

# 臨床に役立つ 神経変性疾患・認知症の病理

村山 繁雄

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

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク常勤特任研究員(クロスアポイント)

# COI (村山繁雄)

本発表内容に関して営利企業の干渉は受けていません。

また発表内容は、発達障害・精神・神経疾患ブレインバンクホームページに掲載予定です。

**資格:** 日本・米国医師免許、剖検資格、神経学会・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

**学会活動**

米国神経病理学会誌(JNEN) Senior Editorial Board

国際パーキンソン病学会  $\alpha$ シヌクレイン基礎研究パネリスト(責任者:高橋良輔)

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)

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
	東京逋信病院	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/(村山繁雄)				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

# 本日のテーマ

- ブレインバンク
- アルツハイマー病
- レビー小体病

# 本日のテーマ

- ブレインバンク
- アルツハイマー病
- レビー小体病

# 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

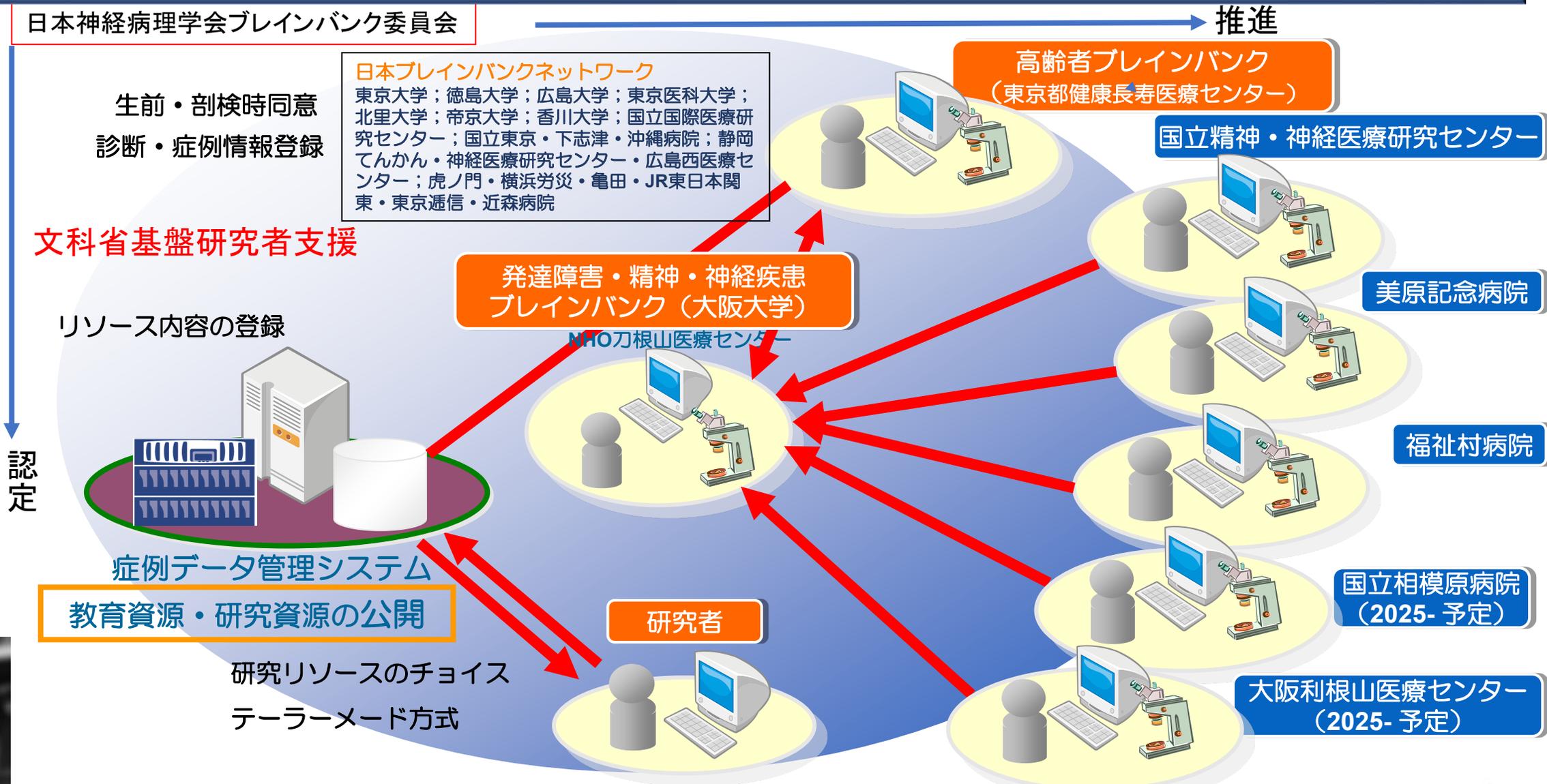
→臨床縦断研究と結合(アルツハイマー病・パーキンソン病パス)

## 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

# 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

生前・剖検時同意  
診断・症例情報登録

**日本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・沖縄病院；静岡  
てんかん・神経医療研究センター・広島西医療セ  
ンター；虎ノ門・横浜労災・亀田・JR東日本関  
東・東京通信・近森病院

**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

文科省基盤研究者支援

**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

美原記念病院

リソース内容の登録



症例データ管理システム

教育資源・研究資源の公開

福祉村病院

認定

研究者

国立相模原病院  
(2025- 予定)

研究リソースのチョイス  
テーラーメイド方式

大阪利根山医療センター  
(2025- 予定)



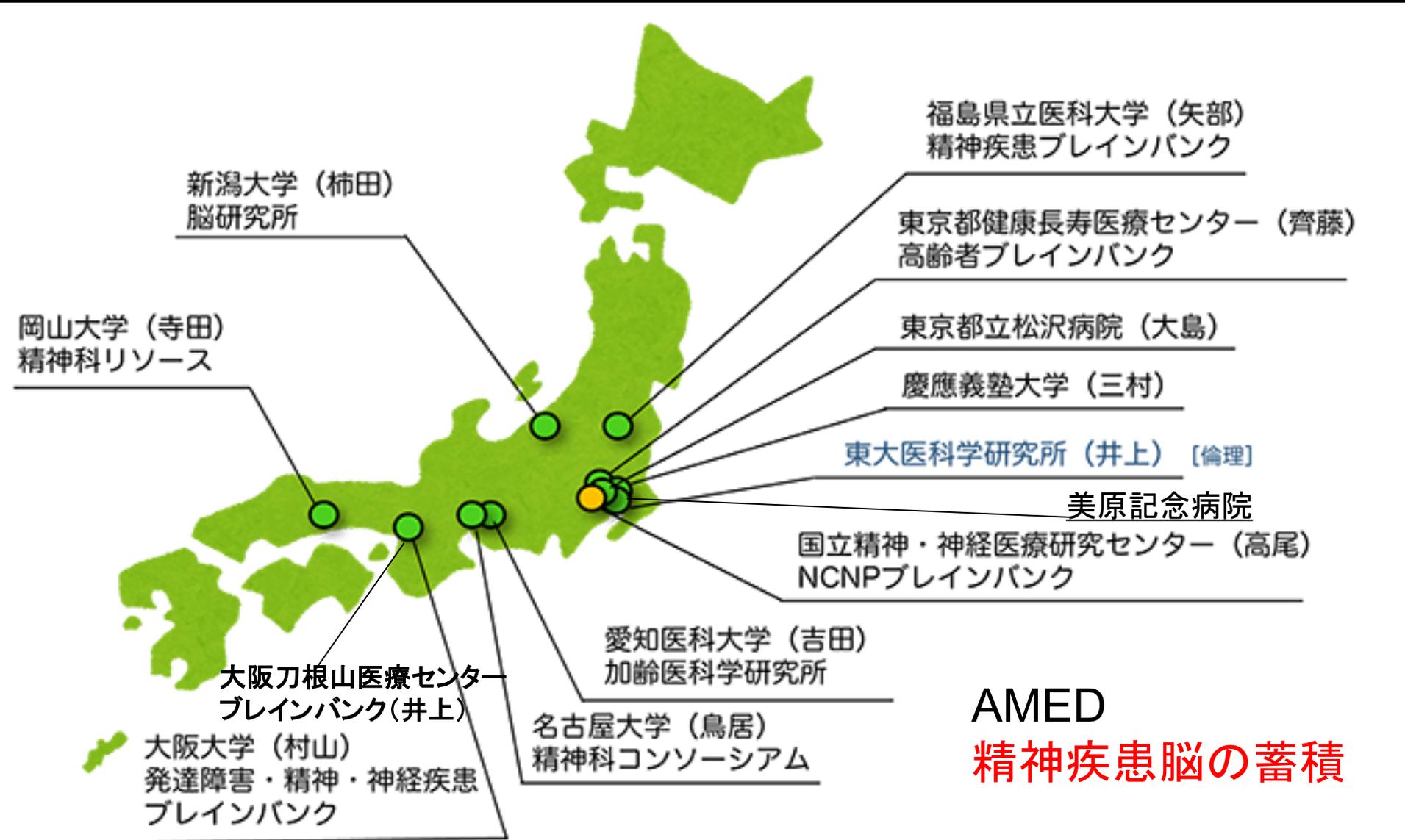
井原康夫東大名誉教授  
高齢者ブレインバンク  
生前献脳同意登録者 2023年6月本登録

文科省革新領域 コHORT・生体試料支援プラットフォーム 2022- 2027  
(文部科学省科学研究費受給者支援)



# 日本ブレインバンクネット

Japan Brain Bank Net



# 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所ブレインバンク・バイオリソース部門

大阪大学  
神経内科・脳卒中科  
精神科・病理学

国立病院機構  
大阪刀根山医療  
センター・  
宇多野病院  
神戸市民医セ

大阪大学法医学教室  
大阪府監察医事務所

大阪母子  
医療  
センター

自閉症ゲノム・  
不死化細胞

大阪大学司法解剖  
死後脳レジストリ  
自殺、小児、突然死

生前献脳同意

前頭・側頭型認知症  
パーキンソン病  
筋萎縮性側索硬化症  
多発性硬化症  
多系統萎縮症

筋ジストロフィー  
レビー小体型認知症  
アルツハイマー病  
進行性核上性麻痺  
皮質基底核変性症

日本版  
Suicide Bank、Sudden Death Bank  
Autism Brain Net

CDC次世代いのちを  
守る研究会

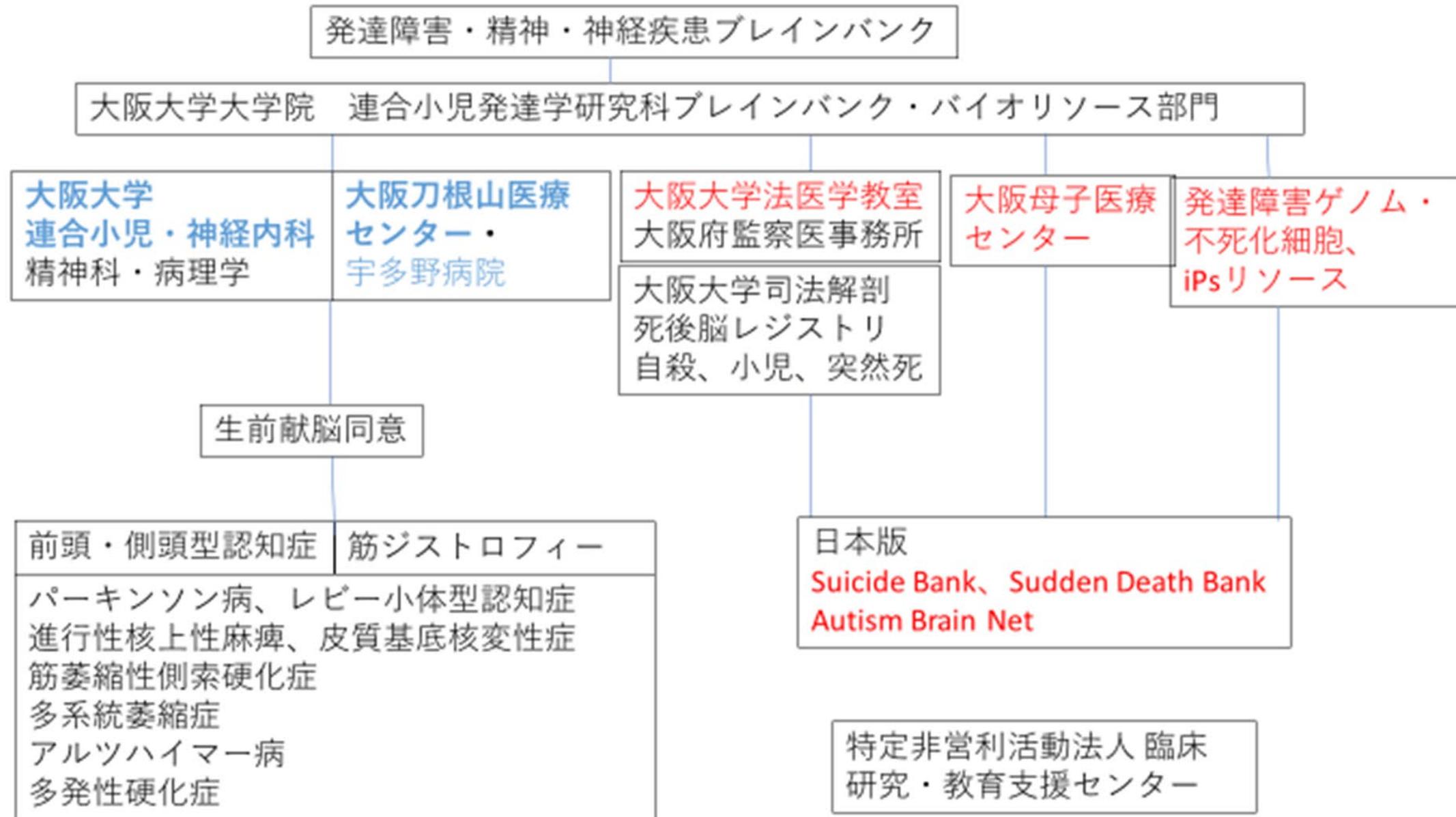
パーキンソン病患者協会

<https://brainbank-kansai.jp/>

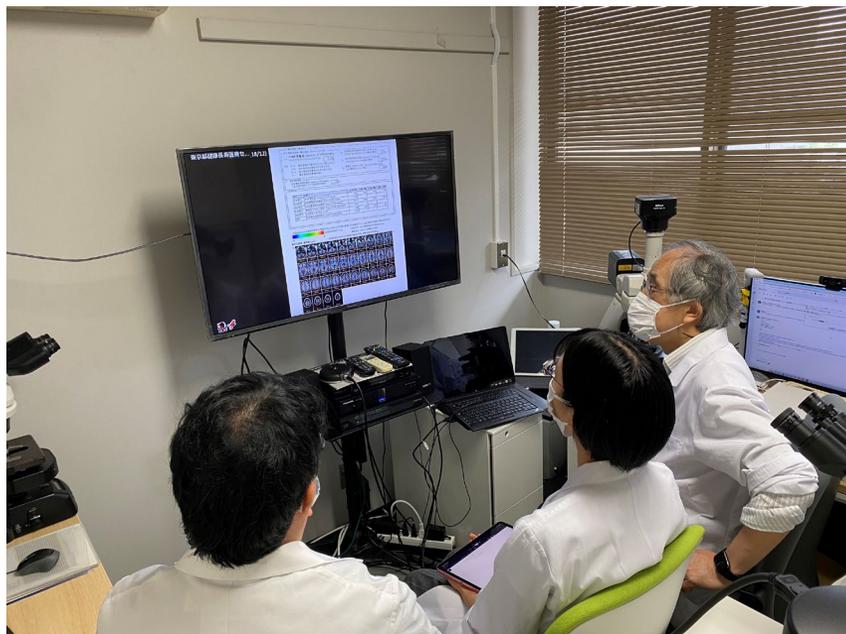
高齢者ブレインバンク



# 日本ブレインバンクネットワーク関西拠点



# ネットワークスライドカンファランス(毎週木曜日午前)



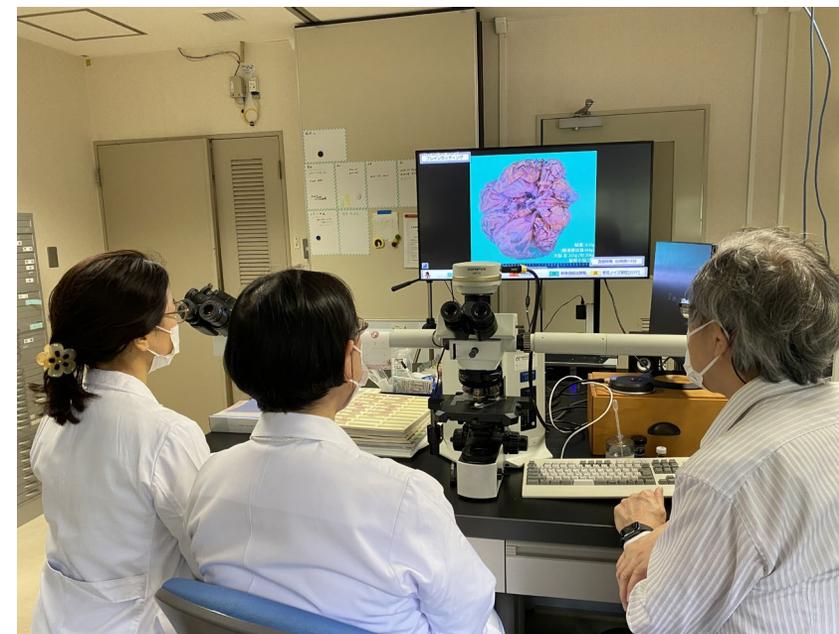
阪大



健康  
長寿



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



刀根山

# Global Neuro CPC

- 日本神経科学ブレインバンクネットワーク事業  
(文部科学省学術変革領域コホート・生体支援プラットフォーム  
ブレインリソースの構築・運用支援)
- 毎月第一月曜日 17:00-18:00  
(1月は阪大から、FTLD- FUS or TAF15)
- ブレインバンクリソース構築施設、リソース使用神経科学研究者向け
- 国立療養所 静岡てんかん神経医療センター・大阪刀根山医療センター、広島西医療センター
- 東京大学、順天堂大学、東京医科歯科大学、鳥取大学、徳島大学
- 国立長寿医療研究センター

