada Y**, Nishimura S, et al., Long-term safety issues of iPSC-based cell therapy in a spinal cord injury model: oncogenic transformation with epithelial-mesenchymal transition. *Stem Cell Reports* 4(3) 360-373 2015
2. Ohta E, Nihira T, **Okada Y**, et al., 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.* 24(17):4879-900. 2015
3. Shimojo D, Onodera K, **Okada Y***. et al., Rapid, efficient, and simple motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells. *Mol Brain.* 8(1):79. 2015
4. Ichiyanagi N, Fujimori K, **Okada Y**, et al., Establishment of in vitro FUS-associated Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Using Human Induced Pluripotent Stem Cells *Stem Cell Reports.* 6(4):496-510. 2016
5. Miyawaki S, Kawamura Y, **Okada Y** et al., Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats *Nat. Commun.* 7:11471. 2016
6. Toyoshima M, Akamatsu W, **Okada Y**, et al., Analysis of induced pluripotent stem cells carrying 22q11.2 deletion *Translational Psychiatry* 6(11):e934. 2016



研究課題名：SPECTによるタウイメージング法の開発

研究期間：2017-4-1～2019-3-31

研究課題番号：17H05694

研究代表者名：小野 正博

連携研究者名：渡邊 裕之

<研究の目的>

本研究では、脳内に生成するタウ凝集体を標的とした、single photon emission computed tomography (SPECT)用イメージングプローブの開発を目的とする。

<研究の成果>

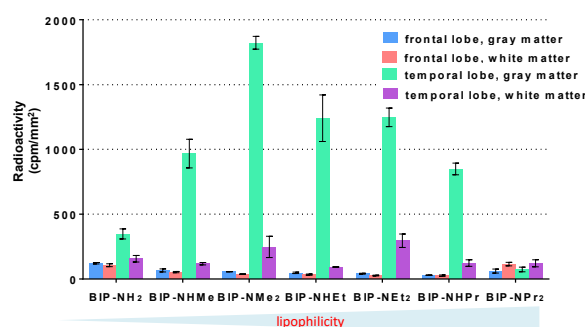
過去の研究において、タウ SPECT イメージングプローブとしての有用性を見出した、ベンゾイミダゾピリジン(BIP)骨格に、種々の置換基を導入した、新規 BIP 誘導体を設計、合成し、タウ SPECT イメージングプローブとしての有用性について検討を行った。種々のアルキルアミノ置換基を導入した新規 BIP 誘導体を合成した(BIP-NH₂, BIP-NHMe, BIP-NMe₂, BIP-NHEt, BIP-NEt₂, BIP-NHPr, BIP-NPr₂)。アルツハイマー病患者脳組織切片を用いたインビトロオートラジオグラフィにより、各 BIP 誘導体のタウ凝集体への選択的結合性を評価した。正常マウスに各 BIP 誘導体を投与し、マウス脳に集積した放射能を継続的に測定し、プローブの脳移行性を評価した。BIP 誘導体を放射化学的収率 25-65%、放射化学的純度 95%以上で得た。AD 患者脳切片における *in vitro* ARG を行った結果、BIP-NHEt, BIP-NEt₂, BIP-NHPr はタウ免疫染色陽性部位にのみ高い放射能集積を示し、アミノ基の種類がタウ選択的結合性に寄与することを認めた。また、既報の BIP-NMe₂ が最も高いタウ選択的結合性を示し、次いで BIP-NHEt, BIP-NEt₂ が高いタウ選択的結合性を示した。さらに、正常マウスを用いた体内放射能分布実験の結果、いずれの BIP 誘導体も投与早期における脳移行性(投与 2 分後：2.0-6.0%ID/g)およびその後の迅速な脳からのクリアランス(投与 60 分後：0.12-0.28%ID/g)を示した。特に BIP-NHEt(投与 2 分後：6.0%ID/g、投与 60 分後：0.15%ID/g)が最も良好な脳内挙動を示した。BIP 誘導体におけるアミノ基がタウ選択的結合性および脳内挙動に寄与し、それぞれに対して最適なアミノ基が存在することが示された。中でも、BIP-NMe₂ がタウ SPECT イメージングプローブとして、最も有用性の高い候補化合物であると判断した。BIP-NMe₂ は生体内での高い安定性、MAO-A, B への off target binding も示さないことなど、臨床研究へ向けた基礎的性質も示した。

<研究の意義・展望>

本研究で開発した ¹²³I-BIP-NMe₂ は臨床応用への可能性を有する化合物であり、今後、安全性試験を経て臨床研究へ展開できる可能性が示された。

<主な研究発表>

- (1) Watanabe H, Saji H, Ono M. Novel Fluorescence Probes based on the Chalcone Scaffold for In vitro Staining of β -Amyloid Plaques. *Bioorg Med Chem Lett*, 28, 3242-3246 (2018).
- (2) Kaide S, Ono M, Watanabe H, Kitada A, Yoshimura M, Shimizu Y, Ihara M, Saji H. Structure-Activity Relationships of Radioiodinated Benzoimidazopyridine Derivatives for Detection of Tau Pathology. *ACS Med Chem Lett*, 9, 478-483 (2018).
- (3) Kaide S, Ono M, Watanabe H, Shimizu Y, Nakamoto Y, Togashi K, Yamaguchi A, Hanaoka H, Saji H. Conversion of Iodine to Fluorine-18 Based on Iodinated Chalcone and Evaluation for β -Amyloid PET Imaging. *Bioorg Med Chem*, 26, 3352-3358 (2018).
- (4) Higashi T, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Okina T, Suzuki N, Hasegawa H, Nagahama Y, Ishizu K, Oishi N, Kimura H, Watanabe H, Ono M, Saji H, Yamauchi H. ¹⁸F-FPYBF-2, a new F-18 labelled amyloid imaging PET tracer – First experience in 61 volunteers and 55 patients with dementia –. *Ann Nucl Med*, 32, 206-216 (2018).
- (5) Kawai R, Araki M, Yoshimura M, Kamiya N, Ono M, Saji H, Okuno Y. Core Binding Site of a Thioflavin-T-derived Imaging Probe on Amyloid β Fibrils Predicted by Computational Methods. *ACS Chem Neurosci*, 9, 957-966 (2018).



Quantitative analysis on in vitro autoradiography of radioiodinated BIP derivatives with brain sections from Alzheimer's disease patients

研究課題名：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

研究期間：H29-30年度

研究課題番号：17H05695

研究代表者名：水田恒太郎

連携研究者名：

<研究の目的>

アルツハイマー病 (AD) の初期症状として、時空間の認知障害が挙げられる。海馬には場所細胞や時間細胞が存在し、時空間の認知や目的地までの誘導に重要や役割を果たすと考えられる。しかしながら、場所細胞を含む海馬神経回路がADでどのように破綻していくか、その詳細はわかっていない。

前回の公募研究で、アミロイド前駆タンパク質 (APP) が過剰発現せず β -アミロイド (A β) の蓄積を生じる現存する中で最も病態に則したモデルマウスに緑色蛍光カルシウムセンサー蛋白質 G-CaMP7 と赤色蛍光蛋白質 DsRed2 を海馬に共発現させたマウスを作成した。仮想現実環境を探索中の4・7ヶ月齢のマウスの400-700個からなる海馬 CA1 の同一神経細胞の活動を観察したところ、4ヶ月齢ではコントロールマウスと差がなかった場所細胞や活動する細胞の数が7ヶ月齢で減少した。しかし、神経活動の異常はこれ以降も進行しており、神経回路がさらにどのように破綻していくかわかっていない。また、作成したマウスの海馬 CA1 上昇層において G-CaMP7 と DsRed2 の蛍光において無染色で老人斑様凝集体が観察される事を見出したが、この凝集体の実態は何かまだわかっていない。

本研究は、仮想現実環境下で行動する次世代ADモデルマウス同一個体の4・7・10ヶ月齢で同じ細胞集団の活動を、二光子カルシウムイメージングで観察し、空間記憶に重要とされる場所細胞を含め、観測された異常な活動パターンがその後どのように進行していくかを観察し、機能回路破綻をより詳細に調べた。

<研究の成果>

ADモデルマウスでは海馬上昇層で G-CaMP7 と DsRed2 の蛍光シグナルとして観察される老人斑様凝集体が、3ヶ月齢から発生し、加齢と共に数、大きさともに増大した。免疫染色実験から毒性の高い A β 付近に有意に局在していることがわかった。前回の公募と同様に、仮想現実直線路の空間探索中に400-700個からなる海馬同一神経細胞群の活動を4、7、10ヶ月齢に亘って観察したところ、4ヶ月齢では、その凝集体付近でのみ発火頻度の高い神経細胞が増え、7ヶ月齢以降になると、発火頻度の高い細胞が領域全体で観察された。場所細胞は、その安定性が4ヶ月齢から減少しはじめるのに対し、全体に占める場所細胞の割合は、7ヶ月齢から減少していくことが分かった。一方、毎回の探索間の待ち時間における時間情報をコードする時間細胞は10ヶ月齢になってもそ

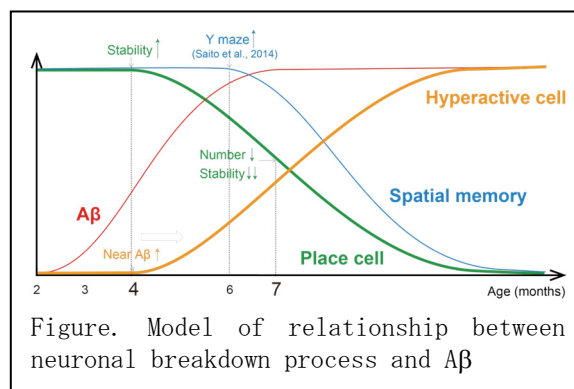
の割合と安定性に変化は見られなかった。

<研究の意義・展望>

免疫染色実験で観測された凝集体は毒性の高い A β 付近に選択的に局在することが明らかになった。従って、凝集体は毒性の高いアミロイド斑の指標となり、従来の脳スライスやプローブなどの急性観察でしか観測できなかったアミロイド斑を in vivo かつ長期に亘って観察できることから、アミロイド斑に対する発生機序や薬物による影響の研究へ応用することが期待される。また、場所細胞においては、海馬 CA1 領域の機能回路である安定性と数が進行過程で異なった異常が起こり、段階的に破綻していく一方、時間細胞においては、10ヶ月齢でも変化がなかった。従って、ADの海馬 CA1 領域の神経回路において、場所と時間の情報をコードする細胞を含む様々な神経細胞の活動パターンは異なった破綻様式を持つことが明らかになり、この知見がADの有効な薬物評価へ応用されることが期待される。

<主な研究発表>

1. Mizuta K, Saneyoshi. Amyloid- β -dependent neuronal circuit rearrangement in presymptomatic Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 86:167-168, 2019
2. Suzuki R, Fujita T, Mizuta K, Kumamoto E. Inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs of compound action potentials in frog sciatic nerve fibers. *Biomed Pharmacother* 103:326-335, 2018
3. Sato M, Kawano M, Mizuta K, Islam T, Lee M. G, Hayashi Y. Hippocampus-dependent goal localization by head-fixed mice in virtual reality. *eNeuro* 4(3) e0369-16.2017 1-17, 2017



研究課題名：神経変性疾患の治療法開発へ向けたオートファジー関連分子の機能解明

研究期間：2017年4月1日—2019年3月31日

研究課題番号：17H05708

研究代表者名：足立弘明

連携研究者名：黄 哲

<研究の目的>

神経変性疾患では、病因となる蛋白質が神経細胞内で異常な凝集体を形成して蓄積する過程で細胞毒性を起こして神経細胞死に至る。オートファジーは、細胞内でこれらの異常な蛋白を分解するシステムとして重要な役割を果たしており、この機能を効率よく利用することで副作用の少ない有効な神経変性疾患の治療を開発することができると考えられる。私達は、オートファジー活性化作用のある化合物を見出している。本研究では神経変性疾患モデルにおける異常蛋白質の分解効果の分子機構を細胞、分子、超微形態レベルから明らかにすることで、これらの薬剤によるオートファジーの活性化機構を解明するとともに、その機序に基づいた神経変性疾患の治療に有望な方法を開発する。さらに、オートファゴソームとリソソームの融合における dynactin1 の関連分子とそのメカニズムを解明し、病因蛋白質の除去に対する役割を明らかにする。

<研究の成果>

本研究では、天然フラボノールであるケンペロール (kaempferol:KF) にオートファジーを活性化作用を見だし、異常蛋白質の蓄積に起因する疾患の新規治療法の可能性を探索した。神経培養細胞 (Neuro2a) に正常及び変異したアンドロゲン受容体 (AR)、Ataxin-1、Atrophin-1、huntingtin を発現させ、KF を投与して、オートファジー活性化の機構の観察とそれぞれの病因蛋白質の発現量を検討した。KF は、用量依存的に LC3-II、Beclin1 の発現を増加させ、p62 の発現量を減少させた。KF と 3-メチルアデニンとの同時投与では、KF による LC3-II の発現量増加作用は抑制された。さらに、Atg5 又は p62 のノックダウンは、KF による LC3-II の発現量の増加を抑制した。KF は、変異した AR、Ataxin-1、Atrophin-1、huntingtin の凝集体形成や発現量を減少させ、パルスチェイス法で分解を更新させた。これらの KF による変異蛋白質の分解促進作用は、3-メチルアデニンによって抑制された。

さらに、オートファジーの制御メカニズム及びオートファゴソーム形成の分子機構の解明を目指して、オートファゴソームとリソソームの融合における dynactin1 と TRAPPC9 の役割を検討した。運動ニューロン細胞 NSC34 細胞において、Western blot、RFP-GFP-LC3 レポーターアッセイ、電顕及び LC3 の免疫電顕などの手法を用いて、dynactin1 と TRAPPC9 によるオートファゴソーム

とリソソームの融合に関して検討し、神経変性との関連も検討した。dynactin1 と TRAPPC9 をノックダウンすると、オートファゴソームとリソソームの融合が障害された。TRAPPC9 は dynactin1、LC3-II やリソソームのマーカーである Lamp1 とインターアクションした。また、dynactin1 のノックダウンで、変異 SOD1 蛋白質の発現量が増加した。

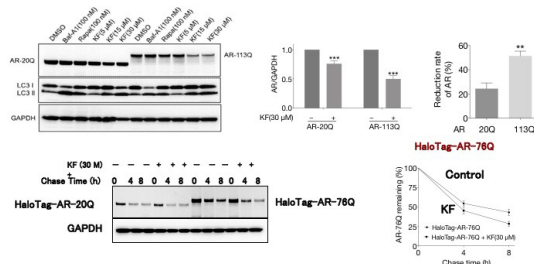
<研究の意義・展望>

以上の結果より、KF は、病因蛋白質の分解を促進することにより、ポリグルタミン病などの神経機能障害を改善させる可能性が考えられる。dynactin1 は TRAPPC9 を介してオートファゴソームとリソソームの融合に関わり、神経変性に関与することが判明した。

<主な研究発表>

1. Xu Y, Halievski K et al. Pre-clinical symptoms of SBMA may not be androgen-dependent: Implications from two SBMA mouse models. *Hum Mol Genet* 27: 2425-2442, 2018.
2. Mitsui S et al. Systemic overexpression of SQSTM1/p62 accelerates disease onset in a SOD1^{H46R}-expressing ALS mouse model. *Mol Brain* 11:30, 2018.
3. Halievski K et al. Disease affects Bdnf expression in synaptic and extrasynaptic regions of skeletal muscle of three SBMA mouse models. *Int J Mol Sci* 20, E1314, 2019.
4. Kondo N et al. DNA methylation inhibitor attenuates polyglutamine-induced neurodegeneration by regulating Hes5. *EMBO mol med* 11, e8547, 2019.
5. Iida M et al. Src inhibition attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Commun*, in press.

ケンペロール(KF)は神経変性疾患の原因タンパク質の分解を促進する



ケンペロールは用量依存的に球脊髄性筋萎縮症の原因タンパク質である androgen receptor の発現量を減少させた。

研究課題名：蛋白質老化における Rab 活性制御の分子機構の解析

研究期間：平成 29 年度～平成 30 年度

研究課題番号：17H05682

研究代表者名：福田光則

連携研究者名：青木吉嗣、中村岳史、長谷川隆文（公募班）、久永眞市（計画班・分担）

<研究の目的>

小胞輸送の普遍的制御因子である低分子量 G 蛋白質 Rab (rat brain) は、その名前の由来通り、特に脳組織での発現が高い。これまで Rab やその制御因子の変異により 20 種類を超えるヒトやマウスの遺伝病が報告されており、その多くが神経疾患の症状を呈する。しかし、これらの分子がどのような小胞輸送経路に関与し、神経機能を制御しているかは未だ不明な点が多い。本研究では、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因遺伝子産物として知られる C9ORF72 や ALS2 が Rab の活性化に関わる DENN 様ドメインや VPS9 ドメインを含むことに着目し、これらの分子と Rab との機能的相互作用を明らかにすると共に、その破綻による疾患発症との関連性の解明を目指した。

<研究の成果>

平成 29 年度は、ヒトに存在する全ての Rab サブファミリーと C9ORF72 との結合を網羅的に検討し、C9ORF72 に結合する候補 Rab の探索を行った。その結果、パーキンソン病との関連性が示唆されている Rab7L1 (別名 Rab29) と最も強く結合することが明らかとなった。また、C9ORF72 と Rab7L1 の結合は GTP 依存的で、C9ORF72 が Rab7L1 のエフェクター分子として機能することが示唆された。さらに、SH-SY5Y 細胞を用いた Rab7L1 のノックダウン実験により、C9ALS/FTD の患者由来の iPS 細胞において観察されたエクソソームの放出能の低下並びにトランスゴルジ網からの輸送異常と同じ症状が再現された (文献 1 及び図)。

平成 30 年度は、ALS2 の基質 Rab の同定と神経機能における Rab 活性化の意義の解明に取り組んだ。これまでの解析で、既知の基質である Rab5 に加え、Rab17 の制御にも関与することを明らかにし、それらのノックダウンにより神経突起の伸長や形態形成が阻害されることを見出している。また、ALS2 と候補 Rab のノックアウト (KO) 細胞株の作製にも取り組み、Rab5 が細胞の増殖・生存に必須であることを明らかにした (文献 5)。ALS2 を KO した SH-SY5Y 細胞では増殖能が著しく損なわれたが、HeLa 細胞の KO では特に影響が見られなかったことから、ALS2 は特定の細胞種 (特定の神経細胞) で Rab5 の活性化を通して細胞外からの物質の取り込み (マクロピノサイトーシスなど) に関与し (文献 3)、細胞の生存に必須の役割を果たすと考えられた。

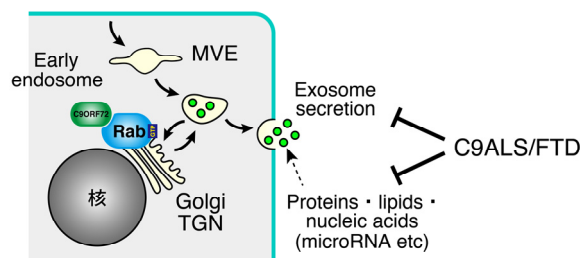
<研究の意義・展望>

本研究により、C9ORF72 や ALS2 による Rab

の機能制御が損なわれると、特定の小胞輸送経路の破綻が起こり、細胞の生存にも影響を与えることが示唆された。今後、薬剤等によるこれらの小胞輸送経路の再活性化が ALS 等の神経疾患発症の予防や治療に繋がることを期待したい。

<主な研究発表>

1. Aoki, Y., Manzano, R., Lee, Y., Dafinca, R., Aoki, M., Douglas, A.G.L., Varela, M.A., Sathyaprakash, C., Scaber, J., Barbagallo, P., Vader, P., Mäger, I., Ezzat, K., Turner, M.R., Ito, N., Gasco, S., Ohbayashi, N., El-Andaloussi, S., Takeda, S., Fukuda, M., Talbot, K. & Wood, M.J.A. (2017) C9orf72 and RAB7L1 regulate vesicle trafficking in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Brain* 140, 887-897.
2. Yoshida, S., Hasegawa, T., Suzuki, M., Sugeno, N., Kobayashi, J., Ueyama, M., Fukuda, M., Ido-Fujibayashi, A., Sekiguchi, K., Ezura, M., Kikuchi, A., Baba, T., Takeda, A., Mochizuki, H., Nagai, Y. & Aoki, M. (2018) Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum. Mol. Genet.* 27, 823-836.
3. Morishita, S., Wada, N., Fukuda, M. & Nakamura, T. (2019) Rab5 activation on macropinosomes requires ALS2, and subsequent Rab5 inactivation through ALS2 detachment requires active Rab7. *FEBS Lett.* 593, 230-241.
4. Furusawa, K., Takasugi, T., Chiu, Y.-W., Hori, Y., Tomita, T., Fukuda, M. & Hisanaga, S.-I. (2019) CD2-associated protein (CD2AP) overexpression accelerates amyloid precursor protein (APP) transfer from early endosomes to the lysosomal degradation pathway. *J. Biol. Chem.* 294, 10886-10899.
5. Homma, Y., Kinoshita, R., Kuchitsu, Y., Wawro, P. S., Marubashi, S., Oguchi, M.E., Ishida, M., Fujita, N. & Fukuda, M. (2019) Comprehensive knockout analysis of the Rab family GTPases in epithelial cells. *J. Cell Biol.* 218, 2035-2050.



研究課題名：異常タンパク伝播阻止に立脚した神経変性疾患の進行予防治療開発

研究期間：H29年4月1日～H31年3月31日

研究課題番号：17H05683

研究代表者名：長谷川隆文

連携研究者名：谷内一彦

<研究の目的>

パーキンソン病 (PD) の神経病理学的特徴は、中脳黒質緻密部のドパミン神経細胞脱落に加え、残存神経細胞内における線維化 α シヌクレイン (α S) を主要構成成分とするLewy小体 (LB) の出現とされる。Braak らによる連続剖検例の検討で、LB は病初期に延髄迷走神経背側核と嗅球に出現し、のちに中脳黒質・扁桃体・大脳皮質へと広がっていくことが示唆されている。病変が神経連絡を介して連続的に進展していく様から、新たな病態仮説 (プリオノイド仮説) が提唱されるに至った。 α S の細胞間伝播の制御機構に関しては、これまでエクソサイトーシス、エンドサイトーシス、エクソソーム、ナノチューブなど様々な可能性が提唱されている。本研究では細胞外 α S 内在化の分子メカニズムを精査すると共に、同分子に対し受容体として機能する神経・グリア細胞表面特異タンパクの網羅的探索・同定を試みる。この研究を通じて神経・グリア細胞表面の線維化 α S 受容体分子をターゲットとした新しい伝播阻害治療薬の開発を最終目標とする。

<研究の成果>

本研究期間において、我々は α S 細胞間伝播現象を規定する α S の細胞内取り込み現象の制御機構に着目し研究を進めた。この過程で細胞外モノマー・線維化 α S が、ドパミントランスポーター (DAT) の flotillin-1 依存性エンドサイトーシスを誘導し、これに便乗して細胞外 α S が細胞内へ侵入し、Rab7 陽性の後期エンドソームに蓄積する現象を発見した (参考図 A and B, Kobayashi J, et al., *FASEB J* 2019)。また、マウス脳由来の膜蛋白質ライブラリー (Membrane Protein Library, MPL) を作製し、高速ペプチドーム解析法である BLITCHIP-質量分析法 (BLITCHIP®-MS technology) を用いた網羅的ハイスループット解析を実施し、一次スクリーニングでヒットした 106 の分子から 5 種類の線維化 α S の受容体候補分子を同定することに成功した (学内発明委員会に申請済み、特許出願中)。培養細胞を用いた免疫沈降法および免疫組織科学法により、線維化 α S と受容体分子の特異的結合を確認したところ、うち 神経細胞特異的に発現する GPI アンカー型分子 X が、単量体 α S と比べ線維化 α S により強く結合することが確認された。現在、分子 X の α S 取り込み・伝播への影響について、培養細胞および嗅球への α S 接種マウスを用いた *in vivo* モデルにて観察を継続している。

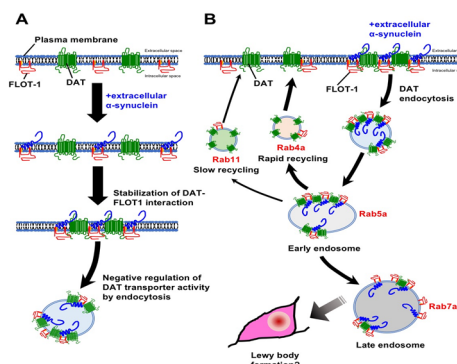
<研究の意義・展望>

複数の培養細胞、げっ歯類モデルにおいて α S 伝播現象が再現されているが、神経-神経、神経-グリア細胞間における α S 伝播の分子機構に関しては未だ不明な点が多い。一方、申請者らを含めたグループの先行研究により、線維化 α S 取り込みは受容体を介したエンドサイトーシスに依存している可能性が指摘されている (Hasegawa T., *Tohoku J Exp Med* 2017)。本研究は、神経・グリア細胞における α S エンドサイトーシスのメカニズムを分子レベルで解明すると共に、これらの表面に発現するに α S 受容体候補タンパクを網羅的に探索し、同受容体を標的とした新たな α S 伝播阻害薬の開発を目的としている。本研究プロセスは当該研究分野において試みられたことのない独創的な手法であり、既存の方法では検出し得なかった線維化 α S 受容体タンパクが検出可能となり、これを標的とした疾患修飾療法の確立の道が開けることが期待される。

<主な研究発表>

1. Kobayashi J, Hasegawa T, et al., Extracellular α -synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis. *FASEB J* 2019 [Epub ahead of print]
2. Carballo-Carbajal I, Laguna A, ..., Hasegawa T, et al., Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis. *Nat Commun* 10, 2019: 973.
3. Yoshida S, Hasegawa T, et al., Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum Mol Genet* 27, 2018: 823-836.
4. Hasegawa T, Yoshida S, et al., DnaJ/Hsp40 family and Parkinson's disease. *Front Neurosci* 11, 2018: 743.

<参考図>



研究課題名：ALS 病因タンパク質 FUS の細胞間伝播及び神経細胞障害性発揮メカニズムの解明

研究期間：2017年4月1日 - 2019年3月31日

研究課題番号：17H05687

研究代表者名：橋本唯史

連携研究者名：

<研究の目的>

近年神経変性疾患の病因タンパク質が神経細胞間を伝播する現象が報告され、封入体形成、さらに神経変性との関連が注目されている。FUS は家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病因遺伝子として同定され、孤発例を含む ALS や前頭側頭葉変性症などの神経変性疾患において神経細胞内封入体を形成する。そこで本研究では FUS の神経細胞間伝播機構を解明し、さらにその神経変性機序の解明を目指して研究を遂行した。

<研究の成果>

① FUS は LC 領域を介した自己重合により神経毒性を発揮する

FUS の神経毒性を評価するため、ヒト FUS を視神経細胞に過剰発現することにより、進行性の複眼変性を呈するトランスジェニックショウジョウバエ (FUS tg fly) を用いて検討を行った。FUS アミノ末端側 low-complexity (LC) 領域の Tyr 残基を全て Ser 残基に変異 (A11S) させて自己重合能を欠いた FUS tg fly を作出したところ、複眼変性が消失することが分かった。また HEK293 細胞において A11S 変異型 FUS は細胞質 inclusion を形成することが出来なかった。これらの結果から、LC 領域を介した FUS の自己重合が FUS の神経毒性に必要であることが明らかとなった (Matsumoto T, *Hum Mol Genet*, 2018)。

② CK1 δ/ϵ によるリン酸化は FUS の神経毒性を減弱させる

FUS の RIPA 可溶性を制御する因子を HEK293 細胞において探索したところ、CK1 δ/ϵ の発現により、FUS の RIPA 可溶性が増加することが分かった。さらに FUS tg fly を用いてヒト CK1 δ/ϵ を共発現させたところ、複眼変性が減弱することが分かり、FUS の RIPA 可溶性がその毒性に関与する可能性を見出した。

③ 新規 FUS 神経細胞間伝播モデルの作出

FUS が神経細胞間を伝播するか検討するため、アデノ随伴ウイルス serotype 9 を使い、synapsinI プロモーターによって dTomato-P2A-FUS fusion を発現する AAV9-FUS を作出した。この実験系では、AAV9-FUS 感染細胞では dTomato と FUS を発現するが、伝播細胞では FUS のみを発現する。P0 マウス側頭静脈より AAV9-FUS を感染させ、1 ヶ月後免疫組織化学的に検討したところ、大脳や海馬神経細胞の細胞質に FUS 陽性 dTomato 陰性の所見が観察された。この結果は FUS が神経細胞間を伝播しうることを示唆する。

④ アルギニンの低メチル化は FUS の細胞間伝播を亢進する

前頭側頭葉変性症患者脳において、低メチル化した FUS が封入体に存在することが報告された。また AAV9-FUS 発現マウスにおいて、伝播元及び伝播先 FUS が低メチル化していることが確かめられた。そこで脱メチル化を誘導する AdOx を用いて検討したところ、HEK293 細胞において AdOx は FUS の細胞間伝播を促進することを見出した。この結果は FUS のアルギニンメチル化が細胞間伝播を制御している可能性を示唆するものである。

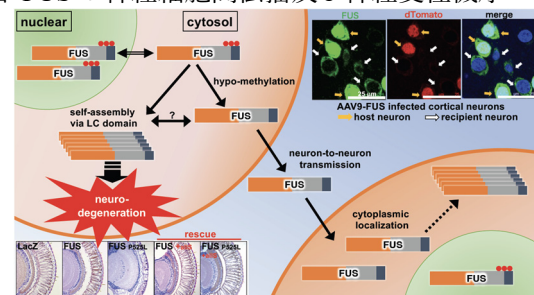
<研究の意義・展望>

本研究において ALS の病因タンパク質 FUS が神経細胞間を伝播することを見出し、その制御機序としてアルギニンのメチル化が関与することを明らかにした。今後さらに詳細に FUS の伝播機序を解明し、FUS の伝播が神経毒性に与える影響について解明することにより、FUS-opathy の根本治療薬開発に繋げたい。

<主な研究発表>

1. Park S, *et al*: Calcium-responsive transactivator (CREST) toxicity is rescued by loss of PBPI/ATXN2 function in a novel yeast proteinopathy model and in transgenic flies. *PLoS Gen* 15(8), e1008308, 2019
2. Eto M, *et al*: Characterization of the unique *in vitro* effects of unsaturated fatty acids on the formation of amyloid β fibrils. *PLoS ONE*, 14(7), e0219465, 2019
3. Bannai T, *et al*: Chronic cerebral hypoperfusion shifts the equilibrium of amyloid β oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight. *Sci Rep*, 9(1): 2827, 2019
4. Wakabayashi T, *et al*: Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 14(1), 15, 2019
5. Matsumoto T, *et al*: Self-assembly of FUS through its low-complexity domain contributes to neurodegeneration. *HMG*, 27: 1353-1365, 2018

図 FUS の神経細胞間伝播及び神経変性機序



研究課題名：3D免疫染色によるタンパク質の老化基盤の解析

研究期間：2017-04-01 - 2019-03-31

研究課題番号：17H05688

研究代表者名：田井中一貴

連携研究者名：

<研究の目的>

これまで、ヒト脳生検・部検サンプルを用いた神経病理学的な解析は、薄切した病理組織に対して免疫組織化学的染色などによる2D染色画像の観察に基づいて行われている。もし、同程度の解像度で病理組織の3D免疫染色画像を取得できるようになれば、病理変化を包括的かつ立体的に捉えられることによる新たな病変形成メカニズムの解明が期待できる。特に、老化における神経変性疾患において、病変マーカーとなるタウ、 α シヌクレイン、TDP-43、プリオン、並びにそれらに関連するタンパク質分子の立体的な局在を包括的に観察することにより、タンパク質老化基盤の分子機構を解明する手掛かりが得られる。本研究では、免疫染色技術に適用可能なヒト脳生検・部検サンプル透明化プロトコルを開発すると共に、組織を均一に染色可能な3D免疫染色プロトコルを確立する。神経変性疾患の病変マーカーを免疫染色することで、マルチカラー3Dイメージングによる神経変性疾患の3D組織診を実現し、タンパク質の老化基盤の解明に貢献する。

<研究の成果および今後の展望>

水溶性化合物を用いた組織透明化の化学的原理の体系化に向けて、求められる透明化パラメータ(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た合理的手法を開発した。それぞれのパラメータに対して約1,600種類の水溶性化合物の「包括的なケミカルプロファイリング」を実施した結果、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^{1,2}。本手法を用いて、マウス脳に転移した癌細胞および平滑筋アクチンのホールマウント免疫染色に成功した³。脳内タンパク質の老化基盤を解析するためには、領域ごとに凝集タンパク質の蓄積を定量的かつ包括的に解析することが望まれ、3D画像に基づくマウス脳アトラスの作製が必須となる。既存の解剖学的座標にマウス脳の全細胞を割り当てたマウス脳アトラスを作製するために、マウス脳膨潤技術・高解像度観察用シート照明型蛍光顕微鏡・高精度細胞検出アルゴリズムを開発した⁴。更に、ヒト脳剖検サンプルの3D蛍光イメージングを実施するためには、透明化後の褐色状の呈色、およびリポフスチンに代表される強度な自家蛍光などに代表される光学的な障壁が大きな課題となっている。従来透明化プロトコルに加えて、褐変および自家蛍光を効率よく抑制する化学処理を探索することで、488, 532, 594, 632 nm励起によるマルチカラーイメージングお

よび組織由来の自家蛍光を10分の1に軽減させることに成功した。新規プロトコル処理後の組織は、グリア細胞や髄鞘、血管、軸索に加えて、老人斑やリン酸化タウ、リン酸化シヌクレインといった病変マーカーの抗原性が高度に維持されていることを確認した。以上により、ヒト脳剖検サンプルの3D免疫染色に向けた技術基盤が確立された。本手法により病変マーカーの立体的分布の定量的な解析が期待される。

3D immunohistochemistry and chemical labelling

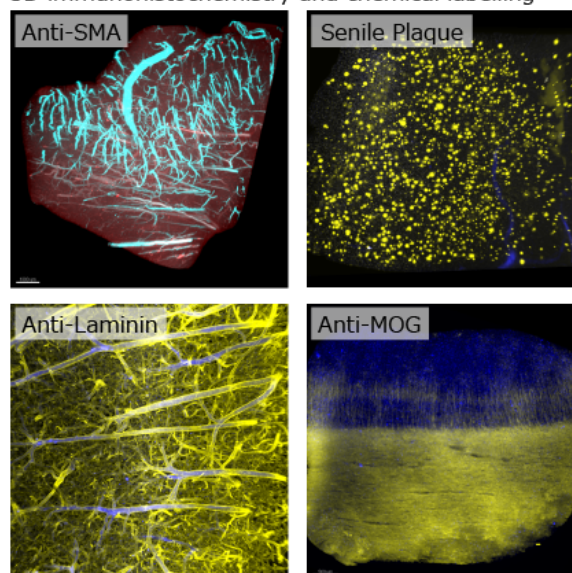


図. ヒト脳組織3D免疫染色イメージ

<主な研究発表>

1. Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR.; *Cell Rep.* 2018, 24(8):2196-2210.e9.
2. Inoue M, Saito R, Kakita A, Tainaka K.; *Bioorg Med Chem Lett.* 2019, 29(15):1886-1890.
3. Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Morishita Y, Ehata S, Tainaka K, Miyazono K, Ueda HR.; *Cell Rep.* 2017, 20(1):236-250.
4. Murakami TC, Mano T, Saikawa S, Horiguchi SA, Shigeta D, Baba K, Sekiya H, Shimizu Y, Tanaka KF, Kiyonari H, Iino M, Mochizuki H, Tainaka K, Ueda HR.; *Nat Neurosci.* 2018 Apr;21(4):625-637.

研究課題名：細胞間伝播を導くタウの細胞外量調節機構の解明

研究期間：平成29年度～平成30年度

研究課題番号：17H05689

研究代表者名：山田 薫

連携研究者名：松本 弦

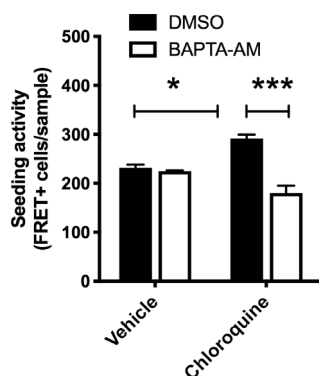
<研究の目的>

本研究では、タウの細胞間伝播において、細胞内在化し核となってタウ凝集を促進する活性を seeding 活性と定義し、これを指標とすることで伝播を担う seed タウの細胞外分泌機構を明らかにすることを目標とした。

<研究の成果>

研究代表者は凝集体形成依存的に FRET を生じるタウ biosensor 細胞を伝播におけるアクセプター細胞、タウの線維を導入した、P301S 変異型全長タウを一過性に発現する HEK293 細胞を伝播におけるドナー細胞とする実験系において、培養上清中の seeding 活性とドナー細胞におけるタウの凝集状態についてさらに詳細に検討を加えるため、長崎大学・松本弦講師によって作成された、恒常的にタウ凝集体を有する細胞を用いた実験を行った。P301L 変異型 2N4R タウと GFP-RD を発現し、タウ凝集体を有さない 4C1a に加えて、4C1a にタウの線維を導入し凝集体形成後モノクローン化された二種類の細胞株 F1BE4a, D1CG8 を実験に用いた。生化学的 sarkosyl 不溶性タウを蓄積する F1BE4a, D1CG8 の培養上清に seeding 活性が検出された一方で、凝集体を有さない 4C1a の培養上清には seeding 活性が検出されなかった。また培養上清中を 2N4R タウのみ認識する HJ8.5 抗体で免疫沈降を行うと、F1BE4a, D1CG8 では GFP-RD が共沈したことから、何らかのタウ多量体が、これら細胞の培養上清に存在し、seeding 活性を発揮している可能性が考えられた。

次に seed 型タウの分泌機構を明らかにするにあたり、unconventional secretion pathway として知られる、Type I: 細胞膜貫通型、Type II: Secretory autophagy の関与について検討した。近年 Type I: 細胞膜貫通型分泌には HSPG が関与し、HSPG の硫酸化阻害剤 sodium chlorate によって阻害されることが報告されている。しかし sodium chlorate の投与により、培地中への seed 分泌はむしろ亢進することが明らかになった (Fig 1)。次に Type II: secretory autophagy の関与を調べるために autophagy 促進剤、阻害剤をドナー細胞へ添加する実験を行った。その結果 autophagy 促進剤は培地中の seed タウ



量を減少、autophagy 阻害剤は培地中の seed タウ量を増加させ、secretory autophagy の関与と反する結果となった。一方で autophagy 阻害剤の一つである chloroquine によって上昇した seed タウの分泌は BAPTA-AM で阻害されたことから、chloroquine が Ca²⁺依存的な何らかの分泌機構を亢進させている可能性が浮上した (図)。

<研究の意義・展望>

今回の薬理的検討から seed タウ分泌における Type I 及び Type II unconventional secretion の関与を示す所見は得られず、これらの経路とは異なる分泌経路の存在が考えられた。Chloroquine は lysosome exocytosis の促進剤としても知られており、chloroquine が lysosomal exocytosis を亢進することで seed タウの分泌を亢進させたのかについて今後検討していく予定である。

<主な研究発表>

1) Kaoru Yamada*. In Vivo Microdialysis Method to Collect Large Extracellular Proteins from Brain Interstitial Fluid with High-molecular Weight Cut-off Probes. *J Vis Exp*. 2018 Sep 26;(139)

2) Kaoru Yamada*, Takeshi Iwatsubo*. Extracellular a-synuclein levels are regulated by neuronal activity. *Mol Neurodegener* 2018, Feb 22; 13:9

3) Yang Shi, Kaoru Yamada, Shane Antony Liddelow, Scott T. Smith, Lingzhi Zhao, Wenjie Luo, Richard M. Tsai, Salvatore Spina, Lea T. Grinberg, Julio C. Rojas, Gilbert Gallardo, Kairuo Wang, Joseph Roh, Grace Robinson, Mary Beth Finn, Hong Jiang, Patrick M. Sullivan, Caroline Baufeld, Michael W. Wood, Courtney Sutphen, Lena McCue, Chengjie Xiong, Jorge L. Del-Aguila, John C. Morris, Carlos Cruchaga, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Anne M. Fagan, Bruce L. Miller, Adam L. Boxer, William W. Seeley, Oleg Butovsky, Ben A. Barres, Steven M. Paul & David M. Holtzman*. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature* 2017, 549(7673):523-527

4) Kaoru Yamada*. Extracellular Tau and Its Potential Role in the Propagation of Tau Pathology. *Frontiers in Neuroscience* 2017 Nov 29;11:667.

研究課題名：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

研究期間：2017-04-01 - 2019-03-31

研究課題番号：17H05690

研究代表者名：森下 英晃

連携研究者名：なし

<研究の目的>

オートファジーは細胞内の代表的な分解系であり、異常なタンパク質やオルガネラを分解することで細胞内の恒常性を維持している。この作用は神経細胞で特に重要であり、申請者の所属する研究室では最近、ヒトオートファジー関連遺伝子への変異が認知症やパーキンソン様症状を引き起こすことを報告した[Saito et al., Nature Genet., 2013]。SENDA は、小児期早期からの非進行性の知能・運動障害や、20歳台に急速に進行するパーキンソン様症状と認知症を特徴とする疾患である。WDR45 はリン脂質 PI3P と結合することが示唆されているが、オートファジーにおける機能は不明である。一方で、オートファジーが脳内のどこでいつ活性化しているのかや、オートファジーの破綻がなぜ神経変性を引き起こすのかについても十分に解明されていない。そこで本研究では、まず老化過程などでのオートファジーの活性化状態を解析するツールを開発するとともに、オートファジー関連因子に変異をもつヒト脳神経変性疾患のモデルゼブラフィッシュを解析し、脳神経変性の発症機構を解明することを目的とした。

<研究の成果>

1. 脳内でのオートファジー活性の解析

生体内でのオートファジー活性は、従来の測定方法では定量が非常に困難であった。そこで、申請者が最近開発した新規オプローブ (GFP-LC3-RFP- LC3 ΔG プローブ：GFP-LC3 はオートファジーの基質、RFP- LC3 ΔG は内部標準として働く) を発現させたゼブラフィッシュを作製し、野生型および各種オートファジー関連因子欠損ゼブラフィッシュの脳の各部位でオートファジー活性が異なることを確認した。

2. ヒト脳神経変性疾患の原因となるオートファジー関連遺伝子欠損マウスの表現型解析

WDR45 およびこれと相溶性の高い WDR45B は酵母 ATG18 のホモログであるが、これらのオートファジー経路における重要性や生理機能は不明であった。そこでゼブラフィッシュを用いて WDR45 および WDR45B の細胞内局在や機能を解析した。その結果、両因子とも神経細胞特異的にオートファゴソーム前駆体へ局在化すること、単独欠損ではオートファジー活性の軽度低下を神経細胞においてのみ認める一方で、両因子を同時欠損させると神経細胞においてより重度のオートファジー活性低下を認め 6 か月以内に致死となることを見出した。以上の結果から、WDR45 および WDR45B は神経細胞特異的なオートファジー因子

であると考えられた (図)。また新潟大学・柿田明美博士との共同研究にて SENDA 症例の剖検例を解析し、脳神経系組織においてオートファジー異常を認めることを見出した (論文準備中)。

<研究の意義・展望>

近年、オートファジーの異常と脳神経変性疾患の関係性が強く示唆されている。例えば、アルツハイマー病やパーキンソン病などのヒト脳神経変性疾患の一部では、オートファジーの異常が報告されている [Rebecca et al., J Clin Invest., 2015]。さらに老化脳でもオートファジー活性が低下することが示唆されている。したがって、オートファジーが恒常的に低下したモデル動物を用いて神経変性のメカニズムを解明した本研究の成果および今後のさらに詳細な解析は、脳神経変性疾患や老化に伴う神経変性の発症機構の理解に貢献すると考えられる。

<主な研究発表>

Morishita H*, Mizushima N* (*co-corresponding authors) Diverse Cellular Roles of Autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2019 Jul 5

Morita K, et al. Genome-wide CRISPR screen identifies TMEM41B as a gene required for autophagosome formation. *J Cell Biol*, 2018, 217(11):3817-3828

Fujimoto C, et al. Autophagy is essential for hearing in mice. *Cell Death Dis*. 2017 8(5):e2780.

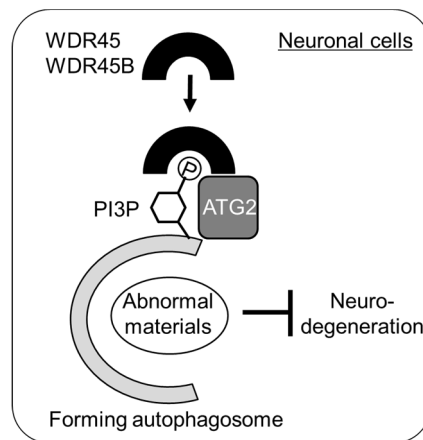


図. 神経細胞におけるオートファジー関連因子 WDR45, WDR45B の機能に関するモデル。これらの因子は神経系特異的にオートファジーに関与する因子であることが示唆された。

研究課題名：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

研究期間：2017. 4. 1～2019. 3. 31

研究課題番号：17925674

研究代表者名：松井 秀彰

連携研究者名：

<研究の目的>

パーキンソン病はその発症に老化が強く関連している。私達はこれまで科研費挑戦的萌芽研究やその他の財団からの御支援により、“寿命最短・最速老化”脊椎動物＝アフリカメダカが遺伝子操作や薬物負荷なしに加齢のみでヒトパーキンソン病に類似した病態を呈することを明らかにしてきた。

本研究計画ではパーキンソン病の病態を特に加齢・老化との関連で理解するために、アフリカメダカ、代表的なモデル動物であるマウス、そしてヒト試料等を縦断的に解析し、以下にあげる3つの疑問に挑戦する。

- I. なぜ病変はヒトで、そしてアフリカメダカで腸管神経から発症するのか？
- II. いかにしてパーキンソン病変の進展を食い止めればよいのか？
- III. 最終的にパーキンソン病において細胞死をおこすメカニズムは何か？

これらのポイントにおける病態をそれぞれ明らかにし、発症、進行、細胞死、それら各ステップにおける介入⇒治療薬開発への戦略を確立する。そしてパーキンソン病と老化との強い関連を詳らかにすること、ならびに老化モデルアフリカメダカを他の現象や疾患にも適用することで本領域の推進に貢献する。

<研究の成果>

加齢は臨症的にパーキンソン病の発症に最も重要な因子である。しかしこれまでその加齢をパーキンソン病研究に加味することは難しかった。私達はモザンビークにある乾季には水のなくなる沼に棲息するアフリカメダカ (*Nothobranchius furzeri*) が脊椎動物で最も(あるいは2番目に)短命でありなおかつ超速で様々な老化徴候をきたすことに注目した。このアフリカメダカは加齢とともに、そして加齢のみでドパミン神経やノルアドレナリン神経の変性をきたす。パーキンソン病脳に蓄積するα シヌクレインをアフリカメダカにおいてKOすると、この加齢依存性の神経変性はほぼ完全に消失する (Matsui et al., *Cell Rep* 2019)。

そのアフリカメダカのパーキンソン病を観察することで、更に

1. 腸内細菌とパーキンソン病態の関係
2. α シヌクレインの新規翻訳後修飾の病態への

関与

3. ミトコンドリア DNA を主役とした神経毒性のメカニズム等を明らかにしつつあり、引き続き研究を推進し報告していく。

<研究の意義・展望>

様々なモデルを利用することにより、パーキンソン病の新しい病態が明らかになりつつある。パーキンソン病態の様々な段階で介入できるポイントを探ることにより、難病とされるパーキンソン病の病態に即した治療薬の開発に結びつけていく。

<主な研究発表>

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*. 2019 Feb 12;26(7):1727-1733.

2: Matsui H, Takahashi R. Parkinson's disease pathogenesis from the viewpoint of small fish models. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Jan;125(1):25-33.

3: Matsui H, Sugie A. An optimized method for counting dopaminergic neurons in zebrafish. *PLoS One*. 2017 Sep 7;12(9):e0184363.

4: Matsui H, Matsui N. Cerebrospinal fluid injection into adult zebrafish for disease research. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Dec;124(12):1627-1633.

図

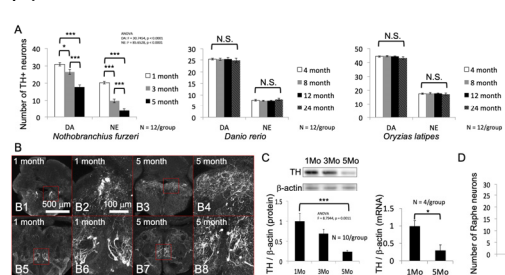


Figure 1. Degeneration of TH+ Neurons in *Nothobranchius furzeri* (A) In *N. furzeri*, the number of dopaminergic neurons in the posterior tuberculum (DC2 and DC4) and of noradrenergic neurons in the locus ceruleus significantly decreased at 3 months. These neurons further decreased at 5 months (ANOVA: dopaminergic [DA]: $F = 30.7454$, $p < 0.0001$; noradrenergic [NE]: $F = 85.6528$, $p < 0.0001$). A degeneration of the dopaminergic or noradrenergic neurons is not observed even at 24 months in zebrafish (*Danio rerio*) or medaka (*Oryzias latipes*). $n = 12$ fish per group. The bar represents SE. (B) (B1) and (B3) are the representative images of the noradrenergic neurons in the locus ceruleus of *N. furzeri* at 1 and 5 months, respectively. (B2) and (B4) are the magnified images of the red square regions shown in (B1) and (B3), respectively. (B5–B8) (B5) and (B7) are the representative images of the dopaminergic neurons in the posterior tuberculum at 1 and 5 months, respectively. (B6) and (B8) are the magnified images of the red square regions shown in (B5) and (B7), respectively. Each image is a representative optical section of a thick vibratome specimen. (C) Quantification of TH in the brain of *N. furzeri* at 1, 3, and 5 months (ANOVA: $F = 8.7944$, $p = 0.0011$). $n = 10$ fish per group. The bar represents SE. Quantification of th mRNA in the brain of *N. furzeri* at 1 and 5 months. $n = 4$ fish per group. The bars represent SE. (D) Serotonin-positive neurons in the median raphe. $n = 12$ fish per group. The bar represents SE.

研究課題名：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

研究期間：2017-04-01～2019-03-31

研究課題番号：17H05697

研究代表者名：田中洋光

連携研究者名：

<研究の目的>

アルツハイマー病の初期に起こる記憶・学習障害の病態解明を目指して、可溶性アミロイドベータ重合体 ($A\beta$ オリゴマー) による海馬の長期増強現象 (LTP: long-term potentiation) への毒性作用を明らかにする。具体的には、全反射顕微鏡を用いて $A\beta$ オリゴマーが、どこの AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) に作用して、いつ LTP 発現を障害させるのかという一連の過程を明らかにする。

<研究の成果>

平成 29 年度では、全反射顕微鏡を用いたライブイメージング法により、LTP 発現時に $A\beta$ オリゴマーが AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) のエキソサイトーシスに及ぼす異常作用を調べた。具体的には、初代培養したラットの海馬神経細胞に、主に 4mer を含む $A\beta$ オリゴマーを投与した。その後、細胞膜表面発現時にのみ緑色蛍光を発する SEP (super-ecliptic pHluorin) で標識した AMPA 受容体サブユニットの GluA1 または GluA2 を遺伝子発現させ、LTP を誘導する電場刺激を加えた。そして、各サブユニットのエキソサイトーシスをイメージングした。解析の結果、刺激直後にシナプス後膜またはシナプス外において GluA1 のエキソサイトーシス頻度が抑制され、GluA2 や一部の GluA1/GluA2 ヘテロマーのエキソサイトーシス頻度は抑制されないことを明らかにした。

平成 30 年度では、定常状態におけるエキソサイトーシス頻度も調べた。その結果、 $A\beta$ オリゴマーによってシナプス外における GluA1 のエキソサイトーシスは定常状態においても有意に減少していることを明らかにした。また、 $A\beta$ オリゴマー自体を可視化して単一シナプスごとに LTP が発現するか否かを解析した。その結果、 $A\beta$ オリゴマーが強く局在するシナプスでは、投与後 6 時間程度で LTP の発現は抑制されやすくなることを明らかにした。

<研究の意義・展望>

以上の研究成果をまとめると、LTP 発現時においてシナプス後膜では GluA1 ホモマーのエキソサイトーシスが、シナプス外では GluA1/GluA2 ヘテロマーのエキソサイトーシスが、 $A\beta$ オリゴマーによって阻害されると示唆された。これにより、

LTP 発現の抑制メカニズムの一端がより詳細に明らかとなり、アルツハイマー病の早期病態解明が進んだ。

この期間に、シナプス前終末様構造をガラス面直上に形成させる新手法を開発した。また、海馬の長期抑圧現象における AMPA 受容体の動態変化も明らかにした。今後、これらの技術を用いて $A\beta$ オリゴマーによる LTP 以外のシナプス可塑性への影響や、シナプス前細胞への毒性作用も明らかにできると期待される。

<主な研究発表>

①招待講演 田中洋光

「人工シナプス後膜の形成法開発と神経変性疾患研究への応用」第 6 回東北大学神経内科リサーチセミナー、仙台、2017 年 5 月

②招待講演 田中洋光

「シナプスにおける受容体動態の可視化法構築とその応用展開」大阪市立大学セミナー、大阪、2017 年 5 月

③論文 Junichiro Funahashi, Hiromitsu Tanaka, Tomoo Hirano

“Visualization of synchronous or asynchronous release of single synaptic vesicle in active-zone-like membrane formed on neuroligin-coated glass surface”, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, Article 140, 2018

④論文 Shumpei Fujii, Hiromitsu Tanaka, Tomoo Hirano

“Suppression of AMPA receptor exocytosis contributes to hippocampal LTD”, *The Journal of Neuroscience*, 38, 5523-5537, 2018

⑤著書 田中洋光

「全反射顕微鏡を用いたシナプス関連分子の動態イメージング法の確立」*Medical Science Digest*, 45, 430-433, 2019

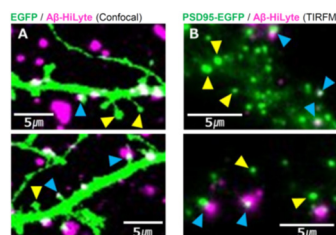


Fig. An example of distribution of $A\beta$ oligomers labeled with HiLyte and EGFP (A) or PSD95 (B) in dendrites.

研究課題名：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

研究期間：2017-2018

研究課題番号：17H05698

研究代表者名：高橋 良輔

連携研究者名：長谷川 成人、長谷川 隆文

<研究の目的>

① パーキンソン病 (PD) の Lewy 小体病理の進展における Braak 仮説によると、最初期レビー病理は消化管神経叢から脳幹に伝播し、その後上行するとされる。大腸菌から精製した遺伝子組み換え α-synuclein (α-syn) は内因性 α-syn の凝集体形成を促す他、in vivo 投与では神経ネットワークを介した凝集体病理の進展を確認できる。申請者は東京都医学総合研究所長谷川成人先生の協力のもと遺伝子組み換え α-syn フィブリルを作成し、マウス脳への投与により観察される病態の進展様式や神経細胞死・運動機能に与える影響を観察し、PD の病態解明に取り組んだ。

② 一方で α-syn 陽性凝集体がオリゴデンドロサイト (OLG) に出現することが発症原因と考えられる多系統萎縮症 (MSA) については、以前より α-syn がどの細胞に由来するかということが大きな謎であった。申請者は野生型の OLG 系細胞が産生する内因性 α-syn が OLG 内の凝集体形成に寄与する可能性について in vitro, in vivo にて検証した。

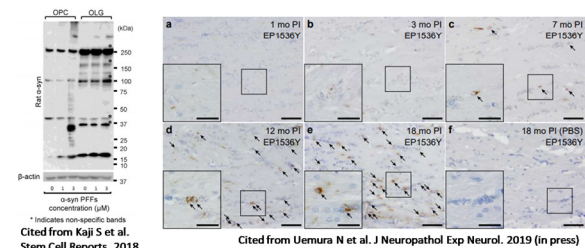
<研究の成果>

① まず申請者らはマウス胃壁に α-syn フィブリルを接種することで、脳幹に α-syn 凝集病変が形成されることを示した。一側迷走神経を切断することで切断側の凝集病変は消失したため、迷走神経を介して凝集体が伝播したことが示された。一方、数カ月で形成された α-syn 凝集病変は 8, 12 か月後には消退の一途を辿ったことから、この伝播は一過性であり、実験的には Braak 仮説による最初期レビー病理の脳幹からの上向・伝播は示すことができなかった。このことから、迷走神経背側核からのさらなる病変進展には遺伝要因や環境要因が必要であることが推察された。

(1). また、α-Syn BAC(A53T) Tg マウスの線条体に α-Syn フィブリルを接種すると、1 カ月で中脳黒質のドパミン神経細胞に α-syn 凝集病変が形成され、2 か月後には約 40% の黒質神経細胞死を認めた。本モデルは、急速な α-syn 凝集体形成とドパミン神経細胞死をきたす新規のモデルとして前臨床モデルとしての有用性が極めて高いと考えられた (Okuda S et al. in prep)。

② 続いて申請者らは α-syn フィブリルを野生型初代培養オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) に投与し、分化誘導することで in vitro で OLG の α-syn 陽性凝集体を再現することに成功した (2)。OLG 系細胞実験の実施にあたっては東北大学神経内科長谷川隆文先生より具体的助言を得た。同実験によって OLG 系細胞の産生する内因性

α-syn が多量体形成・蓄積することが OLG 内の凝集体形成に寄与する可能性が示唆された (図左)。In vivo 解析では α-syn フィブリルを野生型マウス線条体に投与すると投与後数か月間ではリン酸化 α-syn 凝集体は神経細胞で観察される一方で、投与後 7 か月以降には OLG に観察されることも明らかとなった (3) (図右)。



<研究の意義・展望>

以上の研究から α-syn フィブリルの接種は神経細胞内における凝集体形成を通じて、Lewy 小体病理の腸管迷走神経および基底核からの連続的な病態の進展と神経変性を部分的に再現した。これらは PD の Lewy 小体病理の進展と神経変性の機序を理解するうえで重要な知見をもたらした。

また MSA における α-syn 凝集体が OLG 系細胞の産生する内因性 α-syn に由来する可能性は、今後の凝集体形成阻害戦略を構築するうえで極めて重要な発見であると考えられた。

<主な研究発表>

- 1) Uemura N, Yagi H, Uemura MT, Hatanaka Y, Yamakado H, Takahashi R. Inoculation of alpha-synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve. *Molecular neurodegeneration*. 2018;13(1):21. 1.
- 2) Kaji S, Maki T, Kinoshita H, Uemura N, Ayaki T, Kawamoto Y, et al. Pathological Endogenous alpha-Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy. *Stem cell reports*. 2018;10(2):356-65.
- 3) Uemura N, Uemura MT, Lo A, Bassil F, Zhang B, C. LK, et al. Slow progressive accumulation of oligodendroglial alpha-synuclein (α-Syn) pathology in synthetic α-Syn fibril-induced mouse models of synucleinopathy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2019;in press.

研究課題名：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

研究期間：平成 29 年度～平成 30 年度

研究課題番号：17H05699

研究代表者名：永井 義隆

連携研究者名：石川 欽也

<研究の目的>

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ポリグルタミン病など多くの神経変性疾患がミスフォールドタンパク質の凝集・蓄積・脳内伝播を原因とするプロテオパチーに属すると考えられている一方で、原因遺伝子ノンコーディング領域内のリピート配列の異常伸長を原因とする神経変性疾患の一群が知られており、これらはノンコーディングリピート病と総称されている。ノンコーディングリピート病には、いくつかタイプの脊髄小脳失調症 (SCA8:CTG リピート、SCA31:TGGAA、SCA36:GGCCTG)、C9orf72 連鎖性筋萎縮性側索硬化症 (ALS)/前頭側頭葉型認知症 (FTD) (C9-ALS/FTD:GGGGCC)、脆弱 X 関連振戦・失調症候群 (FXTAS:CGG) などが知られており、いずれも異常伸長リピート配列から転写された異常リピート RNA が RNA foci として神経細胞内で凝集・蓄積する。さらに近年、これらの異常リピート RNA は開始コドン ATG を欠くにもかかわらず、リピート関連 ATG 非依存性 (RAN) 翻訳と呼ばれる全く新しい翻訳メカニズムにより異常リピートペプチドが産生されることが明らかになった。本研究では、このような異常 RNA に起因するノンコーディングリピート病と異常タンパク質に起因するプロテオパチーとの関連性を明らかにする目的で研究を行った。

<研究の成果>

私たちはノンコーディングリピート病の一つ C9-ALS/FTD を対象とし、簡便で効率的な遺伝学解析に優れているショウジョウバエを用いて、異常伸長 GGGGCC リピート RNA を発現するショウジョウバエモデルを作製し、その病態解析を行った。その結果、異常伸長 (GGGGCC) 50, 89 リピート RNA の発現により、C9-ALS/FTD 患者と同様に RNA foci の形成、RAN 翻訳によるジペプチドリピート (DPR) の産生を認め、複眼変性、寿命短縮、運動障害などの表現型を呈することを明らかにした。正常鎖長 (GGGGCC) 9 リピート RNA の発現では、明らかな表現型は認めなかった。続いて GGGGCC リピート RNA に結合する RBP1 の共発現により、RNA foci 形成、RAN 翻訳が阻害され、複眼変性、運動障害などの表現型が抑制されることを見出した。RNA 結合活性を欠く変異型 RBP1 の共発現では、表現型の抑制効果は認めなかった。

<研究の意義・展望>

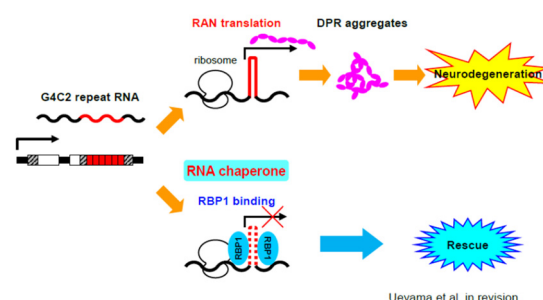
以上の結果から、私たちの C9-ALS/FTD モデルショウジョウバエは有用な動物モデルであると考えられ、C9-ALS/FTD 病態における RAN 翻訳の

重要性が明らかになった。さらに、私たちの SCA31 モデルでの研究結果と同様に、異常 RNA に対して RNA 結合タンパク質が RNA シャペロンとして働き、神経変性を抑制することが示唆された。

<主な研究発表>

1. Minakawa E.N., Miyazaki K., Maruo K., Yagihara H., Fujita H., Wada K., *Nagai Y. Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice. *Neurosci. Lett.* 653: 362-369 (2017)
2. Lo Piccolo L., Jantrapirom S., Nagai Y., Yamaguchi M. FUS toxicity is rescued by the modulation of lncRNA hsrw expression in *Drosophila melanogaster*. *Sci. Rep.* 7(1): 15660 (2017)
3. Yoshida S., Hasegawa T., Suzuki M., Sugeno N., Kobayashi J., Ueyama M., Fukuda M., Ido-Fujibayashi A., Sekiguchi K., Ezura M., Kikuchi A., Baba T., Takeda A., Mochizuki H., Nagai Y., Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates α -synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum. Mol. Genet.* 27(5): 823-836 (2018)
4. Ueyama M., *Nagai Y. Repeat expansion disease models. *Adv Exp Med Biol.* "Drosophila Models for Human Diseases" (Yamaguchi M. Ed., Springer Publishers, Inc.) pp. 63-78 (2018)
5. Kakuda K., Ikenaka K., Araki K., So M., Aguirre C., Kajiyama Y., Konaka K., Noi K., Baba K., Tsuda H., Nagano S., Ohmichi T., Nagai Y., Tokuda T., El-Agnaf OMA, Ogi H., Goto Y., Mochizuki H. Ultrasonication-based amplification of α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid as an indicator of disease progression in Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 9(1): 6001 (2019)

Pathomechanisms of C9-ALS/FTD via RAN translation and therapeutic strategy using RNA chaperone



研究課題名：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

研究期間：H29-30年度

研究課題番号：17H05701

研究代表者名：坂口 末廣

連携研究者名：千田 淳司

<研究の目的>

プリオン病では、神経細胞に発現する正常型プリオン蛋白質（以下、正常プリオン）がプロテイナーゼ K (PK) 抵抗性の異常型プリオン蛋白質（以下、異常プリオン）に構造変換し、その結果異常プリオンが脳内に蓄積し、病気が進行する神経変性疾患である。プリオンが感染すると正常プリオンが異常プリオンに変換し、感染性プリオン病を引き起こすが、このようなプリオン病は全プリオン病の1%以下である。また、プリオン蛋白質遺伝子の変異により起こる遺伝性プリオン病は全プリオン病の10%程度である。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病はヒトプリオン病の大部分を占めるが、その原因は不明である。本研究では、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の原因解明を目指し、正常プリオンを異常プリオンに変換させるプリオン以外の病原体を同定する。

<研究の成果>

我々は、マウス神経芽細胞 N2a にインフルエンザウイルスを感染させると、正常プリオンが PK 抵抗性の異常プリオン様のプリオン蛋白質に変換することを見出した。また、この異常プリオン様のプリオン蛋白質が通常のプリオンと同様に感染性を有し、マウスに接種するとプリオン病を発症させることも見出した。しかし、インフルエンザウイルス感染により産生されたプリオンの病原性は、スクレーパープリオンである RML や 22L プリオンと異なっていた。これらの結果は、インフルエンザウイルスが感染すると、新たな病原性を有するプリオンが産生されることを示唆し、インフルエンザウイルス感染が原因不明の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の原因である可能性を示唆した。

また我々は、インフルエンザウイルスを感染させると、既にプリオンが感染した細胞ではインフラマソームの形成が促進され、インターロイキン 1 β が過剰に放出されることが見出した。またその結果、プリオン感染細胞はインフルエンザウイルス感染に抵抗性を示し、細胞死が抑制されることも見出した。これらの結果は、インフルエンザウイルス感染による正常プリオンから異常プリオンへの構造変化がウイルス感染に対する宿主の防御機能である可能性を示唆した。

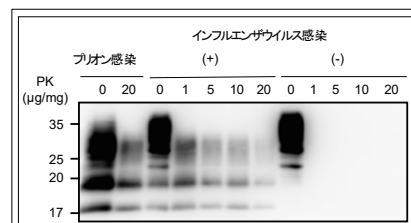
<研究の意義・展望>

我々は、本研究により、インフルエンザウイルスが感染すると正常プリオンが感染性を有する異常プリオンに変換し、これまでのプリオンと異なる病原性を獲得したプリオンが産生されるこ

とを明らかにした。これらの結果は、インフルエンザウイルス感染が孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の原因である可能性を示唆した意義ある成果となった。また我々は、正常プリオンから異常プリオンへの構造変化がウイルス感染に対する宿主の防御機能である可能性を示した。この結果は、プリオンがどうして産生される必要があったのかという生物学的意義を示唆する結果となり、意義ある研究成果となった。

<主な研究発表>

1. Chida J, Hara H, Yano M, Uchiyama K, Das NR, Takahashi E, Miyata H, Tomioka Y, Ito T, Kido H, Sakaguchi S: Prion Protein Protects Mice from Lethal Infection with Influenza A Viruses. *PLoS Pathog.* 14(5):e1007049, 2018.
2. Linsenmeier L, Mohammadi B, Wetzel S, Puig B, Jackson WS, Hartmann A, Uchiyama K, Sakaguchi S, Endres K, Tatzelt J, Saftig P, Glatzel M, Altmepfen HC: Structural and mechanistic aspects influencing the ADAM10-mediated shedding of the prion protein. *Mol. Neurodegener.* 13(1):18, 2018.
3. Sakaguchi S, Uchiyama K: Novel Amplification Mechanism of Prions through Disrupting Sortilin-Mediated Trafficking. *Prion* 11(6):398-404, 2017.
4. Hara H, Miyata H, Das NR, Chida J, Yoshimochi T, Uchiyama K, Watanabe H, Kondoh G, Yokoyama T, Sakaguchi S: Prion Protein Devoid of the Octapeptide Repeat Region Delays BSE Pathogenesis in Mice. *J. Virol.* 92(1). pii: e01368-17, 2017.
5. Uchiyama K, Tomita M, Yano M, Chida J, Hara H, Das NR, Nykjaer A, Sakaguchi S: Prions Amplify through Degradation of the VPS10P Sorting Receptor Sortilin. *PLoS Pathog.* 2017 Jun 30;13(6):e1006470, 2017.



インフルエンザウイルス感染によるプロテイナーゼK(PK)抵抗性の異常プリオンの産生。マウス神経芽細胞にインフルエンザウイルスを感染させると、プリオンを感染させた時と同様なPK抵抗性の異常プリオンが産生される。しかし、インフルエンザウイルスを感染させない細胞では、異常プリオンは産生されない。これらの結果は、インフルエンザウイルス感染により異常プリオンが産生されることを示している。

研究課題名：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

研究期間：平成29年度～平成30年度

研究課題番号：17H05703

研究代表者名：安藤 香奈絵

連携研究者名：なし

<研究の目的>

微小管結合タンパク質タウは、一群の神経変性疾患患脳で様々な修飾を受け構造変化を起こして蓄積しており、それが神経細胞死を引き起こすと考えられている。しかしタウのどのような変化がその蓄積と神経細胞死につながるのかは明らかではない。本研究では、タウの蓄積と毒性に関わる構造変化を同定することを目的とした。

<研究の成果>

タウに構造変化に関わる変異を導入してその蓄積と毒性を調べたところ、分子内・分子間ジスルフィド結合に関わる Cys291 と Cys322 の Ala 置換変異 (C291/322A) により、タウのタンパク質量が減少し、神経細胞死が抑えられることを見出した。マウス初代培養神経細胞でも、タウはこれらのシステインを介してジスルフィド結合を形成しており、C291/322A 変異によってタウタンパク量は減少した。Cys291/Cys322 はダイマー形成の促進によりタウ毒性に関わることが報告されている。しかし、本研究でみられた C291/322A による神経細胞死の抑制は、ダイマー形成よりむしろタウモノマーの安定性を減少させるという、新規な経路であることが示唆された。これらより、神経細胞内でタウのシステインを介したジスルフィド結合が増加することで、タウの量が増加し、細胞死が引き起こされることが示唆された。

<研究の意義・展望>

本研究で、タウの毒性につながる翻訳後修飾としてジスルフィド結合が明らかになった。タウのジスルフィド結合は酸化ストレスによって増加するため、本研究はタウのジスルフィド結合が酸化ストレスと神経変性疾患発症をつなぐメカニズムである可能性を示した。

またこの研究は、計画班高島明彦教授の発見から発展した共同研究である。その他にも、この領域でのディスカッションから、公募班員濱田耕造先生と小胞体カルシウム (Ca²⁺) シグナリングとタウの異常リン酸化に関する共同研究が開始された。

<主な研究発表>

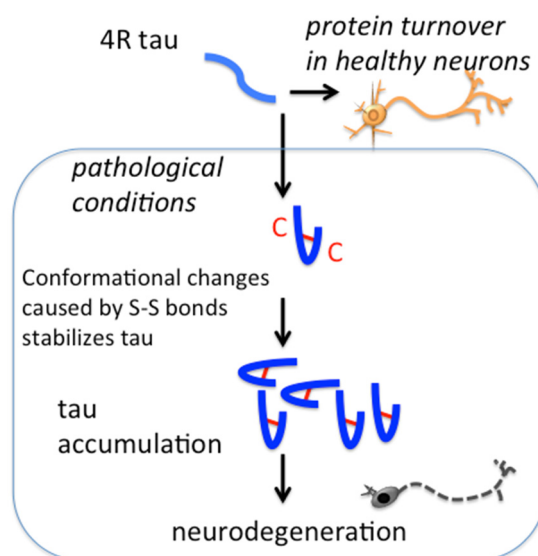
Chiku T., Hayashishita M., Saito T., Oka M., Shinno K., Ohtake Y., Shimizu S., Asada A., Hisanaga SI., Iijima KM, Ando, K*. S6K/p70S6K1 protects against

tau-mediated neurodegeneration by decreasing the level of tau phosphorylated at Ser262 in a *Drosophila* model of tauopathy. *Neurobiology of Aging*, 3(71):255-264, 2018

Takahashi M, Kobayashi Y, Ando K, Saito Y, Hisanaga SI. Cyclin-dependent kinase 5 promotes proteasomal degradation of the 5-HT1A receptor via phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Mar 12;510(3):370-375. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.093. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30712943

Sharma G, Huo A, Kimura T, Shiozawa S, Kobayashi R, Sahara N, Ishibashi M, Ishigaki S, Saito T, Ando K, Murayama S, Hasegawa M, Sobue G, Okano H, Hisanaga SI. Tau isoform expression and phosphorylation in marmoset brains. *J Biol Chem*. 2019 Jun 5. pii: jbc.RA119.008415. doi: 10.1074/jbc.RA119.008415. [Epub ahead of print]

Saito T, Oba T, Shimizu S, Asada A, Iijima KM, Ando K*. Cdk5 increases MARK4 activity and augments pathological tau accumulation and toxicity through tau phosphorylation at Ser262. *Hum Mol Genet*. 2019 Jun 7. pii: ddz120. doi: 10.1093/hmg/ddz120. [Epub ahead of print]



研究科題名：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

研究期間：平成29年度～平成30年度

研究課題番号：17H05704

研究代表者名：太田悦朗

連携研究者名：

<研究の目的>

優性遺伝パーキンソン病 (PD) の原因分子である LRRK2 に変異をもつ患者は、孤発性 PD と類似した特徴を示すことに加え、認知症の併発が一部で報告されている。この認知症を併発した PD 患者の病理では、アミロイド沈着による老人斑やリン酸化 Tau による神経原線維変化が散見される。本研究では、変異 LRRK2 が Tau を介した神経変性に及ぼす影響を明らかにするために、iPSC 由来神経幹細胞移植 (iPSC-NS) マウスを作製した。

<研究の成果>

iPSC-NS 移植免疫不全マウスを作製して病態解析を行った結果、線条体に移植した PD 患者 iPSC-NS は、39 週の長期移植において生着し、神経細胞およびアストロサイトに分化していることを確認した。また、一部マウスミクログリアが Ameboid 状の形態を示すこと、細胞質増大の iPSC 由来アストロサイトの周囲にミクログリアが存在していることから、マウス脳内で神経炎症が生じている可能性が考えられた。そこで、Ramified 型および Ameboid 型ミクログリアがみられた移植後 31 週の iPSC-NS 移植 SCID マウス線条体における炎症関連遺伝子群の mRNA 発現レベルを調べた。その結果、PD 患者 iPSC-NS 移植 SCID マウス群では、健常者およびゲノム編集 iPSC-NS 移植 SCID マウス群に比べ、p38、IL-1 β 、TNF- α 、iNOS、RelA の mRNA 発現レベルが増加していることがわかった (図 A)。

microRNA を用いた直接誘導法を応用し、成熟 iPSC-NS 由来神経細胞の作製を試みた。その結果、miR-9/miR-124 単独ウイルスベクターを感染させた iPSC-NS 由来神経細胞では、MAP2 陽性細胞数の増加、神経突起長の伸長がみられた (図 B)。

<研究の意義・展望>

PD 患者 iPSC-NS 移植マウスでは、健常者またはゲノム編集 iPSC-NS 移植群に比べ、ミクログリアの炎症惹起が誘発される可能性がある。今後、マウス脳内に iPSC 由来 Tau が伝播されているかを調べる必要がある。さらに、miR-9/miR-124 発現 iPSC-NS 由来神経細胞または皮膚線維芽細胞における 4R-Tau 発現を調べる必要がある。

<主な研究発表>

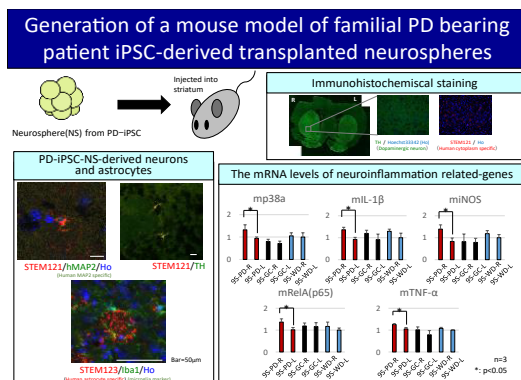
[学術論文]

1. Murakami H, Ishikawa T, Kondo T, Imamura K, Tsukita K, Enami T, Funayama M, Shibukawa R, Matsumoto S, Izumi Y, Ohta E, Obata F, Kaji R, Inoue H. Establishment of DYT5 patient-specific induced pluripotent stem cells with a GCH1 mutation. *Stem Cell Res* 24, 36-39, 2017
2. Kubo K, Suzuki A, Iinuma M, Sato Y, Nagashio R, Ohta E, Azuma K. Vulnerability to stress in mouse offspring is ameliorated when pregnant dams are provided a chewing stick during prenatal stress. *Arch Oral Biol* 97, 150-155, 2019

[図書]

1. 高橋良輔 (企画)、太田悦朗 (分担執筆) 「週刊医学のあゆみパーキンソン病の新展開—発症の分子機構と新規治療」担当箇所 pp. 591-596, 医歯薬出版株式会社, 2017 年
2. 服部信孝 (企画)、太田悦朗、川村俊彦 (分担執筆) 「日本臨床 増刊号 パーキンソン病 (第 2 版)—基礎・臨床研究のアップデート—」日本臨床社, 担当箇所 pp. 65-72, 2018 年

A.



B.

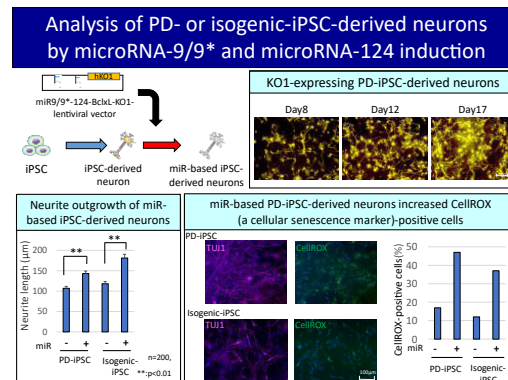


図. iPSC 由来神経幹細胞移植免疫不全マウス (A) および miR-9/miR-124 発現 iPSC-NS 由来神経細胞 (B)

研究課題名：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

研究期間：H29-H30

研究課題番号：17H05705

研究代表者名：古川 良明

連携研究者名：

<研究の目的>

本領域の主題である認知症・神経変性疾患の発現機序には、未だ多くの謎が残されている。遺伝子変異による家族歴が見られるごく一部の症例を除くと、大部分の患者は孤発性であり、疾患がなぜ発症したのかを明らかにすることは非常に困難である。しかし、家族性・孤発性いずれの神経変性疾患においても、病変部位である脳や脊髄にミスフォールドした（構造が異常化した）タンパク質の蓄積が観察され、それらは神経細胞に対して毒性を発揮しうることが培養細胞やモデル動物を用いた実験結果により提案されている。

研究代表者は前年度までの公募研究において、ミスフォールド型タンパク質の毒性発現について、線虫を利用した独創的な実験モデルを構築することで検討を進めてきた。特に、神経変性疾患 ALS の病因タンパク質である SOD1 のオリゴマーを食した線虫は、寿命や運動性が大幅に低下することを見いだすことに成功した。特に、寿命・運動性への影響は、摂取させる SOD1 タンパク質のコンフォメーションに大きく依存することも分かった。つまり、「脳タンパク質の経口摂取」が神経変性疾患の発症因子となる可能性を指摘することができた。脳・神経組織に凝集体として蓄積する脳タンパク質は、生物種間で比較的高度に保存されたアミノ酸配列を有しており、我々が日常の食事で摂取する動物性タンパク質の中にも含まれている。よって、脳タンパク質のコンフォメーションが組織や調理法によって変化し、それらを経口的に摂取することによっても、神経変性疾患の発症危険性を増大させる可能性があるのではないだろうか。

そこで本課題では、前回の公募研究により得られた成果を発展させ、SOD1 以外の脳タンパク質の経口摂取についても、コンフォメーション依存的に毒性を発現させる可能性を検証することを目的とし、認知症・神経変性疾患の発症抑制に向けた食生活の重要性を議論する。

<研究の成果>

タンパク質はそれぞれに固有の立体構造を構築することで生理機能を発揮する。しかし、遺伝子変異に伴うアミノ酸置換や環境の変化によってその構造がミスフォールドすると、毒性を発揮することで疾患の発症要因になることがある。しかし、ミスフォールド型タンパク質の潜在的な毒性が、経口摂取によっても発揮されるのかについては、SOD1 タンパク質を除いて、これまでに検討がなされていない。そこで、ミスフォールド

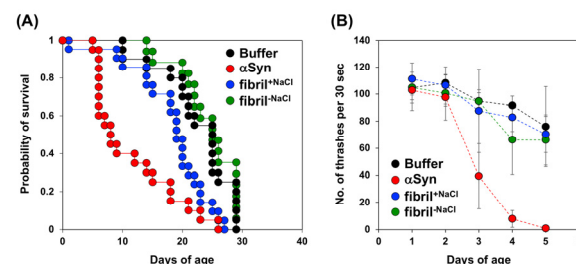
することで神経細胞に毒性を発揮し、パーキンソン病や多系統萎縮症などを発症させることが提案されているタンパク質 α -synuclein (α Syn) をモデルとして、それらの投与が線虫の生存期間や運動性に及ぼす影響について検討した。 α Syn の線維状凝集体 ($\text{fibril}^{+/NaCl}$) を投与しても生存期間に大きな影響は見られなかったのに対して、線維化していない α Syn を線虫に投与すると、生存期間は大幅に短縮し、毒性が発揮されることがわかった。また、線虫の運動性を表す首振り運動の回数について計測したところ、線維化していない α Syn を投与することで大幅に減少し、投与後 4 日以降はほぼ動かなくなることが分かった。一方で、 $\text{fibril}^{+/NaCl}$ の投与が首振り運動に及ぼす影響はなかったことから、線維化していない α Syn の毒性が示唆された。よって、 α Syn は経口摂取を通じて毒性を発揮し、その毒性は α Syn の構造に大きく依存することを示すことができた。

<研究の意義・展望>

本研究によって、 α Syn タンパク質を経口摂取することで毒性が発揮されることを明らかにでき、前回の公募研究で検討した SOD1 と同様に、その毒性はタンパク質のコンフォメーションに依存することがわかった。タンパク質の経口摂取が神経変性疾患の発症に関与しているのかどうかについては、今後の研究課題である。

<主な研究発表>

1. I. Anzai, E. Tokuda, A. Mukaiyama, S. Akiyama, F. Endo, K. Yamanaka, H. Misawa, and *Y. Furukawa; *Protein Sci*, 2017, 26, 484-496
2. M. Fukuoka, E. Tokuda, K. Nakagome, Z. Wu, I. Nagano, and *Y. Furukawa; *J Inorg Biochem*, 2017, 175, 208-216
3. E. Tokuda, T. Nomura, S. Ohara, S. Watanabe, K. Yamanaka, Y. Morisaki, H. Misawa, Y. Furukawa; *Biochim Biophys Acta* 2018 1864 2119-2130
4. Y. Furukawa, C. Lim, T. Tosha, K. Yoshida, T. Hagai, S. Akiyama, S. Watanabe, K. Nakagome, Y. Shiro; *PLOS ONE* 2018 13 e0204355



研究課題名：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

研究期間：2017年4月1日～2019年3月31日

研究課題番号：17H05709

研究代表者名：深田正紀

連携研究者名：深田優子、横井紀彦

<研究の目的>

シナプス機能障害は認知症発症の主要な初期病態と考えられている。私共は、脳の興奮性シナプス伝達を司る 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-受容体を独自に見出した。さらに LGI1-ADAM22 の結合障害がてんかんや記憶障害を惹起することを明らかにしてきた。本研究ではこれまでの成果をさらに発展させ、(1)LGI1 を中心とする蛋白質ネットワークの存在様式の解明、(2)LGI1-ADAM22 経路の破綻による病態機構を解明して、LGI1-ADAM22 システムの認知症発症に果たす役割を検討する。

<研究の成果>

私共は LGI1-ADAM22 の X 線結晶構造解析の知見に基づき（東大、深井周也博士との共同研究）、LGI1-ADAM22 が LGI1-LGI1 間の 2 量体形成を介して、ヘテロ 4 量体として存在することを見出した。また、ADAM22 の類縁蛋白質 ADAM23 も同じ結合様式で LGI1 と結合していることを明らかにした（図）。一方、ヒト側頭葉てんかん患者に見られる LGI1 変異のいくつかは、LGI1 同士の 2 量体形成に関わるアミノ酸残基と合致することを見出した（E123K 変異と R474Q 変異）。この R474Q 変異を有する遺伝子改変マウスを作製したところ、全てのマウスが致死性てんかんを示すと共に、脳内において LGI1-ADAM22/ADAM23 からなる 4 量体形成が破綻していることを見出した。このように、本研究では、当初予想していなかった様式（LGI1 同士の相互作用を介したヘテロ 4 量体）で LGI1-ADAM22 が蛋白質複合体を形成し、シナプス間をつなぐ分子複合体として機能している可能性を見出した。さらに、LGI1-ADAM22 間だけでなく、LGI1-LGI1 間の結合が破綻するとてんかん発作が生じることを明らかにした。

これまでに、私共は認知機能障害やけいれん発作、記憶障害を呈する自己免疫性辺縁系脳炎患者の血清より得た LGI1 自己抗体を用いて、神経細胞の過興奮やシナプス伝達異常の原因となる病態機構の一端を明らかにしてきた。これら自己抗体は、native の LGI1 分子と高い親和性で結合することから、LGI1 の詳細な局在解析や相互作用分子群の同定、および LGI1 の作用機序を解明に極めて有用である。本研究では、新たに単離した複数の LGI1 自己抗体を用いて、LGI1 の局在解析、作用機序の解明をさらに推し進めた（未発表）。

一方、私共は LGI1 および ADAM22 ファミリー分子群（LGI2, LGI3, LGI4, ADAM11, ADAM23）に関しても解析を進め、興味深い知見を得た（未発表）。

<研究の意義・展望>

LGI1 と ADAM22 の分子基盤を明らかにしたことは、LGI1-ADAM22 の作用機構を考える上で有用であると共に、LGI1-ADAM22 を標的とした薬剤や可視化プローブの開発にも極めて重要である。

<主な研究発表>

1. Tortosa E, Adolfs Y, Fukata M, Pasterkamp RJ, Kapitein LC, Hoogenraad CC (2017) Dynamic Palmitoylation Targets MAP6 to the Axon to Promote Microtubule Stabilization during Neuronal Polarization. *Neuron* 94: 809–825.
2. Ogino H, Hisanaga A, Kohno T, Kondo Y, Okumura K, Kamei T, Sato T, Asahara H, Tsuiji H, Fukata M, Hattori M (2017) Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin. *J Neurosci* 37: 3181-3191.
3. Fukata M, Yokoi N, Fukata Y. (2018) Neurobiology of autoimmune encephalitis. *Curr Opin Neurobiol* 48: 1-8.
4. Yamagata A*, Miyazaki Y*, Yokoi N, Shigematsu H, Sato Y, Goto-Ito S, Maeda A, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Shirouzu M, Fukata Y, Fukata M**, Fukai S** (2018) Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22. *Nat Commun* 9: 1546.
5. Yoshikura N, Kimura A, Fukata M, Fukata Y, Yokoi N, Harada N, Hayashi Y, Inuzuka T, Shimohata T. (2018) Long-term clinical follow-up of a patient with non-paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-mGluR1 autoantibodies. *J Neuroimmunol* 319:63–67.

