日本ブレインバンクネットワークの構築

大阪大学大学院 連合小児発達学研究科 子どものこころの分子統御機構研究センター ブレインバンク・バイオリソース部門・ 医学系研究科 神経内科学(兼)

東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク(神経病理)(クロアポ)

村山繁雄

発表タイトルと所属、発表者名を示します。

COI

営利企業はなし

特任•兼任•臨床•客員)教授:

徳島大学・広島大学・大阪公立大学・東京医科大学脳神経内科、同志社大学脳科学科

神経病理コンサルタント(非常勤医員):

NHO大阪刀根山医療センター、同静岡てんかん・神経医療センター、同相模原病院、 同広島西医療センター、同沖縄病院、国立国際医療研究センター、虎ノ門病院、 亀田病院、横浜労災病院、北里大学附属病院、香川大学附属病院、帝京大学附属病院

学会活動(医師免許:日本、米国)

国際神経病理学会副会長、米国神経病理学会誌(JNEN)副編集長

日本神経病理学会名誉会員 同ブレインバンク委員長(理事長特任)、

日本神経学会名誉会員、日本認知症学会名誉会員

病理コア

厚労省プリオン病サーベイランス、米国DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Disease)

本内容に関して営利企業に関わるCOIはありません。発表者はブレインバンクを日本全体に広めるための教育活動を行っており、神経内科、病理、神経科学研究者の育成につとめています。



法隆寺壁画 百済観音

私の背景







大阪市天王寺区 万松山吉祥寺 (義士の寺)

曹洞宗二等教師。

赤穂義士は、 喧嘩両成敗の 武士道の正道を 正した社会貢献

- お仏飯(仏様に供えたご飯)で育った人間は衆生(生き物全て)に尽くす義務がある。
- 疾患の最初から最後まで寄り添い、患者死亡時病理解剖による最終診断で最後の貢献することは、故亀山正邦京大名誉教授(初代健康長寿神経内科部長)以来の伝統。
- 死後脳・脊髄・末梢臓器・神経・筋・全身臓器リソースを構築し、根治療法研究のサポート を全国に広げることが、私のライフワーク。
- 献脳同意者、ブレインバンクに脳を寄託する医師のサポートを、全国で行っている。

私は大阪義士の寺の出身です。亡くなった母は部屋に法隆寺壁画百済観音の複製をかけており、私も官舎にかけて、日夜礼拝しています。母は、赤穂義士は喧嘩両成敗の武士道の正道を正した社会貢献と主張し、占領軍により廃止されていた義士祭を復活させました。相田みつおさんは、東京フォーラムに美術館がありますが、曹洞宗の僧侶に帰依しておられ、正法眼蔵を14回読んだとのことです。「おかげさん」は、マカオのアジアオセアニア神経化学会でのブレインバンクシンポジウムでブレインバンクの理念を紹介したところ、インド神経病理学会事務局長のアニタさんが、アジア人にしか分からないので、アジアで話す時に強調するようにと言われ、その後香港、台北、インドでの口演で使っています。



和泉教授は筋萎縮性側索硬化症をライフワークにしておられます。彼も私も僧籍にあり、ビハーラ花の里病院の、神経難病緩和ケアプログラムに協力しています。

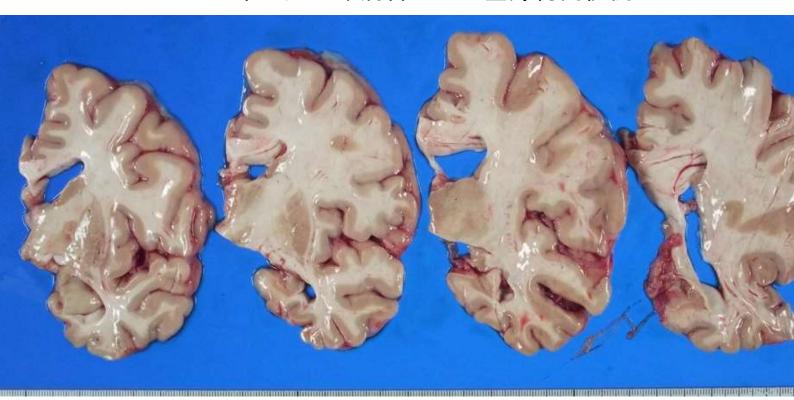
筋萎縮性側索硬化症脳・脊髄バンク

徳島大学脳神経内科・ビハーラから、JaCALS登録506例中54例が健康長寿に受託

		Graduat	first visit						Clinic	aláta				Ne	unal bus	Agrention						TEP-	Spetiolog	0.						(6	erputholog	ioláta
No.	Clinical Diagnosis (First visit)	Revised D Excent	Update/Awej	Followup (updato Awoy)	Pathological Diagnosis	Age at Onset	Agrat Death	Sex	Site of Orașt	denerts	Bundion Di from onset fro to diagnosis to (month) (s	omorset from	norset Pi		oridal y	I 50		S Nehhira-1	lándi	PMC	1 5	0 10	66	8	PF	Srista	06	ъ	EC	Braid SP Braid Stage St	NFT Salts AC es Stage	D GEAR Lawy Stup
1	PMA (BAD-type ALS)	Not Applicable	Not Applicable	1	AS	63	66	ñ	Ų.	0	1	80	35		2	2 3				2		2	3	0	0	0	0	.0	4	0	0	0
2	PMA (BAD-type ALS)	Not Replicable	Not Applicable		ALS	21	76	N.	0	0	7		65 D	_	1		3			2		2	4	- 31	- 0	0		.0	1	0 1	.0	0
3	PAR	Not Applicable	Not Applicable		ALS	55	74	F	U	0	60	80	228		3			sicable Not Rad	cable	0	0	0	0	_ 0	- 0	0	0	0	0	1 1	2	0
4	PMA (BAD-type ALS)	Not Applicable	Not Applicable	→ALS (possible)	AS.	81	88	n	9	0	5	8	37		1 :					2				N	0	0	0	.0	.0	1 1		1
5	PAUX (BAD-type ALS)	Not Applicable	Not Applicable	→ALS (proteible)	AS	- 67	70	N	U-	_1	10		35					25		4	3	4	- 4		.5	1	5	2	1	0	- 0	0
5	ALS (LMV sign gredominant)	Popuble	Possible		AS	67	68	ž.	1.0	0	3	*	9					1		3	1 8	2	4		- 0	1	0	0	Φ.	0	0	0
1	ALS (LM sign dredominent)	Posible	Possible		AS	80	82	N.	8	0	16		25		2			24		3	3 (1	4	4	4	4	1	2	-	1	1	0
8	ALS (LMV sign aredonizent)	Posible	Possible		AS	62	64	N.	8	0	3	8	30		1		- 3	1		3	1 3	2	4		N	3	0.	.0	0	1 1	0	0
5	ALS following Perforagrism	Possible	Possible	+ALS (probable)	ALS+PD	11	80	E	10	0	7	×.	39					1		4	1 12	3	. 3		0	3	0	.0	Ť	0 1	. 0	3
10	ALS (UMV signaredoninant)	Posible	Possible	→ALS (definite)	ALS	- 58	61	Æ	8	0	7	80	38		2			23		1	3 153	2	- 5	- 5	2	3	2	2	1	1 1	. 0	2
10	ALS (UNN sign or dominant)	Possible	Possible	+ALS (probáble)	AS	77	81	u	8	.0	15		46					1		5		2	.5		0	2	(0)	.0	.0	1 1	0	0
	AS	Probable-laboratory-supported	Probable-leboratory-supported		AS	15	86	N	U.	.0	11		14				- 3			5	- 3		- 5		0	3	0	.0	1	1 1	. 3	0
13	ALS	Probable-falturatory-supported	Pobble-blostog-scooted		AS	77	78	2	L	0	12		16 1				- 3	1		3	9	1	. 5	- 4	- 0	- 14	- 0	0	0	0	. 0	0
4	45	Probable-laboratory-supported	Probable-Islamstory-supported		AS	54	59	N.	L	0	13	2	65 1		1	2 3		25		5				. 5	W	- 6	- 5	- 5	5	1 1	. 0	0
5	ALS following Perkinsonism	Probable	Probále .		ALS+PSP	81	85	N.	· U	1	- 01	20	5		1	2 2	- 0	2.4		8	4 13	2	3	- 1	19	- 6	5	3	- 5	0	. 0	0
5	AS	Probable-faltoratory-supported	Pobble		ALS	75	76	M	8	0	6	×2	7 10			1 1	- 14	2.4		5	4	2	4		19	3	5	4	5	1 1	2	1
7	AS	Probable	Polable		ALS	19	80	F	8	1	2	80	10		3	1 2		25		1	3 173	2			115	6	- 5	3	-	0 1		0
0	ALS following Parkinsonism	Probable	Proteble		ALS+PD	- 67	68	M	g	0	6	83	18			2 3				3	5	2		- 0	- 0	0	.0.	-0	.0.	1	0	3
1	AS	Probble	Pobble		AS	81	62	u	0	1	14		14			3 2		25		5		4	5	- 4	- 5	3	- 5	2	8	0	- 3	0
0	AS	Robble	Probble		AS.	68	67	-	10	ō	4	5	12					1		5		,			- 0	- 1	٨	8	- A	3	0	6
	ALS	Probble	Proteble		AS.	7	20	E	- 10		1		4			1 3		21		1			-	74	1.3			1	4		- 6	0
2	ALS following Perkinsonian	Probable	Probáble		ALS+PD	68	65	F	11	ń	2	23				1 1		2.5		i.	- 100							4		1	3	- 2
23	AS	Probable	Pribile		AS	2	70	- 2	- 1	A		27	. 6					7					-	- 12	- 1			A	0.40	4		3
4	AS	Possible	Probable		AS	- 52	55	-			4		77							5						4	1	9.1	13			0588
5	AS	Poble	Probáble		AS	78	90	w	0		11		40		2	2 2			7	4	2 01	2	2	-				2				1
8	AS .	Definite	Definite		AS	72	- 20	-	- V.	-			0 0	-	2 3					4	1 100	- 4	- 2	-	100	41	1 4		1	-	- 8	-
9	AS	Definite	Definite		AS	59	10			- 0			: 1								IR.			-	NA.				10.7			
28	AS	[afnta	Defete		AS	3	77.	-		v		8 1		٠.	east 1	4 6							- 1		2		7		NO ACCUS			0
3	AS	Definite	Definite		AS	79		15	0				14					1.00				- 1	- 3	100	1		1		100	1	3 6	
2	AS AS	Lennte Cefnte	Definite		AS AS	79	80.	1	2	1	14		12							2	1 100		- 1	- 2	- 0	-	1.0	-	30	4		9
N.						- /d - 58	80		0	1	12		17			3 2				0		2	2	- 2	- 0	- 3	.0	.0	1		8 8	0
	ALS ALS	Definite	Definite		AS AS	73	00	M	9	0	3		2							0				- 3	130			3	130	9		0
	ALS ALS	DeGrite DeGrite	Definite Definite		AS AS	72	0	N		Ų			4	6	2								-	1/2	100		1.5	4	14	3		0
							- 9	10	U	.0	240	-	264		1	3 3				1	1 133	0	. 0	- 0	0	0	0	.0	Ŷ	9 1	- 1	0
4	AS.	Possible	Prosible	HALS with TIV	AS.	75	9	1	0	9		48								* 1					- 0	- 3		3	2	9	9	9
5	AS	Posible	Possible	→ALS with TV	AS.	9	71	2	4	0	20	60	14			3 3				4		3			- 0	3	-	0	1		9	9
6	AS	Probable-liaboratory-supported	Probable-laboratory-supported	→ALS with TIV	ALS	60	63.	u	L	0	15	10	3				- 1	5.51		2		3		1 5		NA.	1	3	1	4 3		0
2	AS	Probable-laboratory-supported	Probable-National Probable-Nat	HALS with TIV	AS	47	60	N.	U	TUS	1	14	10				- 1		9 1	2		5			5	- 6	\$	-4	5	0	. 0	0
8	AS	Possible	Proteble	→ALS with TIV	ALS	64	73	N	8	0	-8	72	108				- 1			5		3		- 3	1	3	0	0	0	0. 1	0	0506
9	AS	Probable-haboratory-supported	Proteble	HALS with TIV	AS	- 55	67	N	0.	0	17	53	141					23		4		3			2	4	3	2	4	1	. 0	2
ő	AS	Probable	Polable	→ALS with TIV	AS	60	88	N	U	0	62	90	113			1 1		1		3	18	3			1	1	.0	0	4	0	0	0
t	A.S	Probable	Probable	-4LS with T37	AS	68	74	N	8	1	35	38	70			1 1		100	ĝ 📗	4		4	5		1	4	2	1	4	1	0	0
2	AS.	Definite	Definite	-4L5 with T1V	ALS	52	60	N.	8	0	13	20	29		1 1	3 1		1		5	3 03	3	4	- 5	0	3	0	.0	4	0 1	0	0
8	AS	Definite	Definite.	-4LS with T3/	ALS	64	69	U.	R	0	13	47	66		2	1 1		1		4	2 10	1	3	- 3	0	3	0	0	4	0	0	150
¥.	PLS	Rossble	Possible	→ALS (definite)	ALS	35	45	U	L	.0	Đ	*	108			2 8		1		5	1 18	3	- 4	91	10	3	- ē	.0	÷	0 1	. 0	0
6	AS with agreesia of corpus colorum	Probble	Pobble		ALS with agenesis of corpus calcount	66	68	¥	8	0	9		28		1 3	3 2	100			8 8	1 3	3	- 5	. 2	- 0	3	0	0	0	0. 3	0	0
3	ALST2 (SPTN)	Not Applicable	Text Applicable	-ALS with TIV	2.8	76	80	u	D)	1	13	19	6		2 3	2 3	Set As	piable 1		5	5 0	1		- 3	0	8	0	0	4	2 1	2	050b
D	ALST (\$001)	Not Applicable	Not Assistate		AS	7	77	w		0			22 1					siable Not Appl	- 11	0					1.0					1	0	

