

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

老化に伴う認知・運動機能低下の克服を目的とする、高齢者ブレインバンク（死後脳研究リソース）を構築する。東京都健康長寿医療センターが担ってきた地域在宅高齢者支援に基づく地元との信頼関係、剖検症例の病歴・画像を全て保存しデータベース化してきた姿勢、神経病理部門を設立より設け国際的に一流と評価されてきた伝統の三つの柱が基盤である。高齢者ブレインバンクプロジェクトは、臨床縦断研究とそれに伴う包括研究同意に基づくバイオリソース構築、神経病理横断研究との結合を目指す。

臨床縦断研究の標的は、アルツハイマー病、パーキンソン病、血管障害性認知症及びその関連疾患である。臨床パス入院で国際標準に基づき臨床心理検査を含む臨床情報を半定量化し、髄液バイオマーカー、血清電気泳動による apoE 遺伝子多型決定、形態画像（MRI VSRAD）・機能画像（ECD- SPECT eZis）ともに、残検体をバイオマーカーリソースとして蓄積する。神経内科・精神科・リハビリテーション科・放射線科・研究所機能画像研究グループ合同カンファレンスで臨床診断を確定する。診断困難例には PET 検査（ ^{18}F -FDG, ^{11}C -PIB, ^{11}C -P2I, ^{11}C -raclopride, ^{11}C -benzodiazepin）の適用を決定し、臨床診断を出来る限り詰める。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 の改善に貢献する。神経病理研究との連結のために、ブレインバンクコーディネーターにより生前に本人意志による献脳同意登録を得る活動を行う。生前同意が得られた症例には診断・治療の実証研究への参加をリクルートする。患者死亡時ご遺族から高齢者ブレインバンク登録同意を得る努力を行う。同意が得られた症例については、半脳・脊髄・末梢神経・骨格筋・心筋・嗅上皮・消化管・皮膚の凍結・固定リソースについて、国際的一流のレベルで蒐集・診断を行い、成果を国際学会・国際誌上で発信する。リソースの管理は多重監視下に行う。リソースの提供は希望者施設の倫理委員会承認を前提に、研究テーマの外部委員を含む学術委員会の承認の上、当施設は迅速審査で対応し、研究者の要望に出来る限り応えることを基本方針とする。

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

藤ヶ崎純子 東京都健康長寿医療センター 研究副部長

仙石 鍊平 東京都健康長寿医療センター 医長

仁科 裕史 東京都健康長寿医療センター 医長

金田 大太 東京都健康長寿医療センター 医長

内野 彰子 東京都健康長寿医療センター 研究員

中野 雄太 東京都健康長寿医療センター 研究員

小幡 真希 東京都健康長寿医療センター 臨床心理士

A. 研究目的

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）画像リソースの経時的蓄積を行う。死亡時患者ご遺族同意の元、開頭剖検・ブレインバンク登録を得、先端的神経病理診断を行う。確定診断のついた臨床・画像・バイオマーカー・死後組織リソース全体をオープン化し、疾患の病因、診断、根治療法開発研究のインフラストラクチャーを構築する。

必要性：ブレインバンクは、欧米では国家レベルでの構築と支援が原則である。これはヒトの老化による運動・認知機能障害の研究は、動物実験での代替えが不可能であることによる。

特色：東京都健康長寿医療センターがこれまで行ってきた、在宅支援救急総合病院としての地域医療への貢献を背景に、患者本人ブレインバンク生前同意をリクルートしつつご遺族同意を得ることで、老化全般をカバーするコホトリソースの構築が可能である。

髄液バイオマーカーについては、これまでの20年以上にわたり3,600例の蓄積があり、剖検診断での裏打ちに基づく診断的有用性に関する提言をおこなってきた。MRI、PETについても同様で、PETセンター（センター長石井賢二）は、AMED プレクリニカルAD研究、DIANのアミロイドPETコアを引き受けている。