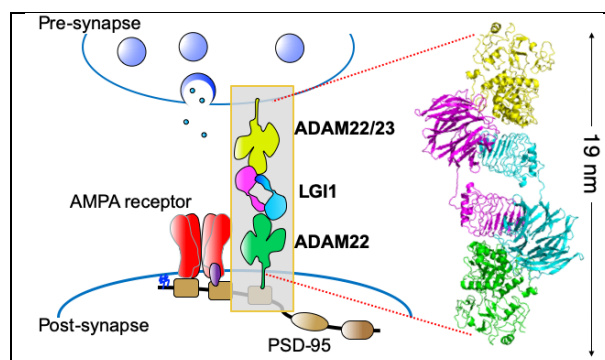


図 LGI1 と ADAM22/ADAM23 は 4 量体を形成し、シナプス間を架橋する

研究課題名：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

研究期間：2017-04-01 – 2019-03-31

研究課題番号：40332340

研究代表者名：坂内 博子

連携研究者名：高島 明彦、前田 純宏、岡野 栄之、足立 弘明

<研究の目的>

本研究では、応募者がこれまで開発・改良に関わって来た膜分子動態の解析技術「超解像1分子イメージング法」を基盤に、「脳タンパク質老化」が引き起こす「異常な膜分子動態」・「細胞内カルシウムシグナルの異常」を検出し、それらが神経細胞毒性を及ぼすシグナルカスケードを分子レベルで明らかにする。最終的には、老化脳タンパク質が神経細胞毒性を及ぼすスキームを理解することを目指す。神経毒性の新たなバイオマーカーとして「膜分子動態」を提示し、膜分子動態・カルシウム異常を切り口としたシグナルカスケード解明を通じて認知症制御のためのシーズを発掘することにより、「脳タンパク質老化による細胞毒性とその抑制メカニズム解明および病態マーカー開発」という当該領域の目標達成に貢献する。

<研究の成果>

老化脳タンパク質が細胞内カルシウムシグナルに及ぼす影響を *subcellular resolution* でより詳細に解析するために、カルシウムシグナルがどこから来るかを検出できる、新たなカルシウムイメージング法を開発した1)3)4)。また、分子の動きを1分子解像度で解析できる「量子ドット1分子イメージング法」2)を発展させ、網羅的に1分子、アミロイドβの脳への早期蓄積が特徴のアルツハイマー病モデルマウスに現れる膜分子動態異常を明らかにした5)。アルツハイマー病モデルマウス由来の海馬初代培養神経細胞で11種類の膜分子動態解析を行った結果、培養後3週間という早期に、いくつかの膜分子動態に異常が現れることを発見した。また、将来臨床で役立つ疾患発症前診断法の基盤となることを見通し、慶應義塾大学の岡野栄之教授・前田純宏講師と共同研究で、神経細胞に分化誘導したヒト由来のiPS細胞 (hiPS neurons) における1分子動態解析技術を確立した。この技術を用いて、hiPS neuronsでも、てんかん発作を模した神経興奮の増大により、神経伝達物質受容体の側方拡散運動が増加することを示した。これは、先行研究でげっ歯類で存在が示された「神経活動依存的な受容体側方拡散運動の制御」が、ヒト神経細胞にも共通して存在することを意味する結果である。また、難治性てんかん患者から樹立したhiPS neurons

でも、てんかん誘導刺激時と同様、受容体の側方拡散が増加することがわかった。さらに、タウ欠損マウス由来神経細胞を用いた膜分子動態解析から、生理的状态において、タウの存在が受容体の細胞膜上での動態と神経興奮依存的なエンドサイトーシスを制御している可能性を示唆する結果を得た。

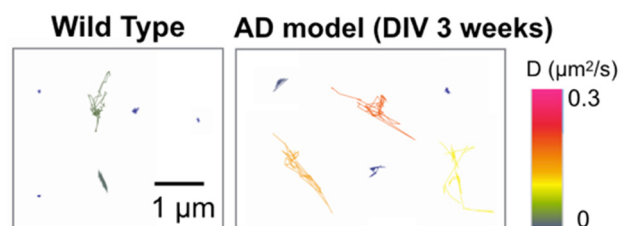
<研究の意義・展望>

アルツハイマー病モデル神経細胞や患者由来のhiPS neuronsにおいて、早期に膜分子の側方拡散異常が現れることを示した本研究の結果は、膜分子動態が神経毒性の新たな早期バイオマーカーとなりうることを示唆しており、病態マーカー開発に役立つという意義がある。将来は本研究の結果を、iPS細胞を用いた臨床診断法の開発や薬剤スクリーニングに展開し、早期診断・投薬を可能にする技術開発に役立てたい。

<主な研究発表>

- 1) Bannai H, Hirose M, Niwa F, Mikoshiba K. *J Vis Exp*. 2019 (145) e59246
- 2) Bannai H. *Neurosci Res*. 2018 Apr;129:47-56.
- 3) Sakuragi S, Niwa F, Oda Y, Mikoshiba K, Bannai H. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017
- 4) Vervliet T, Pintelon I, Welkenhuyzen K, Bootman MD, Bannai H, Mikoshiba K, Martinet W, Nadif Kasri N, Parys JB, Bultynck G. *Biochem Pharmacol*. 2017 15;132:133-142.
- 5) “Physiology and pathology of brains revealed by single molecule imaging” Keynote lecture in OIST Joint Minisymposium with The 16th International Membrane Research Forum Okinawa, *OIST* (恩納村)、2019年3月19日

図：3週間培養したアルツハイマー病モデルマウス由来神経細胞で見出された、受容体の拡散運動の増加。赤・黄色の軌跡は、拡散係数が大きい拡散運動を示す。



研究課題名：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

研究期間：平成 29—30 年度

研究課題番号：17H05711

研究代表者名：濱田 耕造 国立研究開発法人理化学研究所，脳科学総合研究センター

連携研究者名：

<研究の目的>

認知症の発症過程でタウ (Tau)や α シヌクレイン (α Syn)タンパク質が細胞内でモノマーからオリゴマーそして繊維状構造へと構造変化することが知られている。この構造変化を認知症の原因として位置づけ、本研究班ではこれを「タンパク質老化」と定義している。タンパク質老化は認知症の根治や予防を可能とする創薬ターゲットなので長年研究されてきたが、タンパク質老化が細胞内でどのように制御され毒性を獲得し神経細胞死を起こすのか未だ完全には理解されておらず、新しい研究アプローチが望まれている。

アルツハイマー病患者の細胞では小胞体カルシウム(Ca^{2+})シグナリングの異常が報告され、近年では、小胞体とミトコンドリアが接する部位 (MAM) が病態メカニズムとして注目されている。我々はこれまで小胞体 Ca^{2+} シグナリングを制御する Ca^{2+} チャネルがオートファジーと小胞体ストレスを調節することを見出し(*BBA* 2018)、この小胞体 Ca^{2+} チャネルの動作原理を解明した(*PNAS* 2017, *Messenger* 2018)。本研究課題では、この「タンパク質老化」が、この小胞体 Ca^{2+} シグナリングと相互作用する可能性を検証した。

<研究の成果>

認知症の発症に関与する Tau タンパク質のアイソフォーム (2N4R, 0N4R, 0N3R) を COS7 細胞および HeLa 細胞に過剰発現し小胞体 Ca^{2+} 放出を測定する実験を行った結果、Tau が小胞体 Ca^{2+} に作用することを見いだした。2N4R アイソフォームが最も効果的だったので 2N4R の欠損変異体を作製し小胞体 Ca^{2+} 放出を測定した。カルボキシル末端を除去した N230 変異体は同様の効果を示したが、N102 変異体で効果が消滅した。したがって、N102 で除去されたドメインがこの調整に必須であることが示唆された。家族性神経変性疾患の原因タンパク質であるポリグルタミンタンパク質(polyQ)は Tau と同様にタンパク質老化による構造変化を起こすことが知られている。我々は既に polyQ が小胞体 Ca^{2+} 放出を調節することを明らかにしているが(*Neuron* 2010, *PNAS* 2014)、これは Tau と polyQ に共通の原理が存在することを示唆し大変興味深い。この共通メカニズムを確認し分子機構を探るためタンパク質老化を示す α シヌクレイン(α Syn)を用いて実験を行った。 α Syn-mCherry を COS7 細胞に過剰発現し小胞体 Ca^{2+} 放出を測定した結果、小胞体 Ca^{2+} 放出が変化した。したがって Tau、 α Syn、polyQ に共通な小胞体 Ca^{2+} 調節メカニズムを示唆する。この新規分子メカニズムの同定を目指し、小胞体 Ca^{2+} チャネ

ルのノックアウト細胞を用いて実験を行った。BioID 法を用いて Tau 複合体の構造変化を解析した結果、興味深いことに、小胞体 Ca^{2+} チャネルをノックアウトした細胞では、Tau 複合体の構造が変化することを見出した。

<研究の意義・展望>

本研究により初めて明らかとなった小胞体 Ca^{2+} シグナリングとタンパク質老化の相互作用は、認知症の素過程を解明するための新しい手掛かりである。今後この分子メカニズムを解明したい。

<主な研究発表>

Hamada K, Mikoshiba K
Messenger 2018 June, 6, 1-8

Hisatsune C, Hamada K, Mikoshiba K.
BBA Mol Cell Res 2018 Nov, 1865(11 Pt B), 1733-1744

Hamada K, Miyatake H, Terauchi A, Mikoshiba K.
PNAS 2017 May, 2, 114, 4661-4666

Hamada K
Gordon Research Conference (USA)
2018 年 3 月 4 日

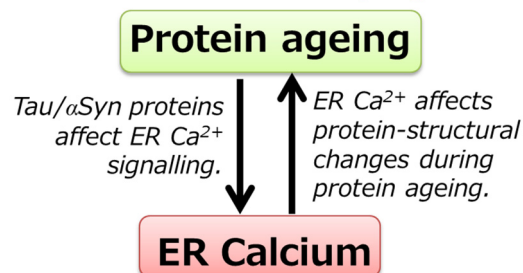
Hamada K
Gordon Research Conference (Italy)
(Late-Breaking Topics に選ばれた)
2017 年 6 月 22 日

濱田耕造, 御子柴克彦
アルツハイマー病 (株)エヌ・ティー・エス
2018 年 8 月

濱田耕造, 御子柴克彦
実験医学 2018 年 3 月

濱田耕造 (口頭発表)
生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
2017 年 12 月 7 日

Conclusion of this project



研究課題名：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

研究期間：2017年4月～2019年3月

研究課題番号：A03・公募研究

研究代表者名：貝淵弘三

連携研究者名：岡野栄之

<研究の目的>

認知症は高い生涯罹患率をもつ難知性の神経疾患であり、医療・介護面で社会的負担が大きく、経済的損失が極めて高いことから当該疾患の予防・改善が喫緊の課題となっている。認知症においてアルツハイマー型の神経変性疾患は発症割合が最も高く、その患者脳では老人斑や神経原線維変化のような特徴的な病理所見が認められる一方で、老人斑や神経原線維変化が如何にして形成され、細胞機能に対して如何なる影響を及ぼしているかについては十分に理解できていない。最近、研究代表者らはリン酸化酵素特異的にリン酸化基質とそのリン酸化サイトを同定する、新たなリン酸化プロテオミクス法を開発した(Amano et al. *J Cell Biol*, 209, 2015; Nagai et al. *Neuron*, 89, 2016)。また、神経原線維変化の主成分であるタウ蛋白質についてリン酸化部位特異的な責任リン酸化酵素を明らかにしている。本研究では疾患患者由来 iPS 細胞および神経分化細胞を用いて新規プロテオミクス法によるリン酸化シグナルの網羅的解析を行い、疾患特異的に関与するキナーゼシグナルを特定する。そして、光活性型キナーゼ変異体や各種キナーゼ阻害剤を用いて当該シグナル伝達経路を人為制御することで上述の疾患病変の表出を模倣、または改善できるかについて検討を行う。これらの解析から研究代表者は神経変性に関わるシグナル基盤解明を目指す。

<研究の成果>

本研究では神経変性疾患の分子病態基盤を明らかにするため、次の2つの研究課題に取り組んだ。

1) 前頭側頭葉変性症原因遺伝子プログラニュリンが関わる疾患シグナル伝達基盤解明

研究代表者らは前頭側頭葉変性症モデルとして用いたプログラニュリン変異マウスについてリン酸化情報データベース“KANPHOS”を用いた *in silico* 解析や生化学的解析を行い、タウタンパク質の異常リン酸化が生じることを示すとともに、PKA や CaMKII、PKC α がマウス Tau-Ser203 や Thr220 をリン酸化することを見出した。さらに変異マウスにおいてはタウ蛋白質の当該リン酸化部位のリン酸化増大と疾患症状が相関していることが分かった。

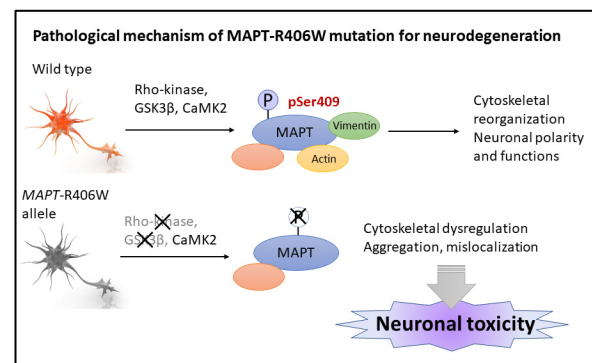
2) MAPT-R406W 疾患アリルが関わる分子病態基盤の解明。

認知症患者由来の Tau/MAPT-R406W 疾患アリルが関わる病態メカニズムの解明にあたり、生化学的解析を行った。研究代表者らは R406W 変異が近傍の MAPT-Ser409 リン酸化

を阻害すること、当該リン酸化部位が Rho-kinase によって制御されることを見出した。加えて当該サイトが CaMKII や GSK3beta でリン酸化されることを見出した。R406W 変異は GSK3beta や Rho-kinase による Ser409 リン酸化を阻害する一方で、CaMKII によるリン酸化は阻害しなかった。R406W 変異は MAPT-Ser416 や-Ser422 リン酸化に影響を及ぼさないことが分かった。野生型および MAPT-R406W 変異導入株を用いた MAPT 免疫沈降産物のプロテオミクス解析では、15 種類の MAPT 相互作用分子が同定され、R406W 変異は細胞骨格蛋白質(ビメンチン、アクチン)との相互作用に影響を及ぼすことが示唆された。これらの結果は R406W 変異が Tau/MAPT のリン酸化修飾を阻害することで、神経機能に影響を及ぼしていることを示唆した。

<研究の意義・展望>

本研究はフォーカストプロテオミクスやリン酸化解析を駆使して疾患モデルマウスや疾患患者由来 iPS 細胞についてタウ蛋白質のリン酸化状態をモニタリングすることで、疾患に関わるシグナル伝達経路を同定することができた。従って、本研究アプローチにより効率的に病態シグナルを同定することで、新たな創薬ターゲットの創出に貢献できた。今後は病態シグナルを光操作するシステムを構築することで病態改善を目指す。



<主な研究発表>

1. Fujita et al, Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLT-TDP via tau-mediated synaptic pathology. *Nat Commun*, 9(1): 433, 2018.
2. Nakamura et al, Pathological progression induced by the frontotemporal dementia-associated R406W tau mutation in patient-derived iPSCs, *Cell Stem Reports*, 2019 (in press).

研究課題名：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

研究期間：平成 29 年度～平成 30 年度

研究課題番号：26117001

研究代表者名：望月秀樹

連携研究者名：馬場孝輔、佐々木勉、金村米博、吉岡芳親

<研究の目的>

近年、パーキンソン病 (PD) の病態に関して α -synuclein (α -syn) の凝集体が伝播する propagation 仮説が提唱され、マウスモデルを中心に多くの報告がある。本研究課題では、ヒト由来の α -syn を使用し、また対象動物としてマーマモセットを用いる事でよりヒトに近い PD の病態再現及び解明を目指す。

<研究の成果>

平成 27-28 年度に引き続き PARK4 患者由来 iPS 細胞を用いて解析を行った。ドパミン細胞への分化誘導にて PARK4 由来 TH 陽性細胞では SYN の蓄積を認めた。経時的に解析すると 28~35 日をピークに PARK4 細胞での SYN 発現量の減少していた (Fig. 1)。 α -synuclein の発現量が減少しているのか、SYN 陽性細胞の減少かについて現在、生化学的解析を継続している。

α -syn fibril 投与モデルに関して野生型以外に、本邦でも確認され臨床症状が非常に重篤な G51D 変異に着目し G51D α -synuclein fibril を用いたマウスモデルを検討した。G51D fibril 投与マウスでは WT fibril 投与マウスと比して非常に強いリン酸化シヌクレイン陽性の凝集体形成を経時的に認めた (Fig. 2)。更に G51D fibril 投与マウスでは投与後 4 週で黒質 TH 陽性細胞の脱落を認めた。これらの結果から本モデルでは緩徐進行性のドパミンニューロンの変性、内在性のマウス SYN を巻き込んだリン酸化 SYN の蓄積を認めており propagation 仮説に基づいた PD 病態を反映できていると判断した。本研究成果に関して特許申請を行った。

<研究の意義・展望>

G51D fibril 投与マウスモデルは、緩徐進行性のレビー病理、黒質ドパミン神経の脱落を再現しており、ヒトのパーキンソン病病態に近く、新たな進行抑制を可能とする病態修飾療法の開発、パーキンソン病の発症機序の解明に寄与するツールとしてパーキンソン病研究の発展に寄与することが期待される。更に遺伝改変を必要としないため、原理的には霊長類モデルへの展開も可能であり、現在、マーマモセットモデルへと展開している。

<主な研究発表>

Yabumoto T, Yoshida F, Miyauchi H, Baba K, Tsuda H, Ikenaka K, Hayakawa H, Koyabu N, Hamanaka H,

Papa SM, Hirata M, Mochizuki H.

MarmoDetector: A novel 3D automated system for the quantitative assessment of marmoset behavior. *J Neurosci Methods*. 2019;322:23-33.doi:10.1016/j.jneumeth.2019.03.016.

Uehara T, Choong CJ, Nakamori M, Hayakawa H, Nishiyama K, Kasahara Y, Baba K, Nagata T, Yokota T, Tsuda H, Obika S, Mochizuki H.

Amido-bridged nucleic acid (AmNA)-modified antisense oligonucleotides targeting α -synuclein as a novel therapy for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2019 May 21;9(1):7567. doi: 10.1038/s41598-019-43772-9.

Kakuda K, Ikenaka K, Araki K, So M, Aguirre C, Kajiyama Y, Konaka K, Noi K, Baba K, Tsuda H, Nagano S, Ohmichi T, Nagai Y, Tokuda T, El-Agnaf OMA, Ogi H, Goto Y, Mochizuki H. Ultrasonication-based rapid amplification of α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid. *Sci Rep*. 2019 Apr 12;9(1):6001. doi: 10.1038/s41598-019-42399-0.

Araki K, Yagi N, Aoyama K, Choong CJ, Hayakawa H, Fujimura H, Nagai Y, Goto Y, Mochizuki H. Parkinson's disease is a type of amyloidosis featuring accumulation of amyloid fibrils of α -synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Aug 19. pii: 201906124. doi: 10.1073/pnas.1906124116.

Hayakawa H, Nakatani R, Ikenaka K, Aguirre C, Choong CJ, Tsuda H, Nagano S, Koike M, Ikeuchi T, Hasegawa M, Papa SM, Nagai Y, Mochizuki H, Baba K. Structurally distinct α -synuclein fibrils induce robust Parkinsonian pathology Movement Disorders im press

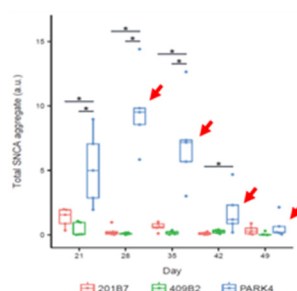


Fig.1 SYN expression level in TH-positive neurons from PARK4 patients

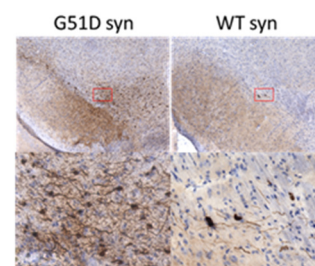


Fig.2 Formation and propagation of phosphorylated syn aggregates

研究課題名：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

研究期間：2017～2018年度

研究課題番号：17H05702

研究代表者名：内山圭司

<研究の目的>

ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病やウシ海綿状脳症に代表されるプリオン病は、プリオンタンパク質(PrP)が原因で発症する致死性の神経変性疾患の一群で、その治療法は未だ確立されていない。プリオン病の原因となる異常プリオン(PrP^{Sc})は、病原性、感染性を示し、PrP^{Sc}が正常プリオン(PrP^C)と相互作用しPrP^Cの異常化を引き起こし複製・蓄積し、神経細胞が障害される。従って、PrP^{Sc}の蓄積抑制や減少機構の解明は予防・治療法開発につながるものと考えられ、これに対して、プリオン感染細胞を Advanced DMEM 培地で培養すると、PrP^{Sc}が検出限界以下まで減少することを明らかにしていた。本研究では、このPrP^{Sc}の減少を引き起こす抗プリオン活性物質を同定し、その作用機序の解明によりプリオン病治療法開発に対する基盤技術の確立を目指した。

<研究の成果>

Advanced DMEM 培地に含まれる抗プリオン活性物質の同定を試みた結果、エタノールアミンが抗プリオン活性を示すことを明らかにした。そして、マウスにおけるプリオン感染実験において、エタノールアミン(EA)の継続的投与により潜伏期間、生存期間が延長し、生体においても有効に作用することを明らかにした。

次いで、このEAによる抗プリオン活性発現機構を明らかにし、治療法開発の新たな標的因子の同定さらに、新規抗プリオン活性物質の取得を試みた。その結果、EAはCH25H(cholesterol 25-hydroxylase)の発現を上昇させていることを見出し、CH25Hの過剰発現によりPrP^{Sc}が減少することを確認した。CH25Hは、コレステロールからの25-ヒドロキシコレステロール(25HC)生成を担う酵素であることから、25HCが抗プリオン活性を示すのかを確認した。その結果、25HCも抗プリオン活性を示すことが確認された。そこで、25HCの抗プリオン活性発現機序の解明に取り組んだ。その結果、コレステロールをリソソームから排出するために必要なNPC1の25HCによる機能阻害そして、その結果生じる細胞内コレステロール代謝の変化がPrP^{Sc}の減少を引き起こしていることが示唆された。

CH25Hは、Liver X receptor(LXR)のリガンドとして作用することまた、LXRの活性化がCH25Hの発現上昇を引き起こすことが報告されている。そこで、LXRのアゴニストであるT0901317およびGW3965の抗プリオン活性を検証したところ、ともにPrP^{Sc}を減少させた。そして、CH25HをノックダウンすることによりT0901317による抗プリオン活性が抑制されたことから、この抗プリオン活性も25HCを介したものであると考えられた。また、T0901317に関しては、マウスにお

けるプリオン感染実験においても有効に作用し、発症を遅延させ延命効果が確認された。また、EA、LXRアゴニスト、25HCは、細胞からのコレステロール排出を担いLXRの標的であるABCA1遺伝子の発現を亢進していた。

これらの結果から、EA、LXRアゴニスト、25HCによる抗プリオン活性は、25HCによるNPC1の機能抑制とABCA1増加による細胞内コレステロール代謝変化が、PrPの局在変化を引き起こし、PrP^CとPrP^{Sc}の相互作用を制限することで、PrP^{Sc}が減少するのではないかと考えられた。

<研究の意義・展望>

本研究では、抗プリオン活性物質としてEAの同定から始まり、オキシステロール、LXRアゴニストを新規抗プリオン活性物質として同定した。そして、これらは細胞内コレステロール代謝を調節することで抗プリオン活性を発現していることが示唆された。この結果は、プリオン病治療薬開発で多く行われてきたPrPそのものを標的としたものとは異なり、宿主細胞因子を標的としたものでさらに、生体においても有効に作用することが確認されており、今後のプリオン病治療法開発において新たな方向性を示す結果である。今後は、この作用機序の解明を進めるとともに、より効果的な治療法の開発に取り組む。また、本研究で対象としたオキシステロールを介したものは異なるメカニズムで抗プリオン活性を示すと考えられる物質を見出しており、今後はこれらの作用機序の解明さらには、その予防・治療効果を確認する。

<主な研究発表>

1. Uchiyama K et al., Prions - Some Physiological and Pathophysiological Aspects, *IntechOpen*, 45-55 (2018).
2. Chida J et al., *Pathogens*, 14(5): e1007049 (2018)
3. Linsenmeier L et al., *Molecular Neurodegeneration*, 13(1): 18 (2018)
4. Hara H et al., *Journal of Virology*, 92(1): e01368-17 (2017)
5. Uchiyama K et al., *PLOS Pathogens*, 13(6): e1006470 (2017)

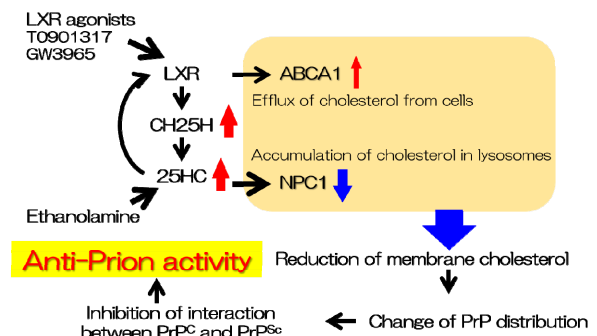


Fig. Anti-prion activity mediated by 25-hydroxycholesterol

研究課題名：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

研究期間：2017年4月1日—2019年3月31日

研究課題番号：17H05707

研究代表者名：岡田 洋平

連携研究者名：岡野 栄之、勝野 雅央

<研究の目的>

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は 30~50 歳代の男性に発症する緩徐進行性の下位運動ニューロン変性疾患である。ポリグルタミン鎖の異常伸長したアンドロゲン受容体 (AR) が、リガンドであるテストステロン依存的に凝集体を形成し、神経変性を誘導すると考えられてきた。また去勢や LH-RH アナログ (リュープロレリン) による抗アンドロゲン療法は、変異 AR 凝集体形成を抑制し、症状を劇的に改善することが報告されている。一方、リュープロレリンの臨床試験では、罹病期間の短い患者において、よりその有効性が示されており、このような神経変性疾患の克服には、異常タンパクの蓄積 (変異 AR 凝集体形成) や神経変性誘導前の、早期の診断と治療による病態抑制が重要であると考えられた。

これまでの解析により、SBMA 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンは、AR のリガンドであるジヒドロテストステロン (DHT) 存在下でも変異 AR 凝集体形成や神経細胞死のような明確な表現型は示さないが、早期の分子変化を再現し得ることを見出している。本研究では、SBMA 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンを用いて早期病態モデルを確立し、変異 AR 凝集体形成に依存しない早期病態関連分子の同定とその分子メカニズムの解明、早期診断や治療に寄与し得る新たな分子マーカーや治療標的を探索する。

<研究の成果>

SBMA 疾患特異的 iPS 細胞を運動ニューロンへと分化誘導し、DHT 存在下で培養すると、変異 AR 凝集体形成や神経細胞死はみられないものの、神経変性に関与する分子群の発現変化やシグナル変化がみられた。さらに神経突起伸長阻害等の表現型が観察され、凝集体形成前の早期病態をよく再現していると考えられた。そこで、このモデルを用いてマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行ったところ、患者由来運動ニューロンで発現変化を示す複数の遺伝子群が同定された。これらの遺伝子群は、発症前や早期のモデルマウス脊髄でも同様の発現変化が観察されたこと、病態促進因子である小胞体ストレスによる発現上昇がみられたこと、健常者 iPS 細胞由来運動ニューロンにおいて表現型を再現し得たことなどから、SBMA 患者由来運動ニューロンにおける病態発現や早期病態への関与が示唆された。現在、同定した分子に着目した分子病態の解析と下流シグナル阻害剤等を用いた病態のレスキュー実験を進めている。さらに、これらの分子群は、SBMA の病態進行を示すバイオマーカーとなり得る可能性が

示唆されており、患者サンプルを用いた解析を進めている。

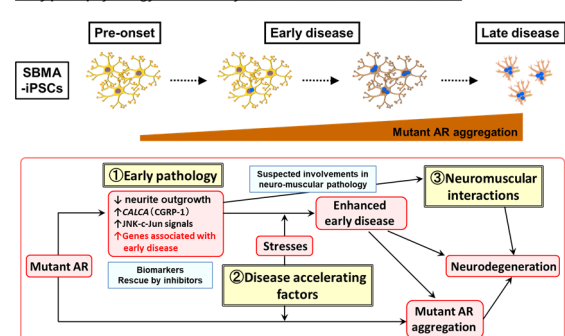
<研究の意義・展望>

SBMA 疾患 iPS 細胞から誘導した運動ニューロンを用いて、SBMA の早期病態モデルを構築した。このモデルを用いた解析から、病態の発現に関与し得る早期病態関連分子を同定した。SBMA の克服のためには早期病態の解明と早期病態を標的とした治療開発が不可欠であり、同定した早期病態関連分子に着目したバイオマーカーの開発や新規治療開発が期待される。

<主な研究発表>

1. Ishigaki S, Fujioka Y, **Okada Y**, et al., Altered tau isoform ratio caused by loss of Fus and Sfpq function leads to FTLD-like phenotypes *Cell Reports* 18(5):1118-1131. 2017
2. Nakatsuji H, Araki A, **Okada Y**, et al., Correlation of insulin resistance and motor function in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol.* 264(5) 839-847, 2017
3. Yamaoka N, Shimizu K, **Okada Y**, et al., Open-Chamber Co-Culture Microdevices for single-cell analysis of skeletal muscle myotubes and motor neurons with neuromuscular junctions *BioChip Journal* 13(2) 127-132, 2019
4. Akiyama T, Suzuki N, **Okada Y**, et al., Aberrant axon branching via Fos-B dysregulation in FUS-ALS motor neurons. *EBioMedicine.* 2019 45:362-378. 2019
5. Iida M, Sahashi K, **Okada Y**, et al., Src inhibition attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy *Nat. Commun. in press*

Early pathophysiology elucidated by SBMA iPSC-derived motor neurons



研究課題名：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

研究期間：平成 29 年度～30 年度

研究課題番号：17H05712

研究代表者名：加藤孝一

連携研究者名：熊本卓哉、宿里充穂

<研究の目的>

本研究では髄鞘化を特異的にイメージングし、髄鞘化を高感度で定量化する PET トレーサーの開発を目的とする。

髄鞘の障害はアルツハイマー病等の認知症性疾患において認められる。このことから、髄鞘の変化を PET で定量することができれば、髄鞘イメージングが認知症を鑑別する新しい指標に加わる可能性も出てくる。さらに、脱髄を伴う髄鞘の障害には活性化ミクログリアの活動が関わっている。ミクログリアの作用には、障害性のみならず細胞保護性のももあり、その活性の見極めは治療効果の評価だけでなく治療の判断の標的となっている。

髄鞘化に特異的な PET イメージングが可能になれば、認知症の画像疾患診断、治療評価の精度をより一層高めることにつながると考えられる。さらにミクログリアの免疫作用を画像で捉えることは、認知症に対する新たな治療戦略を見出せる可能性があり、今後、認知症の克服に向けてますます重要になると予想される。

<研究の成果>

本研究では髄鞘化を特異的に画像化する PET トレーサーとして、二つのアニリン類を Click 反応で繋ぐトリアゾール化合物 **1** を含む化合物類を新規に設計・合成することとした。その結果、**1** の ^{14}C 標識合成とその自動化を達成し、調剤後の ^{14}C **1** の放射化学純度を調べた。分析 HPLC の放射クロマト解析から、 ^{14}C **1** は調剤過程における顕著な放射線分解が起こらず、95%以上の放射化学純度を示した。既存の髄鞘化トレーサーである ^{14}C MeDAS が放射線分解を起こす問題点を改善したと言える。また白質を含むラット脳切片を用いて、MeDAS (0.2 mM) および、MeDAS (0.2 mM) と **1** (1 mM) の混合物の結合を調べたところ、MeDAS のみでは検出された蛍光が混合物では観測されず、**1** は MeDAS と髄鞘の特異的結合を阻害した可能性が示された。

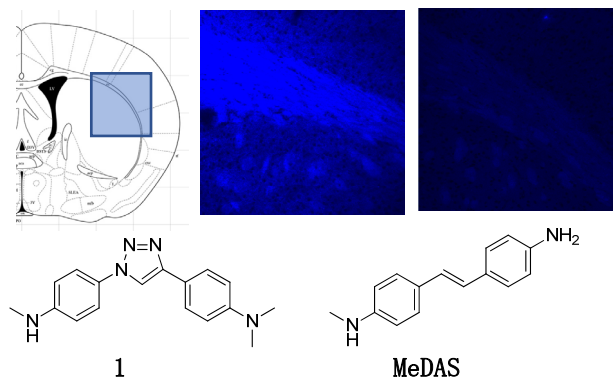
<研究の意義・展望>

神経変性疾患に対する髄鞘の変化の関わりが示唆されていることから、PET で髄鞘化を直接観察することは、神経疾患の診断や治療効果の判定に有意義な情報を与えることになる。これまでに髄鞘化の PET トレーサーがいくつか開発されてきたが、いずれも定量的な画像が得られていない。髄鞘に対する特異性とともなトレーサーの化学的な安定性が問題になっていると考えられる。塩基性ミエリンタンパクと相互作用するために芳

香族アミノ基が必要であることは必須と考えられているが、トレーサーとして最適な分子サイズあるいは立体構造は明らかでない。芳香族トリアゾール化合物は、置換基の種類、位置により立体配置が異なることが知られている。本研究期間中には **1** の合成、および標識合成と、二種類のヒドロキシ誘導体とその標識前駆体の合成まで進んだ。今後、さらにアミノ基の置換の異なる Click 化合物等を合成し、髄鞘化イメージングに対する最適化を検討しながら PET トレーサー開発を続ける予定である。

<主な研究発表>

1. European Association of Nuclear Medicine 2018, Koichi Kato; Miho Shukuri; Takuya Kumamoto; Takashi Hanakawa; Design and synthesis of PET tracers for the imaging of P2X7 receptors
2. Kato K, Shukuri M, Hanakawa T: PET imaging studies for experimental autoimmune encephalomyelitis rat model: 第 58 回日本核医学会学術総会: 2018



Structures of **1** and MeDAS and fluorescent analysis of rat brain sections using MeDAS (left) and mixture of **1** and MeDAS (right)

研究課題名：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

研究期間：H29, H30 年度

研究課題番号：17H05706

研究代表者名：赤松和土

連携研究者名：

<研究の目的>

神経変性疾患患者中枢神経系における α シヌクレイン異常凝集・局在異常・蓄積は疾患発症に深く関わっていると考えられる。我々は各種のパーキンソン病 iPS 細胞をドーパミンニューロンに分化誘導し、その表現型の検出を試みている。しかしながら遺伝性パーキンソン病 PARK4(duplicate 型) 由来細胞では α シヌクレイン凝集・増加を短期間で検出することが難しかった。本研究では患者由来 iPS 細胞から誘導した細胞を用いて α シヌクレイン凝集を簡便に定量する方法を開発し、病態解明と異常凝集を改善する開発ツールとして確立することを目指した

<研究の成果>

我々は未分化な iPS 細胞に 3 種の化合物を 5 日間作用させることにより、これまで確立した神経分化誘導法 (Matsumoto et al. Stem Cell Reports 2016) を用いて分化誘導した細胞の成熟と分化が加速する呪法を確立した (Fujimori et al. Stem Cell Reports 2017 文献 4)。この方法を用いて iPS 細胞由来神経細胞の成熟を促進する低分子化合物をスクリーニングし、化合物添加でさらに神経分化を加速する化合物を同定した。この化合物を作用させた神経細胞は分化成熟が早まるだけではなく、従来は α シヌクレインの安定した検出に 30 日以上を要していた遺伝性パーキンソン病 PARK4(duplicate 型) 由来細胞において、5 日間の培養で長期培養を行ったと同等の細胞老化の表現型を示し、従来よりも遙かに簡便に短期間で表現型を検出することが可能であった。この化合物を作用させた細胞は老化マーカーの発現が増加しており、老化を誘導する作用があることが明らかになった。一方で、グリア細胞への誘導効率を高めることを試みた。従来の方法よりも短期間でオリゴデンドロサイトを誘導する誘導方法を確立した。

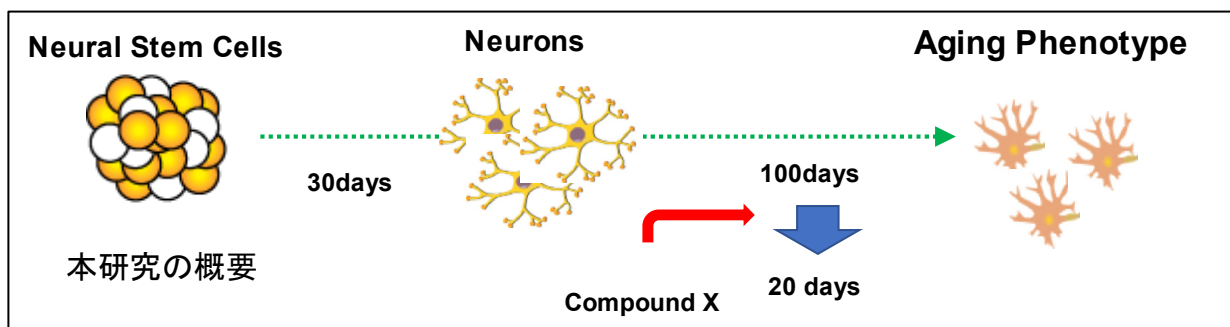
また、マウス細胞からの iPS 細胞樹立時に神経分化を加速する方法を確立して論文として報告した (文献 1)

<研究の意義・展望>

今回の研究で開発した手法で、パーキンソン病患者由来 iPS 細胞で従来よりも早期に α シヌクレインの検出することが可能になった。ヒト iPS 細胞の老化促進技術としては遺伝子導入などが必要な従来手法と比べて遙かに簡便で、画期的な方法と考えられる。今後は確立したオリゴデンドロサイトの誘導手法を組み合わせ、 α シヌクレインの可視化をニューロングリア混合培養で行える技術を確認し、病態解明に繋げていくことを目指している。

<主な研究発表>

- 1) Nishihara K, Shiga T, Nakamura E, Akiyama T, Sasaki T, Suzuki S, Ko MSH, Tada N, Okano H, **Akamatsu W. Stem Cell Reports.** 2019 Feb 12;12(2):305-318.
- 2) Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi K, Murayama S, Hwang SH, Saiki S, **Akamatsu W**, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jun 19;115(25):E5815-E5823.
- 3) Imaizumi K, Fujimori K, Ishii S, Otomo A, Hosoi Y, Miyajima H, Warita H, Aoki M, Hadano S, **Akamatsu W**, Okano H. *eNeuro.* 2018 Apr 26;5(2).
- 4) Fujimori K, Matsumoto T, Kisa F, Hattori N, Okano H, **Akamatsu W. Stem Cell Reports.** 2017 Nov 14;9(5):1675-1691.
- 5) Shiba-Fukushima K, Ishikawa KI, Inoshita T, Izawa N, Takanashi M, Sato S, Onodera O, **Akamatsu W**, Okano H, Imai Y, Hattori N. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 15; 26(16):3172-3185.



研究課題名：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と創薬開発研究

研究期間：平成29年度～30年度

研究課題番号：17H05691

研究代表者名：清水重臣

連携研究者名：

<研究の目的>

哺乳動物のオートファジー機構においては、従来Atg5やAtg7等の分子が必要不可欠であると考えられてきた。しかしながら、申請者は、Atg5/Atg7に依存しない新しいメカニズムによるオートファジーを発見した。さらに、新規オートファジーのコア分子であるAag3を神経特異的に欠損させたマウスを作製したところ、全例8週令から17週令の間にclippingを起こし、神経変性疾患様の症状を呈した。また、Roter rod test、foot printingなどの神経機能計測においても異常を示した。これらの知見より、新規オートファジーに不具合が生じると、変性タンパク質が蓄積し、神経変性疾患様の症状を発症するものと考えられた。また、Neuro2a細胞において変性タンパク質の蓄積を抑制できる化合物を見出した。

本研究では、①脳老化タンパク質の蓄積や認知症発症における新規オートファジーの役割解明、②新規オートファジー調節による認知症治療法の開発研究を行なう。

<研究の成果>

新規オートファジーの実行分子AAG3を神経特異的に欠損させたマウスを従来型オートファジー欠損マウス(Atg7欠損マウス)と比較したところ、どちらも神経変性様症状を呈するものの、神経細胞内部のオルガネラ形態が大きく異なっており、蓄積している変性タンパク質の種類も異なっていることを見出した。即ち、従来型オートファジーと新規オートファジーは、異なる基質を分解することによって神経歳暮保護的に機能しているものと考えられた。

また、新規オートファジーを誘導できる化合物を開発し、脊髄小脳変性症モデルマウス(SCA1マウス)に投与したところ、マウス脳における変性タンパク質の蓄積が抑制され、運動機能の異常も改善された。即ち、新規オートファジーの誘導により、神経変性疾患を治療できる可能性がある事

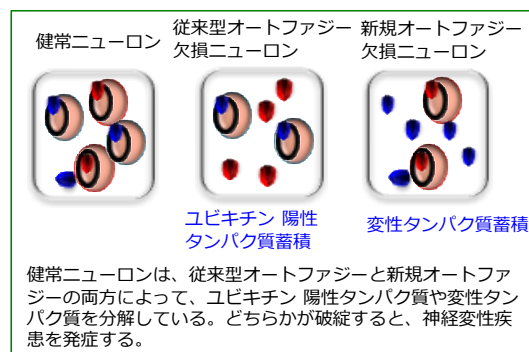
が明らかとなった。

<研究の意義・展望>

これらの結果より、従来型オートファジーと新規オートファジーは、異なる細胞機能ではあるが、ともに神経細胞の生存に不可欠であることが判明した。また、新規オートファジーを標的とした神経変性疾患治療薬の開発が可能であると考えられた。

<主な研究発表>

- 1, Role of Atg5-dependent cell death in the embryonic development of *Bax/Bak* double-knockout mice. *S. Arakawa, M. Tsujioka, T. Yoshida, H. Tajima-Sakurai, Y. Nishida, Y. Matsuoka, I. Yoshino, Y. Tsujimoto, S. Shimizu. Cell death and differ* 24, 1598-1608, 2017
- 2, Intrinsic autophagy is required for the maintenance of intestinal stem cells and for irradiation-induced intestinal regeneration. *J. Asano, T. Sato, S. Ichinose, M. Kajita, N. Onai, S. Shimizu, T. Ohteki. Cell Reports* 20, 1050-1060, 2017
- 3, Live Cell Imaging of Mitochondrial Autophagy with a Novel Fluorescent Small Molecule. *H. Iwashita, S. Torii, N. Nagahora, M. Ishiyama, K. Shioji, K. Sasamoto, S. Shimizu, K. Okuma. ACS Chemical Biology* 12, 2546-2551 2017
- 4, Fluorescent small molecules for monitoring autophagic flux. *H. Iwashita, H. Tajima Sakurai, N. Nagahora, M. Ishiyama, K. Shioji, K. Sasamoto, K. Okuma, S. Shimizu, Y. Ueno. FEBS let.* 592, 559-567, 2018.
- 5, Dram1 regulates DNA damage-induced alternative autophagy. *M. Nagata, S. Arakawa, H. Yamaguchi, S. Torii, H. Endo, M. Tsujioka, S. Honda, Y. Nishida, A. Konishi, S. Shimizu. Cell Stress* 2, 55-65, 2018.



論文リスト

A01-1

- ◆ Suzuki J, Nakamura T, Hirayama M, Mizutani Y, Okada A, Ito M, Watanabe H, Sobue G. Impaired peripheral vasoconstrictor response to orthostatic stress in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* in press, 2015
- ◆ Watanabe H, Sobue G. Filling in the missing puzzle piece between cardiac MIBG scintigraphy findings and Parkinson's disease pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* in press, 2015
- ◆ Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Nakamura R, Watanabe H, Senda J, Atsuta N, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* in press, 2015
- ◆ Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2: 417-426, 2015
- ◆ Endo F, Komine O, Fujimori-Tonou N, Katsuno M, Jin S, Watanabe S, Sobue G, Dezawa M, Wyss-Coray T, Yamanaka K. Astrocyte-Derived TGF- β 1 Accelerates Disease Progression in ALS Mice by Interfering with the Neuroprotective Functions of Microglia and T Cells. *Cell Rep.* 11: 592-604, 2015
- ◆ Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, Kajita Y, Fujimoto Y, Ohdake R, Yoneyama N, Masuda M, Hara K, Senda J, Ito M, Atsuta N, Horiguchi S, Yamamoto M, Wakabayashi T, Sobue G. Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol.* 262: 1173-1181, 2015
- ◆ Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 16: 230-236, 2015
- ◆ Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 16: 230-236, 2015
- ◆ Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, Honda D, Yokoi S, Riku Y, Ibi D, Nagai T, Yamada K, Watanabe H, Katsuno M, Inada T, Ohno K, Sokabe M, Okado H, Ishigaki S, Sobue G. FUS regulates AMPA receptor function and FTLD/ALS-associated behavior via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun.* 6:7098, 2015
- ◆ Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Motomura K, Watanabe H, Mori D, Sobue G, Wakabayashi T. Evaluation of resting state networks in patients with gliomas: connectivity changes in the unaffected side and its relation to cognitive function. *PLoS One.* 10: e0118072, 2015
- ◆ Iida M, Katsuno M, Nakatsuji H, Adachi H, Kondo N, Miyazaki Y, Tohnai G, Ikenaka K, Watanabe H, Yamamoto M, Kishida K, Sobue G.

- Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors. *Hum Mol Genet.* 24: 314–329, 2015.
- ◆ Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, Watanabe H, Yamamoto M, Makiyama T, Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, Horie M, Sobue G. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology.* 82: 1813–1821, 2014
 - ◆ Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, Suzuki J, Watanabe H, Hirayama M, Sobue G. Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 20: 520–524, 2014
 - ◆ Tohnoi G, Adachi H, Katsuno M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Nakatsuji H, Qiang Q, Ding Y, Watanabe H, Yamamoto M, Ohtsuka K, Sobue G. Paeoniflorin eliminates a mutant AR via NF- κ B-dependent proteolysis in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 23: 3552–3565, 2014
 - ◆ Honda D, Ishigaki S, Iguchi Y, Fujioka Y, Udagawa T, Masuda A, Ohno K, Katsuno M, Sobue G. Corrigendum to "The ALS/FTLD-related RNA-binding proteins TDP-43 and FUS have common downstream RNA targets in cortical neurons". *FEBS Open Bio.* 4: 1030, 2014
 - ◆ Riku Y, Ando T, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Sobue G, Yoshida M. Early pathologic changes in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *J Neuropathol Exp Neurol.* 73: 1183–1190, 2014
 - ◆ 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.* 29: 1045–1057, 2015
 - ◆ Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Iguchi Y, Masuda M, Senda J, Ishigaki S, Udagawa T, Sobue G. Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014 Feb;71(2): 172–9.
 - ◆ Mano T, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Hashizume A, Araki A, Watanabe H, Tanaka S, Yamamoto M, Sobue G. Tongue pressure as a novel biomarker of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology.* 2014 Jan 21;82(3): 255–62.
 - ◆ Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Doi H, Tanaka F, Sobue G. Clinicopathologic features of folate-deficiency neuropathy. *Neurology.* 2015 Mar 10;84(10): 1026–33.
 - ◆ Ishii K, Ito K, Nakanishi A, Kitamura S, Terashima A. Computer-assisted system for diagnosing degenerative dementia using cerebral blood flow SPECT and 3D-SSP: a multicenter study. *Jpn J Radiol.* 2014 Jul; 32(7): 383–90. Epub 2014 May 17
 - ◆ Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, and Yanagisawa K: Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B.* 2014; 90(9): 353–64.
 - ◆ Hatano K, Sekimata K, Yamada T, Abe J, Ito K, Ogawa M, Magata Y, Toyohara J, Ishiwata K, Biggio G, Serra M, Laquintana V, Denora N, Latrofa A, Trapani G, Liso G, Suzuki H, Sawada M, Nomura M, Toyama H: Radiosynthesis and in vivo evaluation of two imidazopyridineacetamides, [11 C]CB184 and [11 C]CB190, as a PET tracer for 18 kDa translocator protein: direct comparison with [11 C](R)-PK11195. *Ann Nucl Med.* 2015 Jan 24. [Epub ahead of print]
 - ◆ Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, Fujiwara K, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Mitsuyama Y, Meguro K, Ikeda M: Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using 18F-FDG-PET: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis.* 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]
 - ◆ Onishi H, Hatazawa J, Nakagawara J, Ito K, Ha-Kawa SK, Masuda Y, Sugibayashi K, Takahashi M, Kikuchi K, Katsuta N: Impact of injected dose and acquisition time on a normal database by use of 3D-SSP in SPECT images: quantitative simulation studies. *Radiol Phys Technol.* 2015 Mar 11. [Epub ahead of print]

- ◆ Hatsuta H, Takao M, Ishii K, Ishiwata K, Saito Y, Kanemaru K, Arai T, Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Tamaoka A, Murayama S. Amyloid β Accumulation Assessed with ^{11}C -Pittsburgh Compound B PET and Postmortem Neuropathology. *Curr Alzheimer Res*, 2015 [Epub ahead of print]
- ◆ Endo T, Saijo T, Haneda E, Maeda J, Tokunaga M, Zang MR, Kannami A, Asai H, Suzuki M, Suhara T, Higuchi M. Quantification of central substance P receptor occupancy by aprepitant using small animal positron emission tomography., *Int J Neuropsychopharmacol*, 18(2): 1–10, 2015
- ◆ Shibuya K, Sugiyama A, Ito SI, Misawa S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Iwai Y, Watanabe K, Shimada H, Kawaguchi H, Suhara T, Yokota H, Matsumoto H, Kuwabara S. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*, 77(2): 333–337, 2015
- ◆ Teodoro R, Wenzel B, Oh-Nishi A, Fischer S, Peters D, Suhara T, Deuther-Conrad W, Brust P. A high-yield automated radiosynthesis of the alpha-7 nicotinic receptor radioligand [^{18}F] NS10743., *Appl Radiat Isot*, 95: 76–84, 2015
- ◆ Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Uchida K, Nakahara Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Ono M, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. In Vivo SPECT Imaging of Amyloid- β Deposition with Radioiodinated Imidazo[1,2-a] Pyridine Derivative DRM106 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Nucl Med*, 56(1): 120–126, 2015
- ◆ Kitamura S, Yasuno F, Inoue M, Kosaka J, Kiuchi K, Matsuoka K, Kishimoto T, Suhara T. Increased binding of 5-HT_{1A} receptors in a dissociative amnesic patient after the recovery process. *Psychiatry Res*, 224(1): 67–71, 2014
- ◆ Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Morimoto Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. Biological evaluation of the radioiodinated imidazo[1,2-a]pyridine derivative DRK092 for amyloid- β imaging in mouse model of Alzheimer's disease., *Neurosci Lett*, 581: 103–108, 2014
- ◆ Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Amyloid imaging with [^{18}F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset., *Int J Geriatr Psychiatry*, [Epub ahead of print]
- ◆ Hashimoto H, Kawamura K, Igarashi N, Takei M, Fujishiro T, Aihara Y, Shiomi S, Muto M, Ito T, Furutsuka K, Yamasaki T, Yui J, Xie L, Ono M, Hatori A, Nemoto K, Suhara T, Higuchi M, Zhang MR. Radiosynthesis, Photoisomerization, Biodistribution, and Metabolite Analysis of ^{11}C -PBB3 as a Clinically Useful PET Probe for Imaging of Tau Pathology., *J Nucl Med*, 55(9): 1532–1538, 2014
- ◆ Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Fujinaga M, Zhang MR, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Ono M, Higuchi M, Suhara T, Yamada K, Ji B. Synthesis and biological evaluation of novel radioiodinated imidazopyridine derivatives for amyloid- β imaging in Alzheimer's disease., *Bioorg Med Chem*, 22(15): 4189–4197, 2014
- ◆ Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, Higuchi M, Suhara T, Mizumura S, Mintun MA, Skovronsky DM, Honjo K, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [^{18}F]florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy., *Int J Geriatr Psychiatry*, [Epub ahead of print]
- ◆ Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Böö EL, Farde L, Suhara T. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer ^{11}C -AZD2184., *J Nucl Med*, 55(6): 932–938, 2014
- ◆ Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [^{18}F]FACT: comparison with

- [¹¹C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 41(4): 745–754, 2013
- ◆ Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno S, Suhara T. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(4): 449–455, 2014
 - ◆ Takano H, Arakawa R, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Takahata K, Shimada H, Murakami Y, Tateno A, Yamada M, Ito H, Kawamura K, Zhang MR, Takahashi H, Kato M, Okubo Y, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by nortriptyline in patients with depression: a positron emission tomography study with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂. *Int J Neuropsychopharmacol*, (4): 553–560, 2014
 - ◆ Nakajima K, Minami T, Tanabe HC, Sadato N, Nakauchi S (2014) “Facial color processing in the face-selective regions: An fMRI study.”, *Human Brain Mapping*, 35(9): 4958–4964. DOI: 10.1002/hbm.22535
 - ◆ Tanabe HC, Kochiyama T, Ogihara N, Sadato N (2014) “Integrated analytical scheme for comparing the Neanderthal brain to modern human brain using neuroimaging techniques”, in Akazawa T, Ogihara N, Tanabe HC, Terashima (Eds.) “Dynamics of Learning in Neanderthals and Modern Humans Volume 2: Cognitive and Physical Perspectives” pp.203–207. Springer Tokyo.
 - ◆ Okamoto Y, Kitada R, Tanabe HC, Hayashi MJ, Kochiyama T, Munesue T, Ishitobi M, Saito DN, Yanaka HT, Omori M, Wada Y, Okazawa H, Sasaki AT, Morita T, Itakura S, Kosaka H, Sadato N (2014) “Attenuation of the contingency detection effect in the extrastriate body area in autism spectrum disorder.”, *Neurosci. Res.*, (in press) DOI: 10.1016/j.neures.2014.06.012
 - ◆ Kawamichi H, Yoshihara K, Sasaki AT, Sugawara SK, Tanabe HC, Shinohara R, Sugisawa Y, Tokutake K, Mochizuki Y, Anme T, Sadato N (2014) “Perceiving active listening activates the reward system and improves the impression of relevant experiences.”, *Soc. Neurosci.*, Epub ahead of print. DOI: 10.1080/17470919.2014.954732
 - ◆ Sasai S, Homae F, Watanabe H, Sasaki AT, Tanabe HC, Sadato N, Taga G (2014) “Frequency-specific network topologies in the resting human brain.” *Front. Hum. Neurosci.*, 8, 1022.
 - ◆ Koike T, Tanabe HC, Sadato N (2014) “Hyperscanning neuroimaging technique to reveal the “two-in-one” system in social interactions.” *Neurosci. Res.*, Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.neures.2014.11.006
 - ◆ Ogihara N, Amano H, Kikuchi T, Morita Y, Hasegawa K, Kochiyama T, Tanabe HC (2015) “Towards digital reconstruction of fossil crania and brain morphology.”, *Anthropol. Sci.* (in press) DOI: 10.1537/ase.141109.
 - ◆ Matsuyoshi D, Morita T, Kochiyama T, Tanabe HC, Sadato N, Kakigi R (2015) “Dissociable cortical pathways for qualitative and quantitative mechanisms in the face inversion effect.”, *J. Neurosci.*, (in press)
- ## A01-2
- ◆ Li Y, Tsui W, Rusinek H, Butler T, Mosconi L, Pirraglia E, Mozley D, Vallabhajosula S, Harada R, 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*. 2015; 56: 270–273.
 - ◆ Zwan MD, Okamura N, Fodero-Tavoletti MT, Furumoto S, Masters CL, Rowe CC, Villemagne VL. Voyage au bout de la nuit: A β and tau imaging in dementias. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 58: 398–412.
 - ◆ Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Tau PET imaging in Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 500.
 - ◆ Arai A, Kaneta T, Okamura N, Tashiro M, Iwata R, Takanami K, Fukuda H, Takahashi S, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Pitfalls of voxel-based amyloid PET analyses for diagnosis of Alzheimer's disease: artifacts due to non-specific uptake in the white matter and the skull. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 234: 175–181.
 - ◆ Villemagne VL, Okamura N. In vivo tau imaging: Obstacles and progress. *Alzheimers Dement*. 2014; 10 (3 Suppl): S254–264.

- ◆ Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. Noninvasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain*. 2014; 137: 1762-1771.
- ◆ Mohsen A, Yoshikawa T, Miura Y, Nakamura T, Naganuma F, Shibuya K, Iida T, Harada R, Okamura N, Watanabe T, Yanai K. Mechanism of the histamine H3 receptor-mediated increase in exploratory locomotor activity and anxiety-like behaviours in mice. *Neuropharmacology*. 2014; 81: 188-194.
- ◆ Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [¹⁸F]FACT: comparison with [¹¹C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: 745-754.
- ◆ Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Hodges J, Harada R, Yates P, Piguet O, Pejoska S, Doré V, Yanai K, Masters CL, Kudo Y, Rowe CC, Okamura N. In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: 816-826.
- ◆ Yoshikawa T, Nakamura T, Shibakusa T, Sugita M, Naganuma F, Iida T, Miura Y, Mohsen A, Harada R, Yanai K. Insufficient intake of L-histidine reduces brain histamine and causes anxiety-like behaviors in male mice. *J Nutr*. 2014; 144(10): 1637-41.
- ◆ Fodero-Tavoletti MT, Furumoto S, Taylor L, McLean CA, Mulligan RS, Birchall I, Harada R, Masters CL, Yanai K, Kudo Y, Rowe CC, Okamura N, Villemagne VL. Assessing THK523 selectivity for tau deposits in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies. *Alzheimers Res Ther*. 2014; 6(1): 11
- ◆ Nakamura T, Yoshikawa T, Naganuma F, Mohsen A, Iida T, Miura Y, Sugawara A, Yanai K. Role of histamine H3 receptor in glucagon-secreting α TC1.6 cells. *FEBS Open Bio*. 2014 13; 5: 36-41.
- ◆ Hiraoka K, Tashiro M, Grobosch T, Maurer M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(2): 199-206.
- ◆ Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Hodges J, Harada R, Yates P, Piguet O, Pejoska S, Doré V, Yanai K, Masters CL, Kudo Y, Rowe CC, Okamura N. In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(5): 816-26.
- ◆ Naganuma F, Yoshikawa T, Nakamura T, Iida T, Harada R, Mohsen AS, Miura Y, Yanai K. Predominant role of plasma membrane monoamine transporters in monoamine transport in 1321N1, a human astrocytoma-derived cell line. *J Neurochem*. 2014; 129(4): 591-601.
- ◆ Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Ishikawa Y, Arai H, Yanai K, Iwata R, Kudo Y. Synthesis and preliminary evaluation of 2-arylhydroxyquinoline derivatives for tau imaging. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2014; 57(1): 18-24.
- ◆ Kaneta T, Okamura N, Arai A, Takanami K, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Takahashi S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Analysis of early phase [¹¹C]BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Jpn J Radiol*. 2014; 32(3): 138-44.
- ◆ Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [¹⁸F]FACT: comparison with [¹¹C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(4): 745-54.
- ◆ Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Use of a benzimidazole derivative BF-188 in fluorescence multispectral imaging for selective visualization of tau protein fibrils in the Alzheimer's disease brain. *Mol Imaging Biol*. 2014; 16(1): 19-27.
- ◆ Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S,

- Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Tago T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. [¹⁸F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jun; 42(7): 1052-61.
- ◆ Iida T, Yoshikawa T, Matsuzawa T, Naganuma F, Nakamura T, Miura Y, Mohsen AS, Harada R, Iwata R, Yanai K. Histamine H3 receptor in primary mouse microglia inhibits chemotaxis, phagocytosis, and cytokine secretion. *Glia*. 2015 Jul; 63(7): 1213-25.
 - ◆ Murakami M, Yoshikawa T, Nakamura T, Ohba T, Matsuzaki Y, Sawamura D, Kuwasako K, Yanagisawa T, Ono K, Nakaji S, Yanai K. Involvement of the histamine H1 receptor in the regulation of sympathetic nerve activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Mar 13; 458(3): 584-9.
 - ◆ Hiraoka K, Tashiro M, Grobosch T, Maurer M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Feb; 14(2): 199-206.
 - ◆ Suzuki H, Sumiyoshi A, Matsumoto Y, Duffy BA, Yoshikawa T, Lythgoe MF, Yanai K, Taki Y, Kawashima R, Shimokawa H. Structural abnormality of the hippocampus associated with depressive symptoms in heart failure rats. *Neuroimage*. 2015 Jan 15; 105: 84-92.
- A02-1**
- ◆ Sahara, N., Murayama, M., Higuchi, M., Suhara, T., Takashima, A. Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau. *Front Neurol*. 2014 Mar 11; 5: 26.
 - ◆ 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*. 2014 May; 127(5): 685-98.
 - ◆ Sotiropoulos, I., Silva, J., Kimura, T., Rodrigues, A.J., Costa, P., Almeida, O.F., Sousa, N., Takashima, A. Female Hippocampus Vulnerability to Environmental Stress as Precipitating Factor in Tau Aggregation Pathology. *J Alzheimers Dis*. 2015 Jan 1;43(3):763-74.
 - ◆ Takashima, A. Toxic Tau Aggregation in AD. *Adv Exp Med Biol*. 2015;822:3-9.
 - ◆ Saito, Y., Miyasaka, T., Hatsuta, H., Takahashi-Niki, K., Hayashi, K., Mita, Y., Kusano-Arai, O., Iwanari, H., Ariga, H., Hamakubo, T., Yoshida, Y., Niki, E., Murayama, S., Ihara, Y., Noguchi, N. Immunostaining of oxidized DJ-1 in human and mouse brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 73, 714-728
 - ◆ Kimura, T., K. Ishiguro, Hisanaga, S. Physiological and pathological phosphorylation of tau by Cdk5. *Frontiers Mol. Neurosci*. 7, 65, 2014.
 - ◆ A., Kamada, S., Ohshima, T., Hisanaga, S., Phosphorylation of Cdk5 at Tyr15 is inhibited by Cdk5 activators and does not contribute to the activation of Cdk5. *J. Biol. Chem*. 289, 19627-19636, 2014.
 - ◆ Ito, Y., Asada, A., Kobayashi, H., Takano, T., Sharma, G., Saito, T., Ohta, Y., Amano, M., Kaibuchi, K., Hisanaga, S. Preferential targeting of p39-activated Cdk5 to Rac1-induced lamellipodia. *Mol Cell Neurosci*. 61, 34-45, 2014.
 - ◆ 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*. 130, 498-506, 2014.
 - ◆ Takahashi, M., Ishida, M., Saito, T., Ohshima, T., Hisanaga, S. Valproic acid downregulates Cdk5 activity via transcription of p35 mRNA. *Biochem. Biophys Res Commun*. 447, 678-682, 2014.
 - ◆ Takano, T., Urushibara, T., Yoshioka, N., Saito, T., Fukuda, M., Tomomura, M., Hisanaga. LMTK1 regulates dendritic formation by regulating movement of Rab11A-positive endosomes. *Mol Biol. Cell*, 25, 1755-1768, 2014.
 - ◆ Tanabe, K., Yamazaki, H., Inaguma, Y., Asada, A., Kimura, T., Takahashi, J., Taoka, M., Ohshima, T., Furuichi, T., Isobe, T., Nagata, K., Shirao, T., Hisanaga, S. Phosphorylation of drebrin by cyclin-dependent kinase 5 and its role in neuronal migration. *PLOS ONE*, 9, e92291, 2014.

- ◆ Asada, A., Yamazaki, R., Kino, Y., Saito, T., Kimura, T., Miyake, M., Nobuyuki Nukina, N., Hisanaga, S. Cyclin-dependent kinase 5 phosphorylates and induces the degradation of ataxin-2. *Neurosci. Lett.* 563, 112–117, 2014.
 - ◆ Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Iguchi Y, Masuda M, Senda J, Ishigaki S, Udagawa T, Sobue G. Lower Motor Neuron Involvement in TAR DNA-Binding Protein of 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014 71(2): 172–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5489.
- A02-2**
- ◆ Hosokawa M, Arai T, Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Kondo H, Matsuwaki T, Nishihara M, Hasegawa M, Akiyama H, (2015) Progranulin Reduction Is Associated With Increased Tau Phosphorylation in P301L Tau Transgenic Mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 74: 158–165.
 - ◆ Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Kubo M, Shimozawa A, Akiyama H, Hasegawa M. (2014) Pathological alpha-synuclein propagates through neural networks. *Acta Neuropathol Commun.* 2: 88.
 - ◆ Yamashita M, Nonaka T, Hirai S, Miwa A, Okado H, Arai T, Hosokawa M, Akiyama H, Hasegawa M. (2014) Distinct pathways leading to TDP-43-induced cellular dysfunctions. *Hum Mol Genet* 23, 23: 4345–56.
 - ◆ Yamashita S, Sakashita N, Yamashita T, Tawara N, Tasaki M, Kawakami K, Komohara Y, Fujiwara Y, Kamikawa M, Nakagawa T, Hirano T, Maeda Y, Hasegawa M, Takeya M, Ando Y. Concomitant accumulation of α -synuclein and TDP-43 in a patient with corticobasal degeneration. *J Neurol.* 2014 261:2209–17.
 - ◆ Kawakami I, Hasegawa M, Arai T, Ikeda K, Oshima K, Niizato K, Aoki N, Omi K, Higashi S, Hosokawa M, Hirayasu Y, Akiyama H. (2014) Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol Commun.* 2:40.
 - ◆ Baborie A, Griffiths TD, Jaros E, Perry R, McKeith IG, Burn DJ, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Rollinson S, Pickering-Brown S, Robinson AC, Davidson YS, Mann DM. Accumulation of dipeptide repeat proteins predates that of TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration associated with hexanucleotide repeat expansions in C9ORF72 gene. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014 in press. doi: 10.1111/nan.12178. [Epub ahead of print]
 - ◆ Davidson YS, Barker H, Robinson AC, Thompson JC, Harris J, Troakes C, Smith B, Al-Saraj S, Shaw C, Rollinson S, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Pickering-Brown S, Snowden JS, Mann DM. (2014) Brain distribution of dipeptide repeat proteins in frontotemporal lobar degeneration and motor neurone disease associated with expansions in C9ORF72. *Acta Neuropathol Commun* 2: 70.
 - ◆ Konno T, Tada M, Shiga A, Tsujino A, Eguchi H, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Nishizawa M, Onodera O, Kakita K, Takahashi H. (2014) C9ORF72 repeat-associated non-ATG-translated polypeptides are distributed independently of TDP-43 in a Japanese patient with c9ALS. *Neuropathol Appl Neurobiol* 40, 783–788.
 - ◆ Asada A, Yamazaki R, Kino Y, Saito T, Kimura T, Miyake M, Hasegawa M, Nukina N, Hisanaga S. (2014) Cyclin-dependent kinase 5 phosphorylates and induces the degradation of ataxin-2. *Neurosci Lett.* 563:112–7.
 - ◆ Hosokawa M, Arai T, Yamashita M, Tsuji H, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tamaoka A, Hasegawa M, Akiyama H. (2014) Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis from Guillain-Barré syndrome by quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid. *Int J Neurosci.* 124: 344–9.
 - ◆ Hasegawa M, Watanabe S, Kondo H, Akiyama H, Mann DM, Saito Y, Murayama S. (2014) 3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 127: 303–305.
 - ◆ 長谷川成人 (2014) TDP-43. *医学のあゆみ*, 249: 439.
 - ◆ 長谷川成人 (2014) 蛋白質伝播と神経変性. *Brain Medical*, 26: 231–236.

- ◆ 野中隆, 長谷川成人 (2015) α シヌクレイン凝集体のプリオン様性質. *細胞*, 47: 20-23.
- ◆ 野中隆, 長谷川成人 (2014) TDP-43. *神経内科*, 81: 630-636.
- ◆ 野中隆, 長谷川成人 (2014) 患者脳に蓄積した TDP-43 のプリオン様性質. *Dementia Japan*, 28: 28-34.
- ◆ Shirai T, Saito M, Kobayashi A, Asano M, Hizume M, Ikeda S, Teruya K, Morita M, Kitamoto T. Evaluating prion models on comprehensive mutation data of mouse PrP. *Structure*. 2014; 22: 560-571.
- ◆ Barria MA, Balachandran A, Morita M, Kitamoto T, Barron R, Manson J, Knight R, Ironside JW, Head MW. Molecular barriers to zoonotic transmission of prions. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jan; 20(1): 88-97.
- ◆ Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open*. 2014 May 16; 4(5): e004968. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004968.
- ◆ Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Comparison of the clinical course of Japanese MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease between subacute spongiform encephalopathy and panencephalopathic-type. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Jun; 121: 59-63.
- ◆ Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Hashizume Y, Yoshida M. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Proposed staging of cerebral cortical pathology. *J Neurol Sci*. 2014 Jun 15; 341(1-2): 97-104.
- ◆ Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Mar 31; 2(1): 32.
- ◆ Tajima Y, Satoh C, Mito Y, Kitamoto T. Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 210 mutation: first pathological observation in a Japanese patient. *Intern Med*. 2014; 53(5): 483-7.
- ◆ Araki K, Nakano Y, Kobayashi A, Matsudaira T, Sugiura A, Takao M, Kitamoto T, Murayama S, Obi T. Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: The clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2014 Dec; 34(6): 541-6. doi: 10.1111/neup.12133. Epub 2014 Jul 2.
- ◆ Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol*. 2014 Oct 4. [Epub ahead of print]
- ◆ Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Gerstmann-Stracussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol*. 2014 Sep-Oct; 33(5): 344-53. doi: 10.5414/NP300733.
- ◆ Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology?". *J. Virol.* (in press)
- ◆ Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology?". *J Virol*. 2015 Apr; 89(7): 3939-46
- ◆ Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol*. 2015 Apr 8. doi: 10.1111/bpa.12264. [Epub ahead of pri
- ◆ Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol*. 2015 May 29. [Epub ahead of print]

A02-3

- ◆ Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan 30. pii: jnnp-2013-307225. doi: 10.1136/jnnp-2013-307225.
- ◆ Onodera O, Sekine Y, Kato T, Koyama A, Nozaki H, Nishizawa M. Emerging molecular mechanism for cerebral small vessel disease: Lessons from hereditary small vessel disease. *Neurology and Clinical Neuroscience* 3 (1): 7-13.
- ◆ Tamiya G, Makino S, Hayashi M, Abe A, Numakura C, Ueki M, Tanaka A, Ito C, Toshimori K, Ogawa N, Terashima T, Maegawa H, Yanagisawa D, Tooyama I, Tada M, Onodera O, Hayasaka K. A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet*. 2014 Sep 4; 95(3): 294-300.
- ◆ Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2014 Nov; 45(11): 3447-53.
- ◆ Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jul 23;9: 118.
- ◆ Konno T, Tada M, Shiga A, Tsujino A, Eguchi H, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. C9ORF72 repeat-associated non-ATG-translated polypeptides are distributed independently of TDP-43 in a Japanese patient with c9ALS. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014 Oct; 40(6): 783-8.
- ◆ Akimoto C, Volk AE, van Blitterswijk M, Van den Broeck M, Leblond CS, Lumbroso S, Camu W, Neitzel B, Onodera O, van Rheenen W, Pinto S, Weber M, Smith B, Proven M, Talbot K, Keagle P, Chesi A, Ratti A, van der Zee J, Alstermark H, Birve A, Calini D, Nordin A, Tradowsky DC, Just W, Daoud H, Angerbauer S, DeJesus-Hernandez

M, Konno T, Lloyd-Jani A, de Carvalho M, Mouzat K, Landers JE, Veldink JH, Silani V, Gitler AD, Shaw CE, Rouleau GA, van den Berg LH, Van Broeckhoven C, Rademakers R, Andersen PM, Kubisch C. A blinded international study on the reliability of genetic testing for GGGGCC-repeat expansions in C9orf72 reveals marked differences in results among 14 laboratories. *J Med Genet*. 2014 Jun; 51(6): 419-24.

- ◆ Kimura T, Jiang H, Konno T, Seto M, Iwanaga K, Tsujihata M, Satoh A, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Bunina bodies in motor and non-motor neurons revisited: a pathological study of an ALS patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology*. 2014 Aug; 34(4): 392-7.
- ◆ Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014 Aug; 40(5): 551-63.

A03-1

- ◆ Hayashi S, Yano M, Igarashi M, Okano HJ, Okano H. Alternative Role of HuD Splicing Variants in Neuronal Differentiation. *J Neurosci Res*. 2015 Mar; 93(3): 399-409. doi: 10.1002/jnr.23496. Epub 2014 Oct 21.
- ◆ Kuwako K, Nishimoto Y, Kawase S, Okano HJ, Okano H. Cadherin-7 Regulates Mossy Fiber Connectivity in the Cerebellum. *Cell Rep*. 2014 Oct 9; 9(1): 311-23. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.063. Epub 2014 Oct 2.
- ◆ Kondo T, Funayama M, Tsukita K, Hotta A, Yasuda A, Nori S, Kaneko S, Nakamura M, Takahashi R, Okano H, Yamanaka S, Inoue H. Focal Transplantation of Human iPSC-Derived Glial-Rich Neural Progenitors Improves Lifespan of ALS Mice. *Stem Cell Reports*. 2014 Aug 12; 3(2): 242-9. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.05.017. Epub 2014 Jun 26.

- ◆ Matsuzaki Y, Mabuchi Y, Okano H. Leptin Receptor Makes Its Mark on MSCs. *Cell Stem Cell*. 2014 Aug 7; 15(2): 112–4.
- ◆ Murota Y, Ishizu H, Nakagawa S, Iwasaki YW, Shibata S, Kamatani MK, Saito K, Okano H, Siomi H, Siomi MC. Yb Integrates piRNA Intermediates and Processing Factors into Perinuclear Bodies to Enhance piRISC Assembly. *Cell Rep*. 2014 Jul 10; 8(1): 103–13. doi: 10.1016/j.celrep.2014.05.043. Epub 2014 Jun 19.
- ◆ Numasawa-Kuroiwa Y, Okada Y, Shibata S, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, Nakanishi A, Oyama M, Osaka H, Inoue K, Takahashi K, Yamanaka S, Kosaki K, Takahashi T, Okano H. Involvement of ER Stress in Dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher Disease with PLP1 Missense Mutations Shown by iPSC-Derived Oligodendrocytes. *Stem Cell Reports*. 2014 Apr 24; 2(5): 648–61. doi: 10.1016
- ◆ Yoshida T, Ozawa Y, Suzuki K, Yuki K, Ohyama M, Akamatsu W, Matsuzaki Y, Shimmura S, Mitani K, Tsubota K, Okano H. The use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutations and explore treatments for retinitis pigmentosa. *Mol Brain*. 2014 Jun 16; 7(1): 45. doi: 10.1186
- ◆ Hirano T, Iwasaki YW, Lin ZY, Imamura M, Seki NM, Sasaki E, Saito K, Okano H, Siomi MC, Siomi H. Small RNA profiling and characterization of piRNA clusters in the adult testes of the common marmoset, a model primate. *RNA*. 2014 Aug; 20(8): 1223–37. doi: 10.1261/rna.045310.114. Epub 2014 Jun 9.
- ◆ Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M, Ohnishi T, Iwayama Y, Shimamoto C, Toyota T, Nozaki Y, Balan S, Matsuzaki H, Iwata Y, Suzuki K, Miyashita M, Kikuchi M, Kato M, Okada Y, Akamatsu W, Mori N, Owada Y, Itokawa M, Okano H, Yoshikawa T. Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses. 2015 Jul 15; 78(2): 116–25. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.025. Epub 2014 Sep 11.
- ◆ Okano H, Mitra P. Brain-mapping projects using the common marmoset. *Neurosci Res*. 2015 Apr; 93: 3–7. doi: 10.1016/j.neures.2014.08.014. Epub 2014 Sep 27. [PubMed]
- ◆ Kano SI, Yuan M, Cardarelli RA, Maegawa G, Horiuchi Y, Higurashi N, Gaval-Cruz M, Wilson AM, Tristan C, Kondo MA, Chen Y, Koga M, Obie C, Ishizuka K, Seshadri S, Srivastava R, Kato TA, Sedlak TW, Lee Y, Rapoport JL, Hirose S, Okano H, Valle D, O'Donnell P, Sawa A, Kai M. Clinical utility of neuronal cells directly converted from fibroblasts of patients for neuropsychiatric disorders: studies of lysosomal storage diseases and channelopathy. *Curr Mol Med*. 2015; 15(2): 138–45. [PubMed]
- ◆ Itakura G, Kobayashi Y, Nishimura S, Iwai H, Takano M, Iwanami A, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. Controlling Immune Rejection Is a Fail-Safe System against Potential Tumorigenicity after Human iPSC-Derived Neural Stem Cell Transplantation. *PLoS One*. 2015 Feb 23; 10(2): e0116413. doi: 10.1371/journal.pone.0116413. eCollection 2015. [PubMed]
- ◆ Nori S, Okada Y, Nishimura S, Sasaki T, Itakura G, Kobayashi Y, Renault-Mihara F, Shimizu A, Koya I, Yoshida R, Kudoh J, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Long-Term Safety Issues of iPSC-Based Cell Therapy in a Spinal Cord Injury Model: Oncogenic Transformation with Epithelial-Mesenchymal Transition. *Stem Cell Reports*. 2015 Mar 10; 4(3): 360–73. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.01.006. Epub 2015 Feb 13. [PubMed]
- ◆ Yamada I, Miyasaka N, Hikishima K, Tokairin Y, Kawano T, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H. Ultra-high-resolution MR imaging of esophageal carcinoma at ultra-high field strength (7.0 T) ex vivo: Correlation with histopathologic findings. *Magn Reson Imaging*. 2015 May; 33(4): 413–9. doi: 10.1016/j.mri.2014.11.005. Epub 2015 Jan 30. [PubMed]
- ◆ Hikishima K, Ando K, Yano R, Kawai K, Komaki Y, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, Okano H. Parkinson Disease: Diffusion MR Imaging to Detect Nigrostriatal Pathway Loss in a Marmoset Model Treated with 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Radiology*. 2015 May; 275(2): 430–7. doi: 10.1148/radiol.14140601. Epub 2015 Jan 15. [PubMed]

A03-2

- ◆ Naruhiko Sahara, Miyuki Murayama, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara, Akihiko Takashima, Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau. *Frontiers in neurology*, 5, 26, 2014-03, DOI:10.3389/fneur.2014.00026
- ◆ Sarah M Ward, Diana S Himmelstein, Yan Ren, Yifan Fu, Xiao-Wen Yu, Kaleigh Roberts, Lester I Binder, Naruhiko Sahara TOC1: A valuable tool in assessing disease progression in the rTg4510 mouse model of tauopathy. *Neurobiology of disease*, 67, 37-48, 2014-07, DOI:10.1016/j.nbd.2014.03.002
- ◆ Naruhiko Sahara, Yan Ren, Sarah Ward, Lester I Binder, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi: Tau Oligomers as Potential Targets for Early Diagnosis of Tauopathy. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD, 40(S1), S91-S96, 2014-03, DOI:10.3233/JAD-132429
- ◆ Naruhiko Sahara, Pablo D Perez, Wen-Lang Lin, Dennis W Dickson, Yan Ren, Huadong Zeng, Jada Lewis, Marcelo Febo: Age-related decline in white matter integrity in a mouse model of tauopathy: an in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Neurobiology of aging*, 35(6): 1364-1374, 2014-06, DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.009
- ◆ Rachel M Bailey, John Howard, Joshua Knight, Naruhiko Sahara, Dennis W Dickson, Jada Lewis Effects of the C57BL/6 strain background on tauopathy progression in the rTg4510 mouse model. *Molecular neurodegeneration*, 9, 8, 2014-01, DOI:10.1186/1750-1326-9-8
- ◆ Yan Ren, Wen-Lang Lin, Laura Sanchez, Carolina Ceballos, Manuela Polydoro, Tara L Spires-Jones, Bradley T Hyman, Dennis W Dickson, Naruhiko Sahara: Endogenous Tau Aggregates in Oligodendrocytes of rTg4510 Mice Induced by Human P301L Tau. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD, 38(3): 589-600, 2014-01
- ◆ Gündüz S, Nitta N, Vibhute S, Shibata S, Mayer ME, Logothetis NK, Aoki I, Angelovski G. Dendrimeric calcium-responsive MRI contrast agents with slow in vivo diffusion. *Chem Commun (Camb)*. 2014 Nov 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25383973.
- ◆ Chun-Jen Chen, Kazunori Bando, Hiroki Ashino, Kazumi Taguchi, Hideaki Shiraishi, Keiji Shima, Osuke Fujimoto, Chiemi Kitamura, Satoshi Matsushima, Keisuke Uchida, Yuto Nakahara, Hiroyuki Kasahara, Takao Minamizawa, Cheng Jiang, Ming-Rong Zhang, Maiko Ono, Masaki Tokunaga, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Kazutaka Yamada, Bin Ji In Vivo SPECT Imaging of Amyloid- β Deposition with Radioiodinated Imidazo[1,2-a]pyridine Derivative DRM106 in Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(1): 120-126, 2015-01, DOI: 10.2967/jnumed.114.146944
- ◆ Hiroki Hashimoto, Kazunori Kawamura, Nobuyuki Igarashi, Makoto Takei, Tomoya Fujishiro, Yoshiharu Aihara, Satoshi Shiomi, Masatoshi Muto, Takehito Ito, Kenji Furutsuka, Tomoteru Yamasaki, Joji Yui, Lin Xie, Maiko Ono, Akiko Hatori, Kazuyoshi Nemoto, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Ming-Rong Zhang: Radiosynthesis, Photoisomerization, Biodistribution, and Metabolite Analysis of ^{11}C -PBB3 as a Clinically Useful PET Probe for Imaging of Tau Pathology. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(9), 1532-1538, 2014-09, DOI: 10.2967/jnumed.114.139550

学会報告（国際会議分）

- ◆ Sobue G. Novel Imaging biomarker for early detection AD. International Symposium on Alzheimer's Disease Prevention Strategy in Search of the Road to New Horizon. June 27, 2015, Tokyo
- ◆ Okamura N. Tau and Amyloid Imaging. Outlook for the Future. EANM 2014, October 21, 2014, Gothenburg, Sweden
- ◆ Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Iwata R, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Characterization of [¹⁸F]THK-5351, a novel PET tracer for imaging tau pathology in Alzheimer's disease. EANM 2014, October 21, 2014, Gothenburg, Sweden
- ◆ Okamura N. Tau-Imaging. Results of First-in Human Studies. EANM 2014 Pre-Congress Symposium 6: TAU and Amyloid: From Neuropathology to Neuroimaging, October 18, 2014, Gothenburg, Sweden
- ◆ Okamura N. Imaging neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease using novel tau PET tracer. 14th ICGP & 19th JSNP Joint Congress, October 3, 2014, Tsukuba, Japan
- ◆ Okamura N, Harada R, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Tashiro M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Comparison of ¹⁸F-THK5117 and 11C-PiB PET images in the patients with Alzheimer's disease. AAIC 2014, July 12-17, 2014, Copenhagen
- ◆ Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yoshikawa T, Akatsu H, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Binding characterization of tau PET tracer ¹⁸F-THK5117 in non-Alzheimer's neurodegenerative diseases. AAIC 2014, July 12-17, 2014, Copenhagen
- ◆ Okamura N. Advances in Tau PET. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 8, 2014, St. Louis
- ◆ Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Ishiki A, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. In vivo selective imaging of tau pathology in Alzheimer's disease with ¹⁸F-THK5117. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 9, 2014, St. Louis
- ◆ The involvement of glial cells in FUS-related ALS/FTLD pathophysiology –FUS knock-down glial cells have a neuro-protective effect. Yusuke Fujioka, Shinsuke Ishigaki, Takashi Shiromizu, Tsuyoshi Udagawa, Satoshi Yokoi, Daiyu Honda, Kensuke Ikenaka, Masahisa Katsuno, Takeshi Tomonaga and Gen Sobue The 43rd Society for Neuroscience annual meeting, Washington DC, 2014.11
- ◆ Quality loss of FUS and SFPQ in the nucleus causes FTLD-like behavioral abnormalities by modulating Tau isoforms. Shinsuke Ishigaki, Yusuke Fujioka, Tsuyoshi Udagawa, Daiyu Honda, Satoshi Yokoi, Masahisa Katsuno, Haruo Okado, and Gen Sobue The 37th annual Meeting of the Japan Neuroscience Society 2014.9 Yokohama, Japan
- ◆ The involvement of glial cells in FUS-related ALS/FTLD pathology –FUS knock-down glial cells have a neurotrophic effect. – Yusuke Fujioka, Shinsuke Ishigaki, Takashi Shiromizu, Tsuyoshi Udagawa, Satoshi Yokoi, Daiyu Honda, Kensuke Ikenaka, Masahisa Katsuno, Takeshi Tomonaga, and Gen Sobue The 37th annual Meeting of the Japan Neuroscience Society 2014.9 Yokohama, Japan
- ◆ Hasegawa M: Prion-like properties of pathological proteins from diseased brains. Brain Conference 2014, Symposium 4 [Pathological propagation in neurodegenerative diseases] Seoul, Korea [2014, 11. 6.]
- ◆ Hasegawa M: Prion-like features in alpha-synucleinopathies. XVIIIth International Congress of Neuropathology 2014. W3: Prion-like mechanisms in neurodegenerative disorders. Rio de Janeiro, Brazil [2014,9. 15.]
- ◆ Hasegawa M: Pathological alpha-synuclein spreading explains the disease progression. Neuroscience 2014. Joint Symposium of the Japan Neuroscience Society and the Korean Society of Brain and Neuroscience: Molecular Mechanisms underlying Parkinson Disease. Yokohama, Japan [2014,9. 12.]

