

老化に伴う運動・認知機能障害の克服をめざす、死後脳研究リソースの構築（26-24）

主任研究者 村山 繁雄 国立長寿医療研究センター 特任研究員

研究要旨

3年間全体について（26年度～28年度）

老化に伴う認知・運動機能低下の克服を目的とする、ブレインバンク（死後脳研究リソース）を構築した。東京都健康長寿医療センターが使命としてきた地域在宅高齢者への医療貢献と、剖検症例の病歴・画像を全て保存し、国際的に一流の神経病理診断を継続してきた伝統を元に、臨床縦断研究と、神経病理横断研究との結合による、先端的リソース構築を目指した。

臨床縦断研究の標的は、変性型認知症（アルツハイマー病、レビー小体型認知症、高齢者タウオパチー、前頭側頭葉変性症）、血管障害性認知症及びその関連疾患であった。パス入院で臨床情報を国際標準に基づき半定量化し、髄液バイオマーカー、形態（MRI VSRAD）・機能画像（ECD-SPECT eZis）、PET画像（FDG, PIB, PBB3, THK5351）を対応リソースとして蓄積し、神経内科・精神科・リハビリ科・神経放射線科合同カンファレンスで、臨床診断を確定、推定背景病理に基づく治療介入により、患者及び家族のQOLの改善に貢献した。コーディネーターによる、ドナー登録同意を得る活動を行った。ドナー登録のない場合も患者死亡時家族による高齢者ブレインバンク登録同意を得る努力を行った。同意が得られた症例については、脳・脊髄・末梢神経・骨格筋・心筋・嗅上皮・消化管・皮膚を、国際標準レベルでリソース構築を行った。神経病理診断も国際的に一流と評価されるレベルで行った。動的神経病理（臨床・画像・病理連関）、分子神経病理（分子遺伝学・蛋白化学をもとにした病因解明）、疫学神経病理（多数例の統計的病理学的検討）の成果を、国際学会・国際誌上で発信した。構築リソースの管理は多重監視下に行った。リソースの提供は共同研究をベースとし、公明性と公開制を担保した上で、研究者の要望に出来る限り応えることを基本方針とした。

平成28年度について

高齢者ブレインバンクリソースセンター、データセンターの構築と常勤コーディネーターの育成に加え、海外のブレインバンクでは標準であるリサーチマネージャーシステムの導入により、ナショナルブレインバンクのフラグシップの役割を果たすことが出来た。

主任研究者

村山 繁雄 国立長寿医療研究センター 研究所長室（特任研究員）

分担研究者

高尾 昌樹 東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム 神経病理学
（高齢者ブレインバンク）（研究部長）（平成 26 年 4 月 1 日～平成 26
年 10 月 31 日）

隅蔵 大幸 東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム 神経病理学
（高者ブレインバンク）（研究員）（平成 26 年度のみ）

仙石 錬平 東京都健康長寿医療センター 神経内科（医長）

小幡 真希 東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター（臨床
心理士）（平成 26 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日）

中野 雄太 東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター（研究
員）

藤ヶ崎 純子 東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム 神経病理学（高
齢者ブレインバンク）（研究副部長）（平成 27 年 4 月 1 日～平成 29 年 3
月 31 日）

仁科 裕史 東京都健康長寿医療センター 神経内科（医長）（平成 27 年 4 月 1 日
～平成 29 年 3 月 31 日）

金田 大太 東京都健康長寿医療センター 神経内科（医長）（平成 27 年 4 月 1 日
～平成 29 年 3 月 31 日）

内野 彰子 東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム 神経病理学
（高者ブレインバンク）（研究員）（平成 27 年度のみ）

高田 忠幸 東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム 神経病理学
（高齢者ブレインバンク）（研究員）（平成 28 年度のみ）

本山 りえ 東京都健康長寿医療センター 神経内科（医員）（平成 28 年度のみ）

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日

A. 研究目的

老化による運動・認知機能障害の克服のため、神経心理検査を含む臨床情報リソース、
髄液・血清等の診断バイオマーカーリソース、形態（MRI）・機能（PET）画像診断リ
ソースの経時的蓄積を行った。死亡時患者のブレインバンク登録を得、剖検を前提とす
る脳・脊髄・末梢自律神経・筋リソースを構築し、先端的神経病理診断を行った。これ
ら臨床・画像・髄液・病理リソース全体をオープン化することで、疾患の病因解明、診