# 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。
- 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。

# プリオン病サーベイランス委員会

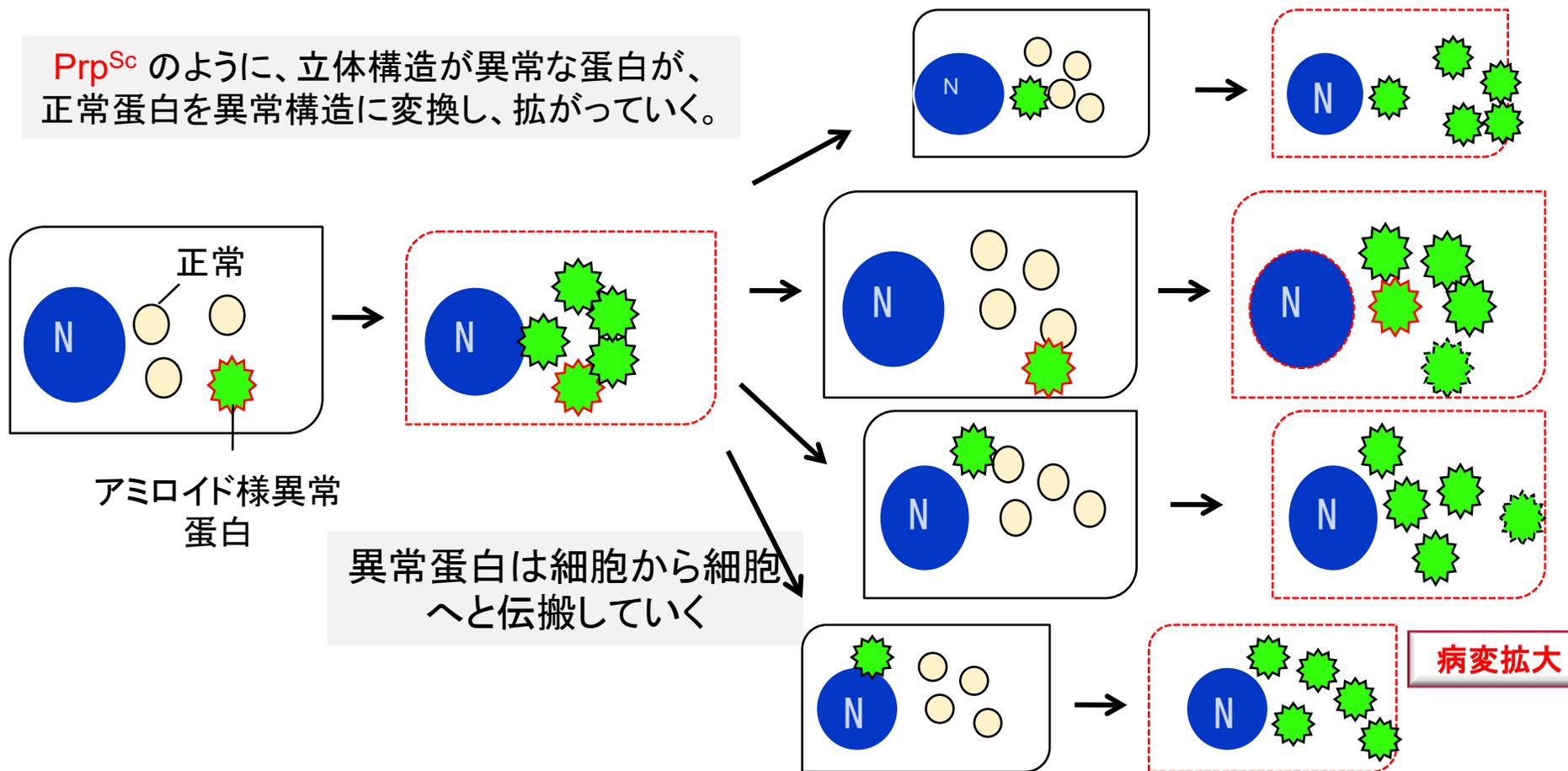
- 委員長： 水澤英洋
- Probable: 臨床、画像、脳波、プリオン遺伝子変異  
髄液バイオマーカー: タウ、14-3-3、  
RT-QUIC
- Definite: 凍結死後脳Western blot  
通常組織標本、抗プリオン抗体免疫組織  
凍結脳RT-QUIC/ PMCT、マウスへの伝播実験

# 日本神経病理学会プリオン病剖検推進委員会

- 委員長： 高尾昌樹

# 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

# 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 1<sup>st</sup> Consensus Guideline)

DLB 3<sup>rd</sup> (DLB 3<sup>rd</sup> 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

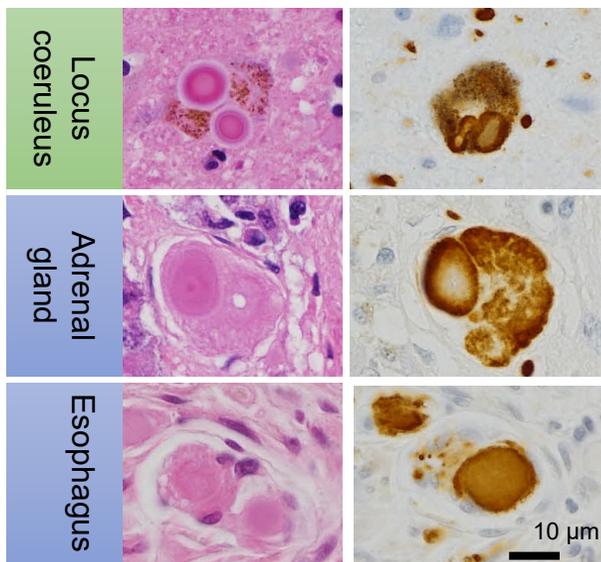
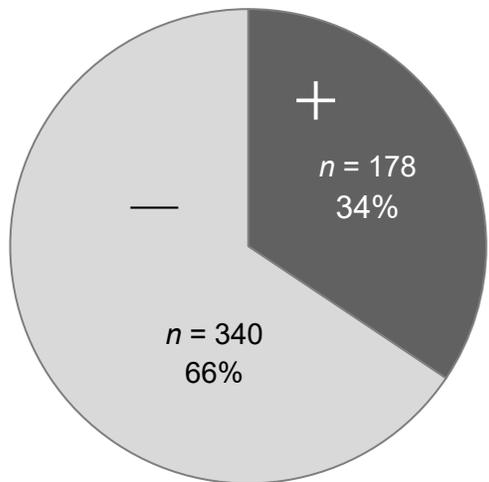
TDP (TDP-43 proteinopathy, temporal, medulla and spinal) 0-3

ApoE (apoE genotyping)

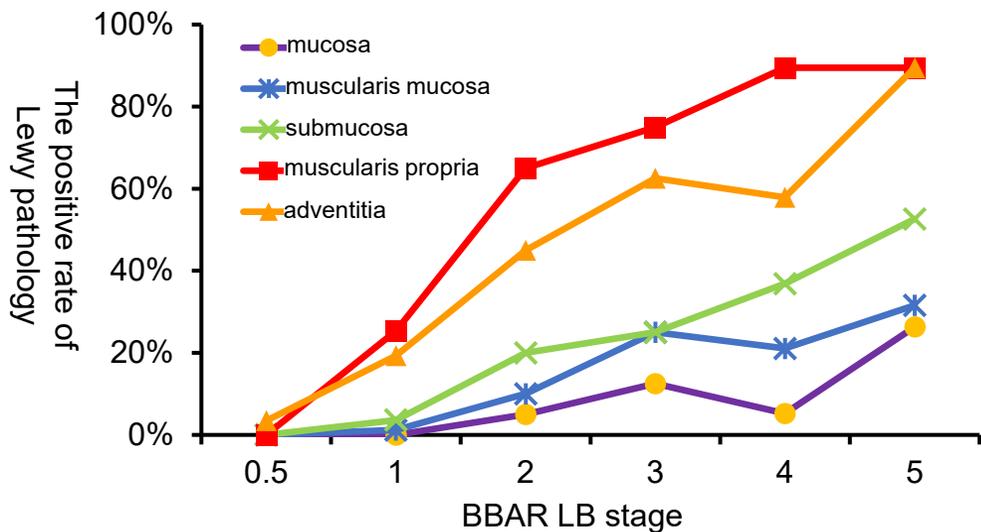
RIN (RNA integrity number)

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





αシヌクレインは中枢神経系以外でも沈着



末梢と中枢のレビー病理は相関する

Tanei Z. et al., Acta Neuropathologica 2021

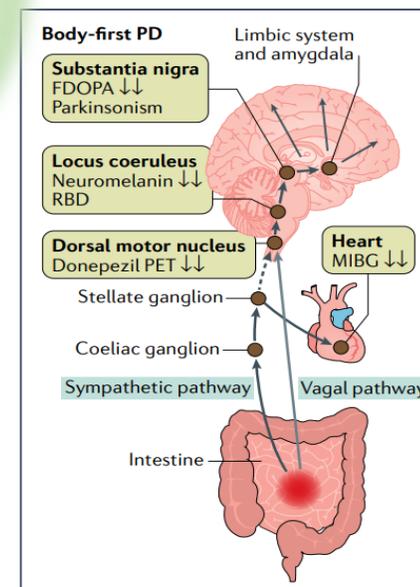
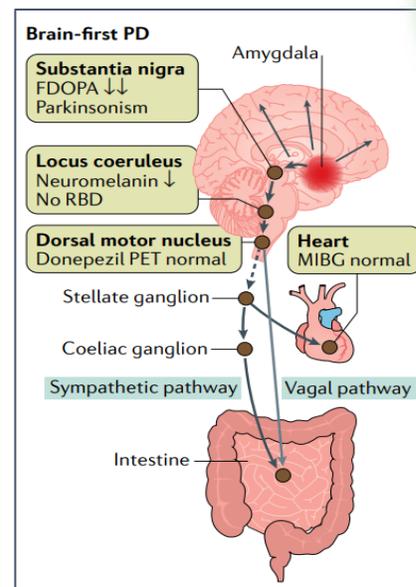
レビー病理は伝播により進展する？

Dementia with Lewy Bodies

Parkinson's disease

Autonomic nervous disorder

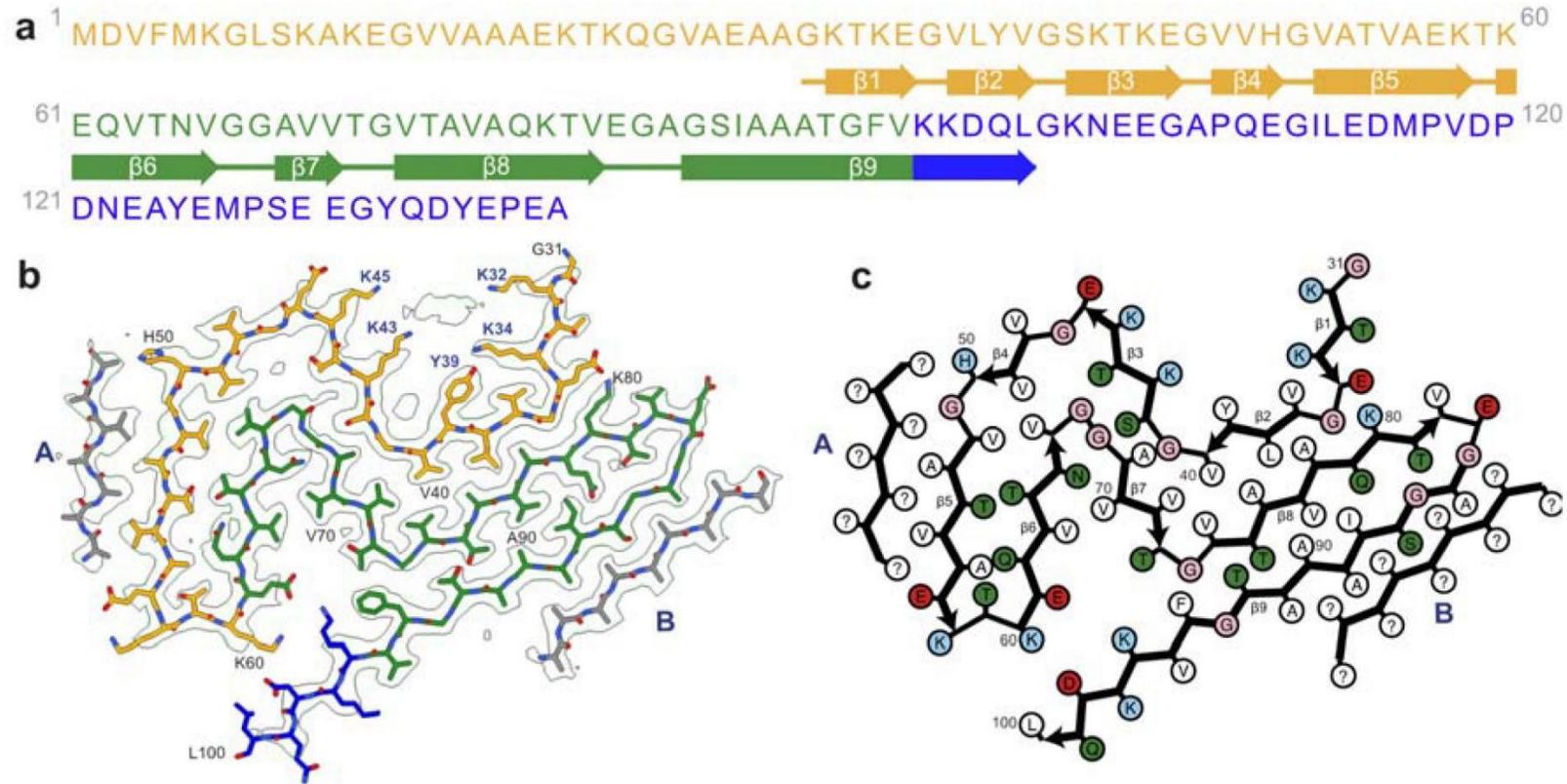
Denmark との共同研究



2つの経路がある？

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

# 分子神経病理学 (Molecular Neuropathology)



Cambridge大学との共同研究

Lewy fold

Nature 2023

**Figure 2. Cryo-EM structure of  $\alpha$ -synuclein filaments from Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies (Lewy fold).** (a). Amino acid sequence of human  $\alpha$ -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  $\beta$ -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  $\alpha$ -synuclein. Negatively charged residues are in red, positively charged residues in blue, polar residues in green, apolar residues in white, sulfur-containing

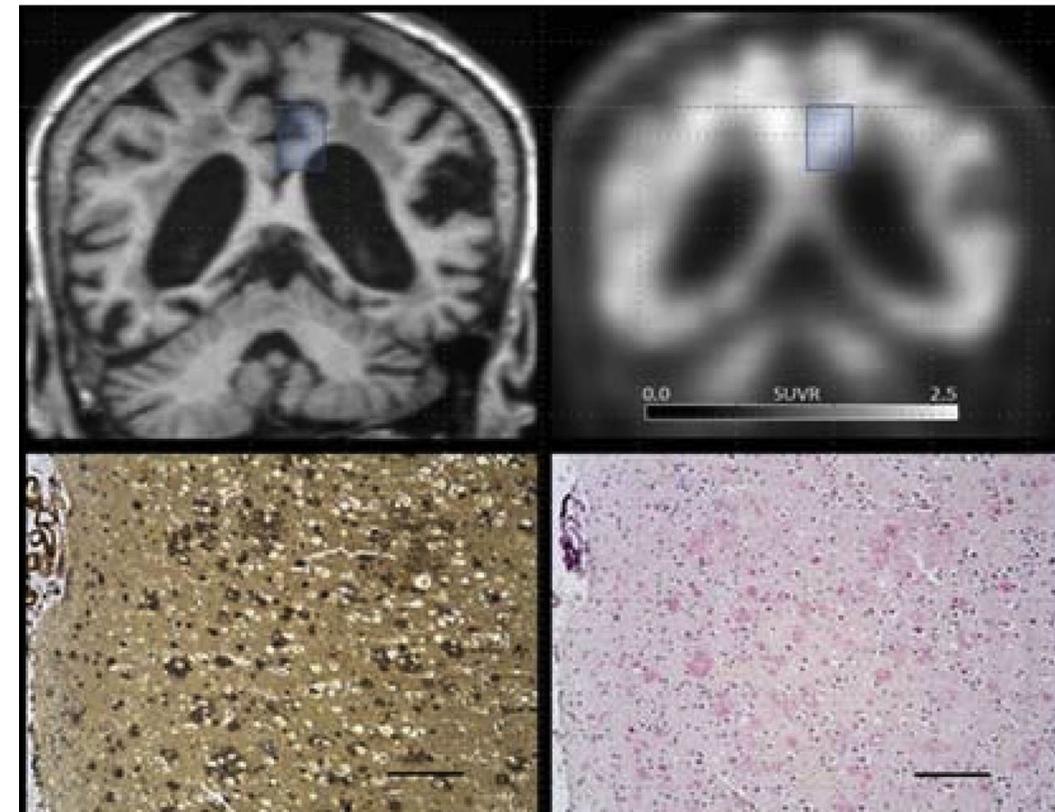
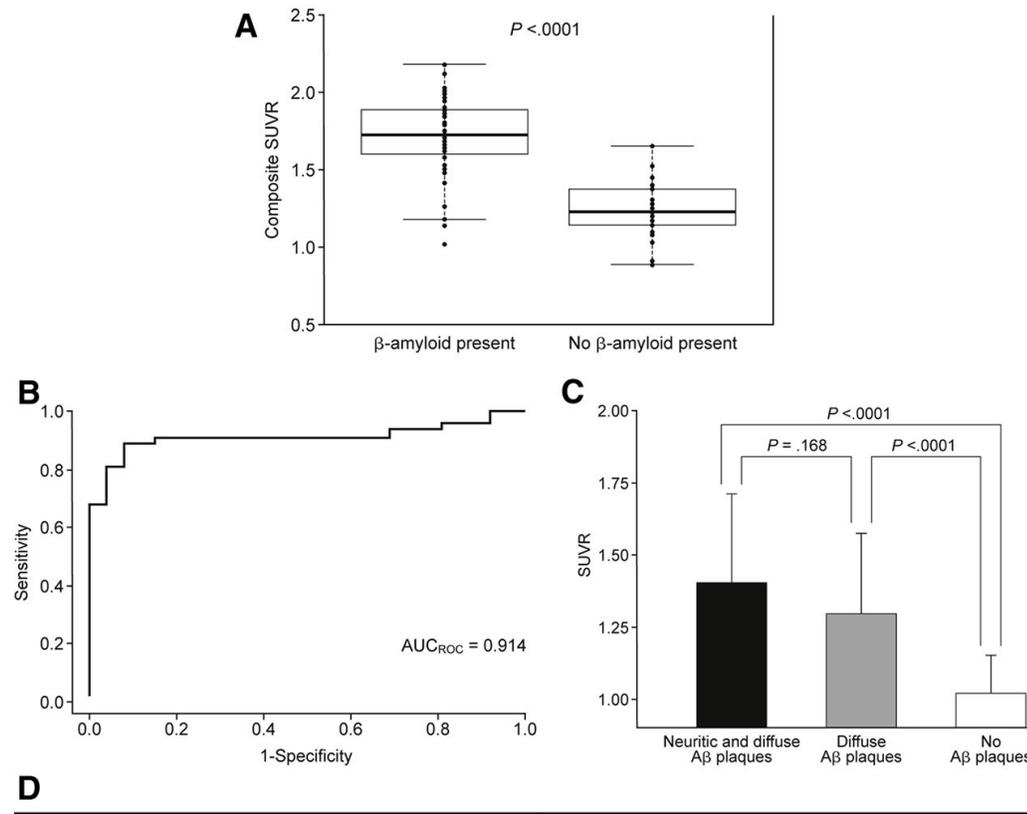
# 生前献脳同意登録者との共同プロジェクト