私と和泉先生は協力して筋萎縮性側索硬化症脳・脊髄バンクを構築しています。

東北大老年病科JADNI登録初剖検例

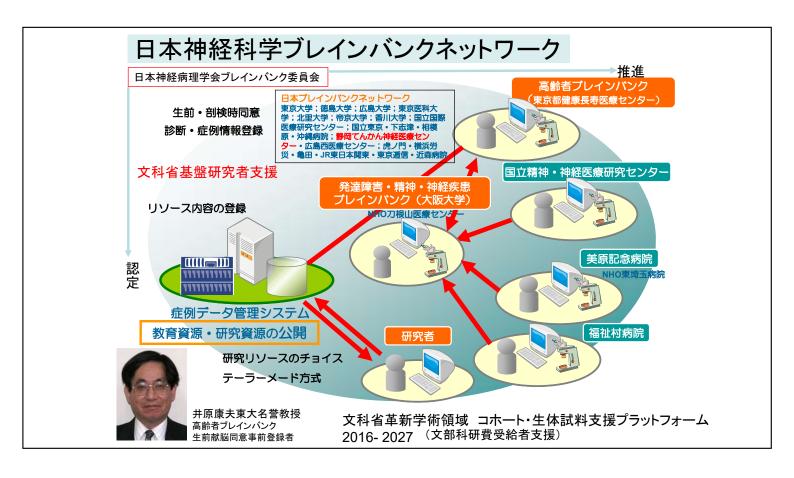


雨にも負けず運動"= 献脳の篤志があればどこにでも行きます

東北大震災直後に対応した東北大学症例です。当時東北大学は電力供給が不安定で、篤志を活かせる体制にありませんでした。剖検同意ご遺族、老年科受け持ち、病理担当医のご理解で、私は東北大学に出向き、凍結脳を持ち帰り、高齢者ブレインバンクに登録、委託保管させていただいております。この例はアルツハイマー病理に加え、扁桃核萎縮があることからレビー小体病理の合併が、海馬硬化の所見からTDP43の合併が疑われ、組織病理学的には肉眼所見通りでした。

HMSN-P	Case 1(AN63)	Case 2 § (AN67)	Case 3 (AN69)	Case 4 (AN31)			
NHO 沖縄病院	pTDP-43	TFG	pTDP-43	TFG	pTDP-43	TFG	pTDP-43	TFG		
Cerebral cortex	•						·			
Primary Motor cortex	-	-	+	-	-	-	NI	NI		
Other neocortex [†]	-	-	+	-	-	-	NI	NI		
Limbic										
Amygdala	_*	-	+	_*	-	_*	NI	NI		
Hippocampus	-	_*	//////////////////////////////////////	-	-	-	NI	NI		
transentrhinal/entrhinal	-	+		-	-	-	NI	NI		
Basal ganglia and Thalamus										
Striatum	-	-	+	+	-	-	NI	NI		
Globus pallidus	-	_*	_*	_*	-	_	NI	NI		
Thalamus	-	_*	+	+	NI	+	NI	NI		
Midbrain										
Oculomotor nucleus	NI	NI	+	_*	_*	_	NI	NI		
Red nucleus	-	_	///////	_*	-	_*	NI	NI		
Substantia nigra	_		+	_•	_	_	NI	NI		
Pons										
Facial nucleus	-	+	NI	NI	_*	+	NI	NI		
Pontine nucleus	_	_	_*	_*	_	_	_*	+		
Locus coeruleus	NI	NI	NI	NI	_	_	+	+		
Medulla oblongata										
Hypoglossal nucleus	_*	+	_*	_	_	+	NI	NI		
Reticular formation	_*	+	+	+	_	+	NI	NI		
Inferior olivary nucleus	_•	+	+	+	_•	+	NI	NI		
Cerebellum							•••			
Cerebellar cortex	_	NI	_	_	_	_	NI	NI		
Dentate nucleus		NI	_	+	_	_•	NI	NI NI		
Spinal cord							•••			
Anterior horn	_*	+	_*	+	_	+	_•	_•		
Posterior horn	_	_		_,	_	_•	_•	_,		
Intermediate lateral nucleus	_	_	_		_	_	_			
Clarke's column	_		_		_		NI	NI		
Onuf's nucleus	_	+	_	+	_	_	NI	NI		
Peripheral tissue				'			NI	INI		
Dorsal root ganglion	NI	NI	_	+	_	+	NI	NI		
†: frontal, temporal, parietal, and occipital	IVI	INI					INI	INI		
§ : Case 2 complicated by age-associated lim	bic TDP-43 pr	oteinopath	y (type A)	Scoring	with the 3rd	DLB Conser	nsus Guideline	:		

沖縄型神経原性筋萎縮症は剖検が得ることが困難でしたが、生前献脳同意の進展から、3例の剖検を得ることが出来ました。私は沖縄往復で、神経内科、病理の両方の研修医指導を行いました。



日本神経科学ブレインバンクネットワーク(Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research: JBBNNR)は文部科学省革新学術領域研究費をいただいて構築しています。オープンリソース、ブレインバンクドナー登録システムを持つこと、リソースの品質管理を行い研究者に呈示できるという3点を必須事項としています。井原康夫博士は健康長寿OBで、アルツハイマー病死後脳を用いた研究で、病態解明を行い、根本治療の開発への道を作られた方です。高齢者ブレインバンクの立ち上げ時より一貫して援助をして下さっており、ブレインバンクドナー登録をしていただいています。2020年度に私が阪大に移るにあたり、新しいブレインバンクを立ち上げ、JBBNNRの班長機能を阪大に移しました。

日本ブレインバンクネットワーク関西拠点の構築

2022日本神経病理学会学術大会(京都)

村山 繁雄、齊藤 祐子、別宮 豪一、望月 秀樹、山下 理佳、米延 友希、井上 貴美子 山寺 みさき,森 千晃, 大江田 知子

【目的】ブレインバンクは患者、臨床家、研究者による、疾患克服のための運動と米国で定義されている。疾患の最初から最後まで患者に寄り添い、生活の質を高め、死亡後剖検による確定診断を下すことで最後の貢献をすることは、脳神経内科の理念である。剖検診断と剖検で得られたリソースを元に、疾患の根治療法開発を目指すことが、本邦ブレインバンクの行動理念である。関西地区は生前献脳同意登録希望者が関東の次に多いにも関わらず、拠点がなかったので構築を行った。

【方法】大阪大学神経内科・脳卒中科を中心に、病理学科、精神科の下、生前献脳同意登録システムを構築した。さらに大阪大学に日本の大学機構としてはじめて、ブレインバンク・バイオリソース部門を創設した。さらにこれまで国立精神・神経医療研究センター(NCNP)リサーチリソースネットワークの援助を受けていた、大阪刀根山医療センターに、外部資金を得ることで拠点を樹立した。さらに国立病院機構ネットワークの元、宇多野病院にも加入いただいた。

【結果】生前献脳同意登録を加えたことで、長期療養型病院、精神科関連病院、かかりつけ医の協力を得ることで、在宅療養のいずれからも、ブレインバンク登録を得ることが可能となった。また、国立病院機構連合と組むことで、認知症、運動障害の両方の面で、長期フォローの患者の確定診断、リソース構築を行うことができるようになった。

【結論】神経変性疾患の診断入院施設での死亡が激減していることにより、剖検を得ることが年々困難となっている。生前献脳同意登録は、自分の世代でかなわなくても次の世代のために脳を提供したいという患者の希望を受け止めることであり、登録者は全国に存在する。今回関西拠点を構築できたことで、神経難病の根治療法開発への貢献が今後期待される。

来年度の神経学会学術大会への演題応募内容です。採用されたらポスターですので、 是非ご覧下さい。

生前献脳ドナー登録

創始者: 故豊倉康夫 東大名誉教授

80歳没、 センター名誉院長 2003年5月 本登録

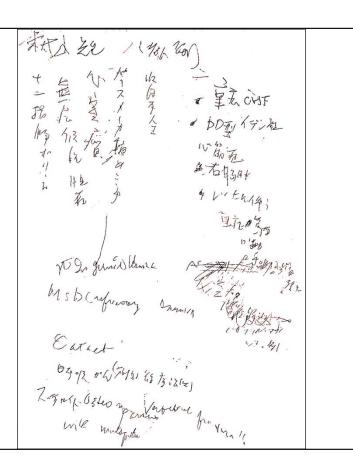
死の前日に残されたメモ 私宛調べるべき病態を網羅



遺言:

私の体で役立つものは全て採取・保存し、医学の 進歩・発展に役立てろ。

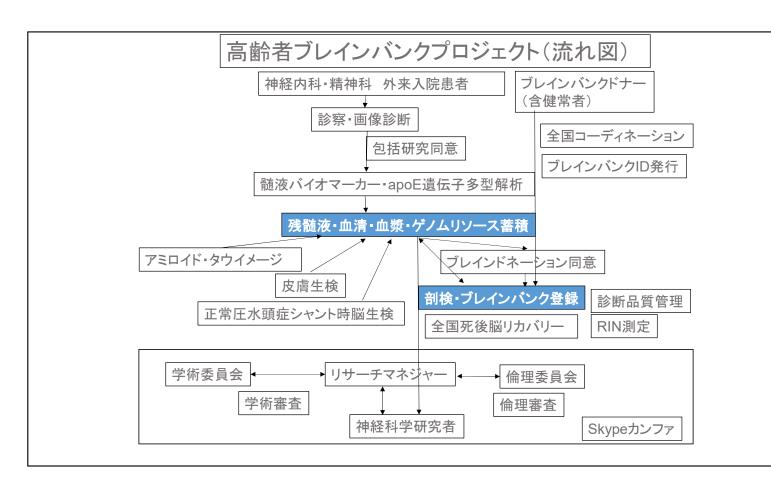
患者の病気を治せないなら、医学の進歩に貢献したいという、患者の希望をかなえるのも臨床医の役割である。



