

長寿医療研究開発費 2020年度 総括研究報告

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
高齢者ブレインバンク・バイオリソースセンターの構築並びに老化・認知症
の病態研究と治療開発に関する研究 (20-6)

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

国立長寿医療研究センター (NCGG)・東京都健康長寿医療センター (TMGHIG) 高齢者ブレインバンク・バイオリソースセンターネットワークを構築し、疫学神経病理に基づく老化・認知症の病理的背景を全世界発信するとともに、当研究所研究者の要望に臨床・神経病理学的共同研究者の立場で教育活動を行うとともに、テーラーメイドにリソース提供を行い、NIH Neurobiobank に匹敵する体制を樹立し、国際的流研究成果の実現基盤を提供する。

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
尾崎 浩一	国立長寿医療研究センター	部長
齊藤 祐子	東京都健康長寿医療センター	研究部長
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
松原 知康	東京都健康長寿医療センター	医員
東原 真奈	東京都健康長寿医療センター	医長
松川 美穂	東京都健康長寿医療センター	医員
小幡 真希	東京都健康長寿医療センター	主査
別宮 豪一	大阪大学大学院	特任助教

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)・TDP蓄積を伴う変性型認知症 (LATE)・高齢者タウオパチーを主な対象に、神経学的・

神経心理学的診察、画像（MRI、SPECT/PET）、バイオマーカー（髄液、血清、血漿）、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、ニューロバイオバンクを構築する。長期縦断追跡症例を高年齢者ブレインバンクに登録することで、付加価値を持つ死後脳を含む全身リソースとしての高年齢者ブレインバンク構築を継続する。

B. 研究方法

1. バイオリソース構築

TMGHIGでは物忘れ・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（齊藤・金丸・東原）・神経心理検査（小幡）、MRI VSRAD、SPECT eZisによるスクリーニング後、長期縦断追跡可能症例をパス入院で、髄液サロゲートバイオマーカー（tau, ptau, Abeta, HVA, 5HIAA）、apoE phenotyping、判断困難時genotypingを行い、残髄液・血清・血漿・ゲノムを包括研究同意の元リソースとして構築する（TMGHIG分担研究者全員）。

献脳ドナー登録を推進し（小幡・別宮）、本登録を得ることでバイオバンクの品質を高める。ブレインバンク本登録時、脳・脊髄に加え、末梢自律神経系を、ブレインバンクドクター（松原・別宮）が蒐集する。

オールジャパン稀少疾患デポジトリとしてBBAR登録を引き受け、TMGHIGブレインバンクIDを発行管理し、オープンリソースとして運用する。

2. バイオリソース施設維持

超低温槽24台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い、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（松原・？バイオリソースセンター技師）・中央監視アラームシステム監視下に置く。10年の保証期間を超えた機器は入れ換える。

3. バイオリソースデータベース構築

血液・髄液・ゲノム・死後脳・全身リソースは、電子カルテと連携したデータベースをTMGHIGセンター予算で構築する。臨床情報は金丸・仁科・東原・松川・渋谷が、髄液バイオマーカー情報は金丸が、MRI、PETはそれぞれ研究協力者である徳丸阿耶放射線部長・石井賢二神経画像研究部長が責任を負う。

生前同意をBBARデータベースについて、神経病理診断は、Ventana NX20自動免疫染色装置を用いた国際標準免疫組織学に基づき、ブレインバンクドクターが所見を提出し、主任研究者、鈴木衣子BBAR特任研究員（ノースカロライナ大学名誉教授、研究協力者）、インターネットカンファランスを通じ国立精神・神経医療研究センター・大阪大学神経内科・病理と品質管理を行う。

4. 長寿バイオバンクリソース提供

研究者の申請には、外部学術委員（貫名信行・岩坪威博士）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。最適リソースをスカイプカンファレンスで選定後、協力研究員を委嘱し共同研究として行う。NCGGでの活用促進には、里班員が主催し主任研究員が行うNCGG教育コースを継続する。

(倫理面への配慮)