神経病理学的診断に関しては国内外で一流との歴史的評価を得ており、CJDサーベイランス委員会病理コア、放射線医学総合研究所タウイメージ（PBB3）実証研究病理コア、日本神経病理学会理事・ブレインバンク委員長を勤めている。国際的にも2008年米国神経病理学会Moore賞（臨床病理部門ベスト発表賞）を欧米以外ではじめて受賞している。センター内では診断病理部と密接な協力関係にあり、ブレインバンク内の症例が正確な全身病理学的診断を有すること、全身臓器の部分凍結リソースを有する点も、諸外国のブレインバンクにない特色である。高齢者連続開頭剖検例全体を対象としている結果、老化のあらゆる段階に対応したコホトリソースを構築している点は、国際的に

高く評価されている（表1）。

高齢者ブレインバンクシステムへの他施設症例の登録については、剖検に同意されたご遺族の同意、臨床担当主治医の要望、剖検担当病理医が在籍する場合はその承認の

高齢者ブレインバンクプロジェクト

連続開頭剖検例による研究資源と、それを基盤とした前方視的臨床縦断研究、
(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank>)



ブレインバンク

1. パラフィンブロック、ガラススライド
連続開頭剖検例 (1972.5-) : 7,351例
臨床・画像・病理所見はデータベース化
- >2. 部分凍結脳資源 (1995.1-) : 2,338例
DNA解析への資源
- >3. 凍結半脳資源 (2001.7-) : 1,035例
神経科学全般への資源

両者の結合

臨床縦断研究

認知症パス
パーキンソン病パス

表1. 高齢者ブレインバンクプロジェクト

ブレインバンクネットワーク		医学生、神経内科・病理研修医、神経科学大学院生教育 2016-大阪大学ブレインバンク拠点創設予定				
施設	臨床/ 病理	2011/	2012/	2013/	2014/	2015
高齢者ブレインバンク	村山繁雄/ 藤ヶ崎純子	53/	63/	39/	39/	45
国立精神・神経医療研究センター	村田美穂/ 齊藤祐子	14/	10/	10/	11/	9
美原記念病院	美原盤/ 高尾昌樹	26/	29/	26/	15/	19
東京大学医学部附属病院	清水潤/ 池村雅子	29/	28/	23/	22/	25
国立国際医療研究センター	竹内壮介/ 猪狩亨	22/	23/	16/	17/	27
国立東京病院	小宮正/ 蛇澤晃	4/	4/	3/	1/	4
国立静岡てんかん神経医療センター	小尾智一	1/	2/	2/	4/	6
国立下志津病院	本吉慶史	1/	1/	2/	1/	0
横浜労災病院	今福一郎/ 角田幸雄	11/	1/	6/	6/	8
亀田総合病院	福武敏夫/ 星和栄	12/	10/	6/	9/	12
福祉村病院	赤津裕康/ 橋詰良夫	42/	36/	31/	27/	25
北里大学病院	西山和利/ 一戸昌明	7/	7/	9/	5/	4
徳島大学病院	和泉唯信/ 常山幸一	1/	3/	5/	10/	4
国際福祉大学三田病院	岩田信恵/ 相田真介	2/	2/	3/	2/	0
香川大学病院	鎌田正紀/ 上野正樹			2/	4/	3
虎ノ門病院	上坂義和/ 伊藤慎治			3/	1/	2
帝京大学病院	園生雅弘/ 宇於崎宏			3/	2/	2
東京通信病院	椎尾康/ 田村浩一			5/	2/	2
東京医科大学	相澤仁志/ 黒田雅彦					1
国立広島西医療センター	渡辺千穂/ 立山義朗					3
大阪市立大学	伊藤義彰/ 大澤雅彦					1
関西電力病院	山本正義 / 故 岡本洋子					1
国立相模原病院	長谷川一子/ 柳下三郎					8
オープンリソース計		141/	140/	109/	100/	107
施設蓄積 計	(包括脳、国立長寿、国立精神・神経研究費)	88/	79/	85/	84/	105

表2. 高齢者ブレインバンクネットワーク

2012年、2013年、2014年の各施設におけるリソース構築数。ピンクはオープンリソース。白字が施設蓄積。臨床担当責任者、病理担当責任者を明記。

文書による三者同意に基づき受け入れている。また要望があれば日本全国に出張してリソース構築への努力を行っている（表2）。

日本神経科学ブレインバンクネットワークは、ブレインバンク生前同意登録システムによる臨床リソース、半脳凍結リソースのオープンリソース化を基準としており、高齢者ブレインバンクの主導の下、国立精神・神経医療研究センター、福祉村病院、美原記念病院が加盟している。

国際福祉大学三田病院は、神経内科・病理の協力の下、剖検同意取得時に高齢者ブレインバンク登録同意書を同時に取得し、脳は半脳凍結し高齢者ブレインバンクに登録し、神経病理診断を引き受けている。今年度日本ブレインバンクネット構築を夢としていた東大神経内科名誉教授が登録された。

東京大学、国立東京病院は、神経内科例のみ半脳凍結を行い自施設で保存し、神経病理診断を高齢者ブレインバンクが引き受けている。

徳島大学は主任研究者が非常勤講師として教育担当しており、部分凍結脳リソースと神経病理診断を、高齢者ブレインバンクに委託している。国立静岡、香川大学・横浜労災・北里は、神経内科症例のみ脳を部分凍結・自施設保存し、神経病理診断を高齢者ブレインバンクが引き受けている。亀田総合病院、東京大学は全開頭剖検例を、虎ノ門病院、帝京大学、NTT関東病院は神経内科症例の神経病理診断を高齢者ブレインバンクが引き受けている。いずれもブレインキャッシングを神経内科学士・研修医・大学院生・病理後期研修医・大学院生の専門医師育成の教育活動としている点が特徴である。

独創的な点：長年にわたる患者・医師信頼関係を基盤に、高齢者コホートリソースを構築している点が特徴である。疾患脳だけでなく、高齢者・超高齢者の正常コントロールを多数有する。また、百寿齢剖検数は日本最大である。外部よりの登録は稀少難病が大部分で、稀少認知症例にも対応可能である。

凍結リソース全例について、共同研究契約締結の元、前頭葉の一部を新潟大学脳研究施設遺伝子部門池内教授に送り、apoE 遺伝子多型の決定、RNA 品質のチェックを RIN (RNA integrity number) 測定により行っており、同時に DNA/RNA バックアップを依頼している。これは東北大震災以降、バイオリソースのバックアップの国家的要請に答えてのことである。また蓄積蛋白の免疫プロットパターンによる評価については、重要症例について東京都医学総合研究所長谷川成人博士に依頼し、同時に凍結組織のバックアップをお願いしている。遺伝子異常が疑われる症例については、東京大学大学院医学研究科神経内科に遺伝子解析を依頼している。このような付加価値を持つバンクは国際的にも類をみない。本研究費により、国立長寿医療研究センターのミッションとしての、老化に関わる運動・認知機能低下克服のためのインフラストラクチャーとしての、高齢者ブレインバンク構築に永続性を持たせることが可能となる。

B. 研究方法

1. 神経病理研究

高齢者ブレインバンク登録同意例に関して、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（内野、中野、神経内科医師神経病理ローテーター一人）がリソースを蒐集する。光顕診断は国際標準に基づく免疫組織化学的診断を基本にし、神経病理専門医（村山）、病理専門医（藤ヶ崎）、国際的著明な神経病理医（鈴木衣子米国ノースカロライナ大学神経病理名誉教授）、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臨床検査部医長神経内科専門医齊藤祐子がチェックする。蓄積症例に基づく神経病理研究成果を、国内・国際学会で発表する。

2. 臨床縦断研究との結合

認知症・パーキンソン病クリニカルパスにより症例登録を行う。臨床情報・神経所見（仙石）、神経心理検査（小幡）、形態・機能画像検査（研究協力者：神経放射線部長徳丸）、髄液採取とバイオマーカー診断（研究協力者：神経内科部長金丸和富）の上、物忘れカンファラ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：研究所機能画像グループ：石井）を行う。その後長期縦断追求を行い、生前に高齢者ブレインバンク登録同意のコーディネーション（研究協力者：瀬川コーディネーター）、死亡時剖検同意により高齢者ブレインバンク登録を極力得る努力（センター医師全員）により、神経病理研究との結合を図る。

3. ブレインバンク運営

ブレインバンクの事務全般は、本研究費雇用のブレインバンク秘書（今井）が行う。

リソースの臨床診断は村山が、MRIは神経放射線部長徳丸が、PETは石井が、髄液バイオマーカーは金丸が最終診断責任を負う。

凍結リソースは、ブレインバンク剖検テクニシャン（協力研究員：木村有希）による適切な固定・迅速凍結、管理を基準とする。

超低温槽について、設置室の確保、空調の整備、二酸化炭素ポンベの超低温槽一台につき二本による緊急時対応、非常電源バックアップを行う。室内温度、槽内温度はインターネットメール通報システム、電話連絡システム、中央監視アラームシステムと、定時目視点検による四重監視下に置く。新棟地下二階に超低温槽21台を有する高齢者ブレインバンクリソースセンターが構築されてより、トラブルは超低温槽の故障に基づくものにこの一年は限定している。

神経病理診断は、ブレインバンク組織テクニシャン（協力研究員：原田、バイオリソースセンター常勤石橋）による、自動免疫染色装置を用いた免疫組織学により、国際標準に基づき行う。診断は、ブレインバンクドクター（内野・中野）の所見を藤ヶ崎・村山が指導・改訂し、カンファランスで検討の上、村山が最終的に診断する。

診断標本作製について、脳の凍結側より前頭・側頭・後頭極、前方扁桃核、後方海馬、

中脳、小脳歯状核を採取し、4%パラフォルム2オーバーナイト固定後、一部をパラフィン包埋し、残をシュクロースバッファ内で4度に保存する。凍結側パラフォルム固定検体を、ブレインバンク間の中央診断資料とする。これにより、医学総合研究所（秋山治彦博士）、British Columbia大学（McGeer博士）、Sun City 全身献体プログラム（Beach博士）との互換性を確保する。中性ホルマリン7-13日固定側からは国際標準部位（CERAD、DLB Consensus Guideline、欧州病理連合推奨部位をカバー）を切り出し、パラフィン包埋ブロックを作成する（高齢者ブレインバンクホームページに公開：www.mci.gr.jp/BrainBank/）。

パラフィンブロックより6 μ m厚連続切片を作成し、アミロイド β (11-24)、リン酸化タウ (AT8)、3Rタウ (RD3)、4Rタウ (RD4)、リン酸化 α シヌクレイン (psyn#64)、リン酸化TDP43 (pSer409/410m)、ubiquitin抗体 (Sigma) による免疫組織学的スクリーニングを全例に行うことを継続する。

神経病理診断向上のため、国立精神・神経医療研究センターとインターネット会議システムを構築し、共同カンファランスを週2日のペースで行う。また神経病理診断共有のため、国立長寿医療研究センター神経内科への配信も行う。インターネットカンファランスシステムの構築に本研究費を用いた。

研究リソースの提供は、リソース使用を希望する研究者の申請を、学術・倫理面で、高齢者ブレインバンク内部委員が一次チェックを行い、外部委員が学術面からの二次チェックを行う。倫理面については、申請研究者の所属する施設の倫理委員会の承認を前提とし、東京都健康長寿医療センター倫理委員会は迅速審査で対応する。倫理委員会承認が得られた後、東京都健康長寿医療センター内で申請研究者のブレインバンクセミナーを行った上で、東京都健康長寿医療センター研究所協力研究員を委嘱する。共同研究を前提に、申請研究者にリソースを委託するかたちをとる。これは迅速性を重んじてである。