- ◆ Hasegawa M: Prion-like propagation of pathological proteins in neurodegenerative diseases. 2014 Yonese BK21 PLUS – Igakuken Joint Symposium, Seoul, Korea [2014, 6. 19.]
- ◆ Hasegawa M: Prion-like mechanism in propagation of Lewy body disease. 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Symposium: Propagation and Transmission of Misfolded Proteins and Pathologies in Prion Disease and Other Protein-Misfolding Disorders, Hakata [2014. 5. 24]
- ◆ Nonaka T, Masai H, Hasegawa M. Phosphorylation of TDP-43 by casein kinase 1 delta facilitates mislocalization and intracellular aggregate formation of TDP-43. Alzheimer's Association International Conference (AAIC2014); 2014. 7. 15. Copenhagen, Denmark
- ◆ Takahashi M, Nonaka T, Kametani F, Hisanaga S, Hasegawa M. Treatment of cells expressing APP with tau fibrils induces intracellular aggregate formation of tau. Alzheimer's Association International Conference (AAIC2014); 2014. 7. 16. Copenhagen, Denmark
- ◆ Akihide Koyama, Akihiro Sugai, Taisuke Kato, Takuya Konno, Tomohiko Ishihara, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera: TDP-43 is autoregulated by multiple excisions of introns in exon6 and reservation of mRNA in nucleus by TDP-43. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. September 2014, Yokohama
- ◆ Atsushi Shiga, Chigusa Kondo, Sachiko Hirokawa, Tamao Tsukie, Akinori Miyashita, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera: Alternation of miRNA expression in TDP-43 depleted spinal motor neuron. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. September 2014, Yokohama
- ◆ Taisuke Kato, Akihide Koyama, Akihiro Sugai, Yasuko Toyoshima, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera: Analysis of intracellular distribution of TDP-43 mRNA in affected spinal motor neuron with ALS. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. September 2014, Yokohama
- ◆ Akihiro Sugai, Taisuke Kato, Akihide Koyama, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera: Endogenous TDP-43 over-expression model with disrupted auto-regulation : 10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society. October 12-15, 2014 Hilton San Diego Resort & Spa, San Diego, California
- ◆ Osamu Onodera, Masatoyo Nishizawa, Hitoshi Takahashi: Update in amyotrophic lateral sclerosis: he XVIII International Congress of Neuropathology. ICN 2014, Rio de Janeiro, Brazil, September 14-18
- ◆ Osamu Onodera: RNA metabolism and ALS. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. September 2014, Yokohama
- ◆ Hideyuki Okano: Brain science using iPS Cell technology and transgenic non-human primates. : 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (CINP-The International College of Neuropsychopharmacology), Plenary Lecture, 2014.6.24 *2014.6.22-26 (Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada)
- ◆ Hideyuki Okano: The Brain Mapping Project in Japan: Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies (Brain/MINDS). : Human Brain Project (HBP) Summit 2014, 2014.9.29 *2014.29-10.1 (Kirchhoff Institute for Physics (KIP), Heidelberg, Germany)
- ◆ Hideyuki Okano: Modeling neurological and psychiatric disorders using iPSC technologies and transgenic non-human primates. : BRIDGING BIOMEDICAL WORLDS (BBW 2014) – Turning obstacles into opportunities for stem cell therapy, 2014.10.14 *2014.10.13-15 (China National Convention Center (CNCC), Beijing, PR China)
- ◆ Hideyuki Okano: iPS Cell Technologies: Significance and Applications to CNS Regeneration and Disease Research. :2014 WASF on Stem Cell Research and Regenerative Medicine “The Impact of Regenerative Medicine 2014”, 2014.11.6 *2014.11.6-7 (Mission Bay Convergence Center at UCSF, San Francisco, USA)
- ◆ Hideyuki Okano: Transgenic marmosets for modeling human neurological and psychiatric disorders: Minisymposium 668 "Transgenic

- Primate Models of Human Brain" at Neuroscience 2014, 2014.11.19 *2014.11.15-19 (the Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA)
- ◆ Hideyuki Okano: Modeling psychiatric/neurological disorders using iPS cell technologies and transgenic non-human primates. : BROAD Institute Seminar, 2014.12.4 *2014.12.4 (Auditorium, BROAD Institute, MA, USA)
 - ◆ Hideyuki Okano: Cell transplantation therapies for spinal cord injury focusing on human iPS cells.: The 18th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience"iPS Cells for Regenerative Medicine", 2015.1.15 *2015.1.15-17 (Center for Learning and Innovation (CLI), Takeda Pharmaceutical Company, Ltd., Suita, Japan)
 - ◆ 岡野栄之 : Brain Science using Transgenic non-Human Primates : 第5回新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム BRI International Symposium 2015 Genome Editing Technology; its Current State-of-Art and Application to Brain Research, Keynote lecture, 2015.3.6 *2015.3.5-6 (Center for Integrated Human Brain Science (6F), Niigata University, Niigata, Japan)
 - ◆ 佐原成彦, Maiko Ono, Shunsuke Koga, Jun Maeda, Izumi Matsumoto, Dennis W. Dickson, Zbigniew K. Wszolek, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi: Visualization of tau lesions in brains of tauopathy patients and model mice using tau ligand PBB3 2014北米神経科学学会, 北米神経科学会, 2014-11-17(本発表はSFN2014, Hot Topicsに選出)
 - ◆ 佐原成彦, Wen-Lang Lin, Perez Pablo, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara, Marcelo Febo: Age-related white matter pathogenesis in a mouse model of Tauopathy Alzheimer's Association International Conference 2014, Alzheimer's Association, 2014-07-13
 - ◆ 小野麻衣子, 季 斌, 佐原成彦, 徳永正希, Masaaki Komatsu, Keiji Tanaka, Masumi Ichikawa, Eiji Warabi, 須原哲也, 樋口真人: Pivotal roles of p62 and selective autophagy in neurodegeneration revealed with tauopathy mouse models Alzheimer's Association International Conference, 2014 Alzheimer's Association, 2014-07-15
 - ◆ 佐原成彦, Tau imaging: the frontier of neuroimaging in neurodegenerative disease Autonomous University of Madrid セミナー, 2014-09-26
 - ◆ 佐原成彦, Tau PET imaging: New insight into early diagnosis of tauopathy 2nd International Conference on Alzheimer's Disease & Dementia, OMICS Publishing Group, 2014-09-23

受賞

谷内 一彦

- ◆ SNMMI Image of the Year Award

受賞演題：Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Ishiki A, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. In vivo selective imaging of tau pathology in Alzheimer's disease with 18F-THK5117. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 9, 2014, St. Louis

- ◆ Journal of Nuclear Medicine (JNM) Best Paper of the Year Award

受賞論文：Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for non-invasive imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. J Nucl Med. 2013; 54: 1420-1427

- ◆ EJNMMI Best Basic Science Paper

受賞論文：Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yoshikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K. Comparison of the binding characteristic of [18F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013; 40: 125-132.

石垣 診祐

- ◆ 第33回日本認知症学会 学会奨励賞

長谷川 成人

- ◆ 平成26年度東京都職員表彰 春風賞(知事表彰) 受賞

「認知症の進行メカニズムの解明」

- ◆ 平成26年度東京都職員表彰 福祉保健局長賞 受賞

「認知症、神経難病の進行機構の解明」

岡野 栄之

- ◆ 平成26年第51回ベルツ賞(1等賞)受賞

樋口 真人

- ◆ 平成26年度日本認知症学会学会賞受賞

日本認知症学会, 2014-12-01

特許出願

- ◆ 発明の名称：内耳細胞誘導方法

出願番号(出願日)：特願 2014-100017
2014/05/13

出願人名：学校法人慶應義塾

発明者：細谷 誠, 岡野 栄之, 藤岡 正人

- ◆ 発明の名称：内耳性難聴治療薬

出願番号(出願日)：特願 2015-007849
2015/01/19

出願人名：学校法人慶應義塾

発明者：細谷 誠, 藤岡 正人, 岡野 栄之,
小川 郁, 松永 達雄

- ◆ 発明の名称：急速進行型孤発性ALSの検査方法、検査キット、及び医薬のスクリーニング方法

出願番号(出願日)：特願 2015-051093
2015/03/13

出願人名：学校法人名古屋大学

発明者：祖父江 元, 熱田 直樹

A01-1

- ◆ Xu Y, Halievski K, Henley C, Atchison WD, Katsuno M, Adachi H, Sobue G, Breedlove SM, Jordan CL. Defects in Neuromuscular Transmission May Underlie Motor Dysfunction in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *J Neurosci*. 2016;36(18):5094-106.
- ◆ Shahrizaila N, Sobue G, Kuwabara S, Kim SH, Birks C, Fan DS, Bae JS, Hu CJ, Gourie-Devi M, Noto Y, Shibuya K, Goh KJ, Kaji R, Tsai CP, Cui L, Talman P, Henderson RD, Vucic S, Kiernan MC. Amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron syndromes in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016.
- ◆ Yokoi D, Atsuta N, Watanabe H, Nakamura R, Hirakawa A, Ito M, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Oda M, Abe K, Mizoguchi K, Kano O, Kuwabara S, Kaji R, Sobue G; JaCALS. Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2016 Apr 15. [Epub ahead of print]
- ◆ Ding Y, Adachi H, Katsuno M, Sahashi K, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Sobue G. BIIB021, a synthetic Hsp90 inhibitor, induces mutant ataxin-1 degradation through the activation of heat shock factor 1. *Neuroscience*. 2016;327:20-31.
- ◆ Bott LC, Badders NM, Chen KL, Harmison GG, Bautista E, Shih CC, Katsuno M, Sobue G, Taylor JP, Dantuma NP, Fischbeck KH, Rinaldi C. A small-molecule Nrf1 and Nrf2 activator mitigates polyglutamine toxicity in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2016 Mar 8. pii: ddw073. [Epub ahead of print]
- ◆ Pourshafie N, Lee PR, Chen KL, Harmison GG, Bott LC, Katsuno M, Sobue G, Burnett BG, Fischbeck KH, Rinaldi C. MiR-298 counteracts mutant androgen receptor toxicity in spinal and bulbar muscular atrophy. *Mol Ther*. 2016;24(5):937-45.
- ◆ Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, Nakamura R, Nakatochi M, Ishigaki S, Iida A, Ikegawa S, Kubo M, Yokoi D, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Kanai K, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Kawata A, Aoki M, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan 8. pii: jnnp-2015-311541. doi: 10.1136/jnnp-2015-311541. [Epub ahead of print]
- ◆ Nakamura R, Sone J, Atsuta N, Tohnai G, Watanabe H, Yokoi D, Nakatochi M, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese consortium for amyotrophic lateral sclerosis research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging*. 2016;39:219.e1-8.
- ◆ Kawamichi H, Yoshihara K, Sugawara SK, Matsunaga M, Makita K, Hamano YH, Tanabe HC, Sadato N "Helping behavior induced by empathetic concern attenuates anterior cingulate activation in response to others' distress.", *Soc. Neurosci*. 2016;11(2):109-122.
- ◆ Koike T*, Tanabe HC*, Okazaki S, Nakagawa E, Sasaki AT, Shimada K, Sugawara SK, Takahashi HK, Yoshihara K, Bosch-Bayard J, Sadato N (2016.1) "Neural substrates of shared attention as a social memory: A hyperscanning functional magnetic resonance imaging study.", *NeuroImage*, ePub ahead of print. DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.09.076 *equally contributed
- ◆ Kawakami S, Sato H, Sasaki AT, Tanabe HC, Yoshida Y, Saito M, Toyoda H, Sadato N, Kang Y (2016.1) "The brain mechanisms underlying the perception of pungent taste of capsaicin and the subsequent autonomic responses.", *Front. Hum. Neurosci*. 9, 720. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00720
- ◆ Suzuki A, Ito Y, Kiyama S, Kunimi M, Ohira H, Kawaguchi J, Tanabe HC, Nakai T "Involvement of the ventrolateral prefrontal cortex in learning

- others' bad reputations and indelible disgust.”, *Front. Hum. Neurosci.* 2016;10, 28.
- ◆ Yoshihara K, Tanabe HC, Kawamichi H, Koike T, Yamazaki M, Sudo N, Sadato N (2016.4) “Neural correlates of fear-induced sympathetic response associated with the peripheral temperature change rate.”, *NeuroImage*, ePub ahead of print. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.040
 - ◆ Yeung AWK, Tanabe HC, Suen JLK, Goto T (2016.4) “Taste Intensity Modulates Effective Connectivity from the Insular Cortex to the Thalamus in Humans.”, *NeuroImage*, ePub ahead of print. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.057
 - ◆ Matsui T, Nakamura T, Utsumi A, Sasaki AT, Koike T, Yoshida Y, Harada T, Tanabe HC, Sadato N. (2016.4) “The role of prosody and context in sarcasm comprehension: behavioral and fMRI evidence.”, *Neuropsychologia*, ePub ahead of print. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.031
 - ◆ Nakashima T, Sugiura S, Naganawa S, Yasue M, Inui Y, Sakurai T, Uchida Y, Sone M, Teranishi M, Yoshida T, Ito K, Toba K. Cerumen impaction shown by brain magnetic resonance imaging in patients with cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 2016; 16(3):392–5.
 - ◆ Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K:Brain Fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia *Ageing Research Review.* 2016.
 - ◆ Mizuno K, Tanaka M, Tanabe HC, Joudoi T, Kawatani J, Shigihara Y, Tomoda A, Miike T, Imai-Matsumura K, Sadato N, Watanabe Y (2015.9) “Less efficient and costly processes of frontal cortex in childhood chronic fatigue syndrome.”, *NeuroImage Clinical.* 2015;9:355–368.
 - ◆ Picher-Martel V, Dutta K, Phaneuf D, Sobue G, Julien JP. Ubiquilin-2 drives NF- κ B activity and cytosolic TDP-43 aggregation in neuronal cells. *Mol Brain.* 2015;8(1):71.
 - ◆ Foyez T, Takeda-Uchimura Y, Ishigaki S, Narentuya, Zhang Z, Sobue G, Kadomatsu K, Uchimura K. Microglial keratan sulfate epitope elicits in central nervous tissues of transgenic model mice and patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol.* 2015;185(11):3053–65.
 - ◆ Sahashi K, Katsuno M, Hung G, Adachi H, Kondo N, Nakatsuji H, Tohnai G, Iida M, Bennett CF, Sobue G. Silencing neuronal mutant androgen receptor in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* ;24(21):5985–94.
 - ◆ Shimada K, Hirotsu M, Yokokawa H, Yoshida H, Makita K, Yamazaki-Murase M, Tanabe HC, Sadato N (2015.5) “Fluency-dependent cortical activation associated with speech production and comprehension in second language learners.”, *Neuroscience.* 2015;300, 474–492.
 - ◆ Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H; SEAD-J Study Group; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effects of imaging modalities, brain atlases and feature selection on prediction of Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods.* 2015; 256:168–83.
 - ◆ Mishima A, Nishihashi T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Terasawa T. Biomarkers Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Other Dementias: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 50(1):161–74.
 - ◆ Kitaguchi N, Hasegawa M, Ito S, Kawaguchi K, Hiki Y, Nakai S, Suzuki N, Shimano Y, Ishida O, Kushimoto H, Kato M, Koide S, Kanayama K, Kato T, Ito K, Takahashi H, Mutoh T, Sugiyama S, Yuzawa Y. A prospective study on blood A β levels and the cognitive function of patients with hemodialysis: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Journal Neural Transm.* 2015; 122(11):1593–607.
- ## A01-2
- ◆ Brendel M, Jaworska A, Probst F, Overhoff F, Korzhova V, Lindner S, Carlsen J, Bartenstein P, Harada R, Kudo Y, Haass C, van Leuven F, Okamura N, Herms J, Rominger A. Small-animal PET imaging of tau pathology with ¹⁸F-THK5117 in 2 transgenic mouse models. *J Nucl Med.* 2016 ; 57:792–798.
 - ◆ Okamura N, Harada R, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Advances in the Development of Tau PET Radiotracers and Their Clinical Applications. *Ageing Res Rev.* 2016 (in press)

- ◆ Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Onaka Y, Saito H, Nakamichi T, Hara K, Kusano Y, Ebara M, Arata Y, Sakota M, Miyazawa I, Totsune T, Okinaga S, Okamura N, Kudo Y, Arai H. Introduction and overview of the special issue "Brain imaging and aging": The new era of neuroimaging in aging research. *Ageing Res Rev.* 2016 (in press)
- ◆ Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Characteristics of tau and its ligands in PET imaging. *Biomolecules.* 2016; 6: 7.
- ◆ 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.* 2016;57: 634-639.
- ◆ 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.* 2016; 57: 608-614.
- ◆ Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Tago T, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Funaki Y, Iwata R, 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.
- ◆ Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Adachi H, Ishikawa Y, Yanai K, Iwata R, Kudo Y. Preclinical evaluation of [¹⁸F]THK-5105 enantiomers: Effects of chirality on its effectiveness as a tau imaging radiotracer. *Mol Imaging Biol.* 2016; 18: 258-266.
- ◆ Villemagne VL, Okamura N. Tau imaging in the study of ageing, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative conditions. *Curr Opin Neurobiol.* 2016; 36: 43-51.
- ◆ Ishiki A, Okamura N, Furukawa K, Furumoto S, Harada R, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Ishikawa Y, Tago T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Longitudinal assessment of tau pathology in patients with Alzheimer's disease using [¹⁸F]THK-5117 positron emission tomography. *PLoS One.* 2015; 10: e0140311.
- ◆ Hiraoka K, Narita W, Kikuchi H, Baba T, Kanno S, Iizuka O, Tashiro M, Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Mori E, Yanai K. Amyloid deposits and response to shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2015; 356: 124-128.
- ◆ Shidahara M, Watabe H, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Watanuki S, Furukawa K, Arakawa Y, Funaki Y, Iwata R, Gonda K, Kudo Y, Arai H, Ishiwata K, Yanai K. Quantitative kinetic analysis of PET amyloid imaging agents [¹¹C]BF227 and [¹⁸F]FACT in human brain. *Nucl Med Biol.* 2015; 42: 734-744.
- ◆ 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.* 2015; 3: 40.

A01 公募

- ◆ Makino A, Arai T, Hirata M, Ono M, Ohmomo Y, Saji H. Development of novel PET probes targeting phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) in tumors. *Nucl. Med. Biol.* 2016;43(1):101-107.
- ◆ Kimura H, Sampei S, Matsuoka D, Harada N, Watanabe H, Arimitsu K, Ono M, Saji H. Development of ^{99m}Tc-labeled Asymmetric Urea Derivatives that Target Prostate-Specific Membrane Antigen for Single-photon Emission Computed Tomography Imaging. *Bioorg. Med Chem.* 2016;(10):2251-2256.
- ◆ Kadowaki S.*, Enomoto H., Murakami T., Nakatani-Enomoto S., Kobayashi S., Ugawa Y. Influence of phasic muscle contraction upon the quadripulse stimulation (QPS) aftereffects. *Clinical Neurophysiology* 2016;127: 1568-1573.
- ◆ Okano M, Matsuo H, Nishimura Y, Hozumi K, Yoshioka S, Tonoki A, Itoh M. Mib1 modulates dynamin 2 recruitment via Snx18 to promote Dll1 endocytosis for efficient Notch signaling. *Genes Cells.* 21(5), 425-441, 2016.

- ◆ Kaoru Y. In vivo microdialysis of brain interstitial fluid for the determination of extracellular Tau levels. *Methods in Molecular Biology*. 2016 (Invited)
- ◆ 「 α セクレターゼの活性制御」認知症学会誌 Dementia Japan 2016年7月号 大野 美紀子・西 英一郎
- ◆ Ando, K., Maruko-Otake, A., Ohtake, Y., Hayashishita, M., Sekiya, M., and Iijima, K. M*. Stabilization of microtubule-unbound tau via tau phosphorylation at Ser262/356 by Par-1/MARK contributes to augmentation of AD-related phosphorylation and A β 42-induced tau toxicity. *PLoS Genetics*.2016;12(3): e1005917.
- ◆ Kubo M, Nagashima R, Ohta E, Maekawa T, Isobe Y, Kurihara M, Eshima K, Iwabuchi K, Sasaoka T, Azuma S, Melrose HL, Farrer MJ, Obata F. Leucine-rich repeat kinase 2 is a regulator of B cell function, affecting homeostasis, BCR signaling, IgA production, and TI antigen responses. *J Neuroimmunol*. 2016;292:1-8.
- ◆ Tokuda E, Furukawa Y. Copper homeostasis as a therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis with *SOD1* mutations. *Int. J. Mol. Sci*.2016;17 (5):636.
- ◆ Furukawa Y., Suzuki Y., Fukuoka M., Nagasawa K., Nakagome K., Shimizu H., Mukaiyama A., Akiyama S. A molecular mechanism realizing sequence-specific recognition of nucleic acids by TDP-43. *Sci. Rep*.2016; 6:20576.
- ◆ Furukawa Y., Anzai I., Akiyama S., Imai M., Cruz F.J.C., Saio T., Nagasawa K., Nomura T., Ishimori K. Conformational Disorder of the Most Immature Cu,Zn-Superoxide Dismutase Leading to Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Biol. Chem*. 2016;291(8):4144-4155.
- ◆ Bosch MK, Nerbonne JM, Townsend RR, Miyazaki H, Nukina N, Ornitz DM, et al. Proteomic analysis of native cerebellar iFGF14 complexes. *Channels (Austin)*. 2016;1-16.
- ◆ Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun*. 2016;7:11067.
- ◆ Inobe T, Nukina N. Rapamycin-induced oligomer formation system of FRB-FKBP fusion proteins. *J Biosci Bioeng*. 2016.
- ◆ Kurosawa M, Matsumoto G, Sumikura H, Hatsuta H, Murayama S, Sakurai T, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Serine 403-phosphorylated p62/SQSTM1 immunoreactivity in inclusions of neurodegenerative diseases. *Neurosci Res*. 2016;103:64-70.
- ◆ Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Genome-wide analyses in neuronal cells reveal that upstream transcription factors regulate lysosomal gene expression. *FEBS J*. 2016;283(6):1077-87.
- ◆ Fukata Y, Murakami T, Yokoi N, Fukata M. Local palmitoylation cycles and specialized membrane domain organization. *Curr. Top. Membr*. 2016;77, 97-141.
- ◆ Muona M, Fukata Y, Anttonen A, Laari A, Palotie A, Pihko H, Lönnqvist T, Valanne L, Somer M, Fukata M, Lehesjoki A. Dysfunctional ADAM22 implicated in progressive encephalopathy with cortical atrophy and epilepsy. *Neurol. Genet*. 2016;2:e46.
- ◆ Klionsky DJ et al. "Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)." *Autophagy*. 12(1), 1-222, 2016
- ◆ Choong CJ, Sasaki T, Hayakawa H, Yasuda T, Baba K, Hirata Y, Uesato S, Mochizuki H. A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2016;37:103-16.
- ◆ Kanazaki K, Sano K, Makino A, Yamauchi F, Takahashi A, Homma T, Ono M, Saji H. Feasibility of poly(ethylene glycol) derivatives as diagnostic drug carriers for tumor imaging. *J. Control. Release.*, in press.

- ◆ Ono M, Kitada A, Watanabe H, Miyazaki A, Kimura H, Saji H. Synthesis and Preliminary Characterization of Radioiodinated Benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimide Derivatives as SPECT Imaging Probes for the Detection of Glycogen Synthase Kinase-3 β (GSK-3 β) in the Brain. *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, in press.
- ◆ Ono M, Doi Y, Watanabe H, Ihara M, Ozaki A, Saji H. Structure-Activity Relationships of Radioiodinated Diphenyl Derivatives with Different Conjugated Double Bonds as Ligands for α -Synuclein Aggregates. *RSC Adv.*, in press.
- ◆ Iikuni S, Ono M, Watanabe H, Matsumura K, Yoshimura M, Kimura H, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Ihara M, Saji H. Imaging of Cerebral Amyloid Angiopathy with Bivalent ^{99m}Tc-Hydroxamamide Complexes. *Sci. Rep.*, in press.
- ◆ Nakamura K., Groiss S.J., Hamada M., Enomoto H., Kadowaki S., Abe M., Murakami T., Wiratman W., Chang F., Kobayashi S., Hanajima R., Terao Y., Ugawa Y.* Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulation* 2016 in press.
- ◆ 山田茜, 村上文伸, 康英真, 飯國洋一郎, 森松暁史, 白田明子, 伊藤浩, 宇川義一. パーキンソン病における [123I] イオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィとの併用に関する検討. *臨床神経* 2016 in press.
- ◆ Fuchigami T, Yamashita Y, Kawasaki M, Ogawa A, Haratake M, Atarashi R, Sano K, Nakagaki T, Ubagai K, Ono M, Yoshida S, Nishida N, Nakayama M. Characterisation of radioiodinated flavonoid derivatives for SPECT imaging of cerebral prion deposits. *Sci. Rep.* 2015;5:18440.
- ◆ Watanabe H, Ono M, Saji H. In Vivo Fluorescence Imaging of β -Amyloid Plaques with Push-Pull Dimethylaminothiophene Derivatives. *Chem. Commun.* 2015;51(96):17124-17127.
- ◆ Matsumura K, Ono M, Kitada A, Watanabe H, Yoshimura M, Iikuni S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Saji H. Structure-Activity Relationship Study of Heterocyclic Phenylethenyl and Pyridinylethenyl Derivatives as Tau-Imaging Agents that Selectively Detect Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease Brains. *J. Med. Chem.* 2015;58(18):7241-7257.
- ◆ Fuchigami T, Ogawa A, Yamashita Y, Haratake M, Watanabe H, Ono M, Kawasaki M, Yoshida S, Nakayama M. Development of alkoxy styrylchromone derivatives for imaging of cerebral amyloid- β plaques with SPECT. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015;25(16):3363-3367.
- ◆ Sano K, Ohashi M, Kanazaki K, Ding N, Deguchi J, Kanada Y, Ono M, Saji H. In vivo photoacoustic imaging of cancer using indocyanine green-labeled monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015;464(3):820-825.
- ◆ Watanabe H, Ono M, Iikuni S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Saji H. Synthesis and biological evaluation of ¹²³I-labeled pyridyl benzoxazole derivatives: novel β -amyloid imaging probes for single-photon emission computed tomography. *RSC Adv.* 2015;5:1009-1015.
- ◆ Ono M, Saji H. Recent Advances in Molecular Imaging Probes for β -Amyloid Plaques. *Med. Chem. Commun.* 2015;6(3):391-402.
- ◆ Watanabe H, Ono M, Saji H. Novel PET/SPECT Probes for Imaging of Tau in Alzheimer's Disease. *ScientificWorldJournal.* 2015;124192.
- ◆ Yagi Y, Kimura H, Arimitsu K, Ono M, Maeda K, Kusahara H, Kajimoto T, Sugiyama Y, Saji H. The synthesis of [¹⁸F]pitavastatin as a tracer for hOATP using the Suzuki coupling. *Org. Biomol. Chem.* 2015;13:1113-1121.
- ◆ Kanazaki K, Sano K, Makino A, Shimizu Y, Yamauchi F, Ogawa S, Ding N, Yano T, Temma T, Ono M, Saji H. Development of Anti-HER2 Fragment Antibody Conjugated to Iron Oxide Nanoparticles for in vivo HER2-Targeted Photoacoustic Tumor Imaging. *Nanomedicine.* 2015;11(8):2051-2060.
- ◆ Onoe S, Temma T, Kanazaki K, Ono M, Saji H. Development of photostabilized asymmetrical cyanine dyes for in vivo photoacoustic imaging of tumors. *J. Biomed. Opt.* 2015;20(9):096006.
- ◆ Kondo N, Temma T, Shimizu Y, Ono M, Saji H. Radioiodinated peptidic imaging probes for in vivo detection of Membrane Type-1 Matrix Metalloproteinase in cancers. *Biol. Pharm. Bull.* 2015;38(9):1375-1382.

- ◆ Murakami T, Wada T., Sasaki I., Yoshida K., Segawa M., Kadowaki S., Yoshihara A., Kobayashi S., Hoshi A., Sugiura Y., Ugawa Y. Hemichorea-hemiballism in a patient with temporal-parietal lobe infarction appearing after reperfusion by rtPA. *Movement Disorders Clinical Practice* 2015.
- ◆ Murakami T., Kell C., Restle J., Ugawa Y., Ziemann U.* Left dorsal speech stream components and their contribution to phonological processing. *The Journal of Neuroscience* 2015; 35: 1411-1422.
- ◆ Murakami T., Yoshida K., Namatame S., Iikuni Y., Morimatsu A., Yamada A., Sugiyama U., Takahashi K., Shirata A., Yamane K. Listeria monocytogenes meningoencephalitis in cerebrum. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2015; 3: 85-86.
- ◆ 伊藤浩, 村上丈伸, 石井士朗. 神経内科領域におけるPET/CT, SPECT/CTの有用性-パーキンソン病におけるドーパミントランスポートイメージング. *Innervision* 2015;30;19-21.
- ◆ 村上丈伸, 宇川義一. 抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎. *臨床神経科学* 2015; 33: 32-36.
- ◆ 村上丈伸, 山根清美. 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの. *日本臨床 神経症候群VI-その他の神経疾患を含めて-第2版*. 2015:671-675.
- ◆ Takasug 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.* 2016;91:4649-4657.
- ◆ Kimura T, Hatsuta H, Masuda-Suzukake M, Hosokawa M, Ishiguro K, Akiyama H, Murayama S, Hasegawa M, Hisanaga S. The abundance of nonphosphorylated tau in mouse and human tauopathy brains revealed by the use of Phos-tag method. *Am. J. Pathol.* 2016;186:398-409.
- ◆ Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagami-hara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 β signaling pathway. *Hum Mol Genet.* 2015;24(17):4879-900.
- ◆ 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.* 2015;135(1):19-26.
- ◆ Yagishita S, Murayama M, Ebihara T, Maruyama K, 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.* 2015;290(49):29438-48.
- ◆ Soeda Y, Yoshikawa M, Almeida OF, Sumioka A, Maeda S, Osada H, Kondoh Y, Saito A, Miyasaka T, Kimura T, Suzuki M, Koyama H, Yoshiike Y, Sugimoto H, Ihara Y, and Takashima A. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzene groups. *Nat Commun.* 2015;6:10216.
- ◆ Udagawa, T., Fujioka, Y., Tanaka, M., Honda, D., Yokoi, S., Riku, Y., Ibi, D., Nagai, T., Yamada, K., Watanabe, H., Katsuno, M., Inada, T., Ohno, K., Sokabe, M., Okado, H., Ishigaki S., and Sobue, G. (2015). FUS regulates AMPA receptor function and FTL/ALS-associated behaviour via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun* 6, 7098. (*corresponding author)

A02-1

- ◆ Moreira PS, Sotiropoulos I, Silva J, Takashima A, Sousa N, Leite-Almeida H, Costa PS. The Advantages of Structural Equation Modeling to Address the Complexity of Spatial Reference Learning. *Front Behav Neurosci.* 2016;10:18.
- ◆ Watanabe, H., Atsuta, N., Hirakawa, A., Nakamura, R., Nakatochi, M., Ishigaki S., Iida, A., Ikegawa, S., Kubo, M., Yokoi, D., Watanabe, H., Ito, M., Katsuno, M., Izumi, Y., Morita, M., Kanai, K., Taniguchi, A., Aiba, I., Abe, K., Mizoguchi, K., Oda, M., Kano, O., Okamoto, K., Kuwabara, S., Hasegawa, K., Imai, T., Kawata, A., Aoki, M., Tsuji, S., Nakashima, K., Kaji, R., and Sobue, G. (2016). A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* In press.

- ◆ Oh-Hashi, K., Sone, A., Hikiji, T., Hirata, Y., Vitiello, M., Fedele, M., Ishigaki S., Sobue, G., and Kiuchi, K. (2015). Transcriptional and post-transcriptional regulation of transmembrane protein 132A. *Mol Cell Biochem.* 2015;405:291–299.
 - ◆ Masuda, A., Takeda, J., Okuno, T., Okamoto, T., Ohkawara, B., Ito, M., Ishigaki S., Sobue, G., and Ohno, K. (2015). Position-specific binding of FUS to nascent RNA regulates mRNA length. *Genes Dev* 2015;29:1045–1057.
 - ◆ Hikiji, T., Norisada, J., Hirata, Y., Okuda, K., Nagasawa, H., Ishigaki S., Sobue, G., Kiuchi, K., and Oh-hash, K. (2015). A highly sensitive assay of IRE1 activity using the small luciferase NanoLuc: Evaluation of ALS-related genetic and pathological factors. *Biochem Biophys Res Commun* 463, 881–887.
 - ◆ Foyez, T., Takeda-Uchimura, Y., Ishigaki S., Narentuya, Zhang, Z., Sobue, G., Kadomatsu, K., and Uchimura, K. (2015). Microglial Keratan Sulfate Epitope Elicits in Central Nervous Tissues of Transgenic Model Mice and Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Pathol* 185, 3053–3065.
 - ◆ Takada S, Mizuno K, Saito T, Asada A, Giese KP, Hisanaga S. Effects of p35 mutations associated with mental retardation on the cellular function of p35-CDK5. *PLOS ONE.* 2015;10:e0140821.
 - ◆ 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.* 2015;129: 893–907.
 - ◆ Ohoka A, Kajita M, Ikenouchi J, Yako Y, Kitamoto S, Kon S, Ikegawa M, Shimada T, Ishikawa S, Fujita Y. EPLIN is a crucial regulator for extrusion of RasV12 – transformed cells. *J Cell Sci.* 2015;128:781–789.
 - ◆ Mani H., Tanaka H., Adachi T., Ikegawa M., Dai P., Fujita N., Takamatsu T. How Does the Ca²⁺-paradox Injury Induce Contracture in the Heart?—A Combined Study of the intracellular Ca²⁺ Dynamics and Cell Structures in Perfused Hearts—. *Acta Histochem Cytochem.* 2015;48(1).
 - ◆ Miyasaka T, Xie C, Yoshimura S, Shinzaki Y, Yoshina S, Kage-Nakadai E, Mitani S, Ihara Y. Curcumin improves tau-induced neuronal dysfunction of nematodes. *Neurobiol Aging.* 2016;39:69–81.
- ## A02-2
- ◆ Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pileggi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM; Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med.* 2016;8(322):322ra9.
 - ◆ Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, * Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest.* 2016 Feb 15. [Epub ahead of print]
 - ◆ Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol.* 2016;26(1):95–101.
 - ◆ Oshita M, Yokoyama T, Takei Y, Takeuchi A, Ironside JW, Kitamoto T, Morita M. Efficient propagation of variant Creutzfeldt-Jakob disease prion protein using the cell-protein misfolding cyclic amplification technique with samples containing plasma and heparin. *Transfusion.* 2016;56(1):223–30.

- ◆ Hasegawa M, Nonaka T, Masuda-Suzukake M. α -Synuclein: Experimental pathology. *Prion Diseases, Cold Spring Harbor Lab Press*, Chapter 19, in press.
- ◆ Hasegawa M. Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Alzheimer's disease and Tauopathies-Prion-Like Seeded Aggregation and Phosphorylation. *Biomolecules*. 2016;6(2). pii: E24. Review.
- ◆ Kametani F, Obi T, Shishido T, Akatsu H, Murayama S, Saito Y, Yoshida M, & Hasegawa M. Mass spectrometric analysis of accumulated TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis brains. *Sci Rep* 2016;6:23281.
- ◆ Tan R, Kiernan MC, Kril JJ, Mito R, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, McCann H, Bartley L, Dobson-Stone C, Kwok J, Hornberger M; Hodges J, Halliday G. TDP-43 in the hypoglossal nucleus identifies amyotrophic lateral sclerosis in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neurol Sci* in press.
- ◆ Kawakami I, Kobayashi Z, Arai T, Yokota O, Nonaka T, Aoki N, Niizato K, Oshima K, Higashi S, Katsuse O, Hosokawa M, Hasegawa M and Akiyama H. Chorea as a clinical feature of the basophilic inclusion body disease subtype of fused-in-sarcoma-associated frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:36
- ◆ Shimonaka S, Nonaka T, Suzuki G, Hisanaga SI, Hasegawa M. Templated aggregation of TDP-43 by seeding with TDP-43 peptide fibrils. *J Biol Chem* 2016;291(17):8896-907.
- ◆ Behrouzi R, Liu X, Wu D, Robinson AC, Taniguchi-Watanabe S, Rollinson S, Shi J, Tian J, Hamdalla HH, Ealing J, Richardson A, Jones M, Pickering-Brown S, Davidson YS, Strong MJ, Hasegawa M, Snowden JS, Mann DM. Pathological tau deposition in Motor Neurone Disease and frontotemporal lobar degeneration associated with TDP-43 proteinopathy. *Acta Neuropathol Commun*. 2016;4:33.
- ◆ Mochizuki Y, Hayashi K, Nakayama Y, Shimizu T, Kamide M, Ogino M, Komori T, Hasegawa M, Isazaki E & Nakano I, ALS patients with ability to communicate after long-term mechanical ventilation have confined degeneration to the motor neuron system. *J Neurol Sci* in press.
- ◆ Tanaka Y, Nonaka T, Suzuki G, Kametani F, Hasegawa M. Gain-of-function profilin 1 mutations linked to familial amyotrophic lateral sclerosis cause seed-dependent intracellular TDP-43 aggregation. *Hum Mol Genet* 2016;25(7):1420-33.
- ◆ Nonaka T, Suzuki G, Tanaka Y, Kametani F, Hirai S, Okado H, Miyashita T, Saitoe M, Akiyama H, Masai H, Hasegawa M. Phosphorylation of TAR DNA-binding Protein of 43 kDa (TDP-43) by Truncated Casein Kinase 1 δ Triggers Mislocalization and Accumulation of TDP-43. *J Biol Chem*. 2016; 291(11):5473-83.
- ◆ Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann D, Iwatsubo T, Hasegawa M. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol*. 2016;131:267-80.
- ◆ Cacabelos D, Ayala V, Granado-Serrano AB, Jové M, Torres P, Boada J, Cabré R, Ramírez-Núñez O, Gonzalo H, Soler-Cantero A, Serrano JC, Bellmunt MJ, Romero MP, Motilva MJ, Nonaka T, Hasegawa M, Ferrer I, Pamplona R, *Portero-Otín M. Interplay between TDP-43 and docosahexaenoic acid-related processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2016;88:148-160.
- ◆ Tan R, Kril J, McGinley C, Hassani M, Suzukake M, Hasegawa M, Remika M, Kiernan M, Halliday G. Cellerbeller neuronal loss in ALS cases with ATXN2 intermediate repeat expansions. *Ann Neurol*. 2016 in press.
- ◆ Kimura T, Hatsuta H, Masuda-Suzukake M, Hosokawa M, Ishiguro K, Akiyama H, Murayama S, Hasegawa M, Hisanaga S. The abundance of nonphosphorylated tau in mouse and human tauopathy brains revealed by the use of Phos-tag method. *Am J Pathol*. 2016;186:398-409.
- ◆ Davidson Y, Robinson A, Liu X, Wu D, Troakes C, Rollinson S, Masuda-Suzuke M, Suzuki G,

Nonaka T, Shi J, Tian J, Hamdallah H, Ealing J, Richardson A, Jones M, Pickering-Brown S, Snowden J, Hasegawa M, Mann M.

Neurodegeneration in Frontotemporal Lobar Degeneration and Motor Neurone Disease associated with expansions in C9orf72 is linked to TDP-43 pathology and not associated with aggregated forms of dipeptide repeat proteins. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016;42(3):242-54.

- ◆ Ikeda C, Yokota O, Nagao S, Ishizu H, Oshima E, Hasegawa M, Okahisa Y, Terada S, Yamada N. The relationship between development of neuronal and astrocytic tau pathologies in subcortical nuclei and progression of argyrophilic grain disease. *Brain Pathol.* 2016 in press.
- ◆ Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology.* 2015 Dec 15. [Epub ahead of print]
- ◆ Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of (99m)Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2):447-52.
- ◆ Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2015;357(1-2):63-8.
- ◆ Kon T, Miki Y, Arai A, Funamizu Y, Ueno T, Haga R, Nishijima H, Suzuki C, Nunomura J, Baba M, Oyama Y, Shiga Y, Kitamoto T, Tomiyama M. Creutzfeldt-Jakob disease with homozygous M232R mutation: A case report. *J Neurol Sci.* 2015;352(1-2):108-9.
- ◆ Nakamaura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol.* 2015;25(1):8-14.
- ◆ Nagata E, Nonaka T, Moriya Y, Fujii N, Okada Y, Tsukamoto H, Itoh J, Okada C, Satoh T, Arai T, Hasegawa M, Takizawa S. Inositol Hexakisphosphate Kinase 2 Promotes Cell Death in Cells with Cytoplasmic TDP-43 Aggregation. *Mol Neurobiol.* 2015 Oct 6. [Epub ahead of print]
- ◆ Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Tatsumi S, Mimuro M, Kuwano R, Hasegawa M, Yoshida M. An autopsied case of unclassifiable sporadic four-repeat tauopathy presenting with parkinsonism and speech disturbances. *Neuropathology.* 2015 Nov 27. doi: 10.1111/neup.12274. [Epub ahead of print]
- ◆ 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.* 2015;29:895-907.
- ◆ Matsumoto SE, Motoi Y, Ishiguro K, Tabira T, Kametani F, Hasegawa M, Hattori N. The twenty-four kDa C-terminal tau fragment increases with aging in tauopathy mice: implications of prion-like properties. *Hum Mol Genet.* 2015;24: 6403-16.
- ◆ Baborie A, Griffiths TD, Jaros E, Perry R, McKeith IG, Burn DJ, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Rollinson S, Pickering-Brown S, Robinson AC, Davidson YS, Mann DM. Accumulation of dipeptide repeat proteins predates that of TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration associated with hexanucleotide repeat expansions in C9ORF72 gene. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41:601-12.
- ◆ Okamoto K, Fujita Y, Hoshino E, Tamura Y, Fukuda T, Hasegawa M, Takatama M. An autopsy case of familial amyotrophic lateral sclerosis with a TARDBP Q343R mutation. *Neuropathology.* 2015;35:462-8.

A02-3

- ◆ Koyama, Akihideo; Sugai, Akihiro; Kato, Taisuke; Ishihara, Tomohiko; Shiga, Atsushi; Toyoshima, Yasuko; Koyama, Misaki; Konno, Takuya; Hirokawa, Sachiko; Yokoseki, Akio; Nishizawa, Masatoyo; Kakita, Akiyoshi; Takahashi, Hitoshi; Onodera, Osamu. Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nuc. Acids. Res.* in press.

- ◆ Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Saito Y, Mizuta I, Noda T, Koike R, Miyazaki K, Kaito M, Ito S, Makino M, Koyama A, Shiga A, Uemura M, Sekine Y, Murakami A, Moritani S, Hara K, Yokoseki A, Kuwano R, Endo N, Momotsu T, Yoshida M, Nishizawa M, Mizuno T, Onodera O. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology*. 2016 . pii: 10.1212/WNL.0000000000002694.
- ◆ Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Roles of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in spinocerebellar ataxias. *Neurochem Int*. 2016;94:1-8.
- ◆ Onodera O, Nozaki H, Fukutake T. CARASIL. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2016. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32533/>
- ◆ Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Kitamura H, Hasegawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. *Brain Pathol*. 2016;26(2):155-66.
- ◆ Nozaki H, Sekine Y, Fukutake T, Nishimoto Y, Shimoe Y, Shirata A, Yanagawa S, Hirayama M, Tamura M, Nishizawa M, Onodera O. Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL. *Neurology*. 2015;85(5):459-63.
- ◆ Oshima R, Hasegawa T*, Tamai K, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kikuchi A, Baba T, Futatsugi A, Sato I, Satoh K, Takeda A, 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*. 2016;6:24997.
- ◆ Oshima R, Hasegawa T, Tamai K, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kikuchi A, Baba T, Futatsugi A, Sato I, Satoh K, Takeda A, 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*. 2016;6:24997.
- ◆ Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Matsuda M, Inoue K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Taki Y, Mori E. On the utility of MIBG SPECT/CT in evaluating cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body diseases. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152746.
- ◆ Ichiyanagi N, Fujimori K, Yano M, Ishihara-Fujisaki C, Sone T, Akiyama T, Okada Y, Akamatsu W, Matsumoto T, Ishikawa M, Nishimoto Y, Ishihara Y, Sakuma T, Yamamoto T, Tsuiji H, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. *Stem Cell Rep*. 2016;6(4):496-510.
- ◆ Okano M, Matsuo H, Nishimura Y, Hozumi K, Yoshioka S, Tonoki A, Itoh M. Mib1 modulates dynamin 2 recruitment via Snx18 to promote Dll1 endocytosis for efficient Notch signaling. *Genes Cells*. 2016;21(5):425-441.
- ◆ Kaoru Y. In vivo microdialysis of brain interstitial fluid for the determination of extracellular Tau levels. *Methods in Molecular Biology*. 2016 (Invited)

A02 公募

- ◆ Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Kobayashi M, Tano O, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Hiraoka K, Mugikura S, Takase K, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A and Aoki M. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET. *Neurology*. 2016, in press.
- ◆ Ando, K. Maruko-Otake, A., Ohtake, Y., Hayashishita, M., Sekiya, M., and Iijima, K. M. Stabilization of microtubule-unbound tau via tau phosphorylation at Ser262/356 by Par-1/MARK contributes to augmentation of AD-related phosphorylation and Aβ42-induced tau toxicity. *PLoS Genetics*. 2016;12(3): e1005917.
- ◆ Kubo M, Nagashima R, Ohta E, Maekawa T, Isobe Y, Kurihara M, Eshima K, Iwabuchi K, Sasaoka T, Azuma S, Melrose HL, Farrer MJ,

- Obata F. Leucine-rich repeat kinase 2 is a regulator of B cell function, affecting homeostasis, BCR signaling, IgA production, and TI antigen responses. *J Neuroimmunol.* 2016;292:1–8.
- ◆ Tokuda E, Furukawa Y. Copper homeostasis as a therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(5), 636.
 - ◆ Furukawa Y., Suzuki Y., Fukuoka M., Nagasawa K., Nakagome K., Shimizu H., Mukaiyama A., Akiyama S. A molecular mechanism realizing sequence-specific recognition of nucleic acids by TDP-43. *Sci. Rep.* 2016;6: 20576.
 - ◆ Furukawa Y., Anzai I., Akiyama S., Imai M., Cruz F.J.C., Saio T., Nagasawa K., Nomura T., Ishimori K. Conformational Disorder of the Most Immature Cu,Zn-Superoxide Dismutase Leading to Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Biol. Chem.* 2016;291(8):4144–4155.
 - ◆ Bosch MK, Nerbonne JM, Townsend RR, Miyazaki H, Nukina N, Ornitz DM, et al. Proteomic analysis of native cerebellar iFGF14 complexes. *Channels (Austin).* 2016;1–16.
 - ◆ Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun.* 2016;7:11067.
 - ◆ Inobe T, Nukina N. Rapamycin-induced oligomer formation system of FRB-FKBP fusion proteins. *J Biosci Bioeng.* 2016.
 - ◆ Kurosawa M, Matsumoto G, Sumikura H, Hatsuta H, Murayama S, Sakurai T, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Serine 403-phosphorylated p62/SQSTM1 immunoreactivity in inclusions of neurodegenerative diseases. *Neurosci Res.* 2016;103:64–70.
 - ◆ Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Genome-wide analyses in neuronal cells reveal that upstream transcription factors regulate lysosomal gene expression. *FEBS J.* 2016;283(6):1077–87.
 - ◆ Fukata Y, Murakami T, Yokoi N, Fukata M. Local palmitoylation cycles and specialized membrane domain organization. *Curr. Top. Membr.* 2016;77: 97–141.
 - ◆ Muona M, Fukata Y, Anttonen A, Laari A, Palotie A, Pihko H, Lönnqvist T, Valanne L, Somer M, Fukata M, Lehesjoki A. Dysfunctional ADAM22 implicated in progressive encephalopathy with cortical atrophy and epilepsy. *Neurol. Genet.* 2016;2:e46.
 - ◆ *Klionsky DJ et al. "Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)." *Autophagy.* 2016;12(1):1–222.
 - ◆ Furukawa Y., Tokuda E. Aggregation of FET Proteins as a Pathological Change in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Protein Reviews,* 2016, in press
 - ◆ Mikami S, Nakaura M, Kawahara A, Mizoguchi T, Itoh M. Mindbomb 2 is dispensable for embryonic development and Notch signalling in zebrafish. *Biol Open.* 2015;4(11):1576–82.
 - ◆ Ohishi K, Toume K, Arai MA, Koyano T, Kowithayakorn T, Mizoguchi T, Itoh M, Ishibashi M. 9-Hydroxycanthin-6-one, a beta-Carboline Alkaloid from *Eurycoma longifolia*, Is the First Wnt Signal Inhibitor through Activation of Glycogen Synthase Kinase 3beta without Depending on Casein Kinase 1alpha. *J Nat Prod.* 2015;78(5):1139–46.
 - ◆ Analysis of in vivo turnover of tau in a mouse model of tauopathy. Yamada K, Patel TK, Hochgräfe K, Mahan TE, Jiang H, Stewart FR, Mandelkow EM, Holtzman DM. *Mol Neurodegener.* 2015;10:55.
 - ◆ Nagasawa Y, Takahashi Y, Itani W, Watanabe H, Hidaka Y, Morita S, Suzuki K, Watanabe K, Ohwada S, Kitazawa H, Imamura M, Yokoyama T, Horiuchi M, Sakaguchi S, Mohri S, Rose MT, Nochi T, Aso H. Prion Protein Binds to Aldolase A Produced by Bovine Intestinal M Cells. *Open Journal of Veterinary Medicine.* 2015;5:43–60.

- ◆ Matsumoto,G., Shimogori,T., Hattori,N. and Nukina,N. TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation. *Hum Mol Genet.* 2015;24:4429–4442.
- ◆ Imai, Y., Kobayashi, Y., Inoshita, T., Meng, H., Arano, T., Uemura, K., Asano, T., Yoshimi, K., Zhang, C.-L., Matsumoto, G., Ohtsuka, T., Kageyama, R., Kiyonari, H., Shioi, G., Nukina, N., Hattori, N., Takahashi, R. The Parkinson's Disease-Associated Protein Kinase LRRK2 Modulates Notch Signaling through the Endosomal Pathway. *PLoS Genet.* 2015;11, e1005503.
- ◆ Kurosawa,M., Matsumoto,G., Sumikura,H., Hatsuta,H., Murayama,S., Sakurai,T., Shimogori,T., Hattori,N. and Nukina,N. Serine 403-phosphorylated p62/SQSTM1 immunoreactivity in inclusions of neurodegenerative diseases. *Neurosci. Res.* 2015;10:1016.
- ◆ Nishina T, Numata J, Nishina K, Yoshida-Tanaka K, Nitta K, Piao W, Iwata R, Ito S, Kuwahara H, Wada T, Mizusawa H, Yokota T. Chimeric Antisense Oligonucleotide Conjugated to alpha-Tocopherol. *Molecular therapy Nucleic acids.* 2015;4:e220.
- ◆ Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohya M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, 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.* 2015;24(17):4879–4900.
- ◆ Ogawa M., Shidara H., Oka K., Kurosawa M., Nukina N., Furukawa Y. Cysteine residues in Cu,Zn-superoxide dismutase are essential to toxicity in Caenorhabditis elegans model of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015;463 (4):1196–1202.
- ◆ Imai Y, Kobayashi Y, Inoshita T, Meng H, Arano T, Uemura K, Asano T, Yoshimi K, Zhang CL, Matsumoto G, Ohtsuka T, Kageyama R, Kiyonari H, Shioi G, Nukina N, Hattori N, Takahashi R. The Parkinson's Disease-Associated Protein Kinase LRRK2 Modulates Notch Signaling through the Endosomal Pathway. *PLoS Genet.* 2015;11(9):e1005503.
- ◆ Inobe T, Nozaki M, Nukina N. Artificial regulation of p53 function by modulating its assembly. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;467(2):322–7.
- ◆ Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Miyazaki H, Akagi T, Hashikawa T, Doi H, Takumi T, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun.* 2015;3:24.
- ◆ Matsumoto G, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation. *Hum Mol Genet.* 2015;24(15):4429–42.
- ◆ Ogawa M, Shidara H, Oka K, Kurosawa M, Nukina N, Furukawa Y. Cysteine residues in Cu,Zn-superoxide dismutase are essential to toxicity in Caenorhabditis elegans model of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;463(4):1196–202.
- ◆ Wimmer VC, Harty RC, Richards KL, Phillips AM, Miyazaki H, Nukina N, Petrou S. Sodium channel beta1 subunit localizes to axon initial segments of excitatory and inhibitory neurons and shows regional heterogeneity in mouse brain. *J Comp Neurol.* 2015;523(5):814–30.
- ◆ Lovero KL, Fukata Y, Grangera AJ, Fukata M, Nicoll RA. The LGI1-ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD-95 function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(30):E4129–37.
- ◆ Suzuki M, Murakami T, Cheng J, Kano H, Fukata M, Fujimoto T. ELMOD2 is anchored to lipid droplets by palmitoylation and regulates ATGL recruitment. *Mol Biol Cell.* 2015;26(12):2333–2342.
- ◆ Zhu D, Li C, Swanson AM, Villalba RM, Guo J, Zhang Z, Matheny S, Murakami T, Stephenson JR, Daniel S, 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.* 2015;125(4):1497–50.

- ◆ Fukata M, Sekiya A, Murakami T, Yokoi N, Fukata Y. Postsynaptic nanodomains generated by local palmitoylation cycles. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(2):199–204.

A03–1

- ◆ Fox RG, Lytle NK, Park FD, Bajaj J, Koechlein CS, Yano M, Ito T, Kopp J, Kritzik M, Sicklick J, Sander M, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Shibata S, Pizzo D, Valasek M, Sasik R, Scadeng M, Okano H, Kim Y, MacLeod AR, Lowy AM and Reya T: Image based identification and targeting of cancer stem cells in pancreatic adenocarcinoma. *Nature.* 2016. (in press)
- ◆ Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Eiji Ikeda E, Kazuo Okanoya K, Seino KI, Saya H, Okano H and Miura K*: Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. *Nature Communication.* 2016. (in press) (Corresponding authors)
- ◆ Narumi S., Amano, S., Okano H., Miyake N, Hasegawa T. et al.: SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder (MIRAGE syndrome) and are associated with loss of chromosome 7. *Nature Genetics.* 2016. (In Press)
- ◆ Bertolin AP, Katz MJ, Yano M, Pozzi B, Acevedo JM, Blanco-Obregón D, Gándara L, Soriano E, Kanda H, Okano H, Srebrow A, Wappner P.: Musashi mediates translational repression of the Drosophila hypoxia inducible factor. *Nucleic Acids Res.* 2016 May 3. pii: gkw372. [Epub ahead of print]
- ◆ Ouchi T, Morikawa S, Shibata S, Fukuda K, Okuno H, Fujimura T, Ohyama M, Akamatsu W, Nakagawa T, Okano H.: LNGFR+THY-1+ human pluripotent stem cells-derived neural crest-like cells have potential to develop into mesenchymal stem cells. *Differentiation.* 2016. (In Press)
- ◆ Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Ritsuko K. Pooh RK, Kanemura Y, Okano H et al.: In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with TUBA1A missense mutations. *Mol Brain.*2016. (In Press)
- ◆ Shimazaki T, Okano H. Heterochronic microRNAs in temporal specification of neural stem cells: application toward rejuvenation. *Aging and Mechanism of Disease.* 2016;2:15014.
- ◆ Isoda M, Kohyama J, Iwanami A, Sanosaka T, Sugai K, Yamaguchi R, Matsumoto T, Nakamura M, Okano H. Robust production of human neural cells by establishing neuroepithelial-like stem cells from peripheral blood mononuclear cell-derived feeder-free iPSCs under xeno-free conditions. *Neurosci Res.* 2016 Apr 12. [Epub ahead of print] PMID: 27083781.
- ◆ Andoh-Noda T, Inouye MO, Miyake K, Kubota T, Okano H, Akamatsu W. Modeling Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016 Apr 13. [Epub ahead of print] PMID: 27071793.
- ◆ Hosoya M, Fujioka M, Kobayashi R, Okano H, Ogawa K. Overlapping expression of anion exchangers in the cochlea of a non-human primate suggests functional compensation. *Neurosci Res.* 2016 Apr 18. [Epub ahead of print] PMID: 27091614.
- ◆ Inagaki Y, Fujioka M, Kanzaki S, Watanabe K, Oishi N, Itakura G, Yasuda A, Shibata S, Nakamura M, Okano HJ, Okano H, Ogawa K. Sustained Effect of Hyaluronic Acid in Subcutaneous Administration to the Cochlear Spiral Ganglion. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153957.
- ◆ Fujiyoshi K, Hikishima K, Nakahara J, Tsuji O, Hata J, Konomi T, Nagai T, Shibata S, Kaneko S, Iwanami A, Momoshima S, Takahashi S, Jinzaki M, Suzuki N, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Application of q-Space Diffusion MRI for the Visualization of White Matter. *J Neurosci.*2016;36(9):2796–808.
- ◆ Fujimura T, Shibata S, Shimojima N, Morikawa Y, Okano H, Kuroda T. Fluorescence Visualization of the Enteric Nervous Network in a Chemically Induced Aganglionosis Model. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150579.

- ◆ Ichiyanagi N, Fujimori K, Yano M, Ishihara–Fujisaki C, Sone T, Akiyama T, Okada Y, Akamatsu W, Matsumoto T, Ishikawa M, Nishimoto Y, Ishihara Y, Sakuma T, Yamamoto T, Tsuji H, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. Establishment of In Vitro FUS–Associated Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2016;6(4):496–510.
- ◆ Fukaya R, Ohta S, Yaguchi T, Matsuzaki Y, Sugihara E, Okano H, Saya H, Kawakami Y, Kawase T, Yoshida K, Toda M. MIF maintains the tumorigenic capacity of brain tumor–initiating cells by directly inhibiting p53. *Cancer Res*. 2016 Mar 15. pii: canres.1011.2015. [Epub ahead of print] PMID: 26980763.
- ◆ Hosoya M, Fujioka M, Ogawa K, Okano H. Distinct Expression Patterns Of Causative Genes Responsible For Hereditary Progressive Hearing Loss In Non–Human Primate Cochlea. *Sci Rep*.; 6:22250. 2016.
- ◆ Matsumoto T, Fujimori K, Andoh–Noda T, Ando T, Kuzumaki N, Toyoshima M, Tada H, Imaizumi K, Ishikawa M, Yamaguchi R, Isoda M, Zhou Z, Sato S, Kobayashi T, Ohtaka M, Nishimura K, Kurosawa H, Yoshikawa T, Takahashi T, Nakanishi M, Ohyama M, Hattori N, Akamatsu W, Okano H. Functional Neurons Generated from T Cell–Derived Induced Pluripotent Stem Cells for Neurological Disease Modeling. *Stem Cell Reports*. 2016;6(3):422–35.
- ◆ Morikawa S, Ouchi T, Shibata S, Fujimura T, Kawana H, Okano H, Nakagawa T. Applications of Mesenchymal Stem Cells and Neural Crest Cells in Craniofacial Skeletal Research. *Stem Cells Int*. 2016;2016:2849879.
- ◆ Maekawa M, Iwayama Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Hisano Y, Toyota T, Balan S, Matsuzaki H, Iwata Y, Takagai S, Yamada K, Ota M, Fukuchi S, Okada Y, Akamatsu W, Tsujii M, Kojima N, Owada Y, Okano H, Mori N, Yoshikawa T. Erratum: Investigation of the fatty acid transporter–encoding genes SLC27A3 and SLC27A4 in autism. *Sci Rep*. 2016;6:20268.
- ◆ Ogawa Y, Morikawa S, Okano H, Mabuchi Y, Suzuki S, Yaguchi T, Sato Y, Mukai S, Yaguchi S, Inaba T, Okamoto S, Kawakami Y, Tsubota K, Matsuzaki Y, Shimmura S. MHC–compatible bone marrow stromal/stem cells trigger fibrosis by activating host T cells in a scleroderma mouse model. *Elife*. 2016;5.
- ◆ Nishiyama Y, Iwanami A, Kohyama J, Itakura G, Kawabata S, Sugai K, Nishimura S, Kashiwagi R, Yasutake K, Isoda M, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Safe and efficient method for cryopreservation of human induced pluripotent stem cell–derived neural stem and progenitor cells by a programmed freezer with a magnetic field. *Neurosci Res*. 2016 Jan 21. [Epub ahead of print] PMID:26804710.
- ◆ Yano M, Hayakawa–Yano Y, Okano H. RNA Regulation went wrong in neurodevelopmental disorders: the example of Msi/Elav RNA binding proteins. *Int J Dev Neurosci*. 2016 Jan 12. [Epub ahead of print] PMID:26796049.
- ◆ Hasegawa M, Hara–Miyachi C, Ohta H, Sakimura K, Okano H, Okano HJ. Analysis of RNA metabolism in peripheral WBCs of TDP–43 KI mice identifies novel biomarkers of ALS. *Neurosci Res*. 2016;106:12–22.
- ◆ Kobayashi R, Takahashi–Fujigasaki J, Shiozawa S, Hara–Miyachi C, Inoue T, Okano HJ, Sasaki E, Okano H. α –synuclein aggregation in the olfactory bulb of middle–aged common marmoset. *Neurosci Res*. 2016;106:55–61.
- ◆ Yasui T, Mabuchi Y, Toriumi H, Ebine T, Niibe K, Houlihan DD, Morikawa S, Onizawa K, Kawana H, Akazawa C, Suzuki N, Nakagawa T, Okano H, Matsuzaki Y. Purified Human Dental Pulp Stem Cells Promote Osteogenic Regeneration. *J Dent Res*. 2016;95(2):206–14.
- ◆ Lin ZY, Hikabe O, Suzuki S, Hirano T, Siomi H, Sasaki E, Imamura M, Okano H. Sphere–formation culture of testicular germ cells in the common marmoset, a small New World monkey. *Primates*. 2016;57(1):129–35.
- ◆ Grants JM, Ying LT, Yoda A, You CC, Okano H, Sawa H, Taubert S. The Mediator Kinase Module Restrains Epidermal Growth Factor Receptor Signaling and Represses Vulval Cell Fate Specification in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 2015;202(2):583–99.

- ◆ Kawabata S, Takano M, Numasawa-Kuroiwa Y, Itakura G, Kobayashi Y, Nishiyama Y, Sugai K, Nishimura S, Iwai H, Isoda M, Shibata S, Kohyama J, Iwanami A, Toyama Y, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Grafted Human iPSC Cell-Derived Oligodendrocyte Precursor Cells Contribute to Robust Remyelination of Demyelinated Axons after Spinal Cord Injury. *Stem Cell Reports*. 2015;6(1):1-8.
- ◆ Shimojo D, Onodera K, Doi-Torii Y, Ishihara Y, Hattori C, Miwa Y, Tanaka S, Okada R, Ohyama M, Shoji M, Nakanishi A, Doyu M, Okano H, Okada Y. Rapid, efficient, and simple motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells. *Mol Brain*. 2015;8(1):79.
- ◆ Sato K, Kuroki Y, Kumita W, Fujiyama A, Toyoda A, Kawai J, Iriki A, Sasaki E, Okano H, Sakakibara Y. Resequencing of the common marmoset genome improves genome assemblies and gene-coding sequence analysis. *Sci Rep*. 2015;5:16894.
- ◆ Shimojo D, Onodera K, Doi-Torii Y, Ishihara Y, Hattori C, Miwa Y, Tanaka S, Okada R, Ohyama M, Shoji M, Nakanishi A, Doyu M, Okano H, Okada Y. Rapid, efficient, and simple motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells. *Mol Brain*. 2015;8(1):79.
- ◆ Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, Kato K, Kojima K, Kawano T, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H. Gastric carcinoma: evaluation with diffusion-tensor MR imaging and tractography ex vivo. *Magn Reson Imaging*. 2015.
- ◆ Nakata M, Yamamoto S, Okada T, Darambazar G, Okano H, Ozawa K, Yada T. IL-10 gene transfer upregulates arcuate POMC and ameliorates hyperphagia, obesity and diabetes by substituting for leptin. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Oct 5. doi: 10.1038/ijo.2015.201. [Epub ahead of print]
- ◆ Kanzaki S, Watanabe K, Fujioka M, Shibata S, Nakamura M, Okano H, Okano H, Ogawa K. Novel in vivo imaging analysis of an inner ear drug delivery system: drug availability in inner ear following different dose of systemic drug injections. *Hear Res*. 2015;330(Pt A):142-6.
- ◆ Imaizumi K, Sone T, Ibata K, Fujimori K, Yuzaki M, Akamatsu W, Okano H. Controlling the Regional Identity of hPSC-Derived Neurons to Uncover Neuronal Subtype Specificity of Neurological Disease Phenotypes. *Stem Cell Reports*. 2015;5(6):1010-22.
- ◆ Kohro Y, Sakaguchi E, Tashima R, Tozaki-Saitoh H, Okano H, Inoue K, Tsuda M. A new minimally-invasive method for microinjection into the mouse spinal dorsal horn. *Sci Rep*. 2015;5:14306.
- ◆ Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, Kato K, Ito E, Kojima K, Kawano T, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H. q-space MR imaging of gastric carcinoma ex vivo: Correlation with histopathologic findings. *Magn Reson Med*. 2015 Aug 29. [Epub ahead of print] PMID: 26332305
- ◆ Ohtsuka T, Yano M, Okano H. Acute reduction of neuronal RNA binding Elavl2 protein and Gap43 mRNA in mouse hippocampus after kainic acid treatment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;466(1):46-51.
- ◆ Shibata S, Murota Y, Nishimoto Y, Yoshimura M, Nagai T, Okano H, Siomi MC. Immuno-Electron Microscopy and Electron Microscopic In Situ Hybridization for Visualizing piRNA Biogenesis Bodies in Drosophila Ovaries. *Methods Mol Biol*. 2015;1328:163-78.
- ◆ Sugai K, Nishimura S, Kato-Negishi M, Onoe H, Iwanaga S, Toyama Y, Matsumoto M, Takeuchi S, Okano H, Nakamura M. Neural stem/progenitor cell-laden microfibers promote transplant survival in a mouse transected spinal cord injury model. *J Neurosci Res*. 2015;93(12):1826-38.
- ◆ Masuda H, Maruyama T, Gargett CE, Miyazaki K, Matsuzaki Y, Okano H, Tanaka M. Endometrial Side Population Cells: Potential Adult Stem/Progenitor Cells in Endometrium. *Biol Reprod*. 2015;93(4):84.
- ◆ Tsuyama 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*. 2015;5(3):365-77.
- ◆ Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, Hasegawa A, Nakahara T, Hachisuka J, Akira S, Okano H, Furue M, Inoue K, Tsuda M. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med*. 2015;21(8):927-31.

- ◆ Yokota K, Kobayakawa K, Kubota K, Miyawaki A, Okano H, Ohkawa Y, Iwamoto Y, Okada S. Engrafted Neural Stem/Progenitor Cells Promote Functional Recovery through Synapse Reorganization with Spared Host Neurons after Spinal Cord Injury. *Stem Cell Reports*. 2015;5(2):264–77.
- ◆ Ono M, Kajitani T, Uchida H, Arase T, Oda H, Uchida S, Ota K, Nagashima T, Masuda H, Miyazaki K, Asada H, Hida N, Mabuchi Y, Morikawa S, Ito M, Bulun SE, Okano H, Matsuzaki Y, Yoshimura Y, Maruyama T. CD34 and CD49f Double-Positive and Lineage Marker-Negative Cells Isolated from Human Myometrium Exhibit Stem Cell-Like Properties Involved in Pregnancy-Induced Uterine Remodeling. *Biol Reprod*. 2015;93(2):37.
- ◆ Kondo T, Yoshihara Y, Yoshino-Saito K, Sekiguchi T, Kosugi A, Miyazaki Y, Nishimura Y, Okano HJ, Nakamura M, Okano H, Isa T, Ushiba J. Histological and electrophysiological analysis of the corticospinal pathway to forelimb motoneurons in common marmosets. *Neurosci Res*. 2015;98:35–44.
- ◆ Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagami-hara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 β signaling pathway. *Hum Mol Genet*. 2015;24(17):4879–900.
- ◆ Okano H, Miyawaki A, Kasai K. Brain/MINDS: brain-mapping project in Japan. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1668).
- ◆ Belmonte JC, Callaway EM, Churchland P, Caddick SJ, Feng G, Homanics GE, Lee KF, Leopold DA, Miller CT, Mitchell JF, Mitalipov S, Moutri AR, Movshon JA, Okano H, Reynolds JH, Ringach D, Sejnowski TJ, Silva AC, Strick PL, Wu JI, Zhang F. Brains, Genes, and Primates. *Neuron*. 2015;86(3):617–631.
- ◆ Andoh-Noda T, Akamatsu W, Miyake K, Matsumoto T, Yamaguchi R, Sanosaka T, Okada Y, Kobayashi T, Ohyama M, Nakashima K, Kurosawa H, Kubota T, Okano H. Differentiation of multipotent neural stem cells derived from Rett syndrome patients is biased toward the astrocytic lineage. *Mol Brain*. 2015;8(1):31.
- ◆ Hikishima K, Ando K, Komaki Y, Kawai K, Yano R, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, Okano H. Voxel-based morphometry of the marmoset brain: In vivo detection of volume loss in the substantia nigra of the MPTP-treated Parkinson's disease model. *Neuroscience*. 2015;300:585–92.
- ◆ Ishii K, Suzuki N, Mabuchi Y, Ito N, Kikura N, Fukada SI, Okano H, Takeda S, Akazawa C. Muscle Satellite Cell Protein Teneurin-4 Regulates Differentiation during Muscle Regeneration. *Stem Cells*. 2015;33(10):3017–27.
- ◆ Iwai H, Shimada H, Nishimura S, Kobayashi Y, Itakura G, Hori K, Hikishima K, Ebise H, Negishi N, Shibata S, Habu S, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Allogeneic Neural Stem/Progenitor Cells Derived From Embryonic Stem Cells Promote Functional Recovery After Transplantation Into Injured Spinal Cord of Nonhuman Primates. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(7):708–19.
- ◆ Yu-Ching Lin Z, Hirano T, Shibata S, Seki NM, Kitajima R, Sedohara A, Siomi MC, Sasaki E, Siomi H, Imamura M, Okano H. Gene expression ontogeny of spermatogenesis in the marmoset uncovers primate characteristics during testicular development. *Dev Biol*. 2015;400(1):43–58.
- ◆ 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*. 2015;112(18):5809–14.
- ◆ Tsuboi D, Kuroda K, Tanaka M, Namba T, Iizuka Y, Taya S, Shinoda T, Hikita T, Muraoka S, Iizuka M, Nimura A, Mizoguchi A, Shiina N, Sokabe M, Okano H, Mikoshiba K, Kaibuchi K. Disrupted-in-schizophrenia 1 regulates transport of ITPR1 mRNA for synaptic plasticity. *Nat Neurosci*. 2015;18(5):698–707.
- ◆ Takata N, Yoshida K, Komaki Y, Xu M, Sakai Y, Hikishima K, Mimura M, Okano H, Tanaka KF. Optogenetic Activation of CA1 Pyramidal Neurons at the Dorsal and Ventral Hippocampus

Evokes Distinct Brain-Wide Responses Revealed by Mouse fMRI. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121417.

- ◆ Tokuno H, Watson C, Roberts A, Sasaki E, Okano H. Marmoset Neuroscience. *Neurosci Res*. 2015;93:1-2.
- ◆ Nori S, Okada Y, Nishimura S, Sasaki T, Itakura G, Kobayashi Y, Renault-Mihara F, Shimizu A, Koya I, Yoshida R, Kudoh J, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Long-Term Safety Issues of iPSC-Based Cell Therapy in a Spinal Cord Injury Model: Oncogenic Transformation with Epithelial-Mesenchymal Transition. *Stem Cell Reports*. 2015;4(3):360-73.
- ◆ Fujioka M, Okano H, Edge AS. Manipulating cell fate in the cochlea: a feasible therapy for hearing loss. *Trends Neurosci*. 2015;38(3):139-144.
- ◆ Hayashi S, Yano M, Igarashi M, Okano HJ, Okano H. Alternative Role of HuD Splicing Variants in Neuronal Differentiation. *J Neurosci Res*. 2015;93(3):399-409.
- ◆ Yamada I, Miyasaka N, Hikishima K, Kato K, Kojima K, Kawano T, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H. Gastric Carcinoma: Ex Vivo MR Imaging at 7.0 T-Correlation with Histopathologic Findings. *Radiology*. 2015;275(3):841-8.
- ◆ Yano M, Ohtsuka T, Okano H. RNA-binding protein research with transcriptome-wide technologies in neural development. *Cell Tissue Res*. 2015;359(1):135-44

A03-2

- ◆ Higuchi H, Ji B, Maeda J, Sahara N, Suhara T. In vivo imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* in press 2016Dulal HP, Nagae M, Ikeda A, Morita-Matsumoto K, Adachi Y, Ohno N, Yamaguchi Y.
- ◆ Dulal HP, Nagae M, Ikeda A, Morita-Matsumoto K, Adachi Y, Ohno N, Yamaguchi Y. Enhancement of solubility and yield of a β -glucan receptor Dectin-1 C-type lectin-like domain in Escherichia coli with a solubility-enhancement tag. *Protein Expr. Purif*. 2016;123, 97-104.

- ◆ Nagae M, Ikeda A, Hanashima S, Kojima T, Matsumoto N, Yamamoto K, Yamaguchi Y. Crystal structure of human dendritic cell inhibitory receptor (DCIR) C-type lectin domain reveals the binding mode with N-glycan. *FEBS Lett*. 2016;590(8),1280-8.
- ◆ Aoyagi T, Ohira S, Fuse S, Uzawa J, Yamaguchi Y, Tanaka H. The α -glycosidation of partially unprotected N-acetyl and N-glycolyl sialyl donors in the absence of a nitrile solvent effect. *Chem. Eur. J*.2016;22(20), 6968-73.
- ◆ Yoshihara A, Fukatsu M, Hoshi K, Ito H, Nollet K, Yamaguchi Y, Ishii R, Tokuda T, Miyajima M, Arai H, Kato T, Furukawa K, Arai H, Kikuchi A, Takeda A, Ugawa Y, Hashimoto Y. Subgroup differences in "brain-type" transferrin and alpha-synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J. Biochem.*, 2016. [Epub ahead of print]
- ◆ Nagae M, Kanagawa M, Morita-Matsumoto K, Hanashima S, Kizuka Y, Taniguchi N, Yamaguchi Y. Atomic visualization of a flipped-back conformation of bisected glycans bound to specific lectins. *Sci. Rep.*, 6, 22973, 2016.
- ◆ Kanagawa M, Kobayashi K, Tajiri M, Manya H, Kuga A, Yamaguchi Y, Akasaka-Manya K, Furukawa J, Mizuno M, Kawakami H, Shinohara Y, Wada Y, Endo T, Toda T. Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep*. 2016;14(9):2209-23.
- ◆ Carvalho S, Catarino TA, Dias AM, Kato M, Almeida A, Hessling B, Figueiredo J, Gartner F, Sanches JM, Ruppert T, Miyoshi E., Pierce M, Carneiro F, Kolarich D, Seruca R, Yamaguchi Y, Taniguchi N, Pinho SS*. Preventing E-cadherin aberrant N-glycosylation at Asn-554 improves its critical function in gastric cancer. *Oncogene*. 2016;35(13):1619-31.
- ◆ Kimura Y, Endo H, Ichise M, Shimada H, Seki C, Ikoma Y, Shinotoh H, Yamada M, Higuchi M, Zhang M-R, Suhara T. A new method to quantify tau pathologies with (11)C-PBB3 PET using reference tissue voxels extracted from brain cortical gray matter. *EJNMMI research*. 2016;6(1):24.

- ◆ Kimura Y, Seki C, Ikoma Y, Ichise M, Kawamura K, Takahata K, Moriguchi S, Nagashima T, Ishii T, Kitamura S, Niwa F, Endo H, Yamada M, Higuchi M, Zhang M-R, Suhara T. [(11)C] TASP457, a novel PET ligand for histamine H3 receptors in human brain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016.
- ◆ Koga K, Maeda J, Tokunaga M, Hanyu M, Kawamura K, Ohmichi M, Nakamura T, Nagai Y, Seki C, Kimura Y, Minamimoto T, Zhang M-R, Fukumura T, Suhara T, Higuchi M. Development of TASP0410457 (TASP457), a novel dihydroquinolinone derivative as a PET radioligand for central histamine H3 receptors. *EJNMMI Research*. 2016;6(1):11.
- ◆ Moraga A, Gómez-Vallejo V, Isabel Cuartero M, Szczupak B, San Sebastián E, Markuerkiaga I, Pradillo J.M, Higuchi M, Llop J, Moro M. Á., Martín A, Lizasoain I. Imaging the role of TLR4 on cell proliferation and inflammation after cerebral ischemia by PET. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016
- ◆ McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, Kikuchi E, Ninomiya T, Suhara T, Lee J-Y, Iriki A, Minamimoto T, Takada M, Isoda M, Matsumoto M. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron*. 89(2), 300–307, 2016–01
- ◆ Eldridge MAG, Lerchner W, Saunders RC, Kaneko H, Krausz KW, Gonzalez FJ, Ji B, Higuchi M, Minamimoto T, Richmond BJ. Chemogenetic disconnection of monkey orbitofrontal and rhinal cortex reversibly disrupts reward value. *Nature Neuroscience*. 2016;19(1):37–39.
- ◆ Shimojo M, Higuchi M, Suhara T, Sahara N. Imaging Multimodalities for Dissecting Alzheimer's Disease: Advanced Technologies of Positron Emission Tomography and Fluorescence Imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 2015;9:482.
- ◆ Kimura Y, Ichise M, Ito H, Shimada H, Ikoma Y, Seki C, Takano H, Kitamura S, Shinotoh H, Kawamura K, Zhang M-R, Sahara N, Suhara T, Higuchi M. PET Quantification of Tau Pathology in Human Brain with ¹¹C-PBB3. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(9):1359–1365.
- ◆ Yagi H, Zhang Y, Yagi-Utsumi M, Yamaguchi T, Iida S, Yamaguchi Y, Kato K. Backbone ¹H, ¹³C, and ¹⁵N resonance assignments of the Fc fragment of human immunoglobulin G glycoprotein. *Biomol. NMR Assign*. 2015;9(2): 257–60.
- ◆ Nagae M, Yamaguchi Y. Sugar recognition and protein–protein interaction of mammalian lectins conferring diverse functions. *Curr. Opin. Struct. Biol*. 2015;34:108–115.
- ◆ Ohira S, Yamaguchi Y, Takahashi T, Tanaka H. The chemoselective O-glycosylation of alcohols in the presence of a phosphate diester and its application to the synthesis of oligomannosylated phosphatidyl inositols. *Tetrahedron*. 2015;71(37):6602–11.
- ◆ Kawatani M, Fukushima Y, Kondoh Y, Honda K, Sekine T, Yamaguchi Y, Taniguchi N, Osada H. Identification of matrix metalloproteinase inhibitors by chemical arrays. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2015;79(10):1597–602.
- ◆ Hanashima S, Gotze S, Liu Y, Ikeda A, Kojima-Aikawa K, Taniguchi N, Silva DV, Feizi T, Seeberger PH, Yamaguchi Y. Defining the interaction of human soluble lectin ZG16p and mycobacterial phosphatidylinositol mannosides. *ChemBiocChem*. 2015;16(10):1502–11.
- ◆ Matsumoto Y, Saito T, Hoshi K, Ito H, Kariya Y, Nagae M, Yamaguchi Y, Hagiwara Y, Kinoshita N, Wada I, Saito K, Honda T, Hashimoto Y. In situ visualization of a glycoform of transferrin: localization of α 2,6-sialylated transferrin in the liver. *J. Biochem*. 2015;157(4):211–6.
- ◆ Hasegawa Y, Takahashi M, Arika S, Asakawa D, Tajiri M, Wada Y, Yamaguchi Y, Nishitani C, Takamiya R, Saito A, Uehara Y, Hashimoto J, Kurimura Y, Takahashi H, Kuroki Y. Surfactant protein D suppresses lung cancer progression by downregulation of epidermal growth factor signaling. *Oncogene*. 2015;34(7):838–45.
- ◆ Garénaux E, Kanagawa M, Tsuchiyama T, Hori K, Kanazawa T, Goshima A, Chiba M, Yasue H, Ikeda A, Yamaguchi Y, Sato C, Kitajima K. Discovery, Primary and Crystal Structures, and Capacitation-Related Properties of a Prostate-Derived Heparin-Binding Protein WGA16 from Boar Sperm. *J. Biol. Chem*. 2015;290(9):5484–501.