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

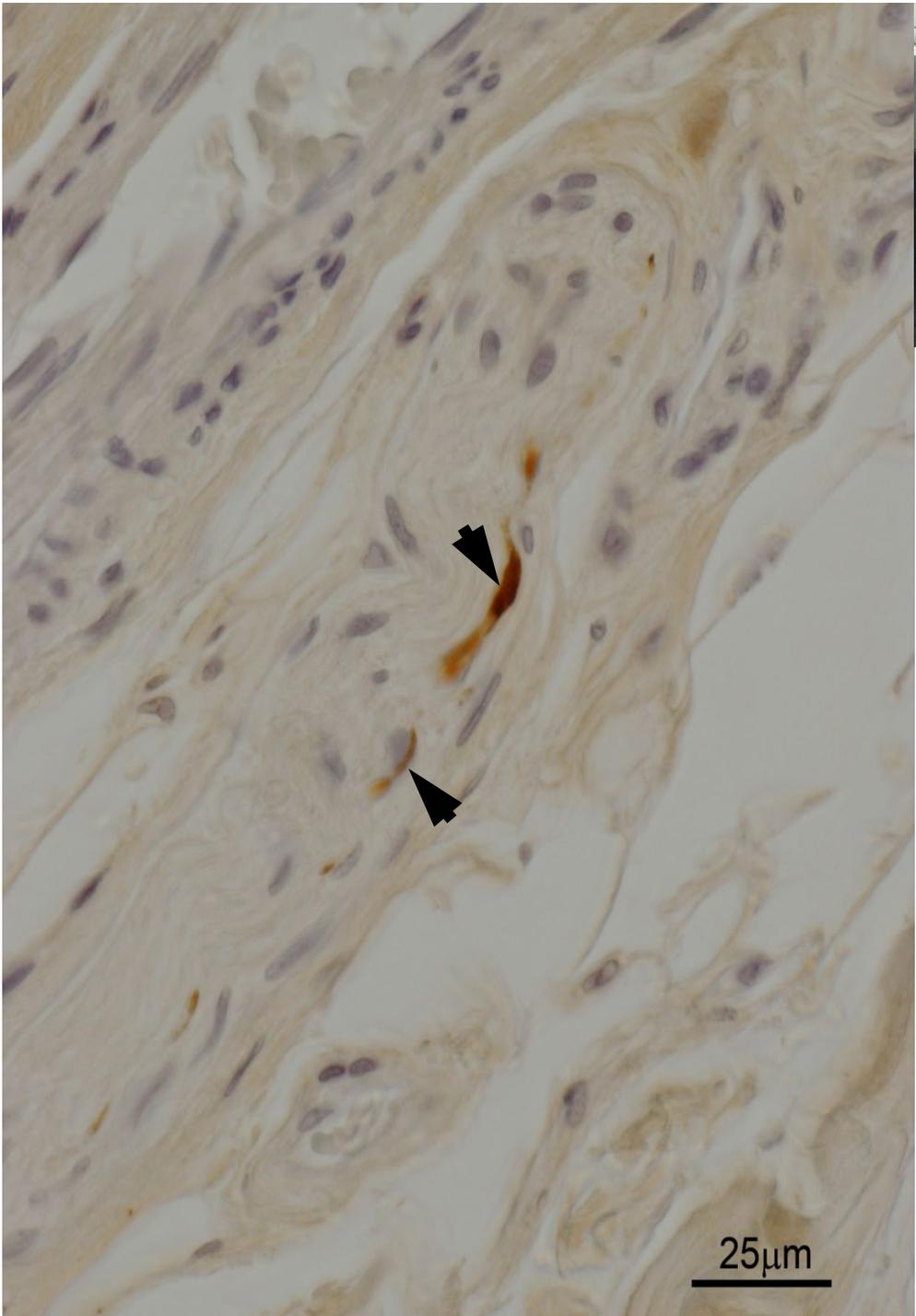
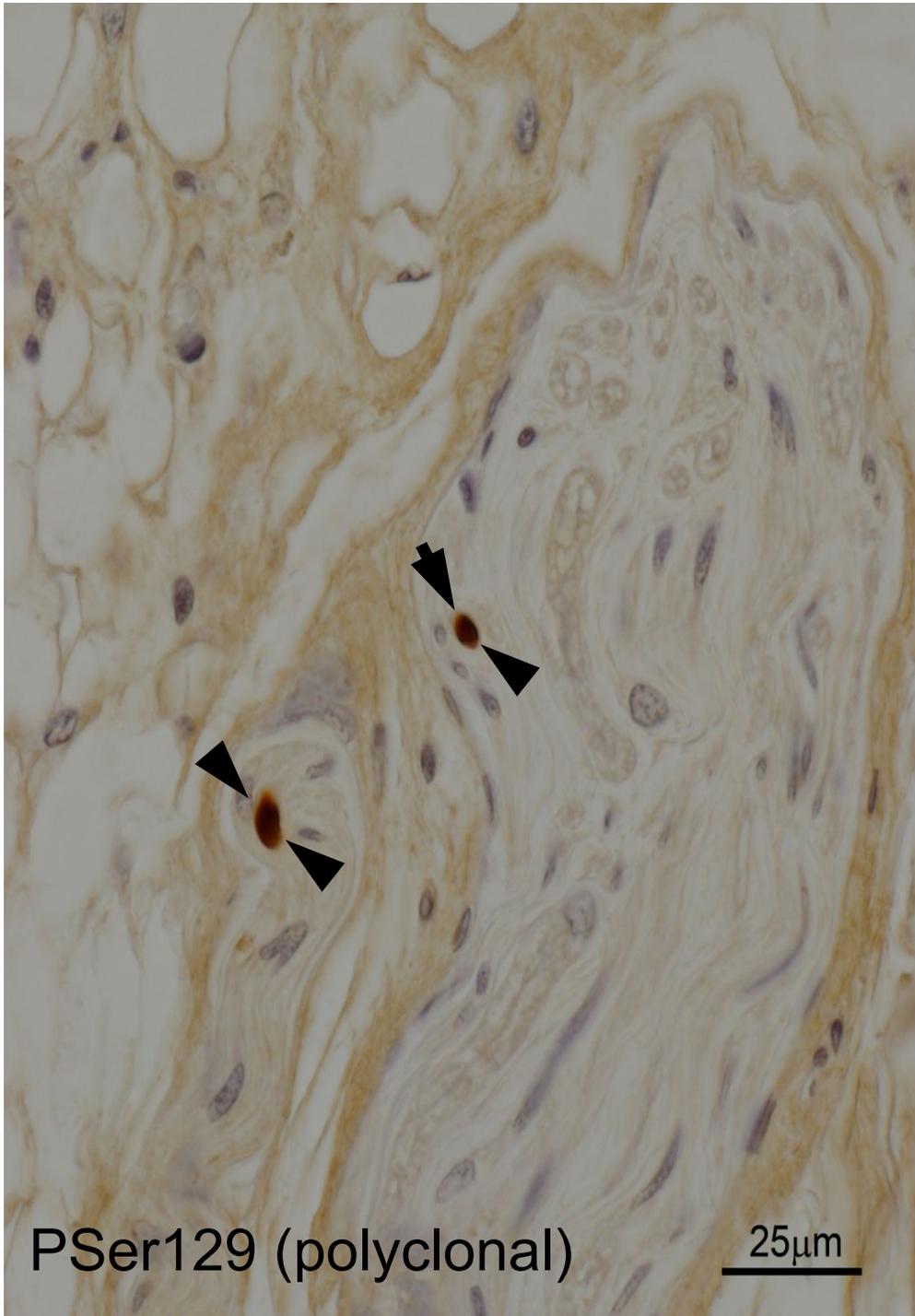
Beyer社との共同研究治験  
JBBNNRで対応  
Brain Donorをリクルート  
24名が撮像後に本登録

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

[Alzheimer's & Dementia 11 \(2015\) 964-974](#)



# Skin

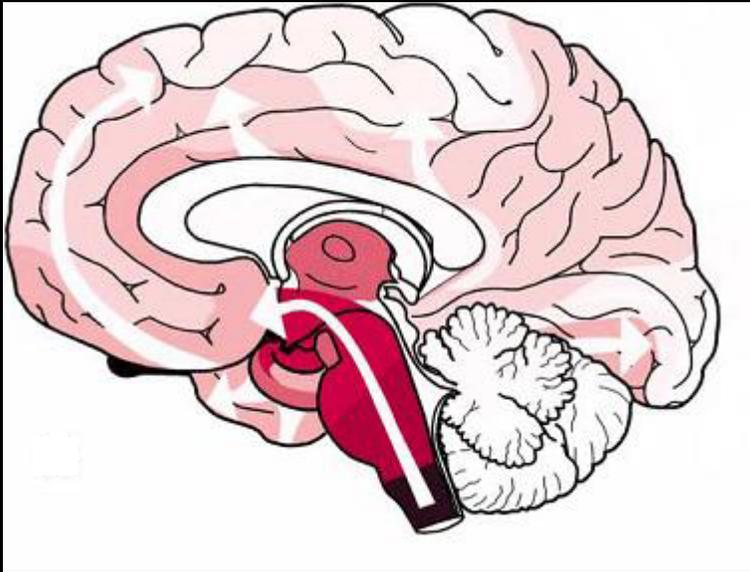


Ikemura, M.  
JNEN 2008  
東大病理講師  
皮膚に  
パーキンソン  
病理所見  
することを  
世界で初めて  
記載

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  
(パテント取る  
知恵なかった)

# Braak's Rostral Extension Paradigm of Lewy body pathology



Neocortex

Limbic

(rostral extension)  
DMNX

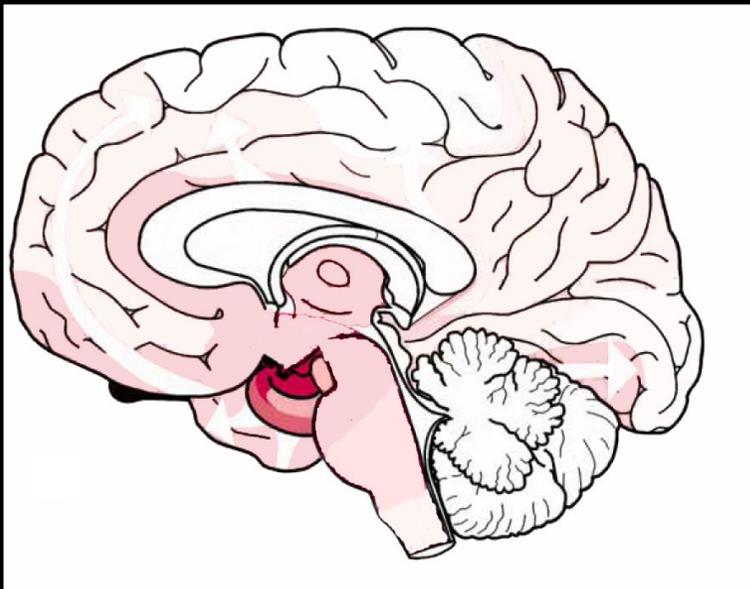
Body First

Brain Stem (B)

Transitional (T)

Neocortical (N)

# Olfactory- Amygdala Extension of Lewy body pathology



Brain First

Sengoku et al 2008

Olfactory Bulb

Periphery → AON →

Amygdala (Limbic) (A)

Neocortical

DMNX

Sengoku R  
JNEN  
2008



## 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  $\alpha$ -synucleinopathy in Human Aging Olfactory Bulb

San Diego, California  
7 April 2008

Ronald L. Hamilton  
Awards Committee Chair

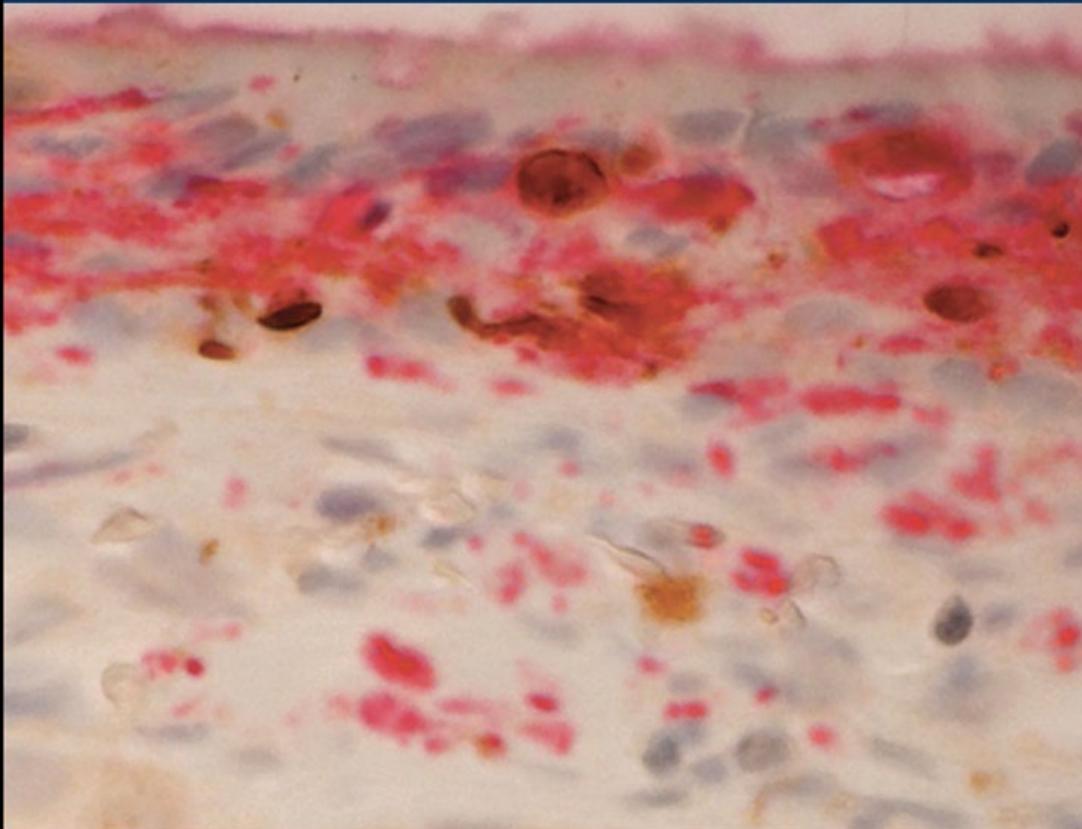
Jeffrey A. Golden  
President

George Perry  
Secretary-Treasurer



# Movement Disorders

Volume 31 | Issue 1 | January 2016



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

Yuko Saito, MD, PhD,<sup>1\*</sup> Ayako Shioya, MD, PhD,<sup>1,2</sup>  
Terunori Sano, MD,<sup>1</sup> Hiroyuki Sumikura, MD, PhD,<sup>3,4</sup>  
Miho Murata, MD, PhD<sup>5</sup> and Shigeo Murayama, MD, PhD<sup>3,4</sup>



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。

# 高齢者脳におけるゲノム発現背景研究

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

- ・バイオバンクジャパン、BBAR重複登録例を用い、血液と脳ゲノムのマルチオームシングルセル解析・ショートリード・ロングリードRNA-seqを駆使し、**脳3次元空間オミクス動態**をカタログ化。

→神経病理・生理機能が異なる複数部位での**脳組織横断アトラス**(11箇所×15名)  
(前頭極、側頭極、後頭極、海馬、扁桃核、小脳半球外側、嗅球、視床、線条体、淡蒼球、脊髄)

→特定部位を対象に多症例を扱う**集団横断アトラス**(3箇所×80名、前頭・側頭・頭頂葉)

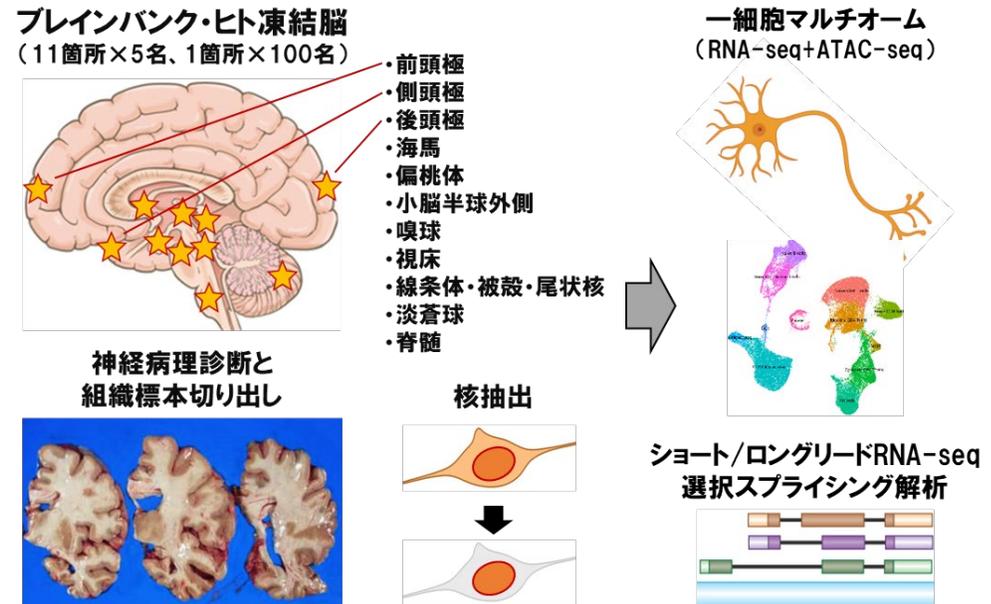
- ・神経病理医による診断、組織標本切り出しで、高品質を担保。

- ・**Direct RNA long seq法**で、脳組織特異的遺伝子産物・ncRNA・EVEを定量化。

- ・15名は、コントロール、RIN高値例を選別し、基礎データを構築。

- ・80名で疾患との関連を含める。

AMED高齢者ブレインバンク診断高評価



マイルストーン:ヒト凍結脳からの脳オミクス情報構築パイプライン確定(R5)

脳組織横断ブレインアトラス構築と脳組織特異的プロファイル同定(R6)

集団横断ブレインアトラス構築と個体特異的プロファイル同定(R7)

# 本日のテーマ

- ブレインバンク
- アルツハイマー病
- レビー小体病

# アルツハイマー病の神経病理

- 老人斑 ( $A\beta$ ) + 神経原線維変化 (3+4リピートタウオパチー)の進行性蓄積。
- 認知機能障害の域値設定により病理診断基準が影響を受ける。
- 合併病理が予後に影響を与える。

変性型蛋白蓄積

$\alpha$ シヌクレイン

TDP 43

嗜銀顆粒

血管障害

**Table 3. Clinical and Neuropathologic Diagnoses at Expiration**



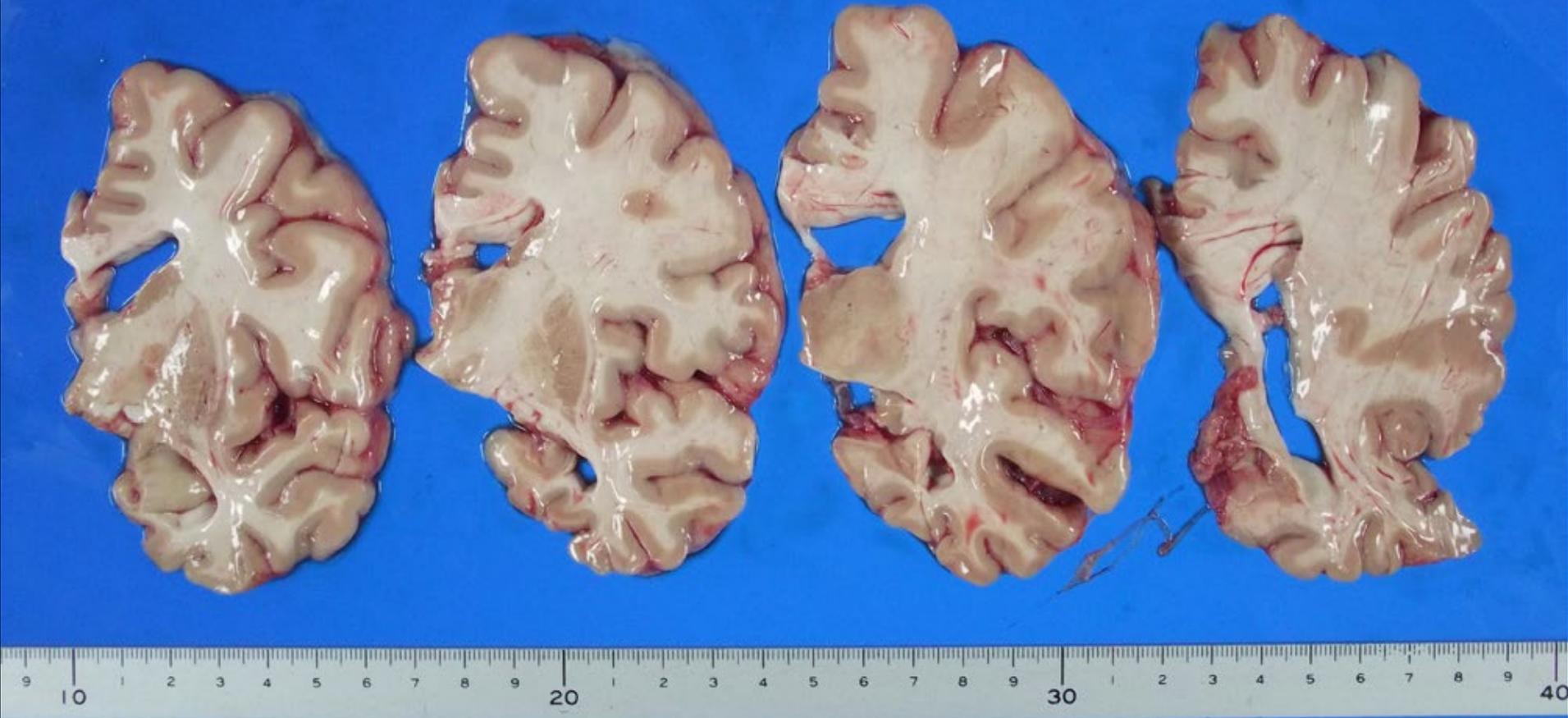
Clinical diagnosis	Neuropathologic diagnosis [N (%)]						TOTAL (%)
	AD	AD + DLB	AD + DLB + AGD	AD + AGD	AD + HS + AGD + TDP-43	Pending	
DAT	5 (26.3)	6 (31.6)	1 (5.3)	1(5.3)	1 (5.3)	3 (15.7)	14 (89.5)
MCI	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	2 (10.5)
Normal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>TOTAL (%)</b>	<b>7 (36.8)</b>	<b>6 (31.6)</b>	<b>1 (5.3)</b>	<b>1(5.3)</b>	<b>1 (5.3)</b>	<b>3 (15.7)</b>	<b>19 (100)</b>

Note: N, number of ADNI cases. AD, Alzheimer's disease; AGD, argyrophilic grain disease; DAT, dementia of the Alzheimer type; DLB, dementia with Lewy bodies; MCI, mild cognitive impairment; TDP-43, TDP-43 proteinopathy in the medial temporal lobe.

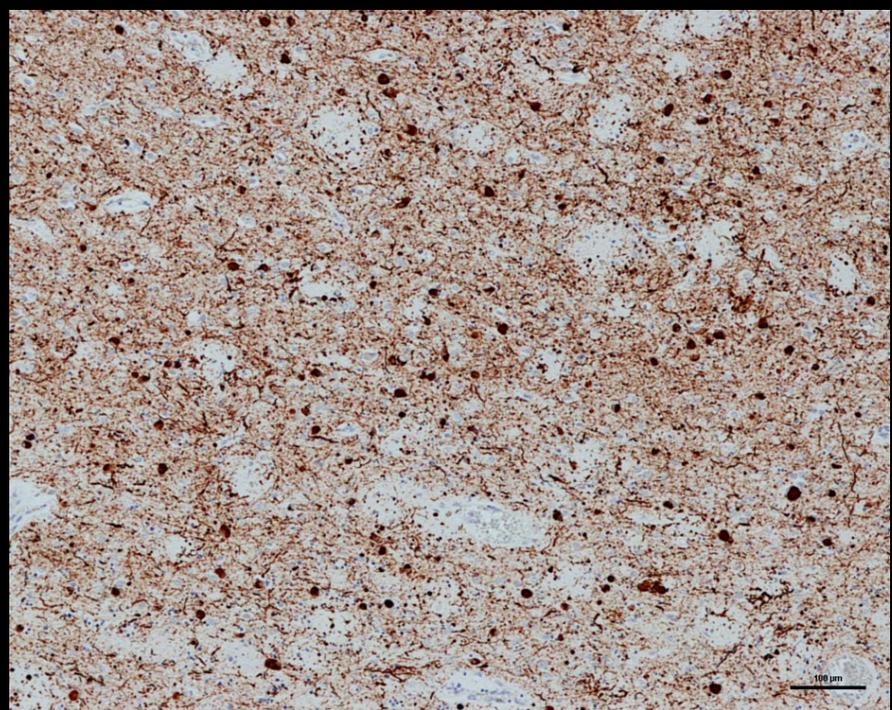
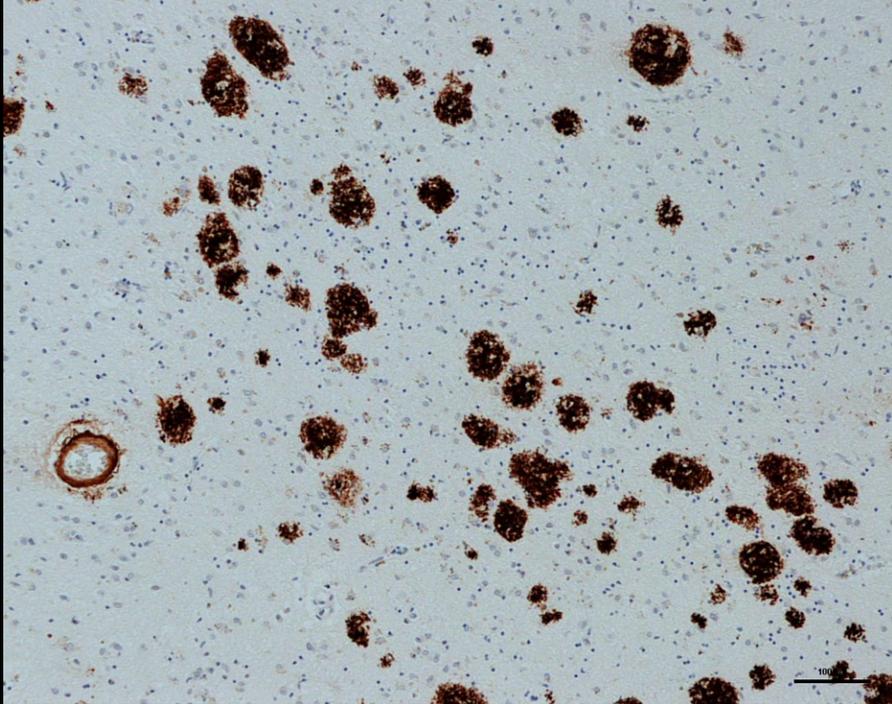
Small vessel disease (arteriolosclerosis and cerebral amyloid angiopathy) was a feature of all cases but none had infarcts.

# 東北大老年病科JADNI登録初剖検例

東北大震災後要請に応じ東北大学でリカバリー

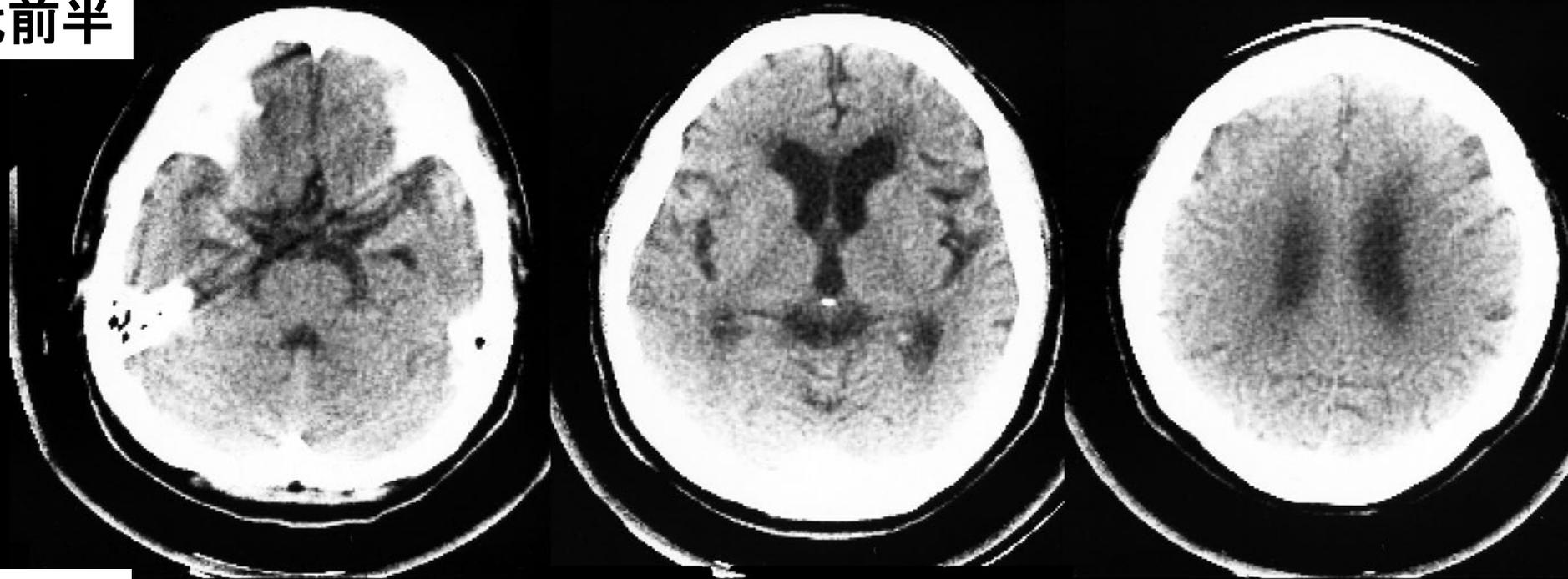


“雨にも負けず運動”＝ドネーションの篤志があればどこにでも行きます

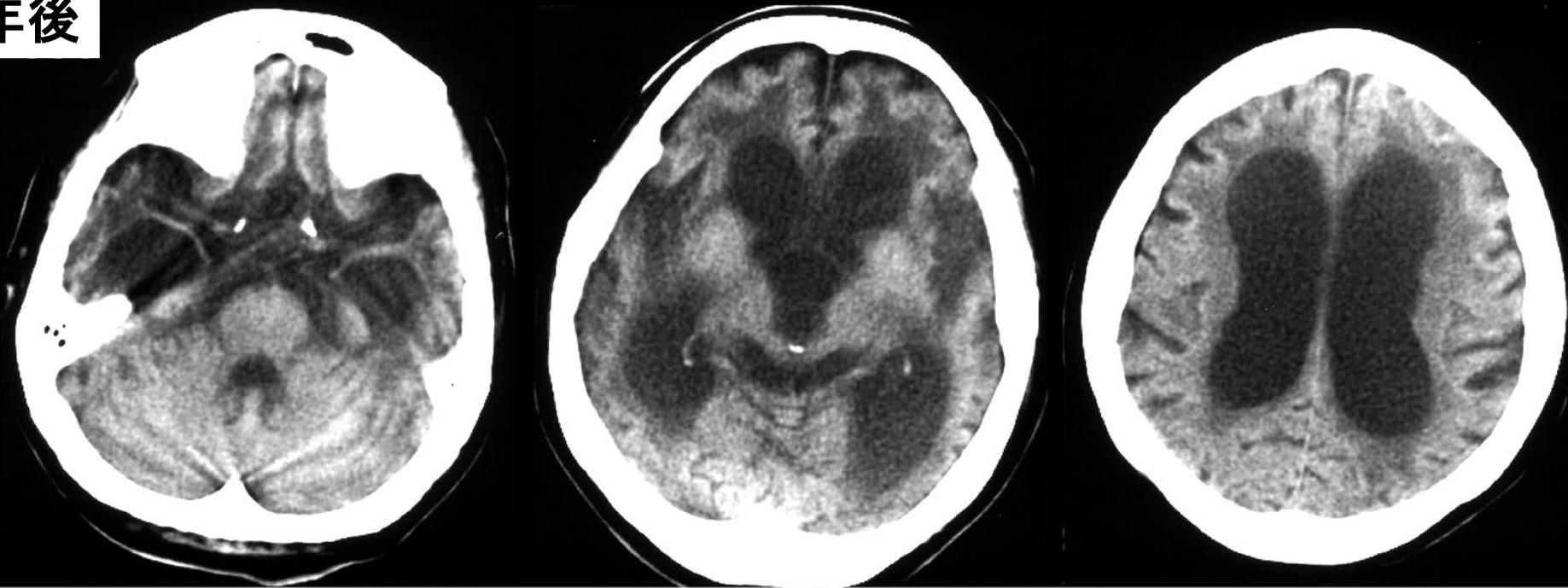


70代前半

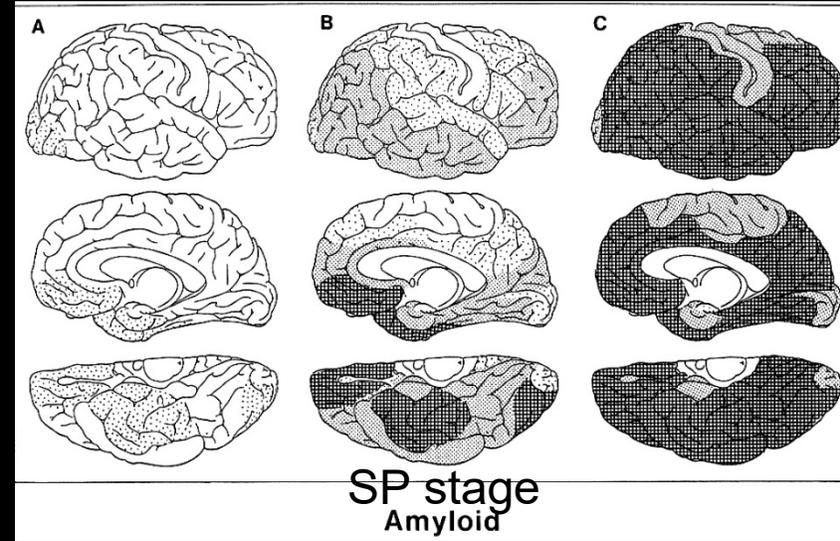
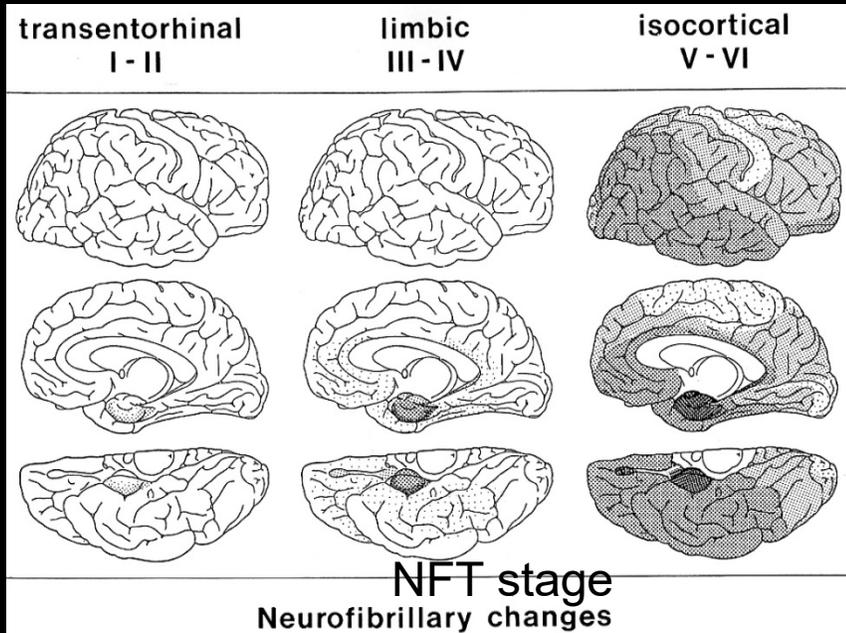
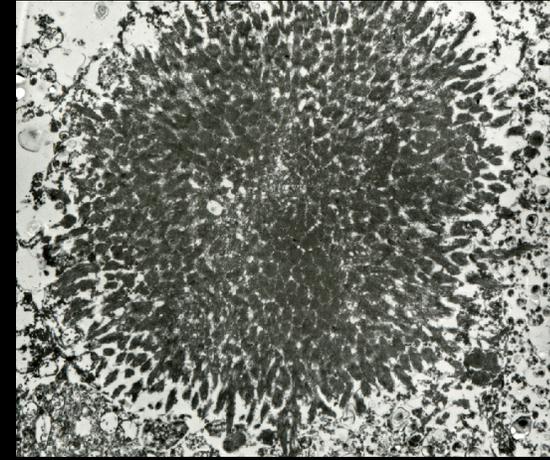
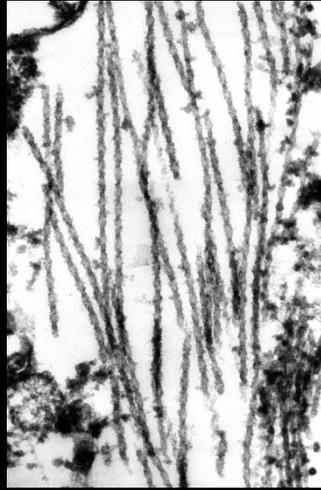
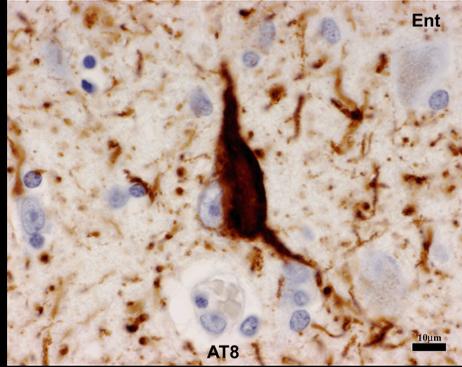
AD