前方視的臨床研究と後方視的神経病理研究の有機的結合を促進するため、献脳システムを推進した。ブレインバンクコーディネーターの立ち会いの下、主治医あるいは主任研究者がコーディネートを行う治験と同じかたちをとり登録者のコーディネートを行い、最後まで臨床的にフォローすることを前提に、事前登録を得る。事前同意登録者にはPETリガンド開発による早期診断実証研究、治験の効果を最終的に神経病理学的確認する実証研究を主軸に、長期縦断研究へのリクルートを行う。

リソース利用研究者に対しては年度末に、成果報告と研究継続の意志を確認する。

4. ブレインバンク独自研究

高齢者ブレインバンクでしか行えない研究として、動的神経病理、分子神経病理、疫学神経病理の三つの柱を研究方法とした。動的神経病理は臨床・画像の経時変化を最終病理と対応させる手法である。分子神経病理は形態病理と遺伝子変異、蛋白化学的異常とを対応させる方法論である。疫学神経病理は前二者を前提に、バイアスの極力かから

ないコホトリソースを網羅的に検討することで、疾患の全体像を明らかにしていく方法で、連続的に変化する老化を総合的に研究するためには必須となる。

疫学神経病理の前提として、連続剖検例の網羅的検索を統計処理できるよう全症例半定量的陽性所見のデータベース入力を継続した。末梢臓器、神経・筋及び脊髄の老化関連変性蛋白蓄積半定量データを全例に持つのは、世界的にも本ブレインバンクのみである。

(倫理面への配慮)

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 (TMGHIG) 病院・研究所全体倫理委員会承認済みである。生前同意システム (献脳) に関しては同合同倫理委員会承認済みである。臨床パスについては、TMGHIG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、TMGHIG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く。PET検査に関しては、TMGHIG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ている。ブレインバンクのリソース希望研究者に関しては、研究者の所属する施設の倫理委員会の研究内容承認を前提とし、TMGHIG研究所倫理委員会承認を必須とする。

C. 研究結果

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どの部位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。

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。

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おり、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の構築を継続することができた。

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。この連続変化と関連する分子遺伝学的、蛋白化学的共同研究は、国際誌発表を引き続き複数行うことが出来た。

連続的老化の臨床・画像・髄液バイオマーカーによる評価データに加え、国際的に一流と認知された最終神経病理診断を付与し、リソースを高品質に蒐集・管理することで、本邦のみならず国際研究への貢献を継続した。

オールジャパン臨床研究との関係では、皮質基底核変性症バイオリソース蓄積コンソーシアム（JALPAC）に引き続き貢献した。また皮質基底核変性症の、形態病理中央診断（都立神経病院、国立精神・神経医療研究センター、弘前大学）、免疫ブロットによる蛋白化学的診断（東京都医学総合研究所）、タウ遺伝子異常がないことを確認する遺伝子診断（新潟大学脳研究所）とオールジャパンコンソーシアムを構築し、NIH 研究診断基準を満たすリソース構築に貢献した。

また国際研究として、オーストラリアシドニープリンスオブウェールズ研究所、英国クイーンズスクエアブレインバンクと、レビー小体病に関する共同研究を継続した。さらにブラジルサンパウロ大学神経内科長橋准教授と、環境が老化性変化に与える影響に関する共同研究を開始、サンパウロ大学ブレインバンク内日系人脳と高齢者ブレインバンクとの老化関連変性型蛋白蓄積の比較・検討を開始した。

D. 考察と結論

高齢者ブレインバンクプロジェクトにより、国立長寿医療研究センターがミッションとする老化・認知症分野において、神経病理診断援助・リソース提供による研究援助・教育による基盤強化と後継者の育成の面で、貢献することが出来た。新規知見に基づく国際発信において、高齢者ブレインバンク自身の研究としては疫学神経病理を基本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が、さらに努力を継続する予定である。

