

# 長寿医療研究委託事業

## 総括研究報告書

高齢者組織バンクの構築による老化に特徴的な中枢神経の病理組織学的変化と原因の解明に関する研究

研究代表者 矢澤生 国立長寿医療センター研究資源有効利用室長

### 研究要旨

組織バンクは病理解剖から得られる脳脊髄組織を認知症などの神経変性に関する研究のために保存する方法である。本研究では矢澤研究代表者が坂田研究協力者の協力のもとに国立長寿医療センターに組織バンクの構築を進めた。橋詰分担研究者は愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインバンクを発展させるとともに組織バンクの病理診断を支援した。村山分担研究者は東京都高齢者ブレインバンクを推進するためにブレインバンク資源の質について検討し組織バンクを支援した。最終年度は組織バンクの活用研究について重点的に研究を行い、組織バンクの活用に関するルールを作成と資源の活用研究を実施し、その成果と組織バンクの重要性を国民へ伝えた。組織バンク資源の活用研究では従来のブレインバンクが形態学的な疾患分類が活用研究の中心であったのに対し、組織バンクでは国民には分かりやすい研究を行って国民の理解を得ることに努めた。具体的には認知症の神経変性に対する根本的な治療法に関する研究を行い、国民が理解しやすい新しい組織バンクのあり方を検討した。

### 研究分担者

橋詰良夫 愛知医科大学加齢科学研究所 教授  
村山繁雄 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク部長

### 研究協力者

坂田慶太 国立長寿医療センター臨床検査部 病理科医長

解析によりヒト固有の病態を解明することが重要で組織バンクは大きな役割を果たす。国立長寿医療センターが国民の健康を守るナショナルセンターとして組織バンクを運営することの意義は大きい。組織・遺伝子等の研究資源バンクによる研究基盤整備はナショナルセンターが取り組むべき重要な課題の1つであると考えられる。

### B. 研究方法

矢澤は国立長寿医療センターに組織バンクを構築した。橋詰は組織バンクの神経病理診断を支援し、東海地域の神経病理診断に関するネットワーク形成を行った。村山は十分な機能を果たしている東京都高齢者ブレインバンクを更に推進し、高品位なブレインバンク資源の提供に関する研究を行った。

#### (1) 国立長寿医療センター組織バンク

組織バンク資源の蓄積のためにセンター病院と連携し、病理解剖及び脳保存に関するインフォームドコンセントを受けた症例についてホルマリン固定及び凍結標本の保存を行った。

### A. 研究目的

組織バンクは、病理解剖から得られる脳脊髄組織などを疾患治療の研究のために保存する、臨床研究における研究基盤である。本研究の目的は、国立長寿医療センターに組織バンクを構築し、組織バンクの資源を認知症などの神経疾患の診断や治療の開発の研究に役立てることである。今日、多くの認知症では診断技術や治療法が開発が依然として困難である。認知症の克服に向けて発病機序を解明するために、遺伝子操作等を使った疾患モデルの研究だけでは患者の診断や治療の開発は難しい。ヒト組織の

組織バンクは研究のための資源の獲得だけでなく、病院の臨床基盤を充実させるために病理診断を担当した。認知症などの神経病理診断を免疫組織染色法等により正確に行った。正確な病理診断を基にセンター病院において臨床病理検討会を定期的実施した。次に、組織バンクの資源活用研究を推進するために研究者に対して組織バンクの研究資源の活用に関する調査を実施した。活用する研究者の実態調査と倫理や法律に関する意識調査を実施した。さらに、組織バンクに関する情報や研究成果を国民に向けて発信し、病理解剖や組織バンクの重要性を国民に伝えた。

#### (2) 組織バンク資源を活用する研究

組織バンクの資源を有効に活用する研究は、国民から信頼され、国民に理解される組織バンクを運営する上で重要である。従って、組織バンク資源の活用研究は認知症における治療研究などの分かりやすい研究を行い、国民に情報公開する必要がある。本研究では死体解剖保存法を遵守する立場から、組織バンクの活用研究は死体組織保存者である死体解剖資格認定者のみが行った。遺族への返却要求に応えるために死体組織を拡散せず、国立長寿医療センターの定められた場所でヒト組織研究を行うことを原則とした。

**(倫理面への配慮)** 組織バンクでは、病理解剖をうける患者又は患者家族から、研究目的方法・患者の不利益・撤回する権利などに関するインフォームドコンセントを受ける。組織バンク登録の際には試料の匿名化などにより、個人情報保護を徹底する。組織バンクを利用する研究に関して、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し国立長寿医療センター倫理委員会の承認を得る。

### C. 研究結果

**(1) 組織バンクの構築** 組織バンク資源の活用研究を推進するために、研究者に対して組織バンクの研究資源の利用に関する意識調査を実施した。調査の結果、計画段階の研究を含めると組織バンクの資源を活用する希望のある研究者は多いことが明らかになった(調査した研究者全員が組織バンク資源の活用を希望した)。一方、研究者は組織バンクに関する法律や生命倫理に関する理解は現状では充分ではない。特に、社会的なコンセンサスや国民感情

への配慮まで考慮する研究者は少なかった。組織バンクに関する研究は患者遺族や臨床医の貢献により成り立つ研究である。そこでこの問題の解決に向けて、若手研究者に対する教育などにより活用研究に関する法律の知識や生命倫理を養うために研究者のためのセミナーを実施した。次に、組織バンクに関する国民に対する情報発信としてホームページを活用した。組織バンクのあり方、保存方法や研究資源の活用研究者の調査などについて1年ごとに改訂した。新しい情報を公開し、できる限り簡単に理解しやすい内容を心がけた。今後も社会的コンセンサスや国民感情に十分配慮して情報発信を行う。