- ◆ Sato S, Takeuchi R, Yagi-Utsumi M, Yamaguchi T, Yamaguchi Y, Kato K, Fujita M. A Self-Assembled, π -Stacked Complex as a Finely-Tunable Magnetic Aligner for Biomolecular NMR Applications. *Chem. Commun.* 2015;51:2540–3.
- ◆ Kizuka Y, Kitazume S, Fujinawa R, Saito T, Iwata N, Saido TC, Nakano M, Yamaguchi Y, Hashimoto Y, Staufenbiel M, Hatsuta H, Murayama S, Many H, Endo T, Taniguchi N. An aberrant sugar modification of BACE1 blocks its lysosomal targeting in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2015;7(2): 175–89.
- ◆ Takuwa H, Maeda J, Ikoma Y, Tokunaga M, Wakizaka H, Uchida S, Kanno I, Taniguchi J, Ito H, Higuchi M. [(11) C]Raclopride binding in the striatum of minimally restrained and free-walking awake mice in a positron emission tomography study. *Synapse* (New York, N.Y.). 2015;69(12):600 – 606.
- ◆ Xie L, Maeda J, Kumata K, Yui J, Zhang Y, Hatori A, Nengaki N, Wakizaka H, Fujinaga M, Yamasaki T, Shimoda Y, Higuchi M, Suhara T, Wang F, Zhang M-R. Development of 1-N-(11) C-Methyl-1- and -d-Tryptophan for pharmacokinetic imaging of the immune checkpoint inhibitor 1-Methyl-Tryptophan. *Scientific Reports.* 2015;5:16417.
- ◆ Oi N, Tokunaga M, Suzuki M, Nagai Y, Nakatani Y, Yamamoto N, Maeda J, Minamimoto T, Zhang M-R, Suhara T, Higuchi M. Development of Novel PET Probes for Central 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic acid (AMPA) Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry Manuscript.* 2015;58(21):8444– 8462.
- ◆ Hashimoto H, Kawamura K, Takei M, Igarashi N, Fujishiro T, Shiomi S, Watanabe R, Muto M, Furutsuka K, Ito T, Yamasaki T, Yui J, Nemoto K, Kimura Y, Higuchi M, Zhang M-R. Identification of a major radiometabolite of [¹¹C]PBB3. *Nuclear Medicine and Biology.* 2015;42(12):905–910.
- ◆ Ji B, Chen C-J, Bando K, Ashino H, Shiraishi H, Sano H, Kasahara H, Minamizawa T, Yamada K, Ono M, Zhang M-R, Seki C, Farde L, Suhara T, Higuchi M. Distinct Binding of Amyloid Imaging Ligands to Unique Amyloid- β Deposited in the Presubiculum of Alzheimer's Disease. *Journal of Neurochemistry.* 2015.
- ◆ Shimada H, Shinotoh H, Ota T, Sato K, Yamada M, Fukushi K, Irie T, Zhang M-R, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T. Dementia with Lewy bodies can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of brain acetylcholinesterase activity – A [¹¹C]MP4A PET study – *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2015;30(11):1105–1113.
- ◆ Tiwari A, Ji B, Yui J, Fujinaga M, Yamasaki T, Xie L, Luo R, Shimoda Y, Kumata K, Zhang Y, Hatori A, Maeda J, Higuchi M, Wang F, Zhang M-R. [(18)F]FEBMP: Positron Emission Tomography Imaging of TSPO in a Model of Neuroinflammation in Rats, and in vitro Autoradiograms of the Human Brain. *Theranostics.* 2015;5(9):961–969.
- ◆ Martin A, Szczaupak B, Gomez-Vallejo V, Domercq M, Cano A, Padro D, Munoz C, Higuchi M, Matute C, Llop J. In Vivo PET Imaging of the $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor As a Marker for Brain Inflammation after Cerebral Ischemia. *Journal of Neuroscience.* 2015;35(15):5998–6009.
- ◆ Chen C-J, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Uchida K, Nakahara Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang M-R, Ono M, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. In Vivo SPECT Imaging of Amyloid- β Deposition with Radioiodinated Imidazo[1,2-a]pyridine Derivative DRM106 in Mouse Model of Alzheimer's Disease. *JNM/JNMT.* 2015;56(1):120–126.
- ◆ Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Amyloid imaging with [(18)F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset. *International journal of geriatric psychiatry.* 2015;30(7):720–728.
- ◆ Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, Higuchi M, Suhara T, Mizumura S, Mintun MA, Skovronsky DM, Honjo K, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [(18) F]florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy.

International journal of geriatric psychiatry.

2015;30(5):505–513.

- ◆ Endo T, Saijo T, Haneda E, Maeda J, Tokunaga M, Zhang M-R, Kannami A, Asai H, Suzuki M, Suhara T, Higuchi M. Quantification of central substance P receptor occupancy by aprepitant using small animal positron emission tomography. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2015;18(2):1–10.
- ◆ Matsumoto KI, Yamasaki T, Nakamura M, Ishikawa J, Ueno M, Nakanishi I, Sekita A, Ozawa Y, Kamada T, Aoki I, Yamada KI. Brain contrasting ability of blood–brain–barrier–permeable nitroxyl contrast agents for magnetic resonance redox imaging. *Magn Reson Med*. 2015 Sep 28. doi: 10.1002/mrm.25918. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26414669.
- ◆ Bakalova R, Georgieva E, Ivanova D, Zhelev Z, Aoki I, Saga T. Magnetic resonance imaging of mitochondrial dysfunction and metabolic activity, accompanied by overproduction of superoxide. *ACS Chem Neurosci*. 2015;6(12):1922–9.
- ◆ Okada M, Kikuchi T, Okamura T, Ikoma Y, Tsuji AB, Wakizaka H, Kamakura T, Aoki I, Zhang MR, Kato K. In-vivo imaging of blood–brain barrier permeability using positron emission tomography with 2–amino–[3–11C]isobutyric acid. *Nucl Med Commun*. 2015;36(12):1239–48.
- ◆ Matsumoto K, Nakamura M, Ueno M, Nakanishi I, Shibata S, Sekita A, Saga T, Kamada T, Yamada K, Aoki I. Matsumoto K, Brain Contrasting Ability of Blood–Brain–Barrier–Permeable Nitroxyl Contrast Agents for Magnetic Resonance RedOx Imaging. *Magn Reson Med*. 2015 Sep 28. doi: 10.1002/mrm.25918. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26414669.
- ◆ Aoki I, Yoneyama M, Hirose J, Minemoto Y, Koyama T, Kokuryo D, Bakalova R, Murayama S, Saga T, Aoshima S, Ishizaka Y, Kono K. Thermoactivatable polymer–grafted liposomes for low–invasive image–guided chemotherapy. *Transl Res*. 2015;166(6):660–673.e1.
- ◆ Sawada K, Horiuchi–Hirose M, Saito S, Aoki I. Male prevalent enhancement of leftward asymmetric development of the cerebellar cortex in ferrets (*Mustela putorius*). *Laterality*. 2015;20(6):723–37.
- ◆ Sawada K, Horiuchi–Hirose M, Saito S, Aoki I. Sexual dimorphism of sulcal morphology of the ferret cerebrum revealed by MRI–based sulcal surface morphometry. *Front Neuroanat*. 2015;9:55.
- ◆ Gündüz S, Nitta N, Vibhute S, Shibata S, Mayer ME, Logothetis NK, Aoki I, Angelovski G. Dendrimeric calcium–responsive MRI contrast agents with slow in vivo diffusion. *Chem Commun (Camb)*. 2015;51(14):2782–5.

A03 公募

- ◆ Yoshida T, Tsujioka M, Honda S, Shimizu S. Autophagy suppresses cell migration by degrading GEF–H1, a RhoA GEF, in embryonic fibroblasts. *Oncotarget* in press
- ◆ Choong CJ, Sasaki T, Hayakawa H, Yasuda T, Baba K, Hirata Y, Uesato S, Mochizuki H. A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform–specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2016;37:103–16.
- ◆ Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, Miura K. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole–rats *Nat. Commun*. in press
- ◆ Ichiyanagi N, Fujimori K, Yano M, Ishihara–Fujisaki C, Sone T, Akiyama T, Okada Y, Akamatsu W, Matsumoto T, Ishikawa M, Nishimoto Y, Ishihara Y, Sakuma T, Yamamoto T, Tsuiji H, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. Establishment of in vitro FUS–associated Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Using Human Induced Pluripotent Stem Cells *Stem Cell Reports*. in press
- ◆ Yoshida S, Sugimura Y, Hazama Y, Nishiyama Y, Yano T, Shimizu S, Hosoya T. A mild and facile synthesis of aryl and alkenyl sulfides via copper–catalyzed deborylthiolation of organoborons with thiosulfonates. *Chemical Commun*. 2015;51:16613–16616.
- ◆ Arakawa S, Nakanomyo I, Kudo–Sakamoto Y, Akazawa H, Komuro I, Shimizu S. Identification

of a novel compound that inhibits both mitochondria-mediated necrosis and apoptosis.

Biochem. Biophys. Res. Commun.

2015;467:1006–1011.

- ◆ Yoshida S, Yano T, Misawa Y, Sugimura Y, Igawa K, Shimizu S, Tomooka K, Hosoya T. Direct thioamination of arynes via reaction with sulfilimines and migratory N-Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* 2015;137:14071–14074.
- ◆ Araki K, Yagi N, Ikemoto Y, Yagi H, Choong CJ, Hayakawa H, Beck G, Sumi H, Fujimura H, Moriwaki T, Nagai Y, Goto Y, Mochizuki H. Synchrotron FTIR micro-spectroscopy for structural analysis of Lewy bodies in the brain of Parkinson's disease patients. *Sci Rep.* 2015;5:17625.
- ◆ Shimojo D, Onodera K, Doi-Torii Y, Ishihara Y, Hattori C, Miwa Y, Tanaka S, Okada R, Ohyama M, Shoji M, Nakanishi A, Doyu M, Okano H, Okada Y. Rapid, efficient, and simple motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells. *Mol Brain.* 2015;8(1):79.
- ◆ Maekawa M, Iwayama Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Hisano Y, Toyota T, Balan S, Matsuzaki H, Iwata Y, Takagai S, Yamada K, Ota M, Fukuchi S, Okada Y, Akamatsu W, Tsujii M, Kojima N, Owada Y, Okano H, Mori N, Yoshikawa T. Investigation of the fatty acid transporter-encoding genes SLC27A3 and SLC27A4 in autism. *Sci Rep.* 2015;5:16239.
- ◆ Maekawa M, PhD, Yamada K, Toyoshima M, Ohnishi T, Iwayama Y, Shimamoto C, Toyota T, Nozaki Y, Balan S, Matsuzaki H, Iwata Y, Suzuki K, Miyashita M, Kikuchi M, Kato M, Okada Y, Akamatsu W, Norio Mori N, Owada Y, Itokawa M, Okano H, Yoshikawa T, Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses *Biological Psychiatry.* 2015;78(2):116–25.
- ◆ Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, 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.* 2015;24(17):4879–900.
- ◆ Andoh-Noda T, Akamatsu W, Miyake K, Matsumoto T, Yamaguchi R, Sanosaka T, Okada Y, Kobayashi T, Ohyama M, Nakashima K, Kurosawa H, Kubota T, Okano H. Differentiation of multipotent neural stem cells derived from Rett syndrome patients is biased toward the astrocytic lineage. *Molecular Brain.* 2015;8:31.
- ◆ Nori S, Okada Y, Nishimura S, Sasaki T, Itakura G, Kobayashi Y, Renault-Mihara F, Shimizu A, Koya I, Yoshida R, Kudo J, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Long-term safety issues of iPSC-based cell therapy in a spinal cord injury model: oncogenic transformation with epithelial-mesenchymal transition. *Stem Cell Reports.* 2015;4(3):360–373.

基調講演・招待講演

- ◆ Sobue G. Perspectives on therapeutic research for ALS. 3rd World Centenarians Initiative International Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis –giving new hope: novel therapies toward a cure–. Osaka, February 19, 2016
- ◆ Sobue G. Perspectives on therapeutic research for ALS –General review of therapeutics, and edaravone treatment–. 大韓神経筋肉疾患学会, Seoul, Korea, March 25, 2016
- ◆ Okamura N. AONeuro Symposium – Neurotrauma, February 28, 2016, Sendai
- ◆ Okamura N. Mind Brain Conference "From Molecules to the Universe: Advancing Biomedical Sciences and Engineering", February 24, 2016, Hamamatsu
- ◆ Makoto Higuchi, Hitoshi Shimada, Naruhiko Sahara, Tetsuya Suhara Conformational heterogeneity of tau lesions captured by PET and its clinical significance 14th International Athens/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, 14th International Athens/Springfield Symposium, 2016–03–11
- ◆ Makoto Higuchi. Protein imaging focusing on tau and alpha-synuclein The 15th International Parkinson's Disease Symposium in Takamatsu, International Parkinson's Disease Symposium in Takamatsu, 2016–02–06
- ◆ Matsumoto, G., Nukina, N., Mori, N., p62-mediated selective autophagy in aged neurons, The 6th Busan–Nagasaki Joint Seminar on Aging Research, March 11, 2016, Seacloud Hotel in Busan, South Korea
- ◆ Takashima A. Mechanism of Neurodegeneration through Tau and Therapy for AD.(symposium) The 1st International Gachon Neuroscience Symposium, 24 Feb. 2016, Incheon, Korea.
- ◆ Furukawa Y. Protein conformational disorder leading to neurodegenerative diseases. The 3rd Mini-Symposium on Cutting-Edge Chemistry, Hsinchu, Taiwan, March 11, 2016
- ◆ Hideyuki Okano : Challenge toward Spinal Cord Injury and using iPS cell Technologies UK–JAPAN Life Innovation Symposium. : UK–JAPAN Life Innovation Symposium, 2016.2.22 *2016.2.22–23 (Tokyo Branch Kyoto University & LiSE KING SKYFRONT Sinagawa & Kawasaki, Japan)
- ◆ Hideyuki Okano : Challenge toward Spinal Cord Injury using iPS cell Technologies.: CiRA/ISSCR 2016 International Symposia, 2016.3.24 *2016.3.22–24 (Kyoto University Clock Tower Centennial Hall, Kyoto, Japan)
- ◆ Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Gen Sobue Takamatsu 14th International Parkinson's disease symposium in Takamatsu Lewy body disease: hot topics, autonomic failure, What's new? 2015.02.28
- ◆ Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Gen Sobue. 第56回日本神経学会学術大会シンポジウム Premotor and pre autonomic MSA Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Gen Sobue 20150521 新潟
- ◆ Hideyuki Okano : Modeling Psychiatric/Neurological disorders using iPS cell technologies and transgenic non-human primates. 2015.04.12. (International Symposium on Cell Physiology and Aging Research Kaohsiung Medical University (KMU), Kaohsiung, Taiwan)
- ◆ Hideyuki Okano : Modeling Human Psychiatric/Neurological Disorders using Transgenic technologies and Genome-Editing in Non-human Primates. 2015.04.21. (24 th annual Colloque Médecine et Recherche in the Neurosciences series, #Cloud, Paris, France Genome Editing in Neurosciences)
- ◆ Hideyuki Okano : Brain Mapping and Modeling Human Psychiatric/Neurological Disorders using Transgenic technologies and Genome-Editing in Non-human Primates. 2015.05.02. (Scientific meeting on animal models of neurodegenerative Disorders, Paris, France)
- ◆ Hideyuki Okano : Using Genetics to Deconstruct Neural Circuits session Alpbach Congress Centrum in Alpbach, 2015.05.23–27 (2016 Keystone Symposia on The Brain, Austria)
- ◆ Hideyuki Okano : Brain Science and Modeling

- Neurological Diseases using Transgenic and Genome Editing Technologies. : Dr. Austin Smith Lab Seminar, 2015.4.22 *2015.4.22 (Stem Cell Institute, University of Cambridge, Cambridge, UK)
- ◆ Hideyuki Okano : Disease Modeling and Brain Mapping using transgenic marmosets. : Janelia Marmoset Workshop "The common marmoset as a transgenic model of the human brain in health and disease", 2015.6.16 *2015.6.14-16 (Janelia Research Campus, Howard Hughes Medical Institute, Virginia, USA)
 - ◆ Hideyuki Okano : Brain Mapping Project in Japan:Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies (Brain/MINDS). : Cold Spring Harbor Asia (CSHA) Conference on International Brain Project, 2015.6.19 *2015.6.19-22 (Suzhou Industrial Park Conference Center, Suzhou, People's Republic of China, PRC)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling neurological and psychiatric disorders using iPSCs technologies and transgenic non-human primates. : The ISSCR Annual Meeting, 2015.6.25 *2015.6.24-27 (Stockholmsmassan Exhibition and Convention Center, Stockholm, Sweden)
 - ◆ Hideyuki Okano : Neuronal damage and regenerative medicine. : Center for Animal Disease Model International Symposium (CADMIS) 2015—Frontiers of Immunology and Neurobiology—(東京理科大学ヒト疾患モデル研究センター国際シンポジウム), 2015.7.21 *2015.7.21 (Gakushikaikan, Tokyo)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling Human Neurological/Psychiatric Disorders using iPSC cells and Transgenic Non-Human Primates. : Breakthroughs in Molecular Genetics in Model Organisms Symposium, 2015.8.22 *2015.8.22 (UC Santa Barbara, Santa Barbara, CA, USA)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling Human Neurological Diseases using iPSC cells and Transgenic Non-Human Primates : CHA Bio Complex Seminar, 2015.8.27 *2015.8.27 (CHA Bio Complex, Seoul, Korea)
 - ◆ Hideyuki Okano : Regenerative Medicine and Disease Modeling with iPSC cells technologies. :1th Annual Meeting of Korean Society for Stem Cell Research"Presidential Session –Today's Stem Cell Research in Asia, 2015.8.28, *2015.8.27-28 (Grand Hilton Seoul Hotel, Seoul, Korea)
 - ◆ Hideyuki Okano : Preemptive Medicine for Dementia: Solutions for a 'super-aging' society. : International Conference on Cognitive Decline and Its Economic Consequences 国際会議「認知症社会における経済的挑戦と機会」, 2015.10.5 *2015.10.5-6 (North uilding Hall on Mita Campus, Keio University, Tokyo, Japan)
 - ◆ Hideyuki Okano: Modeling Neurological Diseases using iPSC cells and Transgenic Non-human Primates. : The first International Symposium of Brain Protein Aging and Dementia Control, 2015.10.10 *2015.10.9-10 (Noyori Conference Hall (NCH), Nagoya, Japan)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling psychiatric/neurological disorders using ipsc cell technologies and transgenic non-human primates. : Cell Symposia:Human Genomics, 2015.11.9 *2015.11.9 *2015.11.8-10 (the Matrix building, 30 Biopolis Street, Singapore)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling Psychiatric/Neurological disorders using iPSC cell technologies and transgenic non-human primates.: 29th Annual Conference of he International Mammalian Genome Society, Keynote Lecture, 2015.11.11 *2015.11.8-11 (Yokohama Port Opening Memorial Hall, Yokohama, Japan)
 - ◆ Hideyuki Okano : Preemptive Approaches for Neurodegenerative Disease and Dementia : 2015 WAFSF "Regenerative Medicine: Let's Talk Business!" , 2015.11.12 *2015.11.12-13 (Golden Gate Club, San Francisco, USA)
 - ◆ Hideyuki Okano : Transgenic and Genome Editing Technologies in Non-Human Primates. : TGE2015 Conference on Transposition and Genome Engineering 2015, Invited Lecture, 2015.11.19 *2015.11.17-20 (Nara Kasugano International Forum IRAKA, Nara, Japan)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling Psychiatric/Neurological disorders using iPSC cell technologies and transgenic non-human primates. : THE 12TH NIKKO INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2015 FRONTIERS IN TRANSLATIONAL NEUROSCIENCE, 2015.11.20 *2015.11.20

(JMU Education & Research Center, Shimotsuke, Japan)

- ◆ Hideyuki Okano: Modeling Human Neurological/Psychiatric Diseases using iPS cells and Transgenic Non-Human Primates. : Regenerative Medicine Seminar Series@Stanford, 2015.12.10 *2015.12.10 (Stanford University, Stanford, CA, USA)
- ◆ Takashima A. Mechanism of Neurodegeneration through Tau and Therapy for AD.(Keynote speaker) The 7th International High Level Forum on Exercise and Health – International Conference of Exercise Intervention on Alzheimer’s disease (ICEIAD), 7–8 May 2016, Shanghai, China
- ◆ Takashima A Aging and Tau (symposium)Asian Aging Core for Longevity (AACL) 10 years and Beyond Japan–Korea Joint Seminars, Osaka, Japan. March 12, 2015.
- ◆ Hisanaga S, Kimura T. Reevaluation of physiological and pathological phosphorylation of tau in vitro to human brains 25th International Society for Neurochemistry, Cairns, Australia, Aug. 23–25. 2015
- ◆ Okamura N. Busan Paik Hospital Neurodegenerative Disease Symposium, November 27, 2015, Busan
- ◆ Okamura N. 2015 IPA 17th International Congress , October 15, 2015, Berlin
- ◆ Okamura N. Tohoku Forum for Creativity: Frontier of Brain Science Satellite Symposium “Neuroimaging and its impact on our lives”, July 28, 2015, Kobe
- ◆ Okamura N. SNMMI 2015 Annual Meeting, June 6, 2015, Baltimore
- ◆ Okamura N. ADPD Imaging Symposium 2015, March 17, 2015, Nice
- ◆ Hisanaga, S. Neuronal protein kinase LMTK1 regulates neurite outgrowth through Rab11-dependent endosomal trafficking in a Cdk5-dependent manner EMBO Workshop, PUERTO MONTT, Chile, Mar 23–26, 2015
- ◆ Hisanaga, S., Kimura, T.Reevaluation of physiological and pathological phosphorylation of tau in vitro to human brains 25th ISN meeting, Cairns, Australia, Aug. 23–25. 2015.
- ◆ Hasegawa M, Molecular analyses of pathological tau in tauopathy brains. Brain Protein Aging and Dementia Control. 1st International Symposium. Molecular bases of brain protein aging. 2015. 10.9, Nagoya
- ◆ Osamu Onodera How does the cerebral small vessel system contribute the brain function in aging?–Lesson from the hereditary small vessel disease–Brain Protein Aging and Dementia Control 1st International Symposium 2015/10/9 Nagoya
- ◆ YAMAGUCHI.Y RIKEN–Max Planck Joint Research Center for Systems Chemical Biology 4th Annual Symposium, Kobe, Japan 2015年5月11日–14日
- ◆ YAMAGUCHI.Y RIKEN–ACADEMIA Sinica Joint Conference on Chemical Biology, Taipei, Taiwan 2015年10月14日–17日
- ◆ Makoto Higuchi. Symposium in Nobel Forum: In vivo molecular imaging of alpha-synuclein, Karolinska Institutet, 2015–12–18
- ◆ Makoto Higuchi. Tracking tau pathogenesis in living brains The 9th International Congress of the Asian Society Against Dementia, Asian Society Against Dementia (ASAD), 2015–09–15
- ◆ Ono M. [Molecular Imaging of β -Amyloid Plaques in Alzheimer’s Disease: From Molecular Design to Clinical Research] 1st Kyoto University–UC San Diego Joint Symposium, New Era of Trans-Pacific Knowledge Interactions. 2015年3月12日, 京都
- ◆ Murakami T. Alteration of corticobulbar excitability during speech perception. International TMS Symposium 2015/6/7, Fukushima.
- ◆ Ubiquitination of Dynamin 2 and Snx18 by Mib1 promotes Dll1 endocytosis and Notch signaling. Makoto Okano, Hiromi Matsuo, Yuya Nishimura, Katsuto Hozumi, Saho Yoshioka, Ayako Tonoki, Motoyuki Itoh Notch meeting, Athens, October 7, 2015.
- ◆ 内山圭司, 坂口末廣. Novel molecular mechanism for accumulation of abnormal prion protein –Inhibition of Sortilin-mediated PrP

degradation. 第15回日本蛋白質科学会年会. あ
わぎんホール(徳島市). 6/24-26, 2015.

- ◆ Shingo ITO, Sumio Ohtsuki, Tetsuya Terasaki,
Cerebral clearance of amyloid- β peptide across
the blood-brain barrier, 15, October, 2015, ISKID,
Kumamoto, Japan
- ◆ Furukawa Y. Lights and shadows of Cu,Zn-
superoxide dismutase. The 17th International
Conference on Biological Inorganic Chemistry,
Beijing, China, July 20-24, 2015
- ◆ Masaki Fukata Regulatory mechanism for local
palmitoylation cycles on PSD-95. FASEB
Science Research Conference "Protein Lipidation,
Signaling, and Membrane Domains". (Saxtons
River, VT, USA) (2015.7.22)
- ◆ Masaki Fukata. Postsynaptic nanodomain
regulated by PSD-95 palmitoylation machinery.
Pacifichem 2015, (2015.12.15) (Honolulu, HI, USA)
- ◆ Shigeomi Shimizu "Biological Roles of
Autophagic Cell Death" Japan Australia Meeting
on Cell Death (Oct 21-23, 2015, Melbourne)
- ◆ Mochizuki H. Parkinson's disease and α -synuclein.
Australian National University (ANU) & IPR Joint
Symposium 2015 "PROTEIN STRUCTURE
AND FUNCTION". Nov.16, 2015. Australia.

受賞

長谷川 成人

- ◆ 学会奨励賞(基礎研究部門)

受賞演題: 細川雅人, 新井哲明, 近藤ひろみ, 長
谷川成人, 秋山治彦. グラニューリン変
異脳における神経変性疾患関連タンパ
ク質の重複蓄積. 受賞第34回日本認知
症学会. 2015年10月2日, 青森

村上 丈伸

- ◆ 指導教官賞

第112回日本内科学会総会・講演会 2015.4.11

大野 美紀子

- ◆ 山本道雄賞受賞

第36回日本循環制御医学会学術集会 (2015年)

松本 弦

- ◆ 武田科学振興財団 医学系研究奨励

「神経老化による神経変性疾患の発症機構の解
明」

安藤 香奈絵

- ◆ 2015年度武田科学振興財団 医学系研究奨励
(精神・神経・脳領域)

貫名 信行

- ◆ 日本神経学会2015年度榊林賞

望月 秀樹

- ◆ Travel grant for the 57th Annual Meeting of
Japanese Society of Neurology, 18-21 May 2016
- ◆ Travel grant for the 5th AOPMC in Manila,
Philippines, 11-13 March 2016
- ◆ Travel grant for XXI World Congress on
Parkinson's Disease and Related Disorders in
Milan, Italy, 6-9 December 2015

特許出願

◆ 発明の名称：新規な細胞膜透過性ペプチド

出願番号(出願日)：特願 2015-101497

出願人名：熊本大学

発明者：伊藤慎悟，大槻純男

◆ 発明の名称：TDP-43凝集物に特異的に結合する抗体

米国出願番号：12/667624

登録番号：8940872

登録日：2015/01/27

出願人名：東京都医学総合研究所

発明者：長谷川成人，新井哲明，野中 隆，
亀谷富由樹，秋山治彦

◆ 発明の名称：ナイーブ型多能性幹細胞の製造方法

出願番号(出願日)：特願 2015-054907
2015/03/18

出願人名：学校法人慶應義塾
小野薬品工業株式会社

発明者：岡野栄之，塩澤誠司，木佐文彦

◆ 発明の名称：ヒトiPS細胞から、ヒト歯原性上皮細胞やヒト歯原性間葉細胞を製造する方法

出願番号(出願日)：特願 2015-075354
2015/04/01

出願人名：学校法人慶應義塾

発明者：黄地健仁，森川 暁，中川種昭，
岡野栄之

◆ 発明の名称：灌流用注射針

出願番号(出願日)：2015-165644
2015/08/25

出願人名：同志社大学

発明者：宮坂知宏，久保厚子

◆ 発明の名称：アストロサイト様細胞及びその調製方法

出願番号(出願日)：特願 2015-191711
2015/09/29

出願人名：学校法人慶應義塾

発明者：神山 淳，周 智，岡野栄之

◆ 発明の名称：ヒトiPS細胞由来神経幹細胞／前駆細胞の凍結方法

出願番号(出願日)：特願 2015-241421
2015/12/10

出願人名：学校法人慶應義塾 (株)アビー

発明者：岡野栄之，中村雅也，西山雄一郎，
大和田哲男(アビー)

◆ 発明の名称：多能性幹細胞の神経幹細胞への分化用培地及びその利用

出願番号(出願日)：特願 2016-027324
2016/02/16

出願人名：学校法人慶應義塾

発明者：岡野栄之，赤松和土，藤森康希，
野田友子，安藤崇之，手塚俊樹，
松本拓也

◆ 発明の名称：ナイーブ型多能性幹細胞の製造方法

出願番号(出願日)：PCT/JP2016-058577
2016/03/17

出願人名：学校法人慶應義塾
小野薬品工業株式会社

発明者：岡野栄之，塩澤誠司，木佐文彦

◆ 発明の名称：分化促進型多能性幹細胞及びその使用

出願番号(出願日)：特願 2016-073739
(3月31日)

出願人名：学校法人慶應義塾

発明者：岡野栄之，赤松和土，藤森康希，
松本拓也，葛巻直子，木佐文彦

論文リスト

A01-1

- ◆ Ishigaki, S., Fujioka, Y., Okada, Y., Riku, Y., Udagawa, T., Honda, D., Yokoi, S., Endo, K., Ikenaka, K., Takagi, S., Iguchi, Y., Sahara, N., Takashima, A., Okano, H., Yoshida, M., Warita, H., Aoki, M., Watanabe, H., Okado, H., Katsuno, M., and Sobue, G. (2017). Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTLD-like Phenotypes. *Cell Rep* 18, 1118–1131.
- ◆ Noda, T., Iijima, M., Noda, S., Maeshima, S., Nakanishi, H., Kimura, S., Koike, H., Ishigaki, S., Iguchi, Y., Katsuno, M., and Sobue, G. (2016). Gene expression profile of inflammatory myopathy with malignancy is similar to that of dermatomyositis rather than polymyositis. *Intern Med* 55, 2571–2580.
- ◆ Masuda, M., Senda, J., Watanabe, H., Epifanio, B., Tanaka, Y., Imai, K., Riku, Y., Li, Y., Nakamura, R., Ito, M., Ishigaki, S., Atsuta, N., Koike, H., Katsuno, M., Hattori, N., Naganawa, S., and Sobue, G. (2016). Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis–frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17, 571–579.
- ◆ Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, Araki K, Kato T, Nakamura T, Koike H, Takashima H, Hashiguchi A, Kohno Y, Kurashige T, Kuriyama M, Takiyama Y, Tsuchiya M, Kitagawa N, Kawamoto M, Yoshimura H, Suto Y, Nakayasu H, Uehara N, Sugiyama H, Takahashi M, Kokubun N, Konno T, Katsuno M, Tanaka F, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain*. 2016 Dec; 139(Pt 12): 3170–3186.
- ◆ Iguchi Y, Eid L, Parent M, Soucy G, Bareil C, Riku Y, Kawai K, Takagi S, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G, Julien JP. Exosome secretion is a key pathway for clearance of pathological TDP-43. *Brain*. 2016 Dec; 139(Pt 12): 3187–3201.
- ◆ Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, Inagaki T, Iida M, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Mano T, Hirakawa A, Adachi H, Watanabe H, Yamamoto M, Sobue G. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016 Jun 23; 3(7): 537–46.
- ◆ Shahrizaila N, Sobue G, Kuwabara S, Kim SH, Birks C, Fan DS, Bae JS, Hu CJ, Gourie-Devi M, Noto Y, Shibuya K, Goh KJ, Kaji R, Tsai CP, Cui L, Talman P, Henderson RD, Vucic S, Kiernan MC. Amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron syndromes in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug; 87(8): 821–30.
- ◆ Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. (2016) Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* [Epub ahead of print]
- ◆ Nakashima H, Ohkawara B, Ishigaki S, Fukudome T, Ito K, Tsushima M, Konishi H, Okuno T, Yoshimura T, Ito M, Masuda A, Sobue G, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. (2016) R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. *Sci Rep* 22, 28512.
- ◆ Watanabe, H., Atsuta, N., Hirakawa, A., Nakamura, R., Nakatochi, M., Ishigaki S., Iida, A., Ikegawa, S., Kubo, M., Yokoi, D., Watanabe, H., Ito, M., Katsuno, M., Izumi, Y., Morita, M., Kanai, K., Taniguchi, A., Aiba, I., Abe, K., Mizoguchi, K., Oda, M., Kano, O., Okamoto, K., Kuwabara, S., Hasegawa, K., Imai, T., Kawata, A., Aoki, M., Tsuji, S., Nakashima, K., Kaji, R., and Sobue, G. (2016). A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87, 851–858.

A01-2

- ◆ Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Therriault J, Kang MS, Shin M, Guiot MC, Guo Q, Harada R, Comley RA, Massarweh G, Soucy JP, Okamura N, Gauthier S, Rosa-Neto P. Monoamine oxidase

- B inhibitor, selegiline, reduces 18F-THK5351 uptake in the human brain. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9: 25.
- ◆ Hsiao IT, Lin KJ, Huang KL, Huang CC, Chen HS, Wey SP, Yen TC, Okamura N, Hsu JL. Biodistribution and radiation dosimetry for the tau tracer 18F-THK-5351 in healthy human subjects. *J Nucl Med.* 2017 (in press)
 - ◆ de Leon MJ, Li Y, Okamura N, Tsui WH, Saint Louis LA, Glodzik L, Osorio RS, Fortea J, Butler T, Pirraglia E, Fossati S, Kim HJ, Carare RO, Nedergaard M, Benveniste H, Rusinek H. CSF clearance in Alzheimer Disease measured with dynamic PET. *J Nucl Med.* 2017 (in press)
 - ◆ Okamura N, Yanai K. Brain imaging: Applications of tau PET imaging. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 197-198.
 - ◆ Arakawa Y, Nai Y, Shidahara M, Furumoto S, Seki C, Okamura N, Tashiro M, Kudo Y, Yanai K, Gonda K, Watabe H. Prediction of the clinical standardized uptake value ratio in amyloid PET imaging using a biomathematical modeling approach towards the efficient development of a radioligand. *J Nucl Med.* 2017 (in press)
 - ◆ Neelamegam R, Yokell DL, Rice PA, Furumoto S, Kudo Y, Okamura N, El Fakhri G. A report of the automated radiosynthesis of the tau PET radiopharmaceutical, [18F]-THK-5351. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2017; 60: 140-146.
 - ◆ Betthausen T, Lao PJ, Murali D, Barnhart TE, Furumoto S, Okamura N, Stone CK, Johnson SC, Christian BT. In vivo comparison of tau radioligands 18F-THK-5351 and 18F-THK-5317. *J Nucl Med.* (in press)
 - ◆ Ishiki A, Harada R, Okamura N, Tomita N, Rowe CC, Villemagne VL, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K. Tau imaging with [18F] THK-5351 in progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol.* 2017; 24: 130-136.
 - ◆ Stepanov V, Svedberg M, Jia Z, Krasikova R, Lemoine L, Okamura N, Furumoto S, Mitsios N, Mulder J, Långström B, Nordberg A, Halldin C. Development of [11C] / [3H] THK-5351 - A potential novel carbon-11 tau imaging PET radioligand. *Nucl Med Biol.* 2016; 46: 50-53.
 - ◆ Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Kobayashi M, Tano O, Mugikura S, Iwata R, Ishiki A, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET. *Neurology.* 2016; 87: 2309-2316.
 - ◆ Schönecker S, Brendel M, Huber M, Vollmar C, Huppertz HJ, Teipel S, Okamura N, Levin J, Rominger A, Danek A. Applied multimodal diagnostics in a case of presenile dementia. *BMC Neurol.* 2016; 16: 131.
 - ◆ Villemagne VL, Okamura N, Rowe CC. Untangling tau imaging. *Alzheimers Dement (Amst).* 2016; 4: 39-42.
 - ◆ Harada R, Furumoto S, Tago T, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Iwata R, Tashiro M, Arai H, Yanai K, Kudo Y, Okamura N. Characterization of the radiolabeled metabolite of tau PET tracer 18F-THK5351. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 2211-2218.
 - ◆ Lockhart SN, Baker SL, Okamura N, Furukawa K, Ishiki A, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Harada R, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Jagust WJ. Dynamic PET measures of tau accumulation in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients measured using [18F] THK-5351. *PLoS One.* 2016; 11: e0158460.
 - ◆ Furumoto S, Tago T, Harada R, Kudo Y, Okamura N. 18F-Labeled 2-arylquinoline derivatives for tau imaging: chemical, radiochemical, biological and clinical features. *Curr Alzheimer Res.* 2017; 14: 178-185.
 - ◆ Shimozawa A, Ono M, Takahara D, Tarutani A, Imura S, Masuda-Suzukake M, Higuchi M, Yanai K, Hisanaga SI, Hasegawa M. Propagation of pathological α -synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathol Commun.* 2017 Feb 2; 5(1): 12.
 - ◆ Arakawa Y, Nai Y, Shidahara M, Furumoto S, Seki C, Okamura N, Tashiro M, Kudo Y, Yanai K, Gonda K, Watabe H. Prediction of the clinical standardized uptake value ratio in amyloid PET imaging using a bio-mathematical modeling

approach towards the efficient development of a radioligand. *J Nucl Med.* 2017 Jan 6. In press

A01 公募班員

- ◆ Sano K, Ohashi M, Kanazaki K, Makino A, Ding N, Deguchi J, Kanada Y, Ono M, Saji, H. Indocyanine. green- labeled polysarcosine for in vivo photoacoustic tumor imaging. *Bioconjugate Chem.*, in press
- ◆ Kimura H, Matsuda H, Ogawa Y, Fujimoto H, Toyoda K, Fujita N, Arimitsu K, Hamamatsu K, Yagi Y, Ono M, Inagaki N, Saji H. Development of ¹¹¹In-labeled Exendin(9-39) Derivatives for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Insulinoma Bioorg. *Med. Chem.*, 25(4), 1406-1412 (2017)
- ◆ Iikuni S, Ono M, Watanabe H, Yoshimura M, Ishibashi-Ueda H, Ihara M, Saji H. Novel Bivalent ^{99m}Tc-Complex with N-Methyl-Substituted Hydroxamamide as Probe for Imaging of Cerebral Amyloid Angiopathy *PLoS ONE*, 11(9) e0163969 (2016)
- ◆ Ono M, Watanabe H, Kitada A, Matsumura K, Ihara M, Saji H. Highly Selective Tau-SPECT Imaging Probes for Detection of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease *Sci. Rep.* 6: 34197 (2016)
- ◆ Kimura H, Yagi Y, Arimitsu K, Maeda K, Ikejiri K, Takano J, Kusuhara H, Kagawa S, Ono M, Sugiyama Y, Saji H. Radiosynthesis of Novel Pitavastatin Derivative ([¹⁸F]PTV-F1) as a Tracer for hepatic OATP Using a One-Pot Synthetic Procedure *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 59(13): 565-575 (2016)
- ◆ Kimura H, Tomatsu K, Saiki H, Arimitsu K, Ono M, Kawashima H, Iwata R, Nakanishi H, Ozeki E, Kuge Y, Saji H. Continuous-flow synthesis of N-succinimidyl 4-[¹⁸F] fluorobenzoate using a single microfluidic chip *PLoS ONE* 11(7): e0159303 (2016)
- ◆ Harada N, Kimura H, Onoe S, Watanabe H, Matsuoka D, Arimitsu K, Ono M, Saji H. Synthesis and Biological Evaluation of Novel ¹⁸F-Labeled Probes Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Positron Emission Tomography of Prostate Cancer *J. Nucl. Med.* 57(12): 1978-1984 (2016)
- ◆ Ding N, Sano K, Kanazaki K, Ohashi M, Deguchi J, Kanada Y, Ono M, Saji H. In vivo HER2-Targeted Magnetic Resonance Tumor Imaging Using Iron Oxide Nanoparticles Conjugated with Anti-HER2 Fragment Antibody *Mol. Imaging Biol.* 18(6): 870-876 (2016)
- ◆ Yoshimura M, Ono M, Watanabe H, Kimura H, Saji H. Development of ^{99m}Tc-labeled Pyridyl Benzofuran Derivatives to Detect Pancreatic Amylin in Islet Amyloid Model Mice. *Bioconjugate Chem.* 27(6): 1532-1539 (2016)
- ◆ Watanabe H, Kawasaki A, Sano K, Ono M, Saji H. Synthesis and evaluation of copper-64 labeled benzofuran derivatives targeting β -amyloid aggregates *Bioorg. Med. Chem.* 24(16): 3618-3623 (2016)
- ◆ Iikuni S, Ono M, Watanabe H, Matsumura K, Yoshimura M, Kimura H, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Ihara M, Saji H. Imaging of Cerebral Amyloid Angiopathy with Bivalent ^{99m}Tc-Hydroxamamide Complexes. *Sci Rep.* 6: 25990 (2016)
- ◆ Ono M, Doi Y, Watanabe H, Ihara M, Ozaki A, Saji H. Structure-Activity Relationships of Radioiodinated Diphenyl Derivatives with Different Conjugated Double Bonds as Ligands for α -Synuclein Aggregates. *RSC Adv.* 6(50): 44305-44312 (2016)
- ◆ Ono M, Kitada A, Watanabe H, Miyazaki A, Kimura H, Saji H. Synthesis and Preliminary Characterization of Radioiodinated Benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimide Derivatives as Potential SPECT Imaging Probes for the Detection of Glycogen Synthase Kinase-3 β (GSK-3 β) in the Brain *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 59(8): 317-321 (2016)
- ◆ Kimura H, Sampei S, Matsuoka D, Harada N, Watanabe H, Arimitsu K, Ono M, Saji H. Development of ^{99m}Tc-labeled Asymmetric Urea Derivatives that Target Prostate-Specific Membrane Antigen for Single-photon Emission Computed Tomography Imaging *Bioorg. Med. Chem.* 24(10): 2251-2256 (2016)
- ◆ Kanazaki K, Sano K, Makino A, Yamauchi F, Takahashi A, Homma T, Ono M, Saji H.

Feasibility of poly(ethylene glycol) derivatives as diagnostic drug carriers for tumor imaging *J. Control. Release* 226: 115–123 (2016)

- ◆ Makino A, Arai T, Hirata M, Ono M, Ohmomo Y, Saji H. Development of novel PET probes targeting phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) in tumors *Nucl. Med. Biol.* 43(1): 101–107 (2016)
- ◆ Nakamura K., Groiss S.J. Hamada M., Enomoto H., Kadowaki S., Abe M., Murakami T., Wiratman W., Chang F., Kobayashi S., Hanajima R., Terao Y., Ugawa Y. Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulation* 2016; 9: 859–866.
- ◆ Murakami T., Yoshida K., Segawa M., Yoshihara A., Hoshi A., Nakamura K., Ichikawa M., Suzuki O., Yokoyama Y., Toyoshima Y., Sugiura Y., Ito H., Saito K., Hashimoto Y., Kakita A., Takahashi H., Ugawa Y. A case of lymphomatosis cerebri mimicking inflammatory diseases. *BMC Neurology* 2016; doi: 10.1186/s12883-016-0655-7.
- ◆ Kadowaki S., Enomoto H., Murakami T., Nakatani-Enomoto S., Kobayashi S., Ugawa Y. Influence of phasic muscle contraction upon the quadripulse stimulation (QPS) aftereffects. *Clinical Neurophysiology* 2016; 127: 1568–1573.
- ◆ Kotaro Mizuta, Tsugumi Fujita, Hiroki Yamagata, Eiichi Kumamoto. Bisphenol A inhibits compound action potentials in the frog sciatic nerve in a manner independent of estrogen receptors. *Biochem Biophys Res*, (10): 145–151, 2017

A02-1

- ◆ Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, 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.* 2017 Jan 31; 18(5): 1118–1131. doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.013. PubMed PMID:28147269.
- ◆ Ano Y, Dhata A, Taniguchi Y, Hoshi A, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Iso- α -acids, bitter components of beer, prevent inflammation and cognitive decline induced in a mouse model of

Alzheimer's disease. *J Biol Chem.* 2017 Jan 13. pii: jbc.M116.763813. doi: 10.1074/jbc.M116.763813. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28087694.

- ◆ Yagishita S, Suzuki S, Yoshikawa K, Iida K, Hirata A, Suzuki M, Takashima A, Maruyama K, Hirasawa A, Awaji T. Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging. *Mol Brain.* 2017 Jan 5; 10(1): 2. doi: 10.1186/s13041-016-0282-7. PubMed PMID: 28057021; PubMed Central PMCID: PMC5217192.
- ◆ Yoshitake J, Takashima A. and et al(8th of 8 people) Modification of Tau by 8-nitro-cGMPJ *Biol Chem.* (2016) in press investigated
- ◆ Takashima A. Mechanism of neurodegeneration through tau and therapy for Alzheimer disease. *Journal of Sport and Health Science* (2016), in press investigated
- ◆ Furusawa, K., Asada, A., Urrutia, P., Gonzalez-Billault, C., Fukuda, M., Hisanaga, S. Cdk5 regulation of the GRAB-mediated Rab8-Rab11 cascade in axon outgrowth. *J. Neurosci.* 37: 790–806, 2017.
- ◆ Akasaka-Manyu, K., Kawamura, M., Tsumoto, H., Saitoh, Y., Shinobu Kitazume, S., Hatsuda, H., Miura, Y., Hisanaga, S., Murayama, S., Hashimoto, Y., Manyu, H., Endo, T. Excess APP O-glycosylation by GalNAc-T6 decreases A β production. *J. Biochem.* 161: 99–111, 2017
- ◆ Kimura, T., Hosokawa, T., Taoka, M., Tsutsumi, K., Ando, K., Ishiguro, K., Hosokawa, M., Hasegawa, M., Hisanaga, S. Quantitative and combinatory determination of in situ phosphorylation of tau and its FTDP-17 mutants. *Sci Rep.* 6 : 33479, 2016.
- ◆ F Sharma, S., Tsutsumi, K., Saito, T., Asada, A., Ando, K., Tomomura, T., Hisanaga, S. The kinase activity of endosomal kinase LMTK1A regulates its cellular localization and interactions with cytoskeletons. *Genes Cells.* 21: 1080–1094. 2016.
- ◆ Tarutani, A., Suzuki, G., Shimosawa, A., Nonaka, T., Akiyama, H., Hisanaga, S., and Hasegawa, M. Effect of Fragmented Pathogenic α -Synuclein Seeds on Prion-like Propagation. *J. Biol. Chem., J. Biol. Chem.*, 291: 18675–18688. 2016.

- ◆ Oikawa, T., Nonaka, T., Hisanaga, S., Hasegawa, M. (2016) α -Synuclein fibrils exhibit gain-of-toxic-function, promoting tau aggregation and inhibiting microtubule assembly. *J Biol Chem.* 291: 15046–15056, 2016
- ◆ Shimonaka, S, Nonaka, T, Suzuki, G, Hisanaga, S, Hasegawa, M. Templated Aggregation of TAR DNA-binding Protein of 43 kDa (TDP-43) by Seeding with TDP-43 Peptide Fibrils. *J Biol Chem.* 291: 8896–907. 2016
- ◆ Kimura, T., Hatsuta, H., Masuda-Suzukake, M., Hosokawa, M., Ishiguro, K., Akiyama, H., Murayama, S., Hasegawa, M., Hisanaga, S. The abundance of nonphosphorylated tau in mouse and human tauopathy brains revealed by the use of Phos-tag method. *Am. J. Pathol.* 186: 398–409, 2016.
- ◆ Ando, K., Oka, M., Ohtake, Y., Hayashishita, M., Shimizu, S., Hisanaga, S., Iijima, K. M. Tau phosphorylation at Alzheimer's disease-related Ser356 contributes to tau stabilization when PAR-1/MARK activity is elevated. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 478: 929–934. 2016.
- ◆ Xie C, Miyasaka T. The role of the carboxyl-terminal sequence of tau and MAP2 in the pathogenesis of dementia. *Frontiers in Molecular Neuroscience* (2016) 9, Article 158
- ◆ Ikegawa M, Miyasaka T, Kakuda N, Ihara Y, Imaging Mass Spectrometry for the Research of Alzheimer's Disease. *J Mass Spectrom. Soc. Jpn*, (2016) 64, 17–20.
- ◆ Watanabe, H., Atsuta, N., Hirakawa, A., Nakamura, R., Nakatochi, M., Ishigaki S., Iida, A., Ikegawa, S., Kubo, M., Yokoi, D., Watanabe, H., Ito, M., Katsuno, M., Izumi, Y., Morita, M., Kanai, K., Taniguchi, A., Aiba, I., Abe, K., Mizoguchi, K., Oda, M., Kano, O., Okamoto, K., Kuwabara, S., Hasegawa, K., Imai, T., Kawata, A., Aoki, M., Tsuji, S., Nakashima, K., Kaji, R., and Sobue, G. (2016). A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87, 851–858.
- ◆ Nakashima H, Ohkawara B, Ishigaki S, Fukudome T, Ito K, Tsushima M, Konishi H, Okuno T, Yoshimura T, Ito M, Masuda A, Sobue G, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. (2016) R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. *Sci Rep* 22, 28512.
- ◆ Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. (2016) Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* [Epub ahead of print]
- ◆ Masuda, M., Senda, J., Watanabe, H., Epifanio, B., Tanaka, Y., Imai, K., Riku, Y., Li, Y., Nakamura, R., Ito, M., Ishigaki, S., Atsuta, N., Koike, H., Katsuno, M., Hattori, N., Naganawa, S., and Sobue, G. (2016). Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17, 571–579.
- ◆ Noda, T., Iijima, M., Noda, S., Maeshima, S., Nakanishi, H., Kimura, S., Koike, H., Ishigaki, S., Iguchi, Y., Katsuno, M., and Sobue, G. (2016). Gene Expression Profile of Inflammatory Myopathy with Malignancy is Similar to that of Dermatomyositis rather than Polymyositis. *Intern Med* 55, 2571–2580.
- ◆ Ishigaki, S.*, Fujioka, Y., Okada, Y., Riku, Y., Udagawa, T., Honda, D., Yokoi, S., Endo, K., Ikenaka, K., Takagi, S., Iguchi, Y., Sahara, N., Takashima, A., Okano, H., Yoshida, M., Warita, H., Aoki, M., Watanabe, H., Okado, H., Katsuno, M., and Sobue, G. (2017). Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTL-like Phenotypes. *Cell Rep* 18, 1118–1131. (*corresponding author)

A02-2

- ◆ Shimozawa A, Ono M, Takahara D, Tarutani A, Imura S, Masuda-Suzukake M, Higuchi M, Yanai K, Hisanaga SI, Hasegawa M. Propagation of pathological α -synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathol Commun.* 2017 Feb 2; 5(1): 12. doi: 10.1186/s40478-017-0413-0
- ◆ Tanaka Y, Suzuki G, Matsuwaki T, Hosokawa M, Serrano G, Beach TG, Yamanouchi K, Hasegawa M, Nishihara M. Progranulin regulates lysosomal

function and biogenesis through acidification of lysosomes. *Hum Mol Genet.* 2017 Jan 10. pii: ddx011. doi: 10.1093/hmg/ddx011.

- ◆ Tarutani A, Suzuki G, Shimozawa A, Nonaka T, Akiyama H, Hisanaga S, and Hasegawa M. The Effect of Fragmented Pathogenic α -Synuclein Seeds on Prion-like Propagation. *J Biol Chem* 291: 18675–88, 2016.
- ◆ Tarutani A, Suzuki G, Shimozawa A, Nonaka T, Akiyama H, Hisanaga S, and Hasegawa M. The Effect of Fragmented Pathogenic α -Synuclein Seeds on Prion-like Propagation. *J Biol Chem* 291: 18675–88, 2016.
- ◆ Tarutani A, Suzuki G, Shimozawa A, Nonaka T, Akiyama H, Hisanaga S, and Hasegawa M. The Effect of Fragmented Pathogenic α -Synuclein Seeds on Prion-like Propagation. *J Biol Chem* 291: 18675–88, 2016.
- ◆ Kimura T, Hosokawa T, Taoka M, Tsutsumi K, Ando K, Ishiguro K, Hosokawa M, Hasegawa M, Hisanaga S. Quantitative and combinatory determination of in situ phosphorylation of tau and its FTDP-17 mutants. *Sci Rep.* 6:33479, 2016.
- ◆ Kim C, Lv G, Lee JS, Jung BC, Masuda-Suzukake M, Hong CS, Valera E, Lee HJ, Paik SR, Hasegawa M, Masliah E, Eliezer D, Lee SJ. Exposure to bacterial endotoxin generates a distinct strain of α -synuclein fibril. *Sci Rep* 6:30891, 2016
- ◆ Kametani F, Obi T, Shishido T, Akatsu H, Murayama S, Saito Y, Yoshida M, & Hasegawa M. Mass spectrometric analysis of accumulated TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis brains. *Sci Rep* 6: 23281, 2016.
- ◆ Kawakami I, Kobayashi Z, Arai T, Yokota O, Nonaka T, Aoki N, Niizato K, Oshima K, Higashi S, Katsuse O, Hosokawa M, Hasegawa M and Akiyama H. Chorea as a clinical feature of the basophilic inclusion body disease subtype of fused-in-sarcoma-associated frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol Commun* 4: 36, 2016
- ◆ Shimonaka S, Nonaka T, Suzuki G, Hisanaga SI, Hasegawa M. Templated aggregation of TDP-43 by seeding with TDP-43 peptide fibrils. *J Biol Chem* 291: 8896–907, 2016.
- ◆ Behrouzi R, Liu X, Wu D, Robinson AC, Tanaguchi-Watanabe S, Rollinson S, Shi J, Tian J, Hamdalla HH, Ealing J, Richardson A, Jones M, Pickering-Brown S, Davidson YS, Strong MJ, Hasegawa M, Snowden JS, Mann DM. Pathological tau deposition in Motor Neurone Disease and frontotemporal lobar degeneration associated with TDP-43 proteinopathy. *Acta Neuropathol Commun* 4: 33, 2016.
- ◆ Mochizuki Y, Hayashi K, Nakayama Y, Shimizu T, Kamide M, Ogino M, Komori T, Hasegawa M, Isazaki E & Nakano I. ALS patients with ability to communicate after long-term mechanical ventilation have confined degeneration to the motor neuron system. *J Neurol Sci* 363: 245–8, 2016.
- ◆ Tanaka Y, Nonaka T, Suzuki G, Kametani F, Hasegawa M. Gain-of-function profilin 1 mutations linked to familial amyotrophic lateral sclerosis cause seed-dependent intracellular TDP-43 aggregation. *Hum Mol Genet* 25: 1420–33, 2016.
- ◆ Nonaka T, Suzuki G, Tanaka Y, Kametani F, Hirai S, Okado H, Miyashita T, Saito M, Akiyama H, Masai H, Hasegawa M. Phosphorylation of TAR DNA-binding Protein of 43 kDa (TDP-43) by Truncated Casein Kinase 1 δ Triggers Mislocalization and Accumulation of TDP-43. *J Biol Chem* 291: 5473–83, 2016.
- ◆ Taniguchi Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann D, Iwatsubo T, Hasegawa M. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol* 131: 267–80, 2016.
- ◆ Cacabelos D, Ayala V, Granado-Serrano AB, Jové M, Torres P, Boada J, Cabré R, Ramírez-Núñez O, Gonzalo H, Soler-Cantero A, Serrano JC, Bellmunt MJ, Romero MP, Motilva MJ, Nonaka T, Hasegawa M, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otín M. Interplay between TDP-43 and docosahexaenoic acid-related processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* 88: 148–160, 2016.

- ◆ Tan R, Kril J, McGinley C, Hassani M, Suzukake M, Hasegawa M, Remika M, Kiernan M, Halliday G. Celler neuronal loss in ALS cases with ATXN2 intermediate repeat expansions. *Ann Neurol* 79:295–305, 2016.
- ◆ Kimura T, Hatsuta H, Masuda–Suzukake M, Hosokawa M, Ishiguro K, Akiyama H, Murayama S, Hasegawa M, Hisanaga S. The abundance of nonphosphorylated tau in mouse and human tauopathy brains revealed by the use of Phos–tag method. *Am J Pathol* 186: 398–409, 2016.
- ◆ Nagata E, Nonaka T, Moriya Y, Fujii N, Okada Y, Tsukamoto H, Itoh J, Okada C, Satoh T, Arai T, Hasegawa M, Takizawa S. Inositol Hexakisphosphate Kinase 2 Promotes Cell Death in Cells with Cytoplasmic TDP–43 Aggregation. *Mol Neurobiol* 53: 5377–83, 2016.
- ◆ Davidson Y, Robinson A, Liu X, Wu D, Troakes C, Rollinson S, Masuda–Suzuke M, Suzuki G, Nonaka T, Shi J, Tian J, Hamdallah H, Ealing J, Richardson A, Jones M, Pickering–Brown S, Snowden J, Hasegawa M, Mann M. Neurodegeneration in Frontotemporal Lobar Degeneration and Motor Neurone Disease associated with expansions in C9orf72 is linked to TDP–43 pathology and not associated with aggregated forms of dipeptide repeat proteins. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42: 242–54, 2016.
- ◆ Ikeda C, Yokota O, Nagao S, Ishizu H, Oshima E, Hasegawa M, Okahisa Y, Terada S, Yamada N. The relationship between development of neuronal and astrocytic tau pathologies in subcortical nuclei and progression of argyrophilic grain disease. *Brain Pathol.* 26: 488–505, 2016.
- ◆ Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Tatsumi S, Mimuro M, Kuwano R, Hasegawa M, Yoshida M. An autopsied case of unclassifiable sporadic four–repeat tauopathy presenting with parkinsonism and speech disturbances. *Neuropathology* 36: 295–304, 2016.
- ◆ Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol.* 2016 Aug; 132(2): 313–5. doi: 10.1007/s00401–016–1588–3. Epub 2016 Jun 17. No abstract available.
- ◆ Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, Giese A, Parchi P. Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt–Jakob Disease Prions. *J Virol.* 2016 Jun 24; 90(14): 6244–54. doi: 10.1128/JVI.00144–16. Print 2016 Jul 15.
- ◆ Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque–type dura mater graft–associated Creutzfeldt–Jakob disease in cell–protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest.* 2016 May; 96(5):581–7. doi: 10.1038/labinvest. 2016.27. Epub 2016 Feb 15.
- ◆ Oshita M, Yokoyama T, Takei Y, Takeuchi A, Ironside JW, Kitamoto T, Morita M. Efficient propagation of variant Creutzfeldt–Jakob disease prion protein using the cell–protein misfolding cyclic amplification technique with samples containing plasma and heparin. *Transfusion.* 2016 Jan; 56(1): 223–30. doi: 10.1111/trf.13279. Epub 2015 Sep 8.
- ◆ Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro–Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz–Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Poggi A, Ladogana A, O'Donnell–Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM; Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med.* 2016 Jan 20; 8(322): 322ra9. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5169.
- ◆ Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M,

Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol.* 2016 Jan; 26(1): 95–101. doi: 10.1111/bpa.12264. Epub 2015 Jun 4.

- ◆ Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLTDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Prion.* 2016 Nov; 10(6): 492–501.
- ◆ Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I–129M genetic Creutzfeldt–Jakob disease in serial SPECT studies. *J Neurol Sci.* 2016 Nov 15; 370: 145–151. doi: 10.1016/j.jns.2016.09.043.
- ◆ Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology.* 2016 Jul 20. doi: 10.1111/neup.12327. [Epub ahead of print]
- ◆ Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H. Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Eur J Neurol.* 2016 Sep; 23(9): 1455–62. doi: 10.1111/ene.13057.

A02–3

- ◆ Kanazawa M, Miura M, Toriyabe M, Koyama M, Hatakeyama M, Ishikawa M, Nakajima T, Onodera O, Takahashi T, Nishizawa M, Shimohata T. Microglia preconditioned by oxygen–glucose deprivation promote functional recovery in ischemic rats. *Sci Rep.* 2017 Feb 14;7:42582. doi: 10.1038/srep42582.
- ◆ Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Kabasawa K, Onodera O,

Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Association between dialysis treatment and cognitive decline: A study from the Project in Sado for Total Health (PROST), Japan. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Nov 21. doi: 10.1111/ggi.12937.

- ◆ Hayashi K, Mochizuki Y, Takeuchi R, Shimizu T, Nagao M, Watabe K, Arai N, Oyanagi K, Onodera O, Hayashi M, Takahashi H, Kakita A, Isozaki E. Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). *Acta Neuropathol Commun.* 2016 Sep 30; 4(1): 107.
- ◆ Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Modifiable Factors Associated with Cognitive Impairment in 1,143 Japanese Outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2016 Aug 12; 6(2): 341–349. eCollection 2016 May–Aug.
- ◆ Aizawa Y, Koyama A, Ishihara T, Onodera O, Saitoh A. Performance of areal-time PCR-based approach and droplet digital PCR in detecting human parechovirus type 3 RNA. *J Clin Virol.* 2016 Nov; 84: 27–31.
- ◆ Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2017 Jan; 24(1): 37–45.
- ◆ Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan BM, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Value of Brain Calcifications in Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Jan; 38(1): 77–83.
- ◆ Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Miura T, Mezaki N, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. Characteristic microglial features in

patients with hereditary diffuseleukoencephalopathy with spheroids. *Ann Neurol*. 2016 Oct; 80(4): 554–65.

- ◆ Jiang H, Shimizu H, Shiga A, Tanaka M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Familial amyotrophic lateral sclerosis with an I104F mutation in the SOD1 gene: Multisystem degeneration with neurofilamentous aggregates and SOD1 inclusions. *Neuropathology*. 2017 Feb; 37(1): 69–77.
- ◆ Takeuchi R, Tada M, Shiga A, Toyoshima Y, Konno T, Sato T, Nozaki H, Kato T, Horie M, Shimizu H, Takebayashi H, Onodera O, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Heterogeneity of cerebral TDP-43 pathology in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Evidence for clinico-pathologic subtypes. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Jun 23; 4(1): 61.
- ◆ Koyama A, Sugai A, Kato T, Ishihara T, Shiga A, Toyoshima Y, Koyama M, Konno T, Hirokawa S, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, Onodera O. Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jul 8; 44(12): 5820–36.
- ◆ Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Saito Y, Mizuta I, Noda T, Koike R, Miyazaki K, Kaito M, Ito S, Makino M, Koyama A, Shiga A, Uemura M, Sekine Y, Murakami A, Moritani S, Hara K, Yokoseki A, Kuwano R, Endo N, Momotsu T, Yoshida M, Nishizawa M, Mizuno T, Onodera O. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology*. 2016 May 24; 86(21): 1964–74.

A02 公募班員

- ◆ Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 372, 288–293, 2017
- ◆ Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Kobayashi M, Tano O, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Hiraoka K, Mugikura S,

Takase K, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Hara H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. In vivo visualization of tau pathology using 18F-THK5351 PET in corticobasal syndrome. *Neurology* 87, 2309–2316, 2016

- ◆ Oshima R, Hasegawa T*, Tamai K, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kikuchi A, Baba T, Futatsugi A, Sato I, Satoh K, Takeda A, 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* 6: 24997, 2016 DOI: 10.1038/srep24997
- ◆ Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Matsuda M, Inoue K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Taki Y, Mori E. On the utility of MIBG SPECT/CT in evaluating cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body diseases. *PLoS One* 11(4), e0152746, 2016 DOI: 10.1371/journal.pone.0152746
- ◆ Okano M, Matsuo H, Nishimura Y, Hozumi K, Yoshioka S, Tonoki A, Itoh M. Mib1 modulates dynamin 2 recruitment via Snx18 to promote Dll1 endocytosis for efficient Notch signaling. *Genes Cells*. 2016 May; 21(5): 425–41. doi: 10.1111/gtc.12350.
- ◆ Mizoguchi T, Kawakami K, Itoh M. Genesis. Zebrafish lines expressing UAS-driven red probes for monitoring cytoskeletal dynamics. *Genesis* 2016 Sep; 54(9): 483–9. doi: 10.1002/dvg.22955.
- ◆ Matsuda M, Rand K, Palardy G, Shimizu N, Ikeda H, Dalle Nogare D, Itoh M, Chitnis AB. Epb4115 competes with Delta as a substrate for Mib1 to coordinate specification and differentiation of neurons. *Development*. 2016 Sep 1; 143(17): 3085–96. doi: 10.1242/dev.138743.
- ◆ Liu L, Wada H, Matsubara N, Hozumi K, Itoh M. Identification of Domains for Efficient Notch Signaling Activity in Immobilized Notch Ligand Proteins. *J Cell Biochem*. 2017 Apr; 118(4): 785–796.
- ◆ Tanabe K, Itoh M, Tonoki A. Age-Related Changes in Insulin-like Signaling Lead to Intermediate-Term Memory Impairment in Drosophila. *Cell Rep*. 2017 Feb 14; 18(7): 1598–1605. doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.053.

- ◆ Yamada K. *Methods Mol Biol.* 2017; 1523: 285–296. In Vivo Microdialysis of Brain Interstitial Fluid for the Determination of Extracellular Tau Levels. Yamada K
- ◆ Shibata Y, Tokunaga F, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K and Inoue J. HTLV-1 Tax Induces Formation of the Active Mactomolecular IKK Complex by Generating Lys63- and Met1-Linked Hybrid Polyubiquitin chains. *PLoS Pathog.* 13: e1006162. (2017)
- ◆ Shumpei Fujii, Hiromitsu Tanaka, Tomoo Hirano "Detection and characterization of individual endocytosis of AMPA-type glutamate receptor around postsynaptic membrane" *Genes to Cells*, in press
- ◆ Yoon W.H., Sandoval H., Nagarkar-Jaiswal S., Jaiswal M., Yamamoto S., Haelterman N.A., Putluri N., Putluri V., Sreekumar A., Tos T., Aksoy A., Donti T., Graham B.H., Ohno M., Nishi E., Hunter J., Muzny D.M., Carmichael J., Shen J., Arboleda V.A., Nelson S.F., Wangler M.F., Karaca E., Lupski J.R., Bellen H. Loss of Nardilysin, a mitochondrial co-chaperone for α -Ketoglutarate Dehydrogenase, promotes mTORC1 activation and neurodegeneration. *Neuron*, 93, 1–17, Jan.4, 2017
- ◆ Nishi K, Sato Y, Ohno M, Hiraoka Y, Saijo S, Sakamoto J, Chen P-M, Morita Y, Matsuda S, Iwasaki K, Sugizaki K, Harada N, Mukumoto Y, Kiyonari H, Furuyama K, Kawaguchi Y, Uemoto S, Kita T, Inagaki N, Kimura T and Nishi E Nardilysin is required for maintaining pancreatic β -Cell Function. *Diabetes*, 65(10): 3015–27, Oct., 2016
- ◆ Hiwasa T, Zhang X-M, Kimura R, Ohno M, Chen P-M, Nishi E, Ono K, Kimura T, Kamitsukasa I, Wada T, Aotsuka A, Mine S, Takizawa H, Kashiwado K, Takemoto M, Kobayashi K, Kawamura H, Ishibashi R, Yokote K, Nakamura R, Tomiyoshi G, Shinmen N and Kuroda H. Elevated Adiponectin Antibody Levels in Sera of Patients with Atherosclerosis-related Coronary Artery Disease, Cerebral Infarction and Diabetes Mellitus. *J Circ Biomark*, 5: 8, 2016
- ◆ Nandita Rani Das, Hironori Miyata, Hideyuki Hara, Keiji Uchiyama, Junji Chida, Masashi Yano, Hitomi Watanabe, Gen Kondoh, Suehiro Sakaguchi: Effects of prion protein devoid of the N-terminal residues 25–50 on prion pathogenesis in mice. *Arch Virol.* 2017 Mar 2. doi: 10.1007/s00705-017-3295-3. [Epub ahead of print]
- ◆ Taichi Hamanaka, Keiko Nishizawa, Yuji Sakasegawa, Ayumi Oguma, Kenta Teruya, Hiroshi Kurahashi, Hideyuki Hara, Suehiro Sakaguchi, Katsumi Doh-ura: Melanin or melanin-like substance interacts with the N-terminal portion of prion protein and inhibits abnormal prion protein formation in prion-infected cells. *J Virol.* 2017 Jan 11. pii: JVI.01862-16. doi: 10.1128/JVI.01862-16. [Epub ahead of print]
- ◆ Uemura, T., Ito, S., Ohta, Y., Tachikawa, M., Wada, T., Terasaki, T., and Ohtsuki, S. Abnormal N-Glycosylation of a Novel Missense Creatine Transporter Mutant, G561R, Associated with Cerebral Creatine Deficiency Syndromes Alters Transporter Activity and Localization. *Biol Pharm Bull* 40, 49–55, 2017
- ◆ Hirayama-Kurogi, M., Takizawa, Y., Kunii, Y., Matsumoto, J., Wada, A., Hino, M., Akatsu, H., Hashizume, Y., Yamamoto, S., Kondo, T., Ito, S., Tachikawa, M., Niwa, S. I., Yabe, H., Terasaki, T., Setou, M., and Ohtsuki, S. Downregulation of GNA13-ERK network in prefrontal cortex of schizophrenia brain identified by combined focused and targeted quantitative proteomics. *Journal of proteomics* 158, 31–42, 2017
- ◆ Nakamura, K., Hirayama-Kurogi, M., Ito, S., Kuno, T., Yoneyama, T., Obuchi, W., Terasaki, T., and Ohtsuki, S. Large-scale multiplex absolute protein quantification of drug-metabolizing enzymes and transporters in human intestine, liver, and kidney microsomes by SWATH-MS: Comparison with *MRM/SRM* and *HR-MRM/PRM*. *PROTEOMICS* 2016
- ◆ Ito, S., Menard, M., Atkinson, T., Brown, L., Whitfield, J., and Chakravarthy, B. Relative expression of the p75 neurotrophin receptor, tyrosine receptor kinase A, and insulin receptor in SH-SY5Y neuroblastoma cells and hippocampi from Alzheimer's disease patients. *Neurochem Int* 101, 22–29, 2016

- ◆ Kuno, T., Hirayama-Kurogi, M., Ito, S., and Ohtsuki, S. Effect of Intestinal Flora on Protein Expression of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in the Liver and Kidney of Germ-Free and Antibiotics-Treated Mice. *Molecular Pharmaceutics* 13:2016
- ◆ Ando K, Oka M, Ohtake M, Hayashishita M, Shimizu S, Hisanaga S, Iijima KM. Tau phosphorylation at Alzheimer's disease-related Ser356 contributes to tau stabilization when PAR-1/MARK activity is elevated. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 478 (2): 929-934, 2016
- ◆ Ando K, Maruko-Otake A, Ohtake Y, Hayashishita M, Sekiya M, and Iijima KM. Stabilization of microtubule-unbound tau via tau phosphorylation at Ser262/356 by Par-1/MARK contributes to augmentation of AD-related phosphorylation and A β 42-induced tau toxicity. *PLoS Genetics* 12(3): e1005917, 2016.
- ◆ Eiichi Tokuda, Itsuki Anzai, Takao Nomura, Keisuke Toichi, Masahiko Watanabe, Shinji Ohara, Seiji Watanabe, Koji Yamanaka, Yuta Morisaki, Hidemi Misawa, and Yoshiaki Furukawa "Immunochemical characterization on pathological oligomers of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis" *Molecular Neurodegeneration*, 2017, 12, 2
- ◆ Itsuki Anzai, Eiichi Tokuda, Atsushi Mukaiyama, Shuji Akiyama, Fumito Endo, Koji Yamanaka, Hidemi Misawa, and Yoshiaki Furukawa "A misfolded dimer of Cu/Zn-superoxide dismutase leading to pathological oligomerization in amyotrophic lateral sclerosis" *Protein Science*, 2017, 26, 484-496
- ◆ Itsuki Anzai, Keisuke Toichi, Eiichi Tokuda, Atsushi Mukaiyama, Shuji Akiyama, and Yoshiaki Furukawa "Screening of Drugs Inhibiting In vitro Oligomerization of Cu/Zn-Superoxide Dismutase with a Mutation Causing Amyotrophic Lateral Sclerosis" *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2016, 3, 40
- ◆ Yoshiaki Furukawa, Yoh Suzuki, Mami Fukuoka, Kenichi Nagasawa, Kenta Nakagome, Hideaki Shimizu, Atsushi Mukaiyama, and Shuji Akiyama "A molecular mechanism realizing sequence-specific recognition of nucleic acids by TDP-43" *Scientific Reports*, 2016, 6, 20576
- ◆ Yoshiaki Furukawa, Itsuki Anzai, Shuji Akiyama, Mizue Imai, Fatima Joy Consul Cruz, Tomohide Saio, Kenichi Nagasawa, Takao Nomura, and Koichiro Ishimori "Conformational Disorder of the Most Immature Cu,Zn-Superoxide Dismutase Leading to Amyotrophic Lateral Sclerosis" *The Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291, 4144-4155
- ◆ Eiichi Tokuda and Yoshiaki Furukawa "Copper homeostasis as a therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations" *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17, 636
- ◆ Tanaka M, Ishizuka K, Nekooki-Machida Y, Endo R, Takashima N, Sasaki H, Komi Y, Gathercole A, Huston E, Ishii K, Hui KK, Kurosawa M, Kim SH, Nukina N, Takimoto E, Houslay MD, Sawa A. Aggregation of scaffolding protein DISC1 dysregulates phosphodiesterase 4 in Huntington's disease. *J Clin Invest*. 2017.
- ◆ Yamanaka T, Tosaki A, Miyazaki H, Kurosawa M, Koike M, Uchiyama Y, Maity SN, Misawa H, Takahashi R, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Differential roles of NF- κ B transcription factor in ER chaperone expression and neuronal maintenance in the CNS. *Sci Rep*. 2016; 6: 34575.
- ◆ Shimizu H, Miyazaki H, Ohsawa N, Shoji S, Ishizuka-Katsura Y, Tosaki A, Oyama F, Terada T, Sakamoto K, Shirouzu M, Sekine S, Nukina N, Yokoyama S. Structure-based site-directed photo-crosslinking analyses of multimeric cell-adhesive interactions of voltage-gated sodium channel beta subunits. *Sci Rep*. 2016; 6: 26618.
- ◆ Ohno M, Kimura M, Miyazaki H, Okawa K, Onuki R, Nemoto C, Tabata E, Wakita S, Kashimura A, Sakaguchi M, Sugahara Y, Nukina N, Bauer PO, Oyama F. Acidic mammalian chitinase is a proteases-resistant glycosidase in mouse digestive system. *Sci Rep*. 2016; 6: 37756.
- ◆ Misawa H, Inomata D, Kikuchi M, Maruyama S, Moriwaki Y, Okuda T, Nukina N, Yamanaka T. Reappraisal of VACHT-Cre: Preference in slow motor neurons innervating type I or IIa muscle fibers. *Genesis*. 2016; 54(11): 568-72

- ◆ Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Doi H, Takumi T, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS acts as an aggregation-dependent modifier of polyglutamine disease model mice. *Sci Rep*. 2016; 6: 35236.
- ◆ Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun*. 2016; 7: 11067.
- ◆ Yokoi N, Fukata Y, Sekiya A, Murakami T, Kobayashi K, Fukata M. (2016) Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes. *J Neurosci* 36: 6431-6444. (doi: 10.1523/JNEUROSCI.0419-16.2016) (equally contributed)
- ◆ Sugio S, Tohyama K, Oku S, Fujiyoshi K, Yoshimura T, Hikishima K, Yano R, Fukuda T, Nakamura M, Okano H, Watanabe M1, Fukata M, Ikenaka K, F Tanaka K. (2017) Astrocyte-mediated infantile-onset leukoencephalopathy mouse model. *Glia* 65: 150-168. (doi: 10.1002/glia.23084.)
- ◆ Cho T, Ishii-Kato A, Fukata Y, Nakayama Y, Iida K, Fukata M, Iida H. (2017) Coupling of a voltage-gated Ca²⁺ channel homologue with a plasma membrane H⁺-ATPase in yeast. *Genes Cells* 22: 94-104 (doi: 10.1111/gtc.12458.),
- ◆ Fukata Y, Yokoi N, Miyazaki Y, Fukata M. The LGI1-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders. *Neurosci Res* (doi: 10.1016/j.neures.2016.09.011), in press
- ◆ Fukata Y, Fukata M. Epilepsy and synaptic proteins. *Curr Opin Neurobiol*, in press
- ◆ Kozo Hamada et al., 『*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*』 in press

A03-1

- ◆ Ishikawa KI, Yamaguchi A, Okano H, Akamatsu W. Assessment of Mitophagy in iPS Cell-Derived Neurons. *Methods Mol Biol*. 2017 Mar 22. doi: 10.1007/7651_2017_10. [Epub ahead of print] [PubMed]
- ◆ Nakazawa T, Kikuchi M, Ishikawa M, Yamamori H, Nagayasu K, Matsumoto T, Fujimoto M, Yasuda Y, Fujiwara M, Okada S, Matsumura K, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Numata S, Takuma K, Akamatsu W, Okano H, Nakaya A, Hashimoto H, Hashimoto R. Differential gene expression profiles in neurons generated from lymphoblastoid B-cell line-derived iPS cells from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. *Schizophr Res*. 2017 Mar; 181:75-82. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.012. Epub 2016 Oct 27. [PubMed]
- ◆ Hikishima K, Komaki Y, Seki F, Ohnishi Y, Okano HJ, Okano H. In vivo microscopic voxel-based morphometry with a brain template to characterize strain-specific structures in the mouse brain. *Sci Rep*. 2017 Dec; 7(1): 85. doi: 10.1038/s41598-017-00148-1. Epub 2017 Mar 7. [PubMed]
- ◆ Itakura G, Kawabata S, Ando M, Nishiyama Y, Sugai K, Ozaki M, Iida T, Ookubo T, Kojima K, Kashiwagi R, Yasutake K, Nakauchi H, Miyoshi H, Nagoshi N, Kohyama J, Iwanami A, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Fail-Safe System against Potential Tumorigenicity after Transplantation of iPSC Derivatives. *Stem Cell Reports*. 2017 Mar 14; 8(3): 673-684. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.02.003. Epub 2017 Mar 2. [PubMed]
- ◆ Tashiro S, Nakamura M, Okano H. The prospects of regenerative medicine combined with rehabilitative approaches for chronic spinal cord injury animal models. *Neural Regen Res*. 2017 Jan; 12(1): 43-46. doi: 10.4103/1673-5374.198972. Review. [PubMed]
- ◆ Nakatsuji H, Araki A, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T, Suzuki K, Banno H, Suga N, Okada Y, Ohyama M, Nakagawa T, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I, Okano H, Katsuno M, Sobue G. Correlation of insulin resistance and motor function in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol*. 2017 Feb 22. doi: 10.1007/

- s00415-017-8405-3. [Epub ahead of print] [PubMed]
- ◆ Veraitch O, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Sasaki T, Okuno H, Tsukashima A, Amagai M, Okano H, Ohyama M. Induction of hair follicle dermal papilla cell properties in human induced pluripotent stem cell-derived multipotent LNGFR (+)THY-1(+) mesenchymal cells. *Sci Rep.* 2017 Feb 21; 7: 42777. doi: 10.1038/srep42777. [PubMed]
 - ◆ Takano M, Kawabata S, Shibata S, Yasuda A, Nori S, Tsuji O, Nagoshi N, Iwanami A, Ebise H, Horiuchi K, Okano H, Nakamura M. Enhanced Functional Recovery from Spinal Cord Injury in Aged Mice after Stem Cell Transplantation through HGF Induction. *Stem Cell Reports.* 2017 Feb 6. pii: S2213-6711(17)30028-0. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.01.013. [Epub ahead of print] [PubMed].
 - ◆ Sato R, Nakano T, Hosonaga M, Sampetean O, Harigai R, Sasaki T, Koya I, Okano H, Kudoh J, Saya H, Arima Y. RNA Sequencing Analysis Reveals Interactions between Breast Cancer or Melanoma Cells and the Tissue Microenvironment during Brain Metastasis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:8032910. doi: 10.1155/2017/8032910. [PubMed]
 - ◆ Nagoshi N, Okano H. Applications of induced pluripotent stem cell technologies in spinal cord injury. *J Neurochem.* 2017 Feb 15. doi: 10.1111/jnc.13986. [Epub ahead of print] Review. [PubMed]
 - ◆ Inagaki E, Hatou S, Higa K, Yoshida S, Shibata S, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. Skin-Derived Precursors as a Source of Progenitors for Corneal Endothelial Regeneration. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Feb 6. doi: 10.1002/sctm.16-0162. [Epub ahead of print] [PubMed]
 - ◆ Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTLD-like Phenotypes. *Cell Rep.* 2017 Jan 31; 18(5): 1118-1131. doi: 10.1016/j.celrep. 2017.01.013. [PubMed]
 - ◆ Tsutsui-Kimura I, Takiue H, Yoshida K, Xu M, Yano R, Ohta H, Nishida H, Bouchekioua Y, Okano H, Uchigashima M, Watanabe M, Takata N, Drew MR, Sano H, Mimura M, Tanaka KF. Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation. *Nat Commun.* 2017 Feb 1;8:14304. doi: 10.1038/ncomms14304. [PubMed]
 - ◆ Iida T, Iwanami A, Sanosaka T, Kohyama J, Miyoshi H, Nagoshi N, Kashiwagi R, Toyama Y, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Whole-Genome DNA Methylation Analyses Revealed Epigenetic Instability in Tumorigenic Human iPS Cell-Derived Neural Stem/Progenitor Cells. *Stem Cells.* 2017 Jan 31. doi: 10.1002/stem.2581. [Epub ahead of print] [PubMed]
 - ◆ Kobayashi M, Sumiyama K, Shimojima N, Shimojima N, Ieiri S, Okano H, Kamba S, Fujimura T, Hirobe S, Kuroda T, Takahashi-Fujigasaki J. Technical Feasibility of Visualizing Myenteric Plexus Using Confocal Laser Endomicroscopy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan 31. doi: 10.1111/jgh.13754. [Epub ahead of print] [PubMed]
 - ◆ Ozaki M, Iwanami A, Nagoshi N, Kohyama J, Itakura G, Iwai H, Nishimura S, Nishiyama Y, Kawabata S, Sugai K, Iida T, Matsubayashi K, Isoda M, Kashiwagi R, Toyama Y, Matsumoto M, Okano H, Nakamura M. Evaluation of the immunogenicity of human iPS cell-derived neural stem/progenitor cells in vitro. *Stem Cell Res.* 2017 Jan 19; 19:128-138. doi: 10.1016/j.scr. 2017.01.007. [Epub ahead of print] [PubMed]
 - ◆ Takayama Y, Wakabayashi T, Kushige H, Saito Y, Shibuya Y, Shibata S, Akamatsu W, Okano H, Kida YS. Brief exposure to small molecules allows induction of mouse embryonic fibroblasts into neural crest-like precursors. *FEBS Lett.* 2017 Jan 27. doi: 10.1002/1873-3468.12572. [Epub ahead of print] [PubMed]
 - ◆ Andoh-Noda T, Akamatsu W, Miyake K, Kobayashi T, Ohyama M, Kurosawa H, Kubota T, Okano H. Differential X Chromosome Inactivation Patterns during the Propagation of Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Keio J Med.* 2017 Jan 20. doi: 10.2302/kjm.2016-0015-OA. [Epub ahead of print] [PubMed]

- ◆ Tanikawa M, Nakahara J, Hata J, Suzuki S, Fujiyoshi K, Fujiwara H, Momoshima S, Jinzaki M, Nakamura M, Okano H, Takahashi S, Suzuki N. q-Space Myelin Map imaging for longitudinal analysis of demyelination and remyelination in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: A preliminary study. *J Neurol Sci Commun*. 2017 Feb 15;373:352–357. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.009. [PubMed]
- ◆ Suzuki S, Akamatsu W, Kisa F, Sone T, Ishikawa KI, Kuzumaki N, Katayama H, Miyawaki A, Hattori N, Okano H. Efficient induction of dopaminergic neuron differentiation from induced pluripotent stem cells reveals impaired mitophagy in PARK2 neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29; 483(1): 88–93. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.188. [PubMed]
- ◆ Hosoya M, Fujioka M, Sone T, Okamoto S, Akamatsu W, Ukai H, Ueda HR, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H. Cochlear Cell Modeling Using Disease-Specific iPSCs Unveils a Degenerative Phenotype and Suggests Treatments for Congenital Progressive Hearing Loss. *Cell Rep*. 2017 Jan 3; 18(1): 68–81. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.020. [PubMed]
- ◆ Yamazaki K, Fukushima K, Sugawara M, Tabata Y, Imaizumi Y, Ishihara Y, Ito M, Tsukahara K, Kohyama J, Okano H. Functional Comparison of Neuronal Cells Differentiated from Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Stem Cells under Different Oxygen and Medium Conditions. *J Biomol Screen*. 2016 Dec; 21(10): 1054–1064. doi: 10.1177/1087057116661291. [PubMed]
- ◆ Okuno H, Nakabayashi K, Abe K, Ando T, Sanosaka T, Kohyama J, Akamatsu W, Ohyama M, Takahashi T, Kosaki K, Okano H. Changeability of the fully methylated status of the 15q11.2 region in induced pluripotent stem cells derived from a patient with Prader-Willi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016 Dec 21. doi: 10.1111/cga.12206. [Epub ahead of print] [PubMed]
- ◆ Ohta S, Yaguchi T, Okuno H, Chneiweiss H, Kawakami Y, Okano H. CHD7 promotes proliferation of neural stem cells mediated by MIF. *Mol Brain*. 2016 Dec 13; 9(1): 96. [PubMed]
- ◆ Hoashi Y, Okamoto S, Abe Y, Matsumoto T, Tanaka J, Yoshida Y, Imaizumi K, Mishima K, Akamatsu W, Okano H, Baba K. Generation of neural cells using iPSCs from sleep bruxism patients with 5-HT2A polymorphism. *J Prosthodont Res*. 2016 Dec 1. pii: S1883–1958(16)30106–2. doi: 10.1016/j.jpor.2016.11.003. [Epub ahead of print] [PubMed]
- ◆ Komaki Y, Hikishima K, Shibata S, Konomi T, Seki F, Yamada M, Miyasaka N, Fujiyoshi K, Okano HJ, Nakamura M, Okano H. Functional brain mapping using specific sensory-circuit stimulation and a theoretical graph network analysis in mice with neuropathic allodynia. *Sci Rep*. 2016 Nov 29; 6: 37802. doi: 10.1038/srep37802. [PubMed]
- ◆ Sato Y, Mabuchi Y, Miyamoto K, Araki D, Niibe K, Houlihan DD, Morikawa S, Nakagawa T, Nakajima T, Akazawa C, Hori S, Okano H, Matsuzaki Y. Notch2 Signaling Regulates the Proliferation of Murine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells via c-Myc Expression. *PLoS One*. 2016 Nov 17; 11(11): e0165946. doi: 10.1371/journal.pone.0165946. [PubMed]
- ◆ Okano H, Sasaki E, Yamamori T, Iriki A, Shimogori T, Yamaguchi Y, Kasai K, Miyawaki A. Brain/MINDS: A Japanese National Brain Project for Marmoset Neuroscience. *Neuron*. 2016 Nov 2; 92(3): 582–590. doi: 10.1016/j.neuron.2016.10.018. [PubMed]
- ◆ Yoshida K, Mimura Y, Ishihara R, Nishida H, Komaki Y, Minakuchi T, Tsurugizawa T, Mimura M, Okano H, Tanaka KF, Takata N. Physiological effects of a habituation procedure for functional MRI in awake mice using a cryogenic radiofrequency probe. *J Neurosci Methods*. 2016 Oct 1. pii: S0165–0270(16)30222–9. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.09.013. [PubMed]
- ◆ Sugio S, Tohyama K, Oku S, Fujiyoshi K, Yoshimura T, Hikishima K, Yano R, Fukuda T, Nakamura M, Okano H, Watanabe M, Fukata M, Ikenaka K, F Tanaka K. Astrocyte-mediated infantile-onset leukoencephalopathy mouse model. *Glia*. 2016 Oct 17. doi: 10.1002/glia.23084. [PubMed]