共同研究においては、動的神経病理、分子神経病理面において、複数の国際学会発表、国際誌発表を行うことが出来た。

次年度の課題としては、生前同意システムの受け皿を全国につくる努力として、2016年度4月より、ブレインバンク構築を任務として大阪大学、徳島大学特任教授の任命を受け、努力を継続する予定である。

また、ブラジル日系人に生前同意ブレインバンク登録構築に協力する予定で、サンパウロ大学神経内科、病理部門の協力を取り付けている。

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、本邦で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、貢献を行うことが出来た。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

論文発表（国際誌・査読ありのみ、30題中15題のみ記載）

1. Oikawa N, Matsubara T, Fukuda R, Yasumori H, Hatsuta H, Murayama S, Sato T, Suzuki A, Yanagisawa K: Imbalance in Fatty-Acid-chain length of gangliosides triggers Alzheimer amyloid deposition in the precuneus. *PLoS One* 2015; 10 (3) e0121356
DOI: 10.1371/journal.pone.0121356 (NCGGより)
2. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, Kohei Senda K, Murayama S, Ishii K, Takao M, Beach T.G, Rowe C.C, Leverenz NB, Ghetti B, Ironside JW, Catafau AM, Stephens AW, Mueller A, Koglin N, Hoffmann A, ; Katrin Roth K, Cornelia Reininger C, Schulz-Schaeffer WJ, for the Florbetaben Phase 3 Study Group: ¹⁸F-florbetaben PET imaging of amyloid plaques to detect Alzheimer disease: results from a multicenter histopathological Study. *Alzheimers Dement* 2015; 11 (8): 964-974
DOI: 10.1016/j.jalz.2015.02.004
3. 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 beta Accumulation Assessed with 11C-Pittsburgh Compound B PET and Postmortem Neuropathology. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12 (3): 278-286
4. Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Sanada M, Fujita K, Kawarai T, Mure H, Morigaki R, Goto S, Murayama S, Izumi Y, Kaji R: Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy. *Neurology* 2015; 85:1522-4
DOI: 10.1212/WNL.0000000000002061
5. 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-3beta signaling pathway. *Human Mol Genet* 2015; 24 (17): 4879-900
DOI: 10.1093/hmg/ddv212
6. Shioya A, Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Tanaka N, Murayama S, Tamaoka A: Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology* 2015; 35 (3) 245-53 (2016神経病理学会賞)
DOI: 10.1111/neup.12191

7. Uchino A, Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Nakano Y, Nogami A, Saito Y, Arai T, Nishiyama K, Murayama S: Incidence and extent of TDP-43 accumulation in aging human brain. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: 35
DOI: 10.1186/s40478-015-0215-1
8. Ishigami A, Masutomi H, Handa S, Nakamura M, Nakaya S, Uchida Y, Murayama S, Jang B, Jeon Y-C, Choi E-K, Kim Y-S, Kasahara Y, Maruyama N, Toda T: Mass spectrometric identification of citrullination sites and immunohistochemical detection of citrullinated glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci Res* 2015; 93 (11): 1664-74
DOI: 10.1002/jnr.23620
9. Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Ito S, Nakano Y, Uchino A, Nogami A, Saito Y, Mochizuki H, Murayama S: Distribution of phosphorylated α -synuclein in the spinal cord and dorsal root ganglia in an autopsy cohort of elderly persons. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: 57
DOI: 10.1186/s40478-015-0236-9
10. Yoshimi T, Kawabata S, Taira S, Okuno A, Mikawa R, Murayama S, Tanaka K, Takikawa O: Affinity imaging mass spectrometry (AIMS): high-throughput screening for specific small molecule interactions with frozen tissue sections. *Analyst* 2015; 21: 7202-8
DOI: 10.1039/c5an01381j (NCGGより)
11. Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Kohri S, Kitamoto T (2015) Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 Are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathology* 2016 Jan;26(1):95-101.
DOI: 10.1111/bpa.12264
12. 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. *Neuroscience Res* 2016 Feb;103:64-70.
DOI: 10.1016/j.neures.2015.08.002
13. 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 DM, 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 Feb;131(2):267-80.
DOI: 10.1007/s00401-015-1503-3

