

長寿医療研究開発費 2019年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

国立長寿医療研究センター・東京都健康長寿医療センターの共同事業による長寿バイオリソースの構築並びに認知症の発症病態研究に関する研究（29-27）

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（2017~2019）H29~H31として、

東京都健康長寿医療センター（TMGHIG）で蓄積する脳脊髄液・血液・ゲノムを、剖検脳・全身組織とともに包括研究同意の元にリソース化し、国立長寿医療研究センターと共同で研究基盤を構築した。TMGHIG 神経内科が30年以上行って来た高齢者認知・運動機能障害パス入院時、サロゲートバイオマーカー、apoE 遺伝子多型等について、保険適用である髄液リン酸化タウ蛋白以外の測定を本研究費で行い患者臨床に還元するとともに、包括研究同意のもとに残髄液・血清をリソースとして構築する事業を継続した。本研究費で新たに apoE genotyping を行い、残血漿、ゲノムリソース構築を開始することを試みた。

髄液リソースとしては、正常圧水頭症（NPH）タップテスト時の髄液 30ml を上記サロゲートバイオマーカー測定で層別化し、探索研究に使用可能リソースとして蓄積することを開始した。VP shunt 時に Quopio University 方式で採取皮質を、リン酸化タウ、アミロイドβ蛋白（Aβ）、リン酸化αシヌクレイン抗体免疫染色で病理学的に検索し、診断精度を上げると同時に、蓄積リソースに神経病理診断の根拠を与えることを行った。レビー小体病について、末梢自律神経障害を認める場合、皮膚生検、抗リン酸化αシヌクレイン抗体免疫染色による診断を加え、リソースの信頼度を高める努力を継続した。これらのリソース提供患者を臨床的にフォローし、死亡時に開頭剖検許可と、ブレインバンク登録同意を得る努力を最大限行った。またブレインバンク本登録を、神経病理診断援助を元に全国より受け入れ、リソース数増加に努めた。

2019年度について

ゲノム構築については倫理委員会より施設面の不備を指摘され、承認が得られなかった。代わりにバイオバンクジャパンとの連携で、提供 6,200 例中 72 例が高齢者ブレインバンク登録が得られている例について、フルエクソーム解析申請を行った。

NPH については、2018 年度に 1 例の皮質生検を行えたが、その後は新任脳外科部長が LP シヤントを採用したため、Quopio 方式は施行不能となった。ただサロゲートバイオマーカーで診断したタップ時髄液 30ml の蓄積は 26 例に達し、探索的研究用に整備が出来た。

累計蓄積例のデータベース化を行い、包括研究同意の元に蓄積できた髄液は 1,991 例に

達し、全てにサロゲートバイオマーカーによる診断、うち 144 例は神経病理学的確定診断が得られた。MRI については VSRAD advanced 処理 17,264 例中 92 例が剖検で確定診断が得られた。PET 検査施行例は 226 例のうち 82 例が神経病理学的確定診断が得られた。ブレインバンク半脳凍結例は、健康長寿例として 1,211 例、外部委託例として 120 例で、計 1,331 例に達した。

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*

分担研究者

里 直行 国立長寿医療研究センター 部長

新飯田俊平 国立長寿医療研究センター 部長

仙石 鎌平 東京都健康長寿医療センター 専門部長

金丸 和富 東京都健康長寿医療センター 部長

仁科 裕史 東京都健康長寿医療センター 専門部長

高田 忠幸 東京都健康長寿医療センター 研究員 (2017 年度のみ) *

本山 りえ 東京都健康長寿医療センター 医師 (2019 は非常勤医師)

山崎 幹大 東京都健康長寿医療センター 非常勤医師*

小幡 真希 東京都健康長寿医療センター 臨床心理士

松原 知康 東京都健康長寿医療センター 医師*

坂下 泰浩 東京都健康長寿医療センター 研究員*

(2017 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日)

種井 善一 東京都健康長寿医療センター 医師*

(2018 年 9 月 14 日～2020 年 3 月 31 日)

河上 緒 東京都健康長寿医療センター 医師*

(2018 年 9 月 14 日～2020 年 3 月 31 日)

徳本健太郎 東京都健康長寿医療センター 医師 (2018 年のみ)

渋谷 茉莉 東京都健康長寿医療センター 医師 (2018 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日)

元田 敦子 東京都健康長寿医療センター 研究員*

(2018 年 9 月 14 日～2020 年 3 月 31 日)

畠山 幸子 東京都健康長寿医療センター 非常勤研究員 (2018 年のみ)

松川 美穂 東京都健康長寿医療センター 医師

(2019 年 10 月 1 日～2020 年 3 月 31 日)

大友 亮 東京都健康長寿医療センター 医師

(2019 年 12 月 1 日～2020 年 3 月 31 日)

* ブレインバンクドクター

研究期間 2017年4月1日～2020年3月31日

A. 研究目的

老化・認知症の克服のため、アルツハイマー病 (AD)・レビー小体型認知症 (DLB)・高齢者タウオパチー (嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型老年期認知症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症等) を主な対象に、神経学的診察 (含神経心理検査)・形態 (MRI) 機能画像 (SPECT/ FDG-PET)、サロゲートバイオマーカー (髄液、PIB)、apoE 遺伝子多型で層別化された、血液・髄液・ゲノムリソースよりなる高齢者ブレインバンク・バイオリソースを構築する。これら長期縦断追跡症例について、献脳生前同意をコーディネートし、高齢者ブレインバンクに本登録することで、付加価値を持つ死後脳を含む全身リソースを構築する。臨床・画像・バイオリソースによる老化・認知症を底支える、高齢者ブレインバンクプロジェクトを推進する。

B. 研究方法

3年間全体について

1. 高齢者バイオバンク (Brain Bank for Aging Research: BBAR) リソース構築

TMGHIG 物忘れ・神経内科・精神科・フレール外来受診変性型認知症・運動障害・MCI 患者に、神経学的診察、神経心理検査、MRI VSRAD、SPECT eZis による一次スクリーニングを行う。長期縦断追跡可能な症例をパス入院で、髄液サロゲートバイオマーカー測定 (tau, ptau, $A\beta$, HVA, 5HIAA)、apoE phenotyping を行い、残髄液・血清を包括研究同意の元リソースとして構築する。認知症パスの場合残髄液を最大 5ml として蓄積し、確認研究用とする。正常圧水頭症の場合残髄液は 25ml で、探索研究用とする。タウ、リン酸化タウ、 $A\beta$ 1-42 で層別化し、1mm ごとアリコットに分け、 -80°C で凍結保存する。ゲノムに関し、倫理委員会承認を得てリソースとして構築する努力を行う。

生前献脳同意登録を、常勤バイオバンクコーディネーターを活用し推進する。献脳登録者には治験を含む実証研究にリクルートし、最終神経病理診断による確認作業を行う。死亡時 BBAR 本登録を得ることで、確定診断のついたバイオリソースとして品質を高める。院外死亡に関しては、事務当直、神経当直、ブレインバンク携帯による三重のサポートの元、搬送剖検を担保する。ブレインバンク携帯は、ブレインバンクドクターが 24 時間 365 日交代で保有し対応する。BBAR 本登録時、脳・脊髄・末梢自律神経・嗅上皮・骨格筋・心筋・皮膚・胃食道移行部を、ブレインバンクドクターがリソース蒐集し、ブレインバンクを含むバイオリソース全体の価値を高める。ブレインバンク登録同意ご遺族に、剖検診断結果を含め開示することで、患者本人への最後の貢献を行うと同時に、根治療法開発への努力を説明する。

上記コホートリソースに加え、オールジャパン稀少疾患レジストリーとして BBAR 登録を引き受け、TMGHIG ブレインバンク ID を発行し個人情報管理を行い、オープンリソースとして運用する。

2. 高齢者ブレインバンクプロジェクト施設維持

超低温槽は、槽内温度はインターネットメール・電話回線通報システム・中央監視アラームシステム監視下に置く。超低温槽事故時は中央監視、神経当直、ブレインバンクドクターが集結するかたちで対応する。超低温槽は年間保守契約に入り、二酸化炭素ポンプ、非常電源バックアップを行う。10年の保証期間を超えた機器は適宜買い換える。

3. 高齢者ブレインバンクプロジェクトデータベース構築

血清・髄液・死後脳・全身リソースは、電子カルテと連携した高齢者ブレインバンクプロジェクトデータベースをTMGHIGセンター予算で構築する努力を行う。神経心理検査を含む臨床情報、髄液バイオマーカー情報、MRI、PETを集合することで、総合的リソース構築を目指す。

BBARデータベースにおける神経病理診断は、Ventana NX20自動免疫染色装置を用い、国際標準に基づく免疫組織化学パネルに基づき行う。ブレインバンクドクターが所見を提出し、主任研究者が品質管理を行う。

4. 高齢者ブレインバンクプロジェクトリソース提供

研究者の申請にリサーチマネジャーが窓口となり、外部学術委員による守秘義務下査読承認を前提とする。申請研究者所属施設倫理委員会承認後、TMGHIG倫理委員会迅速審査承認を得る。最適リソースを、研究者とのインターネットカンファランスで選定後、TMGHIG協力研究員を委嘱し共同研究として行う。NCGGでの活用促進に、主任研究員が行うNCGG教育コースを定期的に行う。ゲノムリソース化については、国立長寿研の指導を受ける。