ブレインバンクドナー登録システムの創設者は豊倉康夫東京大学医学部神経内科初代教授・名誉教授、東京都健康長寿医療センター名誉院長です。高齢者ブレインバンク現責任者の恩師で、上記が死ぬ前日に残されたメモです。村山先生、老人研(東京都健康長寿医療センター研究所の旧名)の後に、本人のかかった病気が列挙されており、これらの病気の解明に自分の体を役立てろとのメッセージを残されました。

			生前献脳同意本登録者(2022年8月時点):(事前登録者:231名)											: 231名)									
No.	年齢	性别	Dix	同意	死亡場所·剖検施設	No.	年齡	性別	Dix	同意	死亡場所·剖検施設	No.	年龄	性別	Dix	同意	死亡場所·剖検施設	No.	年齢	性別	Dix	同意	死亡場所·剖検施設
1	80	男	(心臓病)	本人	東京都健康長寿医療センター (以下当センター)	28	83	女	PSP	家族	他院・当センター	55	44	男	SPG11	家族	他院・当センター	82	86	男	AGD	家族	介護施設・当センター
2	83	男	FaAD	家族	他院・当センター	29	90	女	AD	本人	他院・当センター	56	75	女	MSA	家族	介護施設・当センター	83	65	女	CJD	家族	他院・当センター
3	79	女	FaAD	家族	他院(脳搬送)	30	87	女	AD	家族	他院・当センター	57	85	男	CJD MV1	本人	他院・当センター	84	72	男	TDP43 proteinopathy	本人	他院・当センター
4	69	女	CBD-PNFA/ TDP-43 type A	家族	他院・当センター	31	95	男	AGD	本人	介護施設・当センター	58	85	男	(腎癌)	本人	他院・当センター	85	75	男	CBD	家族	当センター
5	86	女	AD	家族	他院 (脳搬送)	32	85	男	AGD	家族	他院・当センター	59	83	女	AD	家族	自宅・当センター	86	74	女	ALS	家族	当センター
6	91	男	AD/CAA/DG/ HS-TDP-43	本人	他院・当センター	33	80	女	ALS	家族	他院・当センター	60	61	男	ALS	本人	他院・当センター	87	73	男	(脳梗塞)	本人	当センター
7	84	女	PSP	本人	他院・当センター	34	80	男	SMA	家族	他院・当センター	61	86	男	(肺癌)	家族	他院・当センター	88	78	男	CJD	家族	他院・当センター
8	89	女	(結腸癌)	本人	当センター	35	70	女	PSP	家族	他院・当センター	62	82	女	(脳梗塞)	家族	当センター	89	74	男	PSP	家族	他院・当センター
9	84	男	(脳梗塞)	家族	当センター	36	68	男	CBD	家族	介護施設・当センター	63	85	女	PSP	家族	他院・当センター	90	75	女	CBD	家族	他院・当センター
10	86	男	AD	家族	当センター	37	84	男	ALS	本人	介護施設・当センター	64	92	男	AD	家族	介護施設・当センター		50		DRPLA	家族	他院・当センター
11	88	女	DLB	家族	他院・当センター	38	69	男	PSP	家族	他院(脳搬送)	65	61	女	fCJD	家族	他院・当センター				脳腫瘍	家族	他院・当センター
12	93	女	PD	本人	当センター	39	86	男	PDD	家族	他院・当センター	66	85	女	CJD/PD	家族	他院・当センター			男		家族	他院・当センター
13	99	女	DLB	家族	他院・当センター	40	93	男	PSP	家族	他院(脳搬送)	67	82	女	PSP	家族	介護施設・当センター				control		
14	73	男	(肺癌)	家族	他院・当センター	41	87	女	Early AD	本人	介護施設・当センター	68	49	女	NMO	家族	他院・当センター			男		本人	当センター
15	111	女	NFTD	家族	介護施設・当センター	42	77	女	AD	家族	他院・当センター	69	82	女	PSP	家族	他院・当センター	95	50	男	ALD	家族	他院・当センター
16	90	女	AD	家族	他院・当センター	43	86	男	DLB/AD	家族	他院・当センター	70	72	男	AD	家族	自宅・当センター						
17	97	男	NFTD/ PSP/LBD/DG	家族	介護施設・当センター	44	80	男	AD/AGD	家族	他院・当センター	71	41	女	SCA1	家族	他院・当センター						
18	72	男	(脳梗塞)	家族	介護施設・当センター	45	83	女	PSP	家族	他院・当センター	72	83	男	AD	家族	他院・当センター						
19	61	男	(脳炎)	家族	他院・当センター	46	68	男	PSP	家族	他院・当センター	73	92	男	AD	家族	他院・当センター						
20	79	男	CJD	家族	他院・当センター	47	78	男	PSP	家族	他院・当センター	74	76	男	NFTD	家族	他院(脳搬送)						
21	83	男	(脳悪性リンパ腫)	家族	他院・当センター	48	102	女	(インフルエンザ゛)	家族	他院・当センター	75	91	女	AD	家族	当センター						
22	95	女	iNPH	家族	自宅・当センター	49	69	男	(脳梗塞)	家族	他院 (脳搬送)	76	63	女	Tauopathy	家族	他院・当センター						
23	80	女	ALS	家族	当センター	50	83	女	AD/DLB	家族	他院・当センター	77	85	男	SCA6	本人	他院・当センター						
24	80	女	PSP	家族	他院・当センター	51	63	男	(脳挫傷)	家族	他院・当センター	78	72	女	SCD	本人	他院(脳搬送)						
25	74	男	LBD	家族	他院・当センター	52	86	男	FTLD-TDP typeC	家族	介護施設・当センター	79	79	М	AD	家族	他院 (脳搬送)						
26	81	男	AD	家族	他院・当センター	53	89	女	CJD	家族	他院・当センター	80	82	男	AD	本人	他院・当センター						
27	91	女	AD	家族	他院・当センター	54	94	男	eAD/AGD	家族	介護施設・当センター	81	57	男	CJD	家族	他院・当センター						

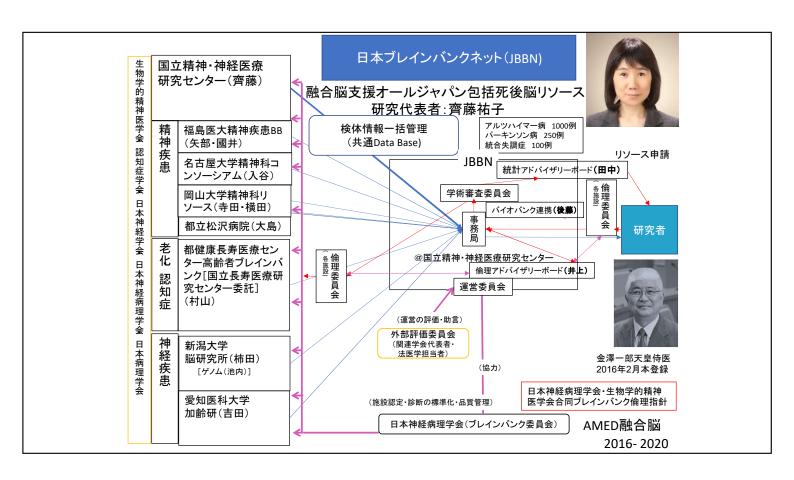
高齢者ブレインバンクは生前献脳同意事前登録を推進しています。2022年8月の時点で、事前登録者は231名で、うち95名が本登録されました。



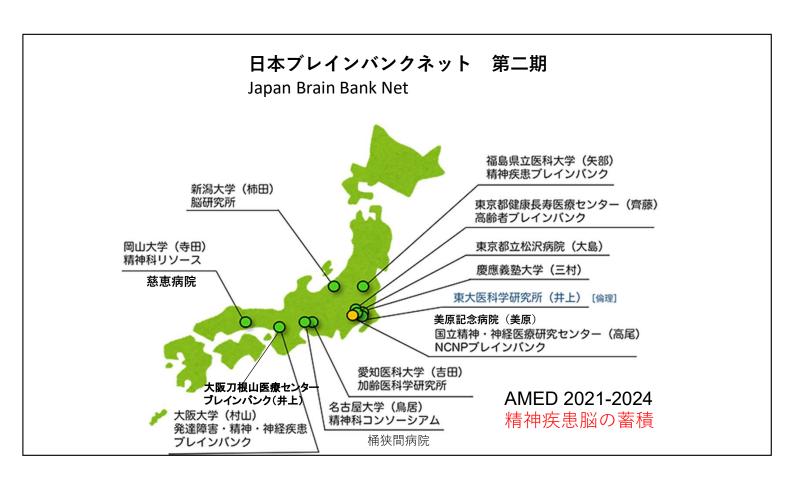
ブレインバンクプロジェクトの流れ図です。生前ドナー登録、臨床縦断研究、オープンリソースが前提です。研究申請には迅速に提供できるようリサーチマネジャーが対応します。

- 1 11 65 71 36											
日本神経科学	施設	臨床/ 病理	2013	3 2014	1 2015	2016	2017	2018	3 2019	2020	2021
ブレインバンクネットワーク	高齢者ブレインバンク	岩田淳/ 齊藤祐子	39	39	45	64	52	39	36	36	34(3)
	大阪大学	望月秀樹/ 別宮豪一				3	4	6	6	5	14
	大阪刀根山医療センター	井上貴美子	13	12	9	7	11	8	14	12	11(2)
	福祉村病院	金田大太/ 橋詰良夫	31	27	25	25	21	25	33	40	33 (3)
	国立精神•神経医療研究セ	高橋祐二/ 高尾昌樹	10	11	9	13	18	24	14	22	20
	美原記念病院	美原盤/ 高尾昌樹	26	15	19	23	16	19	33	18	12
	東京大学医学部附属病院	久保田暁/ 池村雅子	23	22	25	26	15	17	18	21	18
	国立国際医療研究セ	新井憲俊/ 猪狩亨	16	17	27	17	17	9	9	7	12
	国立東京•下志津病院	小宮正•本吉慶史	5	2	4	3	0	1	1	1	0
	静岡てんかん神経医療セ	小尾智一	5	4	6	5	4	6	2	1	6
	横浜労災病院	今福一郎/ 角田幸雄	6	6	8	8	4	4	4	2	1
	亀田総合病院	安藤哲朗/ 竹内亮子	10	6	9	12	10(2)10(2)10(2)	5(4)	6/1
	北里大学病院	西山和利/一戸昌明	9	5	4	2	6	6	1	1	2/2
	徳島大学病院	和泉唯信/常山幸一	3	5	10	4	12	4	5	3	3
	国際福祉大学三田	岩田信恵/相田真介	3	2	0	2	1	1	2	0	(1)
	香川大学病院	鎌田正紀/上野正樹	4	3	1	1	1	2	1	0	0
	虎ノ門病院	上坂義和/ 伊藤慎治	3	1	2	2	3	1	8	2	6
	帝京大学病院	園生雅弘/ 宇於	2	2	0	4	0	4	2	0	1
	東京逓信病院	椎尾康/ 岸田由起子	5	2	2	3	5	3	3	3(2)	7/7
	東京医科大学	/ 黒田雅			1	0	0	1	0	1	1
	国立広島西医療センター	渡辺千種/立山義朗			3	4	4	2	4	0	0
	大阪公立大学	伊藤義彰/ 大澤雅彦		1	1	1	1	0	1	0	0
	国立相模原病院	長谷川一子/ 柳下三郎				8	10	18	18	17	8
	国立沖縄病院	諏訪園秀吾/ 熱海恵里子				1	2	2	4	2	0
	オープンリソース計		122	112	119	168	170	174	173	164	157
	施設蓄積		79	85	84	105	74	69	50	67	39

日本ブレインバンクネットワークを構築し、神経病理診断の共有化とリソース構築が発表者のライフワークで、神経内科と病理部門との連携が前提となります。



オールジャパンのブレインバンクネットワーク構築が、高齢者ブレインバンク立ち上げ時の原動力だった齊藤祐子博士が国立精神・神経医療研究センターブレインバンク責任者として統括するかたちで、2016年度より日本医学研究開発機構に採択されました。高齢者ブレインバンクは老化・認知症を担当します。この日本ブレインバンクネットは、2016年1月に亡くなられた天皇侍医、東京大学神経内科名誉教授金澤一郎博士の夢であり、彼は自らを高齢者ブレインバンクに登録して下さることで、最後の貢献をして下さいました。1999年に主任研究者が高齢者ブレインバンクを創設した時の最初の超低温槽は、彼の支援による購入でした。齊藤祐子(私の配偶者)は2017年度より兼務として高齢者ブレインバンク病理コアを引き受けてきました。2020年より、神経病理研究部長として、健康長寿に復帰しました。



日本ブレインバンクネットはAMEDの援助で高尾先生を班長としています。昨年までの齊藤祐子班長から高尾先生に引き継がれ、今年度から阪大と、刀根山医療センター、美原記念病院、2022年度から桶狭間病院、慈恵病院が加わりました。

日本ブレインバンクネット 研究費で導入



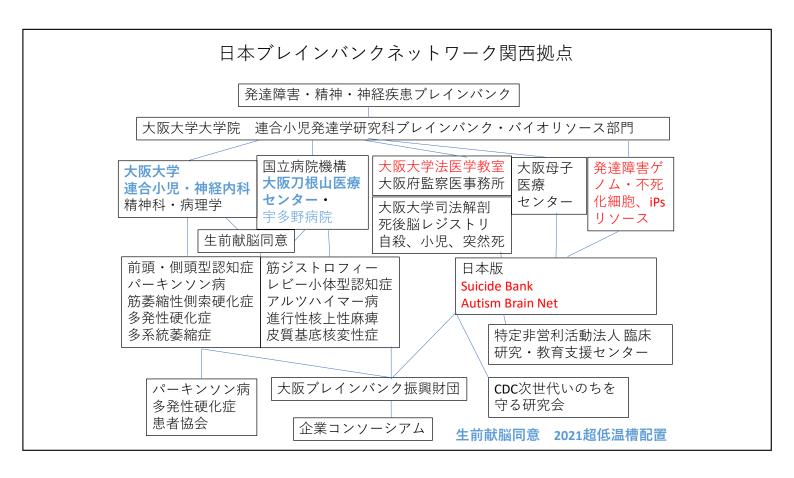


バーチャルスライド メーカー

ベンタナ自動免疫染色装置



今年度AMED追加予算により、日本ブイ連バンクネット拠点にバーチャルスライドメーカー、ベンタナ自動免疫染色装置が購入できることになりました。ブレインバンクへの援助としては最大のものです。大阪地区は前年度超低温槽を購入しています。



日本ブレインバンクネットワーク関西拠点の機構図です。大阪大学神経内科、大阪刀根山医療センターは生前献脳同意を担当し、宇多野病院の協力を得ています。大阪大学連合小児発達学研究科は、自閉症児のゲノム、不死化細胞を蓄積しています。また阪大法医学教室、大阪「命を守るプロジェクト」との連携で、日本版suicide bank、autism brain netの構築努力を開始しています。



連合小児でクラウドファンディングにより、データベース構築、ついでバイオリソース構築 を訴え、目標を達成することが出来ました。寄附して下さった方々には感謝します。



September 28, 2018

@
The Brain Bank for Aging Research
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital &
Institute of Gerontology





私が構築してきた東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンクの紹介をさせていただきます。2018年に国際ブレインバンクシンポジウムを開催させていただき、世界の有名なブレインバンカーが集まってくれました。Handbook of Clinical NeurologyのBrain BankのChapterを担当したのはオランダブレインバンクの責任者のHeitingaです。Brain Bank 情報を得るのに有用であり、紹介させていただきます。

高齢者ブレインバンク

高齢者コホート連続開頭剖検例 + オールジャパン稀少神経疾患

(https://www2.tmig.or.ip/brainbk/)

A. 東京都健康長寿医療センター例

1. 高齢者コホートリソース

連続開頭剖検例 (1972.5-): 7,528例

臨床・画像・病理所見はデータベース化

>2. ゲノムリソース(1985.1-): 2,525例 凍結部分脳・ゲノム研究への資源

>3. 凍結半脳リソース(2001.7-):1,211例

神経科学全般への資源

→臨床縦断研究と結合(アルツハイマー病・パーキンソン病パス)

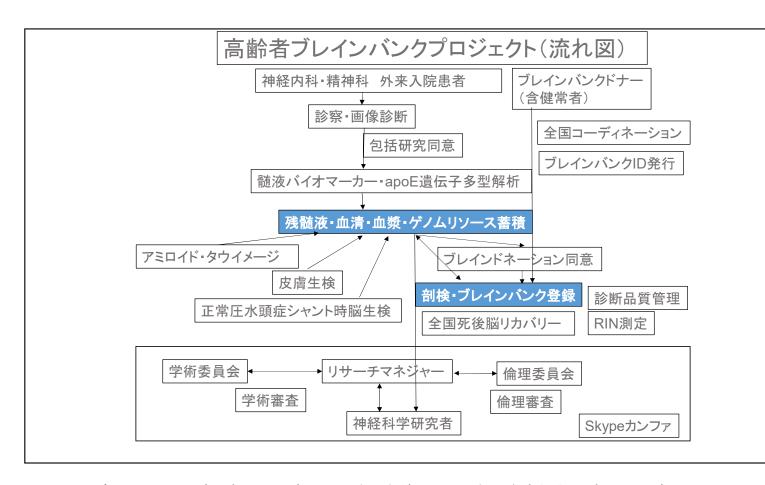
B. 外部登録例

オールジャパン稀少疾患デポジトリー 120例

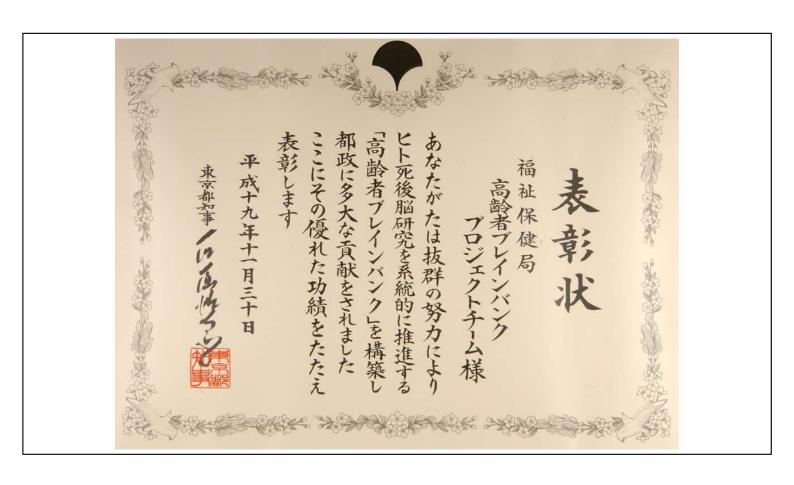


剖検は死因解明・病態解明・ 次世代への貢献を目的とする

高齢者ブレインバンクプロジェクトは臨床縦断研究を経てブレインバンク登録を行うことを目指しています。これまでの蓄積数は1972年センター開設以来の病理検体、1995年からのゲノム、2001年からの凍結半脳蓄積よりなります。体制が強固であり、外部からのバンキングも受け付けています。



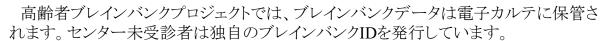
ブレインバンクプロジェクトの流れ図です。生前ドナー登録、臨床縦断研究、オープンリソースが前提です。研究申請には迅速に提供できるようリサーチマネジャーが対応します。



2007年には高齢者ブレインバンクプロジェクトは都知事表彰を受けました。石原都知事は都政というよりは人類への貢献と評されました。

高齢者ブレインバンクプロジェクト

- 1. ブレインバンクデータは電子カルテに保存。
- 2. 生前献脳同意事前登録に常勤コーディネーターが対応
- 3. ブレインバンクドナー登録者でセンターにブレインバンクIDを発行。 外部稀少疾患登録も同様。
- 4. ブレインバンクリソースセンター: 超低温槽24台 (プリオン病バックアップ1台)
- 5. パラフィンブロック 7000 例以上
- 6. 臨床髄液3000例以上
- 7. 全身臓器小片凍結3000例
- 8. ブレインバンクデータセンター: バーチュアルスライドによる教育発信
- 9. ブレインバンクネットワークカンファランスルーム: 阪大、刀根山と連携

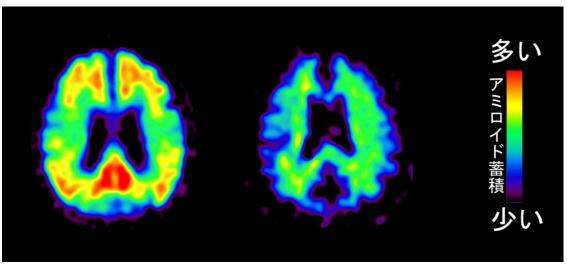


超低温槽24台を有し、東日本大震災で東北大学プリオン病ブレインバンクが危機に陥ったことを受け、プリオン病バックアップを引き受けています。パラフィンブロックは7000例以上、臨床採取髄液は3000例以上存在します。ブレインバンクデータセンターにはバーチュアルスライドを設け、日本神経病理学会教育コース配信を予定しています。また、阪大、大阪刀根山医療センターブレインバンクとは、毎週のインターネットカンファランスで、ブレインバンクリソースの品質管理を行っています。

アミロイドPET: アミロイド β 蛋白の蓄積を生体内で可視化

アルツハイマー病

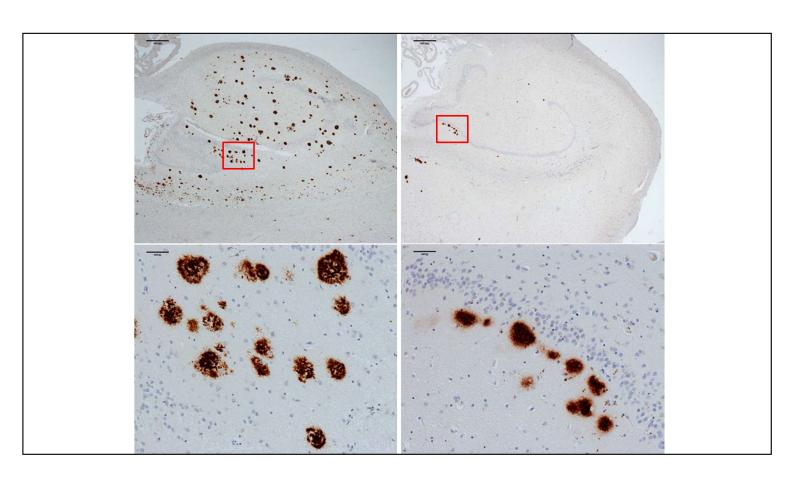
健常高齢者



高齢者ブレインバンク献脳プロジェクト

¹¹Cから¹⁸FラベルによるアミロイドPET開発のための国際治験に参加

アミロイドPETでは、アルツハイマー病(格様)では蓄積を認めますが、健常者では蓄積を認めません。



アルツハイマー病例では古典型老人斑が多数蓄積していますが、認知機能正常者ではごく少量のびまん性老人斑を認めるのみです。

18Fアミロイドペットリガンド国際治験

- アルツハイマー病診断のサロゲートバイオマーカー。
- ・ FDAは病理所見による確認を要求。
- ・日本神経科学ブレインバンクネット ワークが生前献脳同意登録者を勧 誘することで、flourbetaben (Bayer) 治験を主導。
- ・ 欧・米・日で承認。

<u> </u>	剖件数
米国	28
ドイツ	5
フランス	5
オーストラリア	10
日本	23
計	71

アミロイドペットは、現在アルツハイマー病診断において、最も有効な診断法のひとつとなると考えられています。米国FDAは病理診断による確認を要求したので、私達は生前献脳同意登録者を勧誘し、米国に次ぐ貢献をすることが出来ました。

本邦ブレインバンクの優位性

- ・欧米ブレインバンクが脳のみのリカバリーであるのに対し、本邦ブレインバンクは全身剖検を元に、脳だけでなく、脊髄、末梢神経、筋肉を含む、全身臓器リソースを有すること。
- 本邦では画像診断が保険でカバーされるため、経時変化と最終病理の対応が可能であること(動的神経病理)。
- ・欧米ブレインバンクでは、神経病理所見が、Ph.D.ないし候補研究者によるresearch only findingで、潜在バイアスがある。本邦では全身病理剖検診断の中の神経病理診断であり、日本人の真面目さもあいまって、信頼性が担保されていること。
- ・欧米ブレインバンクではリソースの蒐集、管理、提供が技師任せであるのに対し、本邦では神経病理専門医が担当していること。
- 日本神経病理学会ブレインバンク委員会を通じ、蛋白化学、ゲノム解析情報を得ることが可能である点(分子神経病理)

本邦ブレインバンクが欧米のブレインバンクにくらべ優位に立つ点は、全身剖検を基盤とすること、神経病理所見を診断としていること、リソースのハンドルを神経病理専門医が行っている点です。

日本神経病理学会ブレインバンク委員会

委員長:村山繁雄(阪大連合小児・健康長寿)

- 足立 正(鳥取大学)
- 和泉唯信(徳島大学)
- 伊東恭子(京都府立医大)
- 井上貴美子(NHO刀根山)
- 大島健一(都立松沢)
- 入谷 修司(名大精神)
- 大島健一(都立松沢病院)
- 金田大太(福祉村)
- 河上 緒(順天・精神)
- 國井泰人(東北大)
- 小森隆司(都立神経病院)
- 古和久朋(神戸大)
- 齊藤祐子(健康長寿)
- 清水 宏(新潟脳研)
- 鈴木博義(国立仙台医療セ)

- 高尾昌樹 (国立精神・神経)
- 谷川 聖(北海道大学)
- 谷口大祐(順天神内)
- 西田尚樹(富山法医)
- 西村広建(川崎医大)
- 古田拓也(久留米大)
- 別宮豪一(阪大神内)
 - 松本博志(阪大法医)
 - 三木康生(弘前大)
 - 山田光則(信州大)
 - 横田 修(岡山きのこ)
 - 吉田真理 (愛知医大加齢研)

放射線:徳丸阿耶(健康長寿)

ゲノム:池内健(新潟脳研)

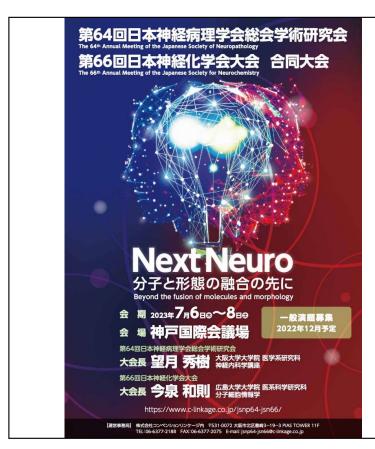
生化学:長谷川成人(都医学研)

日本神経病理学会ブレインバンク委員会は、1999年から発表者が委員長をつとめています。ゲノム、生化学バックアップ体制をしいています。

プリオン病サーベイランス

- 発足以来高齢者ブレインバンクは病理コア
- ・臨床悉皆サーベイランス、画像、ゲノム背景、髄液バイオマーカー、RT QUIC、蛋白解析、形態病理、免疫組織化学、コンセンサスパネルは、神経病理学のプロトタイプを形成
- ・変性疾患原因蛋白伝搬仮説の原点

本邦において、プリオン病サーベイランスの神経病理に与えている影響はおおきいです。



公募シンポジウム(敬称略) ブレインバンクを通じた神経病理学教育における、国立病院機構の貢献 (藤村晴俊・隅 寿恵 座長) 総括 大阪刀根山医療センター 広島西医療センター 相模原病院 千葉西医療センター 仙台医療センター

長期生存神経疾患の病理(井上貴美子、豊岡圭子 座長)愛知医大加齢研 MSA東京都健康長寿医療センター ALS大阪刀根山医療センター SMON国立相模原病院 CJD北春百園 DRPLA

2023年度、望月先生が会長で、神経病理学会・神経科学会合同大会を開催予定です

日本神経病理学会認定医コース

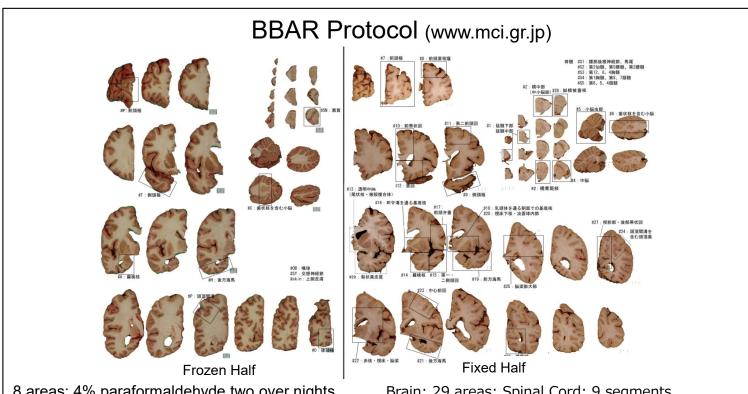
- 日本神経病理学会教育指導医
- 神経神経病理学会認定研修医
- 剖検、神経病理診断
- 脳外科病理
- •神経 筋生検病理
- ブレインバンクの底支え
- 疫学神経病理(ともかくたくさん標本をみる)
- ・動的神経病理(臨床・画像とその経時変化を読み込む)
- ・分子神経病理 (ゲノム・蛋白化学による裏打ちをする)

日本神経病理学会認定医コースを立ち上げたのは若手教育を目的としています。その理念を列挙します。

Global Neuro CPC

- 2022年度CoBiA新規事業として、BBAR (Brain Bank for Aging Research)
 Global NeuroCPCを、受診者限定でZoom配信することを、東京都健康長寿 医療センター理事長、診断病理部長の承認の下、開始。
- 匿名化患者個人情報を含むため、BBAR OB、JBBNNR関連日本神経病理学会教育指導医・認定研修医、リソース構築支援者、使用研究者の中での希望者を、主任研究者が承認。
- 第二月曜日18:00~19:30。
- 現時点で23施設、43名+α参加。
- 複数施設が医局(阪大神内・鳥大神内、順天精神科等)の教育行事化。
- 私が指導する日本神経病理学会教育指導医、認定研修医には個人配信。
- 脳神経内科、精神科、病理医師、神経科学研究者の底支え

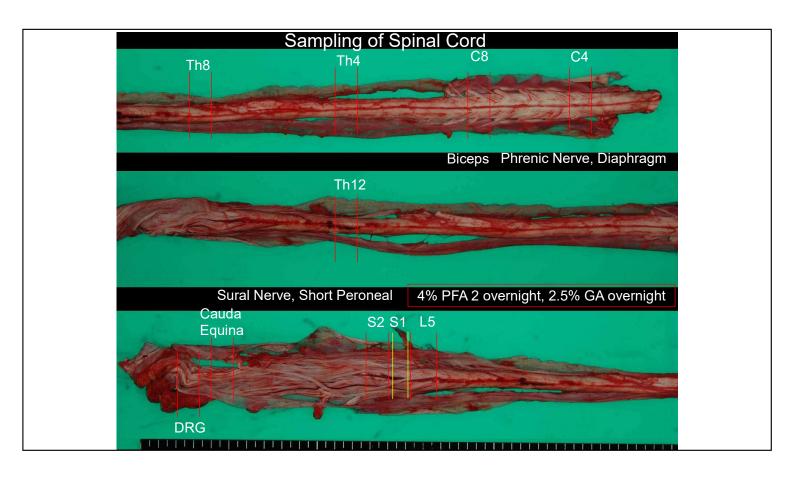
神経科学ブレインバンクネットワークが、今年度より革新学術領域で、二期目6年間の支援を受けることになりました。新規事業として、Global Neuro CPCを開始しました。CPC はクリニカルカンファランスに属し、厚労省はズーム配信不許可の通達をしています。配信先を限定すること、神経学的所見と神経病理所見に限定することを条件に開始し、現時点で23施設、43名以上が参加、医局教育行事としても活用していただいています。



8 areas: 4% paraformaldehyde two over nights (McGeer's method @ British Columbia)

Brain: 29 areas; Spinal Cord: 9 segments (ALS Cut)

左右差研究の為、凍結側からはオランダブレインバンク採取部位を参考にした8箇所を採取し、British Columbia大学McGeerの方法に準じた弱い固定で、標本作製をしています。



高齢者ブレインバンクでは脊髄を全例で採取し、標本にする部位以外は全て凍結しています。脊髄バンクが世界にほとんどないことに対応するためです。大阪大学長野先生のALS研究に提供しています。









脳の凍結はドライアイスパウダーで行って、超低温槽に保存しています。東京大学解剖廣川名誉教授がラットのin situ hybridizationに用いておられた方法を踏襲しています。

Total RNA Quality Check (Dpt. Mol. Biol. Niigata Univ. BRI) 70-60-50-40-30-DNA & RNA Back Up Mann-Whitney's test P < 0.0001(Frozen frontal pole) 30-BBAR (N=48: ROW) vs Control (N=78: NP) 展 25-W 20-Λ RNA Quality of BBAR is better than ΔΔ 15rapid autopsy control, probably due to a 10very short cooling interval (interval between death and transfer to a RÓW refrigerator). Institute ROW vs NP_RIN ROW vs NP 28S/18S ratio 10-2.0-9. 1.8-8-1.6-1.4-0.82/188 ratio 0.6-0.4-1-0.2-0,0 ROW RÓW Institute Institute Mann-Whitney's test, P = 0.0002Mann-Whitney's test, P < 0.0001

新潟脳研分子病理と協力体制の元、RNA Integrity Numberを全例で測定し、かつRNA、DNAバックアップを新潟においています。左が当教室で、右が新潟脳研です。新潟は24時間365日対応出張剖検により死後時間は短いのですが、健康長寿はご遺体が冷暗室冷蔵庫に入る時間が短いことに比し、持ち帰り後凍結しておられることにより、我々の方がすぐれている結果となっています。

080121 (Mon)

凍結試料の送付, 受領

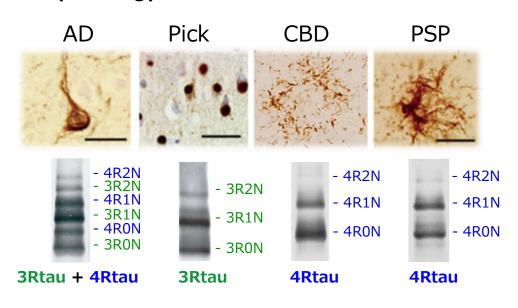
ドライアイス詰めにしてクール(冷凍)宅急便



〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6 東京都医学総合研究所 長谷川 まで

変性型老化異常タウ蛋白の解析には、剖検で得られ、迅速凍結した脳を用います。高齢者ブレインバンクは、共同研究先の東京都医学総合研究所長谷川成人博士に解析をお願いしています。

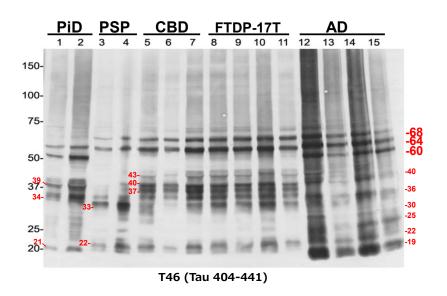
Tau pathology is characteristic for each disease



タウの異常病変は疾患ごとに特徴的であり、 その一つを決めているのが蓄積タウのアイソフォーム

タウの異常は疾患毎に特徴的で、その一つが蓄積タウのアイソフォルムです。免疫組織 化学に加え、免疫化学による確認が必要です。

Immunoblot analysis of sarkosyl-insoluble tau in tauopathy brains



Tau conformation may be different among the diseases.