14. Gabor G. Kovacs, Isidro Ferrer, Lea T. Grinberg, Irina Alafuzoff, Johannes Attems, Herbert Budka, Nigel J. Cairns, John F. Crary, Charles Duyckaerts, Bernardino Ghetti, Glenda M. Halliday, James W. Ironside, Seth Love, Ian R. Mackenzie, David G. Munoz, Melissa E. Murray, Peter T. Nelson, Hitoshi Takahashi, John Q. Trojanowski, Olaf Ansorge, Thomas Arzberger, Atik Baborie, Thomas G. Beach, Kevin F. Bieniek, Eileen H. Bigio, Istvan Bodi, Brittany N. Dugger, Mel Feany, Ellen Gelpi, Stephen M. Gentleman, Giorgio Giaccone, Kimmo J. Hatanpaa, Richard Heale, Patrick R. Hof, Monika Hofer, Tibor Hortobágyi, Kurt Jellinger, Gregory A. Jicha, Paul Ince, Julia Kofler, Enikő Kövari, Jillian J. Kril, David M. Mann, Radoslav Matej, Ann C. McKee, Catriona McLean, Ivan Milenkovic, Thomas J. Montine, Murayama S, Edward B. Lee, Jasmin Rahimi, Roberta D. Rodriguez, Annemieke Rozemüller, Julie A. Schneider, Christian Schultz, William Seeley, Danielle Seilhean, Colin Smith, Fabrizio Tagliavini, Masaki Takao, Dietmar Rudolf Thal, Jon B. Toledo, Markus Tolnay, Juan C. Troncoso, Harry V. Vinters, Serge Weis, Stephen B. Wharton, Charles L. White, III, Thomas Wisniewski, John M. Woulfe, Masahito Yamada, and Dennis W. Dickson: Aging-related tau astroglial pathology (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol* 2016 Jan;131(1):87-102.
15. Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord.* 2016 Jan;31(1):135-8.
DOI: 10.1002/mds.26463.
2. 学会発表（国際学会のみ）
 1. Higashihara M, Sonoo M, Ishiyama A, Nagashima Y, Uesugi H, Mori M, Murata M, Murayama S, Komaki H : Quantitative analysis of surface EMG for pediatric neuromuscular disorders. 67th Annual meeting, American Academy of Neurology, Washington D.C., 2015. 4.18-25
 2. Uchino A, Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Nakano Y, Saito Y, Nishiyama K, Murayama S: I TDP-43 proteinopathy in the aging human brain. 91st American Association of Neuropathologists. Denver USA. 2015.6.11-14
 3. Sengoku R, Sumikura H, Saito Y, Nishina Y, Miyagawa S, Komatsu T, Ikemura M, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S : Skin biopsy is useful for diagnostic tool of Lewy body disease The MDS 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. San Diego, USA. 2015. 6. 14-18

4. Shimojima N, Kobayashi M, Fujimura T, Ieiri S, Taguchi T, Fujigasaki J, Sumiyama K, Kuroda T: Visualization of human enteric nervous system using confocal endomicroscopy: As an alternative to intraoperative pathological diagnosis for Hirschsprung disease. European pediatric surgeon's association 16th European Congress of Pediatric Surgery 2015. June. 17-20. Ljubljana Slovenia
5. Murayama S, Obata M, Saito Y, Akatsu H, Takao M: Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. AAIC 2015, Washington. D. C., 2015.7.18-23
6. Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, Fukutake T, Sengoku R, Murayama S : Neuralgic amyotrophy: different clinical pictures in Japan. 62nd Annual meeting, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, Honolulu, 2015. 10.10.28-11.1
7. Uchino A, Nakano Y, Sumikura H, Takao M, Murayama S : pTDP-43 staging of amyotrophic lateral sclerosis in our 27 cases. 26th International Symposium on ALS/MND. Orlando, 2015.12.11-13

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。