- ◆ Fujimori K, Tezuka T, Ishiura H, Mitsui J, Doi K, Yoshimura J, Tada H, Matsumoto T, Isoda M, Hashimoto R, Hattori N, Takahashi T, Morishita S, Tsuji S, Akamatsu W, Okano H. Modeling neurological diseases with induced pluripotent cells reprogrammed from immortalized lymphoblastoid cell lines. *Mol Brain*. 2016 Oct 3; 9(1): 88. [PubMed]
- ◆ Okubo T, Iwanami A, Kohyama J, Itakura G, Kawabata S, Nishiyama Y, Sugai K, Ozaki M, Iida T, Matsubayashi K, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Pretreatment with a γ -Secretase Inhibitor Prevents Tumor-like Overgrowth in Human iPSC-Derived Transplants for Spinal Cord Injury. *Stem Cell Reports*. 2016 Sep 15. pii: S2213-6711(16)30182-5. doi: 10.1016/j.stemcr. 2016.08.015. [Epub ahead of print][PubMed]
- ◆ Imamura T, Fujita K, Tagawa K, Ikura T, Chen X, Homma H, Tamura T, Mao Y, Taniguchi JB, Motoki K, Nakabayashi M, Ito N, Yamada K, Tomii K, Okano H, Kaye J, Finkbeiner S, Okazawa H. Identification of hepta-histidine as a candidate drug for Huntington's disease by in silico-in vitro- in vivo-integrated screens of chemical libraries. *Sci Rep*. 2016 Sep 22; 6: 33861. doi: 10.1038/srep33861. [PubMed]
- ◆ Nakajima R, Okano H, Noce T. JMJD1C Exhibits Multiple Functions in Epigenetic Regulation during Spermatogenesis. *PLoS One*. 2016 Sep 20; 11(9): e0163466. doi: 10.1371/journal.pone.0163466. eCollection 2016. [PubMed]
- ◆ Sugai K, Fukuzawa R, Shofuda T, Fukusumi H, Kawabata S, Nishiyama Y, Higuchi Y, Kawai K, Isoda M, Kanematsu D, Hashimoto-Tamaoki T, Kohyama J, Iwanami A, Suemizu H, Ikeda E, Matsumoto M, Kanemura Y, Nakamura M, Okano H. Pathological classification of human iPSC-derived neural stem/progenitor cells towards safety assessment of transplantation therapy for CNS diseases. *Mol Brain*. 2016 Sep 19; 9(1): 85. doi: 10.1186/s13041-016-0265-8. [PubMed]
- ◆ Cheung LY, Okano H, Camper SA. Sox21 deletion in mice causes postnatal growth deficiency without physiological disruption of hypothalamic-pituitary endocrine axes. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Sep 8. pii: S0303-7207(16)30370-7. doi: 10.1016/j.mce.2016.09.005. [Epub ahead of print] [PubMed]
- ◆ Grillner S, Ip N, Koch C, Koroshetz W, Okano H, Polachek M, Poo MM, Sejnowski TJ. Worldwide initiatives to advance brain research. *Nat Neurosci*. 2016 Aug 26; 19(9):1118-22. doi: 10.1038/nn.4371. [PubMed]
- ◆ Yamazaki Y, Hikishima K, Saiki M, Inada M, Sasaki E, Lemon RN, Price CJ, Okano H, Iriki A. Neural changes in the primate brain correlated with the evolution of complex motor skills. *Sci Rep*. 2016 Aug 8; 6: 31084. doi: 10.1038/srep31084. [PubMed]
- ◆ Shinozaki M, Iwanami A, Fujiyoshi K, Tashiro S, Kitamura K, Shibata S, Fujita H, Nakamura M, Okano H. Combined treatment with chondroitinase ABC and treadmill rehabilitation for chronic severe spinal cord injury in adult rats. *Neurosci Res*. 2016 Aug 4. pii: S0168-0102(16)30108-0. doi: 10.1016/j.neures. 2016.07.005. [Epub ahead of print] [PubMed]
- ◆ Tashiro S, Nishimura S, Iwai H, Sugai K, Zhang L, Shinozaki M, Iwanami A, Toyama Y, Liu M, Okano H, Nakamura M. Functional Recovery from Neural Stem/Progenitor Cell Transplantation Combined with Treadmill Training in Mice with Chronic Spinal Cord Injury. *Sci Rep*. 2016 Aug 3; 6:30898. doi: 10.1038/srep30898. [PubMed]
- ◆ Harada K, Ferdous T, Cui D, Kuramitsu Y, Matsumoto T, Ikeda E, Okano H, Ueyama Y. Induction of artificial cancer stem cells from tongue cancer cells by defined reprogramming factors. *BMC Cancer*. 2016 Jul 27; 16: 548. doi: 10.1186/s12885-016-2416-9. [PubMed]
- ◆ Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Pooh RK, Tateishi Y, Takanashi J, Utsunomiya H, Sumida M, Kanematsu D, Suemizu H, Higuchi Y, Akamatsu W, Gallagher D, Miller FD, Yamasaki M, Kanemura Y, Okano H. In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with TUBA1A missense mutations. *Mol Brain*. 2016 Jul 19; 9(1): 70. doi: 10.1186/s13041-016-0246-y. [PubMed]

- ◆ Hosoya M, Fujioka M, Okano H, Ogawa K. Distinct Expression Pattern of a Deafness Gene, KIAA1199, in a Primate Cochlea. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:1781894. doi: 10.1155/2016/1781894. Epub 2016 Jun 14. [PubMed]
- ◆ Sato K, Oiwa R, Kumita W, Henry R, Sakuma T, Ito R, Nozu R, Inoue T, Katano I, Sato K, Okahara N, Okahara J, Shimizu Y, Yamamoto M, Hanazawa K, Kawakami T, Kametani Y, Suzuki R, Takahashi T, Weinstein EJ, Yamamoto T, Sakakibara Y, Habu S, Hata JI, Okano H, Sasaki E. Generation of a Nonhuman Primate Model of Severe Combined Immunodeficiency Using Highly Efficient Genome Editing. *Cell Stem Cell.* 2016 Jun 29. pii: S1934-5909(16)30153-9. doi: 10.1016/j.stem.2016.06.003. [Epub ahead of print] [PubMed]
- ◆ Suzuki N, Hosoya M, Oishi N, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Expression pattern of wolframin, the WFS1 (Wolfram syndrome-1 gene) product, in common marmoset (*Callithrix jacchus*) cochlea. *Neuroreport.* 2016 Jun 23. [Epub ahead of print] PMID :27341211 [PubMed]
- ◆ Hara Y, Motoi Y, Hikishima K, Mizum H, Onoe H, Matsumoto SE, Elahi M, Okano H, Aoki S, Hattori N. Involvement of the septo-hippocampal cholinergic pathway in association with septal acetylcholinesterase upregulation in a mouse model of tauopathy. *Curr Alzheimer Res.* 2016 Jun 2. [Epub ahead of print] PMID: 27335039 [PubMed]
- ◆ Fox RG, Lytle NK, Jaquish DV, Park FD, Ito T, Bajaj J, Koechlein CS, Zimdahl B, Yano M, Kopp JL, Kritzik M, Sicklick JK, Sander M, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Shibata S, Pizzo D, Valasek MA, Sasik R, Scadeng M, Okano H, Kim Y, MacLeod AR, Lowy AM, Reya T. Image-based detection and targeting of therapy resistance in pancreatic adenocarcinoma. *Nature.* 2016 Jun 6. doi: 10.1038/nature17988. [Epub ahead of print] PMID: 27281208 [PubMed]
- ◆ Kunitomi A, Yuasa S, Sugiyama F, Saito Y, Seki T, Kusumoto D, Kashimura S, Takei M, Tohyama S, Hashimoto H, Egashira T, Tanimoto Y, Mizuno S, Tanaka S, Okuno H, Yamazawa K, Watanabe H, Oda M, Kaneda R, Matsuzaki Y, Nagai T, Okano H, Yagami KI, Tanaka M, Fukuda K. H1foo Has a Pivotal Role in Qualifying Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports.* 2016 May 20. pii: S2213-6711(16)30040-6. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.04.015. [Epub ahead of print] PMID: 27237376 [PubMed]
- ◆ Fukusumi H, Shofuda T, Bamba Y, Yamamoto A, Kanematsu D, Handa Y, Okita K, Nakamura M, Yamanaka S, Okano H, Kanemura Y. Establishment of Human Neural Progenitor Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells with Diverse Tissue Origins. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 7235757. doi: 10.1155/2016/7235757. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27212953 [PubMed]
- ◆ Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima H, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet.* 2016 May 16. doi: 10.1038/ng.3569. [Epub ahead of print] PMID: 27182967 [PubMed]
- ◆ Ouchi T, Morikawa S, Shibata S, Fukuda K, Okuno H, Fujimura T, Kuroda T, Ohyama M, Akamatsu W, Nakagawa T, Okano H. LNGFR+THY-1+ human pluripotent stem cell-derived neural crest-like cells have the potential to develop into mesenchymal stem cells. *Differentiation.* 2016 May 10. pii: S0301-4681(15) 30062-1. doi:10.1016/j.diff.2016.04.003. [Epub ahead of print] PMID: 27178356 [PubMed]
- ◆ Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, Miura K. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. *Nat Commun.* 2016 May 10;7:11471. doi: 10.1038/ncomms11471. PMID:27161380 [PubMed]
- ◆ Bertolin AP, Katz MJ, Yano M, Pozzi B, Acevedo JM, Blanco-Obregón D, Gándara L, Soriano E,

Kanda H, Okano H, Srebrow A, Wappner P. Musashi mediates translational repression of the Drosophila hypoxia inducible factor. *Nucleic Acids Res.* 2016 May 3. pii: gkw372. [Epub ahead of print] PMID:27141964 [PubMed]

- ◆ Inagaki Y, Fujioka M, Kanzaki S, Watanabe K, Oishi N, Itakura G, Yasuda A, Shibata S, Nakamura M, Okano HJ, Okano H, Ogawa K. Sustained Effect of Hyaluronic Acid in Subcutaneous Administration to the Cochlear Spiral Ganglion. *PLoS One.* 2016 Apr 21; 11(4): e0153957. doi: 10.1371/journal.pone.0153957. eCollection 2016. PMID: 27099926 [PubMed]
- ◆ Hosoya M, Fujioka M, Kobayashi R, Okano H, Ogawa K. Overlapping expression of anion exchangers in the cochlea of a non-human primate suggests functional compensation. *Neurosci Res.* 2016 Apr 18. pii: S0168-0102(16)30006-2. doi: 10.1016/j.neures.2016.04.002. [Epub ahead of print] PMID: 27091614 [PubMed]
- ◆ Isoda M, Kohyama J, Iwanami A, Sanosaka T, Sugai K, Yamaguchi R, Matsumoto T, Nakamura M, Okano H. Robust production of human neural cells by establishing neuroepithelial-like stem cells from peripheral blood mononuclear cell-derived feeder-free iPSCs under xeno-free conditions. *Neurosci Res.* 2016 Apr 12. pii: S0168-0102(16)30007-4. doi: 10.1016/j.neures.2016.04.003. [Epub ahead of print] PMID: 27083781 [PubMed]
- ◆ Andoh-Noda T, Inouye MO, Miyake K, Kubota T, Okano H, Akamatsu W. Modeling Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016 Apr 13. [Epub ahead of print] PMID: 27071793 [PubMed]

A03-2

- ◆ Koga S, Ono M, Sahara N, Higuchi M, Dickson DW. Fluorescence and autoradiographic evaluation of tau PET ligand PBB3 to a-synuclein pathology. *Movement Disorder* in press
- ◆ Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M,

Watanabe H, Okad H, Katsuno M, Sobue G. Altered tau isoform ratio caused by loss of FUS and SFPQ function leads to FTL-like phenotypes. *Cell Reports* 2017 18, 1-14

- ◆ Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM-Y, Yoshida M, Hozumi I, Yoshiyama Y, Nordberg A, Suhara T, Zhang M-R, Higuchi M. Distinct binding of two PET ligands, PBB3 and AV-1451, to tau fibril strains in Alzheimer's disease and related neurodegenerative tauopathy disorders. *Brain* 2017-03
- ◆ Imamura K, Sahara N, Kanaan NM, Tsukita K, Kondo T, Ohsawa Y, Sunada Y, Kawakami K, Hotta A, Yawata S, Watanabe D, Hasegawa M, Trojanowski JQ, Lee VM, Suhara T, Higuchi M, Inoue H. Calcium dysregulation contributes to neurodegeneration in FTL patient iPSC-derived neurons. *Scientific Report* 2016 Oct 10; 6:34904
- ◆ Higuchi M, Ji B, Sahara N, and Suhara T. In vivo imaging of inflammation in Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2016 7(2): 139-144

A03 公募班員

- ◆ H. Uchiyama, K. Uehara, T. Nagashima, A. Nakata, K. Sato, Y. Mihara, K. Komatsu, J. Takanari, S. Shimizu, K. Wakame. Global Liver Gene Expression Analysis on a Murine Metabolic Syndrome Model Treated by Low-molecular-weight Lychee Fruit Polyphenol. *Anticancer Research* 36: 3705-3713, 2016
- ◆ T. Yoshida, M. Tsujioka, S. Honda, S. Shimizu. Autophagy suppresses cell migration by degrading GEF-H1, a RhoA GEF. *Oncotarget* 7: 34420-9, 2016
- ◆ Y. Nasu, A. Benke, S. Arakawa, G. Yoshida, G. Kawamura, S. Manley, S. Shimizu, T. Ozawa. In Situ Characterization of Bak Clusters Responsible for Cell Death Using Single Molecule Localization Microscopy. *Scientific Reports* 6, Article number: 27505, 2016
- ◆ H. Yamaguchi, S. Arakawa, T. Kanaseki, T. Miyatsuka, Y. Fujitani, H. Watada, Y. Tsujimoto, S. Shimizu. Golgi membrane-associated degradation pathway in yeast and mammals. *EMBO J* 35: 1991-2007, 2016

- ◆ A. Konishi, T. Izumi, S. Shimizu. TRF2 Interacts with Core Histones to Stabilize Chromosome Ends. *J. Biol. Chem.* 291(39): 20798–810, 2016
- ◆ S. Torii, T. Yoshida, S. Arakawa, S. Honda, A. Nakanishi, S. Shimizu. Identification of PPM1D as an essential Ulk1 phosphatase for genotoxic stress-induced autophagy. *EMBO R* 11: 1552–1564, 2016
- ◆ Y. Watanabe, S. Honda, A. Konishi, S. Arakawa, M. Murohashi, H. Yamaguchi, S. Torii, M. Tanabe, S. Tanaka, E. Warabi. S. Shimizu. Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63. *Nature Commun* 7:13508, 2016
- ◆ T. Kozaki, J. Komano, D. Kanbayashi, M. Takahama, T. Misawa, T. Satoh, O. Takeuchi, T. Kawai, S. Shimizu, Y. Matsuura, S. Akira, T. Saitoh. Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly (ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. *PNAS* in press
- ◆ Hatate J, Miwa K, Matsumoto M, Sasaki T, Yagita Y, Sakaguchi M, Kitagawa K, Mochizuki H. Association between cerebral small vessel diseases and mild parkinsonian signs in the elderly with vascular risk A57: I66factors. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 May; 26: 29–34.
- ◆ Beck G, Shinzawa K, Hayakawa H, Baba K, Sumi-Akamaru H, Tsujimoto Y, Mochizuki H. Progressive Axonal Degeneration of Nigrostriatal Dopaminergic Neurons in Calcium-Independent Phospholipase A2 β Knockout Mice. *PLoS One.* 2016 Apr 14; 11(4): e0153789.
- ◆ Fujiwara S, Araki K, Matsuo T, Yagi H, Yamada T, Shibata K, Mochizuki H. Behavior of Human α -Synuclein Studied by Quasielastic Neutron Scattering. *PLoS One.* 2016 Apr 20; 11(4): e0151447.
- ◆ Uehara T, Beck G, Baba K, Mihara M, Okuno T, Sumi H, Nakatsuji Y, Mochizuki H. Tumefactive brain lesion with rapid cavity formation associated with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016 Apr 14; 3(3): e230.
- ◆ Kadowaki A, Miyake S, Saga R, Chiba A, Mochizuki H, Yamamura T. Gut environment-induced intraepithelial autoreactive CD4 (+) T cells suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3. *Nat Commun.* 2016 May 20; 7: 11639.
- ◆ Furuta M, Sumi-Akamaru H, Takahashi MP, Hayashi YK, Nishino I, Mochizuki H. An elderly-onset limb girdle muscular dystrophy type 1B (LGMD1B) with pseudo-hypertrophy of paraspinal muscles. *Neuromuscul Disord.* 2016 Sep; 26(9): 593–7.
- ◆ Fukada K, Matsui T, Furuta M, Hirozawa D, Matsui M, Kajiyama Y, Shimizu M, Kinoshita M, Mochizuki H, Sawada JI, Hazama T. The Motor Unit Number Index of Subclinical Abnormality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurophysiol.* 2016 Dec; 33(6): 564–568.
- ◆ Araki K, Yagi N, Nakatani R, Sekiguchi H, So M, Yagi H, Ohta N, Nagai Y, Goto Y, Mochizuki H. A small-angle X-ray scattering study of alpha-synuclein from human red blood cells. *Sci Rep.* 2016 Jul 29; 6: 30473.
- ◆ Kato H, Kokunai Y, Dalle C, Kubota T, Madokoro Y, Yuasa H, Uchida Y, Ikeda T, Mochizuki H, Nicole S, Fontaine B, Takahashi MP, Mitake S. A case of non-dystrophic myotonia with concomitant mutations in the SCN4A and CLCN1 genes. *J Neurol Sci.* 2016 Oct 15; 369: 254–8.
- ◆ Watanabe A, Sasaki T, Yukami T, Kanki H, Sakaguchi M, Takemori H, Kitagawa K, Mochizuki H. Serine racemase inhibition induces nitric oxide-mediated neurovascular protection during cerebral ischemia. *Neuroscience.* 2016 Dec 17; 339: 139–149
- ◆ Kurinami H, Shimamura M, Nakagami H, Shimizu H, Koriyama H, Kawano T, Wakayama K, Mochizuki H, Rakugi H, Morishita R. A Novel Therapeutic Peptide as a Partial Agonist of RANKL in Ischemic Stroke. *Sci Rep.* 2016 Nov 29; 6:38062.
- ◆ Gon Y, Sakaguchi M, Oyama N, Mochizuki H. Diagnostic Utility of Contrast-enhanced 3D T1-weighted Imaging in Acute Cerebral Infarction Associated with Graves Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Feb; 26(2): e38–e40.
- ◆ Ito K, Eguchi Y, Imagawa Y, Akai S, Mochizuki H, Tsujimoto Y. MPP+ induces necrostatin-1-

and ferrostatin-1-sensitive necrotic death of neuronal SH-SY5Y cells. *Cell Death Discov.* 2017 Feb 27; 3: 17013.

- ◆ Ichiyanagi N, Fujimori K, Yano M, Ishihara-Fujisaki C, Sone T, Akiyama T, Okada Y, Akamatsu W, Matsumoto T, Ishikawa M, Nishimoto Y, Ishihara Y, Sakuma T, Yamamoto T, Tsuji H, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. Establishment of in vitro FUS-associated Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Using Human Induced Pluripotent Stem Cells Stem. *Cell Reports.* 6(4): 496-510. 2016
- ◆ Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, Miura K. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole- rats. *Nat Commun.* 7: 11471. 2016
- ◆ Toyoshima M, Akamatsu W, Okada Y, Ohnishi T, Balan S, Hisano Y, Iwayama Y, Toyota T, Matsumoto T, Itasaka N, Sugiyama S, Tanaka M, Yano M, Dean B, Okano H, Yoshikawa T, Analysis of induced pluripotent stem cells carrying 22q11.2 deletion. *Translational Psychiatry* 6(11): e934. 2016
- ◆ Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno H, Sobue G. Altered tau isoform ratio caused by loss of Fus and Sfpq function leads to FTLD-like phenotypes. *Cell Reports* 18(5): 1118-1131. 2017
- ◆ Nakatsuji H, Araki A, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T, Suzuki K, Banno H, Suga N, Okada Y, Ohyama M, Nakagawa T, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I, Okano H, Katsuno M, Sobue G. Correlation of insulin resistance and motor function in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol.* in press

基調講演・招待講演

- ◆ Okamura N. Novel tracer development and potential application for movement disorders. 3rd Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, March 19, 2017, Taipei
- ◆ Harada R, Ishiki A, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Arai H, Yanai K, Kudo Y, Okamura N. Characterizing the "off-target" binding of 18F-THK5351 in Alzheimer's disease: correlation between ante-mortem and postmortem findings
- ◆ Okamura N, Harada R, Ishiki A, Furukawa K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Longitudinal analysis of [18F]THK5351 tau PET images in patients with Alzheimer's disease and corticobasal syndrome. CTAD 2016, December 10, 2016, San Diego
- ◆ Okamura N. Novel PET Probes for Imaging of Tau in Alzheimer's Disease. Symposium of Medical Imaging – PET/MR and Molecular Images, October 29, 2016, Taipei
- ◆ Okamura N. Development of THK tau tracers. Tau PET Futures Meeting, October 13, 2016, San Francisco
- ◆ Okamura N, Ishiki A, Furukawa K, Harada R, Tomita N, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. [F-18] THK5351 retention is associated with the progression of brain atrophy in patients with Alzheimer's disease. AAIC 2016, July 22–28, 2016, Toronto
- ◆ Harada R, Okamura N, Furumoto S, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Identification of wavelength-dependent compounds for imaging Lewy pathology. AAIC 2016, July 22–28, 2016, Toronto
- ◆ Okamura N. Recent clinical studies with THK tau tracers. SNMMI 2016 Annual Meeting, June 13, 2016, San Diego
- ◆ The 1st International Gachon Neuroscience Symposium, Neuroscience Research Institute, Gachon University February 24, 2016 @ Gachon/Korea
- ◆ International Conference of Exercise Intervention on Alzheimer's Disease (ICEIAD) May 6, 2016 @ Shanghai/China
- ◆ Alzheimer's Association International Conference (AAIC) July 24 – 28 @ Toronto/ Canada
- ◆ AD International Conference in Hefei October 15, 2016 Hefei/China
- ◆ Society for Neuroscience(SFN) 2016 November 12–16, 2016 @ Sandiego/USA
- ◆ アジア太平洋神経化学会 August 26–30 @Kuala Lumpur/Malaysia
- ◆ Society for Neuroscience (SFN) 2016 November 12–16, 2016 @ Sandiego/USA
- ◆ Accumulation of phosphorylated tau in neurons in FUS-silenced mice. Society for Neuroscience (SFN) 2016 November 12–16, 2016 @ Sandiego/USA
- ◆ Loss of SFPQ, an intra-nuclear counterpart of FUS causes FTL-like phenotypes. Society for Neuroscience (SFN) 2016 November 12–16, 2016 @ Sandiego/USA
- ◆ Development of a Molecular Analysis Chip for Single Cells on 2D-Plane with Positional Information International Conference on Single Cell Research 2016 November 16–17 @ Tokyo/Japan
- ◆ Imaging Mass Spectrometry (IMS) for the Proteomic Studies of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) Mouse HUPO (Human Proteome Organization) 2016 September 18–22, 2016 @Taipei
- ◆ Hasegawa M: Tau / TDP-43 prions, Invited Lectures: Expansion of prion concept, PRION 2016, Tokyo [2016, 5. 10.]
- ◆ Hasegawa M: α Synuclein prions, Luncheon Seminar 4, PRION 2016, Tokyo [2016. 5. 13.]
- ◆ Hasegawa M: Molecular Mechanisms of Neurodegenerative Tauopathies. 14th Igakuken International Symposium Tokyo [2016. 6. 30.]
- ◆ Hasegawa M: Molecular mechanisms of TDP-43 aggregation. Brain Protein Aging and Dementia Control International Workshop. Nagoya [2016.9.9.]

- ◆ Tarutani A, Suzuki G, Shimozawa A, Nonaka T, Hisanaga S, Hasegawa M: Prion-like properties of fragmented α -synuclein fibrils. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias. (Munich, Germany) [2016.9.2.]
- ◆ Hosokawa M, Arai T, Kondo H, Serrano GE, Beach TG, Hasegawa M, Akiyama H. Multiple accumulation of neurodegenerative disease-related proteins in familial granulin mutation brains. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (Seoul, Republic of Korea) [2016. 7. 5]
- ◆ Hosokawa M, Arai T, Kondo H, Serrano GE, Beach TG, Hasegawa M, Akiyama H. Phosphorylated tau and α -synuclein accumulation in familial granulin mutation cases. Alzheimer's Association International Conference 2016 (Toronto, Canada) [2016. 7. 26]
- ◆ Hosokawa M, Arai T, Kondo H, Serrano GE, Beach TG, Hasegawa M, Akiyama H. Multiple accumulation of neurodegenerative disease-related proteins in familial granulin mutation brains. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias (Munich, Germany) [2016. 9. 1]
- ◆ Kawakami I, Arai T, Kobayashi Z, Yokota O, Nonaka T, Niizato K, Oshima K, Higashi S, Hosokawa M, Hasegawa M, Akiyama H. Clinical and pathological study of FTLN-FUS presenting chorea. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias (Munich, Germany) [2016. 9. 1]
- ◆ Overexpression of intrinsic TDP-43 by disruption of the autoregulation in vivo. Akihiro Sugai, Taisuke Kato, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera EMBO | EMBL Symposia Mechanisms of Neurodegeneration 2015.6.14-17
- ◆ Analysis of intracellular distribution of TDP-43 mRNA in affected spinal motor neuron with ALS. Taisuke Kato, Akihiko Koyama, Akihiro Sugai, Yasuko Toyoshima, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera. Key stone symposium. Common Mechanisms of Neurodegeneration 2016.6.12-16
- ◆ The expression of Human endogenous retrovirus-K in the neuronal tissues of Japanese ALS patients. Tomohiko Ishihara, Akihiko Koyama, Taisuke Kato, Ryoko Takeuchi, Mari Tada, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera. Key stone symposium. Common Mechanisms of Neurodegeneration 2016.6.12-16
- ◆ Vicious cycle of TDP-43 up-regulation in spinal motor neurons with ALS. Osamu Onodera. Brain Protein Aging and Dementia . International Workshop 2016 2016.9. 9
- ◆ International stroke conference 2017 Huston. Feb. 22, 2017. M2 Microglia Preconditioned by Oxygen Glucose Deprivation Promotes Functional Recovery in Ischemic Rats Masato Kanazawa, Minami Miura, Masafumi Toriyabe, Misaki Koyama, Masahiro Hatakeyama, Masanori Ishikawa, Brain Res Inst, Niigata Univ, Niigata, Japan; Takashi Nakajima, Niigata Natl Hosp, Natl Hosp Organization, Niigata, Japan; Osamu Onodera, Tetsuya Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Takayoshi Shimohata, Brain Res Inst, Niigata Univ, Niigata, Japan
- ◆ International stroke conference 2017 Huston. Feb. 23, 2017. Characteristic Brain MRI Features of Manifesting Heterozygotes With Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. Masahiro Uemura, Brain Res Inst (BRI), Niigata Univ, Niigata, Japan; Hiroaki Nozaki, Niigata Univ, Niigata, Japan; Yumi Sekine, Brain Res Inst (BRI), Niigata Univ, Niigata, Japan; Ikuko Mizuta, Kyoto Prefectural Univ of Med, Kyoto, Japan; Tomoko Noda, Ichinomiya Municipal Hosp, Aichi, Japan; Kazuhide Miyazaki, Shiseikai-Daini Hosp, Tokyo, Japan; Muichi Kaito, Kanazawa Medical Univ, Kanazawa, Japan; Yoshinori Nishimoto, Keio Univ Sch of Med, Tokyo, Japan; Yutaka Shimoe, Kashima Rosai Hosp, Ibaraki, Japan; Akiko Shirata, Kiyomi Yamane, Ohta Atami Hosp, Fukushima, Japan; Sohei Yanagawa, Iida Municipal Hosp, Nagano, Japan; Mikio Hirayama, Kasugai Municipal Hosp, Aichi, Japan; Masato Tamura, Nagaoka-Nishi Hosp, Niigata, Japan; Toshiki Mizuno, Kyoto Prefectural Univ of Med, Kyoto, Japan; Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera, Brain Res Inst (BRI), Niigata Univ, Niigata, Japan
- ◆ International stroke conference 2017 Huston. Feb. 23, 2017, Distinct Molecular Mechanisms of

- Htra1 Mutants in Manifesting Heterozygotes With Carasil. Hiroaki Nozaki, Taisuke Kato, Megumi Nihonmatsu, Yohei Saito, Niigata Univ, Niigata, Japan; Ikuko Mizuta, Kyoto Prefectural Univ of Med, Kyoto, Japan; Tomoko Noda, Ichinomiya Municipal Hosp, Aichi, Japan; Ryoko Koike, Nishi-Niigata Chuo Natl Hosp, Niigata, Japan; Kazuhide Miyazaki, Shiseikai-Daini Hosp, Tokyo, Japan; Muichi Kaito, Kanazawa Medical Univ, Ishikawa, Japan; Shoichi Ito, Chiba Univ, Chiba, Japan; Masahiro Makino, Nantan General Hosp, Kyoto, Japan; Akihide Koyama, Atsushi Shiga, Masahiro Uemura, YumiSekine, Niigata Univ, Niigata, Japan; Ayuka Murakami, Suzuko Moritani, Nagoya Medical Ctr, Aichi, Japan; Kenju Hara, Japanese Red Cross Akita Hosp, Akita, Japan; Akio Yokoseki, Ryoza Kuwano, Naoto Endo, Niigata Univ, Niigata, Japan; Takeshi Momotsu, Sado General Hosp, Niigata, Japan; Mari Yoshida, Aichi Medical Univ, Aichi, Japan; Masatoyo Nishizawa, Niigata Univ, Niigata, Japan; Toshiki Mizuno, Kyoto Prefectural Univ of Med, Kyoto, Japan; Osamu Onodera, Niigata Univ, Niigata, Japan
- ◆ 4th Symposium on RNA Metabolism in Neurological Disease. November 10–11, 2016 San Diego. A trade-off theory for TDP-43 proteinopathy; a 'robust yet fragile' nature of the autoregulation. Akihiro Sugai, Osamu Onodera
 - ◆ 4th Symposium on RNA Metabolism in Neurological Disease. November 10–11, 2016 San Diego. Applying "CORRECT" for introducing a mutation in the MAPT gene. Yuka Koike, Akihide Koyama, Atsushi Shiga, Akio Yokoseki, Osamu Onodera
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling Psychiatric/ Neurological disorders using iPS cell technologies and transgenic non-human primates. : International Symposium on Cell Physiology and Aging Research, 2016.4.12 *2016.4.12 (Kaohsiung Medical University (KMU), Kaohsiung, Taiwan)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling Human Psychiatric/ Neurological Disorders using Transgenic technologies and Genome-Editing in Non-human Primates. : Genome Editing in Neurosciences (24th annual Colloque Médecine et Recherche in the Neurosciences series), 2016.4.22 *2016.4.22 (#Cloud, Paris, France)
 - ◆ Hideyuki Okano : Brain Mapping and Modeling Human Psychiatric/Neurological Disorders. : INSERM&AMED International Workshop "Scientific meeting on animal models of neurodegenerative disorders", 2016.5.3 *2016.5.3 (Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris, France)
 - ◆ Hideyuki Okano : Disease Modeling and Brain Mapping Using Transgenic Marmosets. : Keystone Symposia Conference "State of the Brain(R1)", 2016.5.26 *2016.5.22–26 (Alpbach Congress Centrum, Alpbach, Austria)
 - ◆ Hideyuki Okano : Brain Mapping and Modeling Human Psychiatric/Neurological Disorders using Transgenic technologies and Genome-Editing in Non-human Primates. : The Brain Forum 2016, 2016.5.27 *2016.5.26–27 (SwissTech Convention Center, Ecublens, Swiss Confederation) Hideyuki Okano : Role of RNA-binding protein Musashi in Stem Cell Regulation and Cancer Development.: 18th Annual Meeting (21st Annual Meeting of the RNA Society)Luncheon Seminar, 2016.6.30 *2016.6.28–7.2 (Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modelling human neurological diseases using iPS cells and transgenic non-human primates.: 11th International Conference for Neurons and Brain Disease, 2016.7.16 *2016.7.14–16 (Sheraton Vancouver Wall Centre Hotel, Vancouver, Canada)
 - ◆ Hideyuki Okano : Modeling Human Neurological/ Psychiatric Disorders using iPS Cells and Transgenic Non-human Primates.: Joint Symposium on Regenerative Medicine and Longevity, Washington University in St. Louis and Keio University, 2016.8.20 *2016.8.20 (Large Conference Room, IIF, Building 2, Keio University Hospital, Tokyo, Japan)
 - ◆ Hideyuki Okano : Challenge toward clinical trial for spinal cord injury using iPS cells. : Cell Symposia – 10 Years of iPSCs, 2016.9.26 *2016.9.25–27 (CLAREMONT CLUB & SPA, A FAIRMONT HOTEL, Berkeley, California, United States)

- ◆ Hideyuki Okano : Structural and Functional Mapping of Marmoset Brains and Disease Modeling using GM Marmoset.: Decode Summit 2016, 2016.9.28 *2016.9.28 (Four Seasons Hotel Silicon Valley, East Palo Alto, CA, USA)
- ◆ Hideyuki Okano : Modeling of Human Neurological/Psychiatric Disorders using IPS cells and Transgenic Non-Human Primates. : Special Gus Gurley Seminar, 2016.10.6 *2016.10.6 (Rathmann Auditorium, Neuroscience Research Institute • University of California, Santa Barbara, Santabarbara, California, USA)
- ◆ Hideyuki Okano : iPS Research in Fetal CNS Malformations. : the 44th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery (ISPN), Plenary Session, 2016.10.26 *2016.10.24-27 (Kobe Portopia Hotel, Kobe, Japan)
- ◆ Hideyuki Okano : MRI-based structural and functional mapping of marmoset brains.: Neuroscience 2016, Nanosymposium, 2016.11.14 *2016.11.12-16 (San Diego Convention Center, San Diego, California, USA)
- ◆ Hideyuki Okano : New Insights from the Brain Mapping Project in Japan: Modeling Human Diseases with iPS cells and Transgenic Non-Human Primates.: UC San Diego Medical Education & Telemedicine Building Learning Center Seminar, 2016.11.16*2016.11.16 (UC San Diego Medical Education & Telemedicine Building Learning Center, San Diego, California, USA)
- ◆ Hideyuki Okano : Challenge toward Clinical trial for Spinal Cord Injury using iPS cells.: Stanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute Seminar, 2016.11.16*2016.11.16 (Stanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, Stanford, California, USA)
- ◆ Hideyuki Okano : Structural and functional mapping of marmoset brain.: NSF-AMED Workshop, Comparative Principles of Brain Architecture and Functions, 2016.11.18 *2016.11.17-18 (Marriott Marquis San Diego Marina, San Diego, California, USA)
- ◆ Hideyuki Okano : Brain/MINDS: Brain Mapping Projects in Japan.: 3rd Annual Brain Initiative R Investigators Meeting, 2016.12.12 *2016.12.12-14 (Bethesda North Marriott Hotel & Conference Center, Bethesda, Maryland, USA)
- ◆ in vivo multimodal imaging of tauopathy revealed a rapid turnover of pathological tau inclusions in a tauopathy mouse model Naruhiko Sahara, Hiroyuki Takuwa, Ai Ishikawa, Takuya Urushihata, Takeharu Minamihisamatsu, Masaki Tokunaga, Masafumi Shimojo, Shoko Uchida, Izumi Matsumoto, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi SFN2016 北米神経科学会, Society for Neuroscience, 2016-11-16
- ◆ In vivo assessment of synaptic properties in rTg4510 tauopathy transgenic mouse model by positron emission tomography Masafumi Shimojo, Masaki Tokunaga, Hiroyuki Takuwa, Yuhei Takado, Takeharu Minamihisamatsu, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Naruhiko Sahara SFN2016 北米神経科学会, Society for Neuroscience, 2016-11-12
- ◆ Investigating the link between pathological tau accumulation, neuroinflammation and brain atrophy in a model of tauopathy Naruhiko Sahara, Ai ishikawa, Masaki Tokunaga, tokunaga, Takeharu Minamihisamatsu, minamihisamatsu, Maiko Ono, ono, Shoko Uchida, uchida, Izumi Matsumoto, matsumoto, Hiroyuki Takuwa, takuwa, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi Alzheimer's association international conference, Alzheimer's Association, 2016-07-24
- ◆ The Association Between A β and Tau Accumulation And Its Influence On Clinical Features In Aging And Alzheimer's Disease Spectrum Brains: [11C] PBB3 PET Study Hitoshi Shimada, Tetsuya Suhara, Hitoshi Shinoto, Hironobu Endo, Fumitoshi Niwa, Soichiro Kitamura, Shigeki Hirano, Yasuyuki Kimura, Makiko Yamada, Naruhiko Sahara, Ming-Rong Zhang, Satoshi Kuwabara, Makoto Higuchi Alzheimer's Association International Conference 2016, Alzheimer's Association, 2016-07-23
- ◆ Kohei Sano, Yuko Kanada, Kengo Kanazaki, Ning Ding, Masahiro Ono, Hideo Saji. Brachytherapy using ⁹⁰Y-labeled thermo-responsive polymers that self-aggregate in tumor tissues Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2016 Annual Meeting (San Diego) June 11-15, 2016

- ◆ Hiroyuki Watanabe, Masahiro Ono, Ayane Kitada, Hideo Saji. Novel Tau-SPECT Tracers Based on Benzoimidazopyridine for Imaging Tau Aggregates in Alzheimer's Disease. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2016 Annual Meeting (San Diego) June 11-15, 2016
- ◆ The 15th Annual MCCA Symposium, Nov 10-11, 2016 (San Diego, USA)
- ◆ The 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov 12-16, 2016 (San Diego, USA)
- ◆ NIPS International Symposium "Towards elucidation of memory engram", Dec 5-7, 2016 (Okazaki, Japan)
- ◆ The 13th Japan-Korea Joint Symposium on Brain Science, and Cardiac and Smooth Muscles, Aug 26, 2016 (Saga, Japan)
- ◆ Hasegawa T., Oshima R., Tamai K., Takeda A, Tanaka N, Aoki M. ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. (一般発表), The 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders・ベルリン(ドイツ), 2016/06/21
- ◆ Gordon research conference, Girona, 2016
- ◆ 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV. (2017, Tokyo, Japan)
- ◆ The UK-Japan Spring Neuroscience Symposium, July 4-5, 2016
- ◆ Fujii T., Nishi E., Ito H., Yoshitomi H., Ohno M., Nishi K., Okabe N., Furu M., Morita Y., Azukizawa M., Okahata A. Collagen Antibody Induced Arthritis is Attenuated by the Gene Deletion of Nardilysin. ORS2016, March 5-8, 2016, Orlando, FL, USA
- ◆ Ohno M, Chen P-M, Hiwasa T, Nishi K, Saijo S, Sakamoto J, Morita Y, Watanabe S, Kuwabara Y, Ono K, Imai M, Inoue K, Murai T, Kita T, Kimura T, and Nishi E. Nardilysin is a Promising Biomarker for the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. American Heart Association Scientific Sessions, 2016 Nov.12-16, New Orleans, LA, USA
- ◆ Keiji Uchiyama, Suehiro Sakaguchi. Sorting of prion protein and PrPSc accumulation. PRION 2016. Hitotsubashi Hall, National Center of Science Building, Tokyo May 10-13, 2016
- ◆ Matsumoto, G., Nukina, N, and Mori, N., Regulation of p62-mediated selective autophagy in brain, The 6th International Society of Radiation Neurobiology Conference, Ryojun Conference Center, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan, February 13th, 2016
- ◆ Matsumoto_G, Mori, N., p62-mediated selective clearance of damaged mitochondria in aged neurons, The 6th Busan-Nagasaki Joint Seminar on Aging Research, Seacloud Hotel Busan, Korea, March 11th, 2016
- ◆ 19th International Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain-Barriers, Copenhagen, Denmark, 14-16 Sep, 2016
- ◆ Japan-Turkey International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Kumamoto, Japan, 2-3 Oct, 2016
- ◆ Oka, M., Suzuki, E., Hisanaga, S., Iijima, KM, and Ando, K. "Reduction in ATP levels in the axon during aging and the role of mitochondrial distribution." Society for Neuroscience's the 46th annual meeting, San Diego, USA, November 2016
- ◆ Ando, K., Maruko-Otake, A., Hayashishita, M., Oka, M., Ohtake, Y., Sekiya, M., Saito, T., Hisanaga, S., and Iijima, KM. Sustained activation of CaMKII caused by depletion of mitochondria from the axon enhances tau toxicity. 46th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, Nov 2016
- ◆ Hoshino K, Hayashi M, Isono Y, Nagao Y, Kimura K, Hachimori K, Nozaki H, Ohta E, Obata F, Kawarai T, Kaji K. Segawa disease with action retrocollis (cervical dystonia); A case report of 23-year-old female. 14th International Child Neurology Congress, Netherland (Amsterdam), 2016.5.4-5
- ◆ Yoshiaki Furukawa "A chaperone-independent maturation mechanism of Cu/Zn-superoxide dismutase" 5th Symposium on Advanced Biological Inorganic Chemistry, Kolkata, India, January 7 - 11, 2017

- ◆ Eiichi Tokuda, Itsuki Anzai, Takao Nomura, Shinji Ohara, Seiji Watanabe, Koji Yamanaka, Yuta Morisaki, Hidemi Misawa, and Yoshiaki Furukawa
- ◆ “In vivo and in vitro characterization of SOD1 in early stages of ALS as a precursor to insoluble aggregates”
- ◆ 27th International Symposium on ALS/MND, Dublin, Ireland, December 7–9, 2016
- ◆ Itsuki Anzai, Eiichi Tokuda, Atsushi Mukaiyama, Shuji Akiyama, and Yoshiaki Furukawa
- ◆ “A folding intermediate of Cu/Zn-superoxide dismutase is susceptible to abnormal oligomerization implicated in amyotrophic lateral sclerosis” 8th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference, Auckland, New Zealand, December 4 – 9, 2016
- ◆ Yoshiaki Furukawa, Teppei Kokubo, and Yasuyuki Sakurai “A dual role of cysteine residues in the activation of Escherichia coli Cu/Zn-superoxide dismutase” 8th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference, Auckland, New Zealand, December 4 – 9, 2016
- ◆ Mami Fukuoka and Yoshiaki Furukawa “A mechanism on the allosteric activation of Cu/Zn-superoxide dismutase” 8th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference, Auckland, New Zealand, December 4–9, 2016
- ◆ Yo-ichi Takei, Kenya Oguchi, Takaaki Miyahira, Akiyo Hineo, Akinori Nakamura, Shinji Ohara, and Yoshiaki Furukawa “Clinical and neuropathological study of an autopsied case of familial ALS with SOD1 mutation with very long survival” The 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Vancouver, Canada, April 15–21, 2016
- ◆ Masaki Fukata. (2016. 7.5) Postsynaptic nanodomains regulated by local palmitoylation machinery. 10th Forum of Neuroscience (FENS), (Copenhagen, Denmark)
- ◆ Masaki Fukata. (2016. 7.8) Molecular mechanisms of PSD95 (de)palmitoylation. Medizinische Hochschule Hannover, (Hannover, Germany)
- ◆ Masaki Fukata. (2016. 7.11) Postsynaptic nanodomains regulated by local palmitoylation machinery. Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) (Magdeburg, Germany)
- ◆ Masaki Fukata. (2016. 9. 9) The LGI1–ADAM22 protein complex in synaptic transmission and disorders. Brain protein aging and dementia control: International workshop 2016, (Nagoya, Japan)
- ◆ Masaki Fukata. (2016. 10. 26) Regulatory mechanisms for AMPA receptors through PSD–95. The 47th NIPS International Symposium “Decoding Synapses” (岡崎)
- ◆ Shimizu S: “Identification of natural product against fatty liver disease based on the induction of alternative autophagy” ICNIM2016 (July 15–17, 2016, Sapporo, Japan)
- ◆ Shimizu S: “Alternative Autophagy is Essential for Neuronal Cell Maintenance” Brain Protein Aging and Dementia Control International Workshop (Sep 9, 2016, Nagoya)
- ◆ Shimizu S: “Mitophagy and alternative autophagy” The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (Oct 31, 2016, Shinagawa)
- ◆ 20TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS (MDS2016) JUNE 19–23 2016 BERLIN, GERMANY
- ◆ PRION 2016 TOKYO MAY 10–13 2016
- ◆ ANA2016, the American Neurological Association's 141st Annual Meeting SAN DIEGO OCTOBER 15–17 2016
- ◆ 1ST INTERNATIONAL CONFERENCE OF KOREAN MOVEMENT DISORDER SOCIETY OCTOBER 28–30 2016
- ◆ College of Nutrition, Taipei Medical University Open House Symposium Jan 6th, 2017
- ◆ The American Society for Experimental Neurotherapeutics (ASENT) 19th Annual Meeting MARCH 15–17 2017 Rockville, Maryland
- ◆ Shinkai H., Niwa S., Kurimoto S., Okada Y., Hirata H. Reconstruction of Denervated Muscles Using Motor Neurons Derived from Mouse ES Cells 2017 annual meeting – Orthopaedic Research Society 2017.3

受賞

A01-2

Ryuichi Harada, Nobuyuki Okamura,
Shozo Furumoto, Katsutoshi Furukawa,
Aiko Ishiki, Naoki Tomita,
Kotaro Hiraoka, Shoichi Watanukuki,
Miho Shidahara, Masayasu Miyake,
Yoichi Ishikawa, Rin Matsuda,
Akie Inami, Takeo Yoshikawa,
Tetsuro Tago, Yoshihito Funaki,
Ren Iwata, Manabu Tashiro,
Kazuhiko Yanai, Hiroyuki Arai,
Yukitsuka Kudo.

- ◆ EJNM - EANM Springer Prize 2016

October 11, 2016

原田 龍一 (東北大学)

- ◆ HAI2017's Young Investigator Travel
Scholarship 受賞

Jan 13, 2017

A02-1

亀谷 富由樹 (東京都医学総合研究所
主席研究員)

- ◆ 平成28年度 職員表彰受賞

研究発明「神経疾患脳に蓄積する異常タンパク
質の解析」

A02 公募班員

大野 美紀子 (京都大学)

- ◆ 日本循環器学会 第1回 Travel Award for Women
Cardiologists 受賞

Nardilysin is a Promising Biomarker for the
Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome.

古川 良明 (慶應義塾大学)

- ◆ 文部科学省「ナノテクノロジープラットフォーム」
平成28年度秀でた利用6大成果

「神経変性疾患の発症に関わるタンパク質ミス
フォールディング」

A03-1

岡野 栄之 (慶應義塾大学)

- ◆ The Association for the Study of Neurons and
Diseases (A.N.D.) Molecular Brain Award 受賞
iPS細胞技術の神経系の再生及び疾患研究への
応用による (iPS cell technologies: significance
and applications to CNS regeneration and disease)
- ◆ 慶應義塾大学 Faculty Award for Internalization:
Impact Factor Most Outstanding Lab Award 受賞

特許出願

◆ 発明の名称：疾患モデル動物および疾患治療剤

出願番号(出願日)：特願 2016-139308
(2016/07/14)

出願人名：国立大学法人 名古屋大学

発明者：祖父江元，石垣診祐，横井 聡

◆ 発明の名称：多能性幹細胞の神経幹細胞への分化用培地及びその使用

出願番号(出願日)：PCT/JP2017/005291
(2017/02/14)

出願人名：学校法人 慶應義塾大学

発明者：岡野栄之，赤松和土，藤森康希，野田友子，
安藤崇之，手塚俊樹，松本拓也

◆ 発明の名称：2,4-ジアミノフェノール誘導体、
及び、タウ及び／又はアミロイド
 β の凝集阻害剤

出願番号(出願日)：PCT/JP2017/009189
(2017/03/08)

出願人名：同志社大学

発明者：宮坂知宏，杉本八郎，井上善一，高見真子，
延原美香，井原康夫，藤田有紀

◆ 発明の名称：灌流用注射針

出願番号(出願日)：PCT/JP2016/003807
(2016/08/22)

出願人名：同志社大学

発明者：宮坂知宏，久保厚子

◆ 発明の名称：イメージング質量分析の前処理方
法

出願番号(出願日)：特願 2016-231372(2016/1/29)

出願人名：同志社大学，ブルカー・ダルトニクス
株式会社

発明者：池川雅哉，宮坂知宏，角田伸人，葦沢 崇

◆ 発明の名称：筋萎縮性側索硬化症治療剤及び治
療用組成物

出願番号(出願日)：2016-17225 (2016/09/02)

出願人名：学校法人 慶應義塾大学

発明者：岡野栄之，奥野博庸，藤森康希

A01-1

- ◆ Tohnaï G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2018 Apr; 64: 158.e15–158.e19. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.005. Epub 2017 Dec 11. PubMed PMID: 29398122.
- ◆ Kawabata K, Watanabe H, Hara K, Bagarinao E, Yoneyama N, Ogura A, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ohdake R, Tanaka Y, Tsuboi T, Nakamura T, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Maesawa S, Naganawa S, 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*. 2018 Mar; 265(3): 688–700. doi: 10.1007/s00415-018-8755-5. Epub 2018 Feb 1. PubMed PMID:29392456.
- ◆ Yoneyama N, Watanabe H, Kawabata K, Bagarinao E, Hara K, Tsuboi T, Tanaka Y, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Hattori T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Hirayama M, Maesawa S, Katsuno M, Sobue G. Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018 Jan 5; 13(1): e0190072. doi: 10.1371/journal.pone.0190072. eCollection 2018. PubMed PMID: 29304050; PubMed Central PMCID: PMC5755765.
- ◆ Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Wakabayashi T, Kuzuya M, Ozaki N, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Sobue G. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. *Neuroimage*. 2018 Apr 1;169:134–144. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.014. Epub 2017 Dec 7. PubMed PMID: 29225065.
- ◆ Parekh PK, Becker-Krail D, Sundaravelu P, Ishigaki S, Okado H, Sobue G, Huang Y, McClung CA. Altered GluA1 (Gria1) Function and Accumbal Synaptic Plasticity in the Clock Δ 19 Model of Bipolar Mania. *Biol Psychiatry*. 2017 Jun 27. pii:S0006-3223(17)31721-3. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.022. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28780133; PubMed Central PMCID: PMC5745309.
- ◆ Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, 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*. 2017 Sep 26; 20(13): 3071–3084. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.100. PubMed PMID: 28954225.
- ◆ Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, Iwasaki Y, Ito M, Katsuno M, Sobue G, Yoshida M. Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol*. 2017 Nov; 264(11): 2249–2257. doi:10.1007/s00415-017-8604-y. Epub 2017 Sep 22. PubMed PMID: 28939940.
- ◆ Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017 Sep 1; 76(9): 759–768. doi: 10.1093/jnen/nlx055. PubMed PMID: 28859339.
- ◆ Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, Katsuno M, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G. Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus

encoding shRNA. *Neurosci Res.* 2017 Aug 24. pii: S0168-0102(17) 30183-9. doi: 10.1016/j.neures.2017.08.006. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28842245.

- ◆ Senda J, Atsuta N, Watanabe H, Bagarinao E, Imai K, Yokoi D, Riku Y, Masuda M, Nakamura R, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G. Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Nov; 88 (11): 901-907. doi: 10.1136/jnnp-2016-314337. Epub 2017 May 13. PubMed PMID: 28501822.
- ◆ Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, 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.* 2017 Jan 31; 18(5): 1118-1131. doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.013. PubMed PMID:28147269.

A01-2

- ◆ Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N. Correlations of ¹⁸F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's Disease. *J Nucl Med.* 2017; in press
- ◆ Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Therriault J, Therriault J, Kang MS, Shin M, Guiot MC, Guo Q, Harada R, Comley RA, Massarweh G, Soucy JP, Okamura N, Gauthier S, Rosa-Neto P. Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ¹⁸F-THK5351 uptake in the human brain. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Mar 31; 9(1): 25
- ◆ Lemoine L, Gillberg PG, Svedberg M, Stepanov V, Jia Z, Huang J, Nag S, Tian H, Ghetti B, Okamura N, Higuchi M, Halldin C, Nordberg A. Comparative binding properties of the tau PET tracers THK5117, THK5351, PBB3, and T807 in postmortem Alzheimer brains. *Alzheimers Res*

Ther. 2017; 9: 96.

- ◆ Naganuma F, Nakamura T, Yoshikawa T, Iida T, Miura Y, Kárpáti A, Matsuzawa T, Yanai A, Mogi A, Mochizuki T, Okamura N, Yanai K. Histamine N-methyltransferase regulates aggression and the sleep-wake cycle. *Sci Rep.* 2017; 7: 15899.
- ◆ Betthausen TJ, Ellison PA, Murali D, Lao PJ, Barnhart TE, Furumoto S, Okamura N, Johnson SC, Engle JW, Nickles RJ, Christian BT. Characterization of the radiosynthesis and purification of [¹⁸F]THK-5351, a PET ligand for neurofibrillary tau. *Appl Radiat Isot.* 2017; 130: 230-237.
- ◆ Lee H, Seo S, Lee SY, Jeong HJ, Woo SH, Lee KM, Lee YB, Park KH, Heo JH, Yoon CW, Kang JM, Cho J, Okamura N, Furumoto S, Yanai K, Na DL, Ido T, Villemagne VL, Noh Y. [¹⁸F]-THK5351 PET Imaging in Patients With Semantic Variant Primary Progressive Aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2018; 32: 62-69.
- ◆ Kang JM, Lee SY, Seo S, Jeong HJ, Woo SH, Lee H, Lee YB, Yeon BK, Shin DH, Park KH, Kang H, Okamura N, Furumoto S, Yanai K, Villemagne VL, Seong JK, Na DL, Ido T, Cho J, Lee KM, Noh Y. Tau positron emission tomography using [¹⁸F]THK5351 and cerebral glucose hypometabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2017; 59: 210-219.
- ◆ Sone D, Imabayashi E, Maikusa N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Ogawa M, Takano H, Yokoi Y, Sakata M, Tsukamoto T, Kato K, Matsuda H. Regional tau deposition and subregion atrophy of medial temporal structures in early Alzheimer's disease: A combined positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017; 9: 35-40.
- ◆ Shidahara M, Thomas BA, Okamura N, Ibaraki M, Matsubara K, Oyama S, Ishikawa Y, Watanuki S, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Gonda K, Watabe H. A comparison of five partial volume correction methods for Tau and Amyloid PET imaging with [¹⁸F]THK5351 and [¹¹C]PIB. *Ann Nucl Med.* 2017; 31: 563-569.
- ◆ Hsiao IT, Lin KJ, Huang KL, Huang CC, Chen HS, Wey SP, Yen TC, Okamura N, Hsu JL. Biodistribution and radiation dosimetry for the

tau tracer ^{18}F -THK-5351 in healthy human subjects. *J Nucl Med.* 2017; 58:1498-1503.

- ◆ de Leon MJ, Li Y, Okamura N, Tsui WH, Saint Louis LA, Glodzik L, Osorio RS, Fortea J, Butler T, Pirraglia E, Fossati S, Kim HJ, Carare RO, Nedergaard M, Benveniste H, Rusinek H. CSF clearance in Alzheimer Disease measured with dynamic PET. *J Nucl Med.* 2017; 58: 1471-1476.
- ◆ Okamura N, Yanai K. Brain imaging: Applications of tau PET imaging. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 197-198.
- ◆ Arakawa Y, Nai Y, Shidahara M, Furumoto S, Seki C, Okamura N, Tashiro M, Kudo Y, Yanai K, Gonda K, Watabe H. Prediction of the clinical SUV ratio in amyloid PET imaging using a biomathematical modeling approach towards the efficient development of a radioligand. *J Nucl Med.* 2017; 58: 1285-1292.
- ◆ Betthausen T, Lao PJ, Murali D, Barnhart TE, Furumoto S, Okamura N, Stone CK, Johnson SC, Christian BT. In vivo comparison of tau radioligands ^{18}F -THK-5351 and ^{18}F -THK-5317. *J Nucl Med.* 2017; 58: 996-1002.

A01 公募班員

- ◆ Kimura H, Matsuda H, Ogawa Y, Fujimoto H, Toyoda K, Fujita N, Arimitsu K, Hamamatsu K, Yagi Y, Ono M, Inagaki N, Saji H. Development of ^{111}In -labeled Exendin(9-39) Derivatives for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Insulinoma. *Bioorg. Med. Chem.* 25(4): 1406-1412 (2017)
- ◆ Sano K, Ohashi M, Kanazaki K, Makino A, Ding N, Deguchi J, Kanada Y, Ono M, Saji H. Indocyanine green-labeled polysarcosine for in vivo photoacoustic tumor imaging. *Bioconjugate Chem.* 28(4): 1024-1030 (2017)
- ◆ Suzuki S, Furuki T, Watanabe H, Ono M, Saji H. Investigating Tumor Accumulation of Nanoparticles Using Fluorescently Labeled Lactosomes. *ELCAS J.* 2: 43-47 (2017)
- ◆ Kimura H, Okuda H, Ishiguro M, Arimitsu K, Makino A, Nishii R, Miyazaki A, Yagi Y, Watanabe H, Kawasaki I, Ono M, Saji H. ^{18}F -Labeled pyrido[3,4-d]pyrimidine as an

effective probe for imaging of L858R-mutant epidermal growth factor receptor. *ACS Med. Chem. Lett.* 8(4): 418-422 (2017)

- ◆ Iikuni S, Ono M, Tanimura K, Watanabe H, Yoshimura M, Saji H. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Technetium-99m-Labeled Phenylquinoxaline Derivatives as Single Photon Emission Computed Tomography Imaging Probes Targeting β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *RSC Adv.* 7(33): 20582-20590 (2017)
- ◆ Sano K, Kanada Y, Kanazaki K, Ding N, Ono M, Saji H. Brachytherapy with Intratumoral Injections of Radiometal-labeled Polymers that Thermo-responsively Self-aggregate in Tumor Tissues. *J. Nucl. Med.* 58(9): 1380-1385 (2017)
- ◆ Ono M, Watanabe H, Ikehata Y, Ding N, Yoshimura M, Sano K, Saji H. Radioiodination of BODIPY and Its Application to a Nuclear and Optical Dual Functional Labeling Agent for Proteins and Peptides. *Sci. Rep.* 7: 3337 (2017)
- ◆ Watanabe H, Ono M, Ariyoshi T, Katayanagi R, Saji H. Novel benzothiazole derivatives as fluorescent probes for detection of β -amyloid and α -synuclein aggregates. *ACS Chem. Neurosci.* 8(8): 1656-1662 (2017)
- ◆ Kimura H, Fujita N, Kanbe K, Matsuda H, Watanabe H, Arimitsu K, Fujimoto H, Hamamatsu K, Yagi Y, Ono M, Inagaki N, Saji H. Synthesis and Biological Evaluation of an ^{111}In -Labeled Exendin-4 Derivative as a SPECT probe for Imaging of Pancreatic β -cells. *Bioorg. Med. Chem.* 25(20): 5772-5778 (2017)
- ◆ Matsuoka D, Watanabe H, Shimizu Y, Kimura H, Ono M, Saji H. Synthesis and evaluation of a novel near-infrared fluorescent probe based on succinimidyl-Cys-C(O)-Glu that targets prostate-specific membrane antigen for optical imaging. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27(21): 4876-4880 (2017)
- ◆ Watanabe H, Ariyoshi T, Ozaki A, Ihara M, Ono M, Saji H. Synthesis and biological evaluation of novel radioiodinated benzimidazole derivatives for imaging α -synuclein aggregates. *Bioorg. Med. Chem.* 25(24): 6398-6403 (2017)
- ◆ Kimura H, Ogawa Y, Fujimoto H, Mukai E, Kawashima H, Arimitsu K, Toyoda K, Fujita N,

Yagi Y, Hamamatsu K, Murakami T, Murakami A, Ono M, Nakamoto Y, Togashi K, Inagaki N, Saji H. Evaluation of ¹⁸F-Labeled Exendin(9–39) Derivatives Targeting Glucagon-like Peptide-1 Receptor for Pancreatic β-cell Imaging. *Bioorg. Med. Chem.* 26(2): 463–469 (2018)

- ◆ Kawai R, Araki M, Yoshimura M, Kamiya N, Ono M, Saji H, Okuno Y. Core Binding Site of a Thioflavin-T-Derived Imaging Probe on Amyloid β Fibrils Predicted by Computational Methods. *ACS Chem. Neurosci.* in press.
- ◆ Higashi T, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Okina T, Suzuki N, Hasegawa H, Nagahama Y, Ishizu K, Oishi N, Kimura H, Watanabe H, Ono M, Saji H, Yamauchi H. ¹⁸F-FPYBF-2, a new F-18-labelled amyloid imaging PET tracer: first experience in 61 volunteers and 55 patients with dementia. *Ann. Nucl. Med.* in press.
- ◆ Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Okuyama C, Kishibe Y, Takahashi M, Okina T, Suzuki N, Hasegawa H, Nagahama Y, Ishizu K, Oishi N, Kimura H, Watanabe H, Ono M, Saji H, Yamauchi H. ¹⁸F-FPYBF-2, a new F-18 labelled amyloid imaging PET tracer – Biodistribution and radiation dosimetry assessment of first-in-man ¹⁸F-FPYBF-2 PET imaging –Ann. *Nucl. Med.* in press
- ◆ Toyota T, Sennari Y, Okada K, Kawahara A, Tsukada J, Shimajiri S, Adachi H. Myoclonia continua in primary central nervous system natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Neurology* 88: 329–330, 2017.
- ◆ Kobori S, Kubo T, Otani M, Muramatsu K, Fujino Y, Adachi H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. Coexisting infectious diseases on admission as a risk factor for mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Epidemiol* 2017 doi: 10.1016/j.je.2016.07.003.
- ◆ Ninomiya H, Ohgami N, Oshino R, Kato M, Ohgami K, Li X, Shen D, Iida M, Yajima I, Angelidis CE, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Kato M. Increased expression level of Hsp70 in the inner ears of mice by exposure to low frequency noise. *Hear Res*, in press.
- ◆ Masaki Sato, Masako Kawano, Kotaro Mizuta,

Tanvir Islam, Min Goo Lee, Yasunori Hayashi. Hippocampus-dependent goal localization by head-fixed mice in virtual reality. *eNeuro* 4(3): e0369–16.2017 1–17 (2017)

A02-1

- ◆ Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, Kimura T, Hamazaki K, Balan S, Ohba H, Hisano Y, Nozaki Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Iwamoto K, Bundo M, Osumi N, Takahashi E, Takashima A, Yoshikawa T. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. *Transl Psychiatry.* 2017 Sep 5; 7(9): e1229. doi: 10.1038/tp.2017.182. PubMed PMID: 28872641.
- ◆ Umeda T, Kimura T, Yoshida K, Takao K, Fujita Y, Matsuyama S, Sakai A, Yamashita M, Yamashita Y, Ohnishi K, Suzuki M, Takuma H, Miyakawa T, Takashima A, Morita T, Mori H, Tomiyama T. Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. *Acta Neuropathol Commun.* 2017 Jul 31; 5(1): 59. doi: 10.1186/s40478-017-0461-5. PubMed PMID: 28760161; PubMed Central PMCID: PMC5537936.
- ◆ Shunsuke Kobayashi, Toru Tanaka, Yoshiyuki Soeda, Osborne F. X. Almeida, Akihiko Takashima. Local somatodendritic translation and hyperphosphorylation of tau protein triggered by AMPA and NMDA receptor stimulation. *EBio Medicine.* 2017 May 12. in press. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.012.
- ◆ Ano Y, Dohata A, Taniguchi Y, Hoshi A, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Iso-α-acids, Bitter Components of Beer, Prevent Inflammation and Cognitive Decline Induced in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Biol Chem.* 2017 Mar 3; 292(9): 3720–3728. doi: 10.1074/jbc.M116.763813. Epub 2017 Jan 13. PubMed PMID: 28087694; PubMed Central PMCID: PMC5339755.
- ◆ Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, 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.* 2017 Jan 31; 18(5): 1118–1131. doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.013. PubMed PMID: 28147269.
- ◆ Yagishita S, Suzuki S, Yoshikawa K, Iida K, Hirata A, Suzuki M, Takashima A, Maruyama K, Hirasawa A, Awaji T. Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging. *Mol Brain.* 2017 Jan 5;10(1):2. doi: 10.1186/s13041-016-0282-7. PubMed PMID: 28057021; PubMed Central PMCID: PMC5217192.
 - ◆ Riku, Y., Watanabe H., Yoshida M., Mimuro M., Iwasaki Y., Masuda M., Ishigaki S., Katsuno M., and Sobue G. (2017). Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 76, 759–768.
 - ◆ Endo, K., Ishigaki, S.*, Masamizu Y., Fujioka, Y., Watakabe A., Yamamori T., Hatanaka N., Nambu A., Okado, H., Katsuno, M., Watanabe H., Matsuzaki M., and Sobue, G. (2017). Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neurosci Res* in press. (*corresponding author)
 - ◆ Yokoi, S., Udagawa, T., Fujioka, Y., Honda, D., Okado, H., Watanabe, H., Katsuno, M., Ishigaki, S.*, and Sobue, G. (2017). 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* 20, 3071–3084. (*corresponding author)
 - ◆ Parekh P.K., Becker-Krail D., Sundaravelu P., Ishigaki S., Okado H., Sobue G., Huang Y., McClung C.A. (2017). Altered GluA1 (Gria1) Function and Accumbal Synaptic Plasticity in the Clock Δ 19 Model of Bipolar Mania. *Biol Psychiatry*. Epub ahead of print
 - ◆ Akasaka-Manyu, K., Kawamura, M., Tsumoto, H., Saitoh, Y., Shinobu Kitazume, S., Hatsuda, H., Miura, Y., Hisanaga, S., Murayama, S., Hashimoto, Y., Manyu, H., Endo, T. Excess APP O-glycosylation by GalNAc-T6 decreases A β production. *J. Biochem.* 161: 99–111, 2017
 - ◆ Furusawa, K., Asada, A., Urrutia, P., Gonzalez-Billault, C., Fukuda, M., Hisanaga, S. Cdk5 regulation of the GRAB-mediated Rab8–Rab11 cascade in axon outgrowth. *J. Neurosci.* 37: 790–806, 2017.
 - ◆ Krishnankutty, A., Kimura, T., Saito, T., Aoyagi, K., Asada, A., Takahashi, S., Ando, K., Ohara-Imaizumi, M., Ishiguro, K., Hisanaga, S. In vivo regulation of glycogen synthase kinase 3 β activity in neurons and brains. *Sci. Rep.* 7, 8602, 2017.
 - ◆ Oka M, Fujisaki N, Maruko-Otake A, Ohtake Y, Shimizu S, Saito T, Hisanaga SI, Iijima KM, Ando K. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II promotes neurodegeneration caused by tau phosphorylated at Ser262/356 in a transgenic Drosophila model of tauopathy. *J Biochem.* 162: 335–342.
 - ◆ Kimura, T., Sharma, G., Ishiguro, K., Hisanaga, S. Phospho-tau bar code: analysis of phosphoisotypes of tau and its application to tauopathy. *Fron. Mol. Neurosci.* 12, 44,
 - ◆ Tuerde, D., Kimura, T., Miyasaka, T., Furusawa, K., Shimozaawa, A., Hasegawa, M., Ando, A., Hisanaga, S., Isoform-independent and -dependent phosphorylation of microtubule-associated protein tau in mouse brain during postnatal development. *J. Biol. Chem.* 293: 1781–1793. 2018
- ## A02-2
- ◆ Hosokawa M, Kondo H, Serrano GE, Beach TG, Robinson AC, Mann DM, Akiyama H, Hasegawa M, Arai T: Accumulation of multiple neurodegenerative disease-related proteins in familial frontotemporal lobar degeneration associated with granulin mutation. *Sci Rep* 7:1513, 2017.
 - ◆ Tanaka Y, Suzuki G, Matsuwaki T, Hosokawa M, Serrano G, Beach TG, Yamanouchi K, Hasegawa M, Nishihara M. Progranulin regulates lysosomal

- function and biogenesis through acidification of lysosomes. *Hum Mol Genet* 26:969–988, 2017
- ◆ Eguchi K, Taoufiq Z, Thorn–Seshold O, Trauner D, Hasegawa M, Takahashi T: Wild–type monomeric α –synuclein can impair vesicle endocytosis and synaptic fidelity via tubulin polymerization at the calyx of Held. *J Neurosci* 37: 6043–6052. 2017
 - ◆ Shimozawa A, Ono M, Takahara D, Tarutani A, Imura S, Masuda–Suzukake M, Higuchi M, Yanai K, Hisanaga SI, Hasegawa M*: Propagation of pathological α –synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathol Commun.* 5:12, 2017.
 - ◆ Shimozawa A, Ono M, Takahara D, Tarutani A, Imura S, Masuda–Suzukake M, Higuchi M, Yanai K, Hisanaga SI, Hasegawa M*: Propagation of pathological α –synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathol Commun.* 5:12, 2017.
 - ◆ Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S. Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism–dementia complex from the kii peninsula, Japan. *Brain Pathol*, 2017 Feb 25
 - ◆ Uchino A, Ogino M, Takahashi–Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S, Ichinoe M, Hasegawa M, Nishiyama K, Murayama S: Pathological and immunoblot analysis of phosphorylated TDP–43 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido–nigro–luisian degeneration. *Neuropathology* 2017 Sep 14.
 - ◆ Ikeda C, Yokota O, Miki T, Takenoshita S, Ishizu H, Mori Y, Yamazaki K, Ozaki Y, Ueno SI, Ishihara T, Hasegawa M, Terada S, Yamada N: Pick's disease with neuronal four–repeat tau accumulation in the basal ganglia, brain stem nuclei and cerebellum. *Neuropathology* 2017 Dec;37(6):544–559.
 - ◆ Watanabe R, Kawakami I, Onaya M, Higashi S, Arai N, Akiyama H, Hasegawa M, Arai T. Frontotemporal dementia with trans–activation response DNA–binding protein 43 presenting with catatonic syndrome. *Neuropathology*. 2017 Nov 7
 - ◆ Hosokawa M, Tanaka Y, Arai T, Kondo H, Akiyama H, Hasegawa M. Progranulin haploinsufficiency reduces amyloid beta deposition in Alzheimer's disease model mice. *Exp Anim.* 2018 Feb 9;67(1):63–70.
 - ◆ Mano T, Nagata K, Nonaka T, Tarutani A, Imamura T, Hashimoto T, Bannai T, Koshi–Mano K, Tsuchida T, Ohtomo R, Takahashi–Fujigasaki J, Yamashita S, Ohyagi Y, Yamazaki R, Tsuji S, Tamaoka A, Ikeuchi T, Saido T, Iwatsubo T, Ushijima T, Murayama S, Hasegawa M, Iwata A. Neuron–specific methylome analysis reveals epigenetic regulation and tau–related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 Nov 7;114(45):E9645–E9654.
 - ◆ Okada T, Keino–Masu K, Nagamine S, Kametani F, Ohto T, Hasegawa M, van Kuppevelt T, Kunita S, Takahashi S, and Masu M. Desulfation of Heparan Sulfate by Sulf1 and Sulf2 Is Required for Corticospinal Tract Formation. *Sci Rep* 7: 13847, 2017.
 - ◆ Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy–like syndrome. *Sci Rep.* 2018 Jan 16;8(1):819. doi: 10.1038/s41598–018–19198–0.
 - ◆ Hasegawa M*, Nonaka T, Masuda–Suzukake M. Prion–like mechanisms and potential therapeutic targets in neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther* 172:22–33, 2017.
 - ◆ Hasegawa M* & Suzuki G: Following the fate of endocytosed fibrils. *J Biol Chem* 292: 13498–13499, 2017.
 - ◆ Nonaka T, Masuda–Suzukake M, Hasegawa M: Molecular mechanisms of the co–deposition of multiple pathological proteins in neurodegenerative diseases. *Neuropathology* 2018 Feb;38(1):64–71. doi: 10.1111/neup.12427. Epub 2017 Sep 25.
 - ◆ Hasegawa M, Nonaka T, Masuda–Suzukake M. α –Synuclein: Experimental pathology. Prion Disease (ed. S. Prusiner), Cold Spring Harb Lab

Press, New York, 2017, 305–318.

- ◆ Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology*. 2017 Oct; 37(5): 420–425. doi: 10.1111/neup.12379. Epub 2017 Apr 12.
- ◆ Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology*. 2017 Jun; 37(3): 241–248. doi: 10.1111/neup.12350. Epub 2016 Nov 7.
- ◆ Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt–Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology*. 2017 Dec; 37(6): 575–581. doi: 10.1111/neup.12399. Epub 2017 Jul 13.
- ◆ Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion*. 2017 Jul 4; 11(4): 284–292. doi: 10.1080/19336896.2017.1345416. Epub 2017 Jul 27.
- ◆ Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective Effect of Val129-PrP against Bovine Spongiform Encephalopathy but not Variant Creutzfeldt–Jakob Disease. *Emerg Infect Dis*. 2017 Sep; 23(9): 1522–1530. doi: 10.3201/eid2309.161948.
- ◆ Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N. Correlations of ¹⁸F–THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2017 Sep 1. pii: jnumed.117.197426. doi: 10.2967/jnumed.117.197426. [Epub ahead of print]
- ◆ Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M, Kitamoto T. Application of protein misfolding cyclic amplification for the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt–Jakob disease. *Medical Research Archives*, Vol. 5, 1–11, 2017.
- ◆ Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2017 (in press).
- ◆ Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase. *Prion*. 2017 Nov 2; 11(6): 454–464. doi: 10.1080/19336896.2017.1377876. Epub 2017 Oct 30.
- ◆ Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt–Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion*. 2018 Jan 31: 1–9. doi: 10.1080/19336896.2017.1414130. [Epub ahead of print]
- ◆ Cali I, Cohen ML, Haïk S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 Jan 8; 6(1): 5. doi: 10.1186/s40478-017-0503-z.
- ◆ Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett*. 2018 Mar 6; 668: 43–47. doi: 10.1016/j.neulet.2018.01.014. Epub 2018 Jan 9.
- ◆ Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt–Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Feb 19; 496(4): 1055–1061. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.119. Epub 2018 Jan 31.

A02-3

- ◆ Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2018 Apr 64:158.e15–158.e19.
- ◆ Shiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Qu W, Ichikawa K, Yurino H, Higasa K, Shibata S, Mitsue A, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Kanda J, Nakamoto FK, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kuroha Y, Hasegawa N, Kanosawa N, Kondo T, Hitomi T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Yasuda T, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida KI, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Shiota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Yamasaki R, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2018 Mar 5. doi: 10.1038/s41588-018-0067-2.
- ◆ Sugai A, Kato T, Koyama A, Koike Y, Kasahara S, Konno T, Ishihara T, Onodera O. Robustness and Vulnerability of the Autoregulatory System That Maintains Nuclear TDP-43 Levels: A Trade-off Hypothesis for ALS Pathology Based on inSilico Data. *Front Neurosci*. 2018 Feb 1;12:28.
- ◆ Preethish-Kumar V, Nozaki H, Tiwari S, Vengalil S, Bhat M, Prasad C, Onodera O, Uemura M, Doniparthi S, Saini J, Nashi S, Polavarapu K, Nalini A. CARASIL families from India with 3 novel null mutations in the HTRA1 gene.

Neurology. 2017 Dec 5; 89(23): 2392–2394.

- ◆ Shiba-Fukushima K, Ishikawa KI, Inoshita T, Izawa N, Takanashi M, Sato S, Onodera O, Akamatsu W, Okano H, Imai Y, Hattori N. Evidence that phosphorylated ubiquitin signaling is involved in the etiology of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2017 Aug 15;26(16):3172–3185.