蓄積タウは立体構造の違いで、蛋白分解酵素による分解パターンが異なります。PSPと CBDはパターンが異なります。高齢者ブレインバンクでは神経病理診断の一貫として用いています。

ブレインカッテイング (1972.5.1-)



神経病理、脳神経内科、精神科、リハビリ科、放射線科、診断病理科が共同。 阪大、刀根山にパナシステムで配信(毎週木曜日午後)

我々はブレインカッテイングを診断・教育の基本としており、健康長寿から、阪大、大阪刀根山医療センターに配信しています。パナシステムは厚生労働省が臨床カンファに用いて良いとの認証を与えています。鈴木衣子先生は当時80歳で、米国から帰国後我々を週一で援助して下さっていました。大阪公立大学のご出身で、今年度大阪市医学会賞が鈴木衣子賞と命名されました。

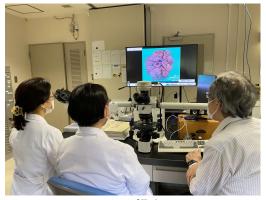
ネットワークスライドカンファランス(毎週木曜日午前)



健康長寿



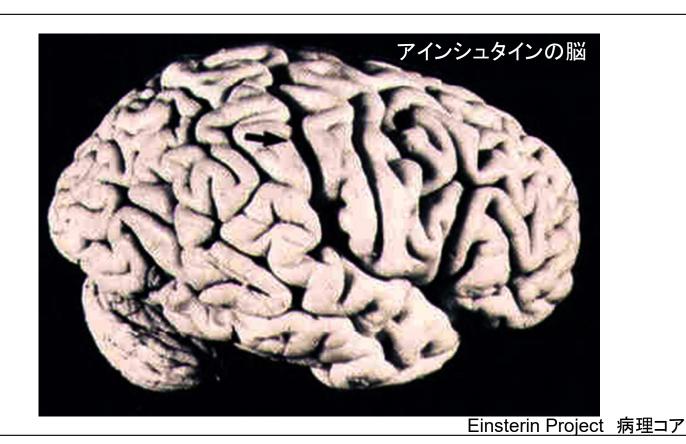




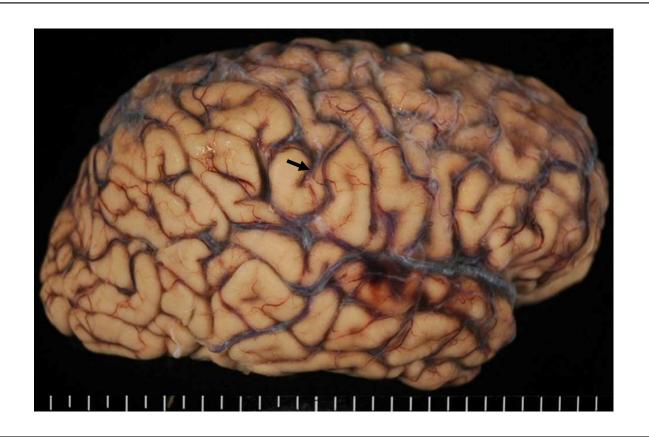
刀根山

医学・医療においては、複数、多施設の専門家が検討することが有用であることは言うまでもありません。

健康長寿、阪大、刀根山とネットワークを通じたカンファランスを毎週行っており、診断 の確実性を高める努力をしています。



アインシュタインの脳の外表写真です。矢印部で皮質の癒合がたたれています。同様の所見は磁場の単位をつくったGausの脳スケッチにも認められ、自閉症脳の一部にも観察され、天才のもとをつくっている可能性が報告されています。これは最新鋭のMRIでも、描出できません。



脳の外表所見は頭蓋から取り出した後でないと評価出来ません。矢印の部分は後部帯状回と縁上回が結合している部分です。

Staining

Routine: H.E., K.B.

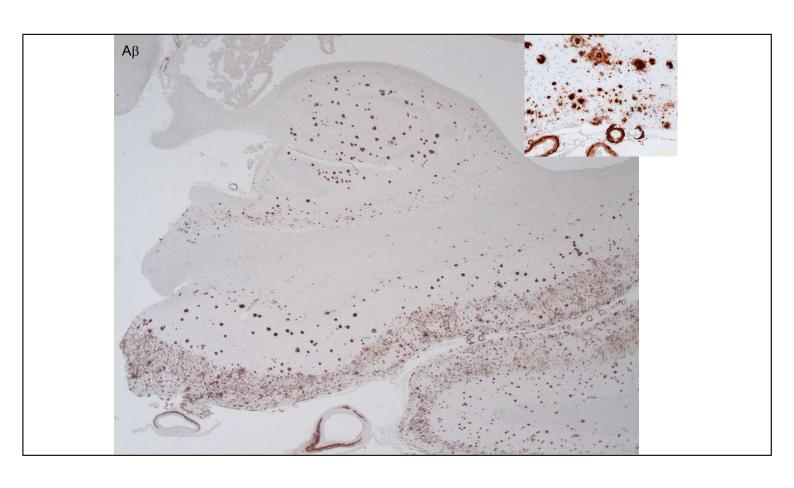
Special: Gallyas-Braak, methenamine silver,

Elastica Masson, Congo red, thioflavin S

Immunohistochemistry with automatic stainer (Ventana)

Epitope	Antibody	Clone
Αβ11-28aa	12B2 (IBL)	monoclonal
phosphorylated tau	AT8 (Innogene)	monoclonal
3R/ 4R tau	RD3/ RD4	monoclonal
phosphorylated α- synuclein	psyn64 (Wako)	monoclonal
Ubiquitin	Sigma	polyclonal
Phosphorylated TDP43	PSer409/410	monoclonal
FUS/ TLS	Sigma	polyclonal

免疫染色は市販抗体を用い、方法をネット上で公開しています。所見を共有できることが原則です。



アミロイドベータ免疫染色ですが。バックグラウンドが著しく低いのがベンタナ自動免疫 装置の特徴です。

	CNS Screening	\leftarrow			- ta	u –				\rightarrow	Le	wy	TDP	· ←			Αſ	3 —			>
	Y-9 1 7	PT	NFT	GТ	ИТ	NP	R	.G L	TSA	BLA	Pa R	٦	TDP -43	R	P L	CF R	L	A/ R	~ 	CC R	AA L
	Sympathetic ganglion Dorsal root ganglion	_				_					С)								<u> </u>	
Sn	inal cord	_																			
ЗР	Sacral anterior horn	 																			
_	Sacral posterior horn																				
	Intermediate zone (Sacral)										0	0									
	Lumbar anterior horn												0								
	Lumbar posterior horn																				
_	Lumbar anterior column																				
_	Lumbar lateral column		_								0	0				\vdash					
-	Lumbar posterior column Thoracic anterior horn	-				-		-			-		-			-	_			.	
_	Thoratic posterior horn																				
	Intermediolateral N. (Thoracic)										Ω										
	Cervical anterior horn	0			0																
	Cervical posterior horn																				
Me	edulla oblongata																				
	Dorsal motor N. of vagus										0										
	Hypoglossal N.	-	_	-	-	-	.	1	!	—			-			\vdash		-	-	1	-
D.	Inferior olivary N.	_								$\overline{}$	-		-	_			_	-			_
20	Pontine N.	—	_		i -						- 1				_				•	1	
	Locus ceruleus										0									1	
	Subceruleus							1			Ŭ									1	
	Pedunculopontine N.																				
Mi	d <u>brain</u>																				
	Oculomotor N.																				
	Edinger-Westphal N.	_		_	_		_		_		_	_				\vdash				_	
	Pars compacts of SN Periaqueductal gray matter	0			0			-			0	0				-				_	
-	rebellum	—	_			_				_						-	_	_		_	
-	Cerebellar cortex													0		0		0			
	Cerebellar white matter																				
	Dentate N.																				
In	terbrain / Basal ganglia																				
	Broca's diagonal band																				
	Hypothalamus																				
	Nucleus basalis of Meynert	0			0																
	Accumbens N. Caudate N.		_			!		1								-				1	
	Putamen							t -					1	0		0				_	
	Ext. globus pallidus																				
	Int. globus pallidus																				
	Claustrum																				
	Subthalamic N.																				
_	Thelemus																				
AII	locortex (Rhinencephalon/Limbic)		_		_								_			_	_	_	_	_	
-	Olfactory bulb periphery	_	_	-	!	-	-	 	-	_	0		_	_		\vdash		—	!	 	—
1	Anterior olfactory N. Piriform cortex (frontal)	_	-			-		 			- 0			-	_	\vdash		\vdash	-	 	_
	Piriform cortex (temporal)																				
	Amygdala	0	0		0		0	0	0	0	0			0		0		l	i i	1	
	Uncus / Ambient gyrus	0	0		0		ö	ŏ					0								
	Dentate gyrus	ō	ō	0	ō																
	Hippocampus CA4	0	0		0											\perp					
_	Hippocampus CA3	0	0	0	0											-				_	
—	Hippocampus CA2	0	0	00	ò	_		-	—	—	0					0		\vdash	_	1	-
1	Hippocampus CA1 Subiculum	0	0		00	_	0	0	—	_	-		0	0		U		-	-	+	
	Presubiculum	-	-	0	- 0		0	-			-		U			\vdash			_	1	_
	Entorhinal	0	0	0	0			1					0			\vdash			_	1	
	Transentrhinal	ĭ	ĭ	ŏ	1			1			0		Ŭ						1	1	
	Insular cortex															ليا					
	Anterior cingulate gyrus																				
_	Temporal pole (medial)	_	-			-							-			\vdash		ldot			
Ce	Temporal pole (lateral)	-														\rightarrow			_	-	
	Temporal pole (lateral) T4	0			_	_	!	-	 	—		-	-	_	_	\vdash		\vdash		+	!
l -	T4 T2	8	0	N N	8	_		 					 	0		0		0		 	
	Fronatal pole													Ö		ő		ő			
	F2				i															1	
	Supramarginal gyrus													0		0		0			
	Visual association cortex	I																			
														0		0		0		0	
	Striate area Primary motor cortex					_								0		0		0		U	

高齢者ブレインバンクでは全例スクリーニングを行っています。 橙枠は脊髄、水色背景は末梢です。 αシヌクレインは末梢にも病変が及ぶ点が特徴です。

BBAR Degenerative Pathology Database

	BBAR	BBAR Y96XX												
	A/G	CDR	PMI	NFT	AT8	SP	CERAD	Thal	LB	LB score	DLB 3rd			
	93M	3	11:22	4/3	3/3	2	2	5	4	4	Limbic (amygdala predominant)			
	Grain	AA	AT	UD	TDP	ApoE	RIN				NPD			
	0.5/ 0.5	10	1	3	T1M1S0	3/3	8.1				AD, LBD, CVDE			
	A/G age/ gender CDR (clinical dementia rating): O-3 PMI: postmortem interval													
NFT (tangle: Braak Stage): 0-6														
	AT8 (tangle: AT8 Stage) 0-6													
SP (senile plaque: Braak Stage): 0-3														