**(2) 組織バンクの活用研究** 矢澤は組織バンクの資源を有機的に活用し、高齢者の認知症に関する治療研究を行った。認知症を発病するパーキンソン症候群のモデル動物に関する研究とヒト組織の研究を並行して行い、治療法の開発の糸口をつかんだ。組織バンクにおける患者脳の病態を解析し、自らが開発したモデルマウスから(Yazawa et al, *Neuron*, 2005)病態を有する初代培養細胞を作製した。初代培養細胞を使って、発病の原因として蓄積するalpha-synuclein と相互作用する蛋白を見だし、蛋白を抑制する薬剤によりalpha-synuclein の蓄積を阻止する方法を発見した(Nakayama et al, *Am J Pathol* 印刷中)。さらに、*in vitro* 治療研究から疾患モデルマウスの *in vivo* 治療研究まで発展させ、最終目標である患者への応用をめざした。

橋詰は皮質微小脳梗塞患者脳の解析から、新しい発病メカニズムを検討した。村山は脳だけでなく脊髄組織のバンキングを積極的に行った。脊髄は病理解剖でも検討が難しい組織であり、脊髄に関係する疾患の研究に大きな成果をあげることが期待されている。

### D. 考察

組織バンクは、病理解剖の組織の収集、資源の保存と管理、資源の活用研究の3つの要素からなる。近年、病理解剖の症例数が減少し資源の収集が切迫した課題であることは疑えない。しかし、病理解剖の症例数の減少を食い止めるためには研究資源を提供する国民の理解が欠かせない。したがって、組織バンクの研究を国民に分かりやすく伝える、資源の活用研究は重要である。本研究では組織バ

バンクの活用研究として、認知症における神経変性に対する治療法開発の研究を重点的に行った。従来の組織バンクは形態学的な疾患分類の活用研究に加えて、疾患モデル動物などを用いることにより動的な病態解析を行い、神経変性の治療の開発に取り組んだ。

## E. 結論

組織バンクの研究資源である患者脳組織の病態解析は、ヒト固有の病態である認知症などの神経変性のメカニズムを解明する上では重要である。国立長寿医療センター組織バンクでは認知症の治療研究を行い、新しい組織バンクのあり方を提案した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

矢澤生

Nakayama K, Suzuki Y, Yazawa I. Microtubule depolymerization suppresses alpha-synuclein accumulation in a mouse model of multiple system atrophy. **American Journal of Pathology** 印刷中.

Sato T, Miura M, Yamada M, Yoshida T, Wood JD, Yazawa I, Masuda M, Suzuki T, Shin RM, Yau HJ, Liu FC, Shimohata T, Onodera O, Ross CA, Katsuki M, Takahashi H, Kano M, Aasaki T, and Tsuji S. Severe neurological phenotypes of Q129 DRPLA transgenic mice serendipitously created by *en masse* expansion of CAG repeats in Q76 DRPLA mice. **Human Molecular Genetics** 印刷中.

橋詰良夫

Wakabayashi T, Natsume A, Hashizume Y, Fujii M, Mizuno M, Yoshida J. A phase 1 clinical trial of interferon-beta gene therapy for high-grade glioma: novel findings from gene expression profiling and autopsy. **J Gene Med** 2008, 10:329-339.

Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M,

Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of five autopsied cases of dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease. **Neuropathology** 2008, 28:51-61.

Liu Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Niwa H, Miyao S, Ujihira N, Akatsu H. Inclusion-positive cell types in adult-onset intranuclear inclusion body disease: implications for clinical diagnosis. **Acta Neuropathol** 2008, 116:615-623.

Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama M, Sobue G. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course (case report). **Neuropathology** 2008, 28:645-651.

Miyazaki Y, Riku Y, Goto Y, Mano K, Yoshida M, Hashizume Y. VZV vasculopathy associated with myelo-radiculoganglio-meningo-encephalitis: an autopsy case of an immunocompetent 66-year-old male. **J Neuro Sci** 2008, 275:42-45.

村山繁雄

Tachida Y, Nakagawa K, Saito T, Saido TC, Honda T, Saito Y, Murayama S, Endo T, Sakaguchi G, Kato A, Kitazume S, Hashimoto Y. Interleukin-1 upregulates TACE to enhance  $\alpha$ -cleavage of APP in neurons: resulting decrease in A $\beta$  Production. **J Neurochem** 2008, 104: 1387-1393.

Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. **Acta Neuropathol** 2008, 115: 561-575.

### 2. 学会発表

矢澤生

矢澤生, 鈴木康予, 中山貴美子: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 蛋白の分解に関する検討. 第 49 回日本神経学会総会, 2008 年 5 月 16 日, 横浜

中山貴美子, 鈴木康予, 矢澤生: 多系統萎縮症モデルマウスにおける  $\beta$ -III tubulin の  $\alpha$ -synuclein 蓄積への関与. 第 31 回日本神経科学大会, 2008 年 7 月 10 日, 東京

鈴木康予, 中山貴美子, 矢澤生: Caspase 活性阻害による歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の原因遺伝子産物の蓄積. 第 31 回日本分子生物学会年会, 2008 年 12 月 10 日, 神戸

橋詰良夫

三室マヤ, 市橋亮一, 吉田眞理, 橋詰良夫: 脳アミロイドアンギオパチーによる皮質微小梗塞の病理学的検討. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2008 年 5 月, 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし