20241103 阪大法医学講義

神経変性疾患

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
常勤特任教授
医学部附属病院脳神経内科（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）
常勤特任研究員（クロスアポイントメント）
脳神経内科（兼）
村山繁雄

COI（村山繁雄）

鋭利企業はなし。
基盤は臨床神経病理

発表内容は、発達障害・精神・神経疾患ブレインバンクホームページ（https://brainbank-kansai.jp/）に掲載予定

資格：日本・米国医師免許、剖検資格、神経学会・脳卒中学会、認知症学会・神経病理学会教育指導医
教授職（特任・兼任・臨床・客員）：
徳島大学、広島大学、鳥取大学、大阪公立大学、東京医科大学、同志社大学
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、静岡てんかん・神経医療センター、国立相模原病院、
広島西医療センター、沖縄病院、北里大学附属病院
国立国際医療研究センター、虎の門病院、亀田病院、横浜労災病院、NTT関東病院、日赤医療センター
学会活動
米国神経病理学会誌（JNEN）Senior Editorial Board 30 year membership
日本神経病理学会名誉会員・同ブレインバンク委員長
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

私の背景

法隆寺壁画観音

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

（相田みつおは正法眼蔵を14回読破）

大阪市天王寺区六万体町
万松山吉祥寺（義士の寺）

- 曹洞宗二等教師。
- 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と教育されてきた。
- Neuropathology Clinical Fellow3年で米国医師免許を取得したのが基盤。
- 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・筋リソースを構築し、根治療法研究のサポートをすることが、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、全国で実行中。

ブレインバンク

- ヒト死後脳を凍結組織を含め蒐集し、神経病理診断の元に研究者に配ることで、疾患の原因解明、根治療法開発を目指す基盤構築。
- 半脳凍結が基本だが部分凍結も可能。形態病理、蛋白化学、ゲノムを組み合わせ、以下に述べる神経変性疾患解明に貢献。
- 1960年代、ケンブリッジ、ハーバード大学でHuntington病、UCLAで多発性硬化症を疾患対照として発足。アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症等の解明に貢献。
- キリスト教社会では死による人類への貢献は、イエス・キリストが十字架についた行為と同じと評価されている。”Gift of Hope” “献脳”
- 死後脳は本邦では遺体だが、キリスト教社会では魂が去った遺残であり、その使用に倫理申請は不要。

倫理面

- キリスト教国では、死後脳は魂が天国に行った後の遺残として扱われ、動物脳と差がない。
- 本邦では死体解剖保存法の、ご遺族の同意に基づき診断・教育・研究使用可能の条項があり、ご遺体として扱うこと、献体法の影響で、死の尊厳への配慮が要求される。
- ブレインバンク構築、死後脳研究においては、欧米とこの点が異なる点への配慮が必要である。
- アジアにおいて、病理解剖に基づくブレインバンクが構築できているのは本邦のみであり、日本人の実証主義哲学と評価されている。
- 儒教、イスラム教、ヒンズー教、小乗仏教国は、剖検を認めない。

本日のテーマ

神経変性疾患

日本ブレインバンクネットワーク

- 高齢者ブレインバンク
- 発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク

司法解剖とブレインバンク

神経変性疾患

- 医学史的には、原因が分からず、神経細胞が脱落していく疾患の総称で、脳神経内科と精神科の分離の根拠となった疾患群。
- 分子病理学的手法で病因解明が進んでいる。
- 翻訳後異常蛋白蓄積が病因の疾患が多くを占め、プリオン病と類似する。
- 原因解明に、ブレインバンクプロジェクトで収集された死後脳リソースが、大きな役割を果たしている。

変性型老化関連蛋白

1. タウ：微小管関連蛋白のひとつ。Alzheimer病（AD）や老化に出現する神経原線維（NFT）の主要構成成分。進行性核上性麻痺等に出現するNFT、グリア内老化構造物形成にも関与。遺伝子変異は常染色体優性家族性タウオパチーの原因。

2. アミロイドベータ蛋白: 老人斑、アミロイドアンギオパチーの構成成分。遺伝子変異は常染色体優性家族性ADの原因。

3. アルファシヌクレイン：シナプス前構造に存在。Lewy小体、多系統萎縮症（MSA）グリア・神経細胞質内核内封入体の主要構成成分。遺伝子変異は、常染色体優性Parkinson病の原因。

4. TDP43：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型変性症の神経細胞・グリア内に蓄積。老化でも出現。遺伝子変異は常染色体優性ALSの原因の一つ。

5. ユビキチン：有核細胞内の老廃物除去に関与。各種細胞内封入体内に存在し、スクリーニングに有用。

病理学的染色法

1. 組織化学： 切片上で化学反応を行い、特定の反応物を抽出する

1.1. Hematoxylin Eosin （H.E.）染色

1.2. Kluver– Barrela （K.B.）染色

1.3. Gallyas鍍銀染色：
タウオパチー、多系統萎縮症

2. 免疫組織化学：抗体を用い、そのepitopeの局在を可視化する。

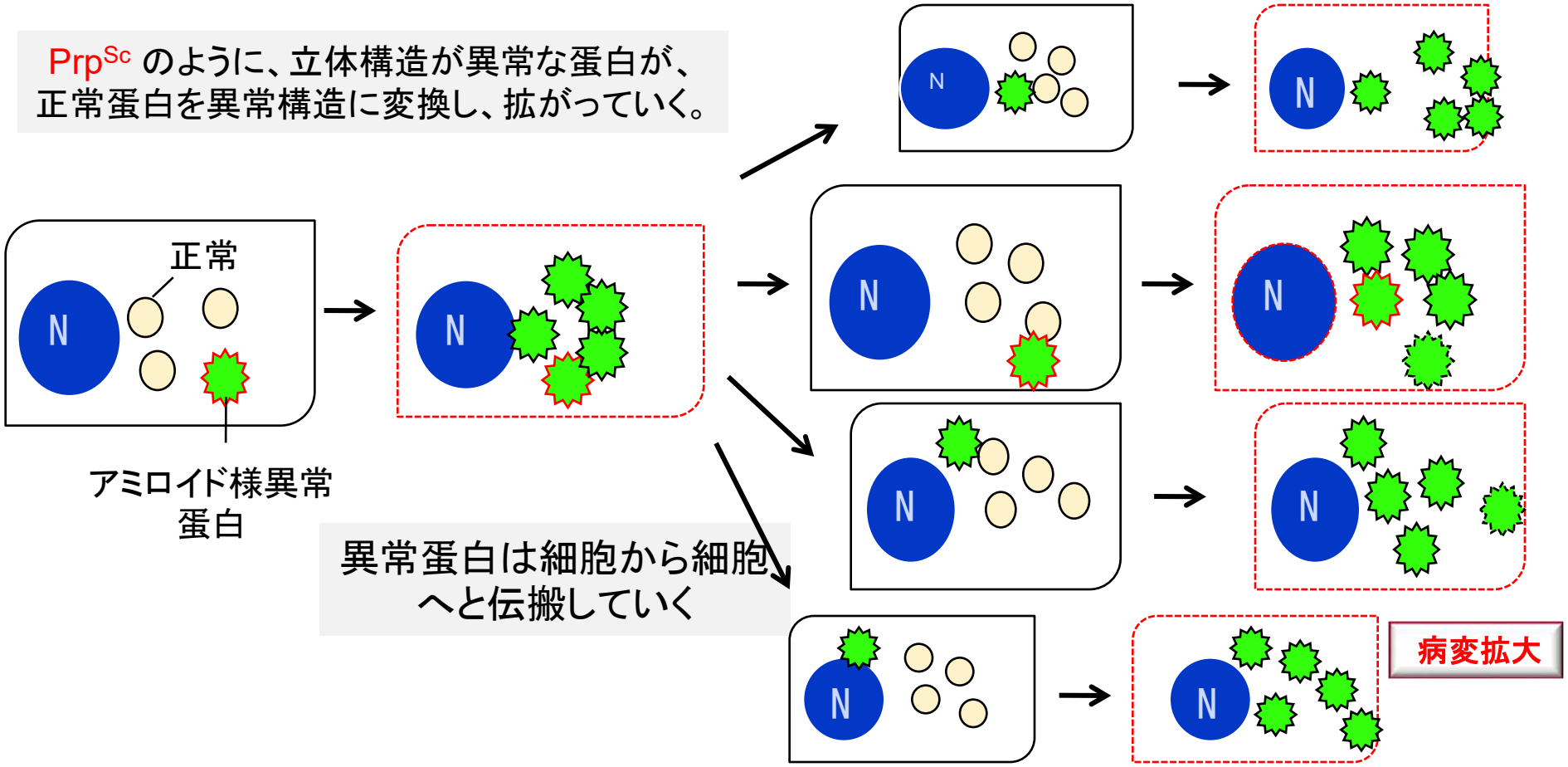
プリオン病サーベイランス委員会

- 委員長:　水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）
  →1992年発足時より病理担当委員
- Probable:　臨床、画像、脳波、プリオン遺伝子変異
  髄液バイオマーカー：タウ、14-3-3、
  RT- QUIC
- Definite:　凍結死後脳Western blot
  通常組織標本、抗プリオン抗体免疫組織
  凍結脳RT-QUIC/ PMCT、マウスへの伝播実験

悉皆サーベイランス
本邦神経変性疾患病理の基盤

蛋白伝搬仮説

プリオン病のように、異常蛋白が神経回路網に沿って進展していくことが、神経変性疾患の基本



伝搬を防御出来れば、病変の進行を食い止められる

日本ブレインバンクネット
研究費で導入

超低温槽（2024年度法医学教室に一台）

健康長寿は自己研究費で購入

阪大・刀根山

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

Staining

Routine： H.E., K.B.
Special： Gallyas-Braak, methenamine silver,
Elastica Masson, Congo red, thioflavin S
Immunohistochemistry with automatic stainer（Ventana）

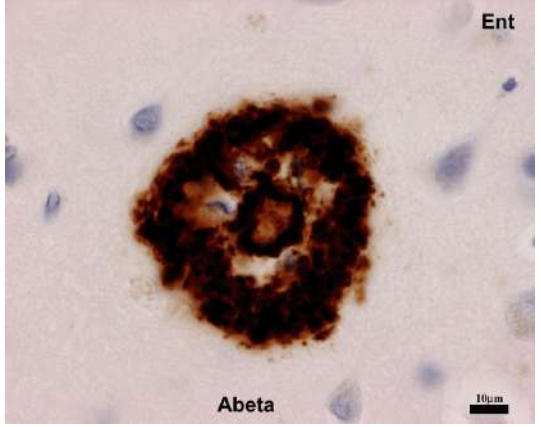
Epitope	Antibody	Clone
Aβ11-28aa	12B2 (IBL)	monoclonal
phosphorylated tau	AT8 (Innogene)	monoclonal
3R/ 4R tau	RD3/ RD4	monoclonal
phosphorylated α- synuclein	psyn64 (Wako)	monoclonal
Ubiquitin	Sigma	polyclonal
Phosphorylated TDP43	PSer409/410	monoclonal
FUS/ TLS	Sigma	polyclonal

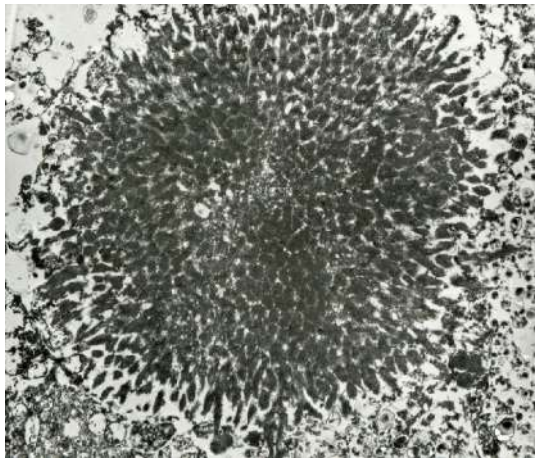
Genotype- Phenotype Correlation

• PS1、PS2、Aβ	AD
• Tau	tauopathy
• alpha- synuclein	PD
• TDP43	ALS/ FTLD
• C9	ALS/ FTLD
• SOD1	FALS1
• apoE polymorphism	AD risk

アルツハイマー病

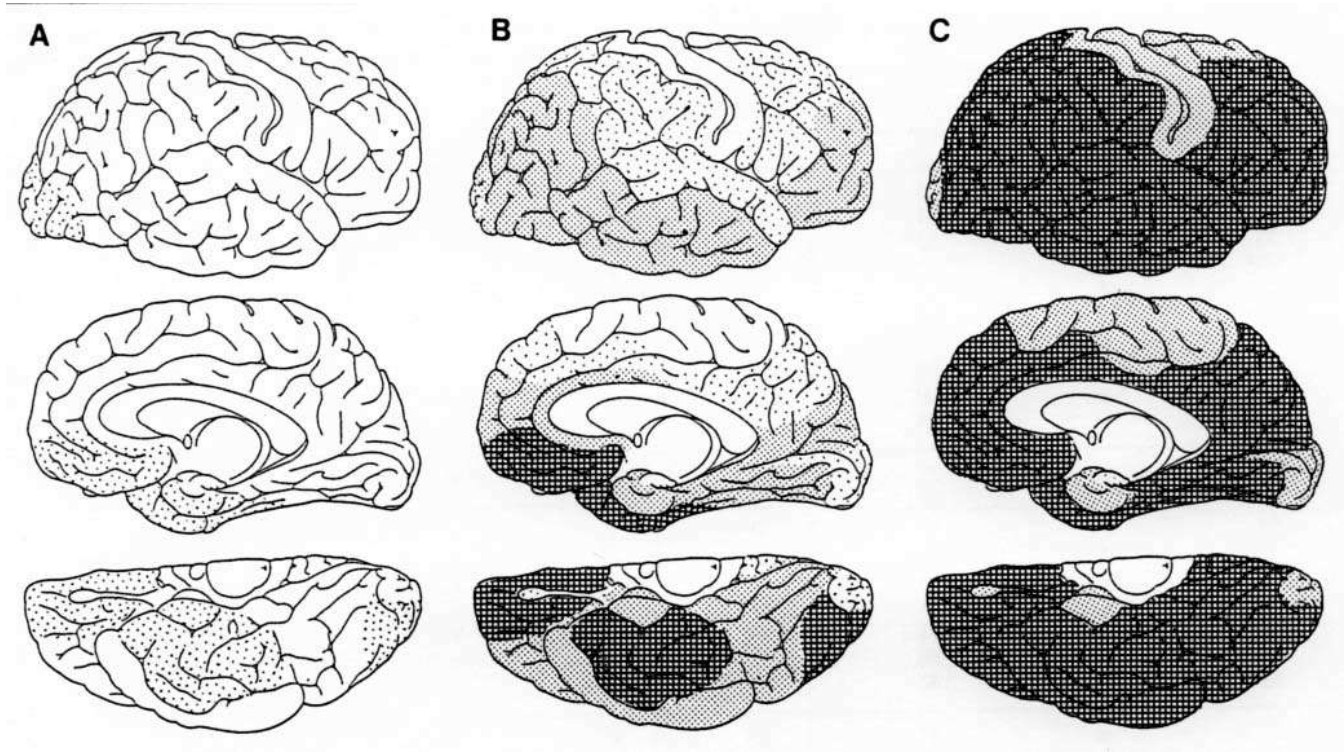
- 神経病理学的に、老人斑と神経原線維変化の進行性蓄積を示す疾患。
- 高齢者認知症原因疾患として最多。
- 連続する変化が基盤であり、閾値設定により診断自体が影響を受ける。
- 症状改善薬が健康保険適用。
- 老人斑構成蛋白である抗アミロイドβタンパク単クローン抗体受動免疫療法が、疾患修飾薬として二剤が健康保健蒐集。

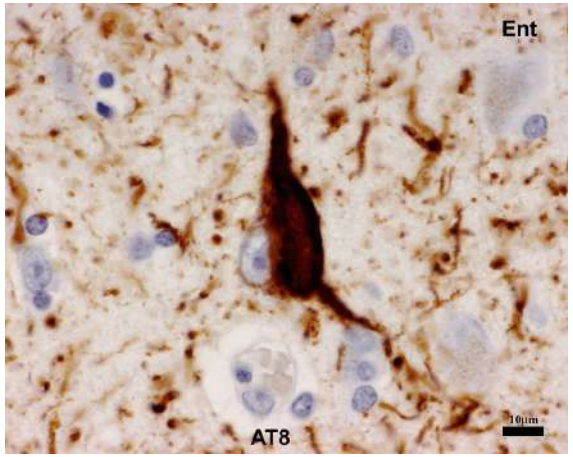




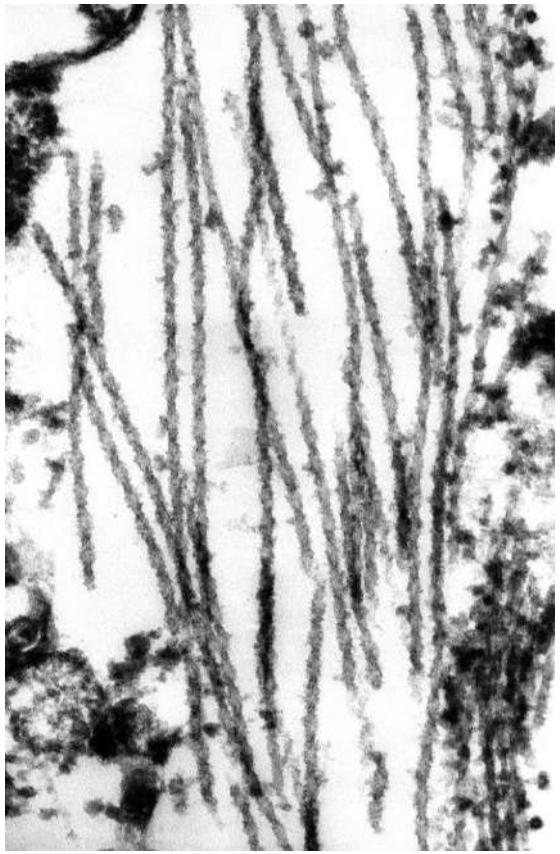
老人斑のステージ

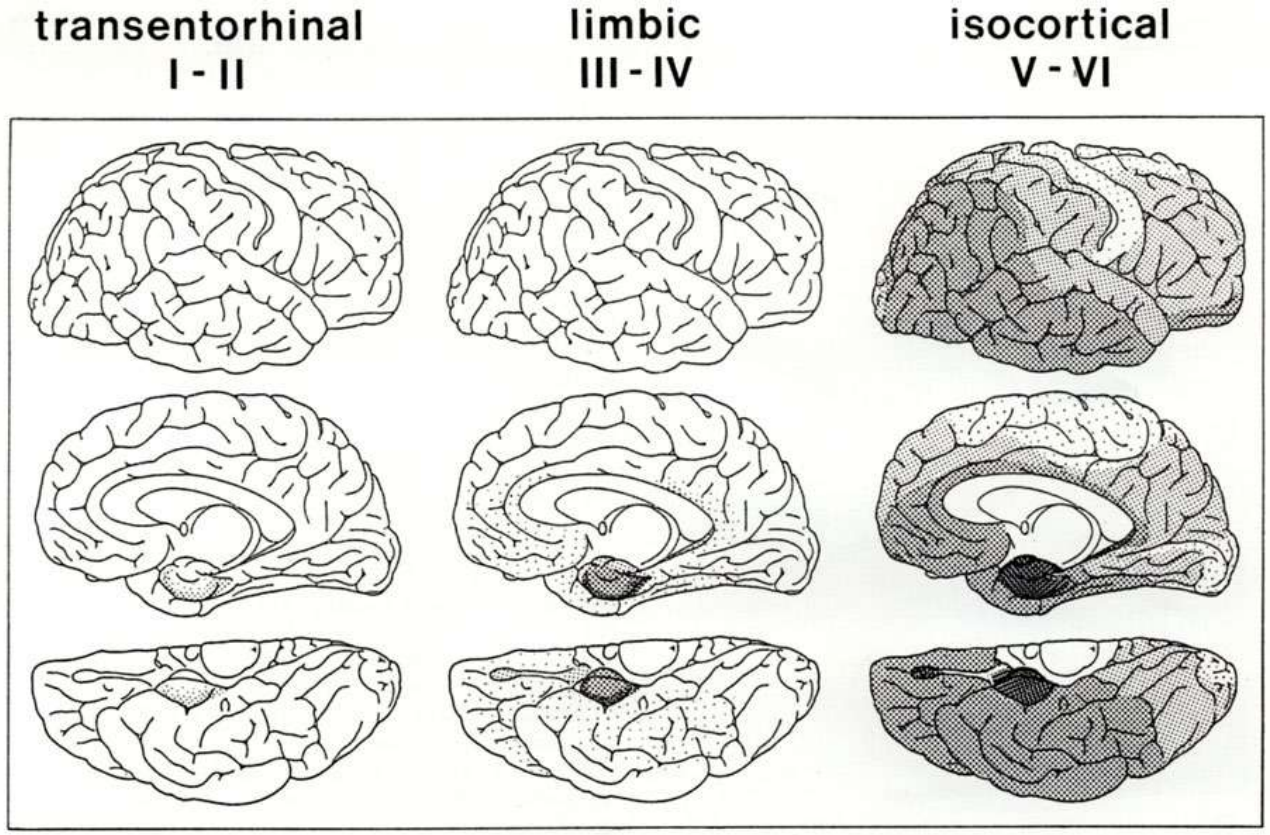
（Braak）





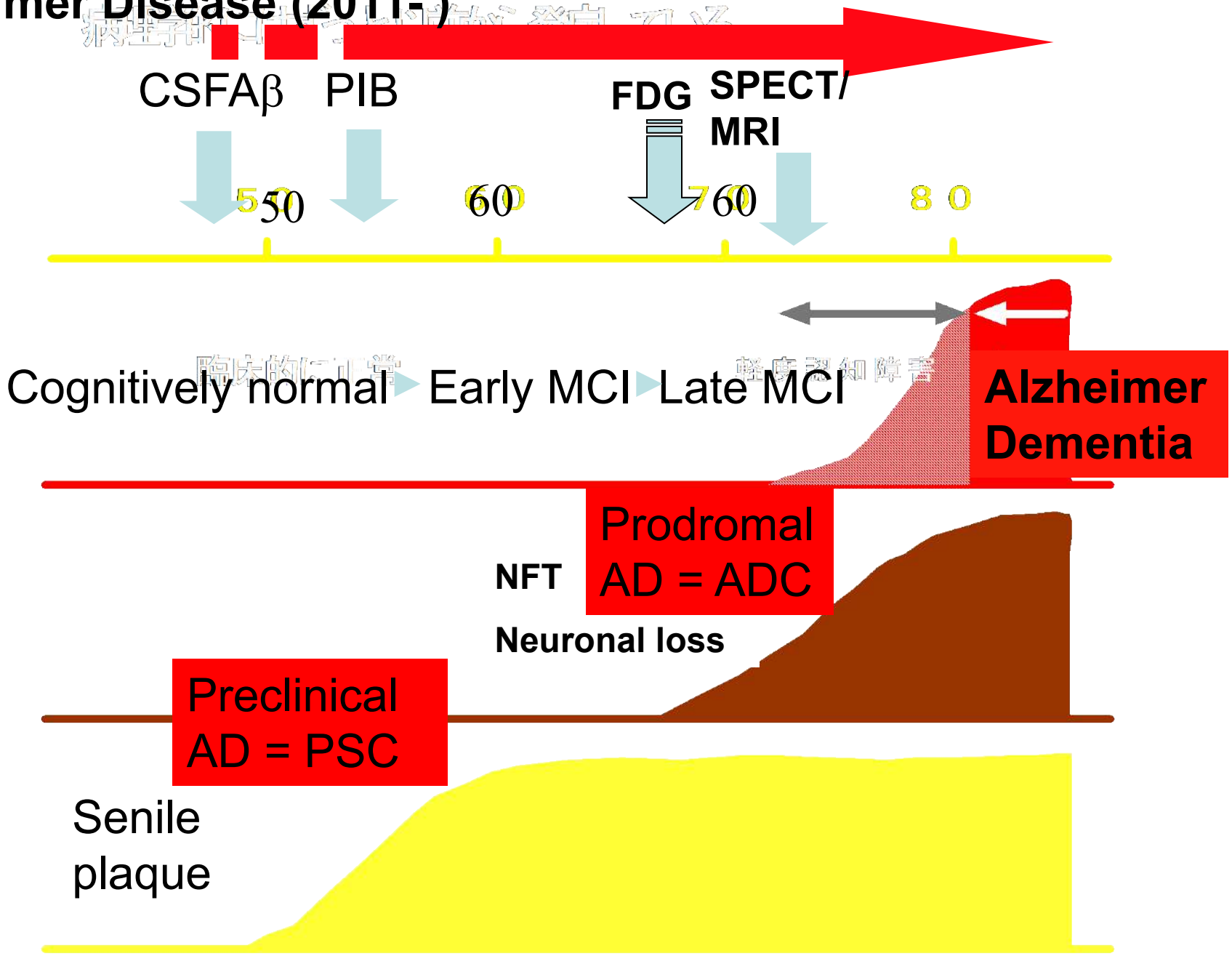
神経原線維変化のステージ（Braakら）





Neurofibrillary changes

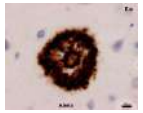
Alzheimer Disease (2011-)

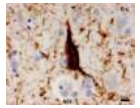


2014 IWC asymptomatic at risk for AD typical and atypical AD

DNAリソース (1,890 例)

Braak
神経原線維変化/
老人班





嗅内野　　辺縁系　　新皮質

高齢者
タウオパチー

	0	I	II	III	IV	V	VI	計
0	34 66.3	314 75.8	102 81.8	46 85.6	12 85.4	1 81.0	0 -	509 77.5
A	16 75.5	350 78.0	149 83.6	74 86.2	23 88.6	1 99.0	0 -	613 80.6
B	8 76.1	169 79.9	91 82.8	70 85.6	23 91.2	2 82.0	1 94.0	364 82.4
C	3 76.0	50 79.4	51 83.0	80 84.5	80 86.6	100 86.4	40 83.9	404 84.4
計	61 70.5	883 77.7	393 82.9	270 85.4	138 87.6	104 86.4	41 84.1	1890 80.9

連合野

海馬

一次野

老人班優位老年性変化/病的老化
= 発症前アルツハイマー病

アルツハイマー変化
=極初期アルツハイマー病

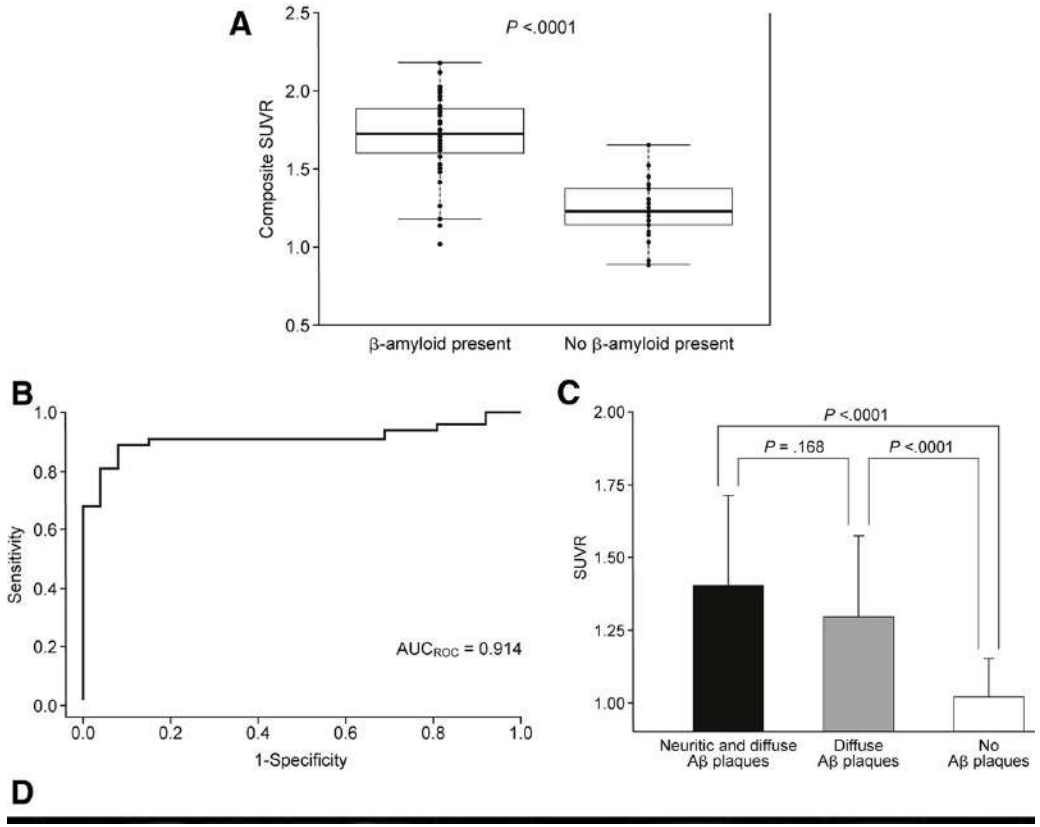
ブレインバンクドナーとの共同プロジェクト

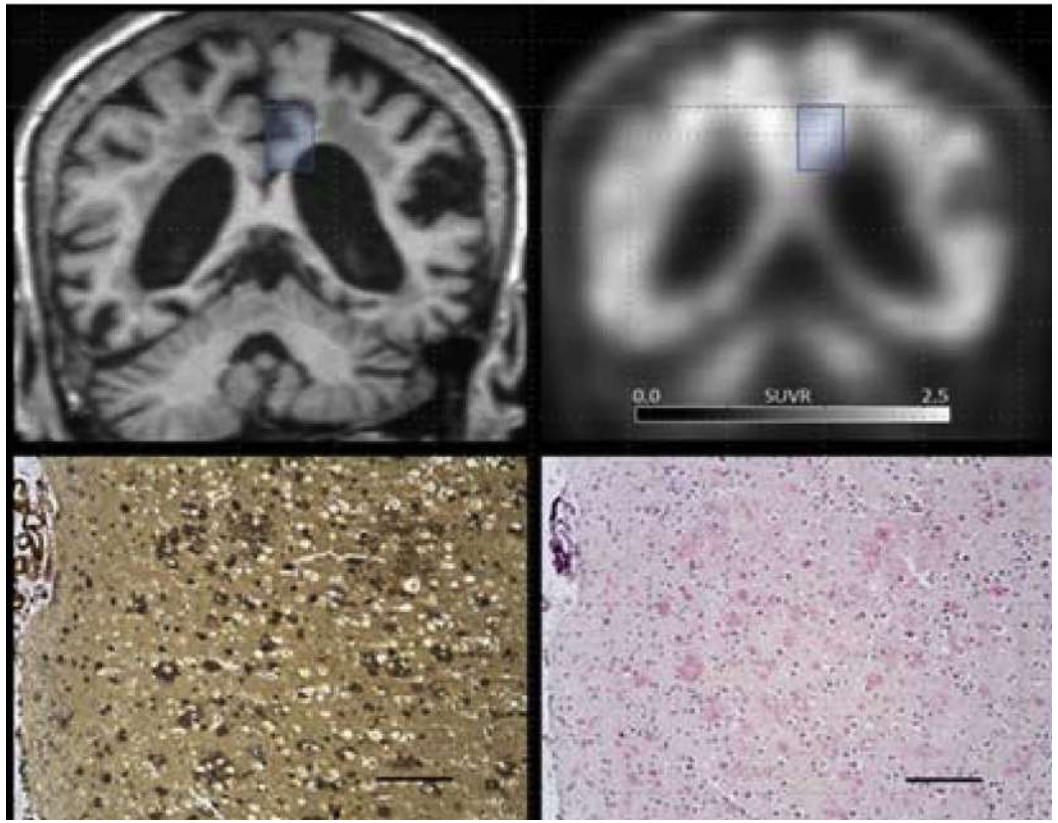
Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: Phase 3 study

Beyer社との共同研究治験
JBBNNRで対応
Brain Donorをリクルート
24名が撮像後に本登録

Osama Sabri[a,*,1], Marwan N. Sabbagh[b,1], John Seibyl[c], Henryk Barthel[a], Hiroyasu Akatsu[d,e,f], Yasuomi Ouchi[g], Kohei Senda[h], Shigeo Murayama[i,j], Kenji Ishii[j], Masaki Takao[j,k], Thomas G. Beach[b], Christopher C. Rowe[l], James B. Leverenz[m,3], Bernardino Ghetti[n], James W. Ironside[o], Ana M. Catafau[p], Andrew W. Stephens[p], Andre Mueller[p], Norman Koglin[p], Anja Hoffmann[q], Katrin Roth[q], Cornelia Reininger[q,1], Walter J. Schulz-Schaeffer[r,1], and for the Florbetaben Phase 3 Study Group[2]

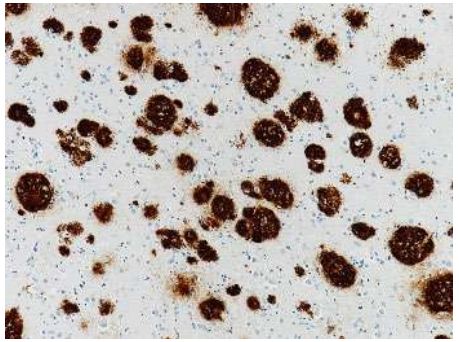
Alzheimer's & Dementia 11 (2015) 964-974



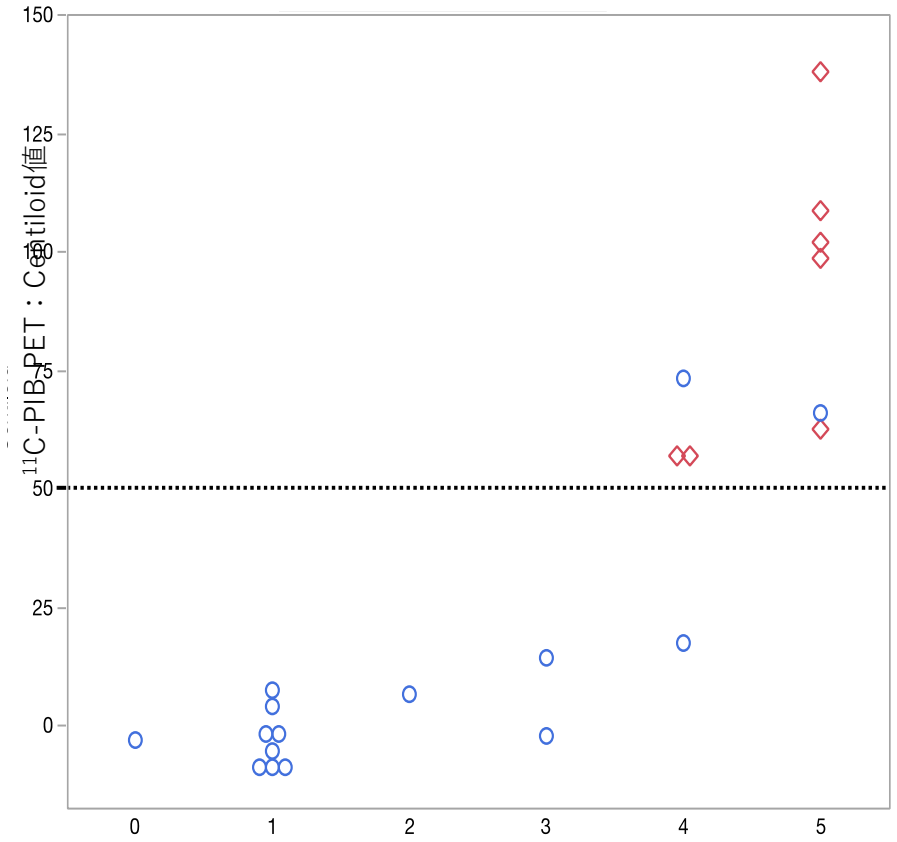


アミロイドPET定量解析と神経病理の相関

抗Amyloid β抗体免疫染色



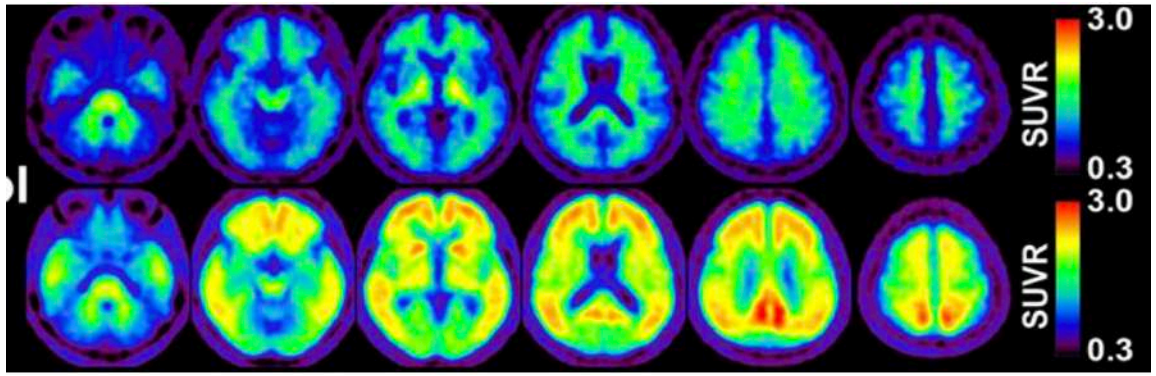
Polyserial相関係数 0.87



Pathological Diagnosis

- ○ Non-AD
- ◇ AD

negative

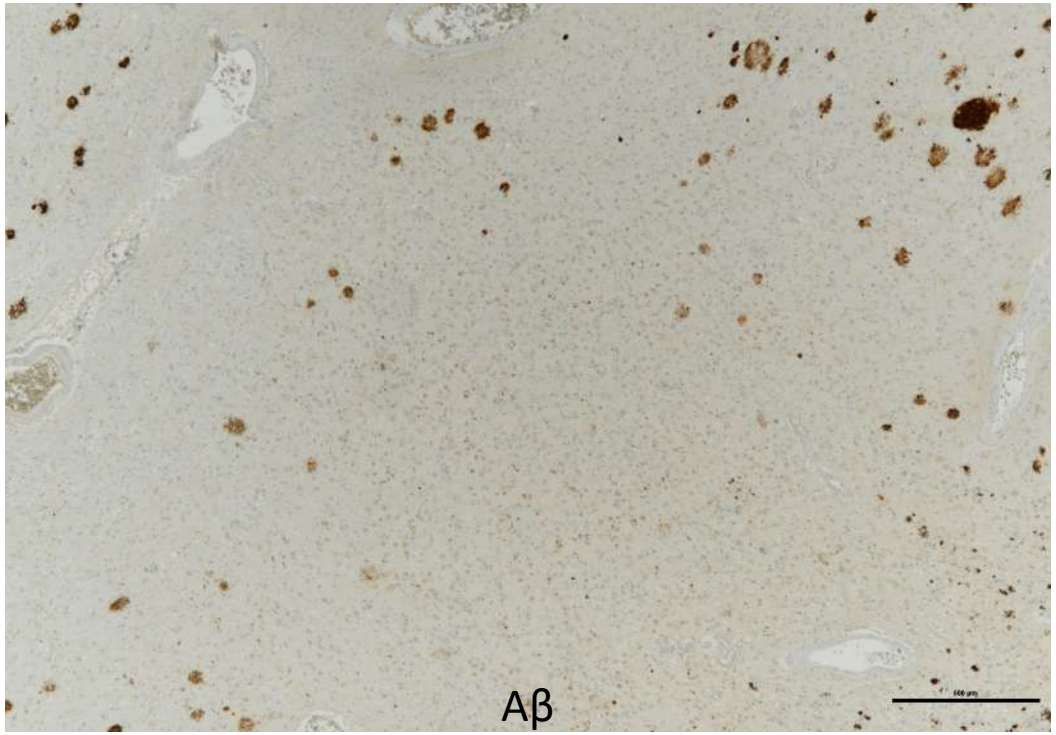


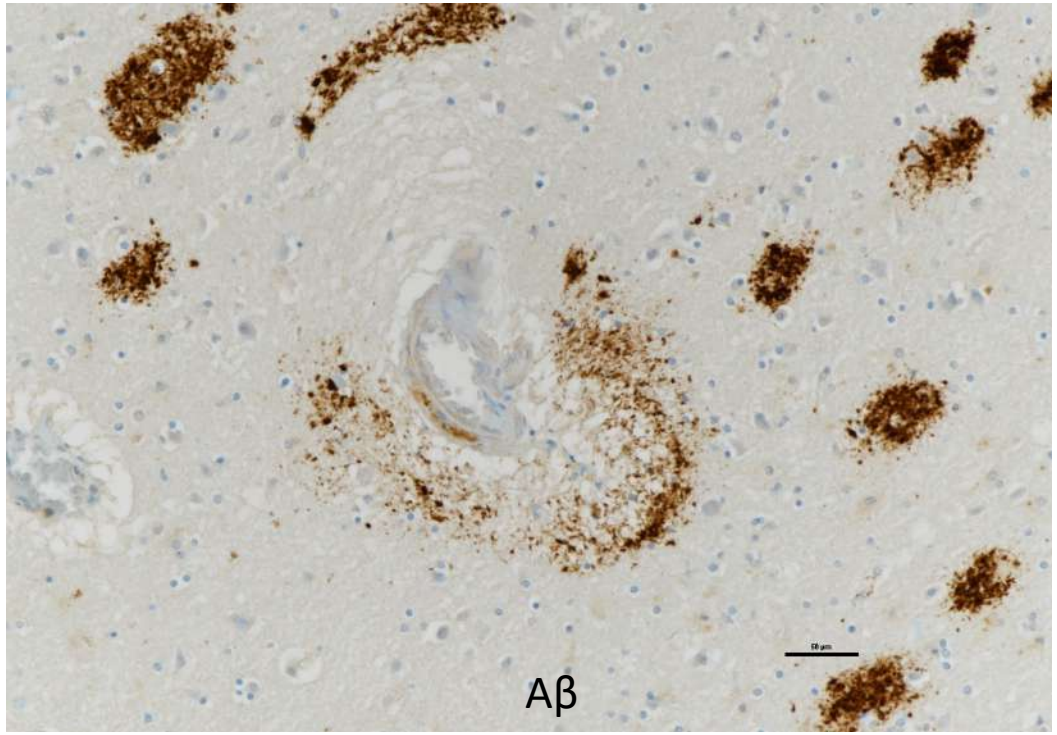
positive

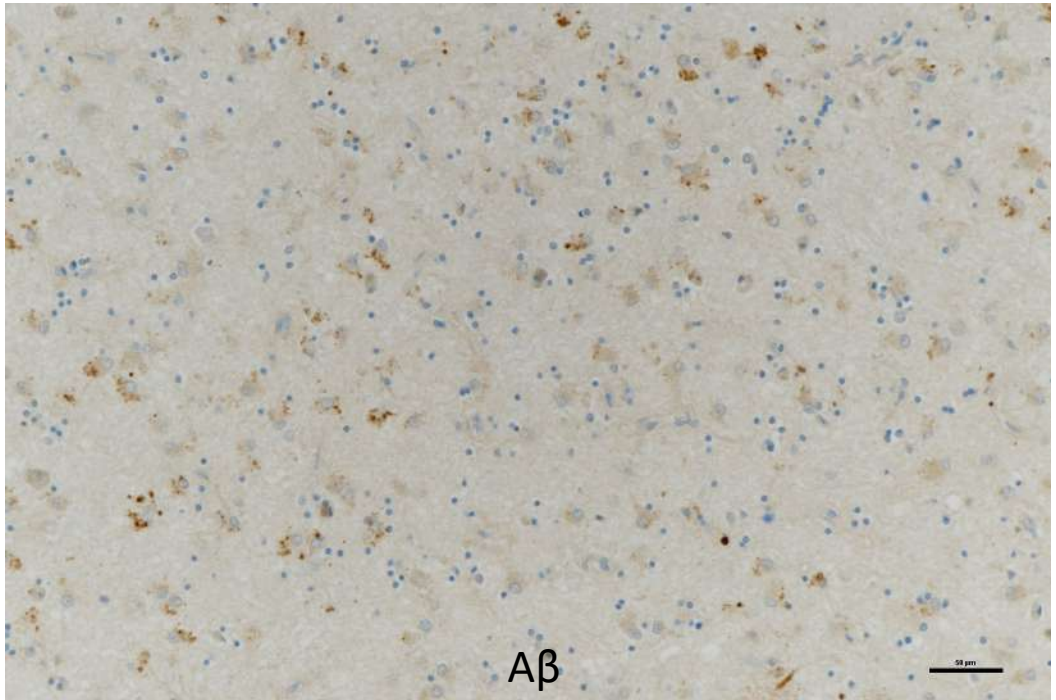
病理学的なAmyloid β の広がり（Thal phase）

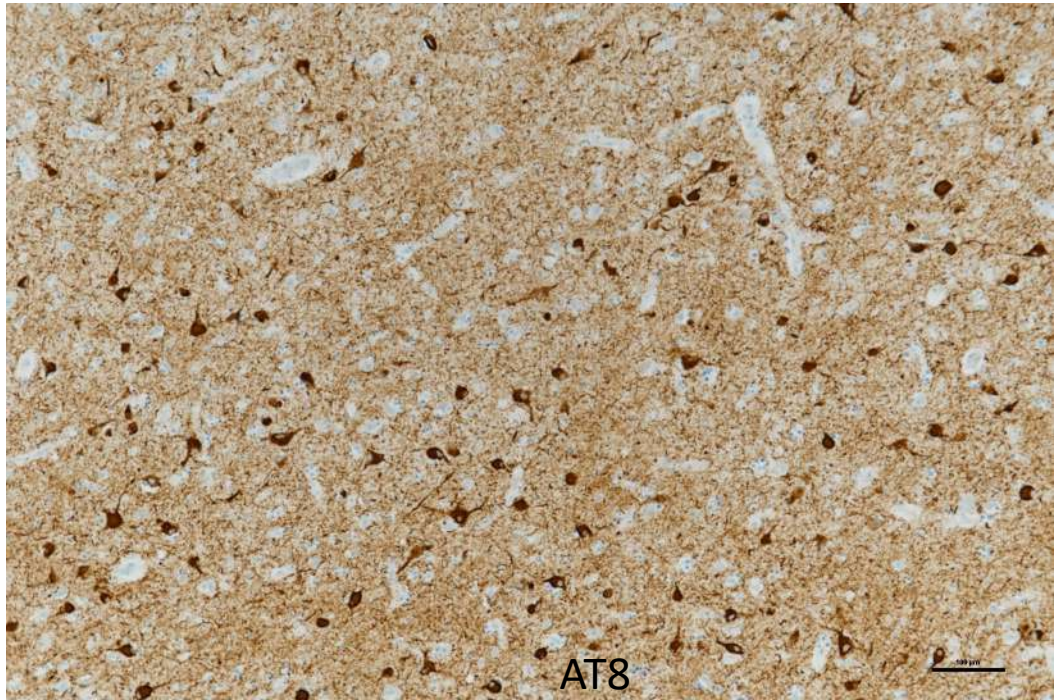
Amyloid PETの定量指標であるCentiloid値は、Amyloid β 蓄積の拡がりと強い相関を示す

松原ら..2021年認知症学会学会奨励賞


Aβ

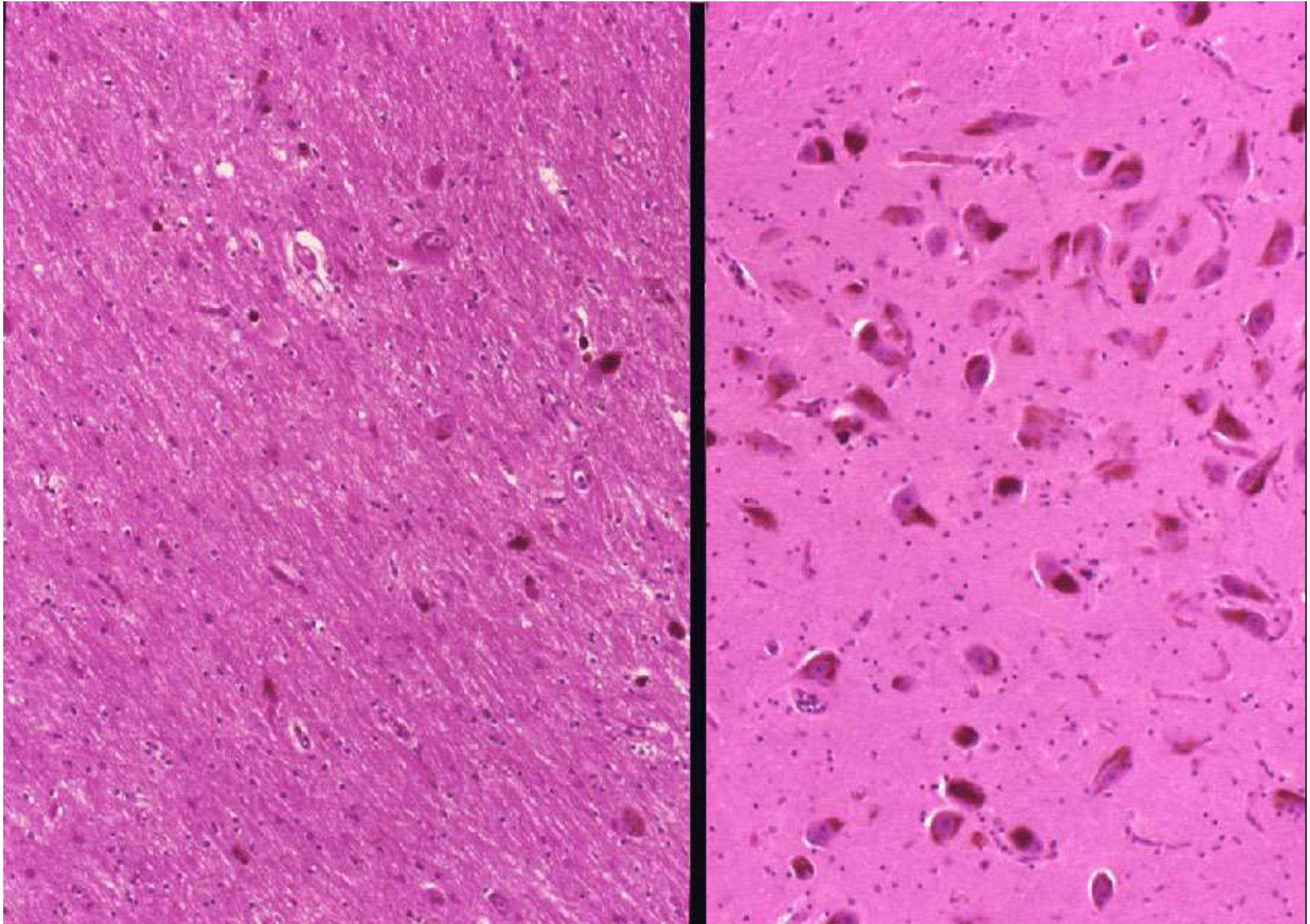

Aβ

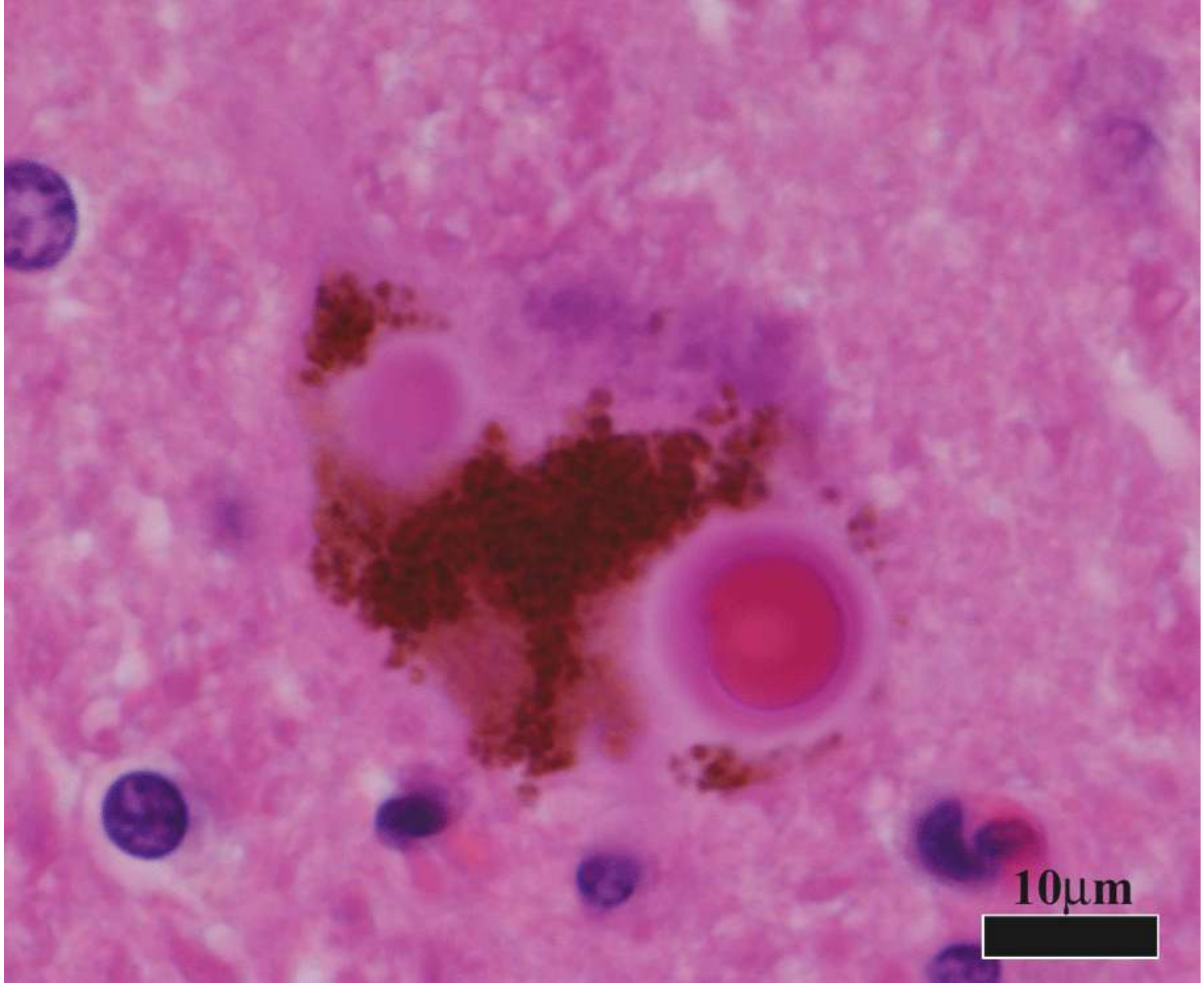

Aβ


AT8

パーキンソン病

- 神経病理学的に黒質変性が証明出来、抗パーキンソン病薬が効果を持つことが確定診断。
- レビー小体の出現が、遺伝性の一部を除き神経病理学的必須事項。
- 中枢・末梢神経系両方に病態が存在する全身疾患。
- 欠乏トランスミッター前駆体補充療法で、予後が劇的に改善。
- 蛋白伝搬仮説に基づく抗体治療法開発が進行中。

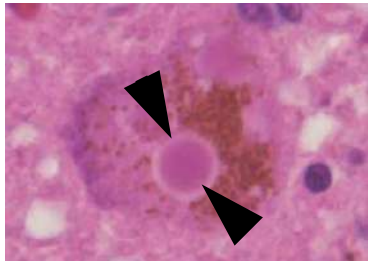


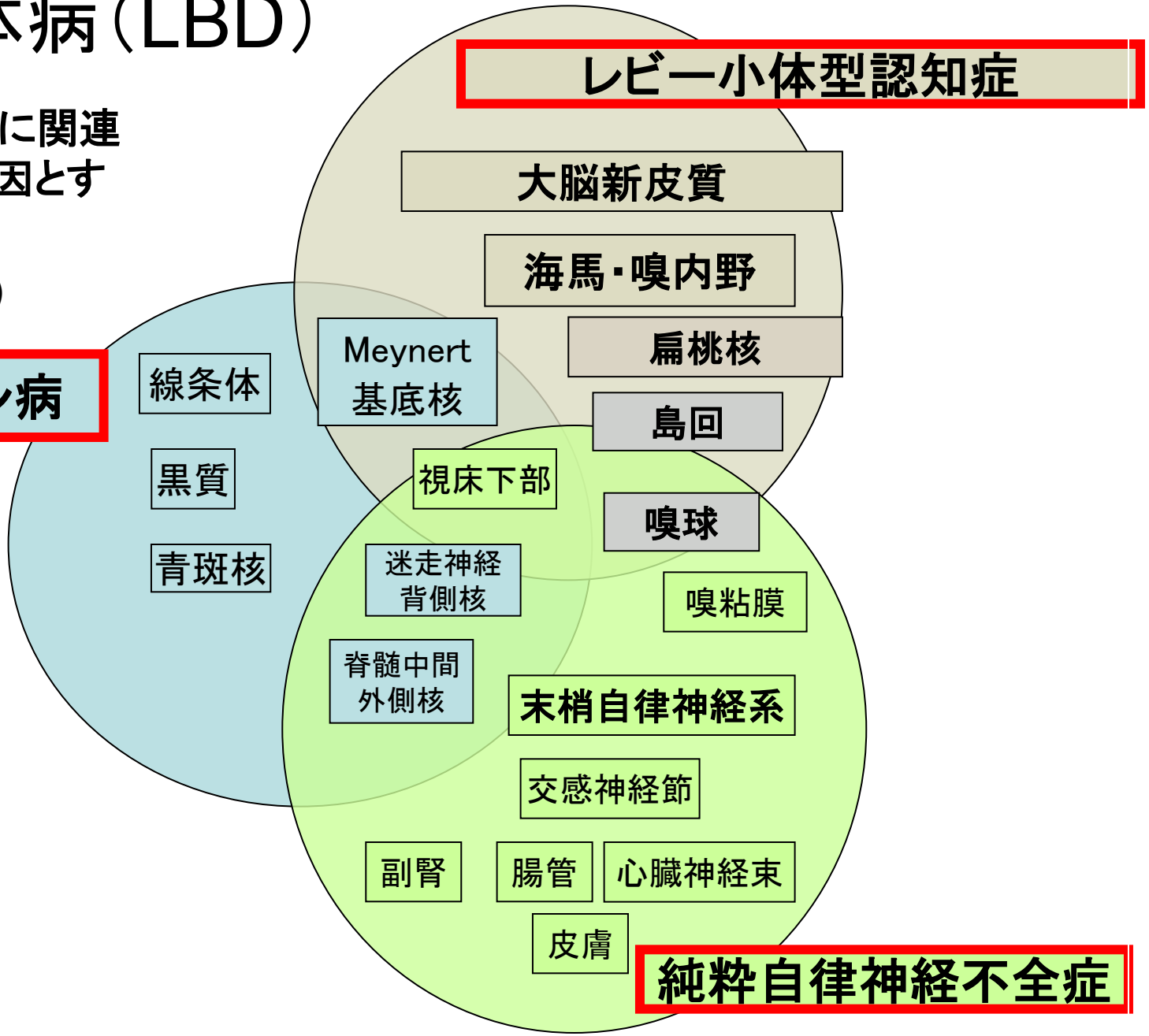

10μm

レビー小体病（LBD）

レビー小体の出現に関連した神経変性を原因とする疾患の総称

(Kosaka K. 1984)





高齢者ブレインバンクレビー小体病研究

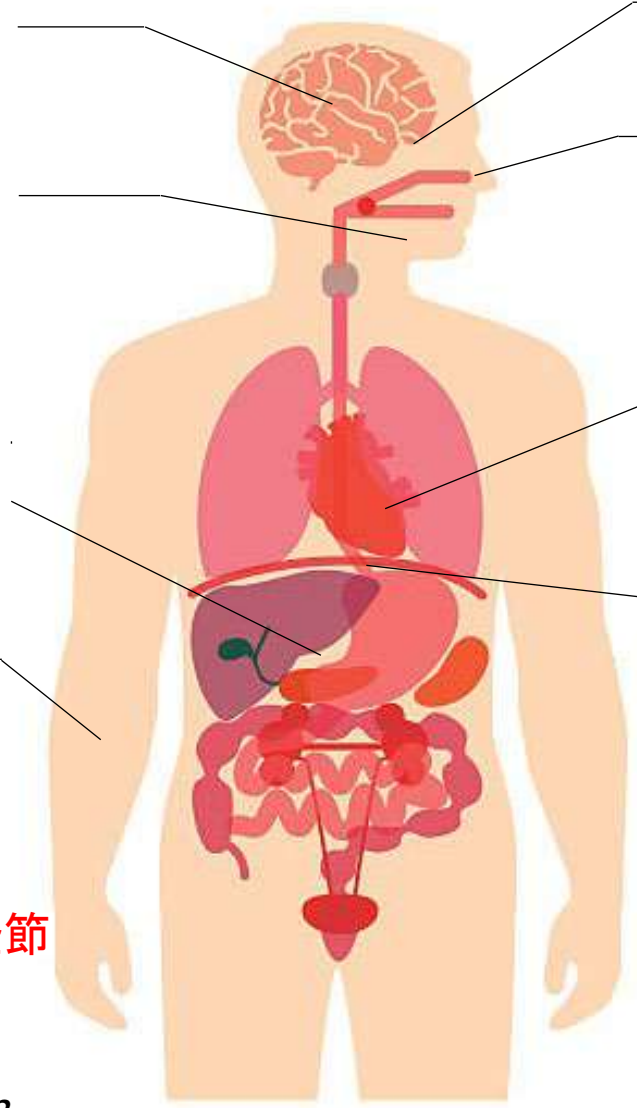
高齢者脳
Saito, 2003, 2004
JNEN

顎下腺　*金沢学位*
Sakashita, 2021
Neuropathology

胃腸・胆道　*東大学位*
（外科材料）
Ito, 2014
Int. J. C.E.P

皮膚 *東大学位*
Ikemura, 2008
JNEN
Shishido 2010
Neurology

脊髄後根/後根神経節
阪大学位
Sumikura, 2015
Acta Neuropath Com



嗅球　*慈恵学位*
Sengoku, 2008
JNEN（表紙、）
（米国神経病理学会賞）

嗅上皮　*順天学位*
Funabe, 2013
Neuropathology
（日本神経病理学会賞）
Saito 2020
Movement Diord（表紙）

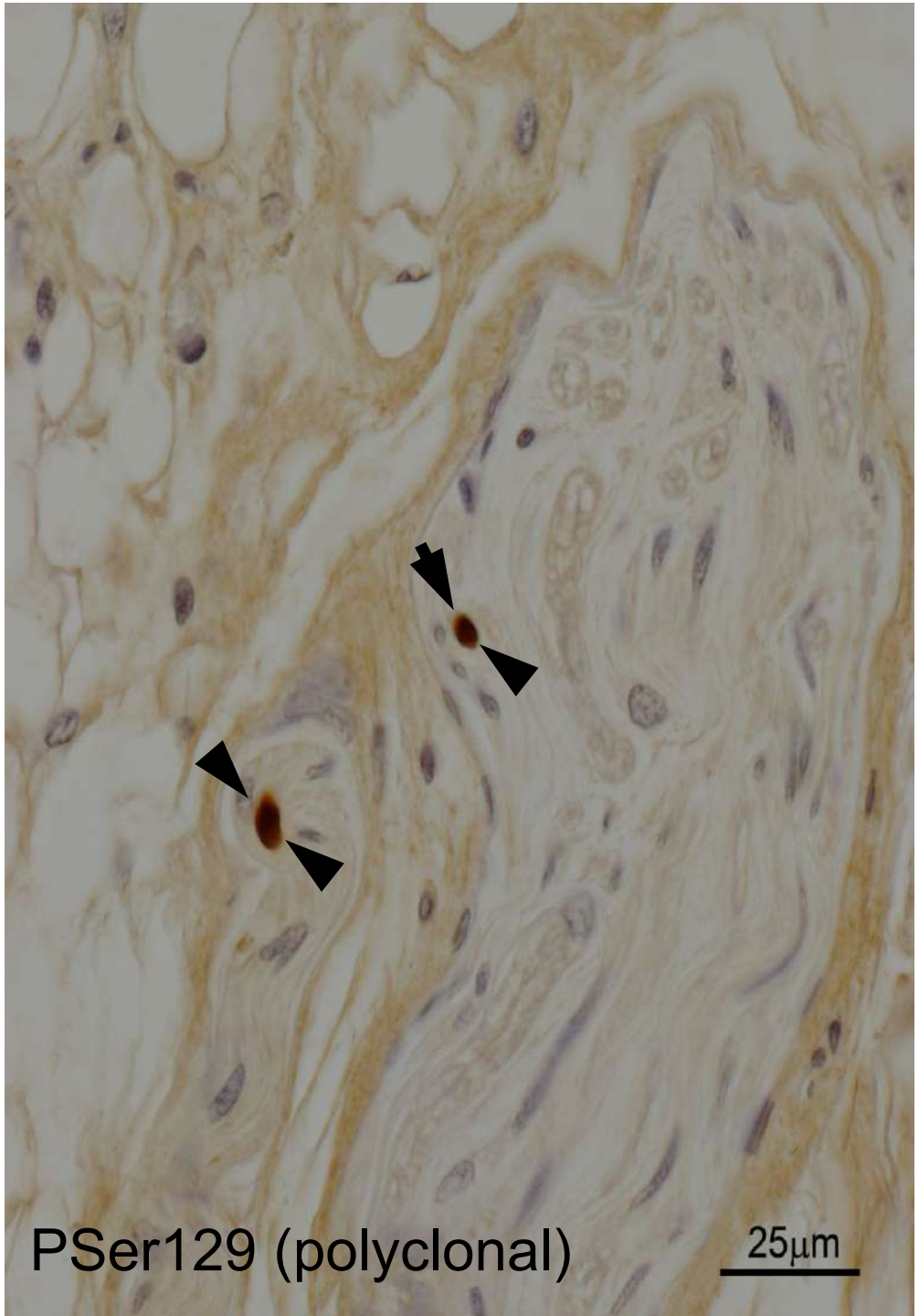
心臓（左室前壁）
Mitsui, 2006 *JNS*
Matsubara 2022*広大学位*
Neurology

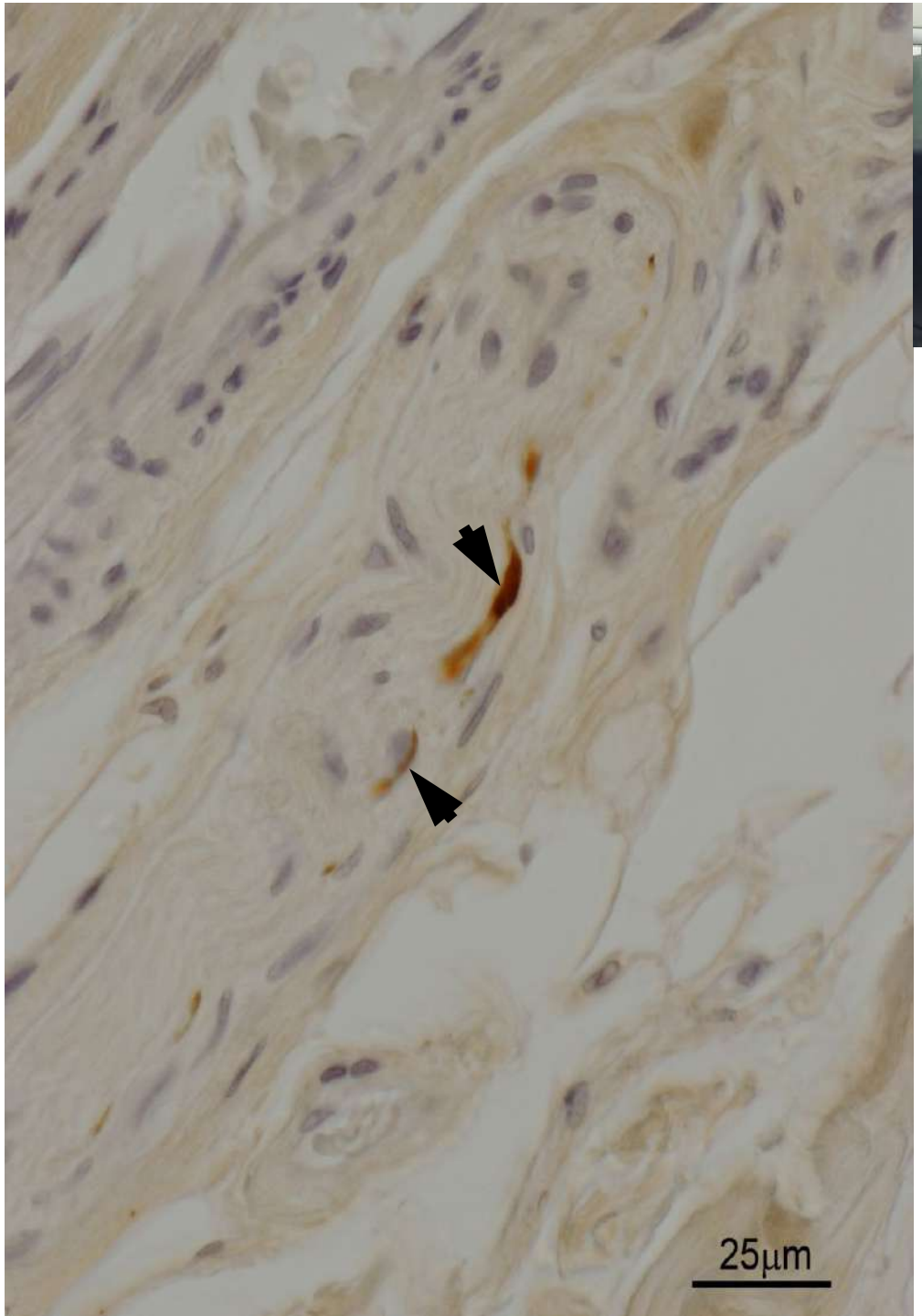
食道
Tanei, 2021
Acta Neuropath

副腎　*医科歯科学位*
Fumimura, 2007
JNEN

脊髄前根/**中間外側核**
大阪公立大学学位
Hatsuta, 2016
J Park Dis

Skin





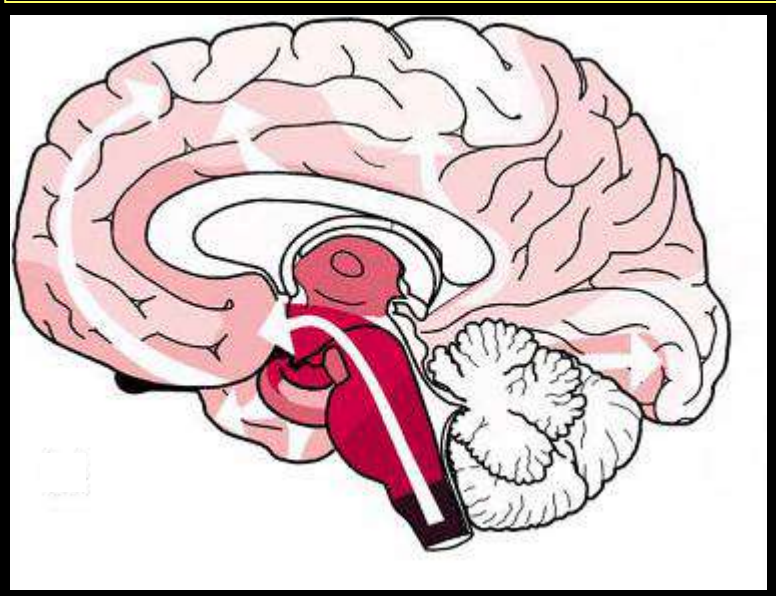
Ikemura, M.
JNEN 2008
東大病理講師

皮膚に
パーキンソン
病理が出現
することを
世界で初めて
記載

皮膚生検による
パーキンソン病
診断の根拠

米国で企業化
（パテントを取る
知恵なかった）

Braak's Rostral Extension Pradigm of Lewy body pathology



Body First

Neocortex

Limbic

(rostral extension)

DMNX

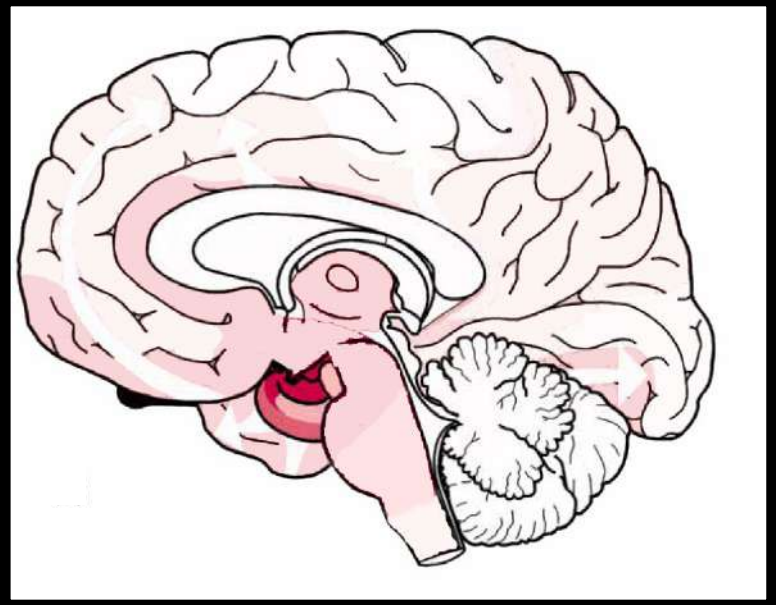
Brain Stem (B)

Transitional (T)

Neocortical (N)

Sengoku R
JNEN
2008

Olfactory- Amygdala Extension of Lewy body pathology



Brain First

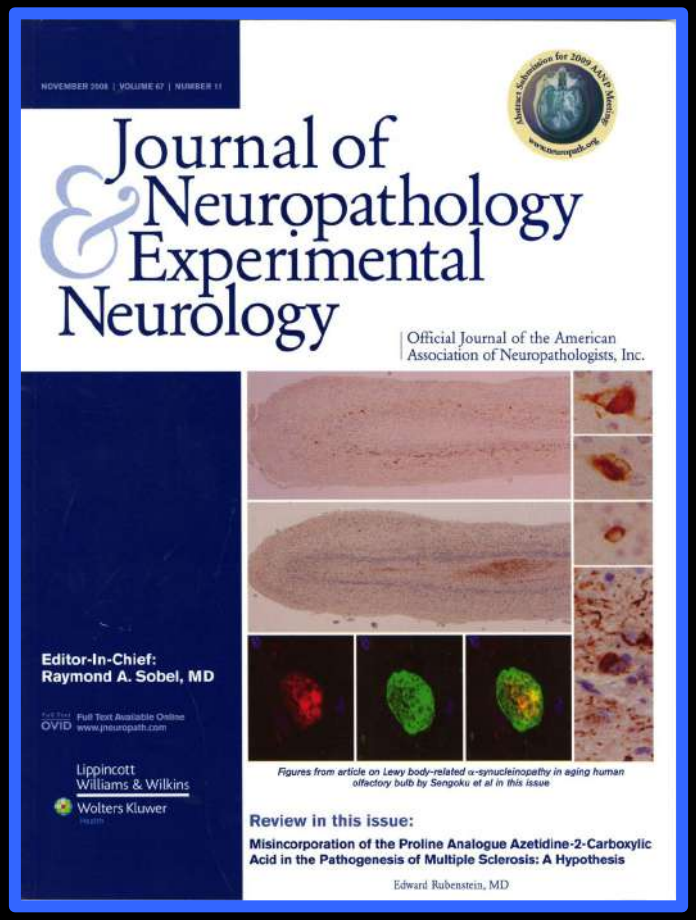
Sengoku et al 2008

Olfactory Bulb

Periphery → AON → Amygdala (Limbic) (A)

Neocortical

DMNX



red：PGP 9.5, brown: psyn#64

Lewy Body Pathology Involves the Olfactory Cells in Parkinson's Disease and Related Disorders

Yuko Saito, MD, PhD,[1*] Ayako Shioya, MD, PhD,[1,2]
Terunori Sano, MD,[1] Hiroyuki Sumikura, MD, PhD,[3,4]
Miho Murata, MD, PhD[5] and Shigeo Murayama, MD, PhD[3,4]

Saito, Y.
Movement Disorders
2016

嗅上皮にレビー小体病理が出現することを世界で初めて記載

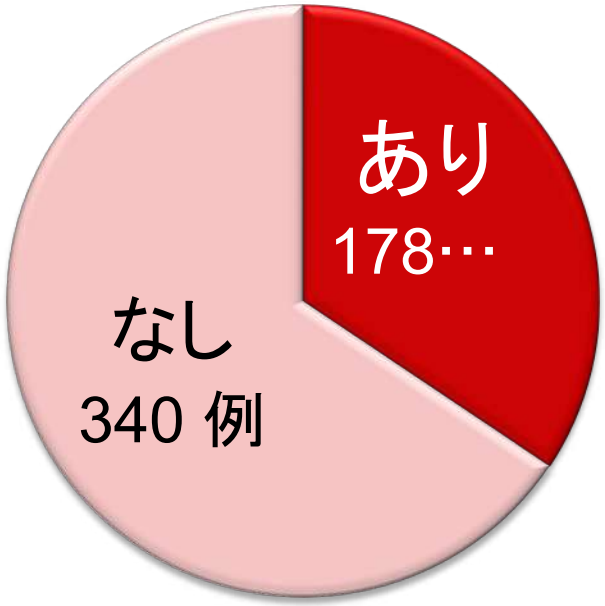
- ✓ 連続47成人病理解剖例における嗅粘膜(鼻粘膜）の検討。
- ✓ パーキンソン病の８例中7例でレビー小体の初期病変が確認。
- ✓ パーキンソン病などの症状がない１例においても初期病変が認められた。

レビー小体病全身リソース構築

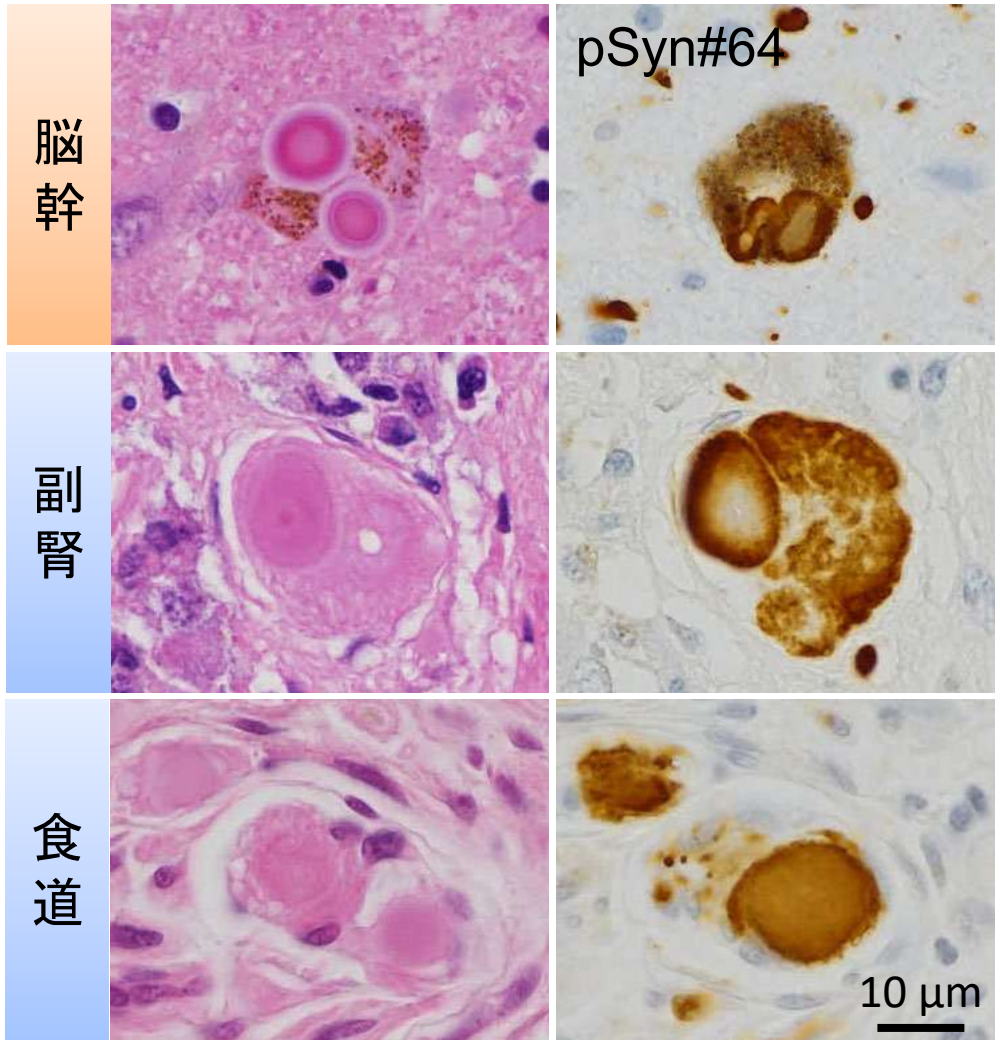
高齢者の 1/3 にリン酸化 α シヌクレインが体のどこかに蓄積し、フレールの一因となる

Acta Neuropathologica Tanei et al 2021

東京都健康長寿医療センター
連続開頭剖検 1,057 例
（2003～2018）



518 例
（2008 年 ～ 2018 年）
消化管を詳細に検討



Acta Neuropath in press

食道のレビー小体病理は重症度に依存する　Tanei et al 2020 Acta Neuropath 読売新聞掲載

デイサービス 利用控え8割

コロナ感染警戒

7月末時点 厚労省調査

パーキンソン病「原因」高齢者1/3に蓄積

研究成果発表

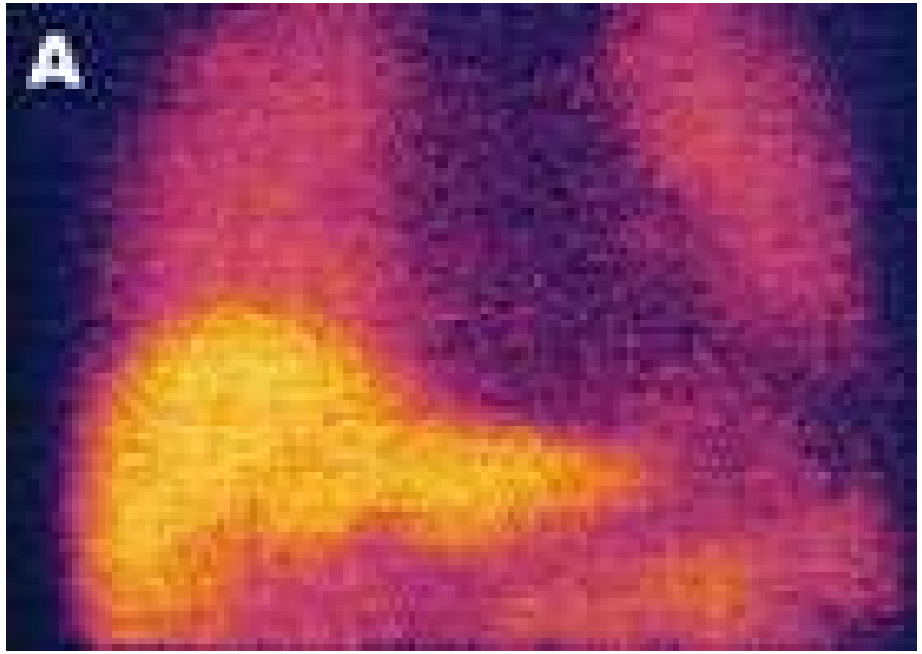
「レビー小体型認知症」も

これぞ産直の味

ストライク！＊3

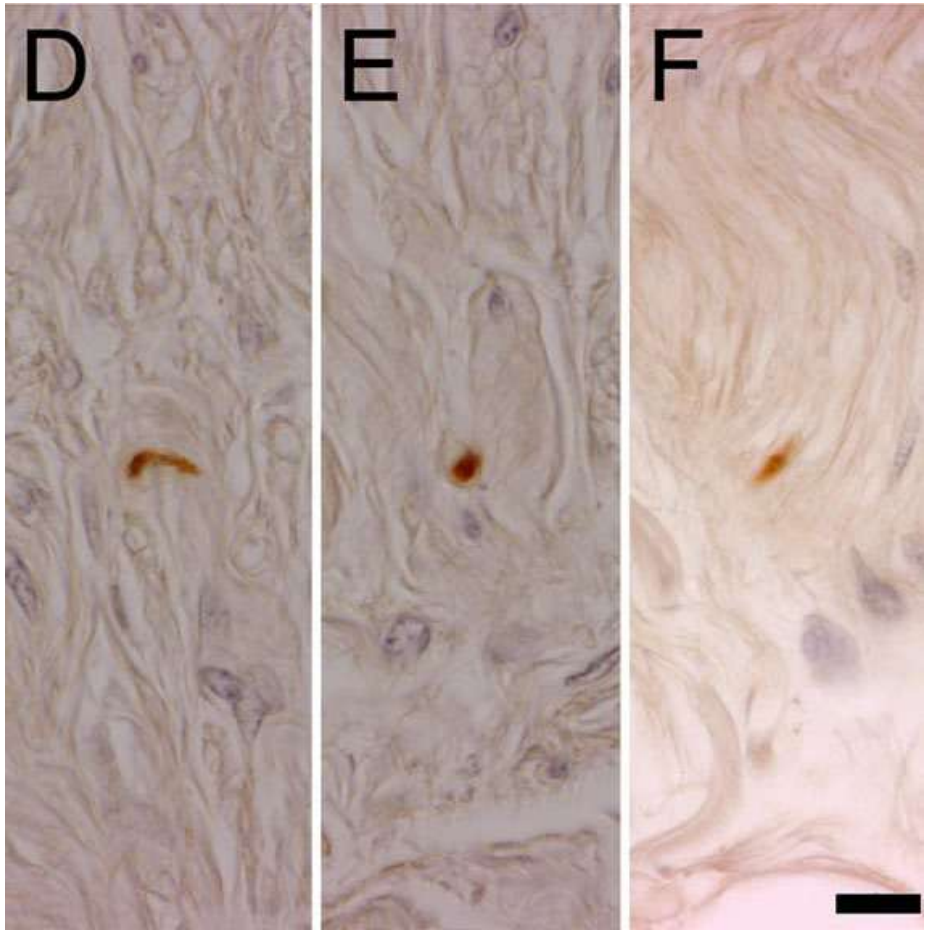
MIBG心筋シンチグラフィー

早期相



H/M=1.58

PD/ PDD/ DLB 5/6, PSP：0/1例, MSA：0/1

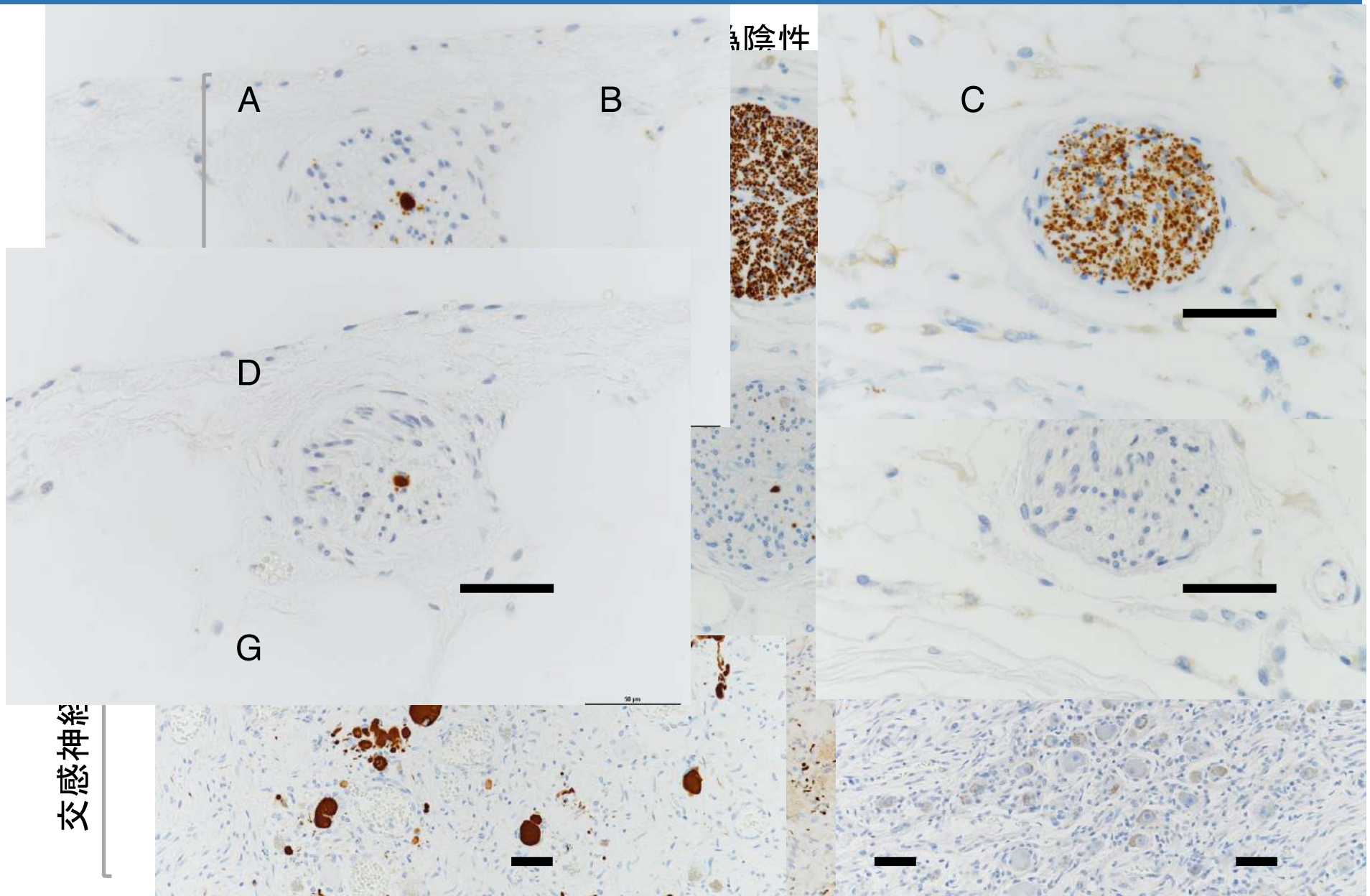


抗リン酸化αシヌクレイン抗体（psyn #64）免疫組織化学

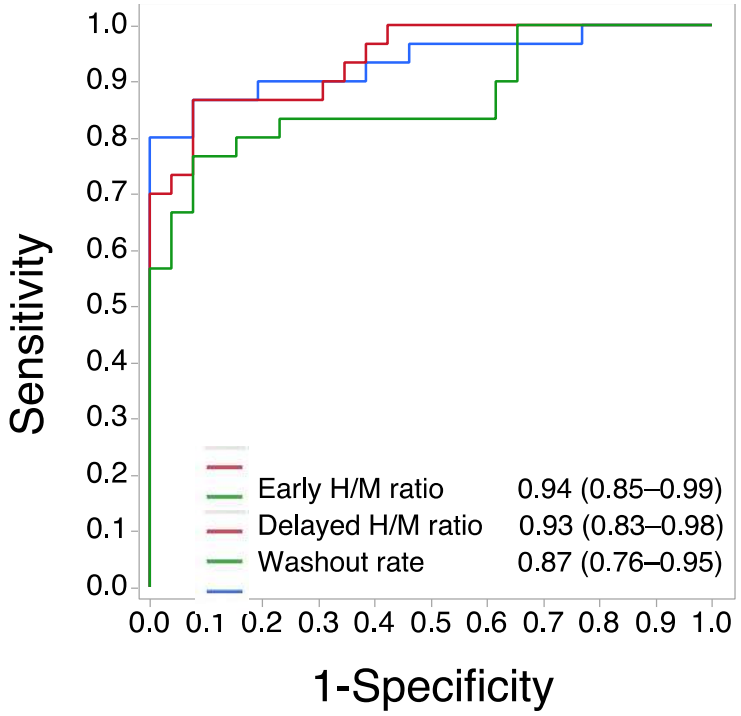
Mitsui et al J Neurol Sci 2006

撮像者の異常所見の背景を剖検で初めて実証

代表的病理写真



シンチグラフィの特異度は病理学的診断と比しても十分に高値



^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィ	TP	FN	FP	TN	感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)
Early H/M ratio (cut off: 2.20)	21	9	1	25	70.0 (50.6–85.3)	96.2 (80.4–99.9)
Delayed H/M ratio (cut off: 2.20)	24	6	2	24	80.0 (61.4–92.3)	92.3 (74.9–99.1)
Delayed H/M ratio (cut off: 1.81)	24	6	0	26	80.0 (61.4–92.3)	100.0 (86.8–100.0)
Washout rate (cut off: 34%)	24	6	4	22	80.0 (61.4–92.3)	84.6 (65.1–95.6)

パラドックス

パーキンソン病Yahr 1のMIBG心筋シンチグラフィー陽性率は50%
RBDで長期コンバートしない群（全体の90%）は初期からMIBGが低下
（DLBではMIBG心筋シンチは高率に低下）

Vagotomy and Subsequent Risk of Parkinson's Disease

Elisabeth Svensson, PhD,[1] Erzsebet Horvath-Puho, PhD,[1]
Reimar W. Thomsen, PhD,[1] Jens Christian Djurhuus, DMSc,[2] Lars Pedersen, PhD,[1] Per Borghammer, DMSc,[2,3] and Henrik Toft Sørensen, DMSc[1]

ANN NEUROL 2015;78:522–529

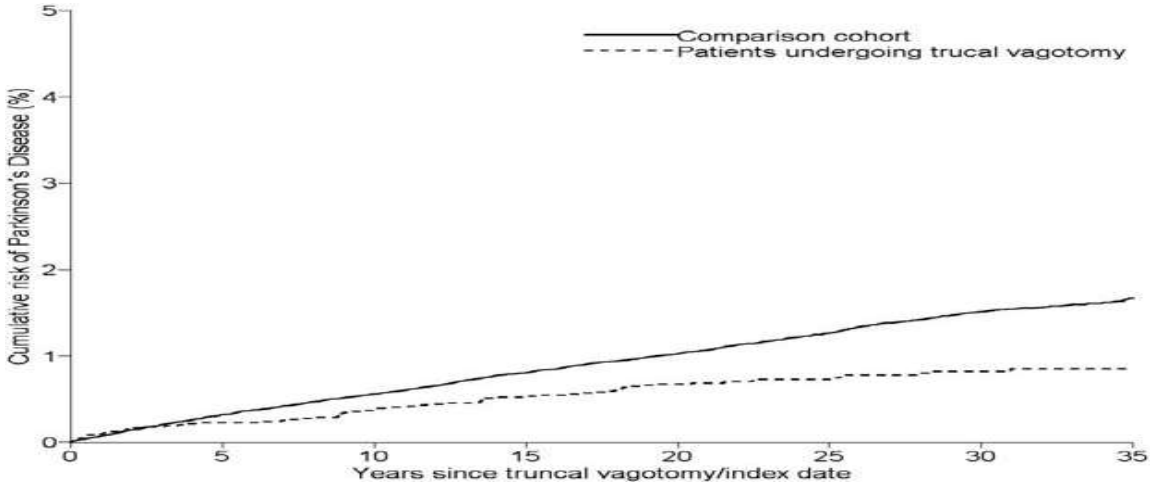


FIGURE 1: Cumulative incidence curves of Parkinson's dis- ease for patients who underwent truncal vagotomy com- pared to a matched general population cohort.

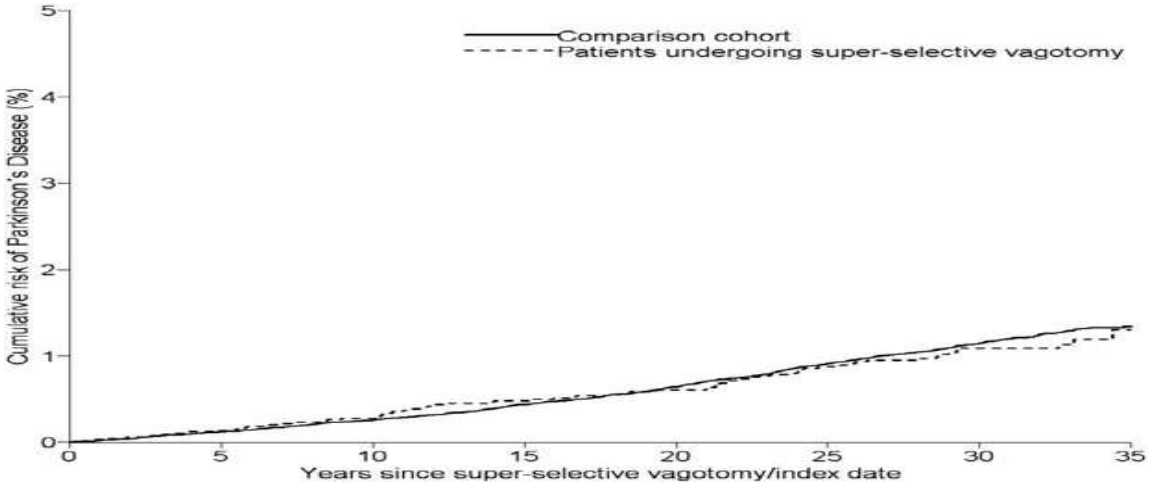
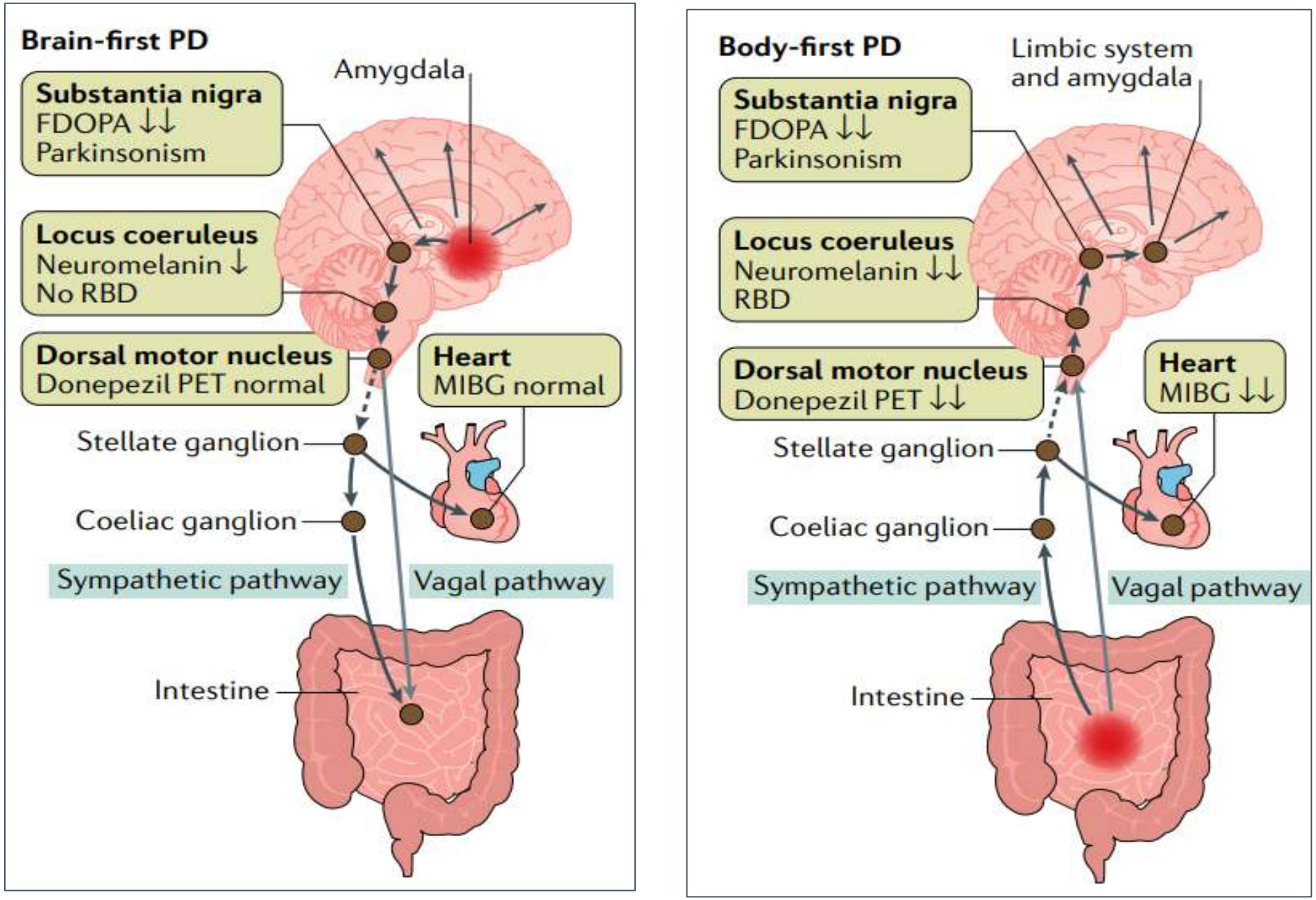


FIGURE 2: Cumulative incidence curves of Parkinson's dis- ease for patients undergoing superselective vagotomy com- pared to a matched general population cohort.



Brain- first
Body- first
はあくまでも
Initial seeding

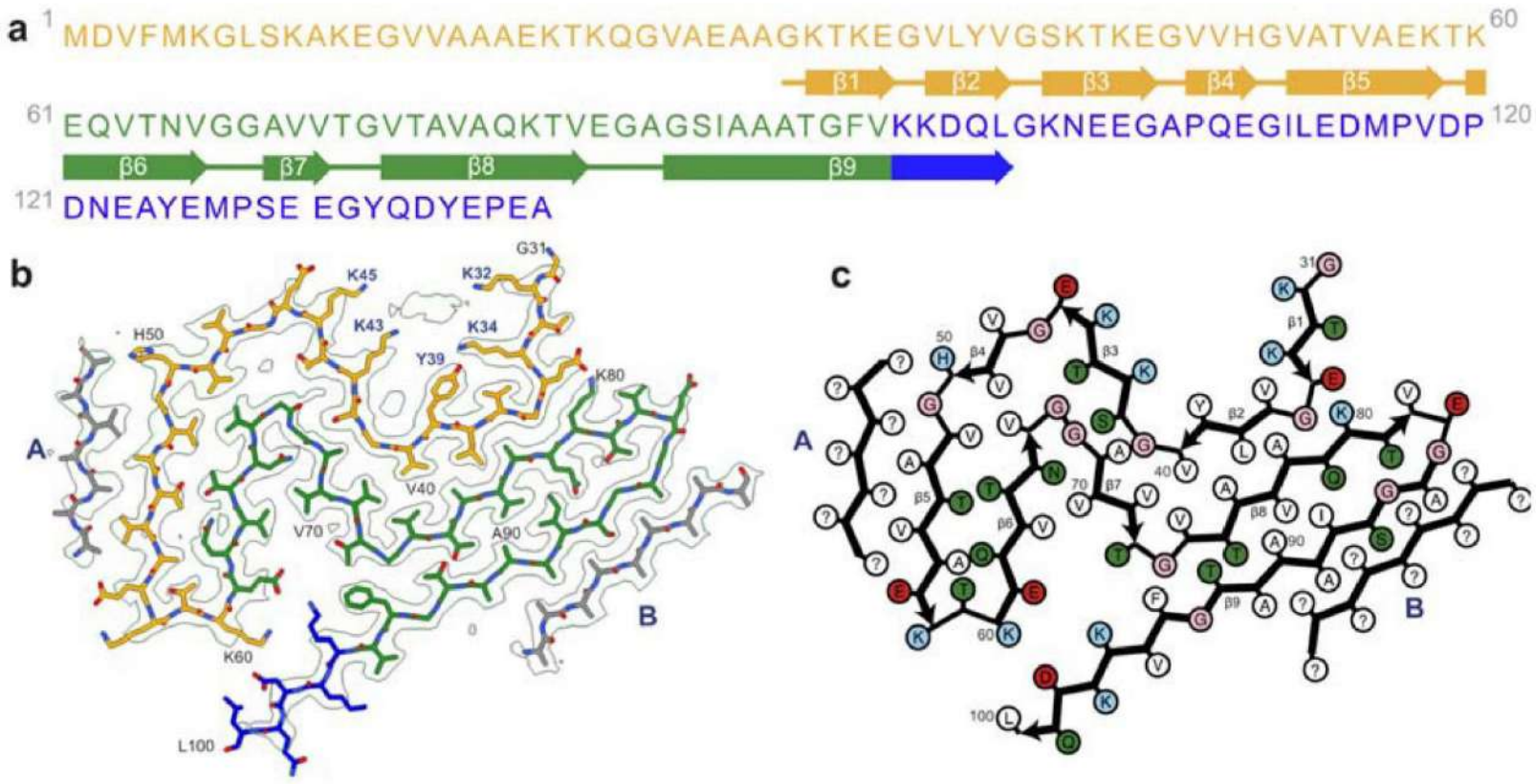
比較的速やかに
両者混在となる

DLBはbody first

患者
Unmet Needs
（阪大精神科）
アンケートは
身体症状が主

Daniela Berg, Per Borghammer et al., Nat Rev Neurol. 2021;17:349-361.

Lewy fold with cryo-EM



Cambridge大学との共同研究

Nature 2023

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

The Contribution of Brain Bank for Aging Research to Pathophysiology of Parkinson's disease

MDS @ Copenhagen Sep. 2023

1. Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Institute of Geriatric and Gerontology

2. Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders, United Graduate School of Child Development, Osaka University

Shigeo Murayama M.D. Ph.D.[1,2], Yuko Saito M.D. Ph.D.[1]

Abstract

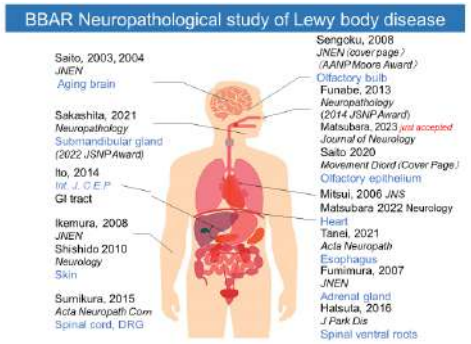
Objective: The aim of this paper is to present the result of the total body screening of Lewy body pathology by Brain Bank for Aging Research (BBAR) and its contribution to "Brain First" vs "Body First" hypothesis.

Background: BBAR belongs to Tokyo Metropolitan Institute of Geriatrics and Gerontology, the first hospital in Japan, whose aim is to support elderly population who lives in Tokyo. The first kin of relatives' informed consent is the legal base of BBAR. More than two thousand cases were accumulated since 1972.

Methods: Full autopsy was done in all cases registered to BBAR. We immunohistochemically screened the cases with antibodies raised against phosphorylated alphas synuclein (pSyn#64), phosphorylated tau (AT8), four repeat tau (RD4), three repeat tau (RD3), amyloid beta (12B2), TDP43 (pSer409/410) and ubiquitin (Sigma) of selected anatomical sites of the central nervous system. In addition, the peripheral nervous system, including skin, adrenal gland, thoracic sympathetic ganglia, esophgo- gastric junction and submandibular gland was immunohistochemically screened with anti- phosphorylated α- synuclein antibody (pSyn#64).

Results: One third of our aged population with average age of 82.5 years contained Lewy body pathology in the central and/ or peripheral nervous systems. The earliest deposition site of α- synuclein was either an olfactory bulb or thoracic sympathetic ganglia. In later stage, the deposition propagated to both the peripheral and central nervous systems. The body deposition strongly correlated with that of the brain stem and the deposition of olfactory bulb strongly correlated with that of amygdala. One consulted case of PD with olfactory hypoplasia showed deposition of alpha synuclein in the peripheral nervous system, brain stem and very weakly limbic systems. Three autopsy cases of pure autonomic failure showed the similar deposition of α- synuclein, relatively sparing substantia nigra.

Conclusion: Our results supported "BodyFirst" vs "Brain First" hypothesis. Further accumulation of full autopsy cases with immunohistochemical screening may provide further insight of propagation mechanism in Lewy body disease.



BBAR Resource Center

full- time coordinator.

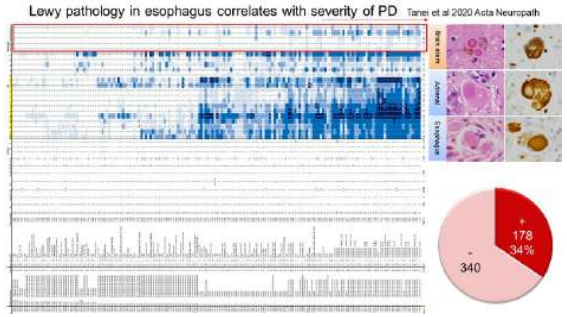
ll BBAR records stored in our digital inical chart system with Brain Bank).

4 deep freezers, including one r a national prion back- up bank

7000 case paraffin blocks

BAR Data Center: a virtual slide ystem for educational output.

BAR Internet Conference Room with Osaka U., Toneyama and ukushimura



Brain Bank for Aging Research (BBAR)

TMGHIG

Resources consisting of consecutive autopsy cases from a general geriatric hospital & all Japan depository of rare neurological and developmental disorders (http://www.mci.gr.jp/BrainBank)

In House Cohort Resource

1. Paraffin blocks and glass slides (1972.5-)
   for Clinical, Radiological and Pathological Research 7418
   >2. Frozen neocortex and body tissues (1995.1-)
   for Molecular Research: 2,415
   >3. Frozen half brains (2001.7-)
   for Neuroscience Research: 1,102
2. All Japan Neurological and Developmental Depository 120

In collaboration with Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders (BBNNPD)

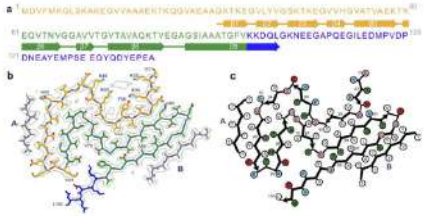
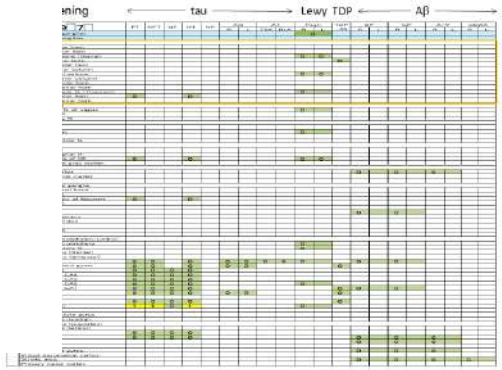
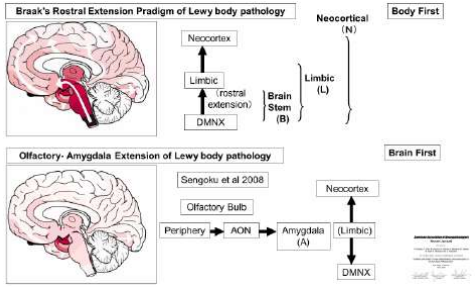


Figure 2. Cryo-EM structure of α-synuclein filaments from Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies (Lewy fold). (a). Amino acid sequence of human α-synuclein. N-terminal region (residues 1-60) in orange, NAC region (residues 61-95) in green and C-terminal region (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.





No COI for this presentation.

MDS 2023 @ Copenhagen

日本ブレインバンクネットワーク

日本神経科学ブレインバンクネットワーク

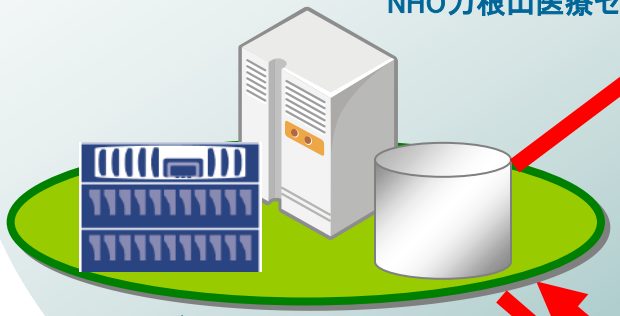
日本神経病理学会ブレインバンク委員会 → 推進

高齢者ブレインバンクネットワーク
東京大学；徳島大学；広島大学；東京医科大学；北里大学；帝京大学；香川大学；国立国際医療研究センター；国立東京・下志津・相模原・琉球病院；静岡てんかん神経・広島西医療センター；虎ノ門・横浜労災・亀田・JR東日本関東・東京逓信・近森病院

生前・剖検時同意
診断・症例情報の登録

リソース内容の登録

指導

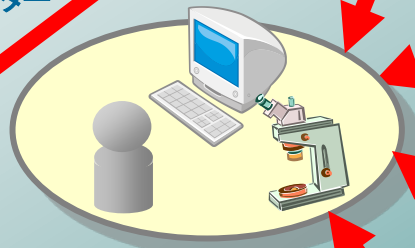


症例データ管理システム

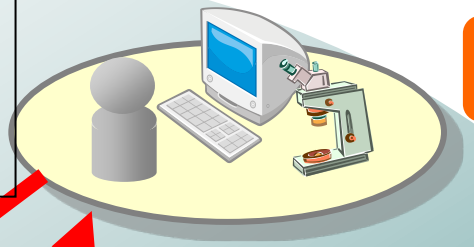
教育資源・研究資源の公開

研究リソースのチョイス
テーラーメード方式

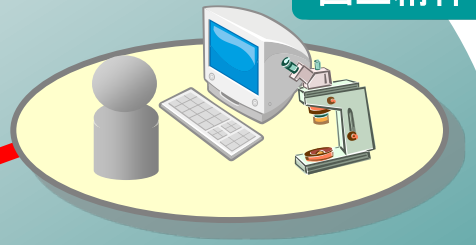
発達障害・精神・神経疾患
ブレインバンク（大阪大学）
NHO刀根山医療センター



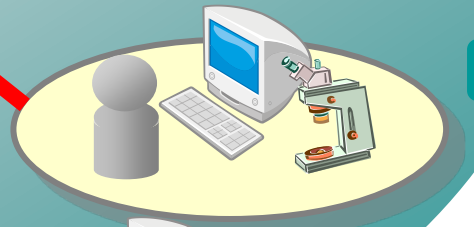
高齢者ブレインバンク
（東京都健康長寿医療センター）



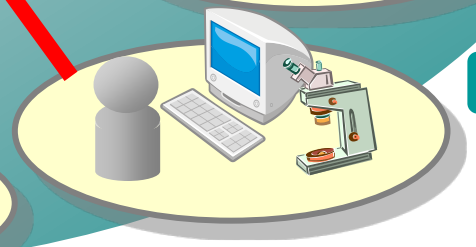
国立精神・神経医療研究センター



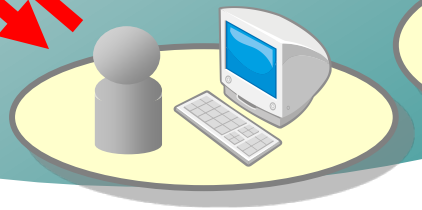
美原記念病院
NHO東埼玉病院



福祉村病院



研究者

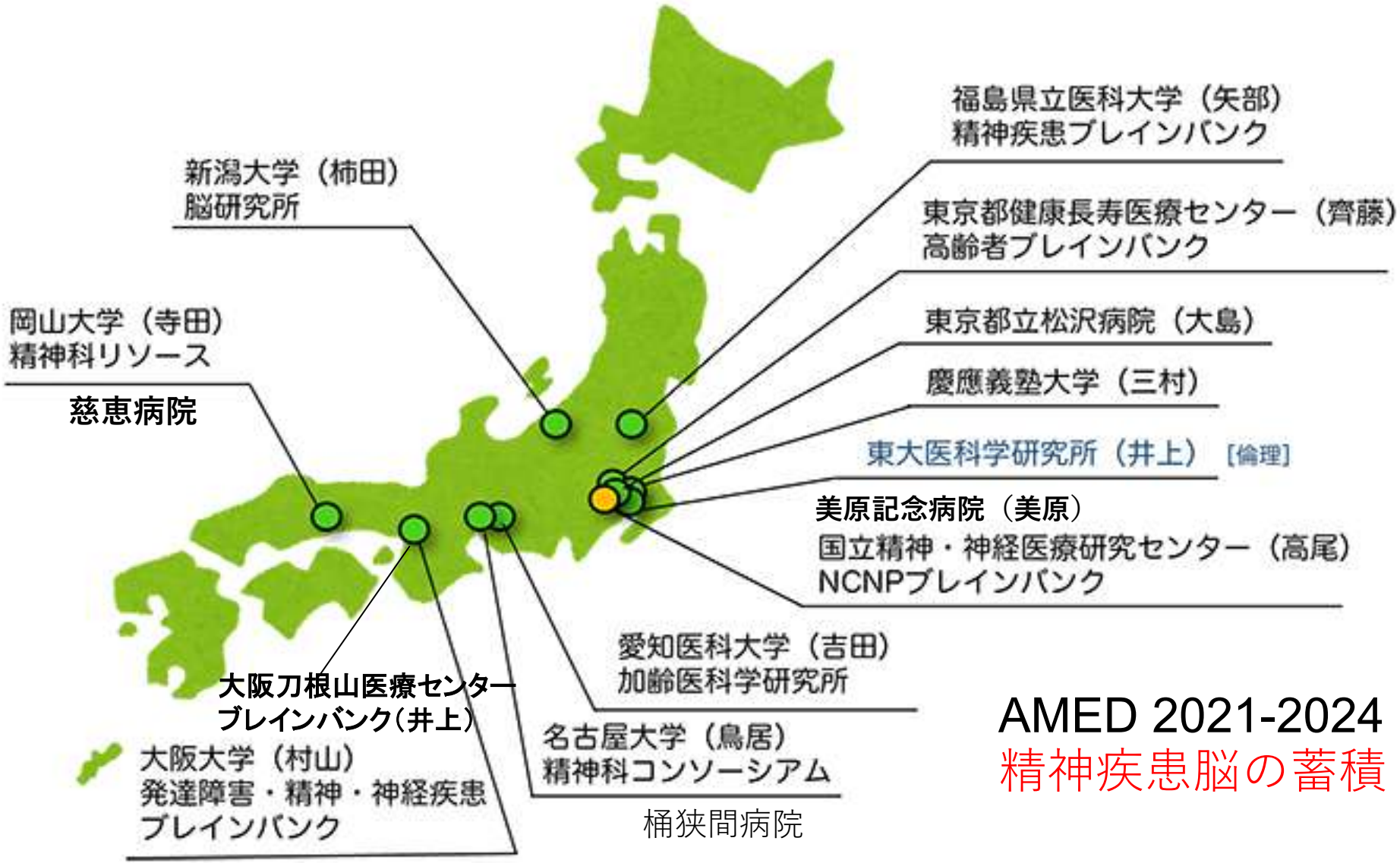


井原康夫東大名誉教授
高齢者ブレインバンク
生前献脳同意登録者 2023年6月本登録

文科省学術変革領域　コホート・生体試料支援プラットフォーム　基盤研究者支援

日本ブレインバンクネット　第二期

Japan Brain Bank Net



AMED 2021-2024

精神疾患脳の蓄積

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）
- 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）

倫理：　井上悠輔（東大医科研）、

日本神経科学
ブレインバンク
ネットワーク

施設	臨床/ 病理	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
大阪大学	望月秀樹/村山繁雄				3	4	6	6	5	14	7	9
大阪刀根山医療センター	井上貴美子/(村山繁雄)	13	12	9	7	11	8	14	12	11(2)	14	6
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)	40	40
福祉村病院	金田大太/ 橋詰良夫	31	27	25	25	21	25	33	40	33 (3)	32	30
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	48	27
美原記念病院	美原盤/ 高尾昌樹	26	15	19	23	16	19	33	18	12	10	6
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	10	9
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	12	10
国立東京病院	小宮正/ (村山繁雄)	5	2	4	3	0	1	1	1	0	0	0
静岡てんかん神経医療セ	小尾智一/(村山繁雄)	5	4	6	5	4	6	2	1	6	0	3
横浜労災病院	今福一郎/ 角田幸雄	6	6	8	8	4	4	4	2	1	0	2
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	3	6
北里大学病院	西山和利/ 一戸昌明	9	5	4	2	6	6	1	1	2	2	1
徳島大学病院	和泉唯信/ 常山幸一	3	5	10	4	12	4	5	3	3	1	5
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)	1	5
香川大学病院	鎌田正紀/ 上野正樹	4	3	1	1	1	2	1	0	0	1	0
虎ノ門病院	上坂義和/ 伊藤慎治	3	1	2	2	3	1	8	2	6	3	2
帝京大学病院	園生雅弘/ 齊藤祐子	2	2	0	4	0	4	2	0	1	1	0
東京逓信病院	椎尾康/ 岸田由起子	5	2	2	3	5	3	3	3(2)	7	3	5
東京医科大学	清水聰一郎/ 黒田雅彦			1	0	0	1	0	1	1	1	2
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	1	0
大阪公立大学	伊藤義彰/ 大澤雅彦		1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
国立相模原病院	長谷川一子/ 柳下三郎				8	10	18	18	17	8	21	13
国立沖縄病院	諏訪園秀吾/ 熱海恵里子				1	2	2	4	2	0	0	0
オープンリソース計		122	112	119	168	170	174	173	164	157	181	158
施設蓄積		79	85	84	105	74	69	50	67	39	31	23

関西脳神経内科・（神経）病理ネットワーク

（神戸大学）
姫路中央病院
（尼崎医療センター）

（京都大学）
（京都府立医科大学）
NHO宇多野病院

（滋賀医大）

大阪大学
（附属病院神経病理診断全て）
（大阪公立大学）
（近畿大学）
NHO刀根山医療センター
大阪警察病院
豊中市民医療センター
大阪急性期医療センター
大阪母子医療センター

（奈良県立医科大学）

（和歌山県立医大）

本邦ブレインバンクのメリット

- 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。
- 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。

デメリット

- 死体解剖保存法に準拠が必要。
- 死への尊厳、ご遺体の概念より、死後脳研究者はM.D.がほとんど。

June 2023 AANP@ Montley
July 2023 AAIC on line

2022 Annual Report, the Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research

Shigeo Murayama [1,2], Yuko Saito[2], Masaki Takao[3,4], Ban Mihara[4], Daita Kaneda[5]

[1] Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders, Graduate School of Child Development, Osaka University, [2] Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, [3] National Center of Neurology and Psychiatry Brain Bank, [4] Mihara Memorial Hospital Brain Bank, [5] Fukushimura Brain Bank

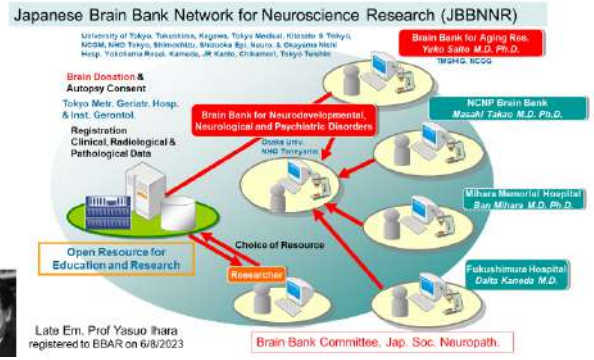
Abstract

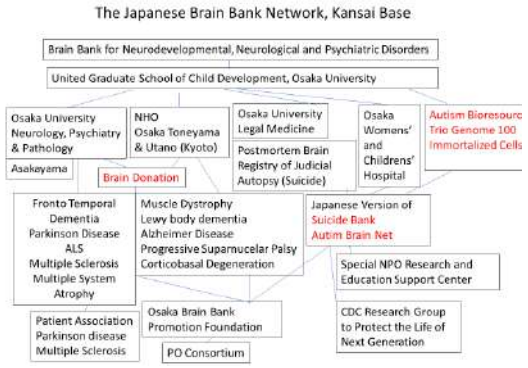
Background: The Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNNR) received the renewal of Grant-in-Aid for Transformative Research Areas, MEXT, Japan from 2022 to 2027, whose center is the Brain Bank for Aging Research (BBAR), the first and only Japanese Brain Bank dedicated for aging and dementia research.

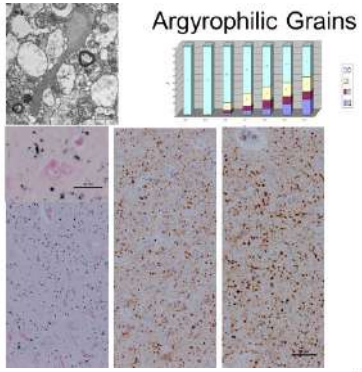
Method: JBBNNR, in close collaboration with the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology (JSNP), is recruiting brain donors, propagating the BBAR protocols for neuropathological examination, and keeping the policy of open resource. JBBNR member consists of BBAR, the Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders, Mihara Memorial Hospital and Fukushimura Hospital.

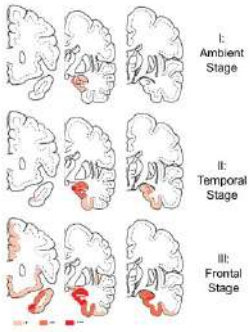
Result: In 2022, the effect of the pandemic of COVID-19 still influenced the recovery of postmortem brains, owing to the recommendation of the National Institute of Infectious Disease (NIID), Japan, not to use electrical scissors in autopsy. This year, JBBNNR conducted a small number of COVID-19 autopsies with prion format, following the informal permit of NIID. The total number of hospital autopsy cases slowly recovered. The effort to include legal autopsy of suicide victims and accidental death cases of developmental disorders experienced difficulty in Japanese culture and law. This year JSNP acknowledged ten board certified neuropathologists, whose main aim is to keep the Japanese brain bank system. JBBNNR is based on full autopsy and provided pathological basis to support brain- first, body- first hypothesis of Parkinson disease (PD). The high quality resource of JBBNNR contributed to first- line research, published in Nature and Cell this year.

Conclusion: JBBNNR continued to contribute neuroscience research, focused on AD and PD/ DLB

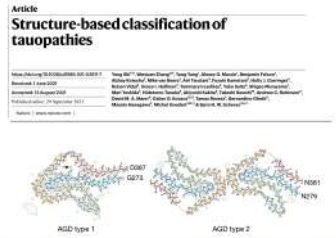




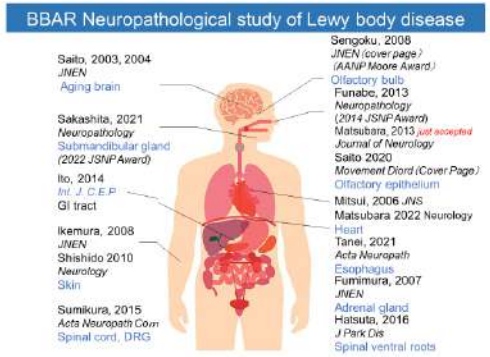


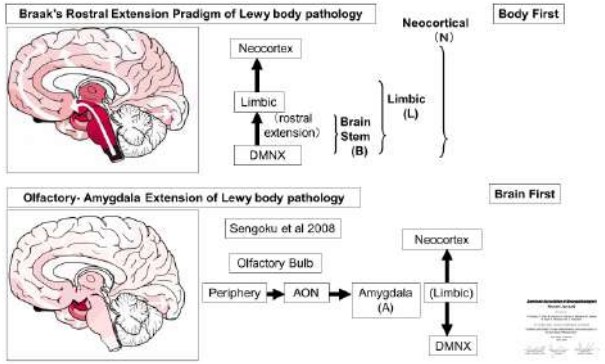


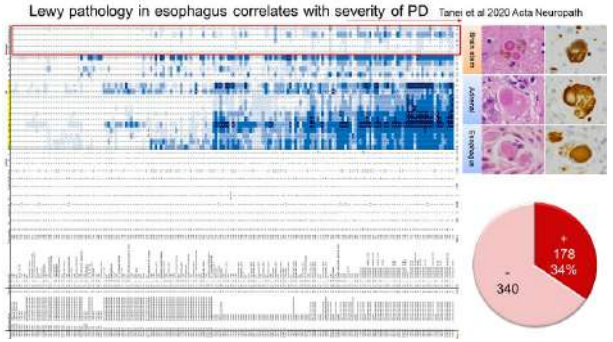
Saito Stage (Saito et al JNEN 2004)

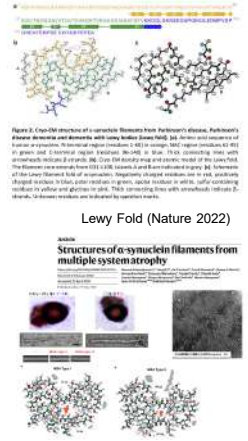


BBAR succeeded in confirming argyrophilic grains as an independent tauopahy.









No COI for this presentation

ブレインバンクと司法解剖

病理解剖の激減

- 病院死亡の本邦推定剖検率は5%
- 開頭剖検はその中で七帝大で30%
- 在宅・施設での死亡が一般化
- 画像診断の進歩で医師の病理解剖への意欲の低下
- 英国・大英帝国圏は、剖検も医療行為で、医療費ゼロシーリングでほぼゼロ
- イスラム、ヒンズー、小乗仏教、儒教圏では、文化・宗教的理由でほぼゼロ
- 生前献脳登録広報活動で対抗

Autism Brain Net

- 米国自閉症親の会が主導
- 自閉症患者の死亡は事故が多い
- 司法解剖担当者が協力し、脳を冷蔵宅配便着払いでHarvard Brain Bankに送付
- 配送手配はHarvard Brain Bank事務局が手配
到着後技師が、半脳凍結、半脳固定を行う
- 次に述べるNIH Neurobiobankと共同で、自閉症研究に貢献
- 阪大では谷池教授が供給を受け、研究を行っていたが、2012超低温槽事故以来供給停止

The New York Times

Brain Banks for Autism Face Dearth

Share full article

ALBUM Clare True, who had autism, died in December 2006 at age 26. Don Ipock for The New York Times

By Benedict Carey

June 25, 2012

Neurobiobank

- NIH主導
- メーン州はState Examinerが州法の下に全面協力、州議会議員が監視
- 司法解剖該当者からブレインバンク技師が症例を選別、リカバリー後ご遺族同意を取得
- 自閉症を含む小児神経疾患をターゲットとする
- 賛同州のState Examinerが協力
- メーン州議会が監視
- 一人のPh.D.が創設

Suicide Bank

- 米国、カナダ等
- 司法解剖担当者が協力
- 気分障害が背景にあると想定
- キリスト教国では自殺は大罪で、教会も葬儀を引き受けず、死後地獄に落ちるとされる
- 病気であれば天国に行ける
- 先進国では、本邦、ついで韓国の自殺率が高い
- 自死による責任取り（切腹）が文化的に許容されていること、宗教的歯止めがないことが、原因として指摘されている。

Edingburgh Sudden Death Brain Bank

- 突然死症例、遺族同意で司法解剖担当者が協力し、研究リソース化
- 突然死予防が第一義
- 若年コントロールが得られることが、神経科学研究費獲得においては重要な点

Sydney Alcoholic Bank

- NIH研究費で運用
- Sydney州法でカバー
- Sydney大学での司法解剖中アルコール中毒と考えられる症例を抽出
- リカバリー後、ご遺族同意を取得
- アルコール中毒研究精神科教授が責任者

高齢者ブレインバンクと司法解剖

- 国立精神・神経医療研究センターと東京都監察医務院間の、試料提供に関わる倫理問題の朝日新聞一面報道のため、監察医務院との施設としての協力は得られなかった。
- 健康長寿患者の在宅死の場合、検案のみの場合には監察医が協力し、病理解剖を遺族に勧めてくれている。
- サリン中毒東大法医解剖に協力、国際誌発表を行った。
- パーキンソン病在宅突然死、横浜労災病院搬送死亡確認例について、警察と横浜市大法医学教室の了解の元病理解剖し、国際誌に報告した。明瞭な死因は不明であった。
- 多摩地区では杏林大学法医学教室が、ブレインドナー症例は、検案後、国立精神神経医療研究センターブレインバンクに紹介。

富山大学法医学教室との連携

- ブレインリサーチリソースセンターを構築中
- 高齢者ブレインバンクに準じた神経病理悉皆スクリーニングを実施。
- 脳神経内科大学院生学位研究を引き受けている。
- 進行性核上性麻痺病理を伴う症例が、焼死者に多いと国際誌に報告。
- 自殺者に嗜銀顆粒性認知症が多いことを国際誌に報告。
- 徘徊凍死認知症例と、自殺同胞例より、ご遺族同意の元、PS1変異を同定。豊富で特徴的老人斑は共通するが、認知症例と発症前例では、神経原線維変化の量が違うことを国際誌に報告。

大阪大学司法解剖レポジトリ

- 自殺例

→Suicide Bankは気分障害研究のリソースとして欧米で活用されている。東京では無理で、大阪で構築努力中。

- 若年突然死例

→若年正常コントロールは枯渇

- 小児例

→阪大小児科は2020年の赴任以来、剖検例ゼロ。母子保健も激減。

発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク
(brainbank-kansai.jp)

日本ブレインバンクネットワーク関西拠点

発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク

大阪大学大学院　連合小児発達学研究科ブレインバンク・バイオリソース部門

富山大学
法医学教室
ブレインリサーチ
リソースセンター

福祉村ブレインバンク
発達障害リソース

大阪大学
連合小児・神経内科
精神科・病理学

大阪刀根山医療
センター・
宇多野病院

大阪大学法医学教室
大阪府監察医事務所

大阪大学司法解剖
死後脳レジストリ
自殺、小児、突然死

大阪母子医療
センター

発達障害ゲノム・
不死化細胞、
iPsリソース

生前献脳同意

前頭・側頭型認知症

筋ジストロフィー

パーキンソン病、レビー小体型認知症
進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症
筋萎縮性側索硬化症
多系統萎縮症
アルツハイマー病
多発性硬化症

日本版
Suicide Bank、Sudden Death Bank
Autism Brain Net

特定非営利活動法人 臨床
研究・教育支援センター

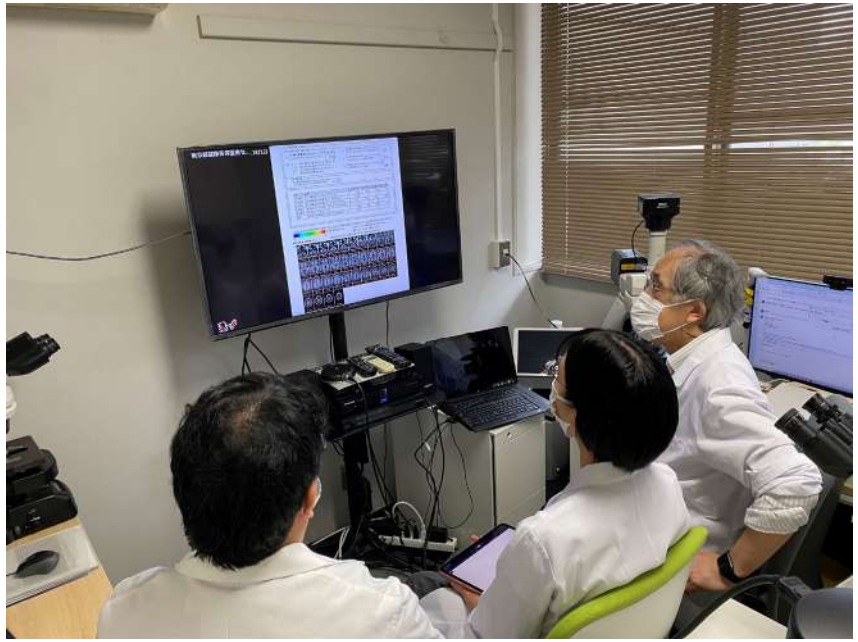
大阪大学大学院　連合小児発達学研究科

2021年10月20日

大学院生の、
顕微鏡を購入

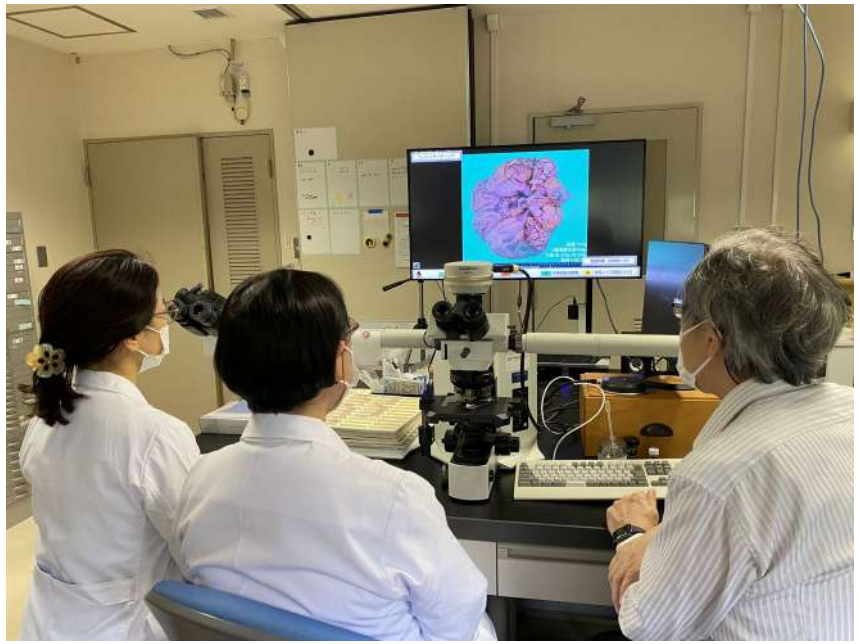
最終額
11,083,000円

ネットワークスライドカンファランス（毎週木曜日午前）



阪大

健康
長寿



刀根山

2023.4-
神経内科・脳卒中科、病理学科、精神科、脳外科、法医学共同

Global Neuro CPC

- 2022年度からBBAR (Brain Bank for Aging Research)をアンカーとして、Global NeuroCPCを、受診者限定でZoom配信。
- 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、ブレインバンクリソース構築支援者、使用研究者の中での希望者を、主任研究者が事前承認、個人名標記、個人情報保護同意の元参加承認。
- 第二月曜日18:00～19:30。
- 現時点で25施設、100名+α参加。
- 複数施設が医局（阪大・鳥大・岡大神内、順天精神科等）の教育行事化。

大阪大学ブレインバンクより行った症例報告

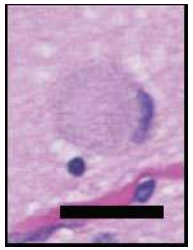
神経内科・脳卒中科神経病理グループリーダー：別宮豪一

An autopsy case of Alzheimer's disease with amygdala- predominant Lewy pathology presenting with frontotemporal dementia- like psychiatric symptoms

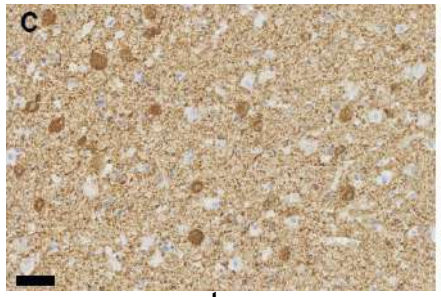
浅香山病院生前同意症例（Beck et al: Neuropathology, in press）

生前診断が行動障害型前頭側頭型認知症であったが、神経病理学的検索により、扁桃核有意のLewy病理を伴ったアルツハイマー病と診断した。TDP病理はなし。

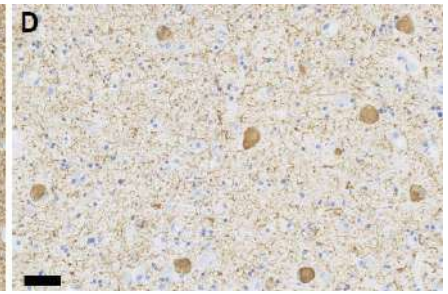
扁桃核の病理



Lewy body ＆ tangle



p-tau

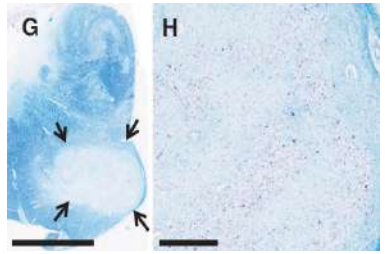


p-α-syn

前頭側頭型認知症レジストリ登録症例

A clinicaopathological study of ALS with L126S mutation in the SOD1 tene presenting with isolated inferior olivary hypertrophy

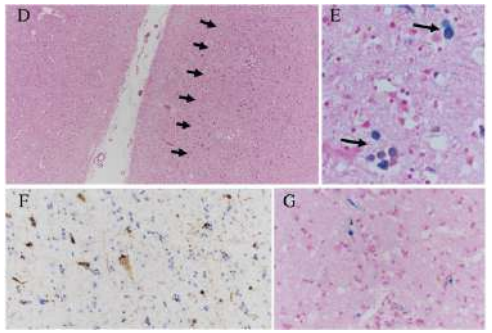
Hideshima et al., Neuropathology 2019



下オリーブ核に仮性肥大を伴ったALS1（L126S変異）の症例。

Amyotrophic lateral sclerosis with speech apraxia, predomina upper motor neuron signs and prominent iron accumulation in the frontal operculuma dn precental gyrus

Mitani et al., Neuropathology 2021



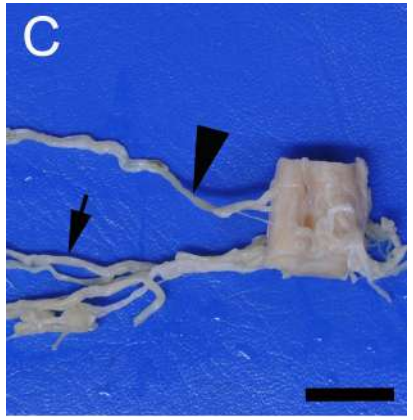
発語失行にて発症し、上位運動ニューロン徴候が主体であった孤発性ALS症例。中心前回（上段）ならびに前頭弁蓋（下段）に著明な鉄沈着が見られた。

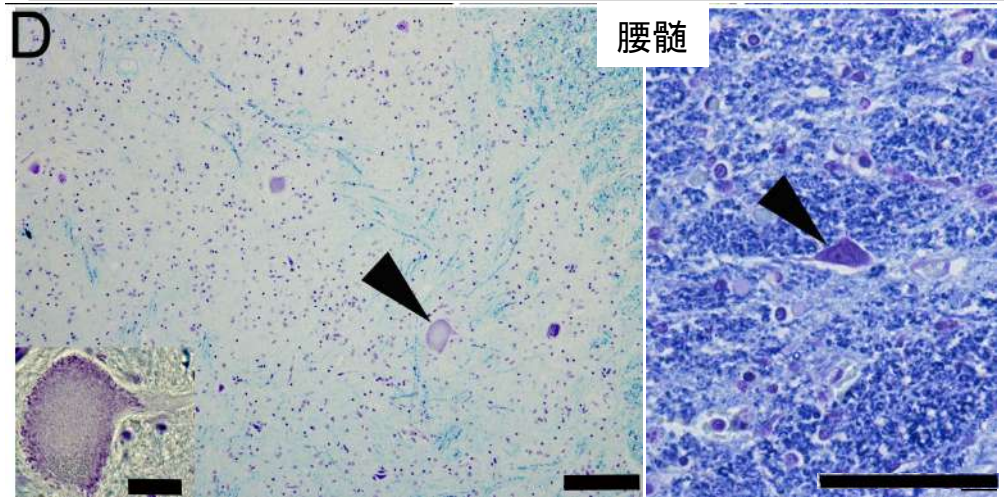
大阪刀根山医療センターブレインバンクより行った症例報告

Spinal muscular atrophy type 2 patient who survived 61 years - Autopsy case report

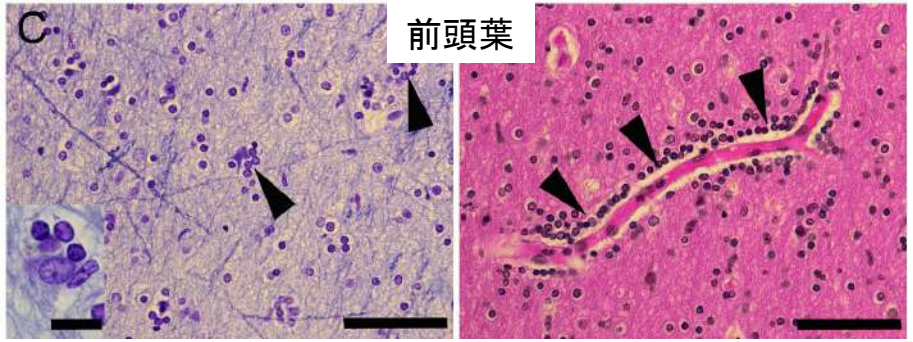
Yamadera M, Neuropathology, in press

・*SMN1* exon 7の欠失を伴うSMN type 2の症例
・*SMN2* は2copy有し、*SMN2* exon 7 と *SMN1* exon 8のhybrid geneを1copy有する
知的に正常、てんかん発作なし
14歳　刀根山病院（現：大阪刀根山医療センター）に支援学校通学目的に入院
42歳　非侵襲的人工呼吸器管理開始
45歳　気管切開
61歳　肺炎にて死亡





heterotopic neuron



heterotopic neurons with perineuronal glial satellitosis

perivascular satellitosis

Microdysgenesis

(Arai N, Pathol. Int, 2003)

大阪刀根山医療センターはNCNP Research Networkの生前同意拠点の伝統。
井上貴美子先生が統括
神経・筋疾患剖検数は本邦最大。
山寺みさき先生とは初期研修医時代（国立国際医療センター）から一緒に勉強。
神経学会専門医に加え、病理学会専門医取得済み。

Establishment of Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders (BBNNPD), Osaka in collaboration with Brain Bank for Aging Research (BBAR), Tokyo, Japan

Shigeo Murayama [1,2], Yuko Saito [2], Goichi Beck [1,3], Kimiko Inoue [4], Misaki Yamadera [3,4], Masako Taniike [1], Hiroshi Matsumoto [5], Eiichi Morii [6] and Hideki Mochizuki [1,3]

1. Division of Brain Bank and Bioresource, Molecular Research Center for Child Development, United Postgraduate School of Child Development, Osaka University
2. Department of Neuropathology (Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Institute for Geriatric and Gerontology
3. Department of Neurology, Postgraduate School of Medicine, Osaka University
4. National Hospital Organization, Osaka Toneyama Medical Center
5. Department of Legal Medicine, Postgraduate School of Medicine, Osaka University
6. Department of Pathology, Postgraduate School of Medicine, Osaka University

2023 ICN@ Berlin
Sep. 2023

Abstract:

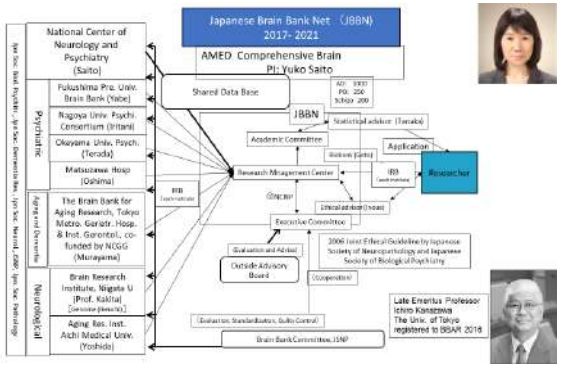
We established BBAR in 1999, based on 1: brain and body donation; 2: quality control of resource with pathological consensus; and 3: open resource. BBAR guided to build up the national brain bank network with the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology (JSNP).

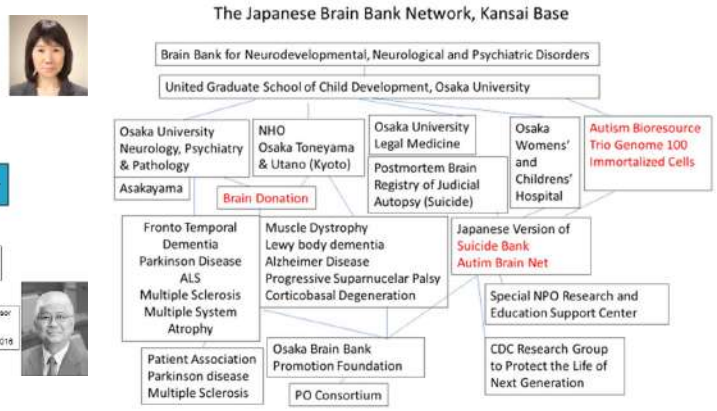
BBAR could not accumulate resource of neurodevelopmental disorders like autism and mood disorders. We newly established BBNNPD in 2020 and received funding of Japanese Brain Net by Japan Agency for Medical Research and Development (AMED, PI: Professor Masaki Takao), whose aim is to recover postmortem brains of psychiatric disorders, in collaboration with Osaka University (OU) and National Hospital Organization (NHO). The aim of BBNNPD is to establish brain and body donation system in Osaka. In addition, we try to build up the registry for Japanese equivalent of suicide bank, sudden death bank and autism brain net.

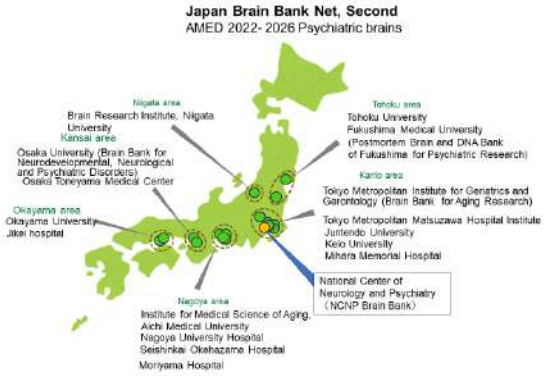
We recruited brain and body donors in Kansai area. The autopsy was done on site or transferred to OU Department of Pathology or NHO Osaka Toneyama Medical Center (OTMC). Neuropathological diagnosis was quality controlled by every week internet conference connected with OU Department of Neurology, OTMC and BBAR. In 2020, to recruit young brain bank doctors, we started JSNP board certification of neuropathologists.