0-3 (0- C)

0-5 0-5

Lewy (Lewy body, BBAR Stage): DLB score (DLB 1st Consensus Guideline)

DLB 3rd (DLB 3rd Consensus Guideline) Grain (argyrophilic grain, Saito Stage): 0-3 AA (amyloid angiopathy, BBAR Stage): 0-3 AT (astrocytic tangle): 0-3 UD (ubiquitinated dots): 0-3 TDP (TDP-43 proteinopathy, temporal, medulla and spinal)

ApoE (apoE genotyping)

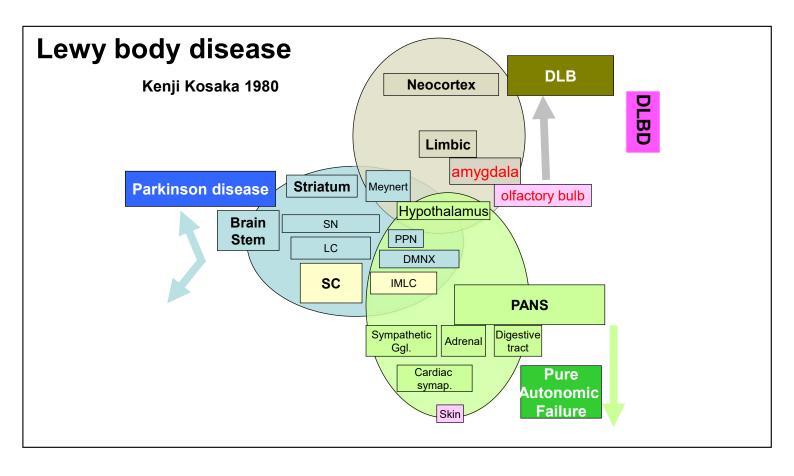
Thal (amyloid Thal Stage)

CERAD

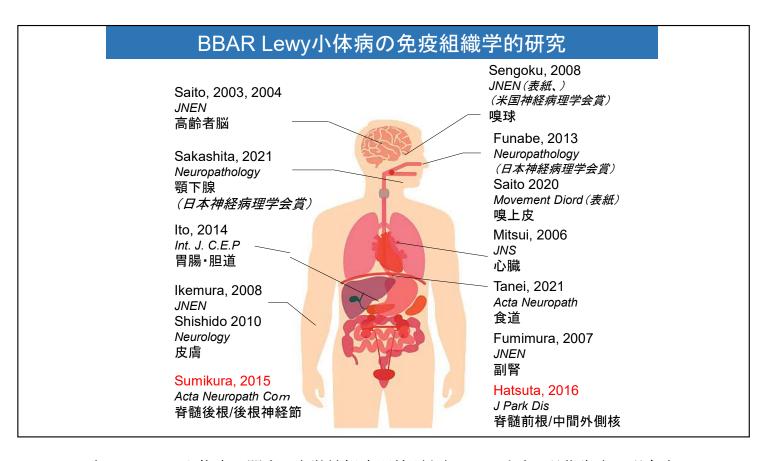
RIN (RNA intergrity number)

NPD: neuropathologic diagnosis (AD: Alzheimer disease; LBD: Lewy body disease; CVDE: embolic infarct)

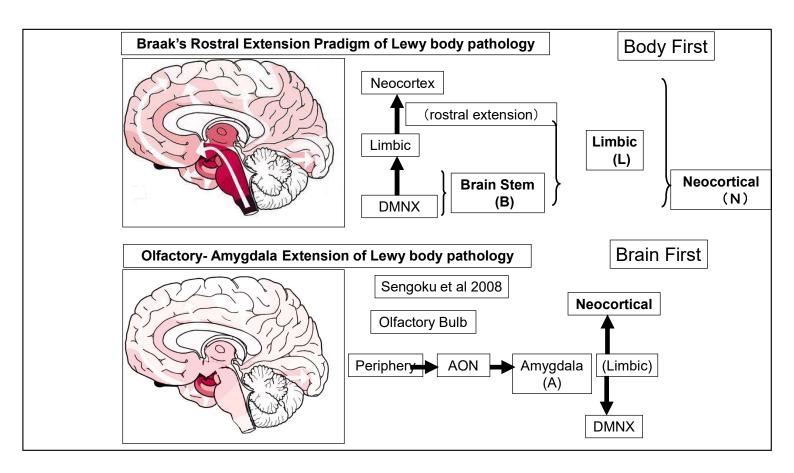
高齢者ブレインバンクでは全ての症例にステージ分類と評価を行っており、このデータ が共同研究を含む研究のベースとなります。



レビー小体型認知症は、全身剖検をベースにしないと全貌は分かりません。



我々はレビー小体病に関する疫学神経病理検討を行っています。 隅蔵先生は現在大 阪急性期総合医療センター勤務です。 初田先生は枚方で開業しておられます。



Braakの末梢からはじまり、脳幹に到達し上行する仮説は大きな影響を与えました。 我々は嗅球からはじまり扁桃核を経て頭側尾側に進展する経路を提唱しました。

American Association of Neuropathologists Moore Award

Presented to

R. Sengoku, Y. Saito, M. Ikemura, H. Hatsuta, Y. Sakiyama, M. Sawabe, K. Inoue, H. Mochizuki and S. Murayama

For the Best Paper on Clinico-Pathological Correlation

Incidence and Extent of Lewy Body-Related α -synucleinopathy in Human Aging Olfactory Bulb

San Diego, California 7 April 2008

Ronald L. Hamilton Awards Committee Chair

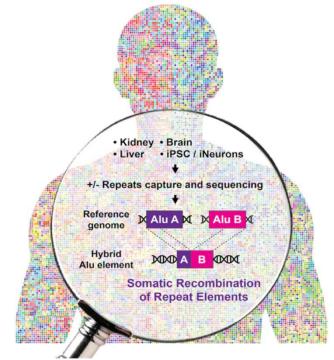
President

George Perry Secretary-Treasurer

我々の研究は2008年米国神経病理学会Moore賞を受賞しました。

Recombination of repeat elements generates somatic complexity in human genomes

Cell 185, 3025–3040, August 4, 2022

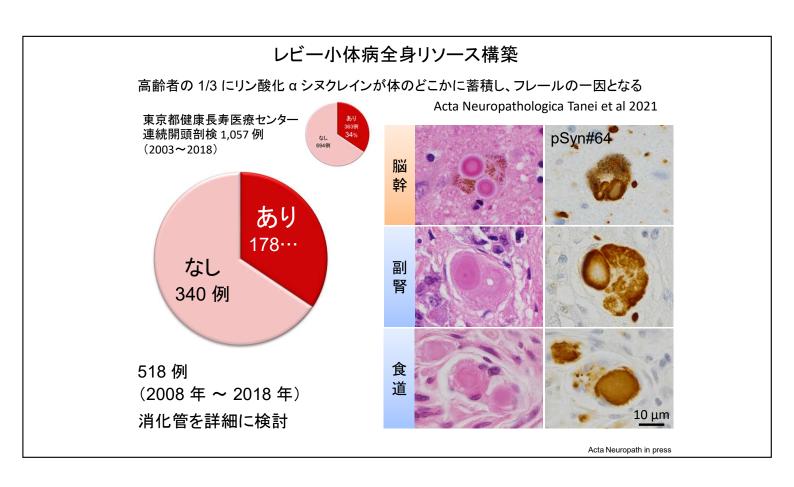


- 1. Somatic recombination of Alu and L1 elements is widespread in the human genome.
- 2. Somatic recombination events of Alu and L1 elements exhibit tissue-specific hallmarks.
- 3. Neuronal differentiation of iPSCs is accompanied by changes in recombination profiles
- 4. Somatic recombination profiles are altered in Parkinson's and Alzheimer's diseases

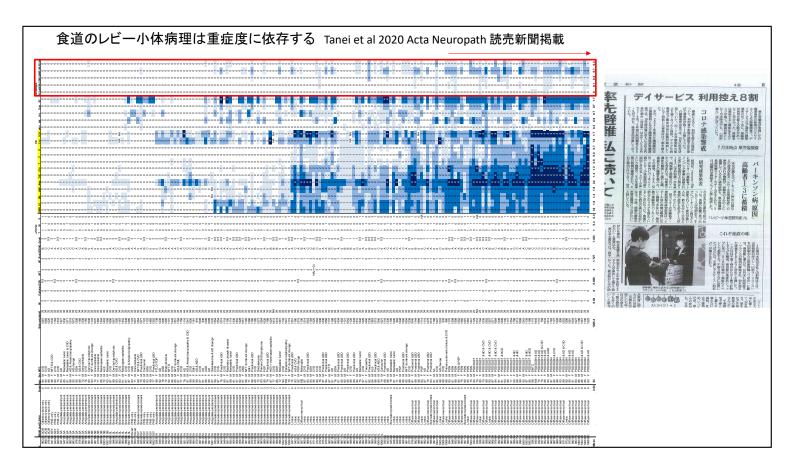
Methods:

All post-mortem human samples were obtained from the Brain Bank for Ageing Research

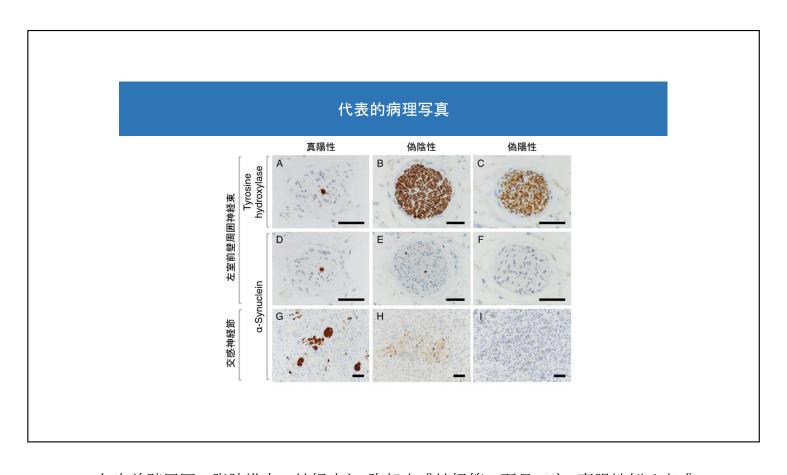
Cellに最近発表した研究です。開始から15年かかりました。肝腎と脳でrecombinationが起き、それがPD、ADでは異なるという結果です。



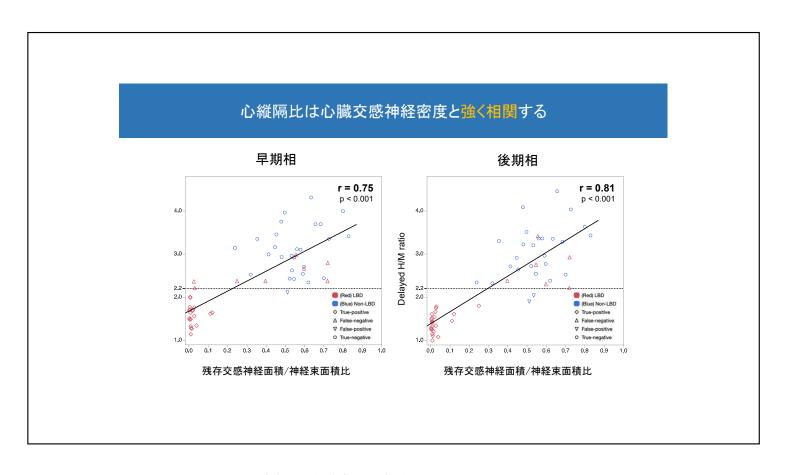
レビー小体は高齢者の1/3には体のどこかにあります。



我々は連続開頭剖検例の老化病理を網羅的にスクリーニングし、高齢者における変性型老化性変化の疫学的検討を行っています。これはそのヒートマップ図です。赤で囲まれた胃・食道移行部のレビー小体病理はレビー小体病理全体が進行していくにつれ病変が拡大していくことがわかります。