A02 公募班員

- ◆ Sekiya M, Wang M, Fujisaki N, Sakakibara Y, Quan X, Ehrlich ME, De Jager PL, Bennett DA, Schadt EE, Gandy S, Ando K, Zhang B, Iijima KM. Integrated biology approach reveals molecular and pathological interactions among Alzheimer's A β 42, Tau, TREM2, and TYROBP in Drosophila models. *Genome Med*. 2018 Mar 29; 10(1): 26. doi: 10.1186/s13073-018-0530-9.
- ◆ Oka, M., Iijima, K.M. and Ando, K.* (2017) Loss of synaptic mitochondria and dementia. *Zikkennigaku*, in press, Yodosha (Japanese) Vol 35, No12, p182–185, Yodosha
- ◆ Sekiya, M., Maruko-Otake, A., Hearn, S., Sakakibara, Y., Fujisaki, N., Suzuki, E., Ando, K., Iijima, K. M. EDEM Function in ERAD Protects against Chronic ER Proteinopathy and Age-Related Physiological Decline in Drosophila. *Dev Cell*. 2017 Jun 19; 41(6): 652–664.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2017.05.019.
- ◆ Oka, M., Naoki Fujisaki, N., Maruko-Otake, A., Ohtake, YI., Shimizu, S., Saito, T., Hisanaga, S., Iijima, KM., and Ando, K.* (2017) Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II promotes neurodegeneration caused by tau phosphorylated at Ser262/356 in a transgenic Drosophila model of tauopathy. *Journal of Biochemistry*, 2017 Nov 1; 162(5): 335–342
- ◆ Kaji S, Maki T, Kinoshita H, Uemura N, Ayaki T, Kawamoto Y, Furuta T, Urushitani M, Hasegawa M, Kinoshita Y, Ono Y, Mao X, Quach TH, Iwai K, Dawson VL, Dawson TM, Takahashi R. Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy. *Stem Cell Reports*. 2018 Feb 13; 10(2): 356–365.
- ◆ Uemura MT, Ihara M, Maki T, Nakagomi T, Kaji

- S, Uemura K, Matsuyama T, Kalaria RN, Kinoshita A, Takahashi R. Pericyte-derived bone morphogenetic protein 4 underlies white matter damage after chronic hypoperfusion. *Brain Pathology*. 2017 May 4. doi: 10.1111/bpa.12523. [Epub ahead of print]
- ◆ Uemura MT, Asano T, Hikawa R, Yamakado R, Takahashi R. Zonisamide inhibits monoamine oxidase and enhances motor performance and social activity. *Neurosci Res*. 2017 Nov;124:25–32. doi: 10.1016/j.neures.2017.05.008. Epub 2017 Jun 15.
 - ◆ Linsenmeier L, Mohammadi B, Wetzel S, Puig B, Jackson WS, Hartmann A, Uchiyama K, Sakaguchi S, Endres K, Tatzelt J, Saftig P, Glatzel M, Altmeyer HC: Structural and mechanistic aspects influencing the ADAM10-mediated shedding of the prion protein. *Molecular Neurodegeneration* (in press).
 - ◆ Sakaguchi S, Uchiyama K: Novel Amplification Mechanism of Prions through Disrupting Sortilin-Mediated Trafficking. *Prion* 11(6): 398–404, 2017.
 - ◆ Hara H, Miyata H, Das NR, Chida J, Yoshimochi T, Uchiyama K, Watanabe H, Kondoh G, Yokoyama T, Sakaguchi S: Prion Protein Devoid of the Octapeptide Repeat Region Delays BSE Pathogenesis in Mice. *Journal of Virology* 92(1). pii: e01368–17, 2017.
 - ◆ Uchiyama K, Tomita M, Yano M, Chida J, Hara H, Das NR, Nykjaer A, Sakaguchi S: Prions Amplify through Degradation of the VPS10P Sorting Receptor Sortilin. *PLOS Pathogens* 13(6): e1006470, 2017.
 - ◆ Rani Das NR, Miyata H, Hara H, Uchiyama K, Chida J, Yano M, Watanabe H, Kondoh G, Sakaguchi S: Effects of prion protein devoid of the N-terminal residues 25–50 on prion pathogenesis in mice. *Archives of Virology* 162(7): 1867–1876, 2017.
 - ◆ Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Morishita Y, Ehata S, Tainaka K, Miyazono K, Ueda HR. "Whole-Body Profiling of Cancer Metastasis with Single-cell Resolution." *Cell Reports*, 20, 236–250, (2017).
 - ◆ Shinohara Y, Koyama YM, Ukai-Tadenuma M, Hirokawa T, Kikuchi M, Yamada RG, Ukai H, Fujishima H, Umehara T, Tainaka K, Ueda HR. "Temperature-sensitive Substrate and Product Binding Contribute to Temperature-compensated Phosphorylation in the Clock. *Molecular Cell*, 67, 783–798, (2017).
 - ◆ Murakami TC, Mano T, Saikawa S, Horiguchi SA, Shigeta D, Baba K, Sekiya H, Shimizu Y, Tanaka KF, Kiyonari H, Iino M Mochizuki H, Tainaka K, Ueda HR. "Three-dimensional Single-cell-resolution Whole-brain Atlas Using CUBIC-X Expansion Microscopy and Tissue Clearing. *Nature Neuroscience*, 2018, accepted
 - ◆ Shumpei Fujii, Hiromitsu Tanaka, Tomoo Hirano "Detection and characterization of individual endocytosis of AMPA-type glutamate receptor around postsynaptic membrane. *Genes to Cells*, 2017
 - ◆ Minakawa E.N., Miyazaki K., Maruo K., Yagihara H., Fujita H., Wada K., *Nagai Y. Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice. *Neurosci. Lett.* 653: 362–369 (2017)
 - ◆ Tomioka I., Nogami N., Nakatani T., Owari K., Fujita N., Motohashi H., Takayama O., Takae K., Nagai Y., Seki K. Generation of transgenic marmosets using a tetracyclin-inducible transgene expression system as a neurodegenerative disease model. *Biol. Reprod.* 97(5): 772–780 (2017)
 - ◆ Lo Piccolo L., Jantrapirom S., Nagai Y., Yamaguchi M. FUS toxicity is rescued by the modulation of lncRNA hsr ω expression in *Drosophila melanogaster*. *Sci. Rep.* 7(1): 15660 (2017)
 - ◆ Yoshida S., Hasegawa T., Suzuki M., Sugeno N., Kobayashi J., Ueyama M., Fukuda M., Ido-Fujibayashi A., Sekiguchi K., Ezura M., Kikuchi A., Baba T., Takeda A., Mochizuki H., Nagai Y., Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates α -synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum. Mol. Genet.* 27(5): 823–836 (2018)
 - ◆ Kushimura Y., Tokuda T., Azuma Y., Yamamoto I., Mizuta I., Mizuno T., Nakagawa M., Ueyama M., Nagai Y., Yoshida H., Yamaguchi M. Overexpression of ter94, *Drosophila* VCP, improved motor neuron degeneration induced by knockdown of TBPH, *Drosophila* TDP-43. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 7(1): 11–31 (2018)

- ◆ Fukuoka M., Takahashi M., Fujita H., Chiyo T., Popiel H.A., Watanabe S., Furuya H., Murata M., Wada K., Okada T., Nagai Y., Hohjoh H. Supplemental treatment for Huntington disease (HD) with miR-132 that is deficient in HD brain: Amelioration from translational dysregulation caused by dysfunction of fragile X mental retardation protein (FMRP) due to miR-132 deficiency. *Mol. Ther. Nucleic Acids* (in press)
- ◆ Saitoh Y., *Nagai Y. Commentary: p62 plays a protective role in the autophagic degradation of polyglutamine protein oligomers in polyglutamine disease model flies. *J. Rare Dis. Res. & Treat.* 2(3): 7-10 (2017)
- ◆ Takeuchi T., *Nagai Y. Protein misfolding and aggregation as a therapeutic target for polyglutamine diseases. *Brain Sci.* 7(10): 128 (2017)
- ◆ Suzuki M., Sango K., Wada K., *Nagai Y. Pathological role of lipid interaction with α -synuclein in Parkinson's disease. *Neurochem. Int.* (in press)
- ◆ Murakami N, Ishikawa T, Kondo T, Keiko Imamura, Tsukita K, Enami T, Funayama M, Shibukawa R, Matsumoto S, Izumi Y, Ohta E, Obata F, Kaji R, Inoue H: Establishment of DYT5 patient-specific induced pluripotent stem cells with a GCH1 mutation. *Stem Cell Res* 24: 36-39, 2017
- ◆ Arbel-Ornath M, Hudry E, Bovine JR, Hashimoto T, Takeda S, Kuchbhotla KV, Hou S, Lattarulo CR, Belcher AM, Shakerdige N, Tujillo PB, Muzikansky A, Betensky RA, Hyman BT, and Bacskai BJ: Soluble oligomeric amyloid- β induces calcium dyshomeostasis that precedes synapse loss in the living mouse brain. *Mol. Neurodegener.* 12, 27, 2017
- ◆ Mano T, Nagata K, Nonaka T, Tarutani A, Imamura T, Hashimoto T, Koshi-Mano K, Tsuchida T, Ohtomo R, Takahashi-Fujigasaki J, Yamashita S, Ohyagi Y, Yamazaki R, Tsuji S, Tamaoka A, Ikeuchi T, Saido TC, Iwatsubo T, Ushizima T, Murayama S, Hasegawa M, and Iwata A: Neuron-specific methylome analysis reveals epigenetic regulation and tau-related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114, E9645-E9654, 2017
- ◆ Matsumoto T, Matsukawa K, Watanabe N, Kishino Y, Kunugi H, Ihara R, Wakabayashi T, Hashimoto T, and Iwatsubo T: Self-assembly of FUS through its low-complexity domain contributes to neurodegeneration. *Hum Mol Genet*, 2018, in press
- ◆ Bannai H. Molecular membrane dynamics: Insights into synaptic function and neuropathological disease. *Neuroscience Research* 129, 47-56 (2018)
- ◆ T Vervliet, I Pintelon, K Welkenhuyzen, MD Bootman, H Bannai. Basal ryanodine receptor activity suppresses autophagic flux. *Biochemical pharmacology* 132, 133-142 (2017)
- ◆ S Sakuragi, F Niwa, Y Oda, K Mikoshiba, H. Bannai. Astroglial Ca²⁺ signaling is generated by the coordination of IP₃R and store-operated Ca²⁺ channels. *Biochemical and biophysical research communications* 486 (4), 879-885
- ◆ Yamada K. Extracellular Tau and Its Potential Role in the Propagation of Tau Pathology. *Front Neurosci.* 2017 Nov 29;11:667
- ◆ Shi Y, Yamada K, Liddel SA, Smith ST, Zhao L, Luo W, Tsai RM, Spina S, Grinberg LT, Rojas JC, Gallardo G, Wang K, Roh J, Robinson G, Finn MB, Jiang H, Sullivan PM, Baufeld C, Wood MW, Sutphen C, McCue L, Xiong C, Del-Aguila JL, Morris JC, Cruchaga C; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Fagan AM, Miller BL, Boxer AL, Seeley WW, Butovsky O, Barres BA, Paul SM, Holtzman DM. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature.* 2017 Sep 28; 549(7673): 523-527
- ◆ Yamada K, Iwatsubo T. Extracellular α -synuclein levels are regulated by neuronal activity. *Mol Neurodegener.* 2018 Feb 22; 13(1): 9.
- ◆ Fujimoto C, Iwasaki S, Urata S, Morishita H, Sakamaki Y, Fujioka M, Kondo K, Mizushima N, Yamasoba T. Autophagy is essential for hearing in mice. *Cell Death Dis.* 2017 May 11; 8(5): e2780.
- ◆ Tortosa E, Adolfs Y, Fukata M, Pasterkamp RJ, Kapitein LC, Hoogenraad CC (2017) Dynamic Palmitoylation Targets MAP6 to the Axon to

- Promote Microtubule Stabilization during Neuronal Polarization. *Neuron* 94: 809–825. doi: 10.1016/j.neuron.2017.04.042
- ◆ Ogino H, Hisanaga A, Kohno T, Kondo Y, Okumura K, Kamei T, Sato T, Asahara H, Tsujii H, Fukata M, Hattori M (2017) Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin. *J Neurosci* 37: 3181–3191. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3632-16.2017
 - ◆ Uemura T, Shiroshima T, Maeda A, Yasumura M, Shimada T, Fukata Y, Fukata M, Yoshida T (2017) In situ screening for postsynaptic cell adhesion molecules during synapse formation. *J Biochem* 162: 295–302. doi: 10.1093/jb/mvx030
 - ◆ Cho T, Ishii-Kato A, Fukata Y, Nakayama Y, Iida K, Fukata M, Iida H (2017) Coupling of a voltage-gated Ca²⁺ channel homolog with a plasma membrane H⁺-ATPase in yeast. *Genes Cells* 22: 94–104. doi: 10.1111/gtc.12458
 - ◆ Fukata Y, Fukata M (2017) Epilepsy and synaptic proteins. *Curr Opin Neurobiol* 45: 1–8. doi: 10.1016/j.conb.2017.02.001
 - ◆ Fukata M, Yokoi N, Fukata Y. (2018) Neurobiology of autoimmune encephalitis. *Curr Opin Neurobiol* 48: 1–8. doi: 10.1016/j.conb.2017.07.012
 - ◆ Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y and Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum Mol Genet* 2018, in press.
 - ◆ Hasegawa T, Yoshida S, Sugeno N, Kobayashi J, Aoki M: DnaJ/Hsp40 family and Parkinson's disease. *Front Neurosci* 11, 2018: 743.
 - ◆ Willén K, Edgar JR, Hasegawa T, Tanaka N, Futter CE, Gouras GK: Aβ accumulation causes MVB enlargement and is modelled by dominant negative VPS4A. *Mol Neurodegrad* 12, 2017: 61.
 - ◆ Hasegawa T, Sugeno N, Kikuchi A, Baba T, Aoki M: Membrane Trafficking Illuminates a Path to Parkinson's Disease. *Tohoku J Exp Med* 242, 2017: 63–76.
 - ◆ 長谷川隆文: 特集 パーキンソン病—進化する診断と治療—αシヌクレイン細胞間伝播と疾患修飾療法 *最新医学* 72. 2017: 818–823.
 - ◆ 吉田隼, 長谷川隆文: VPS35, DNAJC13 と小胞輸送—パーキンソン病の共通病態としての小胞輸送障害— *医学のあゆみ* 262. 2017: 613–616."
 - ◆ Aoki, Y., Manzano, R., Lee, Y., Dafinca, R., Aoki, M., Douglas, A. G. L., Varela, M. A., Sathyaprakash, C., Scaber, J., Barbagallo, P., Vader, P., Mäger, I., Ezzat, K., Turner, M. R., Ito, N., Gasco, S., Ohbayashi, N., El-Andaloussi, S., Takeda, S., Fukuda, M., Talbot, K. and Wood, M. J. A. (2017) C9orf72 and RAB7L1 regulate vesicle trafficking in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Brain* 140, 887–897
 - ◆ Kabayama, H., Tokushige, N., Takeuchi, M., Kabayama, M., Fukuda, M. and Mikoshiba, K. (2017) Parkin promotes proteasomal degradation of synaptotagmin IV by accelerating polyubiquitination. *Mol. Cell. Neurosci.* 80, 89–99
 - ◆ Oguchi, M. E., Noguchi, K. and Fukuda, M. (2017) TBC1D12 is a novel Rab11-binding protein that modulates neurite outgrowth of PC12 cells. *PLoS One* 12, e0174883
 - ◆ Takahama, M., Fukuda, M., Ohbayashi, N., Kozaki, T., Misawa, T., Okamoto, T., Matsuura, Y., Akira, S. and Saitoh, T. (2017) The RAB2B-GARIL5 complex promotes cytosolic DNA-induced innate immune responses. *Cell Rep.* 20, 2944–2954
 - ◆ Klein, O., Roded, A., Zur, N., Azouz, N. P., Pasternak, O., Hirschberg, K., Hammel, I., Roche, P. A., Yatsu, A., Fukuda, M., Galli, S. J. and Sagi-Eisenberg, R. (2017) Rab5 is critical for SNAP23 regulated granule-granule fusion during compound exocytosis. *Sci. Rep.* 7, 15315
 - ◆ Li, C., Wei, Z., Fan, Y., Huang, W., Su, Y., Li, H., Dong, Z., Fukuda, M., Khater, M. and Wu, G. (2017) The GTPase Rab43 controls the anterograde ER-Golgi trafficking and sorting of GPCRs. *Cell Rep.* 21, 1089–1101
 - ◆ Oguchi, M. E., Etoh, K. and Fukuda, M. (2018) Rab20, a novel Rab small GTPase that negatively regulates neurite outgrowth of PC12 cells. *Neurosci. Lett.* 662, 324–330

- ◆ Ohbayashi, N., Fukuda, M. and Kanaho, Y. (2017) Rab32 subfamily small GTPases: pleiotropic Rabs in endosomal trafficking. *J. Biochem.* 62, 65–71
- ◆ Yoshida, S., Hasegawa, T., Suzuki, M., Sugeno, N., Kobayashi, J., Ueyama, M., Fukuda, M., Ido-Fujibayashi, A., Sekiguchi, K., Ezura, M., Kikuchi, A., Baba, T., Takeda, A., Mochizuki, H., Nagai, Y. and Aoki, M. (2018) Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum. Mol. Genet.* 27, 823–836
- ◆ Itsuki Anzai, Eiichi Tokuda, Atsushi Mukaiyama, Shuji Akiyama, Fumito Endo, Koji Yamanaka, Hidemi Misawa, and *Yoshiaki Furukawa "A misfolded dimer of Cu/Zn-superoxide dismutase leading to pathological oligomerization in amyotrophic lateral sclerosis" *Protein Science*, 2017, 26, 484–496
- ◆ Taro Ishiguro, Nozomu Sato, Morio Ueyama, Nobuhiro Fujikake, Chantal Sellier, Akemi Kanegami, Eiichi Tokuda, Bitu Zamiri, Terence Gall-Duncan, Mila Mirceta, Yoshiaki Furukawa, Takanori Yokota, Keiji Wada, J. Paul Taylor, Christopher E. Pearson, Nicolas Charlet-Berguerand, Hidehiro Mizusawa, *Yoshitaka Nagai, and *Kinya Ishikawa "Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31" *Neuron*, 2017, 94, 108–124.e7
- ◆ Mami Fukuoka, Eiichi Tokuda, Kenta Nakagome, Zhiliang Wu, Isao Nagano, and *Yoshiaki Furukawa "An essential role of N-terminal domain of copper chaperone in the enzymatic activation of Cu/Zn-superoxide dismutase" *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2017, 175, 208–216
- ◆ Eiichi Tokuda, Takao Nomura, Shinji Ohara, Seiji Watanabe, Koji Yamanaka, Yuta Morisaki, Hidemi Misawa, and *Yoshiaki Furukawa "A copper-deficient form of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase as an early pathological species in amyotrophic lateral sclerosis" *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*, 2018, in press
- ◆ Eiichi Tokuda and *Yoshiaki Furukawa "Abnormal protein oligomers for neurodegeneration" *Oncotarget*, 2017, 8, 39943–39944
- ◆ Matsui H, Sugie A. An optimized method for counting dopaminergic neurons in zebrafish. *PLoS One*. 2017 Sep 7;12(9):e0184363.
- ◆ Matsui H, Matsui N. Cerebrospinal fluid injection into adult zebrafish for disease research. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Dec;124(12):1627–1633.
- ◆ Matsui H, Takahashi R. Parkinson's disease pathogenesis from the viewpoint of small fish models. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Jan;125(1):25–33.
- ◆ Matsui H. Dopamine system, cerebellum, and nucleus ruber in fish and mammals. *Dev Growth Differ*. 2017 May;59(4):219–227.
- ◆ Matsui H. The use of fish models to study human neurological disorders. *Neurosci Res*. 2017 Jul;120:1–7.
- ◆ Hamada K, Miyatake H, Terauchi A, Mikoshiba K. IP3-mediated gating mechanism of the IP3 receptor revealed by mutagenesis and X-ray crystallography. *PNAS*. 2017 May 2; 114(18): 4661–4666. doi: 10.1073/pnas.1701420114.
- ◆ Hamada K, Mikoshiba K. New Insights into the Gating Mechanism of the IP3 Receptor. *MESSENGER* 2017; 6(1): 1–8. doi:10.1166/msr.2017.1072

A03-1

- ◆ de Lorenzo V, Prather KL, Chen GQ, O'Day E, von Kameke C, Oyarzún DA, Hosta-Rigau L, Alsafar H, Cao C, Ji W, Okano H, Roberts RJ, Ronaghi M, Yeung K, Zhang F, Lee SY. The power of synthetic biology for bioproduction, remediation and pollution control: The UN's Sustainable Development Goals will inevitably require the application of molecular biology and biotechnology on a global scale. *EMBO Rep*. 2018 Mar 26. pii: e45658. doi: 10.15252/embr.201745658. [Epub ahead of print][PubMed]
- ◆ Kurihara S, Fujioka M, Yoshida T, Koizumi M, Ogawa K, Kojima H, Okano HJ. A Surgical Procedure for the Administration of Drugs to the Inner Ear in a Non-Human Primate Common Marmoset (*Callithrix jacchus*). *J Vis Exp*. 2018 Feb 27; (132). doi: 10.3791/56574.

- ◆ Ouchi T, Morikawa S, Shibata S, Takahashi M, Yoshikawa M, Soma T, Miyashita H, Muraoka W, Kameyama K, Kawana H, Arima Y, Saya H, Okano H, Nakagawa T, Asoda S. Recurrent Spindle Cell Carcinoma Shows Features of Mesenchymal Stem Cells. *J Dent Res*. 2018 Feb 1; 22034518759278. doi: 10.1177/0022034518759278.
- ◆ Suda Y, Kuzumaki N, Sone T, Narita M, Tanaka K, Hamada Y, Iwasawa C, Shibasaki M, Maekawa A, Matsuo M, Akamatsu W, Hattori N, Okano H, Narita M. Down-regulation of ghrelin receptors on dopaminergic neurons in the substantia nigra contributes to Parkinson's disease-like motor dysfunction. *Mol Brain*. 2018 Feb 20; 11(1): 6. doi: 10.1186/s13041-018-0349-8.
- ◆ Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S. Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene. *Stem Cell Res*. 2018 Feb 2; 28: 100-104. doi: 10.1016/j.scr.2018.01.036.
- ◆ Nakatomi M, Quispe-Salcedo A, Sakaguchi M, Ida-Yonemochi H, Okano H, Ohshima H. Nestin expression is differently regulated between odontoblasts and the subodontoblastic layer in mice. *Histochem Cell Biol*. 2018 Feb 14. doi: 10.1007/s00418-018-1651-3.
- ◆ Chai M, Sanosaka T, Okuno H, Zhou Z, Koya I, Banno S, Andoh-Noda T, Tabata Y, Shimamura R, Hayashi T, Ebisawa M, Sasagawa Y, Nikaido I, Okano H, Kohyama J. Chromatin remodeler CHD7 regulates the stem cell identity of human neural progenitors. *Genes Dev*. 2018 Jan 15; 32(2): 165-180. doi: 10.1101/gad.301887.117. Epub 2018 Feb 9.
- ◆ Ogawa Y, Kakumoto K, Yoshida T, Kuwako KI, Miyazaki T, Yamaguchi J, Konno A, Hata J, Uchiyama Y, Hirai H, Watanabe M, Darnell RB, Okano H, Okano HJ. Elavl3 is essential for the maintenance of Purkinje neuron axons. *Sci Rep*. 2018 Feb 9; 8(1): 2722. doi: 10.1038/s41598-018-21130-5.
- ◆ Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y. Nitrate Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. *Front Neurosci*. 2018 Jan 22; 11:751. doi: 10.3389/fnins.2017.00751. eCollection 2017.
- ◆ Sipp D, Okano H. Japan Strengthens Regenerative Medicine Oversight. *Cell Stem Cell*. 2018 Feb 1; 22(2): 153-156. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.001.
- ◆ Takeda H, Hosoya M, Fujioka M, Saegusa C, Saeki T, Miwa T, Okano H, Minoda R. Engraftment of Human Pluripotent Stem Cell-derived Progenitors in the Inner Ear of Prenatal Mice. *Sci Rep*. 2018 Jan 31; 8(1): 1941. doi: 10.1038/s41598-018-20277-5.
- ◆ Watanabe M, Narita M, Hamada Y, Yamashita A, Tamura H, Ikegami D, Kondo T, Shinzato T, Shimizu T, Fukuchi Y, Muto A, Okano H, Yamanaka A, Tawfik VL, Kuzumaki N, Navratilova E, Porreca F, Narita M. Activation of ventral tegmental area dopaminergic neurons reverses pathological allodynia resulting from nerve injury or bone cancer. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec; 14: 1744806918756406. doi: 10.1177/1744806918756406. Epub 2018 Jan 22.
- ◆ Matsuzaki S, Hosoya M, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Expression pattern of EYA4 in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) cochlea. *Neurosci Lett*. 2018 Jan 1; 662: 185-188. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.030. Epub 2017 Oct 18.
- ◆ Cartelli D, Amadeo A, Calogero AM, Casagrande FVM, De Gregorio C, Gioria M, Kuzumaki N, Costa I, Sassone J, Ciammola A, Hattori N, Okano H, Goldwurm S, Roybon L, Pezzoli G, Cappelletti G. Parkin absence accelerates microtubule aging in dopaminergic neurons. *Neurobiol Aging*. 2018 Jan; 61: 66-74. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.010. Epub 2017 Sep 20.
- ◆ Bamba Y, Nonaka M, Sasaki N, Shofuda T, Kanematsu D, Suemizu H, Higuchi Y, Pooh RK, Kanemura Y, Okano H, Yamasaki M. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells and Neural Stem/Progenitor Cells from Newborns with Spina Bifida Aperta. *Asian Spine J*. 2017 Dec; 11(6): 870-879. doi: 10.4184/asj.2017.11.6.870. Epub 2017 Dec 7.

- ◆ Yasui T, Mabuchi Y, Morikawa S, Onizawa K, Akazawa C, Nakagawa T, Okano H, Matsuzaki Y. Isolation of dental pulp stem cells with high osteogenic potential. *Inflamm Regen*. 2017 Apr 10; 37: 8. doi: 10.1186/s41232-017-0039-4. eCollection 2017. Review.
- ◆ Okuno H, Renault Mihara F, Ohta S, Fukuda K, Kurosawa K, Akamatsu W, Sanosaka T, Kohyama J, Hayashi K, Nakajima K, Takahashi T, Wysocka J, Kosaki K, Okano H. CHARGE syndrome modeling using patient-iPSCs reveals defective migration of neural crest cells harboring CHD7 mutations. *Elife*. 2017 Nov 28;6. pii: e21114. doi: 10.7554/eLife.21114.
- ◆ Yamazaki R, Yamazoe K, Yoshida S, Hatou S, Inagaki E, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. The Semaphorin 3A inhibitor SM-345431 preserves corneal nerve and epithelial integrity in a murine dry eye model. *Sci Rep*. 2017 Nov 14; 7(1): 15584. doi: 10.1038/s41598-017-15682-1.
- ◆ Morizawa YM, Hirayama Y, Ohno N, Shibata S, Shigetomi E, Sui Y, Nabekura J, Sato K, Okajima F, Takebayashi H, Okano H, Koizumi S. Author Correction: Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nat Commun*. 2017 Nov 14; 8(1): 1598. doi: 10.1038/s41467-017-01594-1.
- ◆ Kisa F, Shiozawa S, Oda K, Yoshimatsu S, Nakamura M, Koya I, Kawai K, Suzuki S, Okano H. Naive-like ESRRB+ iPSCs with the Capacity for Rapid Neural Differentiation. *Stem Cell Reports*. 2017 Nov 3. pii: S2213-6711(17)30463-0. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.008.
- ◆ Okano H, Kishi N. Investigation of brain science and neurological/psychiatric disorders using genetically modified non-human primates. *Curr Opin Neurobiol*. 2017 Nov 7; 50: 1-6. doi: 10.1016/j.conb.2017.10.016.
- ◆ Shimogori T, Abe A, Go Y, Hashikawa T, Kishi N, Kikuchi SS, Kita Y, Niimi K, Nishibe H, Okuno M, Saga K, Sakurai M, Sato M, Serizawa T, Suzuki S, Takahashi E, Tanaka M, Tatsumoto S, Toki M, U M, Wang Y, Windak KJ, Yamagishi H, Yamashita K, Yoda T, Yoshida AC, Yoshida C, Yoshimoto T, Okano H. Digital gene atlas of neonate common marmoset brain. *Neurosci Res*. 2017 Oct 27. pii: S0168-0102(17)30587-4. doi: 10.1016/j.neures.2017.10.009.
- ◆ Fujimori K, Matsumoto T, Kisa F, Hattori N, Okano H, Akamatsu W. Escape from Pluripotency via Inhibition of TGF- β /BMP and Activation of Wnt Signaling Accelerates Differentiation and Aging in hPSC Progeny Cells. *Stem Cell Reports*. 2017 Oct 24. pii: S2213-6711(17)30431-9. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.09.024.
- ◆ Fukuhara S, Masaoka T, Nishimura S, Nakamura M, Matsuzaki J, Tsugawa H, Miyoshi S, Mori H, Kawase S, Shibata S, Okano H, Kanai T, Suzuki H. Enteric Glial Dysfunction Evoked by Apolipoprotein E Deficiency Contributes to Delayed Gastric Emptying. *Dig Dis Sci*. 2017 Nov 2. doi: 10.1007/s10620-017-4820-7.
- ◆ Mori T, Sukeda A, Sekine S, Shibata S, Ryo E, Okano H, Suzuki S, Hiraoka N. SOX10 Expression as Well as BRAF and GNAQ/11 Mutations Distinguish Pigmented Ciliary Epithelium Neoplasms From Uveal Melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Oct 1; 58(12): 5445-5451. doi: 10.1167/iovs.17-22362.
- ◆ Cartelli D, Amadeo A, Calogero AM, Casagrande FVM, De Gregorio C, Gioria M, Kuzumaki N, Costa I, Sassone J, Ciammola A, Hattori N, Okano H, Goldwurm S, Roybon L, Pezzoli G, Cappelletti G. Parkin absence accelerates microtubule aging in dopaminergic neurons. *Neurobiol Aging*. 2017 Sep 20; 61: 66-74. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.010.
- ◆ Itakura G, Ozaki M, Nagoshi N, Kawabata S, Nishiyama Y, Sugai K, Iida T, Kashiwagi R, Ookubo T, Yastake K, Matsubayashi K, Kohyama J, Iwanami A, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Low immunogenicity of mouse induced pluripotent stem cell-derived neural stem/progenitor cells. *Sci Rep*. 2017 Oct 11; 7(1): 12996. doi: 10.1038/s41598-017-13522-w.[
- ◆ Hayakawa-Yano Y, Suyama S, Nogami M, Yugami M, Koya I, Furukawa T, Zhou L, Abe M, Sakimura K, Takebayashi H, Nakanishi A, Okano H, Yano M. An RNA-binding protein, Qki5, regulates embryonic neural stem cells through pre-mRNA processing in cell adhesion signaling. *Genes Dev*. 2017 Sep 15; 31(18): 1910-1925. doi: 10.1101/gad.300822.117. Epub 2017 Oct 11.

- ◆ Nagoshi N, Okano H. iPSC-derived neural precursor cells: potential for cell transplantation therapy in spinal cord injury. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Oct 9. doi: 10.1007/s00018-017-2676-9. [Epub ahead of print] Review.
- ◆ Seki F, Hikishima K, Komaki Y, Hata J, Uematsu A, Okahara N, Yamamoto M, Shinohara H, Sasaki E, Okano H. Developmental trajectories of macroanatomical structures in common marmoset brain. *Neuroscience*. 2017 Nov 19; 364: 143–156. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.09.021. Epub 2017 Sep 20.
- ◆ Renault-Mihara F, Okano H. STAT3-regulated RhoA drives reactive astrocyte dynamics. *Cell Cycle*. 2017 Sep 21:0. doi: 10.1080/15384101.2017.1377032.
- ◆ Uematsu A, Hata J, Komaki Y, Seki F, Yamada C, Okahara N, Kurotaki Y, Sasaki E, Okano H. Mapping orbitofrontal-limbic maturation in non-human primates: A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2017 Dec;163:55–67. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.028. Epub 2017 Sep 18.
- ◆ Iwaoka R, Nagata T, Tsuda K, Imai T, Okano H, Kobayashi N, Katahira M. Backbone and side chain assignments of the second RNA-binding domain of Musashi-1 in its free form and in complex with 5-mer RNA. *Biomol NMR Assign*. 2017 Oct; 11(2): 265–268. doi: 10.1007/s12104-017-9760-9.
- ◆ Renault-Mihara F, Okano H. STAT3: Down the R(h)oAd. *Cytokine*. 2017 Aug 10. pii: S1043-4666(17)30229-6. doi: 10.1016/j.cyto.2017.08.003.
- ◆ Kodo K, Shibata S, Miyagawa-Tomita S, Ong SG, Takahashi H, Kume T, Okano H, Matsuoka R, Yamagishi H. Regulation of Sema3c and the Interaction between Cardiac Neural Crest and Second Heart Field during Outflow Tract Development. *Sci Rep*. 2017 Jul 28; 7(1): 6771. doi: 10.1038/s41598-017-06964-9.[
- ◆ Iwaoka R, Nagata T, Tsuda K, Imai T, Okano H, Kobayashi N, Katahira M. Structural Insight into the Recognition of r(UAG) by Musashi-1 RBD2, and Construction of a Model of Musashi-1 RBD1-2 Bound to the Minimum Target RNA. *Molecules*. 2017 Jul 19; 22(7). pii: E1207. doi: 10.3390/molecules22071207.
- ◆ Shimada H, Kanai R, Kondo T, Yoshino-Saito K, Uchida A, Nakamura M, Ushiba J, Okano H, Ogiwara N. Three-dimensional kinematic and kinetic analysis of quadrupedal walking in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Neurosci Res*. 2017 Dec; 125: 11–20. doi: 10.1016/j.neures.2017.06.005. Epub 2017 Jul 12.
- ◆ Bamba Y, Kanemura Y, Okano H, Yamasaki M. Visualization of migration of human cortical neurons generated from induced pluripotent stem cells. *J Neurosci Methods*. 2017 Sep 1; 289: 57–63. doi: 10.1016/j.jneumeth.2017.07.004. Epub 2017 Jul 8.
- ◆ Nakajima R, Sato T, Ogawa T, Okano H, Noce T. A noncoding RNA containing a SINE-B1 motif associates with meiotic metaphase chromatin and has an indispensable function during spermatogenesis. *PLoS One*. 2017 Jun 28; 12(6): e0179585. doi: 10.1371/journal.pone.0179585.
- ◆ Sakai T, Mikami A, Suzuki J, Miyabe-Nishiwaki T, Matsui M, Tomonaga M, Hamada Y, Matsuzawa T, Okano H, Oishi K. Developmental trajectory of the corpus callosum from infancy to the juvenile stage: Comparative MRI between chimpanzees and humans. *PLoS One*. 2017 Jun 27;12(6):e0179624. doi: 10.1371/journal.pone.0179624.
- ◆ Morizawa YM, Hirayama Y, Ohno N, Shibata S, Shigetomi E, Sui Y, Nabekura J, Sato K, Okajima F, Takebayashi H, Okano H, Koizumi S. Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nat Commun*. 2017 Jun 22; 8(1): 28. doi: 10.1038/s41467-017-00037-1.
- ◆ Renault-Mihara F, Mukaino M, Shinozaki M, Kumamaru H, Kawase S, Baudoux M, Ishibashi T, Kawabata S, Nishiyama Y, Sugai K, Yasutake K, Okada S, Nakamura M, Okano H. Regulation of RhoA by STAT3 coordinates glial scar formation. *J Cell Biol*. 2017 Aug 7; 216(8): 2533–2550. doi: 10.1083/jcb.201610102. Epub 2017 Jun 22.
- ◆ Yasui T, Uezono N, Nakashima H, Noguchi H, Matsuda T, Noda-Andoh T, Okano H, Nakashima

K. Hypoxia Epigenetically Confers Astrocytic Differentiation Potential on Human Pluripotent Cell-Derived Neural Precursor Cells. *Stem Cell Reports*. 2017 Jun 6; 8(6): 1743–1756. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.05.001.

- ◆ Shiba-Fukushima K, Ishikawa KI, Inoshita T, Izawa N, Takanashi M, Sato S, Onodera O, Akamatsu W, Okano H, Imai Y, Hattori N. Evidence that phosphorylated ubiquitin signaling is involved in the etiology of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2017 Aug 15; 26(16): 3172–3185. doi: 10.1093/hmg/ddx201
- ◆ Ogihara N, Oishi M, Kanai R, Shimada H, Kondo T, Yoshino-Saito K, Ushiba J, Okano H. Muscle architectural properties in the common marmoset (Callithrix jacchus). *Primates*. 2017 Jul; 58(3): 461–472. doi: 10.1007/s10329-017-0608-9. Epub 2017 May 8.
- ◆ Sakai T, Komaki Y, Hata J, Okahara J, Okahara N, Inoue T, Mikami A, Matsui M, Oishi K, Sasaki E, Okano H. Elucidation of developmental patterns of marmoset corpus callosum through a comparative MRI in marmosets, chimpanzees, and humans. *Neurosci Res*. 2017 Sep; 122: 25–34. doi: 10.1016/j.neures.2017.04.001. Epub 2017 Apr 9.
- ◆ Nagoshi N, Okano H. Applications of induced pluripotent stem cell technologies in spinal cord injury. *J Neurochem*. 2017 Jun; 141(6): 848–860. doi: 10.1111/jnc.13986. Epub 2017 Apr 5. review
- ◆ Kobayashi M, Sumiyama K, Shimojima N, Shimojima N, Ieiri S, Okano H, Kamba S, Fujimura T, Hirobe S, Kuroda T, Takahashi-Fujigasaki J. Technical Feasibility of Visualizing Myenteric Plexus Using Confocal Laser Endomicroscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;32(9):1604–1610. doi: 10.1111/jgh.13754.

A03-2

- ◆ Koga S, Ono M, Sahara N, Higuchi M, Dickson DW. Fluorescence and autoradiographic evaluation of tau PET ligand PBB3 to a-synuclein pathology. *Movement Disorder* 2017 32(6): 884–892, DOI: 10.1002/mds.27013
- ◆ Ishikawa I, Tokunaga M, Maeda J,

Minamihisamatsu T, Shimojo M, Takuwa H, Ono M, Ni R, Hirano S, Kuwahara S, Ji B, Zhang M-R, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Sahara N* In vivo visualization of tau accumulation, microglial activation and brain atrophy in a mouse model of tauopathy rTg4510 J. *Alzheimer's Disease* 2018 61(3): 1037–1052, DOI: 10.3233/JAD-170509

- ◆ Sahara N*, Shimojo M, Ono M, Takuwa H, Febo M, Higuchi M, Suhara T In vivo tau imaging for a diagnostic platform of tauopathy using the rTg4510 mouse line *Frontiers in Neurology* 2017 December:8:663, DOI: 10.3389/fneur.201700663
- ◆ Sahara N*, Maeda J, Ishikawa I, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M Microglial activation during pathogenesis of tauopathy in rTg4510 mice: implications for the early diagnosis of tauopathy. *J. Alzheimer's Disease*, in press
- ◆ Ni R, Ji B, Ono M, Sahara N, Zhang M-R, Aoki I, Nordberg A, Suhara T, Higuchi M Comparative in-vitro quantification of pathological tau deposits and their association with neurodegeneration in tauopathy mouse models. *J. Nuclear Medicine* 2018, DOI: 10.2967/jnumed.117.201632
- ◆ Goedert M*, Yamaguchi Y, Mishra S, Higuchi M, Sahara N* Tau filaments and development of positron emission tomography (PET) tracers. *Frontiers in Neurology* 2018, February:9:70, DOI: 10.3389/fneur.2018.0070
- ◆ Murakami, Y., Takahashi, K., Hoshi, K., Ito, H., Kanno, M., Saito, K., Nollet, K., Yamaguchi, Y., Miyajima, M., Arai, H., Hashimoto, Y., and Mima, T. Spontaneous intracranial hypotension is diagnosed by a combination of lipocalin-type prostaglandin D synthase and brain-type transferrin in cerebrospinal fluidBBA – *General Subjects*, in press (2018)
- ◆ Ohhashi, Y., Yamaguchi, Y., Kurahashi, H., Kamatari, Y., Sugiyama, S., Uluca, B., Piechatek, T., Komi, Y., Shida, T., Müller, H., Hanashima, S., Heise, H., Kuwata, K., and Tanaka, M. Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1158(10), 2389–94 (2018)
- ◆ Re, S., Watanabe, S., Nishima, W., Muneyuki, E., Yamaguchi, Y., MacKerell AD Jr., and Sugita,

- Y.Characterization of Conformational Ensembles of Protonated N-glycans at Gas-PhaseSci. *Rep.*, 8(1), 1644 (2018)
- ◆ Hirata, T., Mishra, S., Nakamura, S., Saito, K., Motooka D., Takada, Y., Kanzawa, N., Murakami, Y., Maeda, Y., Fujita M., Yamaguchi, Y., and Kinoshita, T. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domainNat. *Commun.*, 9(1), 405 (2018)
 - ◆ Hanashima, S., Suga, A., and Yamaguchi, Y. Bisecting GlcNAc restricts conformations of branches in model N-glycans with GlcNAc termini. *Carbohydr. Res.*, 456, 53–60 (2017)
 - ◆ Fujita-Yamaguchi, Y., Bagramyan, K., Yamaguchi, Y., Ikeda, A., Dohmae, N., Hong, T.B., and Kalkum, M. Mass spectrometric revival of an L-rhamnose- and D-galactose-specific lectin from a lost strain of *Streptomyces*. *J. Biol. Chem.*, 293(1), 368–78 (2018)
 - ◆ Nakajima, K., Kizuka, Y., Yamaguchi, Y., Hirabayashi, Y., Takahashi, K., Yuzawa, Y. and Taniguchi, N. Identification and characterization of UDP-mannose in human cell lines and mouse organs: differential distribution across brain regions and organsBiochem. *Biophys. Res. Commun.*, 495(1), 401–407 (2018)
 - ◆ Asano, T., Ito, H., Kariya, Y., Hoshi, K., Yoshihara, A., Ugawa, Y., Sekine, H., Hirohata, S., Yamaguchi, Y., Sato, S., Kobayashi, H., Migita, K., Ohira, H., Hashimoto, Y., and Watanabe, H. Evaluation of blood-brain barrier function by quotient alpha2 macroglobulin and its relationship with interleukin-6 and complement component 3 levels in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PLOS ONE*, 12(10): e0186414 (2017)
 - ◆ Mito, A., Nakano, Y., Saitoh, T., Gouraud, S.S., Yamaguchi, Y., Sato, T., Sasaki, N., and Kojima-Aikawa, K. Lectin ZG16p Inhibits Proliferation of Human Colorectal Cancer Cells via Its Carbohydrate-binding Sites. *Glycobiology*, 28(1), 21–31 (2018)
 - ◆ Takeda-Okuda, N., Yamaguchi, Y., Uzawa, J., and Tamura, J. Synthesis of a biotinylated keratan sulfate tetrasaccharide composed of dimeric Gal β 1-4GlcNAc β 6S. *Carbohydr. Res.*, 452, 97–107 (2017)
 - ◆ Kizuka, Y., Nakano, M., Yamaguchi, Y., Nakajima, K., Oka, R., Sato, K., Ren, C.T., Hsu, T.L., Wong, C.H., and Taniguchi, N. An Alkynyl-Fucose Halts Hepatoma Cell Migration and Invasion by Inhibiting GDP-Fucose-Synthesizing Enzyme FX, TSTA3. *Cell Chem Biol.*, 24(12), 1467–1478 (2017)
 - ◆ Ota, F., Kizuka, Y., Nakano, M., Yamaguchi, Y., Kitazume, S., Ookawara, T., and Taniguchi, N. Sialylation of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) enhances furin-mediated cleavage and secretion. *Glycobiology*, 27(12), 1081–88 (2017) PMID: 29029079
 - ◆ Nagae, M., Mishra, Sushil K., Hanashima, S., Tateno, H., and Yamaguchi, Y. Distinct roles for each N-glycan branch interacting with mannose-binding type Jacalin-related lectins Oryzata and Calsepa. *Glycobiology*, 27(12), 1120–33 (2017)
 - ◆ Sengoku, T., Suzuki, T., Dohmae, N., Watanabe, C., Honma, T., Hikida, Y., Yamaguchi, Y., Takahashi, H., Yokoyama, S., and Yanagisawa, T. Structural mechanism of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase. *EarPNat. Chem. Biol.*, online (2018)
 - ◆ Takamiya, R., Uchida, K., Shibata, T., Maeno, T., Kato, M., Yamaguchi, Y., Ariki, S., Hasegawa, Y., Saito, A., Miwa, S., Takahashi, H., Akaike, T., Kuroki, Y., and Takahashi, M. Disruption of the structural and functional features of surfactant protein A by acrolein in cigarette smokeSci. *Reports*, 7(1), 8304 (2017)
 - ◆ Usachev, K., Yamaguchi, Y., Takamatsu, M., Pavlova, N., Klochkov, V., Kurbangalieva, A., Murase, T., Shimoda, T., and Tanaka, K. Simple Gd³⁺-Neu5NAc complexation results in NMR chemical shift asymmetries of structurally equivalent complex-type N-glycan branches. *Analyst*, 142(16), 2897–900 (2017)
 - ◆ Sakuda, K., Kizuka, Y., Yamaguchi, Y., Tanaka, K., Ogiwara, K., Segawa, T., Hagiwara, Y., Matsuo, I., Ogawa, H., Taniguchi, N., and Kitazume, S. Reactivity of anti-HNK-1 antibodies to branched O-mannose glycans

- associated with demyelination. *Biochem Biophys Res Commun.*, 487(2): 450-456 (2017)
- ◆ Nagasaka, M., Taniguchi-Ikeda, M., Inagaki, H., Ouchi, Y., Kurokawa, D., Yamana, K., Harada, R., Nozu, K., Sakai, Y., Mishra, S., Yamaguchi, Y., Morioka, I., Toda, T., Kurahashi, H., and Iijima K. Novel missense mutation in DLL4 in a Japanese sporadic case of Adams-Oliver syndrome. *J. Hum. Genet.*, 62(9), 851-5 (2017) PMID: 28446798
 - ◆ 松本弦. *森望 超解像蛍光顕微鏡でみるアグリファジーと凝集化タウ, *Dementia Japan*, 32巻, 1号, p2-11, 2018年3月
 - ◆ 松本弦. 選択的オートファジーにおけるオートファジーレセプター, *実験医学増刊号「The オートファジー」* vol35, no.11, 1800-1805, 2017年9月
 - ◆ 松本弦. マイトファジー: オートファジーアダプターによるユビキチン鎖の認識機構, *実験医学7月号特集「オルガネロファジー」企画: 松田憲之* vol35, no.11, 1800-1805, 2017年7月
 - ◆ 松本弦. 選択的オートファジー, 脳内環境辞典(編集 高橋良輔・山中宏二・樋口真人・漆谷真), *メディカルビュー社*, 2017年3月
 - ◆ Cheng R, Mori W, Ma L, Alhouayek M, Hatori A, Zhang Y, Ogasawara D, Yuan G, Chen Z, Zhang X, Shi H, Yamasaki T, Xie L, Kumata K, Fujinaga M, Nagai Y, Minamimoto T, Svensson M, Wang L, Du Y, Ondrechen M, Vasdev N, Cravatt B, Fowler C, Zhang MR, Liang S. In vitro and in vivo evaluation of ¹¹C-labeled azetidine-carboxylates for imaging monoacylglycerol lipase by PET imaging studies. *J. Med. Chem.* 61(6): 2278-2291 (2018)
 - ◆ Yamanaka K, Hori Y, Minamimoto T, Yamada H, Matsumoto N, Enomoto K, Aosaki T, Graybiel AM, and Kimura MJ. Roles of centromedian parafascicular nuclei of thalamus and cholinergic interneurons in the dorsal striatum in associative learning of environmental events. *Neural Transm* 125(3): 501-513 (2018)
 - ◆ Koga K, Nagai Y, Hanyu M, Yoshinaga M, Chaki S, Ohtake N, Ozaki S, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. High-Contrast PET imaging of vasopressin V1B receptors with a novel radioligand, ¹¹C-TASP699. *J Nucl Med.* Vol 58, no 10, pp1652-1658, 2017. DOI: 10.2967/jnumed.116.188698
 - ◆ Kubota M, Nagashima T, Takano H, Kodaka F, Fujiwara H, Takahata K, Moriguchi S, Kimura Y, Higuchi M, Okubo Y, Takahashi H, Ito H, Suhara T. Affinity states of striatal dopamine D2 receptors in antipsychotic-free patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, vol 20, no 11, pp928-935, 2017. DOI: 10.1093/ijnp/pyx063
 - ◆ Mori W, Takei M, Furutsuka K, Fujinaga M, Kumata K, Muto M, Ohkubo T, Hashimoto H, Tamagnan G, Higuchi M, Kawamura K, Zhang MR. Comparison between [¹⁸F]fluorination and [¹⁸F]fluoroethylation reactions for the synthesis of the PDE10A PET radiotracer [¹⁸F]MNI-659. *Nucl Med Biol*, vol 55, pp12-18, 2017. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.08.002
 - ◆ Ishii T, Kimura Y, Ichise M, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Kubota M, Zhang MR, Yamada M, Higuchi M, Okubo Y, Suhara T. Anatomical relationships between serotonin 5-HT2A and dopamine D2 receptors in living human brain. *PLoSOne*, vol 12, no 12, e0189318, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0189318
 - ◆ Colás L, Domercq M, Ramos-Cabrer P, Palma A, Gómez-Vallejo V, Padro D, Plaza-García S, Pulagam KR, Higuchi M, Matute C, Llop J, Martín A. In vivo imaging of A7 nicotinic receptors as a novel method to monitor neuroinflammation after cerebral ischemia. *Glia*, doi: 10.1002/glia.23326, 2018. DOI: 10.1002/glia.23326
 - ◆ Takahashi M, Urushihata T, Takuwa H, Sakata K, Takado Y, Shimizu E, Suhara T, Higuchi M, Ito H. Imaging of neuronal activity in awake mice by measurements of flavoprotein autofluorescence corrected for cerebral blood flow. *Front Neurosci*, vol 11, pp723, 2018. DOI: 10.1002/glia.23326
 - ◆ Barron AM, Ji B, Kito S, Suhara T, Higuchi M. Steroidogenic abnormalities in translocator protein knockout mice and significance in the aging male. *Biochem J.* 2018 Jan 2; 475(1): 75-85. DOI: 10.1042/BCJ20170645.
 - ◆ Tsunoda K, Yamashita T, Shimada H, Nomura E, Takahashi Y, Shang J, Sato K, Takemoto M,

- Hishikawa N, Ohta Y, Higuchi M, Suhara T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Abe K. A migration case of Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementiacomplex with the shortest stay in the endemic area and the longest incubation to develop the disease. *J Clin Neurosci*. 2017 Dec; 46: 64–67. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.08.057.
- ◆ Takahata K, Kimura Y, Seki C, Tokunaga M, Ichise M, Kawamura K, Ono M, Kitamura S, Kubota M, Moriguchi S, Ishii T, Takado Y, Niwa F, Endo H, Nagashima T, Ikoma Y, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. A human PET study of [(11)C]HMS011, a potential radioligand for AMPA receptors. *EJNMMI Res*. 2017 Aug 16; 7(1): 63. DOI: 10.1186/s13550-017-0313-0.
 - ◆ Moriguchi S, Takano H, Kimura Y, Nagashima T, Takahata K, Kubota M, Kitamura S, Ishii T, Ichise M, Zhang MR, Shimada H, Mimura M, Meyer JH, Higuchi M, Suhara T. Occupancy of Norepinephrine Transporter by Duloxetine in Human Brains Measured by Positron Emission Tomography with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Dec 1; 20(12): 957–962. DOI: 10.1093/ijnp/pyx069.
 - ◆ Perez-Soriano A, Arena JE, Dinelle K, Miao Q, McKenzie J, Neilson N, Puschmann A, Schaffer P, Shinotoh H, Smith-Forrester J, Shahinfard E, Vafai N, Wile D, Wszolek Z, Higuchi M, Sossi V, Stoessl AJ. PBB3 imaging in Parkinsonian disorders: Evidence for binding to tau and other proteins. *Mov Disord*. 2017 Jul; 32(7): 1016–1024. DOI: 10.1002/mds.27029.
 - ◆ Ogi H, Nitta N, Tando S, Fujimori A, Aoki I, Fushiki S, Itoh K. Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Revealed Nerve Fiber Alterations in Aspm Mutated Microcephaly Model Mice. *Neuroscience*. 2017 Dec 16. pii: S0306-4522(17)30884-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID:29253521.
 - ◆ Luo Y, Fujita H, Nedelescu H, Biswas MS, Sato C, Ying S, Takahashi M, Akita K, Higashi T, Aoki I, Sugihara I. Lobular homology in cerebellar hemispheres of humans, non-human primates and rodents: a structural, axonal tracing and molecular expression analysis. *Brain Struct Funct*. 2017 Aug; 222(6):2449–2472.
 - ◆ Sato K, Kerever A, Kamagata K, Tsuruta K, Irie R, Tagawa K, Okazawa H, Arikawa-Hirasawa E, Nitta N, Aoki I, Aoki S. Understanding microstructure of the brain by comparison of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) with transparent mouse brain. *Acta Radiol Open*. 2017 Apr 17; 6(4): 2058460117703816.
 - ◆ Shiraishi K, Wang Z, Kokuryo D, Aoki I, Yokoyama M. A polymeric micelle magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent reveals blood-brain barrier (BBB) permeability for macromolecules in cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Control Release*. 2017 May 10; 253: 165–171.
- ### A03 公募班員
- ◆ Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno H, Sobue G. Altered tau isoform ratio caused by loss of Fus and Sfpq function leads to FTL-like phenotypes. *Cell Reports* 18 (5): 1118–1131. 2017
 - ◆ Nakatsuji H, Araki A, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T, Suzuki K, Banno H, Suga N, Okada Y, Ohyama M, Nakagawa T, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I, Okano H, Katsuno M, Sobue G. Correlation of insulin resistance and motor function in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol*. 264(5) 839–847, 2017
 - ◆ Miyawaki S, Okada Y, Okano H, Miura K, Teratoma Formation Assay for Assessing Pluripotency and Tumorigenicity of Pluripotent Stem Cells, *Bio-protocol*, 7(16), 2017
 - ◆ 伊藤卓治, 岡田洋平. ここが知りたい — 今後の治療開発に向けて iPS でのドラッグスクリーニング, アクチュアル脳・神経疾患の臨床「神経疾患治療ストラテジー」, *中山書店*, 368–379, 2017
 - ◆ 岡田洋平, 祖父江元, 難治性神経変性疾患における治療開発～患特異的 iPS 細胞を用いた神経疾患モデルの構築と治療薬の開発 トランスレーショナルリサーチを支援する遺伝子医学 MOOK32号 「難病研究 up-to-date-臨床病

態解析と新たな診断・治療法開発を目指してー
株式会社メディカルドゥ, 株式会社メディカルドゥ, 110-116, 2017

- ◆ 岡田洋平, 祖父江元. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経変性疾患の病態解析・創薬研究 *Clinical Neuroscience* 36(3), 328-332, 2018年3月 中外医学社
- ◆ Fujita K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Amano M, Saito A, Imoto S, Akatsu H, Hashizume Y, Kaibuchi K, Miyano S, and Okazawa H. Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLTDP via tau-mediated synaptic pathology. *Nat Commun.*, 9(1): 433. (2018)
- ◆ Suda Y, Kuzumaki N, Sone T, Narita M, Tanaka K, Hamada Y, Iwasawa C, Shibasaki M, Maekawa A, Matsuo M, Akamatsu W, Hattori N, Okano H, Narita M. Down-regulation of ghrelin receptors on dopaminergic neurons in the substantia nigra contributes to Parkinson's disease-like motor dysfunction. *Mol Brain*. 2018 Feb 20;11(1):6.
- ◆ Mao D, Chung XKW, Andoh-Noda T, Qin Y, Sato SI, Takemoto Y, Akamatsu W, Okano H, Uesugi M. Chemical decontamination of iPS cell-derived neural cell mixtures. *Chem Commun (Camb)*. 2018 Feb 1; 54(11): 1355-1358.
- ◆ Okuno H, Renault Mihara F, Ohta S, Fukuda K, Kurosawa K, Akamatsu W, Sanosaka T, Kohyama J, Hayashi K, Nakajima K, Takahashi T, Wysocka J, Kosaki K, Okano H. CHARGE syndrome modeling using patient-iPSCs reveals defective migration of neural crest cells harboring CHD7 mutations. *Elife*. 2017 Nov 28; 6.
- ◆ Fujimori K, Matsumoto T, Kisa F, Hattori N, Okano H, Akamatsu W. Escape from Pluripotency via Inhibition of TGF- β /BMP and Activation of Wnt Signaling Accelerates Differentiation and Aging in hPSC Progeny Cells. *Stem Cell Reports*. 2017 Nov 14; 9(5): 1675-1691.
- ◆ Shiba-Fukushima K, Ishikawa KI, Inoshita T, Izawa N, Takanashi M, Sato S, Onodera O, Akamatsu W, Okano H, Imai Y, Hattori N. Evidence that phosphorylated ubiquitin signaling is involved in the etiology of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2017 Aug 15; 26(16): 3172-3185.
- ◆ Uchiyama K, Tomita M, Yano M, Chida J, Hara H, Das NR, Nykjaer A and Sakaguchi S. Prions amplify through degradation of the VPS10P sorting receptor sortilin. *PLOS Pathogens*, 13(6): e1006470. doi: 10.1371/journal.ppat.1006470 (2017)
- ◆ Sakaguchi S and Uchiyama K, Novel Amplification Mechanism of Prions through Disrupting Sortilin-Mediated Trafficking. *Prion*, doi: 10.1080/19336896.2017.1391435 (2017)
- ◆ Das NR, Miyata H, Hara H, Uchiyama K, Chida J, Yano M, Watanabe H, Kondoh G, Sakaguchi S. Effects of prion protein devoid of the N-terminal residues 25-50 on prion pathogenesis in mice. *Archives of Virology*, 162(7): 1867-1876. doi: 10.1007/s00705-017-3295-3. (2017)
- ◆ Hara H, Miyata H, Das N, Chida J, Yoshimochi T, Uchiyama K, Watanabe H, Kondoh G, Yokoyama T and Sakaguchi S. Prion Protein Devoid of the Octapeptide Repeat Region Delays BSE Pathogenesis in Mice. *Journal of Virology*, doi: 10.1128/JVI.01368-17. (2017)
- ◆ Murakami TC, Mano T, Saikawa S, Horiguchi SA, Shigeta D, Baba K, Sekiya H, Shimizu Y, Tanaka KF, Kiyonari H, Iino M, 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*. 2018 Mar 5. doi: 10.1038/s41593-018-0109-1
- ◆ Takahashi H, Watanabe Y, Tanaka H, Mihara M, Mochizuki H, Liu T, Wang Y, Tomiyama N. Quantifying changes in nigrosomes using quantitative susceptibility mapping and neuromelanin imaging for the diagnosis of early-stage Parkinson's disease. *Br J Radiol*. 2018 Mar 2:20180037. doi: 10.1259/bjr.20180037.
- ◆ Inoue N, Ogura S, Kasai A, Nakazawa T, Ikeda K, Higashi S, Isotani A, Baba K, Mochizuki H, Fujimura H, Ago Y, Hayata-Takano A, Seiriki K, Shintani Y, Shintani N, Hashimoto H. Knockdown of the mitochondria-localized protein p13 protects against experimental parkinsonism. *EMBO Rep*. 2018 Mar; 19(3). pii: e44860. doi: 10.15252/embr.201744860.
- ◆ Hirata Y, Sasaki T, Kanki H, Choong CJ, Nishiyama K, Kubo G, Hotei A, Taniguchi M, Mochizuki H, Uesato S. New 5-Aryl-Substituted

2-Aminobenzamide-Type HDAC Inhibitors with a Diketopiperazine Group and Their Ameliorating Effects on Ischemia-Induced Neuronal Cell Death. *Sci Rep*. 2018 Jan 23; 8(1): 1400. doi: 10.1038/s41598-018-19664-9.

- ◆ Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Miyai I, Mochizuki H Neurofeedback-induced facilitation of the supplementary motor area affects postural stability. *Neurophotonic*. 2017 Oct; 4(4): 045003. doi: 10.1117/1.NPh.4.4.045003. Epub 2017 Nov 10.
- ◆ Sumi-Akamaru H, Eto M, Yamauchi A, Uehara T, Kakuda K, Obayashi K, Kato S, Naka T, Mochizuki H. Evidence that glial cells attenuate G47R transthyretin accumulation in the central nervous system. *Neuropathology*. 2018 Feb; 38(1): 11-21. doi: 10.1111/neup.12412.

学会報告（国際会議分）

A01-1

- ◆ 祖父江元. THK5351 imaging and neural network. Brain Protein Aging and Dementia Control International Tau Symposium. ウェスティンナゴヤキャッスル, 2017.7.27
- ◆ 祖父江元. SBMA (Kennedy's disease) and ALS: Development of disease-modifying therapy. XXIII World Congress of Neurology. 京都国際会館, 2017.9.20
- ◆ 祖父江元. Perspectives of patient registry study for ALS From JaCALS. Summit Meeting for Global Registries of Stroke, Parkinson's disease, and ALS' to construct a global stroke registry. 京都国際会館, 2017.9.20.
- ◆ 祖父江元. JaCALS/FTLD-J. JaCALS/FTLD-J. Joint meeting of PACTALS and BRAIN PROTEIN AGING AND DEMENTIA CONTROL PROJECT. 京都国際会館, 2017.9.21
- ◆ 祖父江元. Molecular mechanism and therapeutic approach for FUS-mediated FTLD/ALS. 2nd International Symposium on Protein Aging and Dementia Control. 名古屋ミッドランドホール, 2017.11.2
- ◆ 祖父江元. Perspectives of Large-scale ALS Patient Registry Study. The 5th Kyoto Course on Bioinformatics for Genomic Medicine International Symposium on Genomic Medicine – Genomics of Rare and Intractable Diseases. 京都大学医学部芝蘭会館, 2017.11.10
- ◆ 渡辺宏久, 祖父江元. Neural network imaging and clinical features in patients with amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal lobar degeneration spectrum. BrainConnects 2017 (招待講演) Center for Advanced & Professional Education Universiti Teknologi PETRONAS (Kuala Lumpur, Malaysia), 2017.8.23
- ◆ 渡辺宏久, 祖父江元. Typical feature of MSA with videos. 2017 KMDS Autumn Symposium (招待講演). Westin Chosun Hotel (Busan, Korea), 2017.10.27
- ◆ 渡辺宏久, 祖父江元. Clinical, genetic, and imaging features of multiple system atrophy. 2017

KMDS Autumn Symposium (招待講演). Westin Chosun Hotel (Busan, Korea), 2017.10.28

- ◆ Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, 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. WCN 2017. 京都国際会議場, 京都市, 2017.9.17
- ◆ Endo K, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Katsuno M, Sobue G. Silencing of FUS in the brain of non-human primates via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. WCN 2017, 京都国際会議場, 京都市. 2017.9.17
- ◆ Ishigaki S, Riku Y, Fujioka Y, Honda D, Yokoi S, Endo K., Kawai K, Watanabe H, Katsuno M, Sobue G. Aberrant interaction between FUS and SFPQ in 4R-tau dominant tauopathy brains. The 47th Society for Neuroscience annual meeting, Washington, D.C., アメリカ合衆国, 2017.11.15
- ◆ Endo K, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Katsuno M, Sobue G. Silencing of FUS in the non-human primate brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. The 47th Society for Neuroscience annual meeting. Washington, D.C., アメリカ合衆国, 2017.11.15
- ◆ Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, Katsuno M, Ishigaki S, Sobue G. FUS and ELAV-like proteins cooperatively control SynGAP isoform $\alpha 2$ in a 3'UTR length-dependent manner to promote dendritic spine maturation and cognitive function. The 47th Society for Neuroscience annual meeting, Washington, D.C., アメリカ合衆国. 2017.11.13
- ◆ International Tau symposium. ホテルナゴヤ キャッスル, 愛知県 名古屋市, 2017.7.27
- ◆ Joint Meeting of "Brain Protein Aging and Dementia Control" project & Pan-Asia Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS), グランドプリンスホテル京都, 2017.9.27
- ◆ 2nd International Symposium of Brain Protein Aging and Dementia Control. ミッドランドホール, 2017.11.2-11.3

A01-2

- ◆ Harada R, Hayakawa Y, Ezura M, Furumoto S, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y, Okamura N. Successful reduction of off-target binding of quinoline derivatives as tau-selective PET tracers. AAIC 2017, July 19, 2017, London.
- ◆ Harada R, Ishiki A, Kai H, Furukawa K, Furumoto S, Tashiro M, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Arai H, Okamura N. Imaging-autopsy correlation of ^{18}F -THK5351 in typical and atypical cases of progressive supranuclear palsy. The 11th Human Amyloid Imaging (HAI) meeting, January 18, 2017.
- ◆ Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Structure-binding relationship of quinoline derivatives on monoamine oxidase B. The 12th Human Amyloid Imaging (HAI) meeting, January 17, 2018, Miami
- ◆ Okamura N. Amyloid and Tau Imaging in Neurodegenerative Diseases. XXIII World Congress of Neurology, September 18, 2017, Kyoto
- ◆ Okamura N. Imaging tau and astrocyte with ^{18}F -THK5351 - analysis of autopsy cases -. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, June 12, 2017, Denver

A01 公募班員

- ◆ Kotaro Mizuta, The 16th Annual MCCA Symposium, Nov 9-10, 2017 (Washington DC, USA)
- ◆ Kotaro Mizuta, The 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov 11-15, 2017 (Washington DC, USA)
- ◆ Hiroaki Adachi, XXIII World Congress of Neurology, Sep 16-21, 2017. Kyoto, Japan
- ◆ Hiroaki Adachi, Neuroscience 2017, Nov 11-15, 2017, Washington DC, USA

A02-1

- ◆ Akihiko Takashima, AAIC (Alzheimer's Association International Conference) Alzheimer's Association @London, England, 2017.7.16-19

- ◆ Akihiko Takashima, SfN (Society for Neuroscience) 2017, SfN (Society for neuroscience) @Washington, US 2017.11.11-15
- ◆ Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, 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. WCN 2017, Kyoto, 2017.9.16-21
- ◆ Endo K, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Katsuno M, Sobue G. Silencing of FUS in the brain of non-human primates via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. WCN 2017, Kyoto, 2017.9.16-21
- ◆ Ishigaki S, Riku Y, Fujioka Y, Honda D, Yokoi S, Endo K., Kawai K, Watanabe H, Katsuno M, Sobue G. Aberrant interaction between FUS and SFPQ in 4R-tau dominant tauopathy brains. The 47th Society for Neuroscience annual meeting, Washington, D.C., 2017.11.11-15
- ◆ Endo K, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Katsuno M, Sobue G. Silencing of FUS in the non-human primate brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. The 47th Society for Neuroscience annual meeting, Washington, D.C., 2017.11.11-15
- ◆ Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, Katsuno M, Ishigaki S, Sobue G. FUS and ELAV-like proteins cooperatively control SynGAP isoform $\alpha 2$ in a 3'UTR length-dependent manner to promote dendritic spine maturation and cognitive function. The 47th Society for Neuroscience annual meeting, Washington, D.C., 2017.11.11-15
- ◆ 久永真市. 国際神経化学会. フランス, パリ, 2017.8.20-24
- ◆ 久永真市. Royan International Conference. テヘラン, イラン. 2017.8.29-9.1
- ◆ 久永真市. 第3回日本-台湾プロテインホスファターゼ学術集会. 仙台, 2017.11.18-20
- ◆ 久永真市. Society for Neuroscience 2017 Annual Meeting. アメリカ, ワシントン. 2017.11.10-15

A02-2

- ◆ Hasegawa M. FTLN-TDP-43 and FTLN-FUS. Emerging Concepts in the Biology of Frontotemporal Lobar Degeneration, Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, 2017.7.18, London.
- ◆ Hasegawa M. α Synuclein. World Congress of Neurology (WCN2017), 2017.9.19, Kyoto.
- ◆ Hasegawa M. Transmission of α Synuclein. 16th International Symposium on Amyloidosis (ISA2018), 2018.3.28, Kumamoto.
- ◆ 北本哲之. 脳タンパク質老化と認知症制御「第2回国際シンポジウム」, 2017.11.2

A02-3

- ◆ Osamu Onodera, Gordon Research Conference: Conference: Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS) & Related Motor Neuron Diseases

A02 公募班員

- ◆ Hashimoto T, Naka Y, Tajiri T, Hakozaiki-Kashiwagi M, and Iwatsubo T: Characterization of the high molecular weight Ab oligomers derived from the brains of APP transgenic mice. 米国神経科学会 (Neuroscience 2017). 730.03, 2017.11.15, Washington DC, USA
- ◆ Hiroko Bannai. Molecular mechanism supporting brain functions revealed by single molecule dynamics and subcellular Ca^{2+} signaling. 11th International Symposium on Nano-medicine, Sendai, Japan (Invited speaker)
- ◆ Hiroko Bannai. Approach to the brain function by imaging single molecule behavior. Neuroscience Seminar University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, June 27, 2017 (Invited speaker)
- ◆ Hiroko Bannai. Dissection of local Ca^{2+} signals inside the cell. Gordon Research Conference in Calcium Signalling, Italy, June 2017.
- ◆ Morishita H and Mizushima N. Live imaging and molecular dissection of organelle degradation in the lens. The 8th International Symposium on Autophagy 2017. May 29 - June 1, 2017, Nara

- ◆ Morishita H, Kanda Y, Chino H, Sakamaki Y, Kaizuka T and Mizushima N. In vivo analysis of the functions of autophagy-related factors using zebrafish., A3 Conference on Autophagy. Feb 28 – Mar 1, 2018, Niigata
- ◆ Masaki Fukata. Pathophysiological role of epilepsy-related LGI1 and ADAM22 in hippocampal synaptic development. Spring Hippocampal Research Conference. Taormina, Sicily, Italy, 2017.6.14 (国際招待講演)
- ◆ Masaki Fukata. Local palmitoylation machinery in the postsynaptic nanodomain organization. 5th Annual iGluR Retreat. New Haven, Connecticut, U.S.A., 2017.8.9 (国際招待講演)
- ◆ Masaki Fukata, Norihiko Yokoi, Yuko Fukata. Role of local palmitoylation machinery in the postsynaptic nanodomain organization. 13th International congress of the Polish Neuroscience Society. Warsaw, Poland, 2017.8.29 (国際招待講演)
- ◆ Hasegawa T. Deciphering the molecular mechanism behind the prion-like spread of alpha-synuclein. The 11th International Conference on Complex Medical Engineering, 2017, Shenzhen, China (Oral, 招待講演)
- ◆ Hasegawa T, Yoshida S, Suzuki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through alteration of endosomal trafficking. (Poster) Neuroscience 2017, 2017, Washington DC, USA
- ◆ Hasegawa T, Yoshida S, Suzuki M: Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through alteration of endosomal trafficking. XXIII World Congress of Neurology, 2017, 京都 (Poster)
- ◆ Hasegawa T: Membrane Trafficking Illuminates a Path to Parkinson's Disease. Protein Misfolding Disease and Therapy. Satellite symposium in JSN 2017 meeting, 2017, 仙台 (Oral)
- ◆ Hasegawa T, Yoshida S, Suzuki M: Mutant DNAJC13 modulates accumulation and toxicity of α -synuclein through altered endosomal trafficking in cell and fly models of Parkinson's disease. (Poster) The 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2017, Vancouver, Canada"
- ◆ Yoshihiko Kuchitsu, Naonobu Fujita and Mitsunori Fukuda: Blockade of autophagic flux by Rab7 knockout depends on nutrient status in mammalian cells. The 8th International Symposium on Autophagy (Nara, Japan) May 29–30, 2017
- ◆ Takeshi Nakamura, So Morishita, Sayaka Yasuda, Naoyuki Wada and Mitsunori Fukuda: Visually dissecting Rab switch in macropinocytosis. International Symposium on Imaging Frontier 2017 (ISIF 2017) . Tokyo, Japan, July 8–9, 2017
- ◆ Mitsunori Fukuda: Rab small GTPases are key players for neurite outgrowth and differentiation. Seminar in the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) . September 14, 2017, Kodaira, Japan
- ◆ Mitsunori Fukuda and Yoshitsugu Aoki. C9ORF72 is a novel Rab7L1/29-binding protein that regulates intracellular membrane traffic. The 2nd International Symposium of "Brain Protein Aging and Dementia Control" (Nagoya, Japan) November 2–3, 2017
- ◆ Kan Etoh and Mitsunori Fukuda. The small GTPase Rab10 regulates the formation of tubular endosomes. The 2017 ASCB/EMBO meeting (Philadelphia, PA) December 4, 2017
- ◆ Eiichi Tokuda, Kenichi Nagasawa, Takao Nomura, Hidemi Misawa, Shinji Ohara, Koji Yamanaka, and Yoshiaki Furukawa. Development of peptides that specifically recognize misfolded SOD1 proteins in amyotrophic lateral sclerosis. 28th International Symposium on ALS/MND, Boston, USA, December 8–10, 2017
- ◆ Shinji Ohara, Yo-ichi Takei, Akinori Nakamura, Kenya Oguchi, Hidemi Misawa, and Yoshiaki Furukawa. SOD1-linked familial ALS with marked intrafamilial phenotypic variation. How clinical features relate to pathology?. International Conference on Neurology and Brain Disorders, Valencia, Spain, June 26–28, 2017
- ◆ Matsui H. Annual killifish, *Nothobranchius furzeri*, discloses Parkinson's disease phenotypes. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Kyoto International Conference Center, 2017.9.16–9.21 (Poster presentation)

- ◆ Matsui H. An Annual Killifish, *Nothobranchius furzeri*, Suffers From Parkinson's Disease. International Meeting on Non-Mammalian Models in Biomedical Research, Mangarole, India, Nitte University, 2017.10.4-5 (Invited speaker) (JSPS 平成29年度二国間交流事業)
- ◆ Seiji Kaji, Takakuni Maki, Norihito Uemura, Ryosuke Takahashi, "A LPHA-SYNUCLEIN-INDUCED PATHOLOGY OF OLIGODENDROCYTES AND MULTIPLE SYSTEM ATROPHY", Poster Presentation, Travel Grant. The 2nd International Taiwanese Congress of Neurology, 2017.5.19-5.21, Taipei, Taiwan
- ◆ Seiji Kaji, Takakuni Maki, Norihito Uemura, Ryosuke Takahashi, " α -Synuclein Prefomed Fibrils Induce Disruption of Myelin Basic Protein Expression in Primary Oligodendrocyte Culture; Deciphering Glial Pathology in Multiple System Atrophy", Poster Presentation, Travel Grant, Blue Ribbon Highlight Nominate. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2017.6.4-6.8, Vancouver, Canada
- ◆ Seiji Kaji, Takakuni Maki, Norihito Uemura, Ryosuke Takahashi. ELUCIDATING ALPHA-SYNUCLEIN PATHOLOGY OF MULTIPLE SYSTEM ATROPHY USING PRIMARY OLIGODENDROCYTE CULTURE, Oral Presentation. 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-9.21, Kyoto, Japan
- ◆ Norihito Uemura, Maiko T Uemura, Hisashi Yagi, Ryosuke Takahashi, "Inoculation of alpha-synuclein fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy-like pathology in the brain via the vagal nerve", Oral Presentation. 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-9.21, Kyoto, Japan
- ◆ Maiko T Uemura, Masafumi Ihara, Takayuki Nakagomi, Seiji Kaji, Kengo Uemura, Tomoyuki Matsuyama, Aya Kinoshita, Ryosuke Takahashi, Pericyte-derived bone morphogenetic protein 4 underlies white matter damage after chronic hypoperfusion, Oral Presentation. 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-9.21, Kyoto, Japan
- ◆ Masashi Ikuno, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi, Creating mouse models for sporadic Parkinson's disease based on its genetic risk factors., Poster Presentation. 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-9.21, Kyoto, Japan
- ◆ Miki Hishizawa, Hirofumi Yamashita, Makoto Urushitani, Ryosuke Takahashi, "measurement of TDP-43 in platelets of sporadic amyotrophic lateral sclerosis.", Poster Presentation. 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-9.21, Kyoto, Japan
- ◆ Kazuki Tainaka, "CUBIC: Whole-organ, whole-body imaging with single-cell resolution using chemical cocktails" Brain Protein Aging and Dementia Control 2nd International Symposium
- ◆ 田中洋光. 脳タンパク質老化と認知症制御 第2回国際シンポジウム
- ◆ Suzuki M., Neumann A.-M. Saitoh Y. Fujikake N., Wada K., Sango K., Nagai Y. Dietary restriction improves misfolding protein-related neurodegeneration in *Drosophila*. Keystone Symposia on Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease (May 15-19, 2017, Yokohama, Japan)
- ◆ Nagai Y., Saitoh Y. p62/SQSTM1 contributes to the autophagic clearance of toxic protein oligomers in neurodegenerative diseases. The 8th International Symposium on Autophagy (May 29-June 1, 2017, Nara, Japan)
- ◆ Suzuki M., Neumann A.-M. Saitoh Y. Fujikake N., Wada K., Sango K., Nagai Y. Dietary restriction improves neurodegeneration in *Drosophila* models of neurodegenerative diseases. EMBO Symposium on Mechanisms of Neurodegeneration (June 14-17, 2017, Heidelberg, Germany)
- ◆ Nagai Y., Ishiguro T., Sato N., Ueyama M., Fujikake N., Yokota T., Wada K., Mizusawa H., Ishikawa K. Regulatory role of RNA chaperone for noncoding repeat RNA aggregation and repeat-associated translation in SCA31. The 43rd Naito Conference on Noncoding RNA : Biology, Chemistry, & Diseases (June 27-30, 2017, Hokkaido, Japan)
- ◆ Nagai Y., Tomioka I., Ishibashi H., Minakawa E.N., Motohashi H.H., Takayama O., Saito Y., Popiel

- H.A., Puentes S., Owari K., Nakatani T., Nogami N., Yamamoto K., Noguchi S., Nagano S., Nishino I., Ichinohe N., Wada K., Kohsaka S., Seki K. Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms and polyglutamine protein inclusions. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
- ◆ Takeuchi T., Kanai M., Ueda K., Takafuji K., Sakai S., Nagai Y. Induction of exosome secretion and its proteomic changes in the polyglutamine disease models. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Ueyama M., Ishiguro T., Konno T., Koyama A., Wada K., Ishikawa K., Onodera O., Nagai Y. Repeat associated non-ATG translation and its regulation in C9orf72-associated amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia model fly. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Minakawa E.N., Miyazaki K., Maruo K., Yagihara H., Fujita H., Wada K., Nagai Y. Chronic sleep fragmentation accelerates amyloid β pathology in Alzheimer's disease model mice. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Suzuki M., Neumann A.-M. Saitoh Y. Fujikake N., Wada K., Sango K., Nagai Y. Improvement of misfolding protein-induced neurodegeneration by dietary restriction in *Drosophila*. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Ishiguro T., Sato N., Ueyama M., Fujikake N., Sellier C., Tokuda E., Zamiri B., Gall-Duncan T., Mirceta M., Furukawa Y., Yokota T., Wada K., Taylor J.P., Pearson C.E., Charlet-Berguerand N., Mizusawa H., Nagai Y., Ishikawa K. Balance between RNA binding protein TDP-43 and an RNA UGGAA repeat underlies pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) and motor neuron disease fly models. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Hasegawa T., Yoshida S., Suzuki M., Sugeno N., Kobayashi J., Ueyama M., Ezura M., Kikuchi A., Baba T., Takeda A., Mochizuki H., Nagai Y., Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates α -synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Nagano S., Ueyama M., Mochizuki H., Nagai Y., Araki T. Identification of target mRNA transported to axons by TDP-43. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Araki K., Yagi N., Ikenaka K., Hayakawa H., Baba K., Nagai Y., Mochizuki H. Fine structural analysis of α -synuclein aggregates in patient's brain with synchrotron radiation. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Hayakawa H., Baba K., Takeuchi T., Choong C.J., Nagano S., Nagai Y., Hagihara K., Mochizuki H. In vitro assessment of extracellular α -synuclein secretion. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Jiang S., Baba K., Okuno T., Hayakawa H., Ikenaka K., Sasaki T., Nagano S., Nagai Y., Hagihara K., Mochizuki H. Go-Sha-Jinki-Gan (GJG) palliates inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Azuma Y., Tokuda T., Kushimura Y., Yamamoto I., Yoshida H., Mizuta I., Ueyama M., Nagai Y., Nakagawa M., Mizuno T., Yamaguchi M. The search for genes that modulate FUS-mediated phenotypes by *Drosophila* amyotrophic lateral sclerosis model. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Kushimura Y., Tokuda T., Azuma Y., Yamamoto I., Yoshida H., Mizuta I., Ueyama M., Nagai Y., Nakagawa M., Mizuno T., Yamaguchi M. Loss of function mutant of *ter94*, *Drosophila* VCP, partially enhanced motor neuron degeneration induced by knockdown of TBPH, *Drosophila* TDP-43. The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) (Sept 16–21, 2017, Kyoto, Japan)

- ◆ Ueyama M., Ishiguro T., Konno T., Koyama A., Wada K., Ishikawa K., Onodera O., Nagai Y. Repeat associated non-ATG translation and its regulation in C9orf72-associated amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia model fly. “PACTALS” and “Brain Protein Aging and Dementia Control” Project Joint Meeting (September 21, 2017, Kyoto, Japan)
 - ◆ Tomioka I., Nogami N., Fujita N., Owari K., Nakatani T., Motohashi H., Takayama O., Nagai Y., Seki K. Generation of transgenic monkey with tetracyclin-inducible gene expression system for neurodegenerative disease model. The 4th World Congress of Reproductive Biology 2017 (WCRB 2017) (September 27–29, 2017, Okinawa, Japan)
 - ◆ Ishikawa K., Ishiguro T., Sato N., Ueyama M., Fujikake N., Sellier C., Tokuda E., Zamiri B., Gall-Duncan T., Mirceta M., Furukawa Y., Yokota T., Wada K., Taylor J.P., Pearson C.E., Charlet-Berguerand N., Mizusawa H., Nagai Y. Regulatory role of RNA chaperone TDP-43 for RNA misfolding and repeat-associated translation in SCA31. 67th Annual Meeting of American Society of Human Genetics (October 17–21, 2017, Orlando, Miami, USA)
 - ◆ Nagai Y., Ishikawa K. Regulatory role of TDP-43 as an RNA chaperone for RNA aggregation and repeat-associated translation in SCA31. 2nd International symposium “Brain Protein Aging and Dementia Control” (November 2–3, 2017, Nagoya, Japan)
 - ◆ Kozo Hamada. Gating Mechanism of IP3 Receptors Revealed by Mutagenesis and X-Ray Crystallography. Gordon Research Conference (Lucca, Italy), 2017.6.22 (Late-Breaking Topics に選ばれた)
 - ◆ Kozo Hamada. IP3-Mediated Gating Mechanism of IP3 Receptor. Gordon Research Conference (Ventura, USA), 2018.3.4 (招待有り)
 - ◆ Ohta E, Sone T, Obinata Y, Ukai H, Hisamatsu T, Kitagawa T, Ishikawa M, Komano H, Ueda HR, Obata F, Okano H. Generation of gene-corrected iPSC from patient-derived iPSC with familial Parkinson's disease. International Society for Stem Cell Research 2017 Annual Meeting, Boston, USA, 2017
 - ◆ Obinata Y, Iwashita Y, Nagai M, Hattori A, Eshima K, Obata F, Okano H, Ohta E: Generation of a mouse model of familial. Parkinson's disease bearing patient iPSC-derived transplanted neurospheres. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 2017
 - ◆ Ohta E, Obinata Y, Iwashita Y, Nagai M, Hattori A, Eshima K, Obata F, Okano H: Generation of a mouse model of familial Parkinson's disease bearing patient iPSC-derived transplanted neurospheres. The 8th meeting of Asian Cellular Therapy Organization, Tokyo, Japan, 2017
- ### A03-1
- ◆ Hideyuki Okano: Preemptive Medicine for Dementia and Neurodegenerative Diseases using iPSC-Technologies and Genetically Modified Non-human Primates: Keystone Symposia: Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease, 2017.5.15–20 (Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan)
 - ◆ Hideyuki Okano: New Insights from the Brain Mapping Project in Japan: Modeling Human Diseases with Genetically Modified Common Marmosets: Cold Spring Harbor Asia Symposium on Primate Neuroscience, 2017.6.26–30 (Grand Dushu Lake Hotel, Suzhou, China)
 - ◆ Hideyuki Okano: Brain/MINDS: Brain Mapping Project in Japan using Marmosets: Brains at the Dome, 2017.12.7 (The Shine Dome, Canberra, Australia)
 - ◆ Hideyuki Okano: Disease Modeling and Brain Mapping using genetically modified marmosets: Keystone Symposia: State of the Brain: Genetic Dissection of Brain Circuits and Behavior in Health and Disease, 2018.1.14–18 (Keystone Resort, Colorado, USA)
 - ◆ Hideyuki Okano: Challenge toward iPSCs based therapy and modeling of CNS disorders: The 13th World Stem Cell Summit (WSCS), 2018.1.24 *2018.1.22–26 (Hyatt Regency Miami, Florida, USA) *Remote
 - ◆ Hideyuki Okano: Modeling Human Diseases with iPS Cells and Genetically Modified Non-Human Primates: Cornea and Ocular Surface Biology and

- Pathology, Gordon Research Conference, Defining the Mechanisms Through Which the Cornea, Tear Film and Immune System Operate Under Pathological Conditions, 2018.2.18–23 (Ventura Beach Marriott, California, USA)
- ◆ Hideyuki Okano: Challenge toward iPSCs Based Cell Therapy and Modeling of CNS Disorders and Current Status of Regenerative Medicine in Japan: 21st US–Japan Cellular and Gene Therapy Conference, Neurodegenerative Diseases: Biology, Cellular and Gene Therapy, 2018.3.1 (FDA White Oak Campus, Maryland, USA)
 - ◆ Hideyuki Okano: Brain Science and Disease Modeling with Genetically Modified Non-human Primates: 4th INT International Conference, The Marmoset in Neuroscience, 2018.3.22–3.23 (Institut de Neurosciences de la Timone, CNRS & Aix-Marseille Universit?, Marseille ? France)
*Remote
 - ◆ Seiji Shiozawa, Junko Okahara, Erika Sasaki, Hideyuki Okano. Characterization of common marmoset ES cells in the naïve pluripotent state (2017) International Society for Stem Cell Research 15th annual meeting (Boston, USA)

A03-2

- ◆ Sahara N, Maeda J, Ishikawa I, Ono M, Takuwa H, Shimojo M, Minamihisamatsu T, Tokunaga M, Uchida S, Matsumoto I, Zhang M–R, Suhara T, Higuchi M. Alzheimer's Association International Conference, 2017–7, London, UK Visualization of microglial response to tau-induced neurodegeneration in a model of tauopathy.
- ◆ Sahara N, Kimura T, Matsumoto G. Neuroscience 2017, Society for Neuroscience, 2017–11, Washington DC, USA, Investigating combinatory phosphorylation of tau in a propagation model of tauopathy.
- ◆ Dulal, H.P., Hanashima, S., Yamaguchi, Y. RIKEN–Max Planck Joint Research Center for Systems Chemical Biology 6th Annual Symposium. Cooperative ligand binding of a C-type lectin like receptor Dectin–1, April 24, 2017, Naha, Japan
- ◆ Yamaguchi, Y. Glyco 24. Cooperative ligand binding of a C-type lectin like receptor Dectin–1. Aug. 31, 2017, Jeju, Korea
- ◆ Yamaguchi, Y., and Matsumoto, K. Solution NMR analysis of the interaction between tau aggregates and low-molecular-weight compounds. Nov. 2–3, 2017, Nagoya, Japan
- ◆ Yamaguchi, Y. Societ For Glycobiology Meeting. Cooperative ligand binding of a C-type lectin like receptor Dectin–1. Nov. 7, 2017, Oregon, USA
- ◆ Yamaguchi, Y. Systems Glycobiology and Beyond. Structural Glycobiology: Glycan Structure, Dynamics and Interaction. Nov. 16, 2017, Wako, Japan
- ◆ Gen Matsumoto, Poster: Brain Protein Aging and Dementia Control 2nd International Symposium; Tau prion propergation and aggregate formation in cultured neuronal cells, Midland Hall, Nagoya Midland Square, Nagoya, Japan, November 2017
- ◆ Gen Matsumoto, Poster: The 8th International Symposium on Autophagy; N-acyldopamine induces p62/SQSTM1 and modulates selective autophagy, Nara Kasugano International Forum IRAKA, Nara, Japan, 2017, May 29–June
- ◆ Shimada H, Higuchi M, Current status in development of next generation tau ligands, International Tau Symposium 2017, Nagoya, Aichi, 2017.7.27 (招待講演)
- ◆ Higuchi M, Tau experience, The 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases (AD/PD 2017), Vienna, Austria, 2017.3.28 (招待講演)
- ◆ Higuchi M, Imaging tau with ¹¹C–PBB3 and its ¹⁸F derivatives, The 30th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, Austria, 2017.10.21 (招待講演)
- ◆ Higuchi M, Imaging–Pathological Correlations of Parkinson's Disease, The 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Vancouver, Canada, 2017.6.8 (招待講演)
- ◆ Higuchi M, Functional neuroimaging in parkinsonism and dementia, "Takamatsu" International Symposium for Parkinson's disease

and movement disorders in Tokyo, Tokyo, 2018.2.24 (招待講演)

- ◆ Higuchi M, Imaging of neuropathology and functional disruptions in neurodegenerative dementias, UK-Japan Neuroscience Symposium, London, UK, 2018.3.6 (招待講演)
- ◆ Sato, Chika Sawada, Kazuhiko Wright, David Higashi, Tatsuya Aoki, Ichio. Functional and Structural Ex Vivo “MRI Staining” Using Manganese-Enhanced MRI (MEMRI), Gd-DTPA and Mn-Gd Mixture. Proceedings of ISMRM 2017, 1968
- ◆ Urushihata, Takuya Takuwa, Hiroyuki Seki, Chie Tachibana, Yasuhiko Kershaw, Je! Takado, Yuhei Nitta, Nohuhiro Aoki, Ichio Ito, Hiroshi Obata, Takayuki. Relationship Between Cerebral Blood Flow and Water Diffusion in the Brain of Misery Perfusion Model Mice. Proceedings of ISMRM 2017, 2457
- ◆ Ichio Aoki, Sensing and Theranostic Contrast Agents for MRI, GI-CoRE GSQ, GSB, & IGM JOINT SYMPOSIUM: Quantum, Informatics, Biology, & Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan, 2017.7.11 (招待講演)

A03 公募班員

- ◆ Okada Y, Li J, Okada R, Onodera K, Ito T, Okano HJ, Katsuno M, Doyu M, Okano H, Sobue G, The effects of hypoxia on the differentiation and the maturation of human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors, The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2017.7
- ◆ Okada Y, Onodera K, Ito T, Shimojo D, Ishihara Y, Tanaka S, Katsuno M, Doyu M, Sobue G, Okano H Pathophysiological analysis of spinal-bulbar muscular atrophy using disease specific iPSCs, Society for Neuroscience Annual Meeting, Neuroscience, 2017.11
- ◆ Wado Akamatsu, 2017 ISSCR Annual Meeting, held in Boston, MA (U.S.) 14-17 June, 2017
- ◆ Koichi Kato, European Association of Nuclear Medicine, 2017

- ◆ 望月秀樹. MDS2017 Vancouver, BC, Canada Vancouver Convention Centre VANCOUVER JUNE 4-8, 2017
- ◆ 望月秀樹. Pathogenic mechanisms and emerging therapies for Parkinson's disease and other neurological disorders HARBIN JULY 6-7 2017
- ◆ 望月秀樹. American Neurological Association 2017 SAN DIEGO OCTOBER 15-17, 2017
- ◆ 望月秀樹. World Parkinson Congress meeting New York City January 15-16, 2018
- ◆ 望月秀樹. KI-OU Joint Symposium in Neuroscience (カロリンスカ研究所合同シンポジウム) Stockholm Feb 1, 2018
- ◆ 望月秀樹. 第21回日米科学技術会議(セミクロード) ワシントンDC, 2018.2.28-3.2

共催イベント

A02-1

◆ タウ研究ミーティング

宮坂知宏

日本橋ライフサイエンスハブ(東京)

2017年8月31日

A02-2

◆ タウ研究ミーティング 2017

Hasegawa M

αSynuclein prions. Brain Protein Aging and Dementia Control”project, The 2nd International Symposium

2017. 11. 2.

Hasegawa M

TDP-43 prions. Joint Meeting of PACTALS & Brain Protein Aging and Dementia Control

2017. 9. 21. Kyoto.