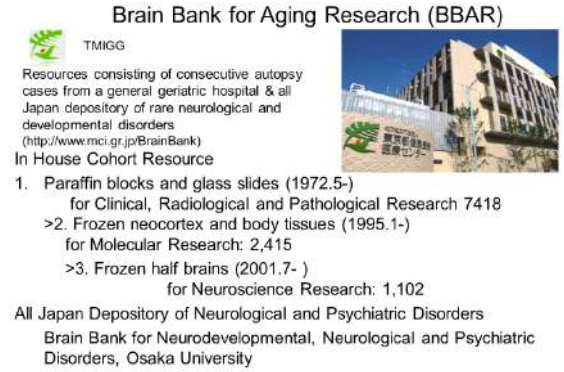
We succeeded in establishing OU division of brain bank in 2020 and began to fulfill the donors' will. Although our effort was seriously affected by dramatic decrease of autopsy by COVID19 pandemic, we could accumulate resource of at least 15 cases a year and publish original research papers continuously. About registry of legal autopsy, we started to recover cases but had trouble in IRB approval. This year we welcomed a board- certified neuropathologist to BBNNPD and two to BBAR after the first qualified examination.

We are building up the Japanese brain bank network and succeeded in establishing the Kansai Base.









高齢者ブレインバンク
https://www2.tmig.or.jp/brainbk/

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.jp/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

剖検は死因解明・病態解明・
次世代への貢献を目的とする

→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

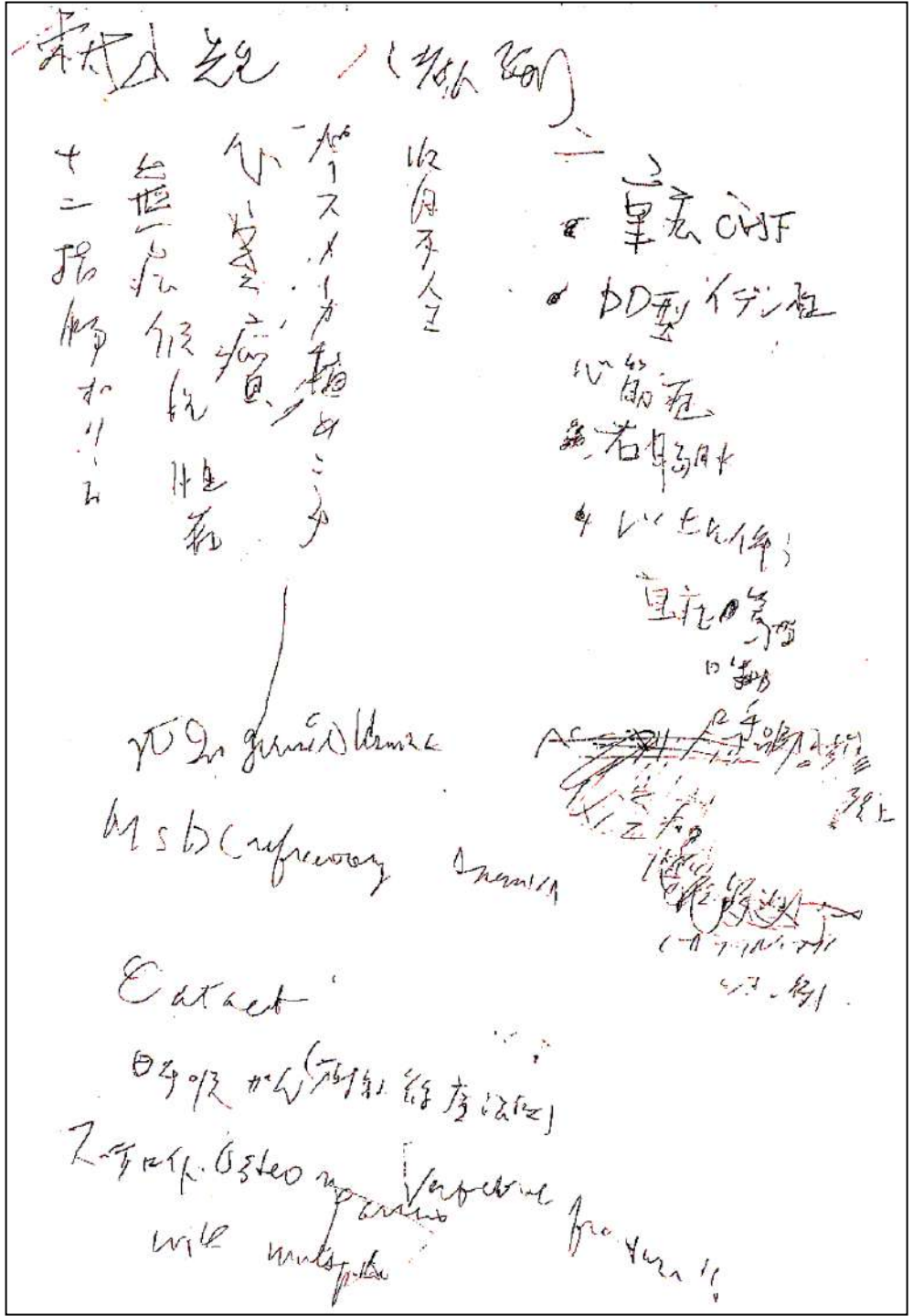
オールジャパン稀少疾患デポジトリー 120例

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。

2023.08.24
読売新聞夕刊

命終えた脳、研究の糸口に…「高齢者ブレインバンク」

2023/08/24 15:00　サイエンスるぽ

人体で最も謎の多い器官は、何といっても脳だろう。医学の発展には、死後に提供される脳が欠かせない。一つの命を終えた脳が、研究に生かされる検体として新たな価値を得ていく現場を、東京都の「高齢者ブレインバンク」で取材した。（編集委員　増満浩志）

零下80度、1300人分を保管

冷凍庫の検体を取り出す斉藤さん（東京都板橋区

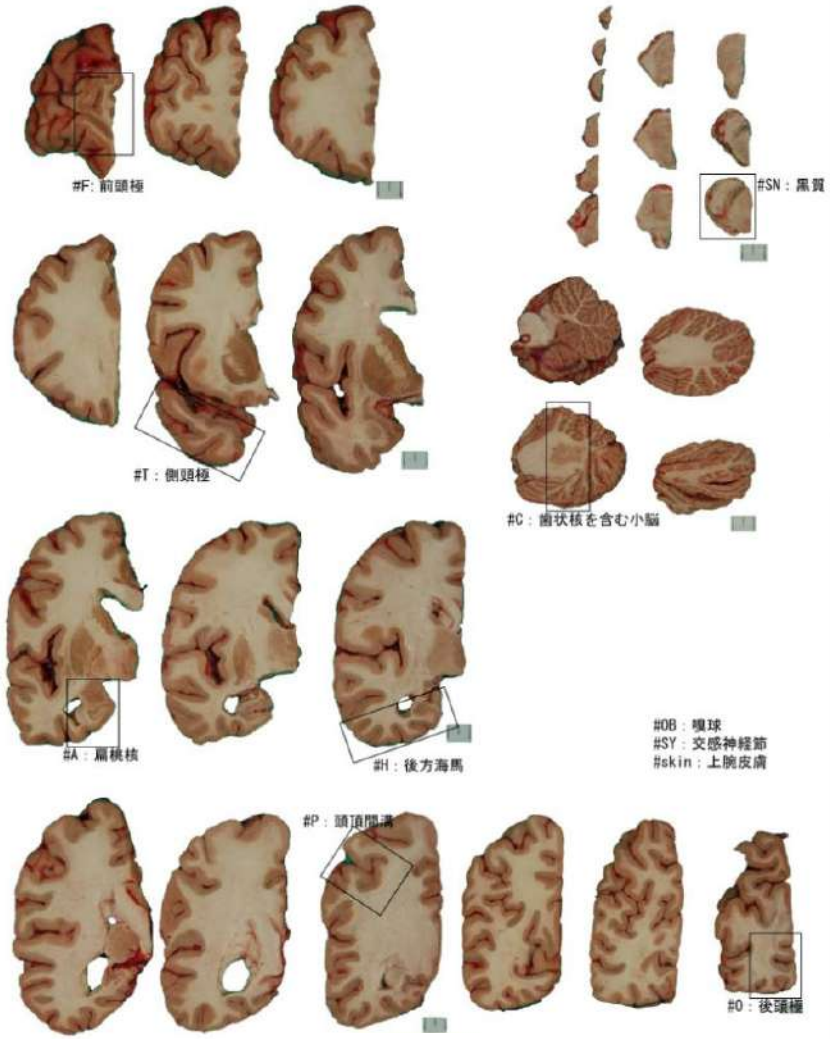
同バンクを運営する東京都健康長寿医療センター（東京都板橋区）の地下室には、冷凍庫25台が並ぶ。約1300人分の検体を零下約８０度で保管する、バンクの心臓部だ。バンク責任者の斉藤祐子・研究部長（57）が１台の扉を開けると、冷気が広がった。霜のついた引き出しから保管容器を取り出し、「各容器に１人分ずつ入っています」と説明してくれた。

温度の異常をすぐ察知して対応できるよう、１台あたり２個の温度計が設置され、それぞれ別の監視システムにつながっている。電源を多重化し、見回りも毎日２回行う。斉藤さんは「提供者の篤志に応えるため、検体を守る責任はとても重い」と話す。

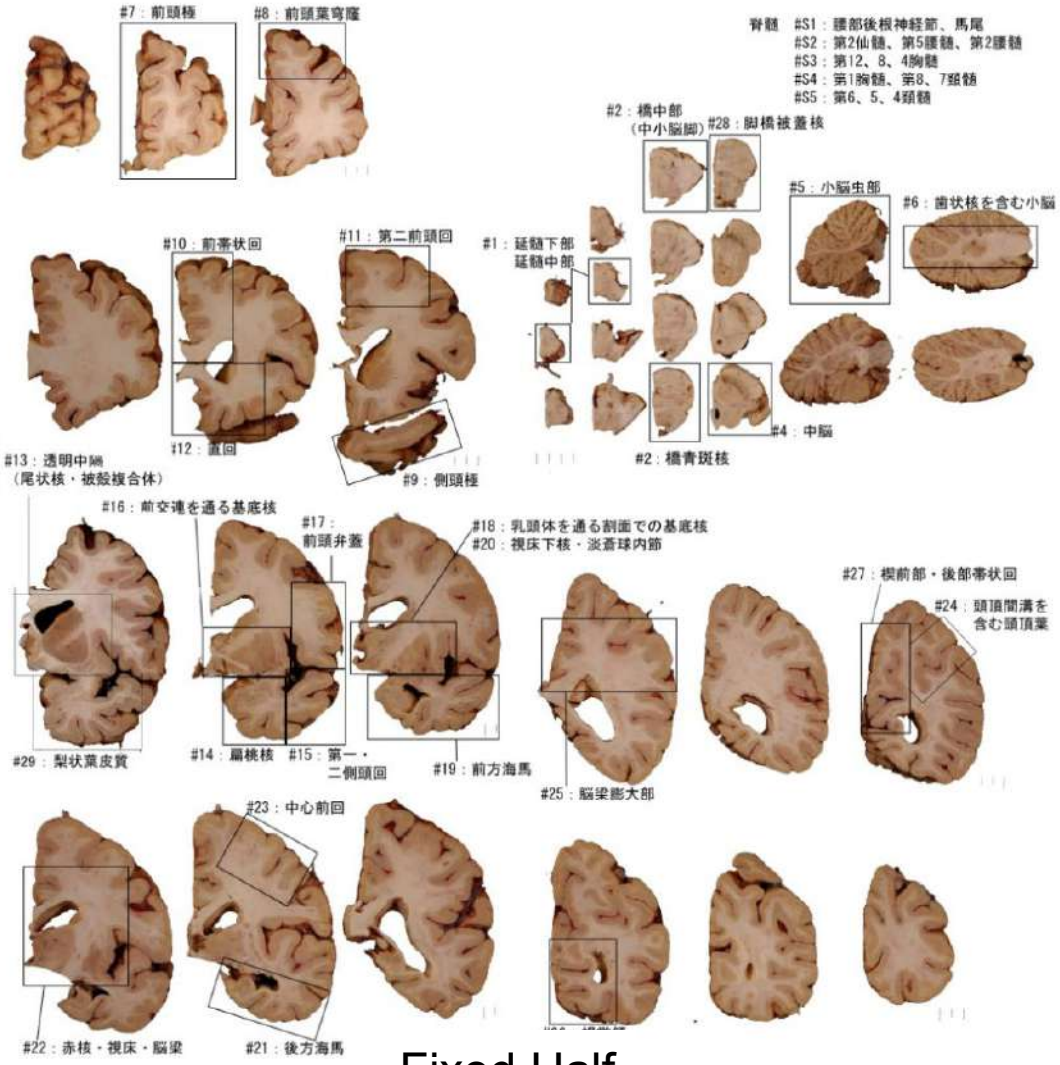
高齢者ブレインバンクプロジェクト

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

BBAR Protocol (www.mci.gr.jp)



Frozen Half

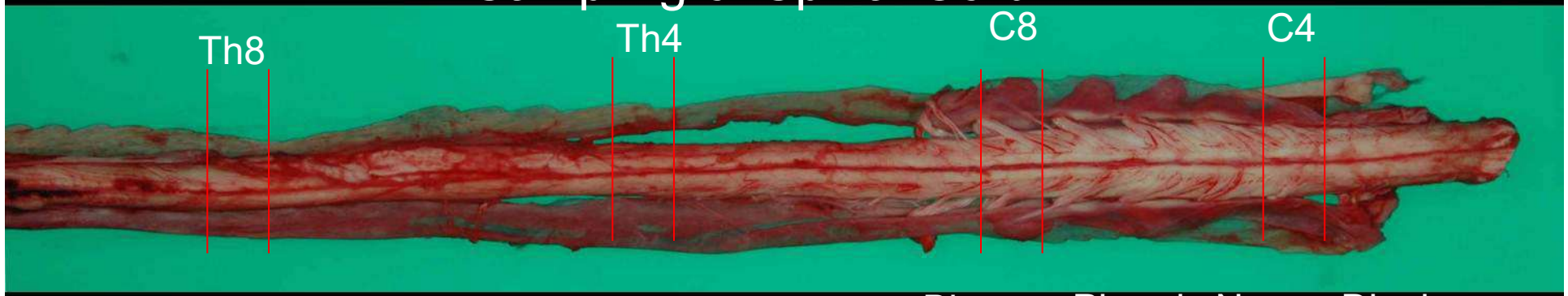


Fixed Half

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

Brain: 29 areas; Spinal Cord: 9 segments

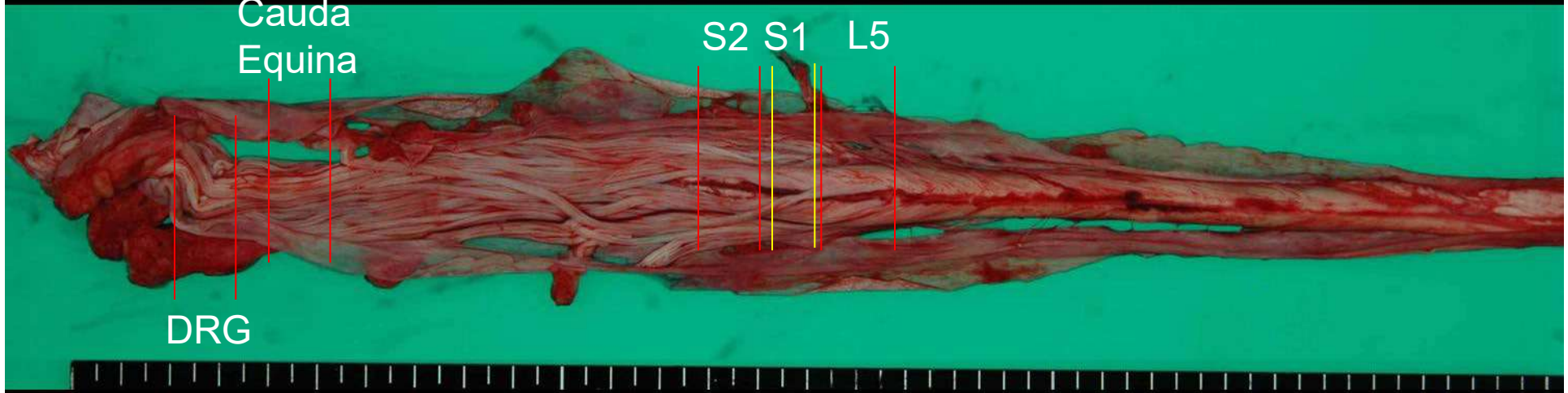
Sampling of Spinal Cord



Biceps Phrenic Nerve, Diaphragm

Sural Nerve, Short Peroneal

4% PFA 2 overnight, 2.5% GA overnight



a copper plate chilled in refrigerator on sliced dry ice

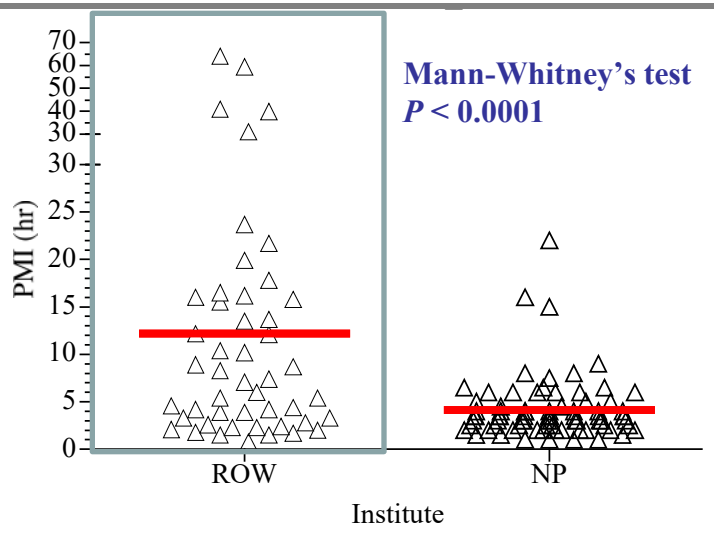
Total RNA Quality Check (Dpt. Mol. Biol. Niigata Univ. BRI)

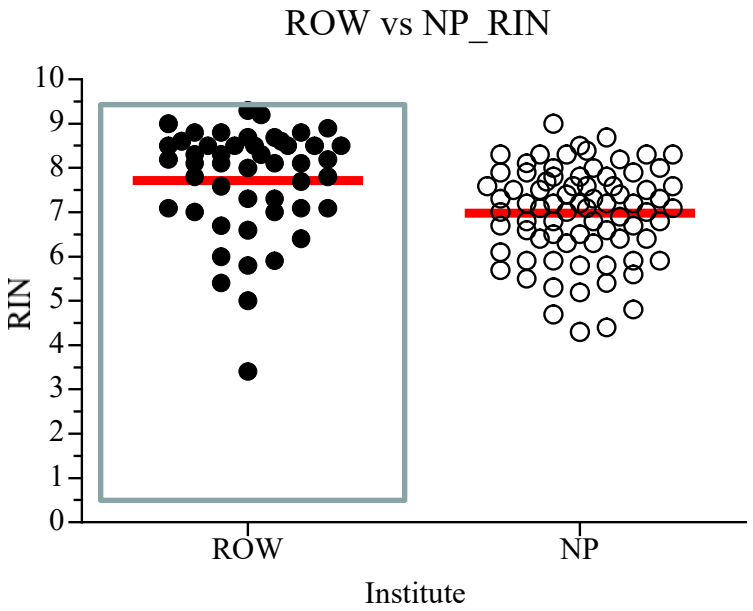
DNA & RNA Back Up

(Frozen frontal pole)

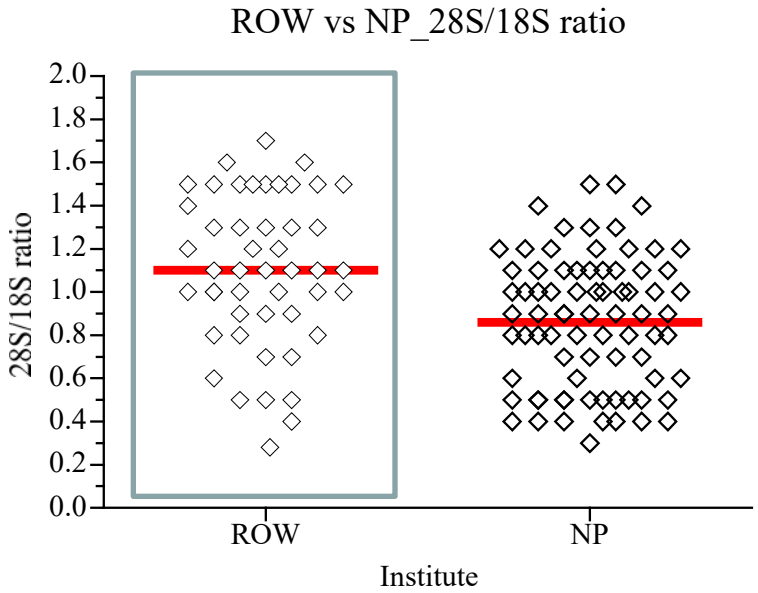
BBAR (N=48: ROW) vs Control (N=78: NP)

RNA Quality of BBAR is better than rapid autopsy control, probably due to a very short cooling interval (interval between death and transfer to a refrigerator).



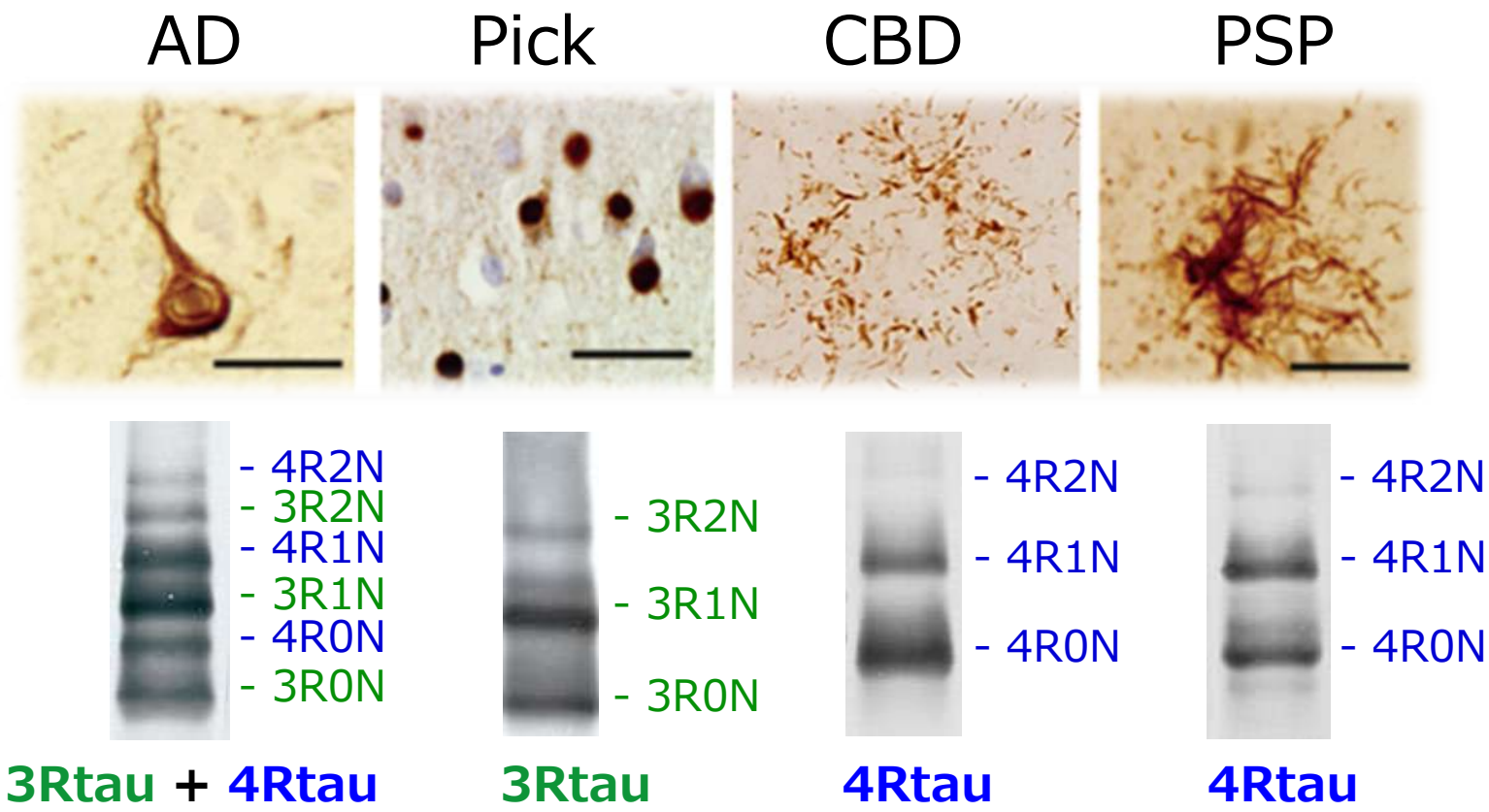


Mann-Whitney's test, $P < 0.0001$



Mann-Whitney's test, $P = 0.0002$

Tau pathology is characteristic for each disease

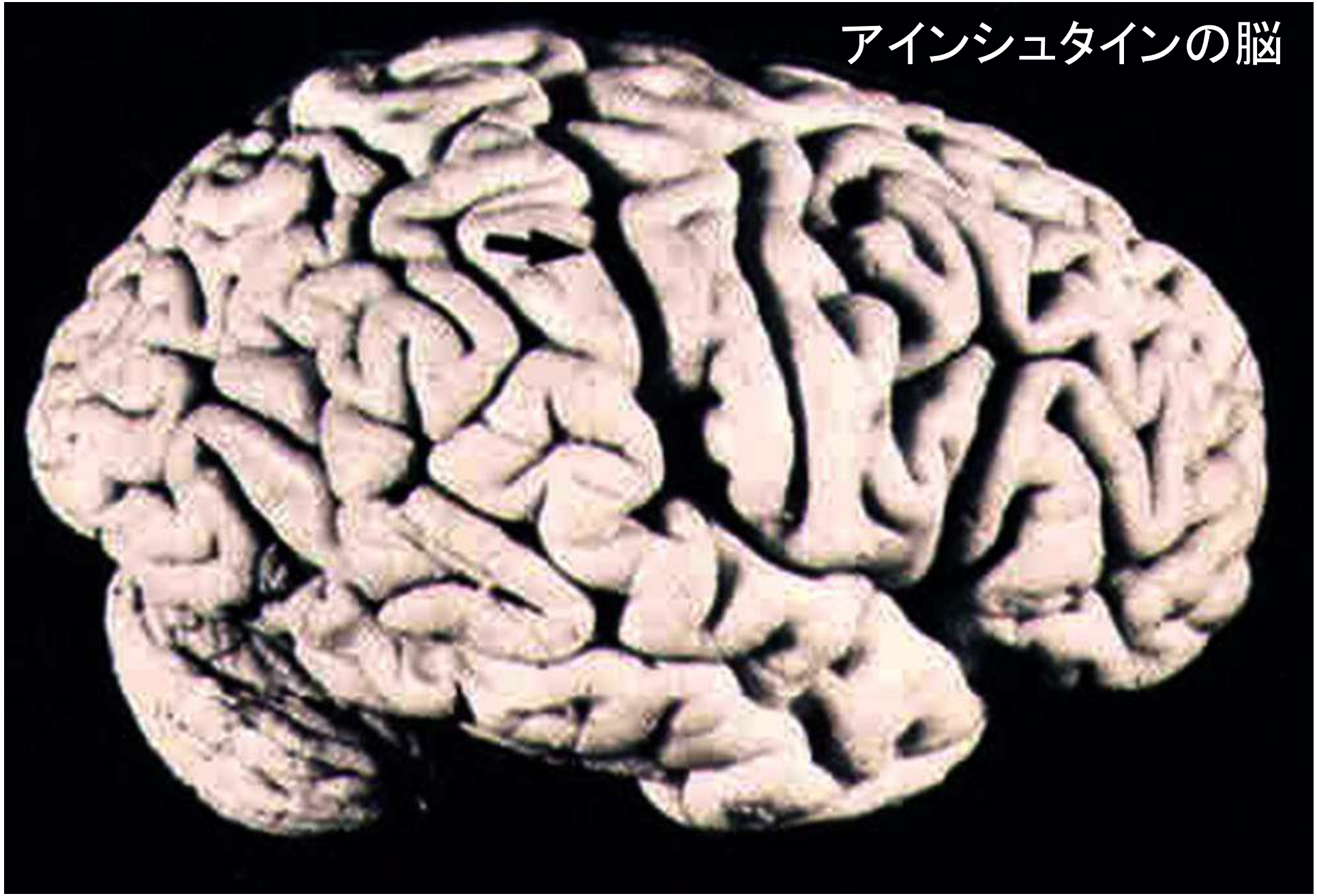


タウの異常病変は疾患ごとに特徴的であり、
その一つを決めているのが蓄積タウのアイソフォーム

健康長寿ブレインカッティング (1972.5.1-)

鈴木衣子賞（大阪市医学会賞）
Emeritus Professor
University of North Carolina at Chapel Hill

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）



Einsterin Project　病理コア

Whole Body Screening ← tau → Lewy TDP ← Aβ →

Y−9□7□	PT	NFT	GT	NT	NP	AG		AT		Psyn		TDP	DP		CP		A/V		CCAA	
						R	L	TSA	BLA	R	L	−43	R	L	R	L	R	L	R	L
Sympathetic ganglion										O										
Dorsal root ganglion																				
Spinal cord																				
Sacral anterior horn																				
Sacral posterior horn																				
Intermediate zone (Sacral)										O	O									
Lumbar anterior horn												O								
Lumbar posterior horn																				
Lumbar anterior column																				
Lumbar lateral column										O	O									
Lumbar posterior column																				
Thoracic anterior horn																				
Thoratic posterior horn																				
Intermediolateral N. (Thoracic)										O										
Cervical anterior horn	O			O																
Cervical posterior horn																				
Medulla oblongata																				
Dorsal motor N. of vagus										O										
Hypoglossal N.																				
Inferior olivary N.																				
Pons																				
Pontine N.																				
Locus ceruleus										O										
Subceruleus																				
Pedunculopontine N.																				
Midbrain																				
Oculomotor N.																				
Edinger・Westphal N.																				
Pars compacta of SN	O			O						O	O									
Periaqueductal gray matter																				
Cerebellum																				
Cerebellar cortex													O		O		O			
Cerebellar white matter																				
Dentate N.																				
Interbrain / Basal ganglia																				
Broca's diagonal band																				
Hypothalamus																				
Nucleus basalis of Meynert	O			O																
Accumbens N.																				
Caudate N.																				
Putamen													O		O					
Ext. globus pallidus																				
Int. globus pallidus																				
Claustrum																				
Subthalamic N.																				
Thalamus																				
Allocortex (Rhinencephalon/Limbic)																				
Olfactory bulb periphery										O										
Anterior olfactory N.										O										
Piriform cortex (frontal)																				
Piriform cortex (temporal)																				
Amygdala	O	O		O		O	O	O	O	O			O		O					
Uncus / Ambient gyrus	O	O		O		O	O					O								
Dentate gyrus	O	O	O	O																
Hippocampus CA4	O	O	O	O																
Hippocampus CA3	O	O	O	O																
Hippocampus CA2	O	O	O	O						O										
Hippocampus CA1	O	O	O	O								O	O		O					
Subiculum	O	O	O	O		O	O					O								
Presubiculum																				
Entorhinal	O	O	O	O								O								
Transentrhinal	1	1	O	1						O										
Insular cortex																				
Anterior cingulate gyrus																				
Temporal pole (medial)																				
Cerebral neocortex (isocortex)																				
Temporal pole (lateral)																				
T4	O	O	O	O																
T2	O	O	O	O									O		O		O			
Fronatal pole													O		O		O			
F2																				
Supramarginal gyrus													O		O		O			
Visual association cortex																				
Striate area													O		O		O		O	
Primary motor cortex																				

BBAR Degenerative Pathology Database

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	1C	1	3	T1M1S0	3/3	8.1				AD, LBD, CVDE

A/G age/ gender
CDR (clinical dementia rating): 0-3
PMI: postmortem interval
NFT (tangle: Braak Stage): 0-6
AT8 (tangle: AT8 Stage) 0-6
SP (senile plaque: Braak Stage): 0-3
CERAD 0-3 (0- C)
Thal (amyloid Thal Stage) 0-5
Lewy (Lewy body, BBAR Stage): 0-5
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) 0-3
ApoE (apoE genotyping)
RIN (RNA intergrity number)
NPD: neuropathologic diagnosis (AD: Alzheimer disease; LBD: Lewy body disease; CVDE: embolic infarct)

2023 Annual Report, Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research

Shigeo Murayama [1,2], Yuko Saito[2], Masaki Takao[3,4], Ban Mihara[4], Daita Kaneda[5]

[1] Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders, Graduate School of Child Development, Osaka University, [2] Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, [3] National Center of Neurology and Psychiatry Brain Bank, [4] Mihara Memorial Hospital Brain Bank, [5] Fukushimura Brain Bank

ABSTRACT

In 1999, Brain Bank for Aging Research (BBAR) was established in Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology and Geriatrics (TMIGG), the first institute dedicated for aging population in Japan. The BBAR Project comprised longitudinal clinical studies of clinical findings, neuroimages and biomarkers, in addition to the coordination to brain donation and final recovery of postmortem brains, spinal cords, peripheral nerves, skeletal muscles and general organs.

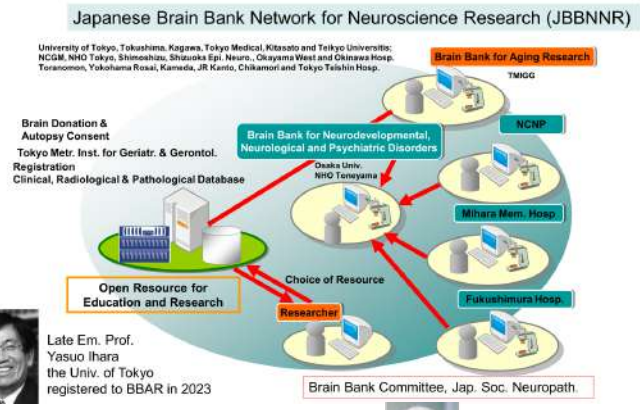
Neuropathological examination follows the Japanese Prion Surveillance System, which includes routine histology, immunohistochemistry, Western blotting, and genomic analysis. In 2012, BBAR recruited the members of the Japanese Society of Neuropathology (JSNP), with the consensus of longitudinal clinical studies, brain donation system, open resource, and quality control of neuropathological findings, and established the Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNNR). BBAR, BB for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders (BBNNPD, Osaka University), BB of National Center of Neurology and Psychiatry, BB of Mihara Memorial Hospital and BB of Fukushimura Hospital formed the ally, with the BB Committee of JSNP. JBBNNR is based on full autopsy providing neuropathological diagnosis by neuropathologists.

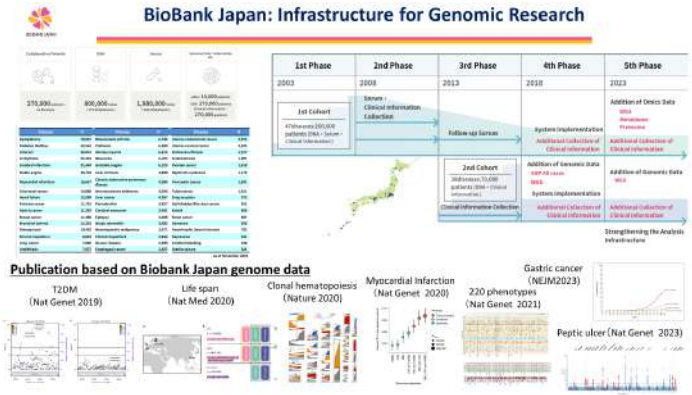
The registry of brains from forensic autopsy started in BBNNPD in 2020, which included suicide victims and accidental death cases of developmental disorders. But in Japan, legal and cultural barriers must be overcome.

Biobank Japan (BBJ) is one of the major biobanks which started in 2003, including 199,998 patients with 340,298 DNA and serum. TMIGG was one of the funding members of BBJ and 86 patients were registered to BBAR. In 2023, we started comprehensive genomic studies of these patients.

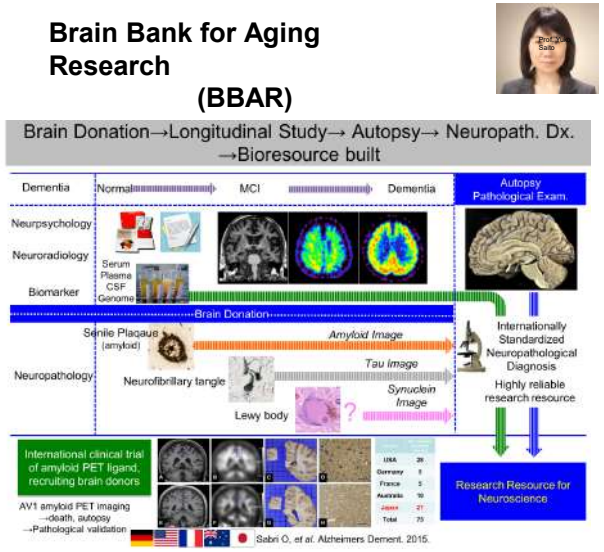
JSNP now welcomed 13 board certified young neuropathologists, whose main aim is to inherit the Japanese brain bank network system to the next generation.

We will make every effort to keep brain bank system for the future of neuroscience.

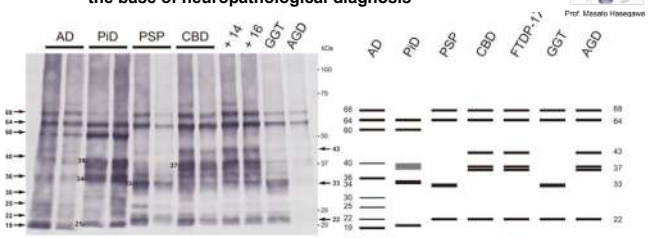




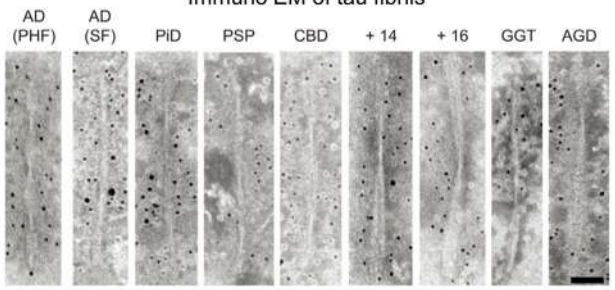
Brain Bank for Aging Research (BBAR)



Western blot and Immuno EM: the base of neuropathological diagnosis

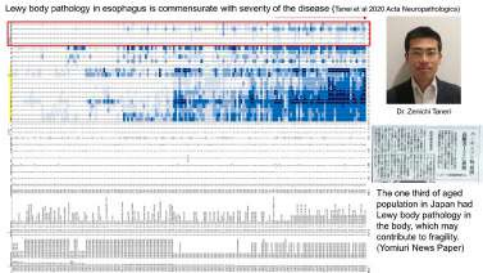


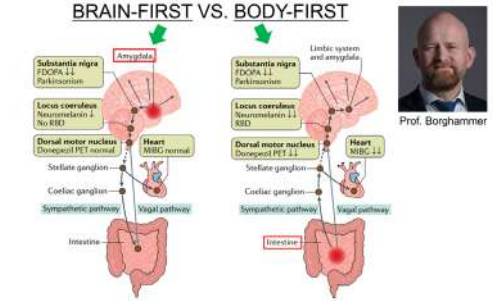
Prof. Masato Hasegawa



Tarutani et al, Acta Neuropathol 2022.

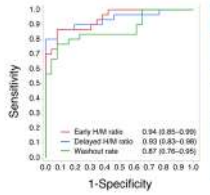
Systemic Lewy body Pathology Data Set





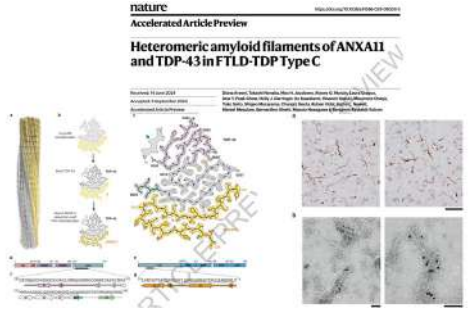
Autopsy Validation of MIBG cardiac scintigraphy

Specificity of MIBG cardiac scintigraphy is high enough for pathological diagnosis



Matsubara T et al Neurology 2022

^{123}I-MIBG Cardiac Scintl	TP	FN	FP	TN	Sencitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Early H/M ratio (cut off: 2.20)	21	9	1	25	70.0 (50.6–85.3)	96.2 (80.4–99.9)
Delayed H/M ratio (cut off: 2.20)	24	6	2	24	80.0 (61.4–92.3)	92.3 (74.9–99.1)
Delayed H/M ratio (cut off: 1.81)	24	6	0	26	80.0 (61.4–92.3)	100.0 (86.8–100.0)
Washout rate (cut off: 34%)	24	6	4	22	80.0 (61.4–92.3)	84.6 (65.1–95.6)

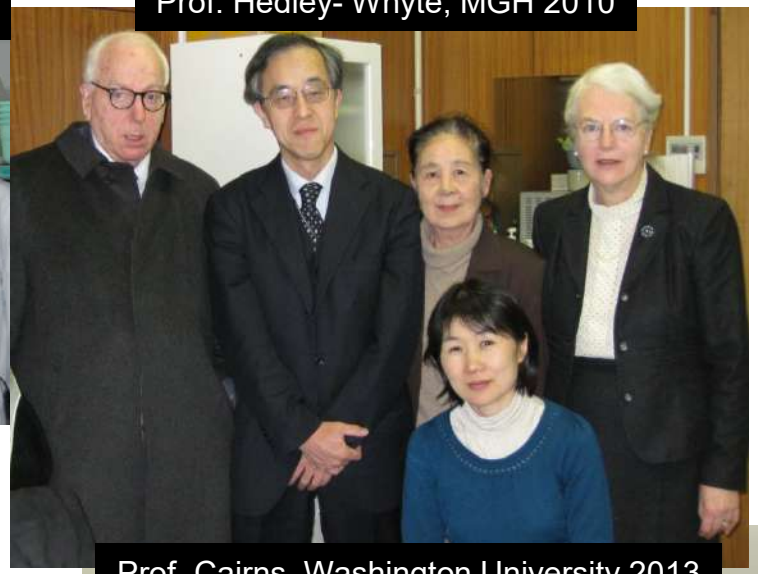


Fund support by CoBiA
No COI for this presentation

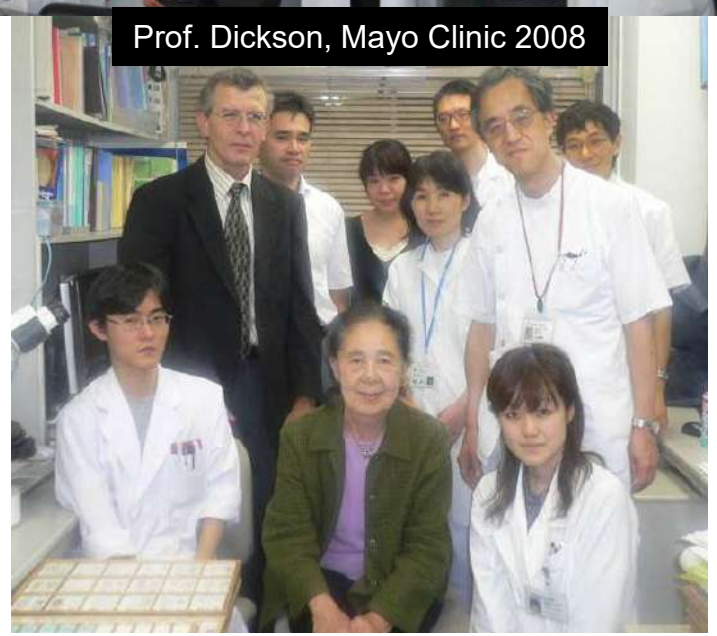
国際標準化

Prof. Graeber, Imperial College of London, 2007

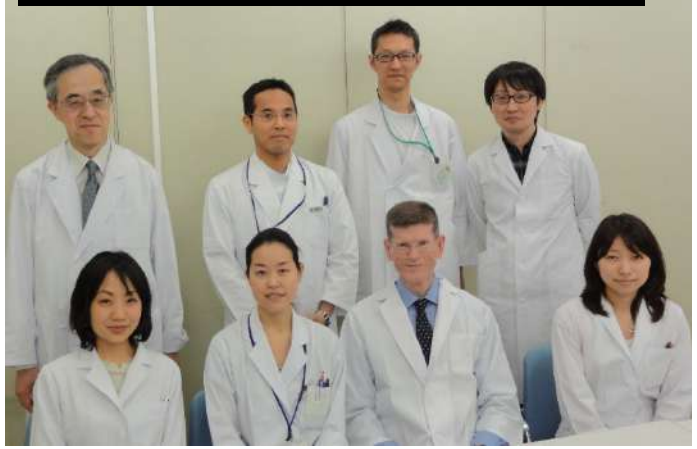
Prof. Hedley- Whyte, MGH 2010



Prof. Dickson, Mayo Clinic 2008



Prof. Cairns, Washington University 2013



DATE September 28 (Fri.), 2018 13:00-16:30

VENUE Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology (Japan)

Julie A. Schneider	(Rush University Medical Center, USA)
Bradley T. Hyman	(Mass. General Hospital, Harvard Medical School, USA)
Bernardino Ghetti	(Indiana University, USA)
Colin L. Masters	(The University of Melbourne, Australia)
Ingeborg Huitinga	(Netherlands Institute for Neuroscience, The Netherlands)
Shigeo Murayama	(Tokyo Met. Geriatric Hosp. & Inst. of Gerontology, Japan)

Areas— Platforms for Advanced Technologies and Research Resources Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan

The surprising biobank discovery in Japan that led to a unique brain atlas

The finding that some patients who donated blood and DNA to one biobank, also donated their brains to a second biobank, promises new insights into neurological disorders.

Produced by

nature research custom media

BioBank Japan
バイオバンク・ジャパン

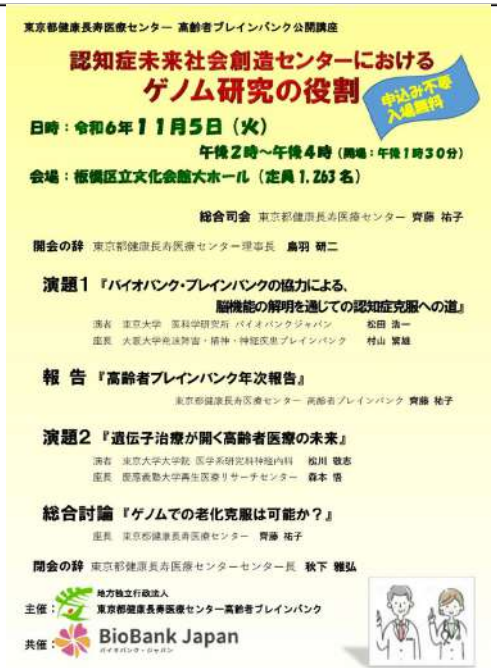
https://www.nature.com/articles/d42473-024-00244-7

Nature Index: Neuroscience 2024

Brain Bank for Aging Research
Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

Resources consisting of consecutive autopsy cases from a general geriatric hospital with informed consent
(https://www.tmig.or.jp/eresearch/a23.html)

1. Paraffin blocks and glass slides (1972.5-) : 7418
2. Frozen neocortex and body tissues (1995.1-) : 2,415
3. Frozen half brains (2001.7-) : 1,102



東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク公開講座

認知症未来社会創造センターにおける
ゲノム研究の役割

申込み不要
入場無料

日時：令和6年11月5日（火）
午後2時～午後4時（開場：午後1時30分）
会場：板橋区立文化会館大ホール（定員1,263名）

総合司会 東京都健康長寿医療センター 齊藤 祐子

開会の辞 東京都健康長寿医療センター理事長 鳥羽 研二

演題1『バイオバンク・ブレインバンクの協力による、
脳機能の解明を通じての認知症克服への道』
演者 東京大学 医科学研究所 バイオバンクジャパン 松田 浩一
座長 大阪大学免疫学・精神・神経疾患ブレインバンク 村山 繁雄

報 告『高齢者ブレインバンク年次報告』
東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク 齊藤 祐子

演題2『遺伝子治療が開く高齢者医療の未来』
演者 東京大学大学院 医学系研究科神経内科 松川 敬志
座長 慶應義塾大学再生医療リサーチセンター 森本 悟

総合討論『ゲノムでの老化克服は可能か？』
座長 東京都健康長寿医療センター 齊藤 祐子

閉会の辞 東京都健康長寿医療センターセンター長 秋下 雅弘

主催：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
共催：BioBank Japan バイオバンク・ジャパン

ブレインバンク・バイオリソース部門、大阪大学 (2024)

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（脳神経内科）	望月秀樹
	別宮豪一
大学院生（脳神経内科）	前田健一郎
兼務（連合小児）	橘 雅哉
	毛利育子
	片山泰一
	吉村　武

高齢者ブレインバンクプロジェクト(2023)、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）

部長	齊藤祐子
常勤特任研究員（事務局長）	村山繁雄
研究員	松原知康
	内野彰子
大学院生（東京大学）	荒川　晶
	原　愛徒
リサーチマネジャー	森島真帆
コーディネーター	小幡真希
技術員	古賀　裕
	川田菜月

PETセンター（臨床画像）

責任者	石井賢二

脳神経内科

部長	岩田　淳
専門部長	仁科裕史
医長	東原真奈
	井原涼子
医員	波多野敬子
	栗原正典
非常勤研究医	森本　悟（慶応大学岡野研）

リハビリテーション科

専門部長	加藤貴行

精神科

部長	古田　光

病理診断科

部長	新井冨生

放射線科

特任部長	徳丸阿耶