断、治療研究ためのインフラストラクチャーを構築した。

在宅高齢者支援総合救急病院である東京都健康長寿医療センター連続剖検例からブレインバンク登録同意を得ることで、コホートリソースを構築した。また国際標準のブレインバンクシステムを背景に、生前同意ブレインバンクドナーシステムの構築を背景に、日本全国よりリソースを受け入れる体制を構築した。

B. 研究方法

3年間全体について

臨床的に、認知症・パーキンソンパスにより症例登録を行った。臨床情報蒐集、形態・機能画像取得（研究協力者：神経放射線部長徳丸）、髄液採取（研究協力者：脳卒中科部長金丸）の上、物忘れカンファレンスによる診断の確定（村山）とPET検査の適用決定（研究協力者：神経画像研究グループリーダー：石井）を行った。その後長期縦断追求を行い、本人あるいは介護者より高齢者ブレインバンクドナー登録を得る努力をし、死亡時喪主担当ご遺族より高齢者ブレインバンク登録を極力得る努力をすることで、神経病理研究との結合を図った。また臨床・画像情報・バイオマーカー用検体自体を、リソースとして蓄積する努力を行った。

高齢者ブレインバンク登録例に関して、脳・脊髄・末梢神経・嗅上皮・骨格筋・食道・胃移行部、心筋・皮膚を採取、光顕・電顕診断用材料と、凍結材料に分け、ブレインバンクドクター（初田・隅蔵・内野・中野等、神経内科医師二人以上）がリソースを蒐集した。神経病理診断は、国際標準に基づく免疫組織化学的方法を基本にし、ブレインバンクドクターの一次診断を、神経病理専門医である、村山、鈴木衣子米国ノースカロライナ大学神経病理名誉教授（協力研究員）、インターネットカンファレンス下に、国立精神・神経医療研究センター臨床検査部医長ブレインバンク責任者齊藤祐子（協力研究員）の3人が、診断カンファレンスで確定した。蓄積症例に基づく動的・分子・疫学神経病理研究成果を、国内・国際学会で発表し、論文発表による国内・国際発信を行った。

平成28年度について

本邦唯一のオープンリソースの、欧米ブレインバンクの基準を満たす管理システムの元、新棟地下2階に超低温相21台よりなる高齢者ブレインバンクリソースセンターお呼び、コーディネーターの元生前ブレインバンクドナー登録の促進、リサーチマネージャーによる共同研究の推進を行った。

（倫理面への配慮）

3年間全体について

高齢者ブレインバンクプロジェクトに関しては、東京都健康長寿医療センター病院研究所合同倫理委員会で承認済みである。

生前同意システム（献脳）に関しても、同合同倫理委員会承認済みである。

臨床パスについては、病院臨床パス委員会の承認を得ている。

髄液バイオマーカー測定と、残検体の保存に関しては、病院倫理委員会承認済みで、患者本人の文書同意の元に行う。

PET検査に関しては、研究所倫理委員会承認済みであり、被検者本人より検査毎に文書同意を得る。

ブレインバンクのリソース希望研究者に関しては、研究内容に関して、高齢者ブレインバンク外部学術審査委員の **peer review** 承認後、研究内容について該当研究者所属倫理委員会の承認がえられたら、当センター倫理委員会承認は迅速とする枠組みで、申請からリソース提供までの時間を出来る限り短くする努力を行った。

C. 研究結果

3年間全体について

老化に伴う運動・認知機能障害に関する研究のあらゆるフェーズにテーラーメイドに対応し、必要なリソースを提供することで、病因解明、診断、治療へ貢献した。さらに老化に伴う運動・認知機能障害克服のための人材養成のための教育面でも貢献した。

凍結研究リソースについては厳密な精度管理を行っており、研究者毎にどの品質レベルで提供すれば研究の遂行が可能であるかの個別対応を行った。欧米のブレインバンクにならい、Skypeによるカンファランスを導入した。

apoE遺伝子多型は全例で決定しており、多型を一定にした研究リソース希望にも対応した。また米国NIHが必須とするRNA Integrity Number (RIN) も全例で測定した。

神経病理学所見・臨床所見は全て国際標準スケールによる半定量化に基づいて評価し、2011年度アルツハイマー病臨床診断基準の改定、2012年度の米国アルツハイマー病病理診断基準改定にも、迅速に対応可能した。凍結リソースには神経病理診断だけでなく、これら半定量化情報が全て付加価値として附随しており、研究者にとっては、確実な神経病理所見に基づくリソースを用いた研究を継続できる基盤を構築した。

疾患とコントロールだけでなく、中途段階の症例を多く含む結果、連続的变化としての老化に伴う運動・認知機能障害を、総合的に研究することが可能である。

連続的老化の臨床・画像・髄液バイオマーカーによる評価と、国際的に一流のレベルでの最終診断の付与、リソースの先端的管理を行うことで、国際競争力を発揮できた。

平成28年度について

コホートリソースとしての老化・認知症関連リソースに加え、強固な管理システムに基づき全国レベルで稀少症例の受け入れが可能となり、文字通り全国からリソースを受け入れるかたちを得ることが出来た。

D. 考察と結論

3年間全体について

高齢者ブレインバンクプロジェクトにより、神経病理研究・教育・診断面において貢献を行い、独自研究として、複数の国際学会発表、国際誌発表を行うことが出来た。さらに努力を継続する予定である。

当ブレインバンクリソースは、臨床データベースに基づく画像データリソース、バイオリソースに加え、剖検に基づく脳・脊髄・末梢神経・筋の凍結リソースと、病理標本リソース、を持ち、**apoE 遺伝子多型**と、**RNA integrity number**を有する点で、国際的にも最もすぐれたリソースを構築している。そのリソースに基づく共同研究において、ゲノム、生化学、神経病理面のいずれにおいても、複数の国際学会発表、論文発表を行うことが出来、一定の成果還元が果たせたと考えている。

本研究事業により、本邦の老化に伴う運動・認知障害の克服のための研究に、ほとんど唯一といってよいオープンリソースとしてのブレインバンクとして、貢献を行えた結論される。

E. 健康危険情報

なし。

添付

高齢者ブレインバンクパンフレット、ハンドブック、患者説明文書、生前同意文書。

F. 研究発表

1. 論文発表 (英文オリジナルのみ)

平成26年度

1. Kokubo, Y., Morimoto, S., Shindo, A., Hirokawa, Y., Shiraishi, T., Saito, Y., Murayama, S., & Kuzuhara, S: Cardiac (1)(2)(3)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. *Mov Disord*, 2011; 26(12): 2300-2301
2. Seki, N., Takahashi, Y., Tomiyama, H., Rogaeva, E., Murayama, S., Mizuno, Y., Hattori, N., Marras, C., Lang, A. E., George-Hyslop, P. S., Goto, J., & Tsuji, S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *Journal of human genetics*, 2011; 56(9): 671-675.
3. Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Rep* 2011; April 1, doi: 10.1136/bcr.01.2011.3685
4. Takamura, A., Kawarabayashi, T., Yokoseki, T., Shibata, M., Morishima-Kawashima, M., Saito, Y., Murayama, S., Ihara, Y., Abe, K., Shoji, M., Michikawa, M., & Matsubara, E. 2011. Dissociation of beta-amyloid from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates beta-amyloid-42 assembly. *J Neurosci Res*, 2011; 89(6): 815-821.

平成27年度

1. Saito Y, Inoue T, Zhu G, Kimura N, Okada M, Nishimura M, Kimura N, Murayama S, Kaneko S, Shigemoto R, Imoto K, Suzuki T. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels: a potential molecular link between epileptic seizures and Aβ generation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2012; 7: 50
2. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J: Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. *Amyotroph Laterl Scler* 2012; 13 (6) 562-6
3. Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, David M. A. Mann, Tamaoka A: Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy *Brain* 2012; 135 (11): 3380- 91
4. Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Toyoshima M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Murayama S, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H: Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. *Neuropathology* 2012; 32 (6): 593- 603

平成28年度

1. Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S: Neuropathologic analysis of Lewy- related alpha- synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology* 2013; 33 (1): 47-58 (2013年度日本神経病理学会臨床部門最良論文賞)
2. Miyakawa S, Ogino M, Funabe S, Uchino A, Shimo Y, Hattori N, Ichinoe M,