A02-3

◆ 新潟大学脳研究所主催 夏期セミナー

新潟大学脳研究所 生理学研究所 霊長類研究所
合同セミナー

A03-2

◆ タウ研究会 2017

佐原成彦(座長), 樋口真人

タウ凝集・神経細胞死・ミクログリア活性化の脳内ダイナミクス

東京都中央区、日本橋ライフサイエンスハブE会議室

2017年8月31日

アウトリーチ活動

A01 公募班員

◆ 水田恒太郎

目覚めよ海馬! : 汎用人工知能プロトタイプに
むけた海馬モデルの組み込み

第3回全脳アーキテクチャ・ハッカソン

A02-1

◆ 高島明彦

第30回日本老年学会総会シンポジウム 日本
老年学会総会

2017年6月16日, 名古屋国際会議場 ウィン
クあいち

◆ 高島明彦

ConBio(分子生物学会)ワークショップ
(Consortium of Biological Scences 2017)

生命科学系学会合同年次大会(日本分子生物学
会/日本生化学会) 神戸商工会議所

◆ 久永真市

文部科学省科学研究費 新学術領域研究「コ
ホート・生体試料支援プラットフォーム」

研究者対象シンポジウム

A02-2

◆ 長谷川成人

グリア細胞、神経細胞内異常タンパク質病変と
伝播, 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム
「グリアアセムブリ」「脳タンパク質老化」-グ
リア研究とタンパク質老化研究の接点を求めて-

2017年12月20日, 東京(一橋講堂)

◆ 田中良典, 長谷川成人

リソソームにおけるプログランニューリンの役割と
認知症, AMED 脳とこころの研究課

第三回公開シンポジウム 認知症と生きる、認
知症に挑む(ポスター発表)

2018年3月3日, 東京(御茶ノ水ソラシティー)

◆ 長谷川成人

疾患脳に蓄積する異常タンパク質と生化学, 第
一回伝播性タンパク研究会

2017年7月7日, 長崎

- ◆ 長谷川成人
マーマセット脳における α シヌクイレンの伝播,
AMED脳とこころの研究課
平成29年度研究交流会(ポスター発表)
2017年11月30日, 東京(ベルサール高田馬場)
- ◆ 長谷川成人
神経変性疾患と細胞内異常タンパク質病変
関東脳核医学研究会
2018年3月10日, 東京(ベルサール九段)
- ◆ 長谷川成人
プリオン現象で説明する神経変性疾患
武田薬品工業(株)「神経変性疾患セミナー」
2017年11月7日, 藤沢
- ◆ 長谷川成人
認知症と異常タンパク質のプリオン様伝播
第8回Tokyo cognitive seminar
2017年10月12日, 東京

A02-3

- ◆ 小野寺理
全国パーキンソン病友の会新潟県支部
設立20周年記念医療研修

A02 公募班員

- ◆ 深田正紀
生理研一般公開にて、所属研究部門(生理研
生体膜研究部門)にて、一般市民に向けて分か
りやすく研究活動を公開、説明した。
2017年10月21日
- ◆ 長谷川隆文
第60回日本神経化学学会大会サテライトシンポ
ジウム
Protein Misfolding Diseases and Therapy 2017
- ◆ 田中洋光
京都大学大学院理学研究科生物科学専攻
2017オープンラボ&レクチャー
- ◆ 永井義隆
日本ALS協会 IBC グラント研究報告会
2017年11月19日, 東京

A03-1

- ◆ 岡野栄之
遺伝子改変マーマセットを用いた精神・神経疾
患研究
Modeling Human Psychiatric/Neurological
Diseases using Genetically Modified Marmosets
第40回日本神経科学大会 日本神経科学学会
AMED共催シンポジウム
2017年7月20~23日, 千葉(幕張メッセ)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術を用いた未来の医療
SMBC日興証券テーマセミナー「iPS細胞研究の
最前線」
2017年7月26日, 東京(新丸ビルコンファレン
ススクエア)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術を用いた脊髄損傷の再生医療
衆議院議員講演
2017年7月27日, 東京(衆議院第2会館)
- ◆ 岡野栄之
Welcome to Keio University School of Medicine
Yonsei Universityへの学校紹介
2017年7月28日, 東京(慶應義塾大学医学部)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術を用いた未来の医療
SMBC日興証券テーマセミナー「iPS細胞研究の
最前線」
2017年8月23日, 東京(岡三アセットマネジメ
ント)
- ◆ 岡野栄之
難治性疾患克服に向け ~慶應医学部発ベン
チャー「ケイファーマ」の設立と現状~
Link-J メディア交流会
2017年8月29日, 東京(日本橋ライフサイエン
スハブ)
- ◆ 岡野栄之
Modeling of Human Neurological/Psychiatric
Disorders using iPS cells
第60回日本神経化学学会大会 優秀賞受賞者シ
ンポジウム
2017年9月7日~9月9日, 仙台(仙台国際セン
ター)

- ◆ 岡野栄之
Modeling Human Psychiatric/Neurological Disorders using Transgenic technology in Non-human Primates
第60回日本神経化学会大会 一般公開シンポジウム
2017年9月7日～9月9日, 仙台(仙台国際センター)
- ◆ 岡野栄之
慶應義塾大学医学部 基礎-臨床一体型の最高医学府
全国私立大学医学部医学科説明会
2017年10月1日, 東京(駿台予備校)
- ◆ 岡野栄之
既存薬による治験
ALS治験勉強会
2017年10月1日, 東京(グランドヒル市ヶ谷)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術を用いた未来の医療
Walk Again 2017 脊髄損傷の革新的医療をめざして -新しい法体系と再生医療-
2017年10月7日, 東京(東京国際交流館・プラザ平成 国際交流会議場)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術による神経系の再生医学・疾患研究
脳血管障害の再生医療の最前線(栃木県遷延性意識障害・家族の会「らいめい」)
2017年10月8日, 宇都宮(とちぎ福祉プラザ)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術による中枢神経系の再生医学研究
～神戸医療産業都市20年に向けて～
再生医療産業化フォーラム
2017年10月18日, 東京(日本橋ライフサイエンスハブ)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術を用いたALSの病態解析と創薬研究
名古屋大学環境医学研究所 市民公開講座2017「神経難病の克服に向けて」
2017年10月21日, 名古屋(名古屋大学野依記念学術交流館)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術による神経系の再生医学・疾患研究
第40回四谷祭
2017年11月4日～5日, 東京(慶應義塾大学医学部)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術の神経系の再生医療および疾患研究への応用
第57回栃木県総合医学会
2017年11月19日, 栃木(とちぎ健康の森)
- ◆ 岡野栄之
孤発性ALS患者由来iPS細胞を用いたin vitro ALSモデルの創出と治療薬開発への展開
日本ALS協会研究報告会
2017年11月19日, 東京(中央大学記念館)
- ◆ 岡野栄之
健康医療ベンチャーへの挑戦 -サンバイオとKファーマの経験をふまえて-
第7回慶應義塾大学医学部産学連携講演会
2017年11月24日, 東京(慶應義塾大学医学部)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞・再生医療に伴う倫理問題
文部科学省「リスクコミュニケーションのモデル形成事業」市民シンポジウム 再生医療・遺伝子治療についてかんがえる～先端医療のリスクとベネフィットを知らう～
2017年12月3日, 大阪(新大阪ブリックビル)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞および関連技術による神経系の再生医学・疾患研究
株式会社情報機構セミナー
2017年12月13日, 東京(きゅりあん(品川区立総合区民会館))
- ◆ 岡野栄之
超高齢社会を乗り切るための再生医療と先制医療
朝日 健康・医療フォーラム2018
2018年1月27日, 東京(JPタワーホール&カンファレンス)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術の神経系の再生医療および疾患研究への応用
千里ライフサイエンス新適塾「脳はおもしろい」

第20回会合

2018年3月19日, 大阪(千里ライフサイエンス
センタービル)

- ◆ 岡野栄之
疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究、
精神・神経疾患特異的iPS細胞を用いた創薬研究
平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム
2018年2月6日, 東京(TKPガーデンシティー
品川)

A03-2

- ◆ 佐原成彦
基礎臨床研究の両視点から考えるアルツハイマー
病の病態解明と診断・治療法へのアプローチ
第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本
神経精神薬理学会合同年会シンポジウム
- ◆ 山口芳樹
糖鎖の説明
理化学研究所 和光地区一般公開
2017年4月22日
- ◆ 山口芳樹
均一な抗体-薬物複合体(ADC)の開発に向け
て -糖鎖改変技術の利用-
理化学研究所 イブニングセミナー
2018年3月14日
- ◆ 樋口真人
「そのもの忘れ、大丈夫? -PETで見えた!
認知症の原因と近未来治療-
千葉市科学フェスタ2017
2017年10月7日, 千葉県千葉市
- ◆ 樋口真人
脳を『見て』病気を治す:生体イメージングによ
る革新
放射線医学総合研究所創立60周年記念講演会
2017年11月27日, 千葉県千葉市
- ◆ 青木伊知男
放射線医学総合研究・所内公開にて
「磁石とナノの不思議な世界」を展示し、本研究
の基盤技術となるMRIを紹介
2017年4月23日, 千葉県千葉市

A03 公募班員

- ◆ 岡田洋平
疾患特異的iPSを用いた球脊髄性筋萎縮症の病
態解析と新規治療法の開発研究
平成29年難病教育講演会
2017年11月, 名古屋
- ◆ 赤松和土
iPS細胞を用いたパーキンソン病の病態研究と
治療法開発 患者・社会と考える再生医療 ~
再生医療の研究をめぐる情報~について、みん
なで考えてみませんか?~
日本再生医療学会イベント
2018年1月28日, 大阪
- ◆ 赤松和土
iPS細胞を使って脳の病気を再現する-病気の
仕組みの解明と新しい薬の開発-
第41回都民公開講座「再生医療の現状」
2018.2.17, 順天堂大学
- ◆ 加藤孝一
日本神経核医学研究会
「ミエリンイメージングに向けたPETトレー
サー開発の試み」を発表

プレスリリース

A01-1

- ◆ 祖父江元 (名古屋大学)
難治性認知症のシナプス機能異常に対する治療薬候補の発見
Cell Reports (米国東部時間2017年9月26日付けの電子版に掲載)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.100>
- ◆ 祖父江元 (名古屋大学)
健常者における脳の老化・萎縮様式を解明! ~健常高齢者は認知機能が保たれている謎に迫る~
NeuroImage (2017年12月7日付けの電子版に掲載)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.014>

A01 公募班員

- ◆ 水田恒太郎 (京都大学)
理化学研究所のウェブページにおける研究成果の発表
http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170502_3/

A02-1

- ◆ 高島明彦 (学習院大学)
アルツハイマー産学連携で創薬
2017年5月1日, 日経新聞
- ◆ 高島明彦 (学習院大学)
解説: ビールの苦み成分がアルツハイマー病を防ぐ? ホップ由来イソ α 酸の効能
2017年5月18日, 月刊「化学」
- ◆ 高島明彦 (学習院大学)
ビールとアルツハイマー病
2017年5月28日, フレグランスジャーナル
- ◆ 高島明彦 (学習院大学)
アルツハイマー病最前線
2018年2月4日, 日経電子版 (2017年取材時まとめ: 科学記者の目)
- ◆ 宮坂知宏 (同志社大学)
アルツハイマー病、脳内分布画像化 同大、関

連物質精密に

URL: <http://www.kyoto-np.co.jp/education/article/20171025000026>

2017年10月25日, 京都新聞

- ◆ 宮坂知宏 (同志社大学)
同志社大学、世界初、脳タンパク質の脳内分布を一挙に可視化
URL: <https://info.ninchisho.net/archives/26463>
2017年10月29日, 認知症ネット
- ◆ 宮坂知宏 (同志社大学)
同志社大学、アルツハイマー病の脳内分布の可視化に成功
URL: <https://news.nifty.com/article/technology/techall/12214-408479/>
2017年10月30日, 財経新聞

A02-2

- ◆ 長谷川成人 (東京都医学総合研究所)
グラニューリン変異をもつ前頭側頭葉変性症患者脳では、TDP-43以外のタンパクも蓄積する - 従来の定義を見直す発見
2017年5月4日
- ◆ 長谷川成人 (東京都医学総合研究所)
パーキンソン病やレビー小体型認知症の病態解明、診断、治療に役立つことが期待されるマーマセットモデルの開発に成功
2017年2月2日
- ◆ 長谷川成人 (東京都医学総合研究所)
英国科学誌「Human Molecular Genetics」on-line版に田中良法研究員らが「リソソームにおけるプログニューリンの機能的役割を解明」について発表
2017年1月10日

A02 公募班員

- ◆ 長谷川隆文 (東北大学)
東北大学大学院医学系研究科・大阪大学大学院医学系研究科共同プレスリリース
脳内の交通渋滞がパーキンソン病を誘発する - 悪玉タンパク蓄積から神経細胞死に至るメカニズムが明らかに -
2018年1月17日

- ◆ 福田光則(東北大学)
脳内の交通渋滞がパーキンソン病を誘発する
－悪玉タンパク蓄積から神経細胞死に至るメカニズムが明らかに－
東北大学プレスリリース(班員の長谷川隆文博士との共同研究)
2018年1月17日
- ◆ 高橋良輔(京都大学)
梶 誠兒, 眞木崇州, 高橋良輔
神経難病である多系統萎縮症の細胞内封入体形成メカニズムを一部解明 ー病態解明と治療法開発に向けた細胞モデルの樹立ー
2018年1月12日
- ◆ 高橋良輔(京都大学)
上村麻衣子, 眞木崇州, 梶 誠二
孤発性小血管性認知症の発症機序の一部を解明
ー認知症の治療に向けての新たなアプローチ、マウスで効果を確認ー
2017年6月1日
- ◆ 田井中一貴(新潟大学脳研究所)
組織透明化による全身全細胞解析基盤の構築
ーがん転移を1細胞ごとに見ることが可能にー
https://www.amed.go.jp/news/release_20170706-01.html
2017年7月6日
- ◆ 田井中一貴(新潟大学脳研究所)
体内時計が温度に依存しない仕組みを原子レベルで解明 ーリン酸化酵素内に温度依存的なブレーキを発見ー
http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170908_1/
2017年9月8日
- ◆ 永井義隆(大阪大学)
長谷川隆文, 青木正志, 永井義隆
脳内の交通渋滞がパーキンソン病を誘発する
東北大学・大阪大学共同プレスリリース
2018年1月17日
- ◆ 濱田耕造(理化学研究所)
脳の働きに重要なIP3受容体の動作原理を解明
ーIP3による構造変化経路をX線結晶構造解析により発見ー
理化学研究所
2017年4月18日

- ◆ 太田悦朗(北里大学)
難病患者iPSを修復(社会34面)
2017年4月3日, 読売新聞

A03-1

- ◆ 岡野栄之(慶応義塾大学)
神経前駆細胞を正常に保つ仕組みを解明 ー生まれつきの障害を持つCHARGE症候群の治療につながる成果ー
2016年2月14日
- ◆ 岡野栄之(慶応義塾大学)
世界初胎生期マウスの内耳への、ヒトiPS細胞由来細胞の移植に成功 ー遺伝性難聴の治療法開発につながる成果ー
2016年2月1日

A03-2

- ◆ 山口芳樹(理化学研究所)
ゴルジ体の新規糖転移酵素を発見(大阪大学微生物病研究所 木下タロウ教授のグループとの共同研究)
2018年1月
- ◆ 山口芳樹(理化学研究所)
糖鎖構造から衝突断面積を予測 ー精密な糖鎖構造決定への新たな一歩ー(理研杉田有治先生のグループとの共同研究)
2018年2月5日, 理化学研究所
- ◆ 山口芳樹(理化学研究所)
髄膜炎菌がタンパク質に糖をつける独特な仕組み ー特定の病原菌を狙い撃ち、耐性菌の出にくい薬の開発へー(理研横山茂之先生のグループとの共同研究)
2018年2月15日, 理化学研究所 日本医療研究開発機構
- ◆ 山口芳樹(理化学研究所)
アミロイド構造の多様性の原因解明 ーモノマー構造の揺らぎがアミロイドの構造を決定ー(理研BSI田中元雅先生のグループとの共同研究)
2018年3月22日, 理化学研究所
- ◆ 青木伊知男(放射線医学総合研究所)
診断と治療を同時に実施するMRI造影剤に関する

るシステムを開発
2017年4月17日(文部科学省で発表)

A03 公募班員

- ◆ 赤松和土(順天堂大学)
3つの小分子化合物を用いてヒトiPS細胞の分化能力を促進する基盤技術を開発 ～病態モデルにおける分化成熟・老化を促進、iPS細胞株選別を不要に～
2017年10月27日, 順天堂大学

教育活動

A01-2

- ◆ 谷内一彦
東北大学分子イメージング教育コース(修士・博士)
<http://www.miec.umin.jp/index.html>

A01 公募班員

- ◆ 水田恒太郎
若手研究者の勉強会として、『第2回 脳と心の研究会』を主催した。
2017年8月26日～28日, 京都

A02-3

- ◆ 小野寺理
第35回日本神経治療学会総会
マラソンレクチャー12

A02 公募班員

- ◆ 深田正紀
生理研トレーニングコースにて、「海馬神経初代培養法とシナプス超解像観察」を担当し、所外の若手研究者に対し教育活動を行った。
2017年7月31日～8月4日
- ◆ 長谷川隆文
2017年東北大学神経内科
研修医のための松島セミナー

A03-1

- ◆ Hideyuki Okano
Modeling of Human Neurological Disorders using iPS cells and Transgenic Non-Human Primates
Karolinska Institutet Joint Summer Program 2017
"Brain Aging"
2017年8月14日～25日, Stockholm, Sweden
(Karolinska Institutet)
- ◆ Hideyuki Okano
Modeling Human Neurological/Psychiatric Diseases using iPSC and GM Non-Human Primates

Peking University Health Science Center
2017年10月10日, Beijing, China (Peking
University Health Science Center)

- ◆ Hideyuki Okano
Modeling of Human Neurological/Psychiatric Disorders using iPS cells and GM non-human primates: Translational Research from Molecule to Medicine Second Annual Stanford / Kanagawa Symposium
2017年11月8日～9日, California, USA (Stanford University)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞と遺伝子改変技術を用いた精神・神経疾患の病態解析と創薬研究
関西医科大学大学院企画セミナー
2017年5月1日, 大阪(関西医科大学)
- ◆ 岡野栄之
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
新学術領域研究・第6回班員会議
2017年6月2日～3日, 東京(サンルートプラザ東京)
- ◆ 岡野栄之
再生医療と先制医療で健康寿命を延ばす!
HAPPY FACE Seminar in 東葛
2017年7月7日, 東京(オリエンタルホテル東京ベイ)
- ◆ 岡野栄之
New Insights from the Brain Mapping Project in Japan
Modeling Human Diseases with Genetically Modified Common Marmosets: BSI Summer Program 2017
2017年7月10日～14日, 埼玉(理化学研究所)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞と遺伝子改変霊長類技術を用いた精神・神経疾患の病態・創薬研究: 埼玉医科大学
2017年7月14日, 埼玉(埼玉医科大学)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞と遺伝子改変霊長類技術を用いた精神・神経疾患研究

第100回未来医療セミナー
2017年9月20日, 大阪(大阪大学)

- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術と遺伝子改変霊長類を用いた神経疾患病態解明と創薬研究
第45回日本臨床免疫学会総会 教育セミナー1
2017年9月28日～9月30日, 東京(京王プラザホテル)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞・幹細胞技術と革新的脳科学を用いた認知症の克服への挑戦
第113回慶應義塾大学医学部生涯教育研修セミナー
2017年10月14日, 東京(ハイアットリージェンシー)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術の神経系の再生医療および疾患研究への応用
第27回日本医療薬学会年会
2017年11月3日～5日, 東京(幕張メッセ)
- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術を用いた神経系の再生医療と疾患研究
杏林大学医学部
2017年12月14日, 東京(杏林大学)

A03-2

- ◆ 佐原成彦
2017年度PET-MRI研究会議
千葉大学フロンティア医工学センター主催
2017年11月, 千葉県館山市
- ◆ 山口芳樹
非常勤講師として学生への講義
(国立大学法人東京医科歯科大学)
- ◆ 山口芳樹
非常勤講師として学生への講義
(東京理科大学)
- ◆ 山口芳樹
客員教授として大学院生への講義
(名古屋市立大学)

- ◆ 山口芳樹
博士号取得に係る論文審査
(国立大学法人総合研究大学院大学)

- ◆ 松本 弦
神経感覚器系 脳解剖実習、18コマ
2017年7月(長崎大学医学部)

- ◆ 松本 弦
リサーチセミナー, 11.5単位
2017年1月~2月(長崎大学医学部)

- ◆ 松本 弦
リサーチセミナー, 11.5単位
2018年1月~2月(長崎大学医学部)

- ◆ 樋口真人
タンパク質の構造と機能 ~認知症の原因タンパクを例に~
福島県立医科大学大学院「代謝栄養学」修士課程講義
2017年9月19日, 福島県福島市(福島県立医科大学)

- ◆ 樋口真人
アルツハイマー病の診断におけるタウPETの重要性
福島県立医科大学大学院博士課程講義
2017年9月19日, 福島県福島市(福島県立医科大学)

- ◆ 青木伊知男
MRIで何ができるのか?何をできるようにするのか?
千葉大学大学院薬学研究院講義
2017年12月14日

- ◆ 青木伊知男
MRIで何ができるのか?何をできるようにするのか?
九州大学大学院薬学系研究院講義
2017年5月31日

A03 公募班員

- ◆ 岡田洋平
多能性幹細胞(ES細胞・iPS細胞を用いた神経再生と神経変性疾患の病態解明)
2018年1月, 長久手(愛知医科大学細胞生物学)

受賞

A01-2

原田 龍一(東北大学)

- ◆ 第25回加齢医学研究所研究奨励賞
- ◆ 公益財団法人島津科学技術振興財団
平成29年度研究開発助成金

岡村 信行(東北医科薬科大学)

- ◆ 第10回臨床薬理研究振興財団研究大賞

谷内 一彦(東北大学)

- ◆ 第6回テルモ財団賞

A02 公募班員

坂内 博子(理化学研究所)

- ◆ 第14回(29年度)日本学術振興会賞

太田 悦朗(北里大学)

- ◆ 第33回(平成29年度) 二宮善基記念賞受賞

A03-2(樋口真人G)

島田 斉(放射線医学総合研究所)

- ◆ 第14回日本核医学会研究奨励賞 最優秀賞

Association between A β and tau accumulations and their influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains: A [¹¹C] PBB3-PET study.

2017年10月6日

橋本 聡華(東京医科歯科大学)

- ◆ 第51回日本てんかん学会学術集会 優秀ポスター賞

モデルマウスを用いたトリプトファン代謝のてんかん病態への関与の検討

2017年11月4日

A03-2

青木 伊知男 (放射線医学総合研究所)

- ◆ 平成29年度量子科学技術研究開発機構理事長表彰・研究開発功績賞

生体・細胞機能を検出するMn造影剤開発と多分野応用研究

2017年7月5日

A03 公募班員

岡田 洋平 (愛知医科大学)

- ◆ 愛知県特定疾患研究協議会 難病研究者表彰

貝渕 弘三 (名古屋大学)

- ◆ 内閣府・紫綬褒章

特許出願

A01-1

- ◆ 発明の名称：TDP-43の発現量を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途

各国受付番号：C20160301JP#P01

出願番号(出願日)：2017-134890 (2017/07/10)

発明者：祖父江元, 石垣診祐, 佐橋健太郎, 永井義隆, 前田和宏, 武内敏秀, 関 正博, 藤原健志, 松田誠司

本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況：ピッツバーグ大学(米国), ノッティンガム大学(英国), 香港中文大学(中国), ペトロナス工科大学(マレーシア)

A01-2

- ◆ 発明の名称：ポジトロン放出核種標識タンパク質合成方法

出願番号(出願日)：特願 2017-219798
(2017/11/15)

出願人：国立大学法人東北大学

発明者：原田龍一, 谷内一彦, 岩田錬, 古本祥三, 谷内亜衣

A01 公募班員

- ◆ 発明の名称：神経変性疾患治療剤

出願番号(出願日)：特願 2017- 85253
(2017/04/24)

出願人：学校法人産業医科大学

発明者：足立弘明, 黄 哲

A02-1

- ◆ 発明の名称：TDP-43の発現量を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途

出願番号(出願日)：特願 2017-134890
(2017/07/10)

出願人：国立大学法人大阪大学, 神戸天然物化学, 国立大学法人名古屋大学

発明者：永井義隆，前田和宏，武内敏秀，閨 正博，
藤原健志，松田誠司，祖父江元，石垣診祐，
佐橋健太郎

A02 公募班員

- ◆ 発明の名称：筋萎縮性側索硬化症又は前頭側頭型認知症の予防又は治療剤

出願番号(出願日)：特願 2017-096111
(2017/05/15)

出願人：大阪大学，国立精神・神経医療研究センター

発明者：永井義隆，上山盛夫

- ◆ 発明の名称：医薬用組成物

出願番号(出願日)：PCT/JP2017/23162
(2017/06/23)

出願人：国立研究開発法人科学技術振興機構

発明者：永井義隆，ポピエルヘレナ明子，皆川栄子

- ◆ 発明の名称：TDP-43の発現量を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途

出願番号(出願日)：特願 2017-134890
(2017/07/10)

出願人：大阪大学，神戸天然物化学，名古屋大学

発明者：永井義隆，前田和宏，武内敏秀，閨 正博，
藤原健志，松田誠司，祖父江元，石垣診祐，
佐橋健太郎

A03-1

- ◆ 発明の名称：内耳性難聴治療薬

出願番号(出願日)：EP 17187312.8
(2017/08/22)

発明者：細谷 誠，藤岡正人，岡野栄之，小川 郁，
松永達雄

- ◆ 発明の名称：内耳性難聴治療薬

出願番号(出願日)：2. US 15/654,2678
(2017/07/19)

発明者：細谷 誠，藤岡正人，岡野栄之，小川 郁，
松永達雄

- ◆ 発明の名称：内耳性難聴治療薬

出願番号(出願日)：特願 2017-102712
(2017/05/24)

発明者：細谷 誠，藤岡正人，岡野栄之，小川 郁，
松永達雄

- ◆ 発明の名称：脳腫瘍治療用細胞製剤

出願番号(出願日)：特願 2017-092973
(2017/05/19)

発明者：戸田正博，岡野栄之，三好浩之，田村亮太

- ◆ 発明の名称：NAD関連代謝産物の利用

出願番号(出願日)：PCT/JP2017/028727
(2017/08/08)

発明者：稲垣絵海，坪田一男，岡野栄之

- ◆ 発明の名称：筋萎縮性側索硬化症治療剤及び治療用組成物

出願番号(出願日)：特願 PCT/JP2017/030899
(2017/08/29)

発明者：岡野栄之，藤森康希，奥野博庸

- ◆ 発明の名称：iPS細胞を用いた自殺遺伝子脳腫瘍治療薬

出願番号(出願日)：特願 2017-223202
(2017/11/20)

発明者：戸田正博，岡野栄之，三好浩之，田村亮太

- ◆ 発明の名称：哺乳動物細胞用遺伝子導入ベクター

出願番号(出願日)：特願 2017-239819
(2017/12/14)

発明者：岡野栄之，村山綾子，前田拓志，佐々木
えりか，高橋 司，後藤元人

- ◆ 発明の名称：脳腫瘍治療用細胞製剤

出願番号(出願日)：特願 2017-092973
(2017/05/09)

発明者：戸田正博，岡野栄之，三好浩之，田村亮太

◆ 発明の名称：哺乳動物細胞用遺伝子導入ベクター

出願番号(出願日)：特願 2017-239819
(2017/12/14)

発明者：岡野栄之，村山綾子，前田拓志，佐々木
えりか，高橋 司，後藤元人

A03-2

◆ 発明の名称：四足動物保定装置

出願番号(出願日)：特願 2017-164080
(2017/08/29)

発明者：田桑弘之，樋口真人，高堂裕平，漆畑拓弥

◆ 発明の名称：放射性核種標識化合物及びこれを
含有するイメージング剤

出願番号(出願日)：特願 2018-003564
(2017/01/12)

発明者：季 斌，樋口真人，須原哲也，陳 忠正，
藤本央介

◆ 発明の名称：画像撮像装置，画像撮像方法，画
像撮像プログラム，及び記憶媒体

出願番号(出願日)：特願 2017-236516

発明者：八幡憲明，青木伊知男，横田秀夫

◆ 発明の名称：MRI造影剤，及びMRI造影剤の
製造方法

出願番号(出願日)：特願 2017-116241

発明者：田口光正，廣木章博，木村 敦，大山智子，
中島健吾，青木伊知男，村山周平

◆ 発明の名称：ナノ粒子，これを含む磁気共鳴イ
メージング用造影剤及びリガンド
化合物

出願番号(出願日)：特願 2017-126755

発明者：宮島大吾，Sim Seunghyun，相田卓三，
竹内黎明，青木伊知男

A01-1

- ◆ Bagarinao, E., E. Tsuzuki, Y. Yoshida, Y. Ozawa, M. Kuzuya, T. Otani, S. Koyama, H. Isoda, H. Watanabe, S. Maesawa, S. Naganawa, and G. Sobue. "Effects of Gradient Coil Noise and Gradient Coil Replacement on the Reproducibility of Resting State Networks." *Front Hum Neurosci* 12 (2018): 148. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2018.00148>.
- ◆ Endo, K., S. Ishigaki, Y. Masamizu, Y. Fujioka, A. Watakabe, T. Yamamori, N. Hatanaka, A. Nambu, H. Okado, M. Katsuno, H. Watanabe, M. Matsuzaki, and G. Sobue. "Silencing of Fus in the Common Marmoset (*Callithrix jacchus*) Brain Via Stereotaxic Injection of an Adeno-Associated Virus Encoding ShRNA." *Neurosci Res* 130 (May 2018): 56-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2017.08.006>.
- ◆ Fujimori, K., M. Ishikawa, A. Otomo, N. Atsuta, R. Nakamura, T. Akiyama, S. Hadano, M. Aoki, H. Saya, G. Sobue, and H. Okano. "Modeling Sporadic ALS in iPSC-Derived Motor Neurons Identifies a Potential Therapeutic Agent." *Nat Med* 24, no. 10 (Oct 2018): 1579-89. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0140-5>.
- ◆ Hara, K., H. Watanabe, E. Bagarinao, K. Kawabata, N. Yoneyama, R. Ohdake, K. Imai, M. Masuda, T. Yokoi, A. Ogura, T. Tsuboi, M. Ito, N. Atsuta, H. Niwa, T. Taoka, S. Maesawa, S. Naganawa, M. Katsuno, and G. Sobue. "Corpus Callosal Involvement Is Correlated with Cognitive Impairment in Multiple System Atrophy." *J Neurol* 265, no. 9 (Sep 2018): 2079-87. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8923-7>.
- ◆ Ikenaka, K., N. Atsuta, Y. Maeda, Y. Hotta, R. Nakamura, K. Kawai, D. Yokoi, A. Hirakawa, A. Taniguchi, M. Morita, K. Mizoguchi, H. Mochizuki, K. Kimura, M. Katsuno, and G. Sobue. "Increase of Arginine Dimethylation Correlates with the Progression and Prognosis of ALS." *Neurology* 92, no. 16 (Apr 16 2019): e1868-e77. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000007311>.
- ◆ Ishigaki, S. and G. Sobue. "Importance of Functional Loss of Fus in Ftd/Als." *Front Mol Biosci* 5 (2018): 44. <http://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2018.00044>.
- ◆ Kawabata, K., H. Watanabe, K. Hara, E. Bagarinao, N. Yoneyama, A. Ogura, K. Imai, M. Masuda, T. Yokoi, R. Ohdake, Y. Tanaka, T. Tsuboi, T. Nakamura, M. Hirayama, M. Ito, N. Atsuta, S. Maesawa, S. Naganawa, M. Katsuno, and G. Sobue. "Distinct Manifestation of Cognitive Deficits Associate with Different Resting-State Network Disruptions in Non-Demented Patients with Parkinson's Disease." *J Neurol* 265, no. 3 (Mar 2018): 688-700. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8755-5>.
- ◆ Masuda, M., H. Watanabe, Y. Tanaka, R. Ohdake, A. Ogura, T. Yokoi, K. Imai, K. Kawabata, Y. Riku, K. Hara, R. Nakamura, N. Atsuta, M. Katsuno, and G. Sobue. "Age-Related Impairment in Addenbrooke's Cognitive Examination Revised Scores in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis." *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (Oct 31 2018): 1-7. <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1510009>.
- ◆ Sobue, G., S. Ishigaki, and H. Watanabe. "Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration: Insights from Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus." *Front Neurosci* 12 (2018): 473. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00473>.
- ◆ Tohnai, G., R. Nakamura, J. Sone, M. Nakatochi, D. Yokoi, M. Katsuno, H. Watanabe, H. Watanabe, M. Ito, Y. Li, Y. Izumi, M. Morita, A. Taniguchi, O. Kano, M. Oda, S. Kuwabara, K. Abe, I. Aiba, K. Okamoto, K. Mizoguchi, K. Hasegawa, M. Aoki, N. Hattori, O. Onodera, H. Naruse, J. Mitsui, Y. Takahashi, J. Goto, H. Ishiura, S. Morishita, J. Yoshimura, K. Doi, S. Tsuji, K. Nakashima, R. Kaji, N. Atsuta, G. Sobue, and Research Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis. "Frequency and Characteristics of the Tbc1 Gene Variants in Japanese Patients with Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis." *Neurobiol Aging* 64 (Apr 2018): 158 e15-58 e19. <http://dx.doi.org/10.1093/abn/abz001>.

org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.005.

- ◆ Watanabe, H., Y. Riku, K. Hara, K. Kawabata, T. Nakamura, M. Ito, M. Hirayama, M. Yoshida, M. Katsuno, and G. Sobue. "Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis." *J Mov Disord* 11, no. 3 (Sep 2018): 107–20. <http://dx.doi.org/10.14802/jmd.18020>.
- ◆ Yokoi, T., H. Watanabe, H. Yamaguchi, E. Bagarinao, M. Masuda, K. Imai, A. Ogura, R. Ohdake, K. Kawabata, K. Hara, Y. Riku, S. Ishigaki, M. Katsuno, S. Miyao, K. Kato, S. Naganawa, R. Harada, N. Okamura, K. Yanai, M. Yoshida, and G. Sobue. "Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A Pet (Thk5351, Pib) and Resting Fmri Study." *Front Aging Neurosci* 10 (2018): 304. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2018.00304>.

A01-2

- ◆ Tago T, Tohohara J, Harada R, Furumoto S, Okamura N, Kudo Y, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Ishii K. Characterization of the binding of tau imaging ligands to melanin-containing cells: putative off-target-binding site. *Ann Nucl Med*. 2019
- ◆ Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K. Histamine N-Methyltransferase in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2019
- ◆ Sedjahtera A, Gunawan L, Bray L, Hung LW, Parsons J, Okamura N, Villemagne VL, Yanai K, Liu XM, Chan J, Bush AI, Finkelstein DI, Barnham KJ, Cherny RA, Adlard PA, Targeting metals rescues the phenotype in an animal model of tauopathy. *Metallomics*. 2018
- ◆ Kuramasu A, Wakabayashi M, Inui M, Yanai K. Distinct Roles of Small GTPases Rac1 and Rac2 in Histamine H4 Receptor-Mediated Chemotaxis of Mast Cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018
- ◆ Kárpáti A, Yoshikawa T, Nakamura T, Iida T, Matsuzawa T, Kitano H, Harada R, Yanai K. Histamine elicits glutamate release from cultured astrocytes. *J Pharmacol Sci*. 2018
- ◆ Brendel M, Yousefi BH, Blume T, Herz M, Focke C, Deussing M, Peters F, Lindner S, von Ungern-

Sternberg B, Drzezga A, Bartenstein P, Haass C, Okamura N, Herms J, Yakushev I, Rominger A. Comparison of 18F-T807 and 18F-THK5117 PET in a Mouse Model of Tau Pathology. *Front Aging Neurosci*. 2018

- ◆ Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H, . Correlations of 18F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2018
- ◆ Yanai A, Harada R, Iwata R, Yoshikawa T, Ishikawa Y, Furumoto S, Ishida T, Yanai. "Site-Specific Labeling of F-18 Proteins Using a Supplemented Cell-Free Protein Synthesis System and O-2-[18F]Fluoroethyl-L-Tyrosine: [18F]FET-HER2 Affibody Molecule. *Mol Imaging Biol*. 2018
- ◆ Yanai A, Itoh M, Hirakawa H, Yanai K, Tashiro M, Harada R, Yoshikawa T, Yamamoto S, Ohuchi N, Ishida T, Newly-Developed Positron Emission Mammography (PEM) Device for the Detection of Small Breast Cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2018
- ◆ Okamura N, Harada, Ishiki A, Kikuchi A, Nakamura T, Kudo Y. The development and validation of tau PET tracers: current status and future directions. *Clin Transl Imaging*. 2018
- ◆ Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yanai K, Imaging Protein Misfolding in the Brain Using β -Sheet Ligands. *Front Neurosci*. 2018
- ◆ Matsuzawa T, Yoshikawa T, Iida T, Kárpáti A, Kitano H, Harada R, Nakamura T, Sugawara A, Yamaguchi Y, Yanai K. Heparan sulfate in pancreatic β -cells contributes to normal glucose homeostasis by regulating insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018
- ◆ Huang KL, Hsu JL, Lin KJ, Chang CH, Wu YM, Chang TY, Chang YJ, Liu CH, Ho MY, Wey SP, Yen TC, Okamura N, Hsiao IT, Lee TH. *EJNMMI Res*. 2018
- ◆ Shigemoto Y, Done D, Imabayashi E, Maikusa N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Ogawa M, Takano H, Yokoi Y, Sakata M, Tsukamoto T, Kato K, Sato N, Matsuda H. *Front Aging Neurosci*. 2018

- ◆ Nai YH, Watanuki S, Tashiro M, Okamura N, Watabe H. Investigation of the quantitative accuracy of low-dose amyloid and tau PET imaging. *Radiol Phys Technol*. 2018
 - ◆ Shigemoto Y, Sone D, Maikusa N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Ogawa M, Takano H, Yokoi Y, Sakata M, Tasukamoto T, Kato K, Sato N, Matsuda H. Association of deposition of tau and amyloid- β proteins with structural connectivity changes in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease spectrum patients. *Brain Behav*. 2018
 - ◆ Iwata R, Pascali C, Terasaki K, Ishikawa Y, Furumoto S, Yanai K. Practical microscale one-pot radiosynthesis of ^{18}F -labeled probes. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2018
 - ◆ Shimizu S, Imabayashi E, Takenoshita N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Matsuda H, Hanyu H. Case of progressive supranuclear palsy detected by tau imaging with [^{18}F]THK-5351 before the appearance of characteristic clinical features. *Geriatr Gerontol Int*. 2018
 - ◆ Chen J, Li Y, Pirraglia E, Okamura N, Rusinek H, de Leon MJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Quantitative evaluation of tau PET tracers ^{18}F -THK5351 and ^{18}F -AV-1451 in Alzheimer's disease with standardized uptake value peak-alignment (SUVP) normalization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018
 - ◆ Chiotis K, Stenkrona P, Almkvist O, Stepanov V, Ferreira D, Arakawa R, Takano A, Westman E, Varrone A, Okamura N, Shimada H, Higuchi M, Halldin C, Nordberg A. Dual tracer tau PET imaging reveals different molecular targets for ^{11}C -THK5351 and ^{11}C -PBB3 in the Alzheimer brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018
 - ◆ Leinonen V, Rauramaa T, Johansson J, Bottelbergs A, Tesseur I, van der Ark P, Pemberton D, Koivisto AM, Jääskeläinen JE, Hiltunen M, Herukka SK, Blennow K, Zetterberg H, Jokinen P, Rokka J, Helin S, Haaparanta-Solin M, Solin O, Okamura N, Kolb HC, Rinne JO. S-[^{18}F]THK-5117-PET and [^{11}C]PIB-PET Imaging in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in Relation to Confirmed Amyloid- β Plaques and Tau in Brain Biopsies. *J Alzheimers Dis*. 2018
 - ◆ Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura A, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, Naganawa S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G. Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study. *Front Aging Neurosci*. 2018
 - ◆ Schöberl F, Levin J, Remi J, Goldschagg N, Eren O, Okamura N, Unterrainer M, Rominger A, Albert N, Brendel M. IgLON5: A case with predominant cerebellar tau deposits and leptomeningeal inflammation. *Neurology*. 2018
 - ◆ Kobayashi R, Hayashi H, Kawakatsu S, Ishiki A, Okamura N, Arai H, Otani K. [^{18}F]THK-5351 PET imaging in early-stage semantic variant primary progressive aphasia: a report of two cases and a literature review. *BMC Neurol*. 2018
- ### A01 公募班員
- ◆ Iikuni S, Tanimura K, Watanabe H, Shimizu Y, Saji H, Ono M. Development of the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hydroxamamide Complex as a Probe Targeting Carbonic Anhydrase IX Mol. *Pharm.*, in press.
 - ◆ Yamauchi H, Kagawa S, Takahashi M, Oishi N, Ono M, Higashi T. Misery perfusion and amyloid deposition in atherosclerotic major cerebral artery disease. *NeuroImage: Clinical* in press.
 - ◆ Fuchigami T, Kawasaki M, Koyama R, Nakaie M, Nakagaki T, Sano K, Atarashi R, Yoshida S, Haratake M, Ono M, Nishida N, Nakayama Morio Development of radioiodinated benzofuran derivatives for in vivo imaging of prion deposits in the brain. *ACS Infectious Diseases*, in press
 - ◆ Watanabe H, Yoshimura M, Sano K, Shimizu Y, Kaide S, Nakamoto Y, Togashi K, Ono M, Saji H Characterization of Novel ^{18}F -Labeled Phenoxyethylpyridine Derivatives as Amylin Imaging. *Probes Mol. Pharm.* in press
 - ◆ Watanabe H, Saji H, Ono M Novel Fluorescence Probes based on the Chalcone Scaffold for In vitro Staining of β -Amyloid Plaques Bioorg. *Med. Chem. Lett*. 28 (19) 3242-3246

- ◆ Sano K, Kanada Y, Takahashi K, Ding N, Kanazaki K, Mukai T, Ono M, Saji H. Enhanced Delivery of Radiolabeled Polyoxazoline into Tumors via Self-Aggregation Under Hyperthermic Conditions. *Mol. Pharm.* 15 (9) 3997–4003
- ◆ Kimura H, Yamauchi S, Kawashima H, Arimitsu K, Yagi Y, Nakamoto Y, Togashi K, Ono M, Saji H. Synthesis and evaluation of a [¹⁸F]formyl-Met-Leu-Phe derivative: A positron emission tomography imaging probe for bacterial infections. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28 (17) 2949–2952
- ◆ Kaide S, Ono M, Watanabe H, Shimizu Y, Nakamoto Y, Togashi K, Yamaguchi A, Hanaoka H, Saji H. Conversion of Iodine to Fluorine-18 Based on Iodinated Chalcone and Evaluation for β -Amyloid PET Imaging. *Bioorg. Med. Chem.* 26 (12) 3352–3358
- ◆ Ikeda H, Ishii A, Sano K, Chihara H, Arai D, Abekura Y, Nishi H, Ono M, Saji H, Miyamoto S. Activatable fluorescence imaging of macrophages in atherosclerotic plaques using iron oxide nanoparticles conjugated with indocyanine green. *Atherosclerosis.* 275 1–10 (2018)
- ◆ Iikuni S, Ono M, Watanabe H, Shimizu Y, Sano K, Saji H. Cancer radiotheranostics targeting carbonic anhydrase-IX with ¹¹¹In- and ⁹⁰Y-labeled ureidosulfonamide scaffold for SPECT imaging and radionuclide-based therapy. *Theranostics.* 8 (11) 2992–3006 (2018)
- ◆ Temma T, Kondo N, Yoda K, Nishigori K, Onoe S, Shiomi M, Ono M, Saji H. Comparison of ¹²⁵I- and ¹¹¹In-labeled peptide probes for in vivo detection of oxidized low density lipoprotein in atherosclerotic plaques. *Ann. Nucl. Med.* 32 (6) 410–416
- ◆ Kaide S, Ono M, Watanabe H, Kitada A, Yoshimura M, Shimizu Y, Ihara M, Saji H. Structure-Activity Relationships of Radioiodinated Benzoimidazopyridine Derivatives for Detection of Tau Pathology. *ACS Med. Chem. Lett.* 9 (5) 478–483 (2018)
- ◆ Matsuoka D, Watanabe H, Shimizu Y, Kimura H, Yagi Y, Kawai R, Ono M, Saji H. Structure-activity relationships of succinimidyl-Cys-C(O)-Glu derivatives with different near-infrared fluorophores as optical imaging probes for prostate-specific membrane antigen. *Bioorg. Med. Chem.* 26 (9) 2291–2301 (2018)
- ◆ Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Okuyama C, Kishibe Y, Takahashi M, Okina T, Suzuki N, Hasegawa H, Nagahama Y, Ishizu K, Oishi N, Kimura H, Watanabe H, Ono M, Saji H, Yamauchi H. ¹⁸F-FPYBF-2, a new F-18 labelled amyloid imaging PET tracer – Biodistribution and radiation dosimetry assessment of first-in-man ¹⁸F-FPYBF-2 PET imaging – *Ann. Nucl. Med.* 32 (4) 256–263 (2018)
- ◆ Higashi T, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Okina T, Suzuki N, Hasegawa H, Nagahama Y, Ishizu K, Oishi N, Kimura H, Watanabe H, Ono M, Saji H, Yamauchi H. ¹⁸F-FPYBF-2, a new F-18 labelled amyloid imaging PET tracer – First experience in 61 volunteers and 55 patients with dementia – *Ann. Nucl. Med.* 32 (3) 206–216 (2018)
- ◆ Makino A, Miyazaki A, Tomoike A, Kimura H, Arimitsu K, Hirata M, Ohmomo Y, Nishii R, Okazawa H, Kiyono Y, Ono M, Saji H. PET probe detecting non-small cell lung cancer susceptible to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Bioorg. Med. Chem.* 26 (8) 1609–1613 (2018)
- ◆ Kawai R, Araki M, Yoshimura M, Kamiya N, Ono M, Saji H, Okuno Y. Core Binding Site of a Thioflavin-T-derived Imaging Probe on Amyloid β Fibrils Predicted by Computational Methods. *ACS Chem. Neurosci.* 9 (5) 957–966 (2018)
- ◆ Abe J, Isobe N, Mikata K, Nagahori H, Naito Y, Saji H, Ono M, Kawamura S. Flumioxazin metabolism in pregnant animals and cell-based protoporphyrinogen IX oxidase (PPO) inhibition assay of fetal metabolites in various animal species to elucidate the mechanism of the rat-specific developmental toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 339 34–41 (2018)
- ◆ Kimura H, Ogawa Y, Fujimoto H, Mukai E, Kawashima H, Arimitsu K, Toyoda K, Fujita N, Yagi Y, Hamamatsu K, Murakami T, Murakami A, Ono M, Nakamoto Y, Togashi K, Inagaki N, Saji H. Evaluation of ¹⁸F-Labeled Exendin (9–39) Derivatives Targeting Glucagon-like Peptide-1 Receptor for Pancreatic β -cell Imaging. *Bioorg. Med. Chem.* 26 (2) 463–469 (2018)

- ◆ Suzuki R, Fujita T, Mizuta K, Kumamoto E. Inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs of compound action potentials in frog sciatic nerve fibers. *Biomed Pharmacother.* 103: 326–335, 2018
 - ◆ Magori N, Fujita T, Mizuta K, Kumamoto E. Inhibition by general anesthetic propofol of compound action potentials in the frog sciatic nerve and its chemical structure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 392: 359–369, 2018
 - ◆ Ninomiya H, Ohgami N, Oshino R, Kato M, Ohgami K, Li X, Shen D, Iida M, Yajima I, Angelidis CE, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Kato M. Increased expression level of Hsp70 in the inner ears of mice by exposure to low frequency noise. *Hear Res.* 363: 49–54, 2018.
 - ◆ Xu Y, Halievski K, Katsuno M, Adachi H, Sobue G, Breedlove M, Jordan CL. Pre-clinical symptoms of SBMA may not be androgen-dependent: Implications from two SBMA mouse models. *Hum Mol Genet.* 27: 2425–2442, 2018.
 - ◆ Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, Ono S, Sato K, Shirakawa R, Adachi H, Aoki M, Sobue G, Shang H-Fand, Hadano S. Systemic overexpression of SQSTM1/p62 accelerates disease onset in a SOD1H46R-expressing ALS mouse model. *Mol Brain.* 11:30, 2018.
 - ◆ Hashimoto T, Sennari Y, Okada K, Adachi H. Cerebrotendinous Xanthomatosis with Nodular-hypertrophy of the Lumbosacral Roots. *Intern Med.* 57:1669–1670, 2018.
 - ◆ Mizuguchi T, Toyota T, Adachi H, Miyake N, Matsumoto N, Miyatake S. Detecting a long insertion variant in SAMD12 by SMRT sequencing: implications of long-read whole-genome sequencing for repeat expansion diseases. *J Hum Genet.* 64: 191–197, 2019.
 - ◆ Halievski K, Nath SR, Katsuno M, Adachi H, Sobue G, Breedlove M, Lieberman AP, Jordan CL. Disease affects Bdnf expression in synaptic and extrasynaptic regions of skeletal muscle of three SBMA mouse models. *Int J Mol Sci.* 20 (6), 2019.
 - ◆ Mitsuhashi S, Frith MC, Mizuguchi T, Miyatake S, Toyota T, Adachi H, Oma Y, Kino Y, Mitsuhashi H, Matsumoto N. Tandem-genotypes: Robust detection of tandem repeat expansions from long DNA reads. *Genome Biol.* 20:58, 2019.
 - ◆ Kondo N, Tohnai G, Sahashi K, Iida M, Kataoka M, Nakatsuji H, Tsutsumi Y, Hashizume A, Adachi H, Koike H, Shinjo K, Kondo Y, Sobue G, Katsuno M. DNA methylation inhibitor attenuates polyglutamine-induced neurodegeneration by regulating Hes5. *EMBO mol med*, in press.
- ## A02-1
- ◆ Ano Y, Yoshikawa M, Takaichi Y, Michikawa M, Uchida K, Nakayama H, Takashima A. Iso- α -Acids, Bitter Components in Beer, Suppress Inflammatory Responses and Attenuate Neural Hyperactivation in Hippocampus. *Front Pharmacol.* 2019 Feb 11;10:81.doi:10.3389/fphar.2019.00081.
 - ◆ Ano Y, Takaichi Y, Uchida K, Kondo K, Nakayama H, Takashima A. Iso- α -Acids, the Bitter Components of Beer, Suppress Microglial Inflammation in rTg4510 Tauopathy. *Molecules.* 2018 Nov 29; 23 (12). pii: E3133. doi: 10.3390/molecules23123133.
 - ◆ Silva JM, Rodrigues S, Sampaio-Marques B, Gomes P, Neves-Carvalho A, Dioli C, Soares-Cunha C, Mazuik BF, Takashima A, Ludovico P, Wolozin B, Sousa N, Sotiropoulos I. Dysregulation of autophagy and stress granule-related proteins in stress-driven Tau pathology. *Cell Death Differ.* 2018 Nov 15. doi:10.1038/s41418-018-0217-1.
 - ◆ Kubo A, Misonou H, Matsuyama M, Nomori A, Wada-Kakuda S, Takashima A, Kawata M, Murayama S, Ihara Y, Miyasaka T. Distribution of endogenous normal tau in the mouse brain. *J Comp Neurol.* 2019 Apr 1; 527 (5): 985–998. doi: 10.1002/cne.24577. Epub 2018 Dec 5.
 - ◆ Ano Y, Ayabe T, Kutsukake T, Ohya R, Takaichi Y, Uchida S, Yamada K, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Novel lactopeptides in fermented dairy products improve memory function and cognitive decline. *Neurobiol Aging.* 2018 Dec; 72: 23–31. doi: 10.1016
 - ◆ Takaichi Y, Ano Y, Chambers JK, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Deposition of Phosphorylated α -Synuclein in the rTg4510

- Mouse Model of Tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Oct 1; 77 (10): 920–928. doi: 10.1093/jnen/nly070.
- ◆ Maeda S, Sato Y, Takashima A. Frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome-17 mutations enhance tau oligomer formation. *Neurobiol Aging.* 2018 Sep; 69: 26–32. doi:10.1016/j.neurobiolaging. 2018.04.014. Epub 2018 May 7.
 - ◆ Kimura, T., Sharma, G., Ishiguro, K., Hisanaga, S. Phospho-tau bar code: analysis of phosphoisotypes of tau and its application to tauopathy. *Fron. Mol. Neurosci.*, 12, 44, 2018.
 - ◆ Tuerde, D., Kimura, T., Miyasaka, T., Furusawa, K., Shimosawa, A., Hasegawa, M., Ando, A., Hisanaga, S., Isoform-independent and phosphorylation of microtubule-associated protein tau in mouse brain during postnatal development. *J. Biol. Chem.* 293: 1781–1793. 2018
 - ◆ Tarutani, A., Murayama, S., Hisanaga, S., Hasegawa, M. Potent prion-like behaviors of pathogenic α -synuclein and evaluation of inactivation methods. *Neuropathol Commun.* 6: 29. 2018
 - ◆ hiku T, Hayashishita M, Saito T, Oka M, Shinno K, Ohtake Y, Shimizu S, Asada A, Hisanaga SI, Iijima KM, Ando K. S6K/p70S6K1 protects against tau-mediated neurodegeneration by decreasing the level of tau phosphorylated at Ser262 in a Drosophila model of tauopathy. *Neurobiol Aging.* 71: 255–264, 2018.
 - ◆ Takahashi, M., Kobayashi, Y., Ando, K., Saito, Y., Hisanaga, S. Cyclin-dependent kinase 5 promotes proteasomal degradation of the 5-HT1A receptor via phosphorylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 510: 370–375, 2019
 - ◆ Ikegawa M, Nirasawa T, Kakuda N, Miyasaka T, Kuzuhara Y, Murayama S, Ihara Y. Visualization of Amyloid beta Deposits in Human Brain with Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Imaging Mass Spectrometry. *JoVE*, in press.
 - ◆ Kubo A, Misonou H, Matsuyama M, Nomori A, Wada-Kakuda S, Takashima A, Kawata M, Murayama S, Ihara Y, Miyasaka T. Distribution of endogenous normal tau in the mouse brain. *J Comp. Neurol.* (2019) 527, 985
 - ◆ Kubo A, Ueda S, Yamane A, Wada-Kakuda S, Narita M, Matsuyama M, Nomori A, Takashima A, Kato T, Onodera O, Goto M, Ito M, Tomiyama T, Mori H, Murayama S, Ihara Y, Misonou H and Miyasaka T. Ectopic expression induces abnormal somatodendritic distribution of tau in the mouse brain. *Journal of Neuroscience* 24 June 2019, 2845–18.
 - ◆ Mita Y, Kataoka Y, Saito Y, Kashi T, Hayashi K, Iwasaki A, Imanishi T, Miyasaka T, Noguchi N. Distribution of oxidized DJ-1 in Parkinson's disease-related sites in the brain and in the peripheral tissues: effects of aging and a neurotoxin. *Scientific Report* (2018) 8, 12056
 - ◆ Miyasaka T, Shinzaki Y, Yoshimura S, Yoshina S, Kage-Nakadai E, Mitani S, and Ihara Y. Imbalanced expression of tau and tubulin induces neuronal dysfunction in *C. elegans* models of tauopathy. *Frontiers in Neuroscience* (2018) 12, 41
 - ◆ Sobue, G., Ishigaki, S., and Watanabe, H. (2018). Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration: Insights From Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus. *Front Neurosci.* 12, 473.
 - ◆ Ishigaki, S.*, and Sobue, G. (2018). Importance of Functional Loss of FUS in FTL/ALS. *Front Mol Biosci.* 5, 44. (*corresponding author)
 - ◆ Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura A, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, Naganawa S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G. (2018) Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study.
 - ◆ Endo, K., Ishigaki, S.*, Masamizu Y., Fujioka, Y., Watakabe A., Yamamori T., Hatanaka N., Nambu A., Okado, H., Katsuno, M., Watanabe H., Matsuzaki M., and Sobue, G. (2018). Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neurosci Res.* 130, 56–64. (*corresponding author)

A02-2

- ◆ Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Hosokawa M, Shimozawa A, Hirai S, Okado, H., Hasegawa, M. *Hum Mol Genet.* 27 (15), 2658–2670, 2018.
- ◆ Terada T, Suzuki G, Nonaka T, Kametani F, Tamaoka A, and Hasegawa M. *J Biol Chem.* 293: 13910–13920, 2018.
- ◆ Franco R, Andrés DA, Canela EI, Lillo J, Tarutani A, Hasegawa M, Del Rio JA, Kreutz MR, Saura C, Navarro D. *Front Mol Neurosci.* 2018 Aug 28;11: 273.
- ◆ Watanabe R, Kawakami I, Onaya M, Higashi S, Arai N, Akiyama H, Hasegawa M, Arai T. *Neuropathology.* 38 (3): 281–287, 2018.
- ◆ Uchino A, Ogino M, Takahashi-Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S, Ichinoe M, Hasegawa M, Nishiyama K, Murayama S. *Neuropathology.* 38 (2): 171–178, 2018.
- ◆ Tuerde D, Kimura T, Miyasaka T, Furusawa K, Shimozawa A, Hasegawa M, Ando K, Hisanaga SI. *J Biol Chem.* 293 (5): 1781–1793, 2018.
- ◆ Kaji S, Maki T, Kinoshita H, Uemura N, Ayaki T, Kawamoto Y, Furuta T, Urushitani M, Hasegawa M, Kinoshita Y, Ono Y, Mao X, Quach TH, Iwai K, Dawson VL, Dawson TM, Takahashi R. *Stem Cell Rep.* 10 (2): 356–365, 2018.
- ◆ Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. *Sci Rep.* 8 (1): 819, 2018.
- ◆ Tarutani, A, Arai T, Murayama, S., Hisanaga, S.I., Hasegawa, M. *Acta Neuropathol Commun.* 6: 29, 2018.
- ◆ Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraiishi T, Murayama S. *Brain Pathol* 28: 287–291, 2018.
- ◆ Hosokawa M, Tanaka Y, Arai T, Kondo H, Akiyama H, Hasegawa M. *Exp Anim.* 67: 63–70, 2018.
- ◆ Urrea L, Segura-Feliu M, Masuda-Suzukake M, Hervera A, Pedraz L, Aznar J, Vila M, Samitier J, Torrents E, Ferrer I, Gavín R, Hasegawa M, José Antonio del Río. *Mol Neurobiol.* 55: 1861, 2018.
- ◆ Kametani F and Hasegawa M. *Front Neurosci.* 12: 25, 2018.
- ◆ Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M. *Neuropathology.* 38 (1): 64–71, 2018.
- ◆ Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt–Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion.* 2018 Jan 2; 12 (1): 54–62. doi:10.1080/19336896.2017.1414130. Epub 2018 Jan 31
- ◆ Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 Jan 8; 6 (1): 5. doi:10.1186/s40478-017-0503-z.
- ◆ Munosue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett.* 2018 Mar 6; 668: 43–47. doi:10.1016/j.neulet.2018.01.014. Epub 2018 Jan 9.
- ◆ Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt–Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Feb 19; 496 (4): 1055–1061. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.119. Epub 2018 Jan 31.
- ◆ Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid. *Brain Behav.* 2018 Oct; 8 (10): e01117. doi: 10.1002/brb3.1117. Epub 2018 Sep 21.
- ◆ Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt–Jakob disease

- presenting with early disease pathology. *Neuropathology*. 2018 Dec; 38 (6): 638–645. doi: 10.1111/neup.12516. Epub 2018 Sep 14.
- ◆ Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrPres deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt–Jakob diseases (CJD). *Acta Neuropathol Commun*. 2018 Aug 10; 6 (1): 78. doi:10.1186/s40478-018-0582-5. No abstract available.
 - ◆ Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt–Jakob disease presenting with extensive amyloid- β deposition. *Neuropathology*. 2018 Oct; 38 (5): 549–556. doi: 10.1111/neup.12503. Epub 2018 Aug 6.
 - ◆ Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt–Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol*. 2018 Apr 25; 18 (1): 54. doi:10.1186/s12883-018-1055-y.
 - ◆ Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2018; 153: 207–218. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00012-X.
 - ◆ Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging–pathological correlations of [18F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 Jun 29; 6 (1): 53. doi:10.1186/s40478-018-0556-7.
 - ◆ Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion*. 2018; 12 (5–6): 315–319. doi: 10.1080/19336896.2018.1541689. Epub 2018 Nov 13.
 - ◆ Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol*. 2019 Mar; 29 (2): 155–163. doi: 10.1111/bpa.12638. Epub 2018 Oct 29.
 - ◆ Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion*. 2019 Jan; 13 (1): 13–20. doi:10.1080/19336896.2018.1545525. Epub 2018 Nov 14.
 - ◆ Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh–Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019 Feb; 1863 (2): 384–394. doi:10.1016/j.bbagen.2018.11.008. Epub 2018 Nov 14.
 - ◆ Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Angiostatin synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol*. 2019 Mar; 189 (3): 677–686. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.11.009. Epub 2018 Dec 13.
 - ◆ Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrP^{V180I} Mutation. *Mol Neurobiol*. 2019 Jan 5. doi:10.1007/s12035-018-1459-0. [Epub ahead of print] PMID:30612334.

A02-3

- ◆ Kanazawa M, Takahashi T, Ishikawa M, Onodera O, Shimohata T, Del Zoppo GJ. Angiogenesis in the ischemic core: A potential treatment target? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Mar 6:271678X19834158. doi: 10.1177/0271678X19834158.
- ◆ Mezaki N, Miura T, Ogaki K, Eriguchi M, Mizuno Y, Komatsu K, Yamazaki H, Suetsugu N,

- Kawajiri S, Yamasaki R, Ishiguro T, Konno T, Nozaki H, Kasuga K, Okuma Y, Kira JI, Hara H, Onodera O, Ikeuchi T. Duplication and deletion upstream of LMNB1 in autosomal dominant adult-onset leukodystrophy. *Neurol Genet*. 2018 Dec 7; 4 (6): e292. doi: 10.1212/NXG.0000000000000292. eCollection 2018 Dec.
- ◆ Tanaka H, Kawakatsu S, Toyoshima Y, Miura T, Mezaki N, Mano A, Sanpei K, Kobayashi R, Hayashi H, Otani K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Globular glial tauopathy Type II: Clinicopathological study of two autopsy cases. *Neuropathology*. 2019 Jan 15. doi: 10.1111/neup.12532.
 - ◆ Saito R, Nozaki H, Kato T, Toyoshima Y, Tanaka H, Tsubata Y, Morioka T, Horikawa Y, Oyanagi K, Morita T, Onodera O, Kakita A. Retinal Vasculopathy With Cerebral Leukodystrophy: Clinicopathologic Features of an Autopsied Patient With a Heterozygous TREX 1 Mutation. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2019 Feb 1; 78 (2): 181–186. doi: 10.1093/jnen/nly115
 - ◆ Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, Narita A, Miwata S, Sekiya Y, Kawashima N, Suzuki K, Narita K, Doisaki S, Muramatsu H, Sakaguchi H, Matsumoto K, Koike Y, Onodera O, Kaga M, Shimozawa N, Yoshida N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Nov 20; 18: 1–6. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.11.001. eCollection 2019 Mar.
 - ◆ Ito J, Shimada T, Tada M, Shimizu H, Wakabayashi M, Yokoseki A, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Clinicopathologic Features of Two Patients With Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Who Maintained Communication Ability for Over 30 Years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018 Nov 1; 77 (11): 981–986. doi: 10.1093/jnen/nly082.
 - ◆ Miura T, Mezaki N, Konno T, Iwasaki A, Hara N, Miura M, Funayama M, Unai Y, Tashiro Y, Okita K, Kihara T, Ito N, Kanatsuka Y, Jones DT, Hara N, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Nozaki H, Dickson DW, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. 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*. 2018 Oct; 265 (10): 2415–2424. doi: 10.1007/s00415-018-9017-2. Epub 2018 Aug 22.
 - ◆ Sakuma M, Kitamura K, Endo N, Ikeuchi T, Yokoseki A, Onodera O, Oinuma T, Momotsu T, Sato K, Nakamura K, Narita I. Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people. *J Bone Miner Metab*. 2019 Mar; 37 (2): 368–375. doi: 10.1007/s00774-018-0934-z. Epub 2018 Jun 14.
 - ◆ Yuki A, Shinkuma S, Hayashi R, Fujikawa H, Kato T, Homma E, Hamade Y, Onodera O, Matsuoka M, Shimizu H, Iwata H, Abe R. CADM1 is a diagnostic marker in early-stage mycosis fungoides: Multicenter study of 58 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec; 79 (6): 1039–1046. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.025.
 - ◆ Ito J, Nozaki H, Toyoshima Y, Abe T, Sato A, Hashidate H, Igarashi S, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Histopathologic features of an autopsied patient with cerebral small vessel disease and a heterozygous HTRA1 mutation. *Neuropathology*. 2018 May 25. doi: 10.1111/neup.12473.
 - ◆ Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2018 May 15; 388: 128–132. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.017.
 - ◆ Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Qu W, Ichikawa K, Yurino H, Higasa K, Shibata S, Mitsue A, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Kanda J, Nakamoto FK, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kuroha Y, Hasegawa N, Kanesawa N, Kondo T, Hitomi T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Yasuda T, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida KI, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Yamasaki R, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J,

Morishita S, Tsuji S. Expansions of intronic TTCA and TTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2018 Apr; 50 (4): 581–590. doi: 10.1038/s41588-018-0067-2.

- ◆ Saito R, Tada M, Toyoshima Y, Nishizawa M, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Loss of Motor Neurons Innervating Cervical Muscles in Patients With Multiple System Atrophy and Dropped Head. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Apr 1; 77 (4): 317–324. doi: 10.1093/jnen/nly007.
- ◆ Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2018 Apr; 64: 158.e15–158.e19. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.005. Epub 2017 Dec 11.

A02 公募班員

- ◆ Chiku T., Hayashishita M., Saito T., Oka M., Shinno K., Ohtake Y., Shimizu S., Asada A., Hisanaga SI., Iijima KM, Ando, K*. S6K/p70S6K1 protects against tau-mediated neurodegeneration by decreasing the level of tau phosphorylated at Ser262 in a Drosophila model of tauopathy. *Neurobiol Aging*, 3 (71):255–264, 2018
- ◆ Takahashi M, Kobayashi Y, Ando K, Saito Y, Hisanaga SI. Cyclin-dependent kinase 5 promotes proteasomal degradation of the 5-HT1A receptor via phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Mar 12; 510 (3):370–375
- ◆ Saito, T., Oba, T., Shimizu, S., Asada, A., Iijima, K.M., and Ando, K*. Cdk5 increases MARK4 activity and augments pathological tau accumulation and toxicity through tau phosphorylation at Ser262. *Hum Mol Genet*, in revision
- ◆ Fukuoka M, Takahashi M, Fujita H, Chiyo T, Popiel HA, Watanabe S, Furuya H, Murata M, Wada K, Okada T, Nagai Y, Hohjoh H. Supplemental treatment for Huntington disease (HD) with miR-132 that is deficient in HD brain: Amelioration from translational dysregulation caused by dysfunction of fragile X mental retardation protein (FMRP) due to miR-132 deficiency. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 11: 79–90 (2018)
- ◆ Yamamoto I, Azuma Y, Kushimura Y, Yoshida H, Mizuta I, Mizuno T, Ueyama M, Nagai Y, Tokuda T, Yamaguchi M. NPM-hMLF1 fusion protein suppresses defects of a Drosophila FTL model expressing the human FUS gene. *Sci. Rep.* 8 (1): 11291 (2018)
- ◆ Azuma Y, Tokuda T, Kushimura Y, Yamamoto I, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M, Ueyama M, Nagai Y, Iwasaki Y, Yoshida M, Pan D, Yoshida H, Yamaguchi M. Hippo, Drosophila MST, is a novel modifier of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, Drosophila FUS. *Exp. Cell Res.* 371 (2): 311–321 (2018)
- ◆ Kakuda K, Ikenaka K, Araki K, So M, Aguirre C, Kajiyama Y, Konaka K, Noi K, Baba K, Tsuda H, Nagano S, Ohmichi T, Nagai Y, Tokuda T, El-Agnaf OMA, Ogi H, Goto Y, Mochizuki H. Ultrasonication-based amplification of α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid as an indicator of disease progression in Parkinson's disease. *Sci. Rep.* (in press)
- ◆ Tomioka I, Nagai Y, Seki K. Developing biomarkers for neurodegenerative diseases using genetically-modified common marmoset models. *Neural. Regen. Res.* 13 (7): 1189–1190 (2018)
- ◆ Minakawa E., Wada K., *Nagai Y. Sleep disturbance as a potential modifiable risk factor for Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (4): E803 (2019)
- ◆ Ueyama M., *Nagai Y. Repeat expansion disease models. *Adv Exp Med Biol.* "Drosophila Models for Human Diseases" (Yamaguchi M. Ed., Springer Publishers, Inc.) pp. 63–78 (2018)

- ◆ Matsumoto T, Matsukawa K, Watanabe N, Kishino Y, Hayato K, Ihara R, Wakabayashi T, Hashimoto T, Iwatsubo T: Self-assembly of FUS through its low-complexity domain contributes to neurodegeneration. *Hum Mol Genet*, 27 (8), 1353–1365, 2018
- ◆ Mann DMA, Davidson YS, Robinson AC, Allen N, Hashimoto T, Richardson A, Jones M, Snowden JS, Pendleton N, Potter MC, Laquerriere A, Prasher V, Iwatsubo T, Strydom A: Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer's disease associated with duplication and missense mutations in APP gene, Down Syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 136 (4), 569–587, 2018
- ◆ Bannai T, Mano T, Chen X, Ohtomo G, Ohtomo R, Tsuchida T, Koshi-Mano K, Hashimoto T, Okazawa H, Iwatsubo T, Tsuji S, Toda T, Iwata A: Chronic cerebral hypofusion shifts the equilibrium of amyloid beta oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight. *Sci Rep*, 9 (1), 2827, 2019
- ◆ Tanaka G, Yamanaka T, Furukawa Y, Kajimura N, Mitsuoka K, Nukina N. *Biochim Biophys Acta*. 2019, in press
- ◆ Tanaka G, Yamanaka T, Furukawa Y, Kajimura N, Mitsuoka K, Nukina N. *Biochem Biophys Res Commun* 2018 508 729–734
- ◆ Fujiwara N, Wagatsuma M, Oba N, Yoshihara D, Tokuda E, Sakiyama H, Eguchi H, Ichihashi M, Furukawa Y, Inoue T, Suzuki K. *PLOS ONE*. 2018 13 e0205090
- ◆ Furukawa Y, Lim C, Tosha T, Yoshida K, Hagai T, Akiyama S, Watanabe S, Nakagome K, Shiro Y. *PLOS ONE*. 2018 13 e0204355
- ◆ Okuzumi A, Kurosawa M, Hatano T, Takanashi M, Nojiri S, Fukuhara T, Yamanaka T, Miyazaki H, Yoshinaga S, Furukawa Y, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 6 96
- ◆ Tamaki Y, Shodai A, Morimura T, Hikiami R, Minamiyama S, Ayaki T, Tooyama I, Furukawa Y, Takahashi R, Urushitani M. *Sci Rep*. 2018 8 6030
- ◆ Tokuda E, Nomura T, Ohara S, Watanabe S, Yamanaka K, Morisaki Y, Misawa H, Furukawa Y. *Biochim Biophys Acta*. 2018 1864 2119–2130
- ◆ Ikuno M, Yamakado H, Akiyama H, Parajuli LK, Taguchi K, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Higaki K, Ohno K, Tanaka M, Koike M, Hirabayashi Y, Takahashi R. "GBA haploinsufficiency accelerates alpha synuclein pathology with altered lipid metabolism in a prodromal model of Parkinson's disease." *Hum Mol Genet*. 2019 Jan 28.
- ◆ Uemura N, Yagi H, Uemura MT, Hatanaka Y, Yamakado H, Takahashi R. "Inoculation of α -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve." *Mol Neurodegener*. 13:21, 2018
- ◆ Chida, J Sakaguchi S: Cellular prion protein-mediated protection against influenza A virus infection. *Future Virol*. 14 (1): 31–37, 2018.
- ◆ Sakaguchi S, Chida J: Roles of Prion Protein in Virus Infections. *DNA Cell Biol*. 37 (10): 808–811, 2018.
- ◆ Chida J, Hara H, Yano M, Uchiyama K, Das NR, Takahashi E, Miyata H, Tomioka Y, Ito T, Kido H, Sakaguchi S: Prion Protein Protects Mice from Lethal Infection with Influenza A Viruses. *PLOS Pathog*. 14 (5): e1007049, 2018.
- ◆ Linsenmeier L, Mohammadi B, Wetzel S, Puig B, Jackson WS, Hartmann A, Uchiyama K, Sakaguchi S, Endres K, Tatzelt J, Saftig P, Glatzel M, Hermann C: Altmeyden: Structural and mechanistic aspects influencing the ADAM10-mediated shedding of the prion protein. *Mol Neurodegener*. 13 (1): 18, 2018.
- ◆ In Vivo Microdialysis Method to Collect Large Extracellular Proteins from Brain Interstitial Fluid with High-molecular Weight Cut-off Probes. Yamada K. *J Vis Exp*. 2018 Sep 26; (139). doi: 10.3791/57869.
- ◆ Extracellular α -synuclein levels are regulated by neuronal activity. Yamada K, Iwatsubo T. *Mol Neurodegener*. 2018 Feb 22; 13 (1): 9. doi: 10.1186/s13024-018-0241-0.
- ◆ Matsui, H.*, Kenmochi, N., Kazuhiko, N. Age- and α -Synuclein-Dependent Degeneration of Dopamine and Noradrenaline Neurons in the Annual Killifish *Nothobranchius furzeri*. *Cell Reports*, 26: 1727–1733, 2019

- ◆ Genome-wide CRISPR screen identifies TMEM41B as a gene required for autophagosome formation. Morita K, Hama Y, Izume T, Tamura N, Ueno T, Yamashita Y, Sakamaki Y, Mimura K, Morishita H, Shihoya W, Nureki O, Mano H, Mizushima N. *The Journal of cell biology* (2018) 217 (11) 3817–3828
- ◆ Carballo-Carbajal I, Laguna A, Romero-Giménez J, Cuadros T, Bové J, Martínez-Vicente M, Parent A, Gonzalez-Sepulveda M, Peñuelas N, Torra A, Rodríguez-Galván B, Ballabio A, Hasegawa T, Bortolozzi A, Gelpi E and Vila M. Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis. *Nat Commun*, in press.
- ◆ Kubo KY, Suzuki A, Iinuma M, Sato Y, Nagashio R, Ohta E, Azuma K. Vulnerability to stress in mouse offspring is ameliorated when pregnant dams are provided a chewing stick during prenatal stress. *Arch Oral Biol*. 97:150–155, 2019
- ◆ Yamagata A*, Miyazaki Y*, Yokoi N, Shigematsu H, Sato Y, Goto-Ito S, Maeda A, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Shirouzu M, Fukata Y, Fukata M**, Fukai S**. (*, equally contributed; **, corresponding authors) (2018) Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGII-ADAM22. *Nat Commun*. 9: 1546. doi: 10.1038/s41467-018-03947-w
- ◆ Yoshikura N, Kimura A, Fukata M, Fukata Y, Yokoi N, Harada N, Hayashi Y, Inuzuka T, Shimohata T. (2018) Long-term clinical follow-up of a patient with non-paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-mGluR1 autoantibodies. *J Neuroimmunol*. 319:63–67. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.001
- ◆ Kanadome T, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M. Systematic screening of depalmitoylating enzymes and evaluation of their activities by the acyl-PEGyl exchange gel-shift (APEGS) assay. *Methods Mol Biol* (in press)
- ◆ Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR.; *Cell Rep*. 2018, 24 (8): 2196–2210.e9.
- ◆ Funahashi J, Tanaka H, Hirano T. “Visualization of synchronous or asynchronous release of single synaptic vesicle in active-zone-like membrane formed on neuroligin-coated glass surface” *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol12, p1–10 (Article 140), 2018
- ◆ Fujii S, Tanaka H, Hirano T “Suppression of AMPA receptor exocytosis contributes to hippocampal LTD” *Journal of Neuroscience*, vol38, p5523–5537, 2018
- ◆ Kuchitsu Y, Homma Y, Fujita N and Fukuda M (2018) Rab7 knockout unveils regulated autolysosome maturation induced by glutamine starvation. *J Cell Sci*. 131, jcs215442
- ◆ Ogawa M, Matsuda R, Takada N, Tomokiyo M, Yamamoto S, Shizukusihi S, Yamaji T, Yoshikawa Y, Yoshida M, Tanida I, Koike M, Murai M, Morita H, Takeyama H, Ryo A, Guan J-L, Yamamoto M, Inoue JI, Yanagawa T, Fukuda M, Kawabe H and Ohnishi M. (2018) Molecular mechanisms of Streptococcus pneumoniae-targeted autophagy via pneumolysin, Golgi-resident Rab41, and Nedd4-1 mediated K63-linked ubiquitination. *Cell Microbiol*. 20, e12846
- ◆ Kanemitsu-Fujita A, Morishita S, Kjaer S, Fukuda M, Schiavo G and Nakamura T (2018) Comparable affinity of RabGDI α for GTP- and GDP-bound forms of Rab7 supports a four-state transition model for Rab7 subcellular localization. *bioRxiv*. 287516
- ◆ Eguchi T, Kuwahara T, Sakurai M, Komori T, Fujimoto T, Ito G, Yoshimura S-I, Harada A, Fukuda M, Koike M and Iwatsubo T (2018) LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 115, E9115–E9124
- ◆ Zhu S, Bhat S, Syan S, Kuchitsu Y, Fukuda M and Zurzolo C (2018) Rab11a-Rab8a cascade regulate the formation of tunneling nanotubes through vesicle recycling. *J Cell Sci*. 131, jcs215889
- ◆ Hatta T, Iemura SI, Ohishi T, Nakayama H, Seimiya H, Yasuda T, Iizuka K, Fukuda M, Takeda J, Natsume T and Horikawa Y (2018) Calpain-10 regulates actin dynamics by proteolysis of microtubule-associated protein 1B. *Sci Rep*. 8, 16756

- ◆ Klein O, Roded A, Hirschberg K, Fukuda M, Galli SJ and Sagi-Eisenberg R (2018) Imaging FITC-dextran as a reporter for regulated exocytosis. *J Vis Exp*. 136, e57936
 - ◆ Ohbayashi N and Fukuda M (2018) SNARE dynamics during melanosome maturation. *Biochem Soc Trans*. 46, 911–917
 - ◆ Kuchitsu Y and Fukuda M (2018) Revisiting Rab7 functions in mammalian autophagy: Rab7 knockout studies. *Cells*. 7, 215
 - ◆ Morishita S, Wada N, Fukuda M and Nakamura T (2019) Rab5 activation on macropinosomes requires ALS2, and subsequent Rab5 inactivation through ALS2 detachment requires active Rab7. *FEBS Lett*. 593, 230–241
 - ◆ Etoh K and Fukuda M (2019) Rab10 regulates tubular endosome formation through KIF13A and KIF13B motors. *J Cell Sci*. 132, jcs226977
 - ◆ Takahashi T, Minami S, Tsuchiya Y, Tajima K, Sakai N, Suga K, Hisanaga S-I, Ohbayashi N, Fukuda M and Kawahara H (2019) Cytoplasmic control of Rab family small GTPases through BAG6. *EMBO Rep*, in press
 - ◆ New Insights into the Gating Mechanism of the IP3 Receptor Hamada K, Mikoshiba K. *Messenger*. 6 1–8, 2018.6
 - ◆ Ca²⁺ signaling and spinocerebellar ataxia. Hisatsune C, Hamada K, Mikoshiba K. *Biochim Biophys Acta*, 2018.5
 - ◆ Bannai H “Molecular membrane dynamics: Insights into synaptic function and neuropathological disease” (Review Article) *Neurosci Res*. 129, 47–56 (2018)
 - ◆ Bannai H, Hirose M, Niwa F, Mikoshiba K. “Dissection of local Ca²⁺ signals in cultured cells by membrane-targeted Ca²⁺ indicators” *J. Vis. Exp.* (145), e59246, doi:10.3791/59246 (2019).
 - ◆ Muraoka N, Nara K, Tamura F, Kojima H, Yamakawa H, Sadahiro T, Miyamoto K, Isomi M, Haginiwa S, Tani H, Kurotsu S, Osakabe R, Torii S, Shimizu S, Okano H, Sugimoto Y, Fukuda K, Ieda M. Role of cyclooxygenase-2-mediated prostaglandin E2-prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming. *Nat Commun*. 2019 Feb 20; 10 (1): 674. doi: 10.1038/s41467-019-08626-y.
 - ◆ Komatsu M, Kaneko T, Okano H, Ichinohe N. Chronic Implantation of Whole-cortical Electrocorticographic Array in the Common Marmoset. *J Vis Exp*. 2019 Feb 1; (144). doi: 10.3791/58980.
 - ◆ Sadato N, Morita K, Kasai K, Fukushi T, Nakamura K, Nakazawa E, Okano H, Okabe S. Neuroethical Issues of the Brain/MINDS Project of Japan. *Neuron*. 2019 Feb 6; 101 (3): 385–389. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.006.
 - ◆ Yoshimatsu S, Okahara J, Sone T, Takeda Y, Nakamura M, Sasaki E, Kishi N, Shiozawa S, Okano H. Robust and efficient knock-in in embryonic stem cells and early-stage embryos of the common marmoset using the CRISPR-Cas9 system. *Sci Rep*. 2019 Feb 6; 9 (1): 1528. doi: 10.1038/s41598-018-37990-w.
 - ◆ Haga Y, Hata J, Uematsu A, Seki F, Komaki Y, Mizumura M, Nishio M, Kaneko T, Kishi N, Okano H, Furukawa A. MR Imaging Properties of ex vivo Common Marmoset Brain after Formaldehyde Fixation. *Magn Reson Med Sci*. 2019 Feb 7. doi: 10.2463/mrms.mp.2018-0086.
 - ◆ Nishihara K, Shiga T, Nakamura E, Akiyama T, Sasaki T, Suzuki S, Ko MSH, Tada N, Okano H, 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*. 2019 Jan 21. pii: S2213-6711 (19) 30001-3. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.12.018.
 - ◆ Iwasawa C, Kuzumaki N, Suda Y, Kagawa R, Oka Y, Hattori N, Okano H, Narita M. Reduced expression of somatostatin in GABAergic interneurons derived from induced pluripotent stem cells of patients with parkin mutations. *Mol Brain*. 2019 Jan 18; 12 (1): 5. doi: 10.1186/s13041-019-0426-7.
- ## A03-1
- ◆ Miller CT, Hale ME, Okano H, Okabe S, Mitra P. Comparative Principles for Next-Generation Neuroscience. *Front Behav Neurosci*. 2019 Feb 5; 13: 12. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00012. eCollection 2019.