2019年度について

ゲノムに関しては、指紋・瞳孔認証による蓄積ファシリティーが構築できるまで保留となった。さらにゲノムをオープンリソースとして蓄積することに対し、バイオバンクジャパン、東北メガバンク、ナショナルバイオバンクネットワークのいずれかに委託を求められ、2019年度はバイオバンクジャパンとの連携を継続した。今後鳥羽理事長の指導の元、国立長寿研バイオバンクとの連携を引き続き検討することとなった。

リソース蓄積として、蓄積症例のデータベース化を行い、凍結半脳のセンター内1,211例、外部委託例120例、計1,331例、献脳ドナー事前登録172例、うち本登録60例、髄液1,991例、うち確定診断144例、MRI (VSRAD)施行17,264例中、うち確定診断92例、PET226例、うち確定診断82例について、相互参照を可能とした。

(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、血清・髄液と臨床・画像情報よりなるバイオリソース活用については、倫理委員会承認が再確認された。ゲノムに関してのみ、施設不備として継続審議

となった。

2019年度について

バイオバンクジャパンとの連携による、一部ゲノムリソースの利用が承認された。

C. 研究結果

3年間全体について

1. リソース蓄積状況

認知症・パーキンソン病パス入院を通じての臨床情報、神経心理検査、髄液・血清蓄積症例は、累積4,414例となった。うち探索研究に用いることが可能な正常圧水頭症タップテスト時の髄液は、累積26例となった。

剖検症例の3年間の累計は127例で、老化性変化の網羅的検討を行った。うち生前同意に基づく症例は20例であった。稀少難病外部委託保管例は40例であった。高齢者ブレインバンクネットワーク全体としては、502例のオープンリソースを構築できた。

2. リソース提供状況

3年間で延べ129研究者への提供を行った。長寿医療研究センターに関しては、里博士との共同研究に関してスライスで提供し、切り出しは研究責任者が行う米国方式を採用した。唾液線に関する研究に関しては、顎下腺凍結材料を前方視的に蓄積し、国立長寿研倫理委員会承認後、共同研究を開始した。

3. 長寿研関連広報活動

長寿研研究者の教育活動として、毎週火曜日行っているTMGHIGブレインカッティングカンファランスにリクルートし、CPCの発信を複数回行った。認知症学会時にもブレインカッティング教育コースを設け、国立長寿研に情報公開した。さらに主任研究者による直接長寿研での講演を行うことで、死後脳研究が円滑に行える基盤構築の努力を行った。またブレインバンク広報都民公開講座を、NCGG共催で行うことを継続した。

2019年度について

1. リソース蓄積状況

今年度認知症・パーキンソン病パス入院を通じての臨床情報、神経心理検査、髄液・血清蓄積症例は今年度99例、累積4,414例であった。うち探索研究に用いることが可能な正常圧水頭症タップテスト時の髄液は9例、累積30例であった。

剖検症例は36例で、老化性変化の網羅的検討を行った。うち生前同意に基づく症例は12例であった。稀少難病蓄積は12例であった。施設蓄積支援を含め、ブレインバンクネットワークとし169例のオープンリソース構築に貢献した。

2. リソース提供状況

本年度43研究者への提供を行った。長寿医療研究センターに関しては、里博士、山越博士との共同研究を継続した。

3. 長寿研関連広報活動

長寿研研究者教育活動として、認知症学会 TMGHIG ブレインカッティング教育コースにリクルートした。主任研究者の長寿研での講演、ブレインバンク都民公開講座はともに3月に計画していたが、コロナのため中止となった。

D. 考察

ゲノムをオープンリソースとして構築する前提としての、蓄積施設整備は達成出来ず、次年度以降の課題となった。オープンリソースとしてのゲノム蓄積には、三大バンクとの連携を、AMED、厚労省から指導され、これまで拠点を務めてきたバイオバンクジャパンとの連携で、ブレインバンク登録患者 72 例とのリンクが行えた。

高齢者ブレインバンクに関しては、主任研究者が神経病理学会理事長として、2018年9月世界神経病理学会（東京）時、高齢者ブレインバンク主催で国際ブレインバンクシンポジウムを行い、世界各国より 100 名近い参加を得ることが出来た。その結果、高齢者ブレインバンクソースが高品質であること、神経病理診断が国際的に一流であること、老化コホートリソースとして正常から認知症を含む横断リソースであること、全身剖検をベースとすることで、高い評価を受けることが出来た。

生前献脳同意に基づく稀少神経疾患の高齢者ブレインバンク委託保管の全国展開も順調で、大阪、徳島、香川、高知、広島、静岡、沖縄に拠点を構築することが出来た。

E. 結論

高齢者ブレインバンクプロジェクトとして、ブレインバンクとバイオリソースを結合するかたちで、老化・認知症にとって、独自性を持ち、品質の高い研究資源の構築が出来た。今後長寿研との協力関係をさらに密にし、老化・認知症研究に向け、共同研究体制構築の下支えを行って行く予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

添付

高齢者ブレインバンク日本語説明文書（患者説明用）、英語説明文書（研究者開示用）

F. 研究発表

1. 論文発表 (英文、査読あり、原著のみ)

2017年度

- 1) Akasaka-Manyu K, Kawamura M, Tsumoto H, Saito Y, Kitazume S, Hatsuta 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.* 2017, 161 (1): 99-111. doi: 10.1093/jb/mvw056.
- 2) Dzamko N, Gysbers AM, Bandopadhyay R, Bolliger MF, Uchino A, Zhao Y, Takao M, Wauters S, van de Berg, WD, Takahashi-Fujigasaki J, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Halliday GM: LRRK2 levels and phosphorylation in Parkinson's disease brain and cases with restricted Lewy bodies. *Mov Disord.* 2017; 32(3): 423-432. doi: 10.1002/mds.26892.
- 3) Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T, Kuwano R: Serum microRNA miR-501-3p as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2017; 5(1) :10. doi: 10.1186/s40478-017-0414-z
- 4) Honma N, Saji S, Mikami T, Yoshimura N, Mori S, Saito Y, Murayama S, Harada N: Estrogen-Related Factors in the Frontal Lobe of Alzheimer's Disease Patients and Importance of Body Mass Index. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 726. doi: 10.1038/s41598-017-00815-3.
- 5) 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* 2018 Mar;28(2):287-291. doi: 10.1111/bpa.12500.
- 6) Morimoto S, Hatsuta H, Komiya T, Kanemaru K, Tokumaru A. M, Murayama S: Simultaneous skin-nerve-muscle biopsy and abnormal mitochondrial inclusions in intranuclear hyaline inclusion body disease. *J Neurol Sci.* 2017; 372: 447-449. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.042.
- 7) Morimoto S, Takao M, Hatsuta H, Nishina Y, Komiya T, Sengoku R, Nakano Y, Uchino A, Sumikura H, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S: Homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid as biomarkers for dementia with Lewy bodies and coincident Alzheimer's disease: An autopsy-confirmed study. *PLoS One* 2017; 12 (2) : e0171524. doi: 10.1371/journal.pone.0171524. eCollection 2017.
- 8) Kokubo Y, Banack S.A, Morimoto S, Murayama S, Togashi T, Metcalf J.S, Cox P.A, Kuzuhara S: beta-N-methylamino-l-alanine analysis in the brains of patients with

Kii ALS/PDC. 2017, *Neurology* 89(10): 1091-1092.

- 9) Sabbagh MN, Schauble B, Anand K, Richards D, Murayama S, Akatsu H, Takao M, Rowe CC, Masters CL, Barthel H, Gertz HJ, Peters O, Rasgon N, Jovalekic A, Sabri O, Schulz-Schaeffer WJ and Seibyl J; Histopathology and Florbetaben PET in Patients Incorrectly Diagnosed with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56(2): 441-446. doi: 10.3233/JAD-160821.
- 10) Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, Murayama S, Kanemaru K, Morimoto S, Aiba I, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Matsukawa N, Hashizume Y and Shibamoto Y: Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology.* 2017; 59(5): 431-443. doi: 10.1007/s00234-017-1812-4
- 11) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N : Prion-Like Seeding of Misfolded alpha-Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol.* 2018 May;55(5):3916-3930. doi: 10.1007/s12035-017-0624-1
- 12) Yamamoto T, Murayama S, Takao M, Isa T, Higo N : Expression of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in human sensorimotor cortex and spinal cord: Changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res;* 2017; 1655: 168-175. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.10.030
- 13) Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takano H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishii K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Araki YM, Mizusawa H: Re-evaluation of soluble APP-alpha and APP-beta in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. *Biomark Res.* 2017; 5: 28.
- 14) Wang T, Matsuda Y, Seki A, Nonaka K, Kakizaki M, Kaneda D, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Arai T:(2017). "Carbohydrate antigen 19-9- positive gastric adenocarcinoma: autopsy findings and review of the literature. *Case Rep Gastroenterol.* 2017; 11(3): 545-553.
- 15) Matsuda Y, Seki A, Nonaka K, Kakizaki M, Wang T, Aida J, Ishikawa N, Nakano Y, Kaneda D, Takata T, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Takubo K, Ishiwata T, Sawabe M, Arai T: Clinicopathological characteristics of distant metastases of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma: An autopsy study of older Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Feb;18(2):211-215. doi: 10.1111/ggi.13165
- 16) 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-luysian degeneration. *Neuropathology*. 2018 Apr;38(2):171-178. doi: 10.1111/neup.12430.
- 17) Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S: Optineurin Pathology in the Spinal Cord of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex Patients in Kii Peninsula, Japan." *Brain Pathol*. 2017 Sep 27. doi: 10.1111/bpa.12558. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 28960710
- 18) Kimura H, Takao M, Suzuki N, Kanemaru K, Mihara B, Murayama S: Pathologic Study of Intracranial Large Artery Atherosclerosis in 7260 Autopsy Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Dec;26(12):2821-2827. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.056.
- 19) 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 CT, 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 U S A.*, 2017 Nov 7;114(45):E9645-E9654. doi: 10.1073/pnas.1707151114.
- 20) Kakuda N, Miyasaka T, Iwasaki N, Nirasawa T, Wada-Kakuda S, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Ihara Y, Ikegawa M : Distinct deposition of amyloid-beta species in brains with Alzheimer's disease pathology visualized with MALDI imaging mass spectrometry. *Acta Neuropathol Commun* . 2017; 5(1): 73.
- 21) Zhao Y, Perera G, Takahashi-Fujigasaki J, Mash DC, Paul J, Vonsattel G, Uchino A, Hasegawa K, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Dzamko N, Halliday GM : Reduced LRRK2 in association with retromer dysfunction in postmortem brain tissue from LRRK2 mutation carriers. *Brain*, 141(2): 486-495. 2018; 10.292(2017)
- 22) Nishioka M, Bundo M, Ueda J, Katsuoka F, Sato Y, Kuroki Y, Ishii T, Ukai W, Murayama S, Hashimoto E, Nagasaki M, Yasuda J, Kasai K, Kato T, Iwamoto K: Identification of somatic mutations in postmortem human brains by whole genome sequencing and their implications for psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018 Apr;72(4):280-294. doi: 10.1111/pcn.12632.

2018年度

- 1) Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y: Nitroative Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. *Front Neurosci*. 2018. 11:751. doi: 10.3389/fnins.2017.00751.
- 2) Matsuda Y, Seki A, Nonaka K, Kakizaki M, Wang T, Aida J, Ishikawa N, Nakano Y, Kaneda D, Takata T, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Takubo K, Ishiwata T, Sawabe M, Arai T: Clinicopathological characteristics of distant metastases of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma: An autopsy study of older Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int*, 2018 Feb;18(2):211-215. doi: 10.1111/ggi.13165
- 3) 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-luysian degeneration. *Neuropathology*, 2018 Apr;38(2):171-178. doi: 10.1111/neup.12430.
- 4) Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S: Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex patients in Kii Peninsula, Japan. *Brain Pathol*, 2018; 28(3): 422-426. PMID: 28960710
- 5) Morimoto S, Takao M, Nishina Y, Sakurai K, Komiya T, Kanemaru K, Murayama S: Spinocerebellar ataxia type 2 presenting with rapidly progressing muscle weakness and muscular atrophy. *Geriatr Gerontol Int*, 2018;18(2):361-364.
- 6) Nagata K, Mano T, Murayama S, Saido TC, Iwata A: DNA methylation level of the neprilysin promoter in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Lett*, 2018;670:8-13.
- 7) 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 CT, 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. *PNAS* 2017; 114 (45): E9645-9654.
- 8) Zhao Y, Perera G, Takahashi-Fujigasaki J, Mash DC, Paul J, Vonsattel G, Uchino A, Hasegawa K, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Dzamko N, Halliday GM : Reduced LRRK2 in association with retromer dysfunction in postmortem brain tissue from LRRK2 mutation carriers. *Brain*, 2018; 141(2): 486-495. doi: 10.1093/brain/awx344

- 9) Endo R, Takashima N, Nekooki-Machida Y, Komi Y, Hui KK, Takao M, Akatsu H, Murayama S, Sawa A, Tanaka M: TAR DNA-Binding Protein 43 and Disrupted in Schizophrenia 1 Coaggregation Disrupts Dendritic Local Translation and Mental Function in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Biol Psychiatry*, 2018 Mar 29. pii: S0006-3223(18)31403-3. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.03.008. [Epub ahead of print]
- 10) Hasegawa I, Takeda A, Hatsuta H, Kubo Y, Ohsawa M, Nakano Y, Ikeuchi T, Hasegawa M, Murayama S, Itoh Y: An autopsy case of globular glial tauopathy presenting with clinical features of motor neuron disease with dementia and iron deposition in the motor cortex. *Neuropathology*, 2018. doi: 10.1111/neup.12457. [Epub ahead of print]
- 11) Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, Beach TG: Does Parkinson's disease start in the gut?. *Acta Neuropathol*, 2018;135(1):1-12.
- 12) 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* 2018 Mar;28(2):287-291. doi: 10.1111/bpa.12500.
- 13) Nishioka M, Bundo M, Ueda J, Katsuoka F, Sato Y, Kuroki Y, Ishii T, Ukai W, Murayama S, Hashimoto E, Nagasaki M, Yasuda J, Kasai K, Kato T, Iwamoto K: Identification of somatic mutations in postmortem human brains by whole genome sequencing and their implications for psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018 Apr;72(4):280-294. doi: 10.1111/pcn.12632.
- 14) Omoto S, Hayashi T, Matsuno H, Higa H, Kameya S, Sengoku R, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Iguchi Y: Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease presenting with childhood-onset night blindness associated with progressive retinal dystrophy. *J Neurol Sci*, 2018;388: 84-86.
- 15) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N : Prion-Like Seeding of Misfolded alpha-Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol*. 2018 May;55(5):3916-3930. doi: 10.1007/s12035-017-0624-1
- 16) Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi KS, Murayama S, Hwang H, 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. doi: 10.1073/pnas.1802179115. Epub 2018 May 7.

17) Tarutani A, Arai T, Murayama S, Hisanaga SI, Hasegawa M: Potent prion-like behaviors of pathogenic alpha-synuclein and evaluation of inactivation methods. *Acta Neuropathol Commun*, 2018;6(1): 29.

18) Higashihara M, Sonoo M, Ishiyama A, Nagashima Y, Matsumoto K, Uesugi H, Mori Yoshimura M, Murata M, Murayama S, Komaki H: Quantitative Analysis of Surface Electromyography for Pediatric Neuromuscular Disorders. *Muscle Nerve*, 58:824–827, 2018

2019年度

1) Fujita K, Matsubara T, Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Maruyama Saladini K, Kawarai T, Nodera H, Udaka F, Kume K, Morino H, Kawakami H, Hasegawa M, Kaji R, Murayama S, Izumi Y: Co-morbidity of progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis: a clinical-pathological case report. *BMC Neurol* 2019, 19:168.

2) Hatsuta H, Takao M, Nogami A, Uchino A, Sumikura H, Takata T, Morimoto S, Kanemaru K, Adachi A, Arai T, Hasegawa M, Murayama S: Tau and TDP-43 accumulation of the basal nucleus of Meynert in individuals with cerebral lobar infarcts or hemorrhage. *Acta Neuropathologica Communications*. 2019; 7: 49. doi.org/10.1186/s40478-019-0700-z.

3) Hongo Y, Iizuka T, Kaneko A, Suga H, Uchino A, Murayama S, Namba K, Inoue Y, Nishiyama K: An autopsy case of MM2-thalamic subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies presenting as a sleep disorder mimicking anti-IgLN5 disease. *J Neurol Sci* 2019, 404:36-9.

4) Ikegawa M, Nirasawa T, Kakuda N, Miyasaka T, Kuzuhara Y, Murayama S, Ihara Y: Visualization of Amyloid beta Deposits in the Human Brain with Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Imaging Mass Spectrometry. *J Vis Exp* 2019.

5) Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shirota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiiro Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S: Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet* 2019, 51:1222-32.

6) 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, 527:985-98.
- 7) 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, Miyasaka T: Ectopic Expression Induces Abnormal Somatodendritic Distribution of Tau in the Mouse Brain. *J Neurosci* 2019, 39:6781-97.
- 8) Kurihara M, Koda H, Aono H, Izumi S, Sakurai Y, Sano T, Saito Y, Murayama S, Mori M: Rapidly progressive miliary brain metastasis of lung cancer after EGFR tyrosine kinase inhibitor discontinuation: An autopsy report. *Neuropathology*. 2019; 39: 147-155
- 9) Matsubara T, Oda M, Takahashi T, Watanabe C, Tachiyama Y, Morino H, Kawakami H, Kaji R, Maruyama H, Murayama S, Izumi Y: Amyotrophic lateral sclerosis of long clinical course clinically presenting with progressive muscular atrophy. *Neuropathology*. 2019; 39: 47-53. doi: 10.1111/neup.12523. Epub 2018 Dec 3.
- 10) Matsuda Y, Itabashi M, Tachibana Y, Sugihara T, Sakashita Y, Matsubara T, Murayama S, Yumura W, Shimizu A, Takei T, Arai T: Citrullinated histone H3 expression in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in older Japanese autopsy patients. *Geriatr Gerontol Int* 2019.
- 11) Matsuda Y, Nonaka K, Seki A, Kakizaki M, Takakuma S, Hamamatsu A, Wang T, Nakano Y, Takata T, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Sawabe M, Arai T: Disseminated varicella zoster virus infection and acute hepatitis: Autopsy-proven cases from a single institute. *Pathol Int* 2019, 69:378-80.
- 12) Nelson P, Dickson D, Trojanowski J, Jack Jr. C, Boyle P, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Chui H, Coyle-Gilchrist I, Fardo D, Flanagan M, Halliday G, Hokkanen S, Hunter S, Jicha G, Katsumata Y, Kawas C, Keene C, Kovacs G, Kukull W, Levey A, Makkinejad N, Montine T, Murayama S, Murray M, Nag S, Rissman R, Seeley W, Sperling R, White C, Yu L, Schneider J: Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Consensus Working Group Report. *Brain*. 2019; 142: 1503-1527
- 13) Nonaka K, Matsuda Y, Kakizaki M, Takakuma S, Hamamatsu A, Sakashita Y, Matsubara T, Murayama S, Ishiwata T, Yamanaka N, Itabashi M, Takei T, Nakajima N, Hasegawa H, Arai T: Acute liver failure associated with influenza A virus infection: an autopsy case report. *Jpn J Infect Dis* 2019.
- 14) Nonaka K, Matsuda Y, Kakizaki M, Takakuma S, Matsubara T, Murayama S, Ishiwata T, Kameyama M, Ogura K, Kobayashi S, Arai T: Occult mucin-producing urothelial-type adenocarcinoma of the prostate with elevated serum levels of

carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9: Report of an autopsy-proven case. *Urol Case Rep* 2019, 23:6-9.

- 15) Saito T, Mihira N, Matsuba Y, Sasaguri H, Hashimoto S, Narasimhan S, Zhang B, Murayama S, Higuchi M, Lee VMY, Trojanowski JQ, Saido TC: Humanization of the entire murine Mapt gene provides a murine model of pathological human tau propagation. *J Biol Chem* 2019, 294:12754-65.
- 16) 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, 294:11433-44.
- 17) Tachibana M, Mohri I, Hirata I, Kuwada A, Kimura-Ohba S, Kagitani-Shimono K, Fushimi H, Inoue T, Shiomi M, Kakuta Y, Takeuchi M, Murayama S, Nakayama M, Ozono K, Taniike M: Clasmatodendrosis is associated with dendritic spines and does not represent autophagic astrocyte death in influenza-associated encephalopathy. *Brain & development* 2019, 41:85-95.
- 18) Tago T, Toyohara 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. *Annals of nuclear medicine* 2019, 33:375-82.
- 19) Tago T, Toyohara J, Sengoku R, Murayama S, Ishii K: MAO-B binding of 18F-THK5351 visualized glioblastoma and associated gliosis: an autopsy-confirmed case. *Clin Nucl Med.* 2019; 44: 507-509
- 20) Takahashi Y, Uchino A, Shioya A, Sano T, Matsumoto C, Numata-Uematsu Y, Nagano S, Araki T, Murayama S, Saito Y: Altered immunoreactivity of ErbB4, a causative gene product for ALS19, in the spinal cord of patients with sporadic ALS. *Neuropathology* 2019, 39:268-78.
- 21) Yu WY, Xu Z, Lee HY, Tokumaru A, Tan JMM, Ng A, Murayama S, Lim CCT: Identifying patients with neuronal intranuclear inclusion disease in Singapore using characteristic diffusion-weighted MR images. *Neuroradiology.* 2019 Nov; 61(11), 1281-1290. Doi 10.1007/s00234-019-02257-2
- 22) Kurihara M, Mano T, Saito Y, Murayama S, Toda T, Iwata A: Colocalization of BRCA1 with tau aggregates in human tauopathies. *Brain Sciences*, 10(1) 2019 Dec 20. Doi:10.3390/brainsci10010007.

2. 学会発表 (国際学会のみ)

2017年度

- 1) Murayama S, Motoyama R, Shimizu T, Nakano Y, Fujigasaki J, Sengoku R, Sato K, Takao M: Neuropathological study of two cases with false positive real time quakeinduced conversion result of cerebrospinal fluid for prion protein. 93st American Association of Neuropathologists. Garden Grove, CA USA, 2017.6.8-11
- 2) Murayama S, Sengoku R, Shibukawa M, Kanemaru K, Sato N, Yanagisawa K: Annual Report of Bibank of aging research, a joint project of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology (TMGHIG) and National Center of Gerontology and Geriatrics (NCGG). Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017). London, England, 2017. 7. 16-20
- 3) Murayama S: The establishment of the next generation brain bank and biobank system for aging research. Advanced School of Neuroscience: the epigenome in aging and neurodegenerative diseases: current state and approaches for a new path to gene discovery and understanding disease mechanism. August 30 to September 6, 2017, San Paulo.
- 4) Murayama S, Sengoku R., Takada T, Matsubara T, Yamazaki M, Kobayashi M, Sakashita Y, Shibukawa M, Morimoto S, Motoyama R, Hiroyoshi Y, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Yanagisawa K, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 23th World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, 2017.9.16-21
- 5) Murayama S: The Japanese Brain Bank Network and α -synucleinopathy; The spread of Lewy body pathology in the peripheral autonomic nervous system. Seoul National University Hospital Brain Bank Symposim. Seoul, Korea, 2017.12.11)

2018年度

- 1) Murayama S, Sengoku R, Ishii K, Saito Y: Validation of THK 5351 PET ligand to detect astrogliosis in vivo. 94th ANNUAL MEETING American Association of Neuropathologists, Louisville, Kentucky, 2018. 6.7-10
- 2) Murayama S: Peripheral Alpha-Synuclein Pathology. Neuropathology Neuroimaging in Movement Disorders, Korea Seoul, 2018. 6.15-16
- 3) Murayama S: Role of Amyloid and Tau Pathology in Synucleinopathies: Implications from Case with Mixed Pathology. Neuropathology Neuroimaging in Movement Disorders, Korea Seoul, 2018. 6.15-16
- 4) Murayama S, Saito Y, Sengoku R: Annual Report of the Brain Bank for Aging Research Project: Tokyo, Japan. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2018), Chicago, USA, 2018.7.22-26

- 5) Murayama S: The Brain Bank for Aging Research Project. 15th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Macau, 2018.8.27-29
- 6) Murayama S: Future of the Japanese Society of Neuropathology. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 7) Motoda A, Takahashi T, Watanabe C, Tachiyama Y, Makino T, Higaki M, Ochi K, Iida A, Nishino I, Maruyama H: Pathological finding of the first autopsy case with adenylosuccinate synthetase-like 1 (ADSSL1) gene mutation myopathy. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 8) Kawakami I: The pathological characteristics of neuronal Apolipoprotein E in normal aged controls and AD brains. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 9) Sakashita Y: Submandibular gland is useful for diagnosis of Lewy body disease-the first report from Japan. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 10) Matsubara T: Familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 Leu126 Ser mutation-clinical and pathological studies. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 11) Tanei Z: An autopsy case of MM2-Thalamic Creutzfeldt-Jakob disease. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 12) Sengoku R: Systemic propagation of alpha-synuclein in the human body. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 13) Sengoku R: Clinicopathological characteristics of pure type Lewy body disease with dementia. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 14) Motoyama R, Murayama S, Matsubara T, Nishina Y, Tokumaru AM, Onaya M: Reversible enlargement of amygdala without definite pathological abnormality. 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 15) Shibukawa M, Sengoku R, Kaneda D, Takanashi S, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S: A case of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer disease pathology, presenting good clinical outcome after ventriculo-peritoneal shunt . 19th International Congress of Neuropathology 2018. Tokyo, 2018.9.23-27
- 16) Sengoku R, Kaneda D, Kanamaru, K, Tokumaru A, Murayama S: Dementia with grain presenting parkinsonism. International Congress of Parkinson' s Disease and Movement Disorders. Hong Kong, 2018.10.5-9
- 17) Murayama S, Sengoku R, Tokumaru A, Saito Y: Neuropathological Study of a Case of FTL D-SD-TDP43 -the first case of our twenty- year experience of brain

banking. 11th International Conference on Frontotemporal Dementias. Sydney, Australia, 2018.11.11-14

18) Murayama S, Sengoku R, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 2018 Alzheimer's & Parkinson's Congress. March 26- 31, Lisbon

2019年度

- 1) Takata T, Suely M, Izumi Y, Saito Y, Murayama S: Limbic TDP 43 proteinopathy, clinically mimicking Alzheimer disease. 95th ANNUAL MEETING American Association of Neuropathologists, Atlanta, Georgia, 2019.6.6-9
- 2) Kanemaru K, Kanemaru A, Murayama S: Decreased levels of CSF Abeta 40 in dementia with Lewy bodies. AAIC2019, 2019.7. 14-19, Los Angeles
- 3) Murayama S, Tanei Z, Matsubara T, Sengoku R, Saito Y: Propagation of neurodegenerative protein in human aging. Neuroscience 2019, 10/19- 23, Chicago
- 4) Kurihara M, Mano T, Murayama S, Iwata A, Toda T: Mislocalization of DNA repair protein BRCA1 in human tauopathies. Neuroscience 2019, 10/19- 23, Chicago
- 5) Kawakami I, Umeda K, Tanei Z, Hasegawa M, Murayama S, Iritani S: Neurocircuitry dysfunction in anorexia nervosa identified by neuropathological analysis. Neuroscience 2019, 10/19- 23, Chicago
- 6) Matsubara T, Izumi Y, Miyamoto R, Oda M, Nodera H, Higashihara M, Sengoku R, Oki R, Fujita K, Kawarai T, Watanabe C, Saito Y, Kaji R, Murayama S: Validation study of clinical diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Brain Bank for Aging Research (BBAR) Project. 30th International Symposium on ALS/MND, Australia, 2019.12.4-6)

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。