ブレインバンクプロジェクト健康長寿医療センター倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

1. 本年度コロナ禍で、国立感染研究所が剖検においてはプリオン病と同様の対応をとるよう指導した結果、ブレインバンクリソースには影響が出た。健康長寿、阪大とも年度末に撤回したが、沖縄、広島等は剖検が行えない状況が続いている。
2. ゲノムバオリソースの構築
昨年創設された東京都健康長寿イノベーションセンターと共同で、オープンリソースとしてのゲノムバンク構築をめざしたが、ゲノム保管施設の問題があり、継続となった。
3. 長寿研研究者との共同研究として、変性型老化の各段階リソースの蛋白化学・ゲノム研究リソース提供、糖尿病の認知症病理への反映の実証研究、ドライマウスの唾液腺分子病理研究等にリソース提供を行い、下支えを行うことを試みたが、長寿側の研究者も研究費が終了となったため、唯一糖尿病関連のみ、文部科研の枠組みで次年度に持ち越し予定である。

D. 考察と結論

※「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

国立長寿医療センターの研究のための死後脳及び関連リソースを、健康長寿医療センターが委託されるかたちをとってきた。高齢者ブレインバンクは、剖検へのレスペクト、国際的にも一流の神経病理診断能力の維持、生前献脳同意登録に代表される患者側の思いの受け止めが理念であるが、国立長寿医療センター自体、死後脳研究を行う研究者が極めて少なく、病院側とも理念を共有出来なかったことが、問題と考えられる。

健康長寿医療センターは、東京都予算で認知症未来社会プロジェクトをたちあげており、次年度以降はその枠組みの中で、高齢者ブレインバンクプロジェクトを継続していく予定である。

E. 健康危険情報

なし。

※班のすべての健康危険情報について記載すること。このため、分担項目に係る情報であつても分担研究報告ではなく、こちらに記載すること。該当がない場合には「な

し」と記載すること。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Yamada S, Jin X, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Tagawa K, Atsuta N, Katsuno M, Tomita N, Furukawa K, Saito Y, Saito T, Ichise A, Shibata S, Arai H, Saito T, Sudo M, Muramatsu S, Okano H, Mufson EJ, Sobue G, Murayama S, Okazawa H: YAP-dependent necrosis occurring in early stages regulates Alzheimer's disease pathology. *Nature Comm* 2020; 11: 507
2. Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M: Characterization of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. *Emerging infectious diseases* 2020, 26:1140-6.
3. Hata S, Hu A, Piao Y, Nakaya T, Taru H, Morishima-Kawashima M, Murayama S, Nishimura M, Suzuki T: Enhanced amyloid-beta generation by gamma-secretase complex in DRM microdomains with reduced cholesterol levels. *Hum Mol Genet* 2020, 29:382-93.
4. Hideshima M, Beck G, Yamadera M, Motoyama Y, Ikenaka K, Kakuda K, Tsuda H, Nagano S, Fujimura H, Morii E, Murayama S, Mochizuki H: A clinicopathological study of ALS with L126S mutation in the SOD1 gene presenting with isolated inferior olivary hypertrophy. *Neuropathology* 2020; 40:191-5.
5. Imai M, Tanaka M, Sakata M, Wagatsuma K, Tago T, Toyohara J, Sengoku R, Nishina Y, Kanemaru K, Ishibashi K, Murayama S, Ishii K: Metabolic network topology of Alzheimer's disease and Dementia with Lewy Bodies generated using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Alzheimers Dis* 2020; 73:197-207.
6. Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, Takahashi A, Kawakami E, Sugishita H, Sakaue S, Matoba N, Low SK, Okada Y, Terao C, Amariuta T, Gazal S, Kochi Y, Horikoshi M, Suzuki K, Ito K, Koyama S, Ozaki K, Niida S, Sakata Y, Sakata Y, Kohno T, Shiraiishi K, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Ikeda M, Iwata N, Ikegawa S, Kou I, Tanaka T, Nakagawa H, Suzuki A, Hirota T, Tamari M, Chayama K, Miki D, Mori M, Nagayama S, Daigo Y, Miki Y, Katagiri T, Ogawa O, Obara W, Ito H, Yoshida T, Imoto I, Takahashi T, Tanikawa C, Suzuki T, Sinozaki N, Minami S, Yamaguchi H, Asai S, Takahashi Y, Yamaji K, Takahashi K, Fujioka T, Takata R, Yanai H, Masumoto A, Koretsune Y, Kutsumi H, Higashiyama M, Murayama S, Minegishi N, Suzuki K, Tanno K, Shimizu A, Yamaji T, Iwasaki M, Sawada N, Uemura H, Tanaka K, Naito M, Sasaki M, Wakai K, Tsugane S, Yamamoto M, Yamamoto K, Murakami Y, Nakamura Y, Raychaudhuri S, Inazawa J, Yamauchi T, Kadowaki T, Kubo M, Kamatani Y: Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet* 2020; 52:669-79.
7. Kakuda N, Yamaguchi H, Akazawa K, Hata S, Suzuki T, Hatsuta H, Murayama S, Funamoto S, Ihara Y: gamma-Secretase Activity Is Associated with Braak Senile Plaque Stages. *Am J Pathol* 2020; 190:1323-31.
8. Koshi-Mano K, Mano T, Morishima M, Murayama S, Tamaoka A, Tsuji S, Toda T, Iwata A: Neuron-specific analysis of histone modifications with post-mortem brains. *Scientific reports* 2020; 10:3767.
9. Omura T, Motoyama R, Tamura Y, Nonaka K, Tanei ZI, Shigemoto K, Tokumaru AM, Murayama S, Arai T, Araki A: Meningoencephalitis caused by masked mastoiditis that was diagnosed during a follow-up in an elderly patient with diabetes mellitus: A case report. *Geriatr Gerontol Int* 2020, 20:500-1.
10. Schweighauser M, Shi Y, Tarutani A, Kametani F, Murzin AG, Ghetti B, Matsubara T, Tomita T, Ando T, Hasegawa K, Murayama S, Yoshida M, Hasegawa M, Scheres SHW, Goedert M:

- Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy. *Nature* 2020; 585: 464- 469
11. Serisawa S, Hirao K, Sato T, Ogawa Y, Kanetaka H, Enomoto M, Shimizu S, Sakurai H, Sakashita Y, Murayama S, Hanyu H: Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease showing markedly high phosphorylated tau protein levels in cerebrospinal fluid. *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20: 793-795
 12. Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Yamada S, Jin X, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Tagawa K, Atsuta N, Katsuno M, Tomita N, Furukawa K, Saito Y, Saito T, Ichise A, Shibata S, Arai H, Saido T, Sudol M, Muramatsu SI, Okano H, Mufson EJ, Sobue G, Murayama S, Okazawa H: YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology. *Nat Commun* 2020, 11:507.
 13. Yoshinaga S, Yamanaka T, Miyazaki H, Okuzumi A, Hiyama A, Murayama S, Nukina N: Preserved proteinase K-resistant core after amplification of alpha-synuclein aggregates: Implication to disease-related structural study. *Biochem Biophys Res Commun* 2020, 522:655-61.
 14. Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer HJ, Shi Y, Ikeuchi T, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW: Novel tau filament fold in corticobasal degeneration. *Nature* 2020, 580:283-7.
 15. Nagano, S., Jinno, J., Abdelhamid, R. F., Jin, Y., Shibata, M., Watanabe, S., Hirokawa, S., Nishizawa, M., Sakimura, K., Onodera, O., Okada, H., Okada, T., Saito, Y., Takahashi-Fujigasaki, J., Murayama, S., Wakatsuki, S., Mochizuki, H., Araki, T.: TDP-43 transports ribosomal protein mRNA to regulate axonal local translation in neuronal axons. *Acta Neuropath* 2020; 140: 695-713
 16. Hideshima, M., Beck, G., Yamadera, M., Motoyama, Y., Ikenaka, K., Kakuda, K., Tsuda, H., Nagano, S., Fujimura, H., Morii, E., Murayama, S. Mochizuki, H.: A clinicopathological study of ALS with L126S mutation in the SOD1 gene presenting with isolated inferior olivary hypertrophy. *Neuropathology* 2020; 40: 191- 195
 17. Takeuchi A, Mohri S, Kai H, Tamaoka A, Kobayashi A, Mizusawa H, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Murayama S, Kuroda S, Morita M, Parchi P, 11, Kitamoto T: Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form. *Brain Com* 2020; Epub 2020/09/22
 18. Tanei, Z., Saito, Y., Ito, S., Matsubara, T., Motoda, A., Yamazaki, M., Sakashita, Y., Kawakami, I., Ikemura, M., Tanaka, S., Sengoku, R., Arai, T., Murayama, S.: Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases. *Acta Neuropathologica*, 2020.11.05 on line

2. 学会発表

Murayama, S.: 2020 annual report of Brain Bank for Aging Research. 2020 Alzheimer International Conference, on line, July 26- 30, 2020

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。

※予定を含めて記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。