13年後

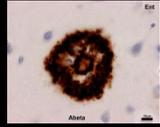
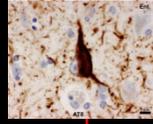


# Braak's Staging of Alzheimer Pathology



Braak  
NFT/ SP

# DNA Resource (1,890 cases)



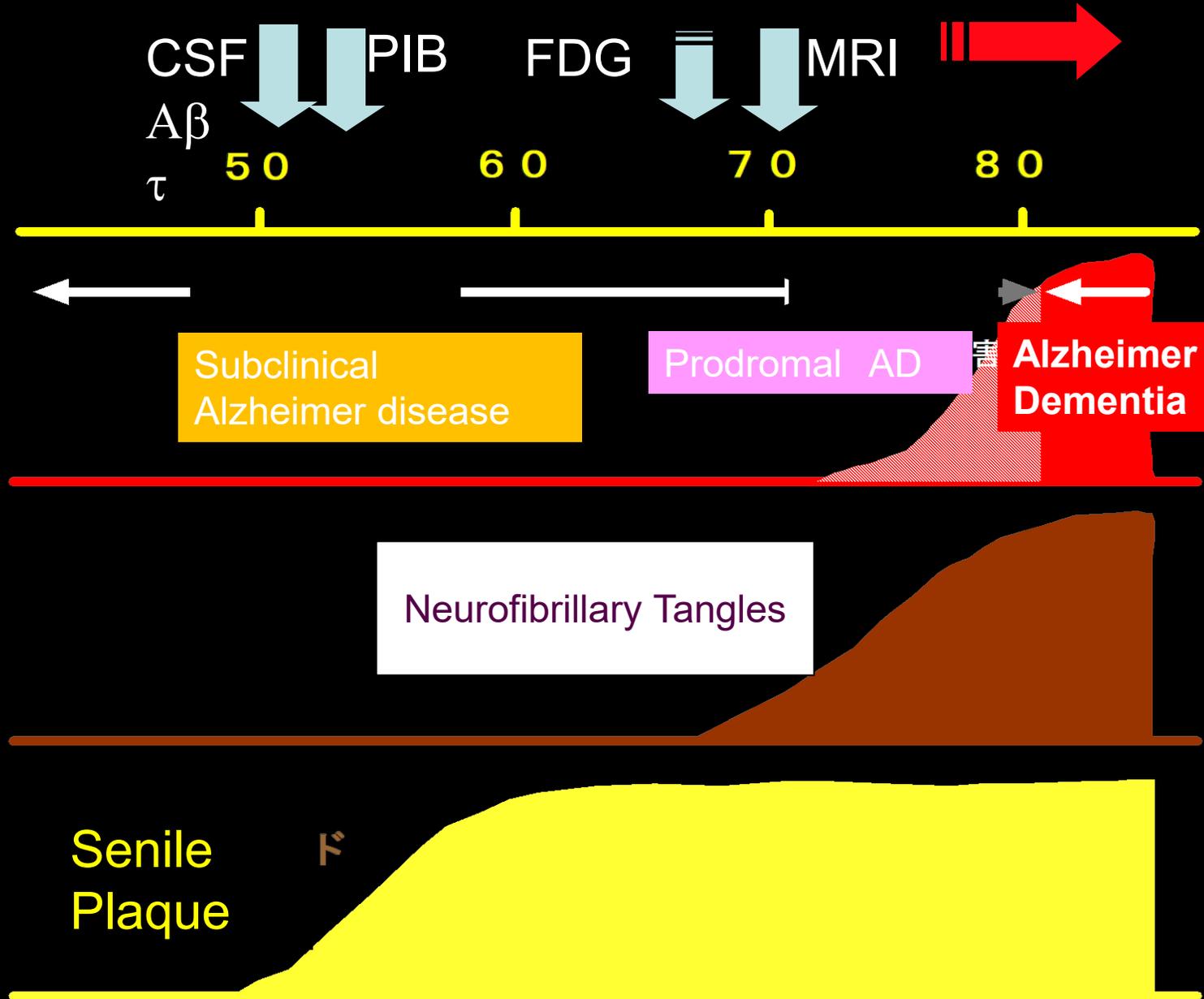
	0	I	II	III	IV	V	VI	計
0	34 66.3	314 75.8	102 81.8	46 85.6	12 85.4	1 81.0	0	509 77.5
A	16 75.5	350 78.0	149 83.6	74 86.2	23 88.6	1 99.0	0	613 80.6
B	8 76.1	169 79.9	91 82.8	70 85.6	23 91.2	2 82.0	1 94.0	364 82.4
C	3 76.0	50 79.4	51 83.0	80 84.5	80 86.6	100 86.4	40 83.9	404 84.4
計	61 70.5	883 77.7	393 82.9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

Case #  
Average Age

Alzheimer Disease: 220/ 1890 = 11.6%

# Dynamic Pathology of Alzheimer Disease

New Diagnostic Criteria (2010 Fall, NIH- IAA)



# Categorization based on Braak's Staging

		NFT STAGE							
		0	I	II	III	IV	V	VI	
S P	0	MSC (49.9%)			NFTC (8.0%)				
	A								
	B	PSC (21.9%)			ADC (20.1%)				
	C								

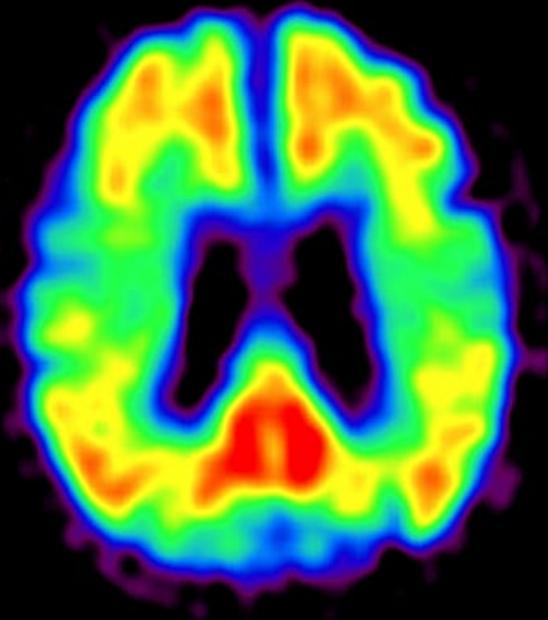
MSC : minimal senile change; NFTC : NFT dominant change

PSC : plaque- dominant change; ADC : Alzheimer disease change

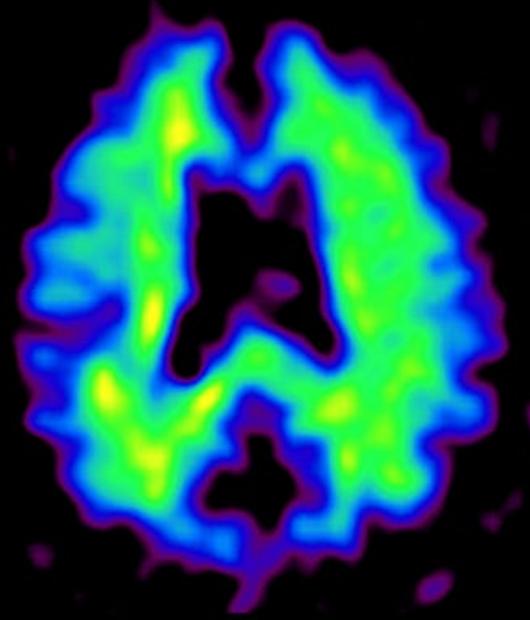
# Amyloid ( $^{11}\text{C}$ - PIB) PET

Alzheimer disease

Normal Control

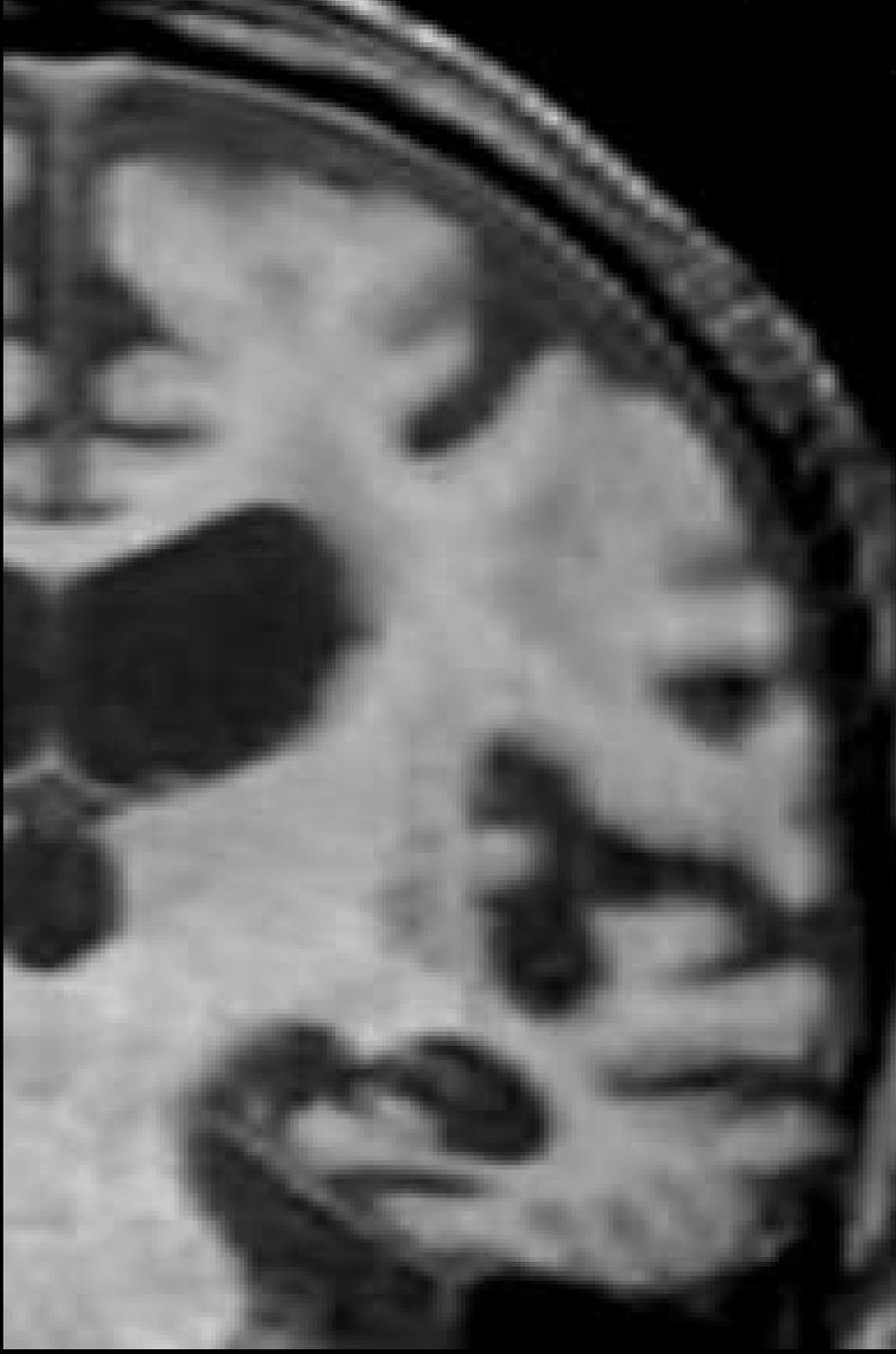


Husband

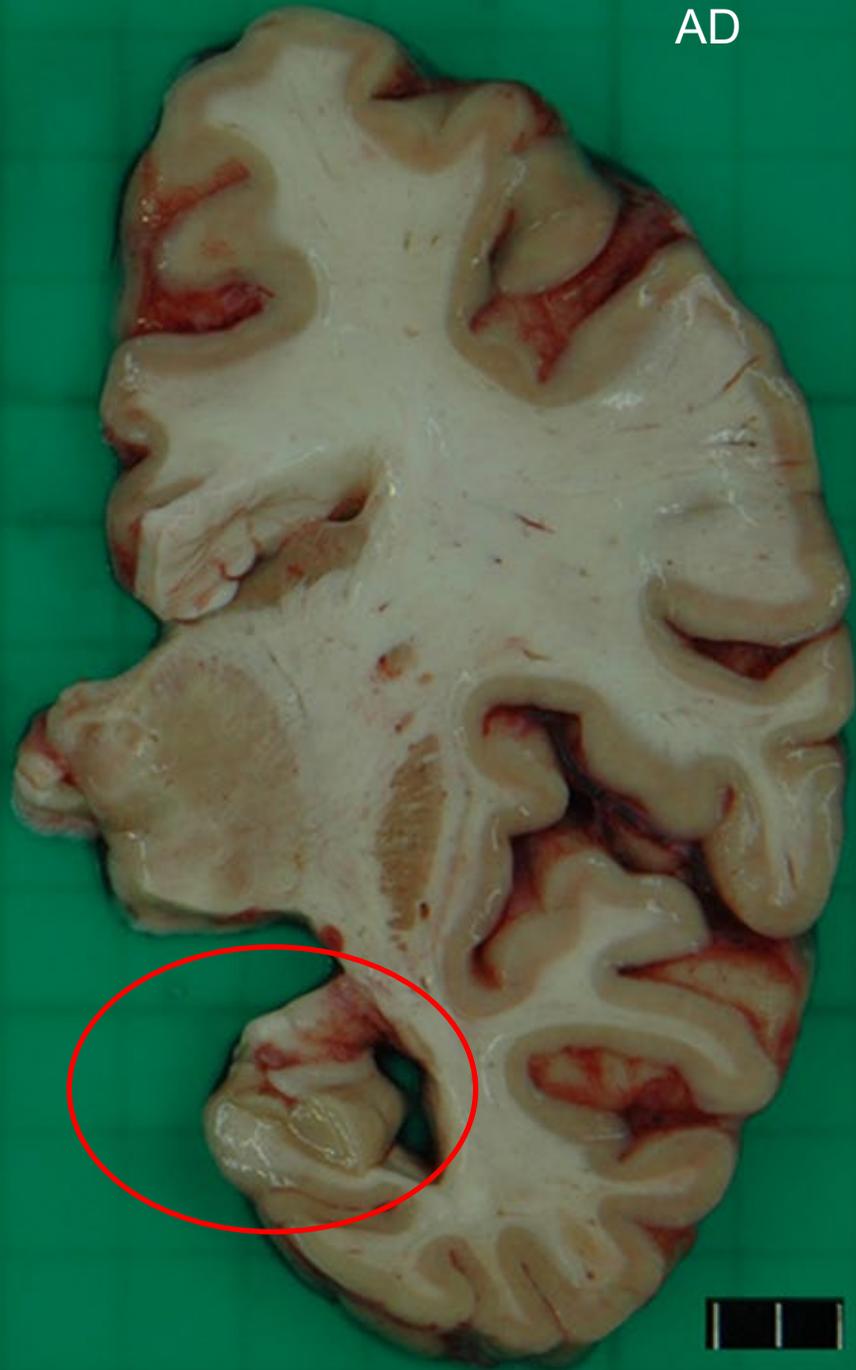


Wife

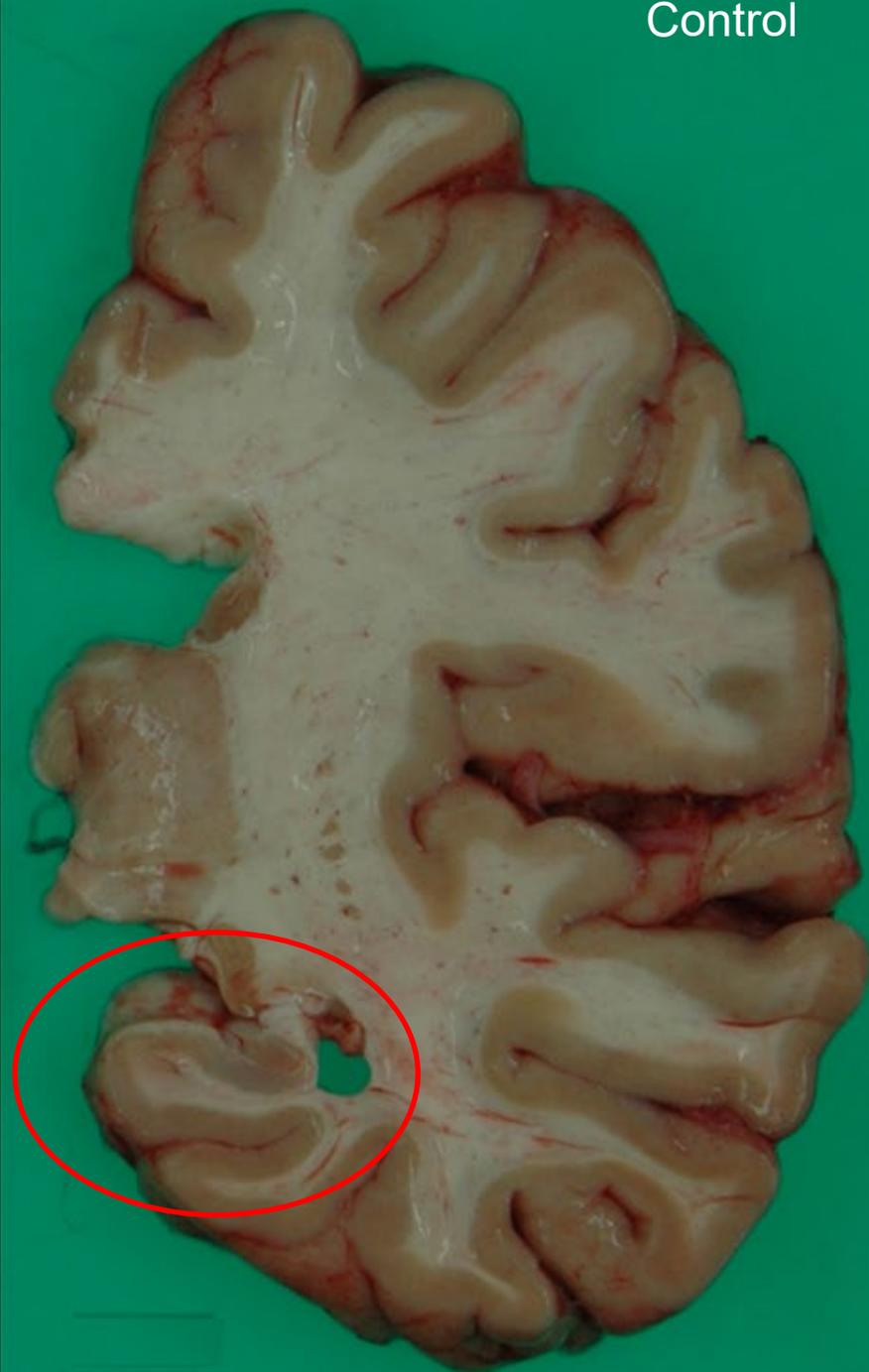


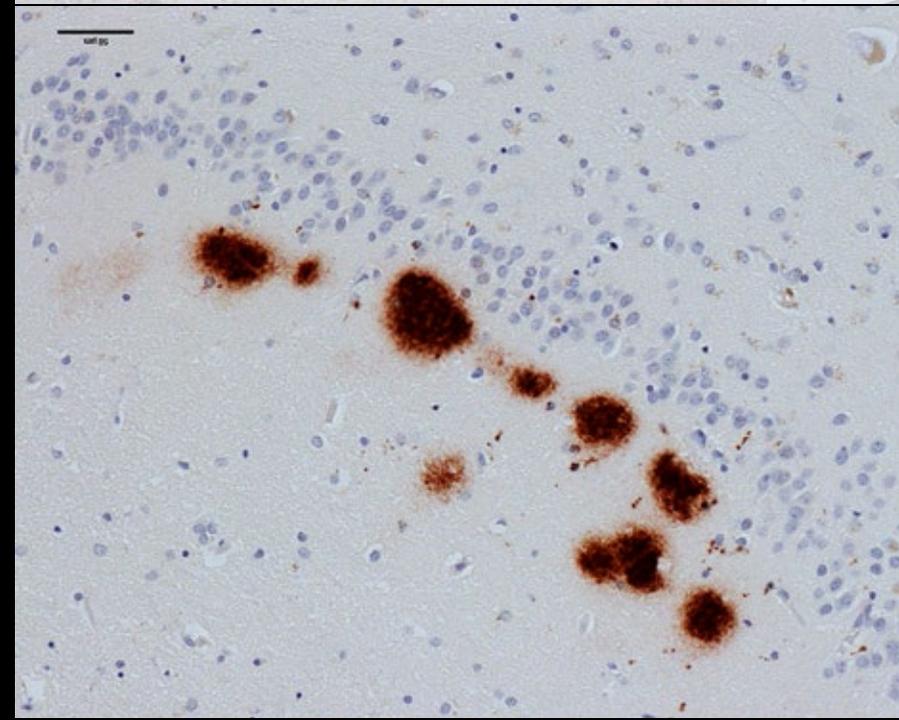
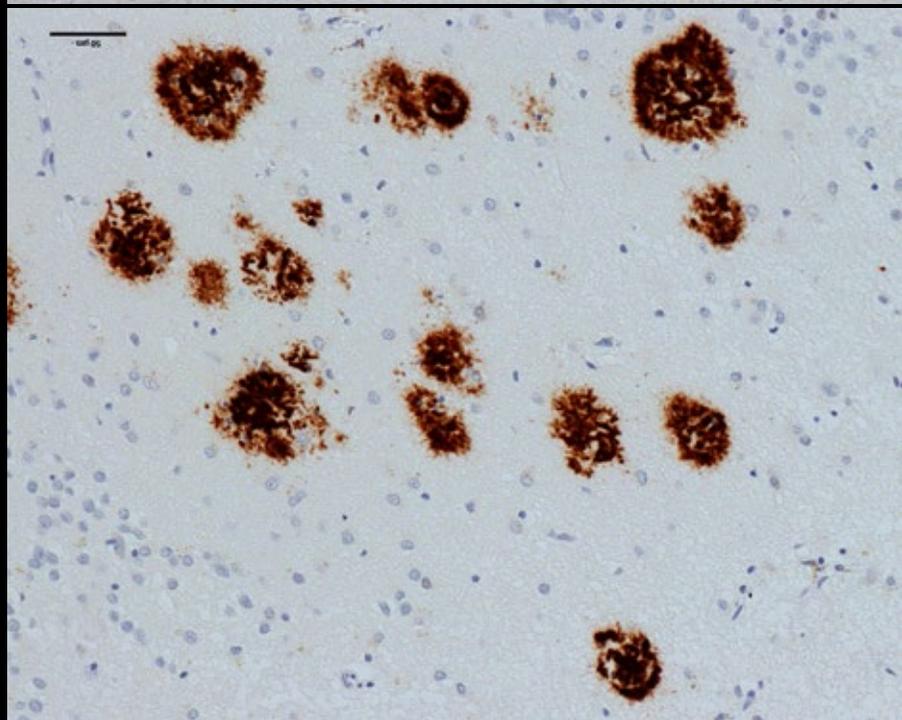
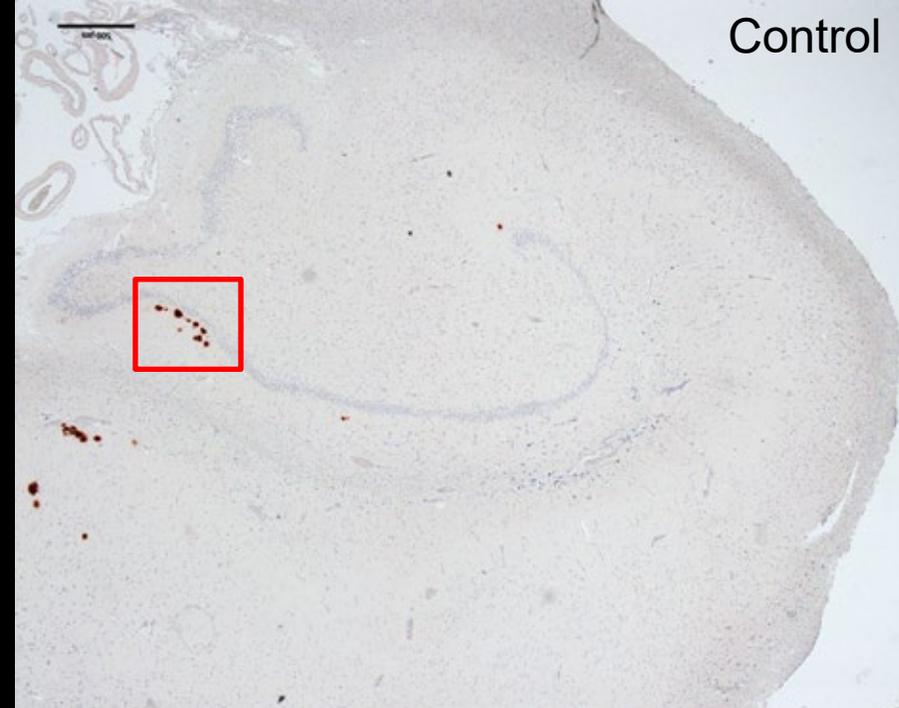


AD

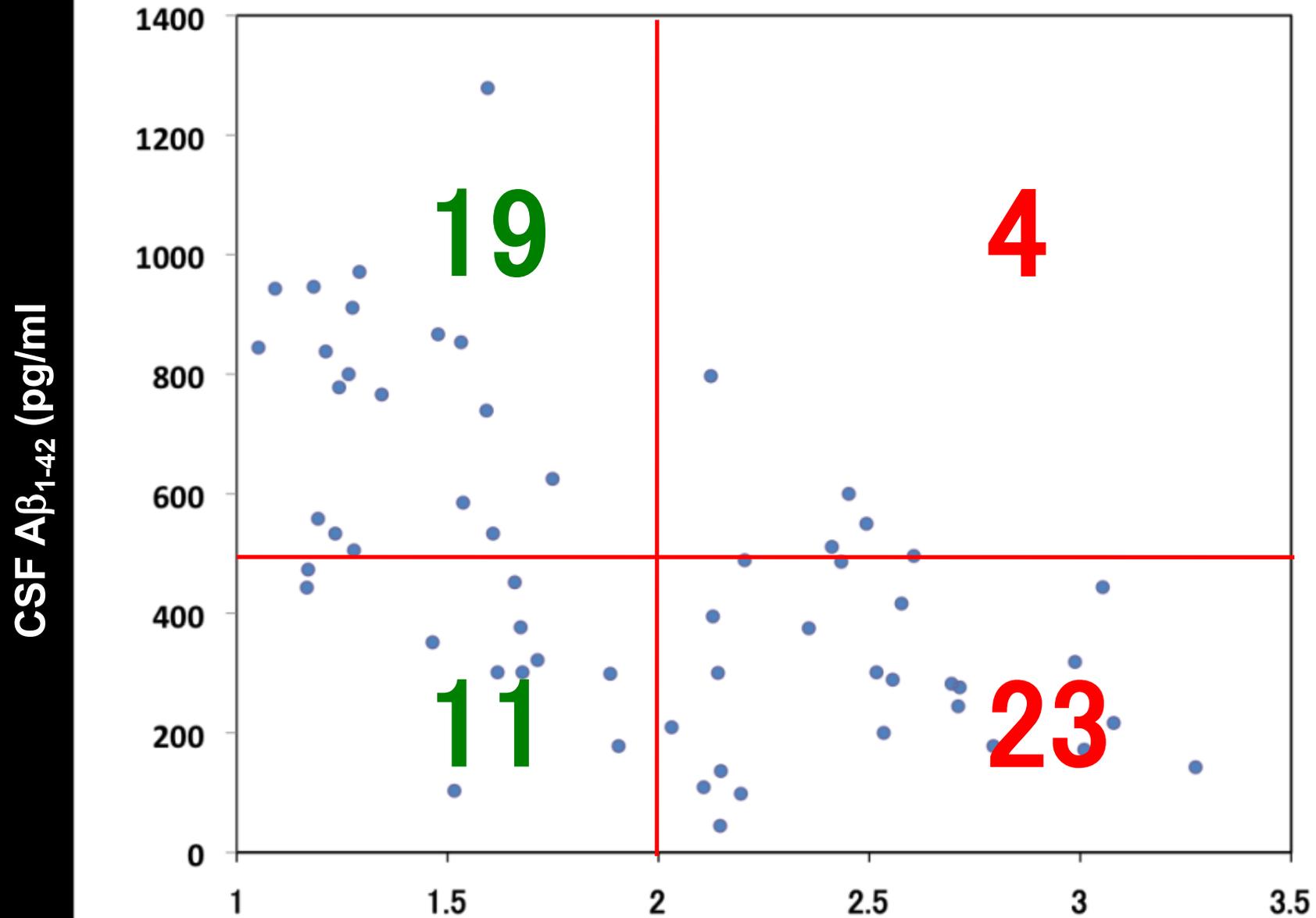


Control





Correlation between CSF A $\beta$ 1-42 and [C-11]PIB uptake



n = 57

SUVR<sub>40-60</sub>

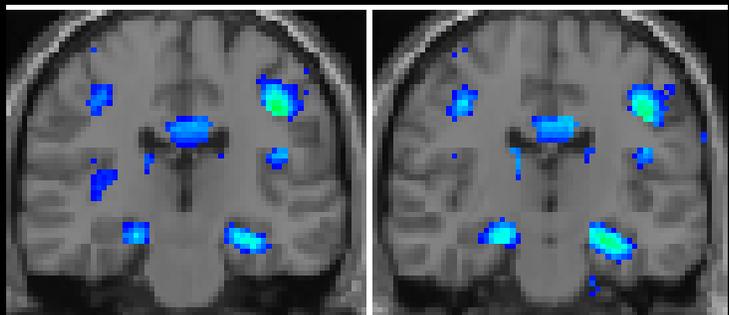
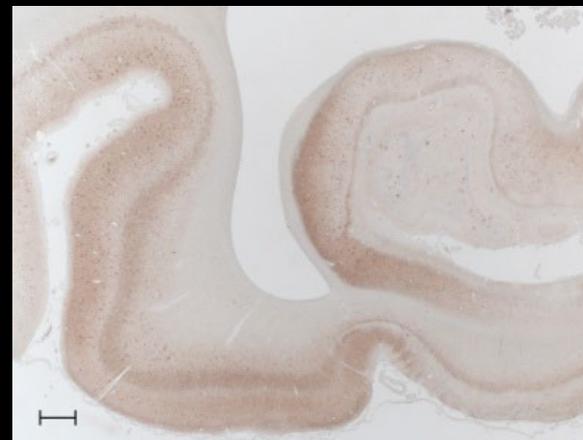
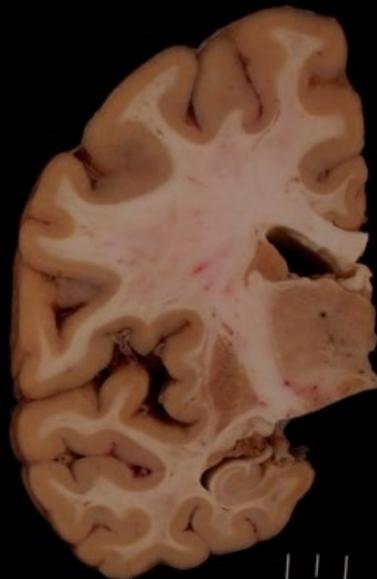
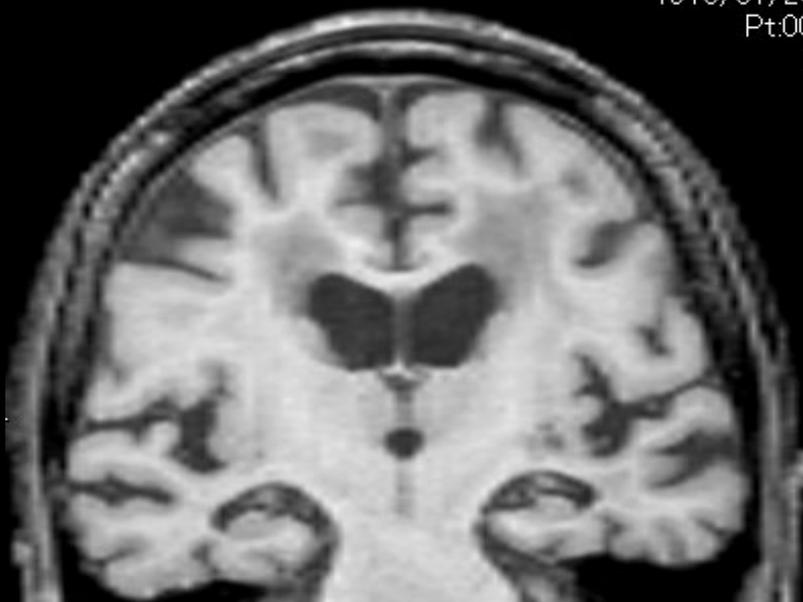
# アルツハイマー病診断支援解析ソフトの 剖検による確認

診断放射線部長 徳丸阿耶 担当

VSRAD 初剖検例

80代女性、認知症 MMSE=18/30

1818/01/20  
Pt.00



Z score 2.2 アルツハイマー病

2005.12- 2015.9

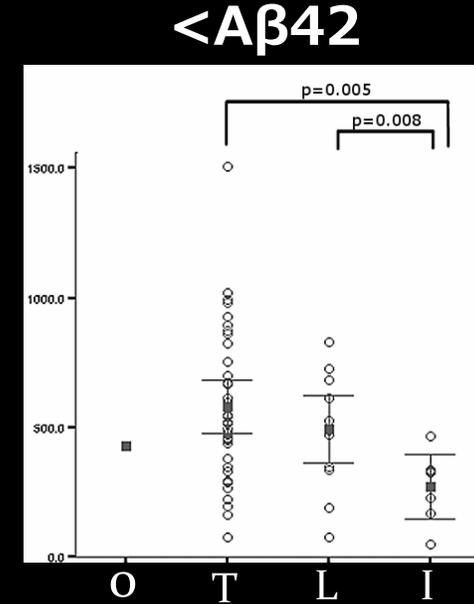
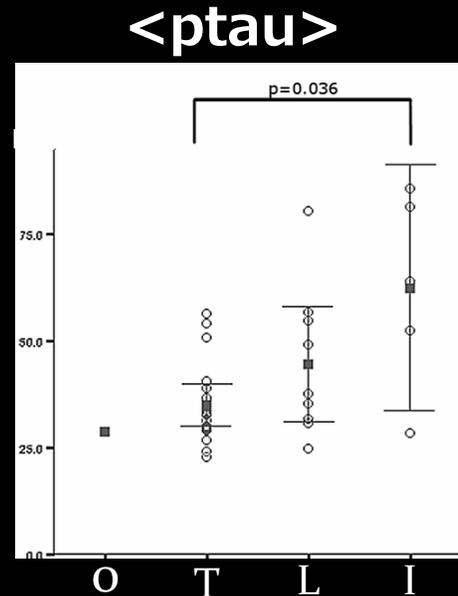
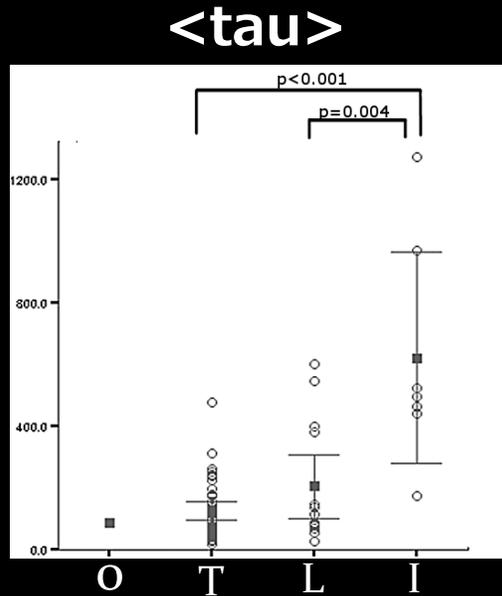
56開頭剖検例/ 13642撮像例

正診率: 30/ 56 = 53.6%

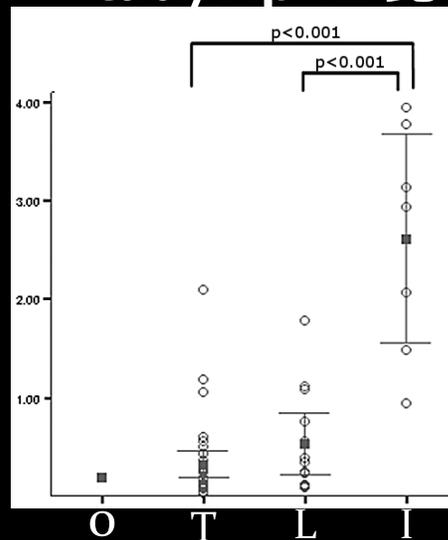
## 髄液バイオマーカー (pg/ml) 42 autopsy/ 2006 clinical

	n	tau	ptau	A $\beta$ 42
AD	6	648.2 $\pm$ 397.1	62.4 $\pm$ 23.2	236.5 $\pm$ 115.3
PD	1	127.4	29.5	652.7
DLB	10	102.5 $\pm$ 60.0	39.8 $\pm$ 11.4	407.1 $\pm$ 128.1
PSP	9	119.1 $\pm$ 107.3	39.3 $\pm$ 15.2	579.0 $\pm$ 147.6
CBD	3	156.3 $\pm$ 76.3	36.6 $\pm$ 4.0	483.1 $\pm$ 439.3
DG	2	338.0 $\pm$ 357.4	50.8 $\pm$ 27.5	858.8 $\pm$ 197.8
MND	5	179.6 $\pm$ 167.7	36.0 $\pm$ 10.0	587.3 $\pm$ 244.1
SCD	2	205.1 $\pm$ 39.1		817.6 $\pm$ 152.5
Pick	1	122.6	38.8	630.5
CJD	3	1990.4 $\pm$ 2762.6	54.8 $\pm$ 42.5	513.3 $\pm$ 484.2