- Mikami T, Saegusa M, Nishiyama K, Mori H, Mizuno Y, Murayama S, Mochizuki H: Lewy body pathology in a patient with a homozygous Parkin deletion. *Mov Disord* 2013; 28(3): 388-391.
3. Uchida, Y., Gomi, F., Murayama, S. and Takahashi, H. Calsyntenin-3 C-terminal fragment accumulates in dystrophic neurites surrounding abeta plaques in tg2576 mouse and Alzheimer disease brains: its neurotoxic role in mediating dystrophic neurite formation. *Am J Pathol* 2013; 182 (5): 1718-26
 4. Wen, Y., Miyashita, A., Kitamura, N., Tsukie, T., Saito, Y., Hatsuta, H., Murayama, S., Kakita, A., Takahashi, H., Akatsu, H., Yamamoto, T., Kosaka, K., Yamaguchi, H., Akazawa, K., Ihara, Y. and Kuwano, R. SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 35 (2): 387-94

2. 学会発表 (国際学会のみ)

平成26年度

1. Murayama S, Saito Y, Takao M, Hatsuta H, Shimizu J, Kihira T, Kokubo Y, Akiyama H, Suzuki, Hasegawa M: Japanese Consortium for Research in motor Neuron Disease and Frontotemporal Dementia. 87th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. Seattle, Washington, 2011. June 23-26 (J Neuropathol Exp Neurol. June 2011; 70 Suppl 6:518)
2. Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S: CSF biomarker is useful for differential diagnosis of Alzheimer disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) – autopsy- confirmed study. Alzheimer's Association Internatinal Confernce 11th, 2011, Paris, France
3. Murayama S, Hatsuta H, Saito Y, Takao M, Funabe S, Sugiyama M, Ito S, Nogami A: Brain Bank for Aging Research (BBAR) - the core of Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNNR). Alzheimer's Association Internatinal Confernce 11th, 2011, Paris, France
4. Murayama S, Saito Y: Neuropathology of tauopathy – pure and combined form. The 7th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, 2011, October 22nd, Aichi, Japan

平成27年度

1. Sabbagh M, Seibyl J, Akatsu H, Ouchi Y, Beach T, Charny A, Barthel H, Senda K, Murayama S, Ishii K, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Hoffmann A, Schulz-Schaeffer W, Reininger C, Sabri O: Results of a multicentre phase 3 trial on florbetaben for β -amyloid brain PET in Alzheimer disease. 2012 AAN, Florida, April, 2012.
2. Morimoto S, Kokubo Y, Kihira T, Saito Y, Takahashi H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunochemical and immunocytochemical studies of tauopathy in amyotrophic

lateral sclerosis (ALS)/ Parkinson dementia complex (PDC)- Kii. 2012 AANP Meeting, Chicago, June, 2012.

3. Schulz-Schaeffer W, Hoffmann A, Sabri O, Seibyl J, Akatsu H, Takao M, Beach TG, Murayama S, Ghetti B, Ironside J, Leverenz J, Roth K, Reiningner C, Sabbagh M: Detection of β -amyloid by florbetaben PET: histopathological verification in a global phase 3 clinical trial. AANP Meeting, Chicago, June, 2012,
4. Morimoto S, Kokubo Y, Saito Y, Hasegawa M, Kihira T, Yoshida S, Takahashi H, Yoshida M, Kuzuhara S, Murayama S: Establishment of pathology center for ALS/PDC- Kii, Japan. 2012 AAIC, Vancouver, July 2012

平成28年度

1. Hatsuta H, Takao M, Ishii K, Ishiwata K, Saito Y, Kanemaru K, Arai T, Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Murayama S: 11C-Pittsburgh compound B PET imaging and postmortem neuropathologic analysis of amyloid β accumulation. Human Amyloid Imaging, Jan 16-18 2013, Miami.
2. Murayama S, Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Itoh S, Nogami A, Uchino A, Saito Y,: Systemic distribution of Lewy body pathology in an aging cohort. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Australia Sydney, June 16-20 2013
3. Morimoto S, Kokubo Y, Hatsuta H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunohistochemical Study of the Cerebellum in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Parkinson-Dementia Complex (PDC) in Kii Peninsula (ALS/PDC Kii, Muro Disease) . Alzheimer's Association International Conference. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013
4. Kanemaru K, Kanemaru I, Murayama S: nCSF SAPP β , Beta-Amyloid 42, Tau and P-Tau Levels in Alzheimer's Disease and Dementia With Lewy Bodies. Alzheimer's Association International Conference 2013. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。