- ◆ Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPSC cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome. *Regen Ther*. 2018 Dec 17;10:54–63. doi: 10.1016/j.reth.2018.11.001.
- ◆ Ito S, Nagoshi N, Tsuji O, Shibata S, Shinozaki M, Kawabata S, Kojima K, Yasutake K, Hirokawa T, Matsumoto M, Takei K, Nakamura M, Okano H. LOTUS Inhibits Neuronal Apoptosis and Promotes Tract Regeneration in Contusive Spinal Cord Injury Model Mice. *eNeuro*. 2018 Dec 14; 5 (5). pii: ENEURO.0303–18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0303–18.2018. eCollection 2018 Sep–Oct.
- ◆ Okubo T, Nagoshi N, Kohyama J, Tsuji O, Shinozaki M, Shibata S, Kase Y, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Treatment with a Gamma-Secretase Inhibitor Promotes Functional Recovery in Human iPSC-Derived Transplants for Chronic Spinal Cord Injury. *Stem Cell Reports*. 2018 Nov 14. pii: S2213–6711 (18) 30445–4. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.10.022. [Epub ahead of print]
- ◆ Tsuji O, Sugai K, Yamaguchi R, Tashiro S, Nagoshi N, Kohyama J, Iida T, Ohkubo T, Itakura G, Isoda M, Shinozaki M, Fujiyoshi K, Kanemura Y, Yamanaka S, Nakamura M, Okano H. Laying the groundwork for a first-in-human study of an iPSC-based intervention for spinal cord injury. *Stem Cells*. 2018 Oct 29. doi: 10.1002/stem.2926. [Epub ahead of print] Review.
- ◆ Sakai T, Hata J, Ohta H, Shintaku Y, Kimura N, Ogawa Y, Sogabe K, Mori S, Okano HJ, Hamada Y, Shibata S, Okano H, Oishi K. The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository for comparative neuroscience: an archive of digital records including records for endangered species. *Primates*. 2018 Oct 24. doi: 10.1007/s10329–018–0694–3.
- ◆ Hira K, Ueno Y, Tanaka R, Miyamoto N, Yamashiro K, Inaba T, Urabe T, Okano H, Hattori N. Astrocyte-Derived Exosomes Treated With a Semaphorin 3A Inhibitor Enhance Stroke Recovery via Prostaglandin D2 Synthase. *Stroke*. 2018 Oct; 49 (10): 2483–2494. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021272.
- ◆ Tabata Y, Imaizumi Y, Sugawara M, Andoh-Noda T, Banno S, Chai M, Sone T, Yamazaki K, Ito M, Tsukahara K, Saya H, Hattori N, Kohyama J, Okano H. T-type Calcium Channels Determine the Vulnerability of Dopaminergic Neurons to Mitochondrial Stress in Familial Parkinson Disease. *Stem Cell Reports*. 2018 Oct 3. pii: S2213–6711 (18) 30391–6. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.006.
- ◆ Kuwako KI, Okano H. Versatile Roles of LKB1 Kinase Signaling in Neural Development and Homeostasis. *Front Mol Neurosci*. 2018 Oct 2; 11: 354. doi: 10.3389/fnmol.2018.00354. eCollection 2018.
- ◆ Majka P, Rosa MGP, Bai S, Chan JM, Huo BX, Jermakow N, Lin MK, Takahashi YS, Wolkowicz IH, Worthy KH, Rajan R, Reser DH, Wójcik DK, Okano H, Mitra PP. Unidirectional monosynaptic connections from auditory areas to the primary visual cortex in the marmoset monkey. *Brain Struct Funct*. 2018 Oct 4. doi: 10.1007/s00429–018–1764–4. [Epub ahead of print]
- ◆ Hata J, Mizuno S, Haga Y, Shimoda M, Kanai Y, Chiba K, Okano H, Nakamura M, Horiuchi K. Semiquantitative Evaluation of Muscle Repair by Diffusion Tensor Imaging in Mice. *JBMR Plus*. 2018 Mar 5; 2 (4): 227–234. doi: 10.1002/jbm4.10040. eCollection 2018 Jul.
- ◆ Matsubayashi K, Nagoshi N, Komaki Y, Kojima K, Shinozaki M, Tsuji O, Iwanami A, Ishihara R, Takata N, Matsumoto M, Mimura M, Okano H, Nakamura M. Assessing cortical plasticity after spinal cord injury by using resting-state functional magnetic resonance imaging in awake adult mice. *Sci Rep*. 2018 Sep 26; 8 (1): 14406. doi: 10.1038/s41598–018–32766–8.
- ◆ Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T, Ishikawa M, Yamamoto Y, Kanegae Y, Nakatake Y, Imaizumi K, Ishiura H, Tsuji S, Okano H. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep*. 2018 Sep 21; 8 (1): 14215. doi: 10.1038/s41598–018–32573–1.
- ◆ Tsujimura T, Takase O, Yoshikawa M, Sano E, Hayashi M, Takato T, Toyoda A, Okano H, Hishikawa K. Control of directionality of chromatin folding for the inter- and intra-domain

- contacts at the Tfap2c–Bmp7 locus. *Epigenetics Chromatin*. 2018 Sep 14; 11 (1): 51. doi: 10.1186/s13072-018-0221-1.
- ◆ Kuwako KI, Okano H. The LKB1–SIK Pathway Controls Dendrite Self–Avoidance in Purkinje Cells. *Cell Rep*. 2018 Sep 11;24 (11): 2808–2818.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.029.
 - ◆ Watarai A, Arai N, Miyawaki S, Okano H, Miura K, Mogi K, Kikusui T. Responses to pup vocalizations in subordinate naked mole–rats are induced by estradiol ingested through coprophagy of queen’s feces. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Aug 27. pii: 201720530. doi: 10.1073/pnas.1720530115.
 - ◆ Kondo T, Saito R, Otaka M, Yoshino–Saito K, Yamanaka A, Yamamori T, Watakabe A, Mizukami H, Schnitzer MJ, Tanaka KF, Ushiba J, Okano H. Calcium Transient Dynamics of Neural Ensembles in the Primary Motor Cortex of Naturally Behaving Monkeys. *Cell Rep*. 2018 Aug 21; 24 (8): 2191–2195.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.057.
 - ◆ Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC–derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med*. 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41591-018-0140-5.
 - ◆ Hosonaga M, Arima Y, Sampetrean O, Komura D, Koya I, Sasaki T, Sato E, Okano H, Kudoh J, Ishikawa S, Saya H, Ishikawa T. HER2 Heterogeneity Is Associated with Poor Survival in HER2–Positive Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 24; 19 (8). pii: E2158. doi: 10.3390/ijms19082158.
 - ◆ Arioka Y, Shishido E, Kubo H, Kushima I, Yoshimi A, Kimura H, Ishizuka K, Aleksic B, Maeda T, Ishikawa M, Kuzumaki N, Okano H, Mori D, Ozaki N. Single–cell trajectory analysis of human homogenous neurons carrying a rare RELN variant. *Transl Psychiatry*. 2018 Jul 19; 8 (1): 129. doi: 10.1038/s41398-018-0177-8.
 - ◆ Tanaka Y, Higurashi N, Shirasu N, Yasunaga S, Moreira KM, Okano H, Hirose S. Establishment of a human induced stem cell line (FUi002–A) from Dravet syndrome patient carrying heterozygous R1525X mutation in SCN1A gene. *Stem Cell Res*. 2018 Jun 19; 31: 11–15. doi: 10.1016/j.scr.2018.06.008.
 - ◆ Kimura H, Ouchi T, Shibata S, Amemiya T, Nagoshi N, Nakagawa T, Matsumoto M, Okano H, Nakamura M, Sato K. Stem cells purified from human induced pluripotent stem cell–derived neural crest–like cells promote peripheral nerve regeneration. *Sci Rep*. 2018 Jul 3; 8 (1): 10071. doi: 10.1038/s41598-018-27952-7.
 - ◆ Saito S, Ozawa H, Fujioka M, Hikishima K, Hata J, Kurihara S, Okano HJ, Ogawa K. Visualization of nerve fibers around the carotid bifurcation with use of a 9.4 Tesla microscopic magnetic resonance diffusion tensor imaging with tractography. *Head Neck*. 2018 Jun 26. doi: 10.1002/hed.25318.
 - ◆ Takata N, Sugiura Y, Yoshida K, Koizumi M, Hiroshi N, Honda K, Yano R, Komaki Y, Matsui K, Suematsu M, Mimura M, Okano H, Tanaka KF. Optogenetic astrocyte activation evokes BOLD fMRI response with oxygen consumption without neuronal activity modulation. *Glia*. 2018 May 30. doi: 10.1002/glia.23454.
 - ◆ O’Day E, Hosta–Rigau L, Oyarzún DA, Okano H, de Lorenzo V, von Kameke C, Alsafar H, Cao C, Chen GQ, Ji W, Roberts RJ, Ronaghi M, Yeung K, Zhang F, Lee SY. Are we there yet? How and when specific biotechnologies will improve human health. *Biotechnol J*. 2018 May 24: e1800195. doi: 10.1002/biot.201800195.
 - ◆ Tashiro S, Nishimura S, Shinozaki M, Takano M, Konomi T, Tsuji O, Nagoshi N, Toyama Y, Liu M, Okano H, Nakamura M. The Amelioration of Pain–related Behavior in Mice with Chronic Spinal Cord Injury Treated with Neural Stem/ Progenitor Cell Transplantation Combined with Treadmill Training. *J Neurotrauma*. 2018 May 23. doi: 10.1089/neu.2017.5537.
 - ◆ Imaizumi K, Fujimori K, Ishii S, Otomo A, Hosoi Y, Miyajima H, Warita H, Aoki M, Hadano S, Akamatsu W, Okano H. Rostrocaudal Areal Patterning of Human PSC–Derived Cortical Neurons by FGF8 Signaling. *eNeuro*. 2018 Apr 26;5 (2). pii: ENEURO.0368–17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0368–17.2018. eCollection 2018 Mar–Apr.

A03-2

- ◆ Sahara N*, Maeda J, Ishikawa I, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M Microglial activation during pathogenesis of tauopathy in rTg4510 mice: implications for the early diagnosis of tauopathy. *J. Alzheimer's Disease*. 2018, 64, S353–S359, DOI: 10.3233/JAD-179933
- ◆ Matsumoto G*, Matsumoto K, Kimura T, Suhara T, Higuchi M, Sahara N*, Mori N Tau fibril formation in cultured cells compatible with a mouse model of tauopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 19, 1497, DOI:10.3390/ijms19051497
- ◆ Shinotoh H*, Shimada H, Kokubo Y*, Tagai K, Niwa F, Kitamura S, Endo H, Ono M, Kimura Y, Hirano S, Mimura M, Ichise M, Sahara N, Zhang M-R, Suhara T, Higuchi M Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula. *Neurology*. 2019 Jan 8;92 (2): e136-e147
- ◆ Ikeda A, Shimada H, Nishioka K, Takanashi M, Hayashida A, Li Y, Yoshino H, Funayama M, Ueno Y, Hatano T, Sahara N, Suhara T, Higuchi M, Hattori N. Clinical heterogeneity of FTDP-17 caused by MAPT N279K mutation in relation to tau PET features. *Movement Disorders*. 2019 Feb 17 [Epub ahead of print] doi: 10.1002/mds.27623.
- ◆ Endo H, Shimada H, Sahara N, Ono M, Koga S, Kitamura S, Niwa F, Hirano S, Kimura Y, Ichise M, Shinotoh H, Zhang MR, Kuwabara S, Dickson DW, Toda T, Suhara T, Higuchi M. In-vivo binding of a tau imaging probe, [11C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*. 2019 Mar 20. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/mds.27643.
- ◆ Mito, A., Nakano, Y., Saitoh, T., Gouraud, S.S.S., Yamaguchi, Y., Sato, T., Sasaki, N., Kojima-Aikawa, K., Lectin ZG16p inhibits proliferation of human colorectal cancer cells via its carbohydrate-binding sites, *Glycobiology*, 28, 21–31 (2018)
- ◆ Nakajima, K., Kizuka, Y., Yamaguchi, Y., Hirabayashi, Y., Takahashi, K., Yuzawa, Y. and Taniguchi, N., Identification and characterization of UDP-mannose in human cell lines and mouse organs: differential distribution across brain regions and organs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 495, 401–407 (2018)
- ◆ Fujita-Yamaguchi, Y., Bagramyan, K., Yamaguchi, Y., Ikeda, A., Dohmae, N., Hong, T.B., and Kalkum, M., Mass spectrometric revival of an L-rhamnose- and D-galactose-specific lectin from a lost strain of *Streptomyces*, *J. Biol. Chem.* 293, 368–378 (2018)
- ◆ Hanashima S, Suga A, and Yamaguchi Y. Bisecting GlcNAc restricts conformations of branches in model N-glycans with GlcNAc termini. *Carbohydr. Res*. 456, 53–60 (2018)
- ◆ Re, S., Watabe, S., Nishima, W., Muneyuki, E., Yamaguchi, Y., MacKerell Jr. A.D. and Sugita, Y., Characterization of conformational ensembles of protonated N-glycans in the gas-phase, *Sci. Rep.*, 8, 1644 (2018)
- ◆ Hirata, T., Mishra, S., Nakamura, S., Saito, K., Motooka D., Takada, Y., Kanzawa, N., Murakami, Y., Maeda, Y., Fujita M., Yamaguchi, Y., and Kinoshita, T., Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain, *Nature Commun.*, 9, 405 (2018)
- ◆ Sengoku, T., Suzuki, T., Dohmae, N., Watanabe, C., Honma, T., Hikida, Y., Yamaguchi, Y., Takahashi, H., Yokoyama, S., Yanagisawa, T., Structural basis of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase EarP, *Nature Chem. Biol.* 14, 368–374 (2018)
- ◆ Ohhashi, Y., Yamaguchi, Y., Kurahashi, H., Kamatari, Y.O., Sugiyama, S., Uluca, B., Piechatek, T., Komi, Y., Shida, T., Müller, H., Hanashima, S., Heise, H., Kuwata, K., Tanaka, M., Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 115, 2389–2394 (2018)
- ◆ Murakami, Y., Takahashi, K., Hoshi, K., Ito, H., Kanno, M., Saito, K., Nollet, K., Yamaguchi, Y., Miyajima, M., Arai, H., Hashimoto, Y., Mima, T., Spontaneous intracranial hypotension is diagnosed by a combination of lipocalin-type prostanoid synthase and brain-type transferrin in cerebrospinal fluid, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 1862, 1835–1842 (2018)
- ◆ Oyama, M., Kariya, Y., Kariya, Y., Matsumoto, K., Kanno, M., Yamaguchi, Y., Hashimoto, Y., Biological role of site-specific O-glycosylation in cell adhesion activity and phosphorylation of osteopontin, *Biochem J*. 475, 1583–1595 (2018)

- ◆ Ota, F., Hirayama, T., Kizuka, Y., Yamaguchi, Y., Fujinawa, R., Nagata, M., Ismanto, H.S., Lepenies, B., Aretz, J., Rademacher, C., Seeberger, P.H., Angata, T., Kitazume, S., Yoshida, K., Betsuyaku, T., Kida, K., Yamasaki, S., Taniguchi, N., High affinity sugar ligands of C-type lectin receptor langerin, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 1862, 1592–1601 (2018)
- ◆ Uzawa, J., Shimabukuro, J., Suzuki, T., Imamura, A., Ishida, H., Ando, H., Yamaguchi, Y., J (77Se,1H) and J (77Se,13C) couplings of seleno-carbohydrates obtained by 77Se satellite 1D 13C spectroscopy and 77Se selective HR-HMBC spectroscopy, *Magn. Reson. Chem.* 56, 836–846 (2018)
- ◆ Murakami, Y., Matsumoto, Y., Hoshi, K., Ito, H., Fuwa, T.J., Yamaguchi, Y., Nakajima, M., Miyajima, M., Arai, H., Nollet, K., Kato, N., Nishikata, R., Kuroda, N., Honda, T., Sakuma, J., Saito, K., Hashimoto, Y., Rapid increase of 'brain-type' transferrin in cerebrospinal fluid after shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prognosis marker for cognitive recovery, *J. Biochem.* 164, 205–213 (2018)
- ◆ Manabe, S., Yamaguchi, Y., Abe, J., Matsumoto, K., Ito, Y., Acceptor range of endo- β -N-acetylglucosaminidase mutant endo-CC N180H: from monosaccharide to antibody, *R. Soc. Open Sci.* 5, 171521 (2018)
- ◆ Dulal, H.P., Adachi, Y., Ohno, N., Yamaguchi, Y., β -Glucan-induced cooperative oligomerization of Dectin-1 C-type lectin-like domain, *Glycobiology.* 28, 612–623 (2018)
- ◆ Suga, A., Nagae, M., Yamaguchi, Y., Analysis of protein landscapes around N-glycosylation sites from the PDB repository for understanding the structural basis of N-glycoprotein processing and maturation, *Glycobiology.* 28, 774–785 (2018)
- ◆ Nagae, M., Kizuka, Y., Mihara, E., Kitago, Y., Hanashima, S., Ito, Y., Takagi, J., Taniguchi, N., Yamaguchi, Y., Structure and mechanism of cancer-associated N-acetylglucosaminyltransferase-V, *Nature Commun.* 9, 3380 (2018)
- ◆ Yoshida, F., Yoshinaka, H., Tanaka, H., Hanashima, S., Yamaguchi, Y., Ishihara, M., Saburomaru, M., Kato, Y., Saito, R., Ando, H., Kiso, M., Imamura, A., Ishida, H., Synthesis of core oligosaccharides of lipooligosaccharides from *Campylobacter jejuni*, a putative cause of Guillain-Barré syndrome, *Chem. Eur. J.* 25, 796–805 (2019)
- ◆ Kanie, Y., Yamaguchi, Y., Hayashi, A., Uzawa, J., Hatakeyama, M., Hidaka, Y., Toda, N., Nakamura, S., Kanie, O. Structural analysis of a novel lipooligosaccharide (LOS) from *Rhodobacter azotoformans*. *Carbohydr. Res.* 473, 104–114 (2019)
- ◆ Matsumoto, G., Matsumoto, K., Kimura, T., Suhara, T., Higuchi, M., Sahara, N., and Mori, N., (2018) Tau Fibril Formation in Cultured Cells Compatible with a Mouse Model of Tauopathy. *Int J Mol Sci.* 19, 1497
- ◆ Matsumoto, G., Inobe, T., Amano, T., Murai, K., Nukina, N., and Mori, N. (2018) N-Acetyldopamine induces aggregates formation without proteasome inhibition and enhances protein aggregation via p62/SQSTM1 expression. *Sci Rep.* 8, 9585.
- ◆ Kawamura, M., Sato, S., Matsumoto, G., Fukuda, T., Shiba-Fukushima, K., Noda, S., Takanashi, M., Mori, N., and Hattori, N. (2019) Loss of nuclear REST/NRSF in aged-dopaminergic neurons in Parkinson's disease patients, *Neurosci. Letters. Jan.* 23; 699: 59–63. doi: 10.1016/j.neulet.2019.01.042.
- ◆ Tashima H, Yoshida E, Iwao Y, Wakizaka H, Maeda T, Seki C, Kimura Y, Takado Y, Higuchi M, Suhara T, Yamashita T, Yamaya T. First prototyping of a dedicated PET system with the hemisphere detector arrangement. *Phys Med Biol.* 2019 Mar 8; 64 (6): 065004. doi: 10.1088/1361-6560/ab012c. PubMed PMID: 30673654.
- ◆ Ikeda A, Shimada H, Nishioka K, Takanashi M, Hayashida A, Li Y, Yoshino H, Funayama M, Ueno Y, Hatano T, Sahara N, Suhara T, Higuchi M, Hattori N. Clinical heterogeneity of frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17 caused by MAPT N279K mutation in relation to tau positron emission tomography features. *Mov Disord.* 2019 Feb 17. doi: 10.1002/mds.27623. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30773680.

- ◆ Shinotoh H, Shimada H, Kokubo Y, Tagai K, Niwa F, Kitamura S, Endo H, Ono M, Kimura Y, Hirano S, Mimuro M, Ichise M, Sahara N, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula. *Neurology*. 2019 Jan 8; 92 (2): e136–e147. doi: 10.1212/WNL.0000000000006736. Epub 2018 Dec 7. PubMed PMID: 30530797; PubMed Central PMCID: PMC6340344.
- ◆ Takenoshita N, Fukasawa R, Ogawa Y, Shimizu S, Umahara T, Ishii K, Shimada H, Higuchi M, Suhara T, Hanyu H. Amyloid and Tau Positron Emission Tomography in Suggested Diabetesrelated Dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2018; 15 (11): 1062–1069. doi: 10.2174/1567205015666180709113338. PubMed PMID: 29984653.
- ◆ Sahara N, Maeda J, Ishikawa A, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M. Microglial Activation During Pathogenesis of Tauopathy in rTg4510 Mice: Implications for the Early Diagnosis of Tauopathy. *J Alzheimers Dis*. 2018; 64 (s1): S353–S359. doi: 10.3233/JAD-179933. PubMed PMID: 29865054.
- ◆ Chiotis K, Stenkrona P, Almkvist O, Stepanov V, Ferreira D, Arakawa R, Takano A, Westman E, Varrone A, Okamura N, Shimada H, Higuchi M, Halldin C, Nordberg A. Dual tracer tau PET imaging reveals different molecular targets for 11C–THK5351 and 11C–PBB3 in the Alzheimer brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul; 45 (9): 1605–1617. doi: 10.1007/s00259-018-4012-5. Epub 2018 May 12. PubMed PMID: 29752516; PubMed Central PMCID: PMC6061462.
- ◆ Ito T, Kimura Y, Seki C, Ichise M, Yokokawa K, Kawamura K, Takahashi H, Higuchi M, Zhang MR, Suhara T, Yamada M. Histamine H3 receptor density is negatively correlated with neural activity related to working memory in humans. *EJNMMI Res*. 2018 Jun 14; 8 (1): 48. doi: 10.1186/s13550-018-0406-4. PubMed PMID: 29900481; PubMed Central PMCID: PMC5999593.
- ◆ Kitamura S, Shimada H, Niwa F, Endo H, Shinotoh H, Takahata K, Kubota M, Takado Y, Hirano S, Kimura Y, Zhang MR, Kuwabara S, Suhara T, Higuchi M. Tau-induced focal neurotoxicity and network disruption related to apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Nov; 89 (11): 1208–1214. doi: 10.1136/jnnp-2018-317970. Epub 2018 Jun 8. PubMed PMID: 29884723; PubMed Central PMCID: PMC6227800.
- ◆ Matsumoto G, Matsumoto K, Kimura T, Suhara T, Higuchi M, Sahara N, Mori N. Tau Fibril Formation in Cultured Cells Compatible with a Mouse Model of Tauopathy. *Int J Mol Sci*. 2018 May 17; 19 (5). pii: E1497. doi: 10.3390/ijms19051497. PubMed PMID: 29772786; PubMed Central PMCID: PMC5983680.
- ◆ Urushihata T, Takuwa H, Seki C, Tachibana Y, Takahashi M, Kershaw J, Takado Y, Aoki I, Higuchi M, Ito H, Obata T. Water Diffusion in the Brain of Chronic Hypoperfusion Model Mice: A Study Considering the Effect of Blood Flow. *Magn Reson Med Sci*. 2018 Oct 10; 17 (4): 318–324. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0149. Epub 2018 Feb 13. PubMed PMID: 29434092; PubMed Central PMCID: PMC6196298.
- ◆ Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Ota T, Sato K, Tanaka N, Zhang MR, Higuchi M, Fukushi K, Irie T, Kuwabara S, Suhara T. Voxel-Based Acetylcholinesterase PET Study in Early and Late Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62 (4): 1539–1548. doi: 10.3233/JAD-170749. PubMed PMID: 29562505.
- ◆ Saito S, Sawada K, Aoki I. Prenatal Irradiation-Induced Hippocampal Abnormalities in Rats Evaluated Using Manganese-Enhanced MRI. *Front Neural Circuits*. 2018 Dec 17; 12: 112. doi: 10.3389/fncir.2018.00112.
- ◆ Sato C, Sawada K, Wright D, Higashi T, Aoki I. Isotropic 25-Micron 3D Neuroimaging Using ex vivo Microstructural Manganese-Enhanced MRI (MEMRI). *Front Neural Circuits*. 2018 Dec 6; 12: 110. doi: 10.3389/fncir.2018.00110.
- ◆ Obata T, Kershaw J, Tachibana Y, Miyauchi T, Abe Y, Shibata S, Kawaguchi H, Ikoma Y, Takuwa H, Aoki I, Yasui M. Comparison of diffusion-weighted MRI and anti-Stokes Raman scattering (CARS) measurements of the inter-compartmental exchange-time of water in expression-controlled

aquaporin-4 cells. *Sci Rep*. 2018 Dec 18; 8 (1): 17954.

- ◆ Urushihata T, Takuwa H, Seki C, Tachibana Y, Takahashi M, Kershaw J, Takado Y, Aoki I, Higuchi M, Ito H, Obata T. Water Diffusion in the Brain of Chronic Hypoperfusion Model Mice: A Study Considering the Effect of Blood Flow. *Magn Reson Med Sci*. 2018 Oct 10; 17 (4): 318–324. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0149.

A03 公募班員

- ◆ Yamaoka N, Shimizu K, Imaizumi Y, Ito T, Okada Y, Honda H. Open-Chamber Co-Culture Microdevices for Single-Cell Analysis of Skeletal Muscle Myotubes and Motor Neurons with Neuromuscular Junctions. *BioChip Journal*, in press
- ◆ Imaizumi K, Fujimori K, Ishii S, Otomo A, Hosoi Y, Miyajima H, Warita H, Aoki M, Hadano S, Akamatsu W, Okano H. Rostrocaudal Areal Patterning of Human PSC-Derived Cortical Neurons by FGF8 Signaling. *eNeuro*. 2018 Apr 26; 5 (2).
- ◆ Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi K, Murayama S, Hwang SH, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K. Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jun 19;115 (25): E5815–E5823.
- ◆ Ueno SI, Saiki S, Fujimaki M, Takeshige-Amano H, Hatano T, Oyama G, Ishikawa KI, Yamaguchi A, Nojiri S, Akamatsu W, Hattori N. Zonisamide Administration Improves Fatty Acid β -Oxidation in Parkinson's Disease. *Cells*. 2018 Dec 29;8 (1).
- ◆ Nishihara K, Shiga T, Nakamura E, Akiyama T, Sasaki T, Suzuki S, Ko M, Tada N, Okano H, Akamatsu W. Induced pluripotent stem cells reprogrammed with three inhibitors show accelerated differentiation potentials and express 2-cell-stage markers. *Stem Cell Reports*. 2019 Feb 12;12 (2): 305–318.
- ◆ Kaneyoshi K, Uchiyama K, Onitsuka M, Yamano N, Koga Y, Omasa T. Analysis of intracellular IgG secretion in Chinese hamster ovary cells to improve IgG production. *J Biosci Bioeng*, 127

(1): 107–113. doi: 10.1016/j.jbiosc.2018.06.018. (2019)

- ◆ Kaneyoshi K, Kuroda K, Uchiyama K, Onitsuka M, Yamano-Adachi N, Koga Y, Omasa T. Secretion analysis of intracellular "difficult-to-express" immunoglobulin G (IgG) in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Cytotechnology*, 71 (1): 305–316. doi: 10.1007/s10616-018-0286-5. (2019)
- ◆ Kaneyoshi K, Yamano-Adachi N, Koga Y, Uchiyama K, Omasa T. Analysis of the immunoglobulin G (IgG) secretion efficiency in recombinant Chinese hamster ovary (CHO) cells by using Citrine-fusion IgG. *Cytotechnology*, 71 (1): 193–207. doi: 10.1007/s10616-018-0276-7. (2019)
- ◆ Chida J, Hara H, Yano M, Uchiyama K, Das NR, Takahashi E, Miyata H, Tomioka Y, Ito T, Kido H and Sakaguchi S, Prion Protein Protects Mice from Lethal Infection with Influenza A Viruses. *PLOS Pathogens*, 14 (5): e1007049. doi: 10.1371/journal.ppat.1007049. (2018)
- ◆ Linsenmeier L, Mohammadi B, Wetzel S, Puig B, Jackson WS, Hartmann A, Uchiyama K, Sakaguchi S, Endres K, Tatzelt J, Saftig P, Glatzel M and Altmeppen HC, Structural and mechanistic aspects influencing the ADAM10-mediated shedding of the prion protein. *Molecular Neurodegeneration*, 13 (1): 18. doi: 10.1186/s13024-018-0248-6. (2018)
- ◆ Uchiyama K and Sakaguchi S, A Molecular Mechanism for Abnormal Prion Protein Accumulation; Prions – Some Physiological and Pathophysiological Aspects, (Ivo Nikolaev Sirakov, Edt), Chapter 3, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.78951. (2018).
- ◆ Araki K, Sugawara K, Hayakawa EH, Ubukawa K, Kobayashi I, Wakui H, Takahashi N, Sawada K, Mochizuki H, Nunomura W. The localization of α -synuclein in the process of differentiation of human erythroid cells. *Int J Hematol*. 2018 Apr 24. doi: 10.1007/s12185-018-2457-8.
- ◆ Yamashita K, Kinoshita M, Miyamoto K, Namba A, Shimizu M, Koda T, Sugimoto T, Mori Y, Yoshioka Y, Nakatsuji Y, Kumanogoh A, Kusunoki S, Mochizuki H, Okuno T. Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA in neuromyelitis optica

- spectrum disorder. *J Neuroinflammation*. 2018 Apr 27;15 (1): 125. doi: 10.1186/s12974-018-1162-0.
- ◆ Shimamura M, Nakagami H, Shimizu H, Wakayama K, Kawano T, Ikeda Y, Hayashi H, Yoshida S, Mochizuki H, Morishita R. Therapeutic Effects of Systemic Administration of the Novel RANKL-Modified Peptide, MHP1, for Ischemic Stroke in Mice. *BioMed Research International*. Volume 2018, Article ID 4637084, doi: 10.1155/2018/4637084.
 - ◆ Uenaka T, Satake W, Cha PC, Hayakawa H, Baba K, Jiang S, Kobayashi K, Kanagawa M, Okada Y, Mochizuki H, Toda T. In silico drug screening by using genome-wide association study data repurposed dabrafenib, an anti-melanoma drug, for Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2018 Aug 22. doi: 10.1093/hmg/ddy279.
 - ◆ Shiotani H, Miyata M, Mizutani K, Wang S, Mizoguchi A, Mochizuki H, Mandai K, Takai Y. Interaction of nectin-2 α with the auxiliary protein of the voltage-gated A-type K⁺ channel Kv4.2 dipeptidyl aminopeptidase-like protein at the boundary between the adjacent somata of clustered cholinergic neurons in the medial habenula. *Mol Cell Neurosci*. 2018 Nov 5;94:32-40. doi: 10.1016/j.mcn.2018.11.001.
 - ◆ Shimamura M, Nakagami H, Shimizu H, Mukai H, Watanabe R, Okuzono T, Kawano T, Ikeda Y, Hayashi H, Yoshida S, Ju N, Mochizuki H, Morishita R. Development of a novel RANKL-based peptide, microglial healing peptide1-AcN (MHP1-AcN), for treatment of ischemic stroke. *Scientific reports*. 2018 Dec 11;8 (1): 17770. doi: 10.1038/s41598-018-35898-z.
 - ◆ Kawano T, Shimamura M, Nakagami H, Iso T, Koriyama H, Takeda S, Baba K, Sasaki T, Sakaguchi M, Morishita R, Mochizuki H. Therapeutic Vaccine Against S100A9 (S100 Calcium-Binding Protein A9) Inhibits Thrombosis Without Increasing the Risk of Bleeding in Ischemic Stroke in Mice. *Hypertension*. 2018 Dec;72 (6): 1355-1364. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11316.
 - ◆ Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Washida K, Saito S, Takahashi A, Hirata M, Matsuda K, Mochizuki H, Chong M, Paré G, O'Donnell M, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Dichgans M, DeBette S, Kubo M, Koizumi A, Ihara M. Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis. *Circulation*. 2019 Jan 8;139 (2): 295-298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038439.
 - ◆ Kanki H, Sasaki T, Matsumura S, Yokawa S, Yukami T, Shimamura M, Sakaguchi M, Furuno T, Suzuki T, Mochizuki H. β -arrestin-2 in PAR-1-biased signaling has a crucial role in endothelial function via PDGF- β in stroke. *Cell Death Dis*. 2019 Feb 4;10 (2): 100. doi: 10.1038/s41419-019-1375-x
 - ◆ Takasugi J, Miwa K, Watanabe Y, Okazaki S, Todo K, Sasaki T, Sakaguchi M, Mochizuki H. Cortical Cerebral Microinfarcts on 3T Magnetic Resonance Imaging in Patients With Carotid Artery Stenosis. *Stroke*. 12 Feb 2019
 - ◆ Nakamori M, Junn E, Mochizuki H, Mouradian MM. Nucleic Acid-Based Therapeutics for Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 2019 Feb 12. doi: 10.1007/s13311-019-00714-7

学会報告（国際会議分）

A01-1

- ◆ Ishigaki S, Uno H, Wang Z-H, Ukita Y, Bhardwaj R, Tue PT, Hashimoto S, Oka T, Kawahara K, Takamura Y, Urisu T, Sobue G. Development of a single cell analysis tool for neurological disorders on 2D planar-patch-clamp plate with positional information The 48th Society for Neuroscience annual meeting, Nano symposium, San Diego CA, 2018.11.7
- ◆ Fujioka Y, Ishigaki S, Riku Y, Ishibashi M, Yokoi S, K. Endo K, Iwade N, Kawai K, Watanabe H, Katsuno M, Yoshida M, Sobue G. Aberrant interaction between FUS and SFPQ in the nucleus of neurons in sporadic FTL/ALS and PSP brains. The 48th Society for Neuroscience annual meeting, Poster, San Diego CA, 2018.11.4
- ◆ Endo K, Ishigaki S, Hatanaka N, Hata J, Watanabe H, Katsuno M, Nambu A, Okano H, Sobue G. Silencing of FUS in the caudate nucleus of non-human primates induces disruption of its fiber bundles. The 48th Society for Neuroscience annual meeting, Poster, San Diego CA, 2018.11.4
- ◆ Tuerde D, Furusawa K, Takasugi T, Kimura T, Ishigaki S, Ando K, Sobue G, Hisanaga S-I. Tau phosphorylation at AT8 pathological site during brain development. The 48th Society for Neuroscience annual meeting, Poster, San Diego CA, 2018.11.4
- ◆ Ishigaki S, Uno H, Wang Z-H, Ukita Y, Bhardwaj R, Tue PT, Hashimoto S, Oka T, Kawahara K, Sobue G, Urisu T, Takamura Y. Development of a single cell analysis tool for neuroscience on 2D planar-patch-clamp plate with positional information The 12th International workshop on approaches to single cell analysis, Uppsala, Sweden, 2019.3.4-5
- ◆ Sobue G: JaCALS Registry Based Therapeutic Research in ALS. International Meeting of Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS), Seoul, July 20, 2018
- ◆ Watanabe H, Sobue G: Involvement of cerebello-cerebral functional networks and cognitive decline in multiple system atrophy. 75th fujihara Seminar, Tokyo, December 4, 2018

- ◆ Hirohisa Watanabe, Epifanio Bagarinao, Satoshi Maesawa, Daisuke Mori, Shinji Naganawa, Gen Sobue Brain network reorganization in aging and dementia. BrainConnects 2018, 2018, Singapore.
- ◆ Hirohisa Watanabe, Kazuya Kawabata, Kazuhiro Hara, Reiko Ohdake, Bagarinao Epifanio, Yasutaka Kato, Aya Ogura, Michihito Masuda, Takamasa Yokoi, Masahisa Katsuno, Gen Sobue. Role of cerebellar atrophy on cognitive-related functional connectivity in multiple system atrophy. The 6th International Multiple System Atrophy Congress, 2018
- ◆ Hirohisa Watanabe, Epifanio Bagarinao, Satoshi Maesawa, Daisuke Mori, Haruo Isoda, Shinji Naganawa, Gen Sobue. Alterations of brain connectivity in healthy aging and early dementia: Results from the Nagoya BMRC cohort study. 3rd Scientific Meeting of ISMRM Japanese Chapter.3

A01-2

- ◆ Harada R, HAI2019: Discovery of [18F] SMBT-1: a novel selective MAO-B PET tracer for imaging astrogliosis. 2019.1.17
- ◆ Harada R, WFNMB2018: Pathological correlates of [18F] THK-5351 in tauopathies. 2018.4.18
- ◆ Okamura N, Harada R, Ishiki A, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Potential application of 18F-THK5351 and its derivatives for PET imaging of astrogliosis in human brain. AAIC 2018, シカゴ, 2018.7.21
- ◆ Okamura N. Toward the development of novel imaging agents for protein misfolding diseases. 2018 International Conference on Neurodegenerative Disorders, CGMH, 台北, 2018.4.28
- ◆ Okamura N. PET imaging of neuropathology in Alzheimer's disease. 3th International Symposium on Molecular Imaging, ハバナ大学(キューバ), 2019.1.18
- ◆ Yanai K. European Histamine Research Society, 47th Annual Meeting, Dublin, Ireland, トリニティー大学ダブリン, 2018.5.31-6.2

A01 公募班員

- ◆ Ono M. Development of Radiopharmaceuticals for Alzheimer's Disease (Keynote Lecture) . The 10th China–Japan–Korea Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (Xiamen, China) November 2–4, 2018
- ◆ Oka, M., Suzuki, E., Hisanaga, SM., Iijima, KM, and Ando, K. Increasing glucose uptake in Drosophila brain neurons suppresses the reduction in ATP levels and rescues the decline in neuronal function during aging. 59th Annual Drosophila Research Conference (Philadelphia, PA, USA) , April 14, 2018
- ◆ Mizuta K. The 17th Annual MCCA meeting and poster session, San Diego, USA (USS Midway Museum) 2018.11.1–2
- ◆ Mizuta K. The 17th Annual MCCA meeting and poster session, San Diego, USA (San Diego Convention Center) 2018.11.3–7
- ◆ Takamura R. The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases (ADPD) , Congress Center Lisboa (Lisbon) , 2019.3.28
- ◆ Adachi H. Neuroscience 2017, San Diego convention center (San Diego) 2018.11.6
- ◆ Oka, M., Suzuki, E., Hisanaga, SM., Iijima, KM, and Ando, K. Increasing glucose uptake in Drosophila brain neurons suppresses the reduction in ATP levels and rescues the decline in neuronal function during aging. 59th Annual Drosophila Research Conference (Philadelphia, PA, USA) , April 14, 2018

A02-1

- ◆ Takashima A. EuroTau2018 (Lille, France) , 2018.4.25–29
- ◆ Takashima A. Neuroscience 2018 (San Diego, USA) , 2018.11.3–9
- ◆ Hisanaga S. 15th meeting of the Asian–Pacific Society for Neurochemistry (China, Macau) , 2018.8.27–29
- ◆ Hisanaga S. Neuroscience 2018 (San Diego) , 2018.11.3–7
- ◆ Fujiwara H, Neuroscience 2018, San Diego Convention Center (サンディエゴ/米国) , 2018.11.3–7

- ◆ Iwata M, Neuroscience 2018, San Diego Convention Center (サンディエゴ/米国) , 2018.11.3–7
- ◆ Miyasaka T, Neuroscience 2018, San Diego Convention Center (サンディエゴ/米国) , 2018.11.3–2018.11.7
- ◆ Ishigaki S, Uno H, Wang Z-H, Ukita Y, Bhardwaj R, Tue PT, Hashimoto S, Oka T, Kawahara K, Takamura Y, Urisu T, Sobue G. Development of a single cell analysis tool for neurological disorders on 2D planar–patch–clamp plate with positional information The 48th Society for Neuroscience annual meeting, Nano symposium, San Diego CA, 2018.11.7

A02-2

- ◆ Hasegawa M. Japan–UK Neuroscience Symposium, かずさアカデミアパーク (千葉) , 2019.2.10
- ◆ Hasegawa M. ICN2018 Symposium 12, 京王プラザホテル (東京) , 2018.9.24
- ◆ Hasegawa M. Basic Science Summer School MDS/Education/Conferences & Courses. 大阪大学 (大阪) . 2018.8.3
- ◆ Hasegawa M. WCP2018 KYOTO (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology) , 京都国際会議場 (京都) . 2018.7.5

A02-3

- ◆ Onodera O. Advances in Neurodegenerative Disease Research and Therapy. Keystone Resort, Keystone, Colorado, USA, 2018.6.17–21
- ◆ Onodera O. 2018 Autumn Symposium of The Korean Movement Disorder Society, Daegu Interburgo Hotel, Korea, 2018.10.26–27
- ◆ Onodera O. 75th Fujihara Seminar The Cerebellum as a CNS hub – from its evolution to therapeutic strategies – Tokyo, 2018.12.3
- ◆ Onodera O. International Stroke Conference 2019, Honolulu, 2019.2.6–8

A02 公募班員

- ◆ Oka, M., Suzuki, E., Hisanaga, SM., Iijima, KM, and Ando, K. "Increasing glucose uptake prevents age-dependent reductions in ATP levels in the cell body in brain neurons and suppresses declines in neuronal functions in *Drosophila*" Cell Symposia "Aging and Metabolism" (Sitges, Spain), Sep 25, 2018
- ◆ Shinno, K., Oka, M., Oka, S., Hisanaga, E., Suzuki, K. M., Iijima, K., Ando, K. 'Roles of CaMKII in neurodegeneration caused by depletion of presynaptic mitochondria' 59th Annual *Drosophila* Research Conference (Philadelphia, PA, USA) April 2018, Philadelphia
- ◆ Chiku T., Saito T., Oka M, Asada A, Iijima KM, Takashima A and Ando, K. Roles of cysteine residues in microtubule-associated protein tau in its proteostasis and toxicity in neurons. the 2018 ASCB|EMBO Meeting (San Diego, USA) December 10, 2018
- ◆ Saito T., Oba, T, Shimizu, S., Iijima KM and Ando K. 'Cdk5 regulates MARK4 activity and synergistically augments pathological tau phosphorylation' the 2018 ASCB|EMBO Meeting (San Diego, USA) December 10, 2018
- ◆ Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Charlet-Berguerand N, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Taylor JP, Pearson CE, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K. Role of RNA chaperone TDP-43 in the pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31). 9th International Conference on Unstable Microsatellites and Human Disease (April 21-26, 2018, Capri, Italy)
- ◆ Nagai Y. Therapeutic strategy for the polyglutamine diseases targeting the toxic protein conformational transition and aggregation. International Symposium for Molecular Neurodegenerative Disease Research 4 (ISMNDR 4) (Aug 22-24, 2018, Daejeon, South Korea)
- ◆ Nagai Y. Molecular-targeted therapy for polyglutamine diseases. The 75th Fujihara Seminar: Cereberum as CNS hub (Dec 1-4, 2018, Tokyo, Japan)
- ◆ Nagai Y. Molecular therapy for the polyglutamine diseases using the aggregate inhibitor peptide
- ◆ QBP1. 10th International Peptide Symposium (Dec 3-7, 2018, Kyoto, Japan)
- ◆ Nagai Y. Structural basis of polyglutamine protein aggregation. The 3rd Ulm Meeting; Biophysics of Amyloid Formation (Feb 19-21, 2019, Ulm, Germany)
- ◆ Nagai Y. Therapeutic strategy for the polyglutamine diseases targeting protein misfolding and aggregation. University of Göttingen, DZNE Seminar (Feb 22, 2019, Göttingen, Germany)
- ◆ Takeuchi T, Sakai S, Nagai Y. Inhibition of autophagy promotes secretion of autophagy-related proteins via extracellular vesicles. Keystone Symposia on Selective Autophagy (April 22-26, 2018 Kyoto, Japan)
- ◆ Ueyama M, Ishiguro T, Gendron TF, Konno T, Koyama A, Ishikawa K, Wada K, Onodera O, Petrucelli L, Nagai Y. Dissection of the pathogenic roles of expanded repeat RNA and dipeptide repeat proteins in C9-ALS/FTD model fly. 5th RNA Metabolism in Neurological Disease Conference (November 1-2, 2018, San Diego, CA, USA)
- ◆ Nagano S, Ueyama M, Nagai Y, Mochizuki H, Araki T. Identification of target mRNA transported to axons by TDP-43. The 143rd Annual Meeting of the American Neurological Association (Oct 21-2, 2018, Atlanta, GA, USA)
- ◆ Yabumoto T, Baba K, Hayakawa H, Yoshida F, Uehara T, Nakatani R, Ikenaka K, Tsuda H, Nagano S, Nagai Y, Hamanaka H, Hirata M, Mochizuki H. Establishment of slowly progressive Parkinson's disease marmoset model by α -synuclein fibril injection. The 143rd Annual Meeting of the American Neurological Association (Oct 21-2, 2018, Atlanta, GA, USA)
- ◆ Takeuchi T, Nakagawa S, Dohgu S, Wada K, Futaki S, Kataoka Y, Niwa M, Nagai Y. Peptide-based carriers for brain delivery that efficiently translocate through blood-brain barrier. 10th International Peptide Symposium (Dec 3-7, 2018, Kyoto, Japan)
- ◆ Hakozaiki-Kashiwagi M, Naka Y, Tajiri T, Fukayama M, Hashimoto T, Iwatsubo T: Characterization of the seed A β oligomers in the brains of APP transgenic mice. 19th International Congress of Neuropathology, 慶應ブ

ラザホテル(新宿), 2018.9.24

- ◆ Hashimoto T, Matsumoto T, Kishino Y, Matsukawa K, Watanabe N, Wakabayashi T, Iwatsubo T: FUS induces neurodegeneration through its low-complexity domain in the drosophila retina. Neuroscience 2018, San Diego, 2018.11.7
- ◆ Furukawa Y. Metal-deficiency in Cu/Zn-superoxide dismutase: a potential cause of motor neuron disease, ALS. 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference, National University of Singapore (Singapore), 2018.12.9-14
- ◆ Furukawa Y. Wild-type SOD1 is misfolded in cerebrospinal fluid of sporadic ALS. 22nd International Symposium on ALS/MND, SEC Centre (Glasgow), 2018年12月7-9日
- ◆ Kaji S, Maki T, Kinoshita H, Uemura N, Ayaki T, Ono Y, Furuta T, Urushitani M, X. Mao, TM. Dawson, Takahashi R. In Vitro Seeding of Endogenous α -Synuclein in Primary Oligodendroglial Cells May Potentially Delineate the Cellular Pathogenesis of Multiple System Atrophy. 70th AAN Annual Meeting, Los Angeles Convention Center in Los Angeles, April 21-27, 2018
- ◆ Okuda S, Uemura N, Takahashi R. Rapid dopaminergic neuron loss accompanied by Lewy body-like pathology in fibril-inoculated mutant α -synuclein BAC transgenic mice, 16th Asian Oceanian Congress of Neurology 2018, COEX Convention and Exhibition Center in Seoul, Korea, Nov 8-11, 2018
- ◆ 梶誠兒, 眞木崇州, 木下久徳, 上村紀仁, 高橋良輔. 「 α シヌクレインフィブリル投与はオリゴデンドロサイト系初代培養細胞内に封入体形成をもたらす」第41回神経科学学会, 神戸コンベンションセンター(神戸), 2018.7.26-29
- ◆ 生野真嗣, 山門穂高, 秋山央子, Laxmi Kumar Parajuli, 田口勝敏, 原純子, 上村紀仁, 畑中悠佑, 檜垣克美, 大野耕策, 小池正人, 平林義雄, 高橋良輔. Creating mice models for sporadic Parkinson's disease based on its genetic risk factors. 第41回神経科学学会, 神戸コンベンションセンター(神戸), 2018.7.26-29
- ◆ 奥田真也, 上村紀仁, 高橋良輔, Fibril-inoculated A53T alpha-Synuclein BAC Tg mice show early dopaminergic neuron loss and are a useful animal model of Parkinson's disease, 第41回神経科学学会, 神戸コンベンションセンター(神戸), 2018.7.26-29
- ◆ 原英之, 千田淳司, 坂口末廣: インフルエンザウイルス感染は神経細胞において異常型プリオン産生のトリガーとなる. 第40回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜(横浜市), 2018.11.28-30
- ◆ 千田淳司, 原英之, 坂口末廣: プリオン蛋白質はインフルエンザAウイルス感染に防御的に機能する. 第66回日本ウイルス学会学術集会, 京都テルサ(京都市), 2018.10.28-30
- ◆ Morishita H. Keystone Sumposia Autophagy: From Model Systems to Therapeutic Opportunities, Santa Fe, 2019.2.19
- ◆ Hasegawa T. Extracellular α -synuclein internalizes into cells by modulating flotillin-1-assisted endocytosis of DAT. Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting. San Diego Convention Center (サンディエゴ), 2018.11.7
- ◆ Fukata Y, Yokoi Y, Hirata T, Miyazaki Y, Hirano Y, Fukata M. Synapse maturation regulated by palmitate cycling on PSD-95 and trans-synaptic LGI1 and ADAM22. 2018 ASCB/EMBO meeting (San Diego, USA), 2018. 12. 8-12.
- ◆ Tanaka H, Neuroscience 2018 (Society for Neuroscience), San Diego (USA), 2018.11.7
- ◆ Tanaka H, 第41回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018.11.30
- ◆ Fukuda M. A symposium in honor of Sumiko Mochida. Forefront of Neurotransmitter Release and Calcium Channel Signaling. 東京医科大学(新宿区), 2018.7.7
- ◆ 本間悠太, 木下理子, 朽津芳彦, Paulina S. Wawro, 丸橋総史郎, 小口舞, 石田森衛, 藤田尚信, 福田光則. The 2018 ASCB/EMBO meeting (San Diego, CA), 2018.12.10
- ◆ Hamada K. Gordon Research Conference, 2018, Ligand Recognition and Molecular Gating, Ventura, CA, US, March 4-9, 2018
- ◆ Bannai H. Deciphering the cell individuality of a cell by single molecule analysis of membrane molecule dynamics -What molecular behavior tells us about brain?-. MPFI-JST (PRESTO) Joint

Workshop on Neuroscience and Single Cell Analysis, Max Planck Florida Institute, Jupiter FL USA, 2018.10.30

- ◆ Bannai H. Approach to role of physiological Tau protein by single molecule analysis of membrane molecule dynamics. 12th International Symposium on Nanomedicine, 山口大学 (宇部市), 2018.12.8
- ◆ Bannai H. Physiology and pathology of brains revealed by single molecule imaging” Keynote lecture in OIST Joint Minisymposium with The 16th International Membrane Research Forum Okinawa, OIST (恩納村), 2019.3.19

A03-1

- ◆ Okano H. Modeling Human Neurological/ Psychiatric Diseases with iPSC technologies and Genetically Modified Non-Human Primates. Karolinska Institutet Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2018.5.3
- ◆ Okano H. Disease Modeling and Brain Mapping using genetically modified marmosets. 国際神経発生生物学会第22回大会 International Society for Developmental Neuroscience (ISDN2018) 「Development of circuits, functions, and disorders in the nervous system」. 奈良春日野国際フォーラム 麓, 奈良 Nara Kasugano International Forum, Nara, Japan, 2018.5.22-25
- ◆ Okano H. Modeling of Human Neurological/ Psychiatric Disorders using iPSC cells and Transgenic Non-Human Primates. UK-Japan Bilateral International Meeting Wotton House, Dorking, United Kingdom, 2018.6.14-15
- ◆ Okano H. New Therapeutic Interventions of Spinal Cord Injuries: Modulation of Inflammation and Stem Cell Transplantation Research Summer School 2018 Peking University Health Science Center, Beijing, China, 2018.8.18-26
- ◆ Okano H. Challenge toward iPSCs based cell therapy and modeling of CNS disorders and Current Status of Regenerative Medicine in Japan. 5th TERMIS World Congress (TERMIS-WC) Session 31: Advances in neural tissue engineering and regenerative medicine. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, 2018.9.4-7
- ◆ Okano H. Disease Modeling and Brain Mapping using genetically modified marmosets The first Stanley Global plenary meeting Broad Institute, Massachusetts, USA, 2018.9.11-12
- ◆ Okano H. Modeling Human Neurological/ Psychiatric Diseases with iPSC technologies and Genetically Modified Non-Human Primates. BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL Renal Division Basic Research Conference Co-presented by The Harvard Stem Cell Institute. Brigham Research Institute / Harvard Stem Cell Institute, Massachusetts, USA, 2018.9.12
- ◆ Okano H. <Session I > Disease Modeling and Brain Mapping using genetically modified marmosets. Transgenic and Chimeric Neuroscience Research: Exploring the Scientific Opportunities Afforded by New Nonhuman Primate Models—A Workshop Session 1: Emerging Transgenic and Chimeric Nonhuman Primate Models for Neuroscience Research and Therapeutic Development for Nervous System Disorders. Keck Center of the National Academies, Washington DC, USA, 2018.10.4
- ◆ Okano H. <Session IV > How to share GM marmosets across the world?. Transgenic and Chimeric Neuroscience Research: Exploring the Scientific Opportunities Afforded by New Nonhuman Primate Models—A Workshop Session IV: Moving Forward: Policy and Infrastructure Needs to Advance Research. Keck Center of the National Academies, Washington DC, USA, 2018.10.4
- ◆ Okano H. <Session IV > How to share GM marmosets across the world?. Transgenic and Chimeric Neuroscience Research: Exploring the Scientific Opportunities Afforded by New Nonhuman Primate Models—A Workshop Session IV: Moving Forward: Policy and Infrastructure Needs to Advance Research. Keck Center of the National Academies, Washington DC, USA, 2018.10.4
- ◆ Okano H. How does Brain/MINDS contribute to global Brain Projects Global Neuroethics Summit 2018 Conrad Hotel, Seoul, South Korea, 2018.10.11-12
- ◆ Okano H. Modeling and clustering sporadic ALS pathologies based on neurite retraction phenotypes

and the TDP43 and FUS localization pattern in motor neurons prepared from patients-derived iPSCs 5th RNA Metabolism in Neurological Disease Conference Paradise Point, San Diego, USA, 2018.11.1-2

- ◆ Okano H. Modeling and clustering sporadic ALS pathologies using iPSCs-based phenotyping. Neuroscience 2018 (Session Title: Stem Cells and Disease Modeling: Neuropsychiatric and Neurodegenerative Disease). San Diego Convention Center, San Diego, USA, 2018.11.3-7
- ◆ Okano H. Functional Brain Mapping of Disease Model and Free Moving Non-Human Primates. Stanford Symposium (SLDDDRS) (西村先生) Translational Research: “Genomics, Clinical Trials, and Neuroscience: How Research Can Improve Health”. Third Annual Stanford / Kanagawa Symposium. Stanford School of Medicine, San Francisco, USA, 2018.11.6-7
- ◆ Okano H. Modeling Human Neurological/ Psychiatric Diseases with iPSC technologies and Genetically Modified Non-Human Primates. Stanford School of Medicine Department of Genetics Special Seminar (Aaron 先生). Stanford School of Medicine, San Francisco, USA, 2018.11.9
- ◆ Okano H. Modeling of Human Neurological/ Psychiatric Disorders using iPSC cells and Transgenic Non-Human Primates. The Buck Institute Seminar The Buck Institute, San Francisco, USA, 2018.11.12
- ◆ Okano H. iPSCs-based Regenerative Medicine and Drug Development for CNS diseases. Gladstone Institutes Neuroscience Seminar Series (Yadong 先生). Gladstone Institutes, San Francisco, USA, 2018.11.13
- ◆ Okano H. 幹細胞を用いた神経疾患の克服. 2018 World Alliance Forum in San Francisco (Executive Club 夕食会). Hotel Nikko San Francisco, San Francisco, USA, 2018.11.14
- ◆ Okano H. iPSCs-based Regenerative Medicine and Drug Development for CNS diseases 2018 World Alliance Forum in San Francisco The Golden Gate Club, San Francisco, USA, 2018.11.15-16
- ◆ Okano H. iPSCs-based Modeling sporadic ALS

and Screening Therapeutic Drug: Development of a New Clinical Trial. 【Cell Symposia】 Translation of Stem Cells to the Clinic: Challenges and Opportunities Session 5: Clinical Progress. Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA, 2018.12.2-4

- ◆ Okano H. iPSCs-based Cell Therapy and Modeling of Neural Disorders. SELECTBIO Cell Therapy Asia 2018. Sheraton Kobe Bay Hotel & Towers, Kobe, Japan, 2018.12.6-7
- ◆ Okano H. iPSCs-based Regenerative Medicine and Drug Development for CNS diseases. Research Studio International Symposium on Entrepreneur-Fostering Programs and Ecosystem. Keio University, Tokyo, Japan, 2018.12.16
- ◆ Okano H. iPSCs-based Regenerative Therapy and Drug Development for CNS-disorders Sanford Consortium for Regenerative Medicine Sanford Consortium for Regenerative Medicine, San Diego, USA, 2019.2.11
- ◆ Okano H. Modeling Human Neurological Diseases with iPSC technologies and Genetically Modified Non-Human Primates The 28th Adler Symposium Salk Institute for Biological Studies, San Diego, USA, 2019.2.12-13
- ◆ Okano H. Disease Modeling and Brain Mapping using genetically modified marmosets CHDI's 14th Annual Huntington's Disease Therapeutics Conference The Parker Hotel, Palm Springs, CA, 2019.2.25-28
- ◆ Okano H. Modeling Human Neurological/ Psychiatric Disorders using iPSC cells and Transgenic Non-Human Primates. 第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会 (FAOPS2019) 神戸国際会議場, Japan, 2019.3.28-31

A03-2

- ◆ Sahara N. Advances in Neurodegenerative Disease Research and Therapy, Keystone Symposia, Keystone Colorado, 2018.6.17-21
- ◆ Sahara N. Neuroscience 2018, Society for Neuroscience, San Diego California, 2018.11.3-7
- ◆ Matsumoto G. Keystone Symposia, “Selective

Autophagy” joint with the conference on “Mitochondrial Biology”, Westin 都ホテル (京都市), 2018.4.22-26

- ◆ Matsumoto G. Asian Pacific Prion Symposium 2018; APPS2018, 東京都立産業技術研究センター (東京都), 2018.10.4-5
- ◆ Higuchi M. Visualization of proteinopathies in Alzheimer's disease and allied neurodegenerative disorders. KSCPT-JSCPT Joint Symposium, Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lakai Sandpine (Gangneung, Korea), 2018.11.16
- ◆ Higuchi M. Imaging Molecular Pathologies of Alzheimer's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. International Alzheimer's Disease Conference, Hong Kong Science Park (Hong Kong, China), 2018.9.8
- ◆ Higuchi M. Molecular imaging for diagnosis and treatment of neurodegenerative disorders at a prodromal stage. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), Japanese Pharmacological Society, 京都国際会議場 (京都市), 2018.7.2
- ◆ Higuchi M, Shimada H, Suhara T. Imaging of tau pathologies and tau-induced neurodegeneration. 2018 International Conference on Neurodegenerative Disorders, Chang Gung Memorial Hospital-Linkou (Linkou, Taiwan), 2018.4.28
- ◆ Higuchi M. Molecular imaging of Alzheimer's disease and related disorders. The 32nd Korean Academy of Science and Technology International Symposium, The Plaza (Seoul, Korea), 2018.4.18
- ◆ Higuchi M. Tau PET Ligands. MDS-AOS Neuroimaging Course, Hong Kong Sanatorium & Hospital (Hong Kong, China), 2018.10.4
- ◆ Higuchi M. New Frontiers in Molecular Imaging. The 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong Convention and Exhibition Center (Hong Kong, China), 2018.10.8

A03-3

- ◆ Ichio Aoki, Responsive and theranostic contrast agents for MRI, Invited session 1- Integrative

studies of image and information processes for the bio/nano engineering and medicine, IEEE NANOMED 2018, Sheraton Waikiki, Hawaii, USA, Dec 3, 2018, Invited Lecture.

- ◆ Ichio Aoki, Responsive and Theranostic Contrast Agents for MRI, 4th international symposium on Molecular Imaging and Nanomedicine, Suzhou, China, Nov 7, 2018, Invited Lecture.
- ◆ Ichio Aoki, Nano- and Functional-MRI Contrast Agents for Neuroscience and Cancer Research, NIH/NINDS/LFMI Seminar, Bethesda, NIH, USA, 2018.8.9, Invited Lecture.
- ◆ Ichio Aoki, Nano- and Functional-MRI Contrast Agents for Neuroscience, International Symposium on Global Neuroscience Cooperation, Kobe Convention Center, Kobe, Japan, 2018.7.29, Invited Lecture.

A03 公募班員

- ◆ Okada Y, Onodera K, Ito T, Shimojo D, Okada R, Ishihara Y, Tanaka S, Katsuno M, Doyu M, Sobue G, Okano H. Pathophysiological analysis of Spinal-bulbar muscular atrophy using disease specific iPSCs. ISSCR 2018 Annual Meeting, Melbourne, Australia, 2018.6.21 (2018.6.20-23)
- ◆ Ito T, Tanaka S, Shimojo D, Doyu M, Okano H, Okada Y. Establishment of iPSC-derived neuromuscular models for the analysis of non-cell autonomous neurodegeneration in motor neuron diseases. ISSCR 2018 Annual Meeting, Melbourne, Australia, 2018.6.21 (2018.6.20-23) Travel Award, Merrit Award
- ◆ European Association of Nuclear Medicine 2018, Koichi Kato: Miho Shukuri; Takuya Kumamoto; Takashi Hanakawa; Design and synthesis of PET tracers for the imaging of P2X7 receptors
- ◆ Mochizuki H, IAPRD 23th World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. リヨンコンベンションセンター (フランス), 2018.8.19
- ◆ Mochizuki H, MDS 2018 International Congress of Parkinson's Diseases and Movement Disorders. Hong Kong Convention and Exhibition Center (香港), 2018.10.4
- ◆ Mochizuki H, ANA 143rd American Neurological Association. ハイアットリージェンシーアトラ

ンタ(アメリカ), 2018.10.18

- ◆ Mochizuki H, 高松国際パーキンソン病シンポジウム. かがわ国際会議場(高松市), 2019.3.15
- ◆ Mochizuki H, The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. リスボン コンGRESセンター(ポルトガル), 2019.3.30

共催イベント

A01 公募班員

◆ 2018 タウ研究ミーティング

貝出翔, 渡邊裕之, 志水陽一, 佐治英郎,
小野正博
タウの生体イメージングを目的としたSPECTブ
ローブの開発
2018年9月5日, 京都

◆ 第6回嗅覚冬のセミナー

足立弘明
特別企画:「様々な切り口から嗅覚を捉える」 認知
症と嗅覚
ダイワロイヤルホテル(北九州市)
2019年1月13日

A02-1

◆ 2018 タウ研究ミーティング

高島明彦
同志社大学(京都市上京区)
2018年9月4・5日

A02 公募班員

◆ Nagoya Neurology Summer School

長谷川隆文
細胞内物流システムー小胞輸送から紐解くパーキ
ンソン病の分子病態
名古屋大学鶴友会館(名古屋市)
2018年9月15日

◆ Japan-UK Neuroscience Symposium 2019

長谷川隆文
Extracellular α -synuclein enters dopaminergic
neurons by modulating flotillin-1-assisted dopamine
transporter endocytosis.
かずさアカデミアパーク(千葉県木更津市)
2019年2月9日

A03 公募班員

◆ MDS Basic Scientists Summer School

望月秀樹
中之島センター(大阪市)
2018年8月3日

アウトリーチ活動

子病態から考えるパーキンソン病の新規治療戦略

岡山コンベンションセンター(岡山市)

2018年11月16日

A01-1

- ◆ Ishigaki,S, Sobue,G
The 41st annual Meeting of the Japan
Neuroscience Society Symposium
Functional Loss of FUS in neurodegenerative
diseases
2018年7月29日, Kobe, Japan

- ◆ Ishigaki S, Sobue G
第41回日本分子生物学会年会(ワークショップ)
RNA結合タンパク質FUSの機能と神経変性疾
患への関わり
Importance of Functional Loss of FUS in in
neurodegenerative diseases
2018年11月28日, 横浜

A01 公募班員

- ◆ 足立弘明
先天性ミオパチーの会 第8回 医療講演会
「あきらめたらだめだ! 神経筋難病とは! ? 治
療と研究の動き」
北九州市総合保健福祉センター(北九州市)
2018年10月21日

A02-1

- ◆ 高島明彦
The cutting edge! 2018, vol.4
深化するアルツハイマー病研究
けいはんなオープンイノベーションセンター
(京都) KICK
2019年2月13日

A02 公募班員

- ◆ 高橋良輔
アカデミックデイ2018
京都大学吉田キャンパス, 百周年時計台記念館
(京都市)
2018年9月22日
- ◆ 長谷川隆文
第6回日本難病医療ネットワーク学会
難病病態解明と新治療法: 異常タンパク伝播一分

- ◆ 田中洋光
京都大学大学院理学研究科生物科学専攻
オープンラボ
京都大学
2018年4月21日

A03-1

- ◆ 岡野栄之
iPS細胞技術の神経系の再生医療および疾患研
究への応用
小野薬品工業水無瀬研究所
2018年4月11日, 京都(小野薬品工業)
- ◆ 岡野栄之
湘南ヘルスイノベーションパーク 開所式記念
フォーラム
iPS細胞技術の神経系の再生医療および疾患研
究への応用
2018年4月13日, 神奈川(湘南ヘルスイノー
ベーションパーク)
- ◆ 岡野栄之
CPhI / ICSE / P-MEC / BioPh / InnoPack Japan
2018
幹細胞技術を用いた神経系の再生医療と疾患解
析
2018年4月18~20日
- ◆ 岡野栄之
日本ALS協会 平成30年度総会
iPS細胞を用いたALSの病態解析と創薬研究
2018年5月26日, 東京(戸山サンライズ)
- ◆ 岡野栄之
神経疾患診療セミナー
iPS細胞技術を用いた神経疾患の病態・創薬研
究
2018年7月18日, 東京(小野薬品工業東京支社
東京都中央区新日本橋)
- ◆ 岡野栄之
Shonan Incubation Labs (SIL) Expert Symposium
RNA-Binding Proteins in Neuroscience
神経疾患の発症メカニズムと治療標的における

RNA結合蛋白質の役割：幹細胞技術を用いたアプローチ

Involvement of RNA binding proteins in CNS disorders: Approaches using Stem Cell Technologies

2018年7月31日, 神奈川(湘南ヘルスイノベーションパーク)

- ◆ 岡野栄之
第31回バイオサイエンスフォーラム・第21回微生物アカデミー研究集会
iPS細胞と遺伝子改変霊長類を用いた神経疾患の研究
2018年8月8～9日, 神奈川(北里大学相模原キャンパス)
- ◆ 岡野栄之
平成30年度全国済生会病院長会
iPS細胞を用いた神経再生医療の未来
2018年8月24日, 宇都宮(ホテル東日本宇都宮)
- ◆ 岡野栄之
第33回日本整形外科学会基礎学術集会・特別講演
iPS細胞技術を用いた脊髄損傷の再生医療の“First-in-Human”を目指して
2018年10月11～12日, 奈良
- ◆ 岡野栄之
JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学分野俯瞰ワークショップ「脳科学: ドライとウェットの融合」
iPS細胞技術とインフォマティクスを用いた孤発性筋萎縮性側索硬化症の表現型の分類と創薬研究
2018年12月21日, 東京(JST 東京本部別館)
- ◆ 岡野栄之
第4回橋渡し研究戦略的推進プログラムシンポジウム
iPS細胞創薬に基づいた新規筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療薬であるロピニロール塩酸塩の実用化第1/2a相試験
2019年1月23日, 東京(慶應義塾大学病院2号館11階大会議室)
- ◆ 岡野栄之
iPSCs-based Regenerative Medicine and Drug Development for CNS diseases

International Symposium of Translational Research and Acceleration Programs

2019年1月24日, 東京(慶應義塾大学・信濃町キャンパス)

- ◆ 岡野栄之
再生医療産業化フォーラム2019 in 日本橋
中枢神経系の再生医療と疾患研究
2019年1月25日, 東京(日本橋ライフサイエンスハブ)
- ◆ 岡野栄之
日本ALS協会治療研究講演会
ALSに対するロピニロール治験について
2019年2月2日, 東京(弘済会館)
- ◆ 岡野栄之
第1回新学術領域マルチスケール脳 領域会議
iPS細胞技術と遺伝子改変霊長類を用いた神経科学
2019.2.17-18, 群馬(磯部ガーデン)
- ◆ 岡野栄之
第5回再生医療 産業化展
iPS細胞を用いた神経再生と病態・創薬研究
iPSCs-based CNS regeneration and Diseases Investigation
2019年2月22日, 大阪(インテックス大阪)
- ◆ 岡野栄之
第18回日本再生医療学会総会・ランチョンセミナー(サンバイオ)
幹細胞を用いた神経系の再生医療と創薬
2019年3月21～23日, 神戸(神戸国際会議場)

A03-2

- ◆ 松本 弦
第41回日本分子生物学会年会
ワークショップ「精神・神経疾患の基礎研究～プロテオスタシスの視点から～」
2018年11月30日, 神奈川(パシフィコ横浜)
- ◆ 青木伊知男
サイエンスカフェ2018「量子科学の最前線」
量子の眼、量子の手で、未来の医療に挑む
2018年12月16日, 横浜(三菱みなとみらい技術館)

A03 公募班員

- ◆ 岡田洋平
疾患特異的iPSを用いた球脊髄性筋萎縮症の病態解析と新規治療法の開発研究
平成29年難病教育講演会
2017年11月, 名古屋
- ◆ 赤松和土
日本再生医療学会イベント「iPS細胞を用いたパーキンソン病の病態研究と治療法開発」
「患者・社会と考える再生医療」～「再生医療の研究をめぐる情報」について、みんなで考えてみませんか?～
2019年1月27日, 東京(CIVI研修センター日本橋)
- ◆ 望月秀樹
第59回日本神経学会学術大会
2018年5月23日, 札幌(ロイトン札幌)
- ◆ 望月秀樹
第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
レス
2018年7月5日, 京都(ハイアットリージェンシー京都)
- ◆ 望月秀樹
第41回日本神経科学大会
2018年7月26日, 神戸(神戸国際会議場)
- ◆ 望月秀樹
第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
2018年7月28日, 東京(虎ノ門ヒルズ)
- ◆ 望月秀樹
第61回日本神経化学学会大会
2018年9月6日, 神戸(神戸国際会議場)
- ◆ 望月秀樹
第91回日本生化学大会
2018年9月25日, 京都(国立京都国際会館)
- ◆ 望月秀樹
第37回日本認知症学会学術大会
2018年10月12日, 札幌市(ロイトン札幌)
- ◆ 望月秀樹
第40回神経組織培養研究会
2018年11月17日, 熱海(ホテルニューアカオ熱海)
- ◆ 望月秀樹
第36回日本神経治療学会
2018年11月23日, 東京(TFTビル)
- ◆ 望月秀樹
第45回日本リハビリテーション医学会近畿地方会
2019年3月9日, 大阪(中之島センター)
- ◆ 望月秀樹
第44回日本脳卒中学会
2019年3月21日, 横浜(パシフィコ横浜)

プレスリリース

A01 公募班員

- ◆ 高村理沙
細胞で認知症進行確認
2019年1月10日, 高知新聞

A02 公募班員

- ◆ 深田正紀(生理学研究所)
生理研ホームページにて、プレスリリースを行った
http://www.nips.ac.jp/release/2018/04/post_363.html
2018年4月18日
- ◆ 福田光則(東北大学)
パーキンソン病病因タンパク質LRRK2の関わる新規ストレス応答機構の発見(共同研究にて東京大学よりプレスリリース)
2018年9月11日
- ◆ 高橋良輔(京都大学)
梶 誠兒, 眞木崇州, 高橋良輔
神経難病である多系統萎縮症の細胞内封入体形成メカニズムを一部解明 – 病態解明と治療法開発に向けた細胞モデルの樹立 –
2018年1月12日

A03-1

- ◆ 岡野栄之(慶応義塾大学)
iPS創薬で難聴治療薬を治験へーPendred症候群の難聴・めまいに対するシロリムス少量療法ー
2018年4月24日
- ◆ 岡野栄之(慶応義塾大学)
iPS細胞を用いたパーキンソン病に対する治療薬候補物質を発見
ー神経変性疾患治療薬開発に向けた新たな手法確立への道を開くー
2018年10月19日
- ◆ 岡野栄之(慶応義塾大学)
「亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」の臨床研究について
2018年11月28日

- ◆ 岡野栄之(慶応義塾大学)
筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対するiPS細胞創薬に基づいた医師主導治験を開始
2018年12月3日

- ◆ 岡野栄之(慶応義塾大学)
iPS細胞の分化成熟能力を高める技術を開発ー3つの化合物を用いて成熟した細胞への分化誘導期間を短縮ー
2019年2月1日

A03-2

- ◆ 山口芳樹(理化学研究所)
糖鎖L4が炎症を抑える仕組みを解明 – 慢性閉塞性肺疾患や感染症の治療薬開発に期待 –
2018年4月23日, 理化学研究所

A03-3

- ◆ 樋口真人(放射線医学総合研究所)
アルツハイマー病の新薬開発に向けて株式会社キノファーマと量子科学技術研究開発機構が共同研究を開始 – 脳内タウ蛋白質の蓄積を可視化する新規画像診断法を活用した治療薬の研究開発 –
2018年8月29日
- ◆ 島田 斉, 樋口真人
若年での発症例が多い遺伝性認知症で起こる脳内異常を解明 – 脳内タウ病変を標的に、早期診断と治療薬開発促進につながる成果 –
2019年2月18日
- ◆ 遠藤浩信, 島田 斉, 樋口真人
運動や認知機能が急速に低下する神経難病の原因を解明 – 脳内タウ病変の可視化により病期の客観的評価法を確立、治療薬開発を促進 –
2019年3月27日

A03 公募班員

- ◆ 赤松和土(順天堂大学)
3つの化合物を用いてiPS細胞の分化成熟能力を高める技術を開発 – 成熟した細胞への分化誘導期間を短縮 –
2019年2月1日, 順天堂大学

教育活動

A01-2

- ◆ 谷内一彦
東北大学分子イメージング教育コース(修士・博士)
<http://www.miec.umin.jp/index.html>

A01 公募班員

- ◆ 水田恒太郎
第3回先端イメージング計測集中セミナー
仮想現実空間を探索するマウスの海馬CA1セル
アセンブリ動態の可視化
2018年5月23日, 札幌(北海道大学)
- ◆ 水田恒太郎
若手研究者の勉強会として、『第3回 脳と心の研究会 生理学分科会』を主催
2018年9月14～15日, 佐賀(佐賀大学)
- ◆ 水田恒太郎
若手研究者の勉強会として、『第3回 脳と心の研究会 心理学分科会』を主催
2018年9月15～16日, 嬉野(悠然の宿)
- ◆ 水田恒太郎
第3回脳と心の研究会
病態モデルから見る海馬CA1神経細胞活動の動態
2018年9月14日, 佐賀(佐賀大学)
- ◆ 足立弘明
新学術領域研究 第4回リトリート
2018年6月29日・30日, 浦安(サンルートプラザ東京)

A02 公募班員

- ◆ 長谷川隆文
神経疾患の病態と治療(薬学部4年生講義 臨床薬理学)
2018年5月8日, 仙台(東北大学薬学部)
- ◆ 長谷川隆文
メンブレントラフィックから紐解くパーキンソン病の分子病態(分子疫学研究分野セミナー)
2018年8月3日, 広島(広島大学原爆放射線医科学研究所)

- ◆ 長谷川隆文
パーキンソン病の早期診断と進行抑制治療への挑戦(脳神経機構学 大学院特別講義)
2019年1月11日, 岡山(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)
- ◆ 深田正紀
生理研トレーニングコースにて、「海馬神経初代培養法とシナプス超解像観察」を担当し、所外の若手研究者に対し教育活動を行った。
2018年7月30日～8月3日
- ◆ 田中洋光
第3回脳と心の研究会
2018年9月14～16日, 佐賀(佐賀大学)

A03-1

- ◆ 岡野栄之
東京四部布教講習会
最新医学からみたいのち
2018年6月6日, 東京(第一ホテル両国)
- ◆ 岡野栄之
第8回山梨医学フォーラム
幹細胞と遺伝子改変霊長類技術を用いた精神・神経疾患研究
2018年6月27日, 山梨(山梨大学医学部)
- ◆ 岡野栄之
新学術研究 脳タンパク質老化と認知症制御
第8回班員会議 第4回リトリート
iPS細胞由来神経細胞における成人型タウisoformの発現とその病理学的意義の解析
2018年6月29・30日, 東京(サンルートプラザ東京)
- ◆ 岡野栄之
2018年度第9回庄内セミナー
幹細胞技術を用いた神経系疾患の再生医療と病態研究
2018年8月29日～9月1日, 山形県鶴岡市(休暇村羽黒)
- ◆ 岡野栄之
JSRM リスクコミュニケーションシンポジウム
中枢神経系の再生医療と疾患研究
2018年12月16日, 大阪

◆ 岡野栄之
細胞医療の時代2018シリーズ 第6回「細胞を用いた再生医療への挑戦」
iPS細胞技術を用いた中枢神経系の再生医療と疾患研究
2018年12月19日, 東京(東京大学医科学研究所 講堂)

◆ 岡野栄之
新学術研究 脳タンパク質老化と認知症制御
第9回班員会議
iPS細胞技術を用いたALSおよび関連疾患の病態解析
2019年1月19日, 名古屋(JRゲートタワーズ)

◆ 岡野栄之
熊本大学リエゾンラボ研究会/リーディングプログラム:HIGO最先端研究セミナー
2019年3月6日, 熊本(熊本大学)

◆ 岡野栄之
MEDIC TOMAS主催 次代のこどもたちのためのシンポジウム 医師という仕事の魅力
~理想の医師像を持たずして、医学部合格はなし!~
2019年3月10日, 東京(ハイアットリージェンシー東京)

◆ 岡野栄之
第18回日本再生医療学会総会・教育講演2
iPS細胞を用いた再生医療と創薬研究
iPSCs-based Regenerative Medicine and Drug Development
2019年3月21~23日, 神戸(神戸国際会議場)

A03-2

◆ 山口芳樹
お茶の水女子大学講義(生物物理化学)
2018年4月11日, 18日, 25日, 5月9日, 16日, 6月27日, 7月4日, 11日, 18日, 25日, 東京

◆ 山口芳樹
順天堂大学講義(生物、生物現象と免疫の科学)
2018年4月29日, 6月18日, 浦安

◆ 山口芳樹
名古屋市立大学大学院 講義 生命分子構造学特論
2018年7月12日, 名古屋

◆ 山口芳樹
福島県立医科大学講義(生化学)
2018年11月18日, 福島

◆ 青木伊知男
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・分子イメージング特別講義
2018年12月15日, 岡山

◆ 青木伊知男
九州大学大学院薬学系研究院・特別講義「MRIで何ができるか、何をできるようにするか?」
2018年5月9日

A03 公募班員

◆ 岡田洋平
第66回脳の医学生物学研究会
iPS細胞を用いた神経疾患研究
2019年1月26日, 名古屋(名古屋市立大学)

◆ 望月秀樹
第25回初期・後期研修医のための神経内科・脳卒中科勉強会
2018年8月10日, 大阪(中之島センター)

◆ 望月秀樹
パーキンソン病の病態から見た α シヌクレインの構造と機能
2018年11月12日, 下野(自治医科大学)

受賞

A01-1

祖父江 元 (名古屋大学)

- ◆ 武田医学賞

A01-2

原田 龍一 (東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野)

- ◆ 2018年日本核医学会研究奨励賞

2018年11月17日

谷内 一彦 (東北大学)

- ◆ 第6回テルモ財団賞

2018年3月12日

A01 公募班員

小野 正博 (京都大学大学院薬学研究科)

- ◆ 第11回臨床薬理研究振興財団研究大賞

2018年11月20日

高村 理沙 (京都大学・早稲田大学)

- ◆ Junior Faculty Award

2019年3月27日

A02 公募班員

朽津芳彦, 本間悠太, 藤田尚信,
福田光則

- ◆ 生化学若い研究者の会 第58回生命科学夏の学校・最優秀発表賞

2018年8月31日～9月2日

A03-2

樋口 真人 (放射線医学総合研究所)

須原 哲也 (放射線医学総合研究所)

- ◆ 第14回日本核医学会研究奨励賞 最優秀賞

平成30年度文部科学大臣表彰 科学技術省

2018年4月17日

特許出願

A01-1

- ◆ 発明の名称：タウのスプライシングを制御するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途

各国受付番号：C20170255JP#P01

出願番号(出願日)：2018-127872 (2018/07/04)

発明者：祖父江元, 石垣診祐, 佐橋健太郎,
遠藤邦幸, 関 正博, 藤原 健志,
松田誠司

出願人：国立大学法人名古屋大学, 神戸天然物化学株式会社

- ◆ 発明の名称：TDP-43の発現量を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途

国際出願番号：PCT/JP2018/025792：G20180012 (PCT) (国立大学法人大阪大学)・KNC0114P (神戸天然物化学株式会社)・C20180079WO # P01 (国立大学法人名古屋大学) 弊No.：092762

出願番号(出願日)：2018-127872 (2018/07/04)

発明者：祖父江元, 石垣診祐, 佐橋健太郎,
永井義隆, 前田和宏, 武内敏秀,
関 正博, 藤原健志, 松田誠司

出願人：国立大学法人名古屋大学, 国立大学法人大阪大学, 神戸天然物化学株式会社

A01-2

- ◆ 発明の名称：モノアミンオキシダーゼBイメーjingプローブ

出願番号(出願日)：P260496 (2018/08/07)

出願人：東北大学

発明者：原田龍一, 古本祥三, 工藤幸司, 岡村信行

A01 公募班員

- ◆ 発明の名称：神経変性疾患治療剤

国際出願(出願日)：092737 51800861003 (2018/04/24) PCT/JP2018/16668

出願人：学校法人産業医科大学

発明者：足立弘明，黄 哲

A02-1

◆ 発明の名称：リン酸化タンパク質の組織学的検出方法及びキット

出願番号(出願日)：特願 2018-164623
(2018/09/03)

出願番号(出願日)：2018-127872 (2018/07/04)

発明者：宮坂知宏，東 優人

出願人：同志社大学

◆ 発明の名称：タウのスプライシングを制御するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途

各国受付番号：C20170255JP#P01

出願番号(出願日)：2018-127872 (2018/07/04)

発明者：祖父江元，石垣診祐，佐橋健太郎，
遠藤邦幸，閨 正博，藤原健志，
松田誠司

出願人：国立大学法人名古屋大学，神戸天然物化学株式会社

A02 公募班員

◆ 発明の名称：TDP-43の発現量を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途

出願番号(出願日)：PCT/JP2018/025792
(2018/07/06)

出願人：大阪大学，神戸天然物化学，名古屋大学

発明者：永井義隆，前田和宏，武内敏秀，閨 正博，
藤原健志，松田誠司，祖父江元，石垣診祐，
佐橋健太郎

◆ 発明の名称：脊髄小脳失調症31型(SCA31)治療剤

出願番号(出願日)：特許 6432023号 (2018/11/16)

出願人：東京医科歯科大学，大阪大学

発明者：石川欽也，水澤英洋，永井義隆，石黒太郎，
佐藤 望，和田圭司

A03-1

◆ 発明の名称：前脳型興奮性神経細胞の製造方法

出願番号(出願日)：特許 2018-160426
(2018/08/29)

発明者：岡野栄之

出願人：慶應義塾

◆ 発明の名称：アストロサイトの製造方法

出願番号(出願日)：特許 2018-172407
(2018/09/14)

発明者：岡野栄之

出願人：慶應義塾

◆ 発明の名称：エンハンサーブロッカー及びその使用

出願番号(出願日)：特許 2018-154577
(2018/08/21)

発明者：菱川慶一

出願人：慶應義塾

◆ 発明の名称：相同組換え効率上昇剤及びその使用

出願番号(出願日)：特許 2018-165813
(2018/09/05)

発明者：塩澤誠司

出願人：慶應義塾

◆ 発明の名称：脳腫瘍治療用細胞製剤

出願番号(出願日)：PCT/JP2018/017888
(2018/05/09)

発明者：戸田正博

出願人：慶應義塾

◆ 発明の名称：電子顕微鏡用試料の作成システム、電子顕微鏡用試料の作成方法およびこれに用いられるプラズマ処理装置、スパッタ装置、テープ搬送機構

出願番号(出願日)：特願 2018-248067
(2018/12/28)

発明者：芝田晋介

出願人：サンヨー電子株式会社

◆ 発明の名称：脳オルガノイドの製造方法

出願番号(出願日)：特願 2018-214930
(2018/11/15)

発明者：岡野栄之

出願人：JSR株式会社

◆ 発明の名称：多能性幹細胞を用いた自殺遺伝子
脳腫瘍治療薬

出願番号(出願日)：PCT/JP2018/042629
(2018/11/19)

発明者：戸田正博

出願人：慶應義塾

A03-2

◆ 発明の名称：FTLDの予防又は治療剤及びその
スクリーニング方法

出願番号：PCT/JP2017/036520

発明者：井上治久，樋口真人，佐原成彦，須原哲也

出願人：国立大学法人京都大学，国立研究開発法人
量子科学技術研究開発機構

◆ 発明の名称：乳がんまたは胃がんの治療のための
抗体-薬物複合体

出願番号(出願日)：特願 2018-102760
(2018/05/29)

発明者：眞鍋史乃，山口芳樹，松村保広，安永正浩，
淵上弥史，須田 稔，三谷 藍，木下崇司，
住吉 渉

出願人：国立研究開発法人理化学研究所，国立研
究開発法人国立がん研究センター，株式
会社伏見製薬所

◆ 発明の名称：人工受容体に結合する新規化合
物、人工受容体のイメージング方
法、アゴニストまたはアンタゴニ
スト、治療薬、コンパニオン診断
薬、神経細胞のイメージング方法

出願番号(出願日)：特願 2018-118210
(2018/06/21)

発明者：南本敬史，永井裕司，季 斌，宮川尚久，
樋口真人，須原哲也

出願人：量子科学技術研究開発機構

◆ 発明の名称： α シヌクレイン凝集体結合剤及び
イメージング方法

出願番号(出願日)：特願 2019-034997
(2019/02/27)

発明者：樋口真人，小野麻衣子，須原哲也，
張 明栄

出願人：量子科学技術研究開発機構

A03-3

◆ 発明の名称：人工受容体に結合する新規化合
物、人工受容体のイメージング方
法、アゴニストまたはアンタゴニ
スト、治療薬、コンパニオン診断
薬、神経細胞のイメージング方法

出願番号(出願日)：特願 2018-118210
(2018/06/21)

発明者：南本敬史，永井裕司，季 斌，宮川尚久，
樋口真人，須原哲也

出願人：量子科学技術研究開発機構

A03 公募班員

◆ 発明の名称：筋萎縮性側索硬化症を含む神経疾
患の予防剤及び/又は治療剤

出願番号(出願日)：特願 2018-141692
(2018/07/27)

発明者：望月秀樹

<総括班評価者による評価>

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こ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 S 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.

まとめ

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かった。本研究領域によって、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な解析が行われ、脳におけるタンパク質老化学を切り開くことができたと考える。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、本研究領域により実施された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次世代の画期的治療法開発へ向けたブレイクスルーに繋がると思われる。

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、異なる学問分野の研究者の連携が推進された結果、脳タンパク質老化研究領域の新たな知見が数多く見いだされた。

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の発展が達成された。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ことが期待される。