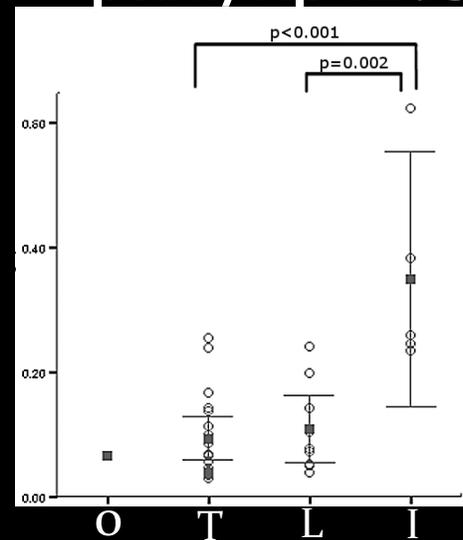
# Braak NFT stage



<tau/Aβ42 比



<ptau/Aβ42 比



o: no NFTs  
T: transentorhinal stage  
L: limbic stage  
I: isocortical stage

# AD病理診断基準の“ABC”

**A:** Thal phase for A $\beta$  plaques  
**0:** phase 0 なし  
**1:** phase 1-2 新皮質～辺縁系  
**2:** phase 3 基底核～中脳  
**3:** phase 4-5 小脳皮質～橋

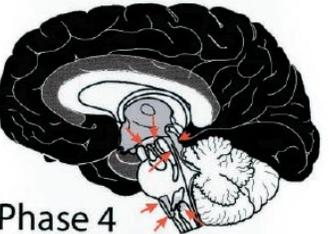
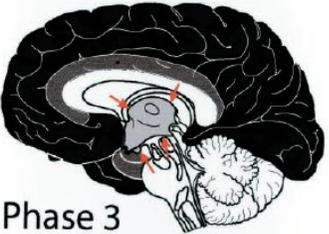
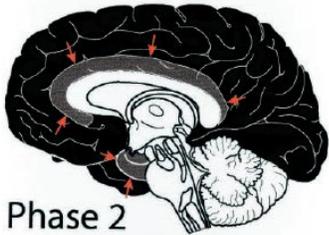
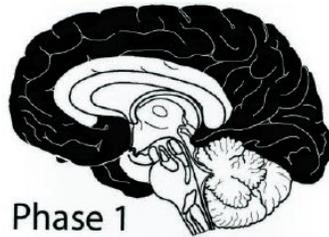
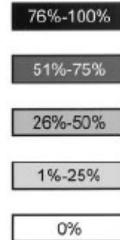


Table Percentage of cases exhibiting A $\beta$ -deposition in a given phase in a given region

	A $\beta$ Phase 1	A $\beta$ Phase 2	A $\beta$ Phase 3	A $\beta$ Phase 4	A $\beta$ Phase 5
Neocortex	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
CA1	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Entorhinal Region	0,00%	83,30%	100,00%	100,00%	100,00%
Gyrus cinguli	0,00%	50,00%	88,90%	100,00%	100,00%
Amygdala	0,00%	33,30%	88,90%	100,00%	100,00%
Fascia Dentata	0,00%	33,30%	77,80%	100,00%	100,00%
Presubiculum	0,00%	33,30%	100,00%	100,00%	100,00%
Thalamus	0,00%	0,00%	88,90%	100,00%	100,00%
Striatum	0,00%	0,00%	77,80%	100,00%	100,00%
Hypothalamus	0,00%	0,00%	77,80%	100,00%	100,00%
Basal Forebrain Nuclei (Meynert)	0,00%	0,00%	55,60%	100,00%	100,00%
CA4	0,00%	16,70%	22,20%	100,00%	100,00%
Central Gray	0,00%	0,00%	44,40%	80,00%	100,00%
Superior Collicle	0,00%	0,00%	44,40%	80,00%	88,90%
Red Nucleus	0,00%	0,00%	11,10%	80,00%	88,90%
Inferior Olivary Nucleus	0,00%	0,00%	0,00%	75,00%	100,00%
Substantia Nigra	0,00%	0,00%	0,00%	60,00%	60,70%
Reticular Formation of the Medulla Oblongata	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	75,00%
Cerebellar Molecular Layer	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
Reticular Formation of the Pons	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	75,00%
Anterior and Central Raphe nuclei	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Locus coeruleus	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Parabrachial Nuclei	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Reticulo Tegmental Nucleus (Bechterew)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Dorsal Tegmental Nucleus (Gudden)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Nuclei Pontis	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	11,11%
Cerebellar Granule Cell Layer	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	11,11%
Dentate Nucleus	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

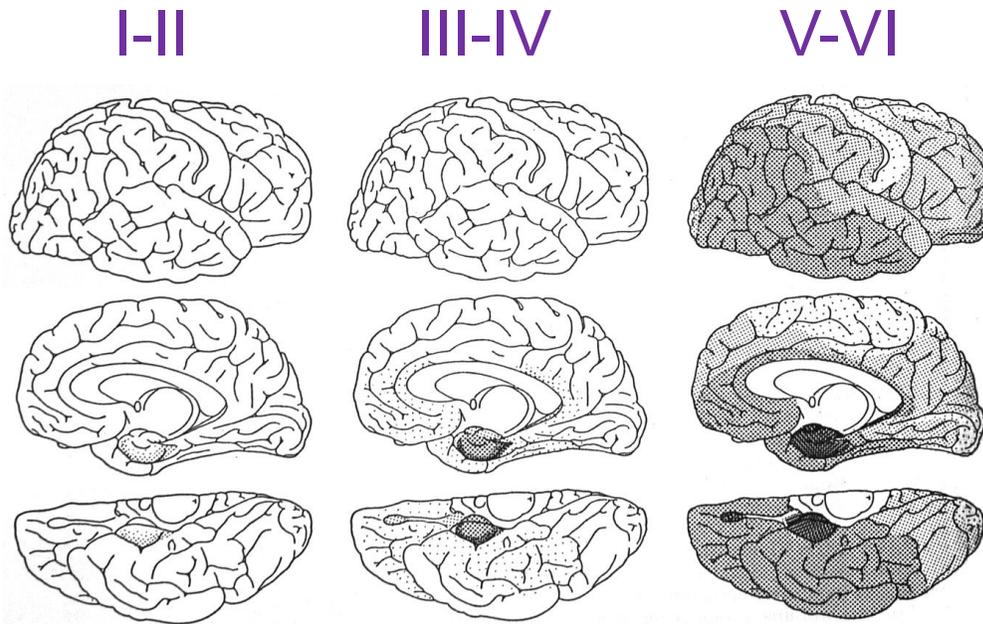


Regions exhibiting A $\beta$  deposits in phase 1 are marked in black, those in phase 2 in 80% gray, those in phase 3 in 60% gray, those in phase 4 in 40% gray, and those in phase 5 in 20% gray. Regions in white do not show any A $\beta$  deposits.

# AD病理診断基準の“ABC”

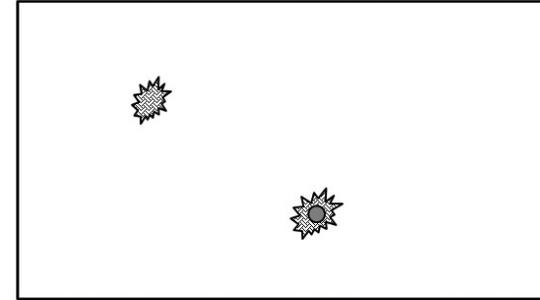
B

## Braak & Braakの神経原線維変化stage

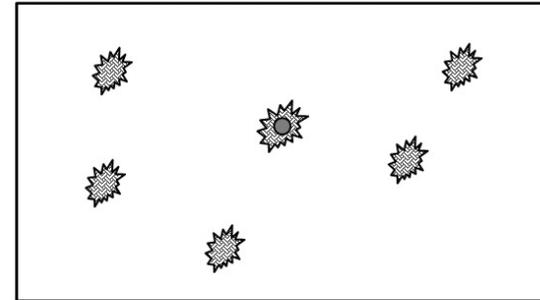


C

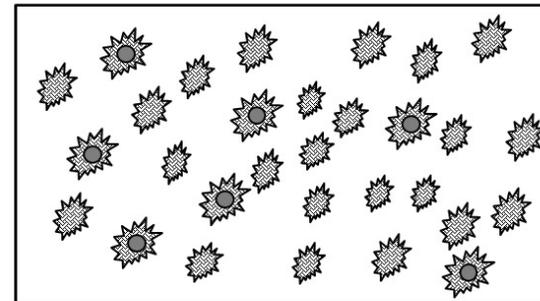
## CERADの老人斑密度



Sparse plaques.



Moderate plaques.



Frequent plaques.

## AD病理診断基準の“ABC”

Alzheimer病の診断は“ABC”のスコアによるmatrixを用い  
‘ADらしさ(likelihood)’の高～低で示す  
dimensionalな診断基準にならざるを得ない

Table 3 “ABC” score for level of AD neuropathologic change

AD neuropathologic change		B <sup>a</sup>		
A <sup>b</sup>	C <sup>c</sup>	0 or 1	2	3
0	0	Not <sup>d</sup>	Not <sup>d</sup>	Not <sup>d</sup>
1	0 or 1	Low	Low	Low <sup>e</sup>
	2 or 3 <sup>f</sup>	Low	Intermediate	Intermediate <sup>e</sup>
2	Any C	Low <sup>g</sup>	Intermediate	Intermediate <sup>e</sup>
3	0 or 1	Low <sup>g</sup>	Intermediate	Intermediate <sup>e</sup>
	2 or 3	Low <sup>g</sup>	Intermediate	High

# NIA-AAのAD病理診断protocol(2012)

## AD病理診断基準の“ABC”



AD likelihood: not / low / intermediate / high

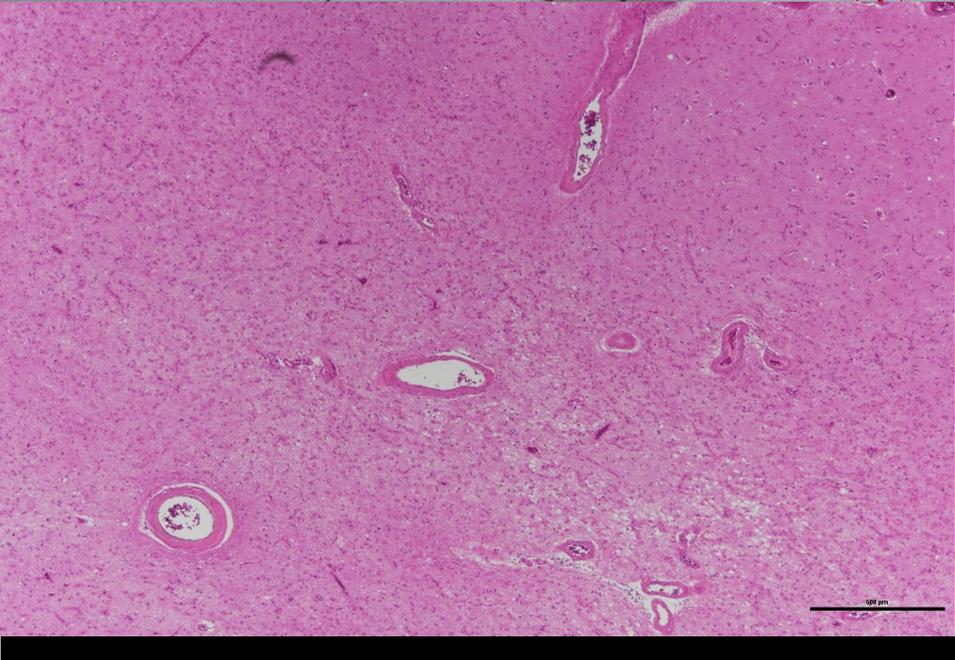
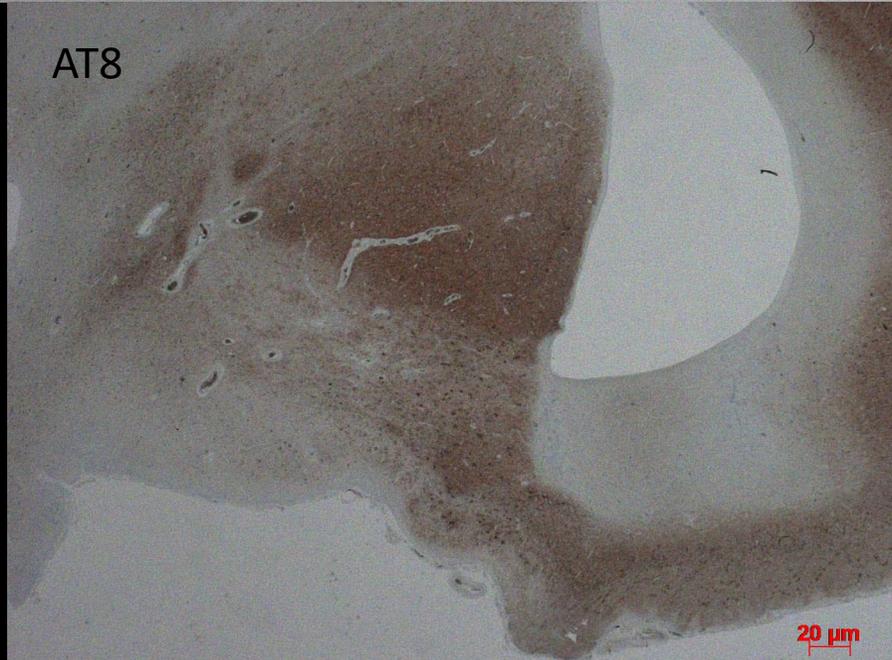
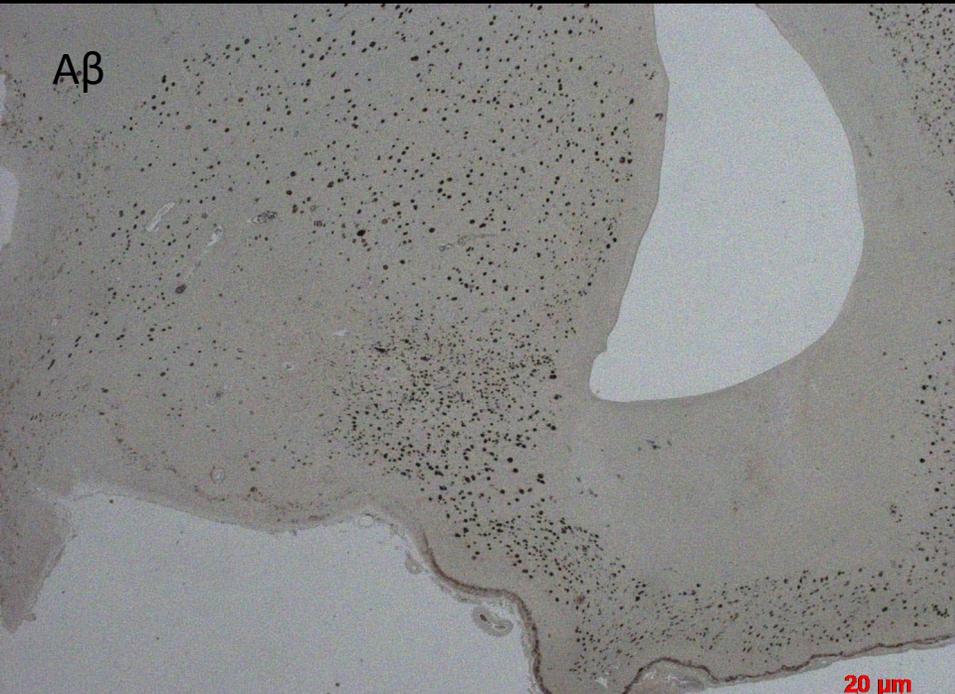
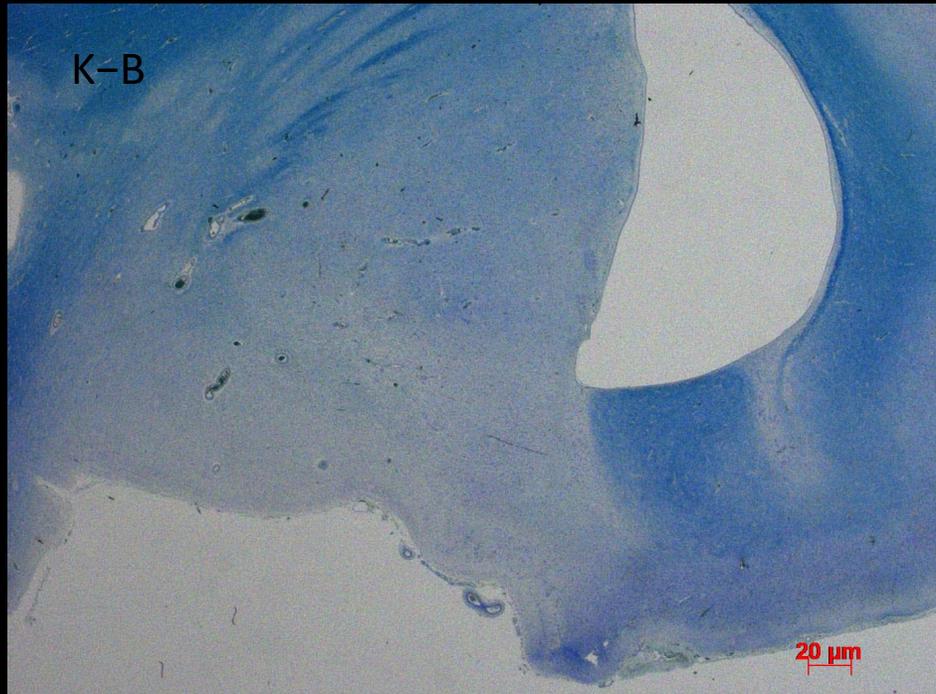