左室前壁周囲の脂肪織内の神経束と、胸部交感神経節の所見です。真陽性例は交感神経節後線維は高度に脱落し、神経束、交感神経節にシヌクレインの沈着を認めます。 偽陰性例は、αシヌクレインは神経束、交感神経節ともあるのですが、交感神経節後線維は保たれています。 偽陽性例はαシヌクレイン沈着はありませんが、節後線維密度は軽度低下している可能性があり、年齢の影響が考えられます。



心縦隔比の値と残存交感神経節後神経/神経束面積比は強く相関します。

少数ながら 偽陰性(6例)・偽陽性(2例)がある

偽陰性の内訳

末梢Lewy病理は軽度(n = 4)

-PD (DAT SPECT低下) (発症から検査まで1年; 経過6年で胃癌で死亡)

- -DLB + AD (DAT SPECT低下)
- -DLB + <u>AD</u> (5HIAA·HVA低下)

末梢Lewy病理なし (n = 2)

-DLB + AD

-AD + preclinical LBD (5HIAA·HVA低下)

-NFTD + preclinical LBD

偽陰性PD例:発症から検査まで1年、その後胃癌による早期死亡例(Yahr Ⅱ度) ⇒早期段階例は感度が低いという臨床観察を支持する

偽陰性DLB+AD3例:いずれもAlzheimer病理を合併しており、Lewy病理は 末梢組織には軽度であった

⇒123I-MIBGシンチ陰性DLBの鑑別には中枢神経系を起源とするバイオマーカー (DATや髄液5-HIAAなど)の併用が重要

Morimoto S, et al. PLoS One. 2017.

Lewy病理は中枢のみで、末梢にはLewy病理がないMIBGシンチ陰性2例: ⇒1231-MIBGシンチは末梢Lewy病理の存在を正確に評価しているとも言える

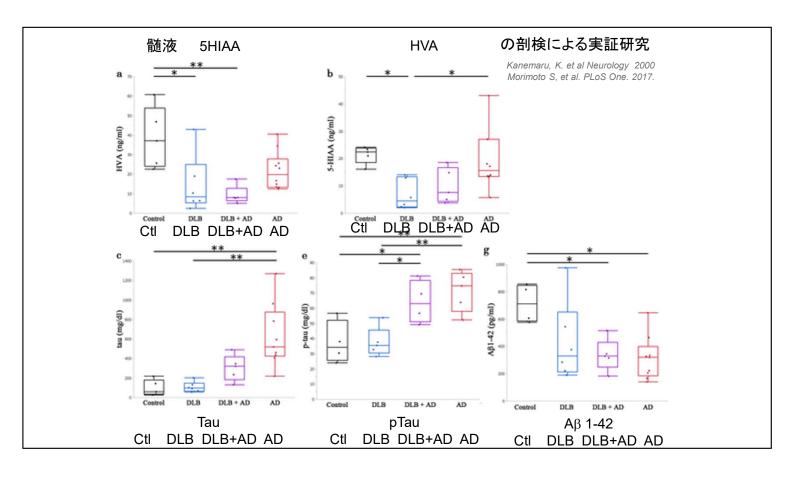
偽陽性の内訳

-嗜銀顆粒性認知症 -FTLD-TDP 標準カットオフ値は若~中年人口より作成されており、加齢で心臓縦隔比は低下する(特に後期相) Nakajima K, et al. Ann Nucl Med. 2018.

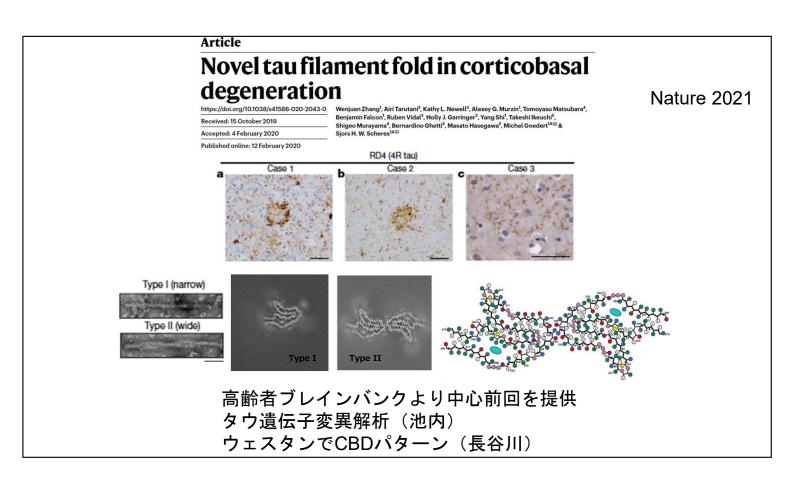
⇒今回の偽陽性2例は、検査時年齢84歳および78歳と高齢であり、 標準カットオフをわずかに下回ったのみ

⇒後期相カットオフを2.2から1.8に下げることで、この偽陽性2例をキャンセルでき、 特異度は100%となる

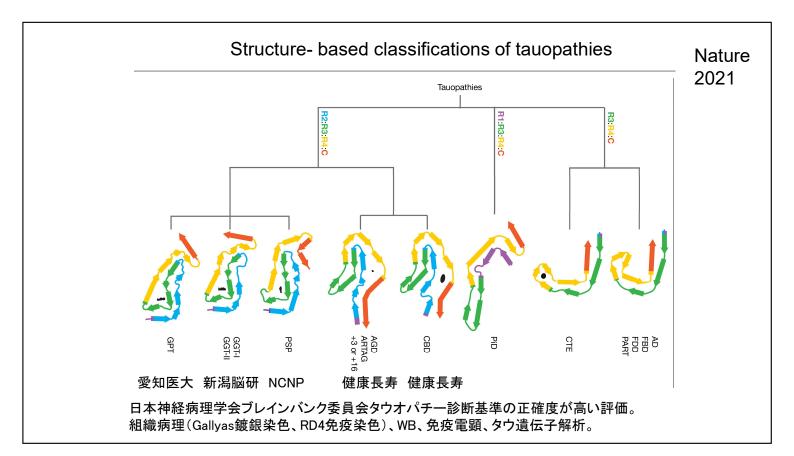
少数の偽陰性、擬陽性について、発症早期1例、AD合併3例で、うち2例はDAT SPECT、髄液5HIAA低下を認めました。残り2例は末梢にレビー小体病理はなく、1例は髄液5HIAA低下を認めました。擬陽性の2例は後期相カットオフを下げることではじくことが出来ます。年齢の考慮が必要であることを示しています。



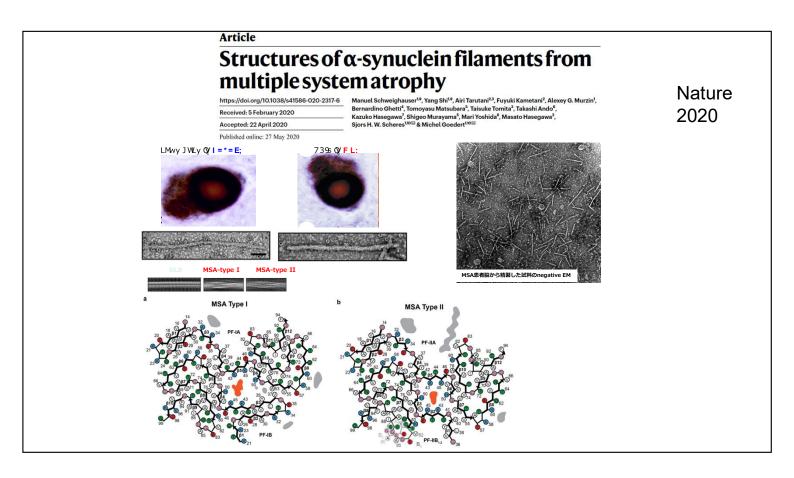
健康長寿ではレビー小体病パス入院時、髄液HVA、5HIAA値を全例で測定しています。レビー小体病理の存在の良いマーカーになると考えています。



Atomic Force Micrscopeで、皮質基底核変性症蓄積タウの構造解析をしたいとの希望で、中心前回を提供しました。タウ遺伝子変異がないこと、ウェスタンブロットでCBDパターンを確認したうえです。結果として、電顕的にstraight fibrilとlong twisted fibrilにあたる、二種類の構造が検出されました。



高齢者ブレインバンク、愛知医大、新潟脳研、国立精神神経センターがそれぞれ提供した結果です。嗜銀顆粒性認知症と、アルトログリオパチー、MAPTイントロン変異は同じ構造とされ、構造的に最も近いのはCBDだが異なるという結果でした。我々の体制が評価された結果です。



αシヌクレイン沈着の構造を解明したいとの希望で、健康長寿、愛知医大加齢研、国立相模原より、ウエスタンでMSAパターンを確認した上で提供しました。二種類の構造が確認でき、パーキンソン病とは異なることが明らかになりました。

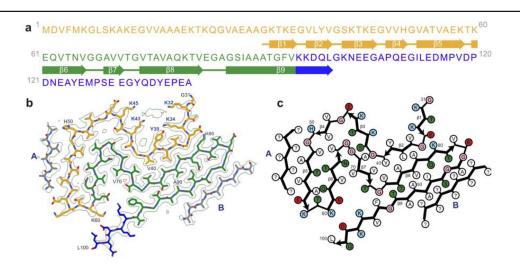


Figure 2. Cryo-EM structure of α -synuclein filaments from Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies (Lewy fold). (a). Amino acid sequence of human α -synuclein. N-terminal region (residues 1-60) in orange, NAC region (residues 61-95) in green and C-terminal region (residues 96-140) in blue. Thick connecting lines with arrowheads indicate β -strands. (b). Cryo-EM density map and atomic model of the Lewy fold. The filament core extends from G31-L100. Islands A and B are indicated in grey. (c). Schematic of the Lewy filament fold of α -synuclein. Negatively charged residues are in red, positively charged residues in blue, polar residues in green, apolar residues in white, sulfur-containing residues in yellow and glycines in pink. Thick connecting lines with arrowheads indicate β -strands. Unknown residues are indicated by question marks.

レビー小体のCryo- EM structureも明らかにしました。

Nature on line

2022.9.26

ブレインバンク・バイオリソース部門、大阪大学(2022)

発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク 責任者: 村山繁雄

兼務(神経内科) 望月秀樹 兼務(連合小児) 橘 雅哉

別宮豪一 毛利育子 山寺みさき 片山泰一

大学院生(神経内科) 米延友希 吉村 武

山下里佳

高齢者ブレインバンクプロジェクト(2022)、東京都健康長寿医療センター

高齢者ブレインバンク(神経病理・バイオリソースセンター) 脳神経内科 部長 齊藤祐子 部長 岩田 淳 常勤特任研究員(事務局長)村山繁雄 脳卒中科部長 金丸和富 研究員 松原知康 専門部長 仁科裕史 内野彰子 医長 東原真奈 塩谷彩子 井原涼子 大学院生(東京大学) 荒川 晶 医員 波多野敬子 原 愛徒 栗原正典 口腔病理後期研修医 織田真琴 非常勤研究医 森本 悟 リサーチマネジャー 森島真帆 <u>リハビリテーション科</u> コーディネーター 小幡真希 専門部長 加藤貴行 技術員 原田三枝子 精神科 古賀 裕 部長 古田 光 川田菜月 診断病理科 部長 新井冨生 PETセンター(臨床画像) 責任者 石井賢二 放射線科 部長 徳丸阿耶

我々のメンバーを示します。阪大では連合小児と神経内科が共同で運用しています。 健康長寿はセンター事業として、センターの全員が協力する体制をつくっています。