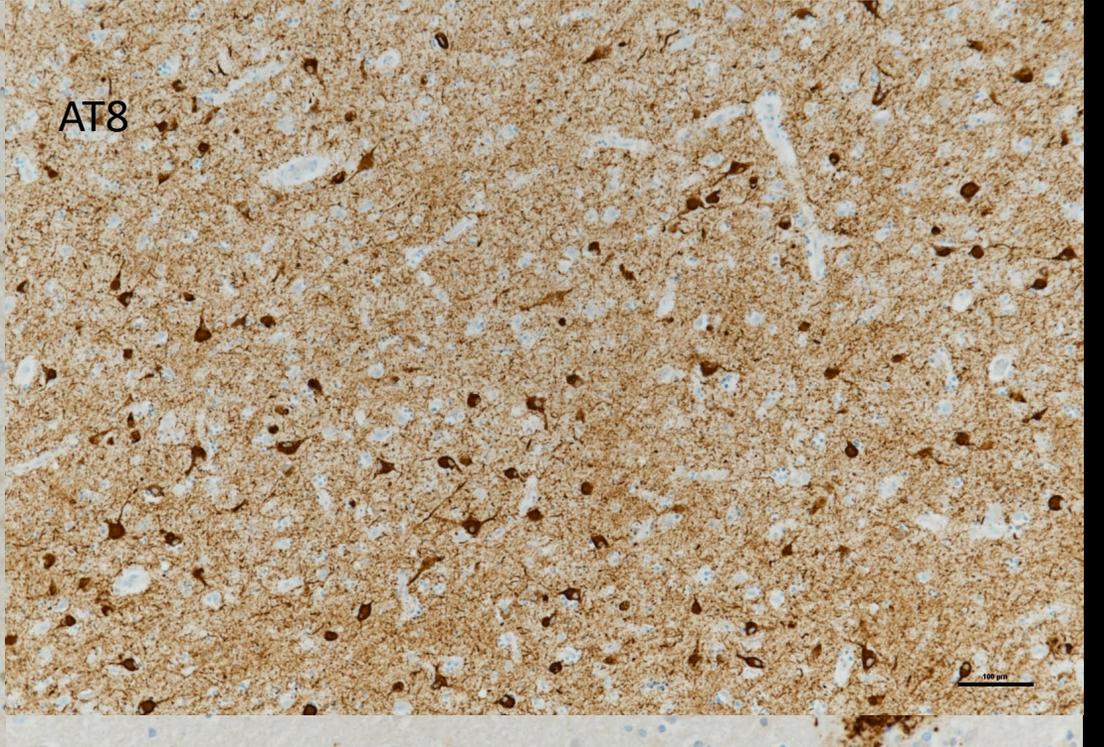
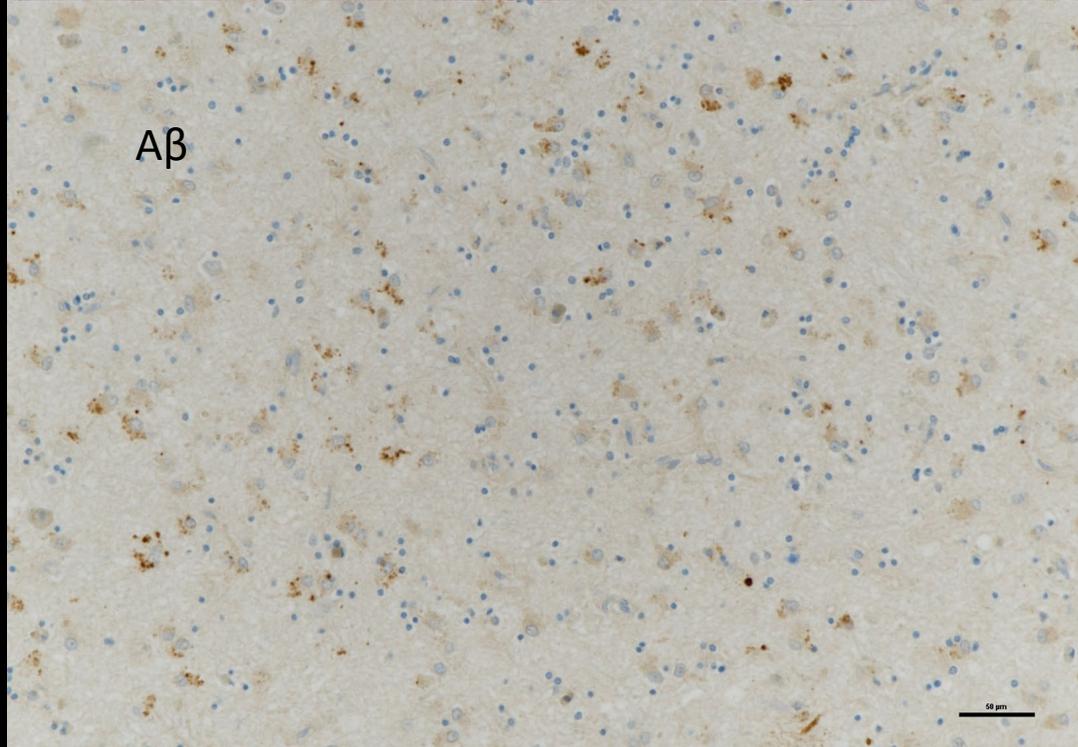
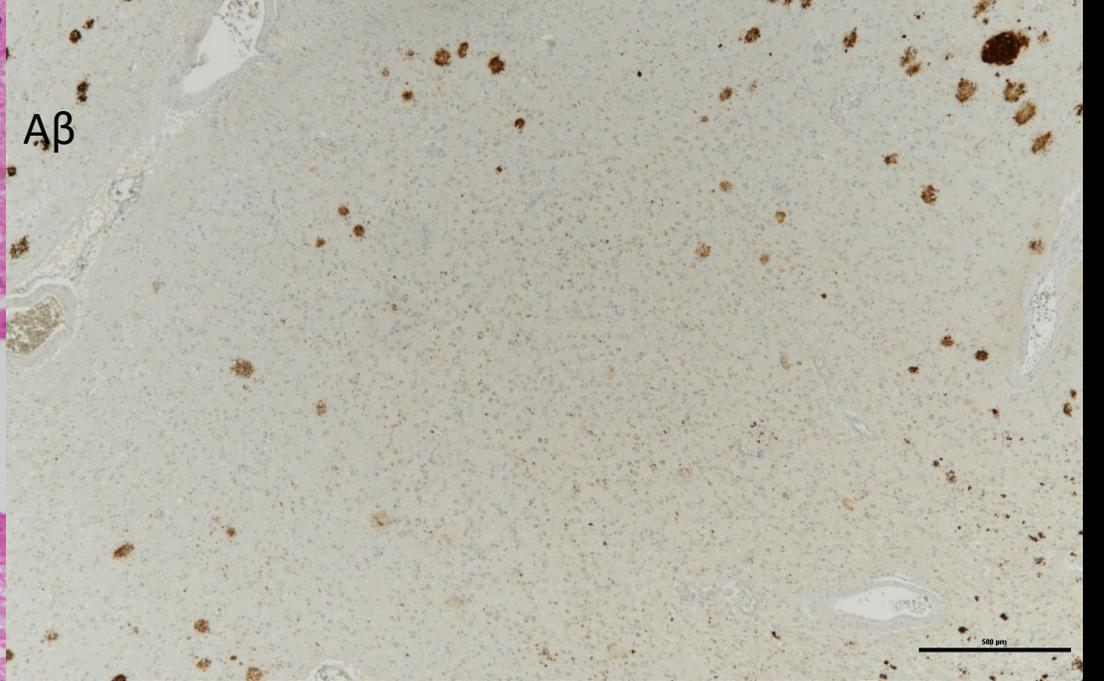
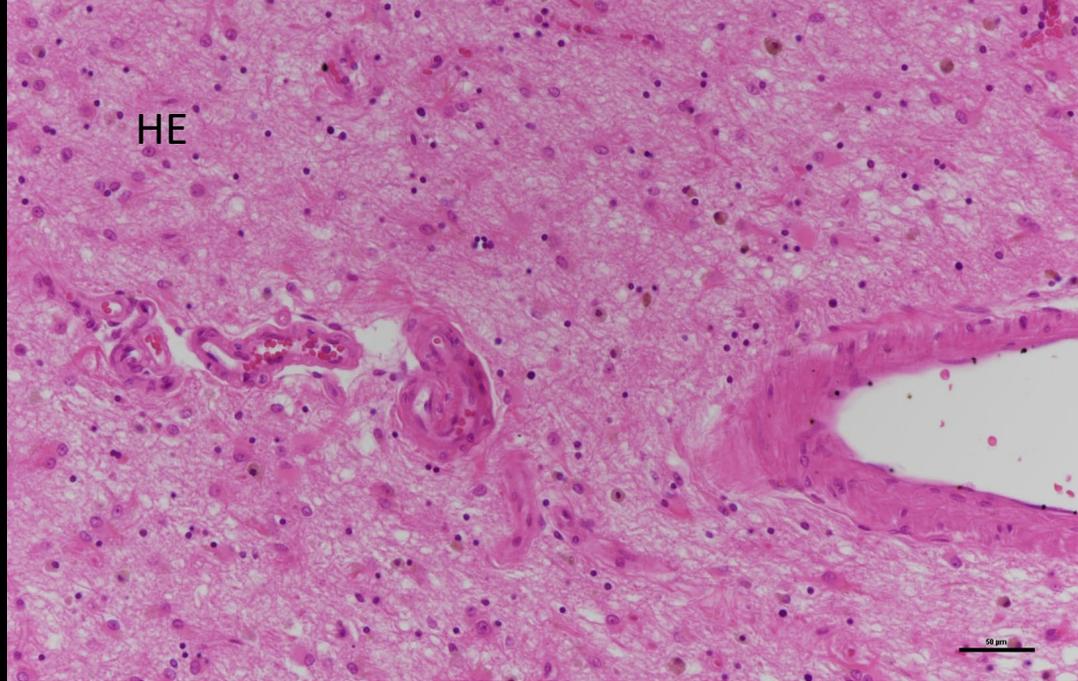
次に合併病理の評価・記載をする

- Lewy body disease (LBD) → DLB likelihoodへ
- cerebral amyloid angiopathy (CAA)
- vascular brain injury (infarcts, hemorrhage)
- microvascular lesions (lacunae, white matter lesion)
- hippocampal sclerosis (HS)
- TDP-43 lesions
- Diagnosis of FTLT and prion disease (if applicable)

Non-AD tauopathies:

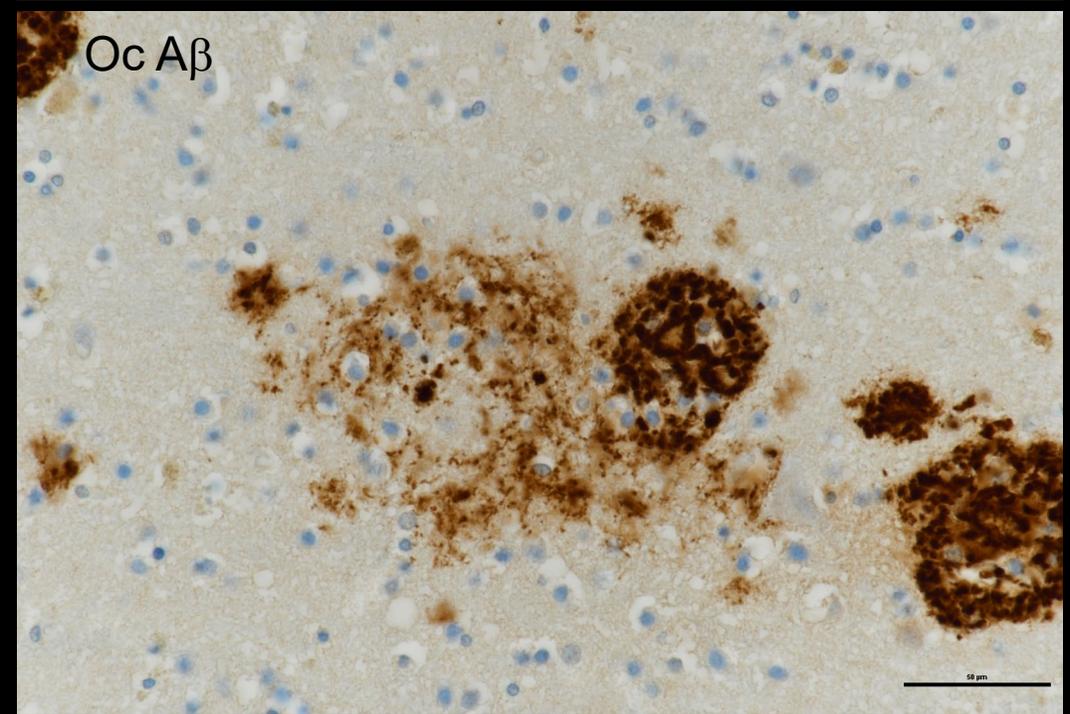
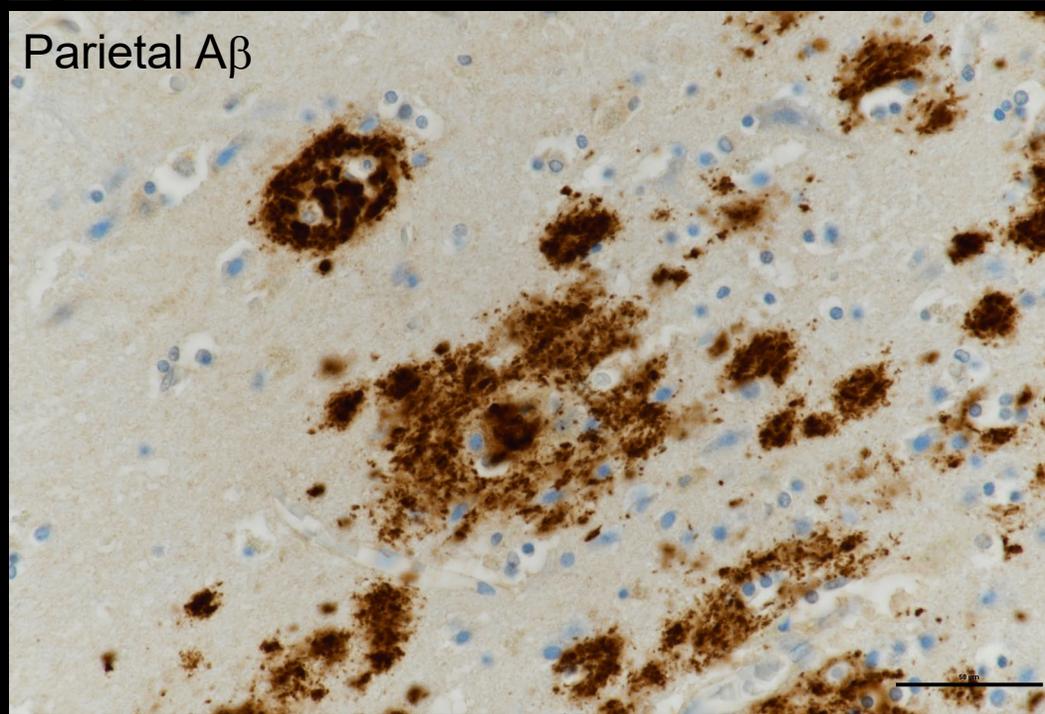
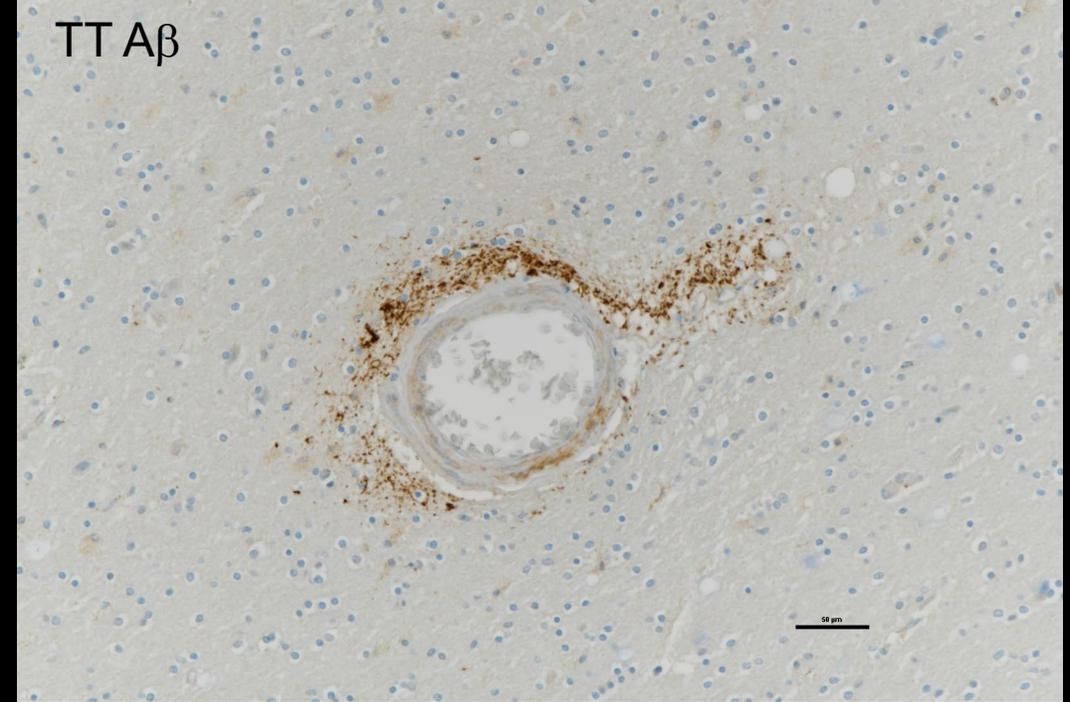
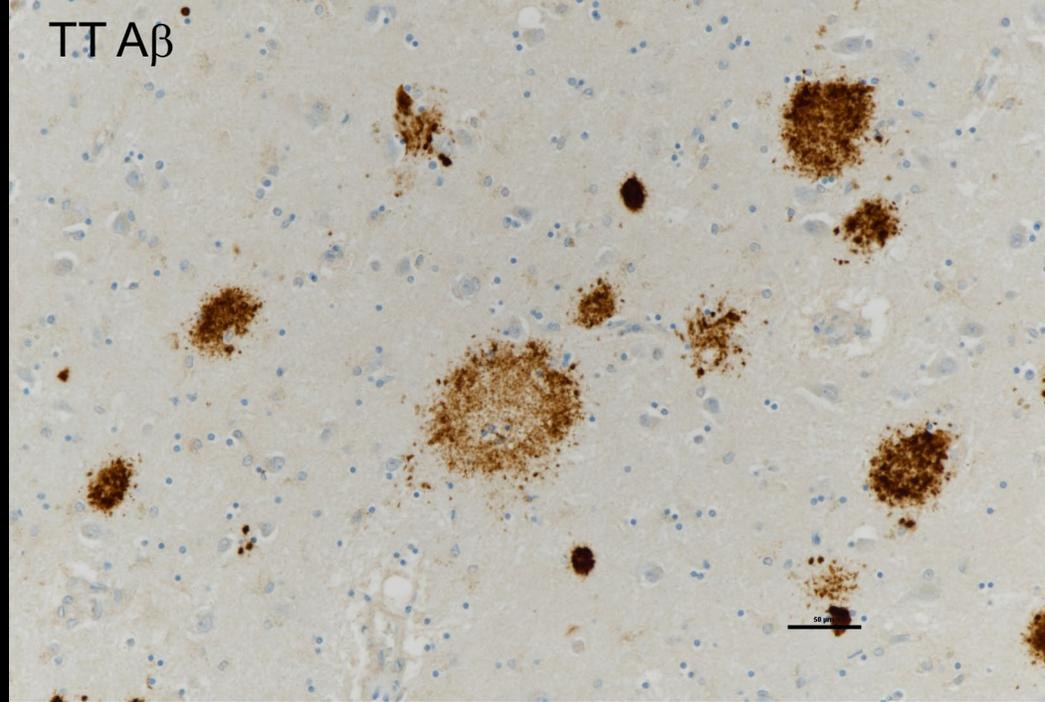
- argyrophilic grain disease (AGD)
- Pick, PSP, CBD, other FTLT-tau
- other glial tauopathy





# 本日のテーマ

- ブレインバンク
- アルツハイマー病
- レビー小体病

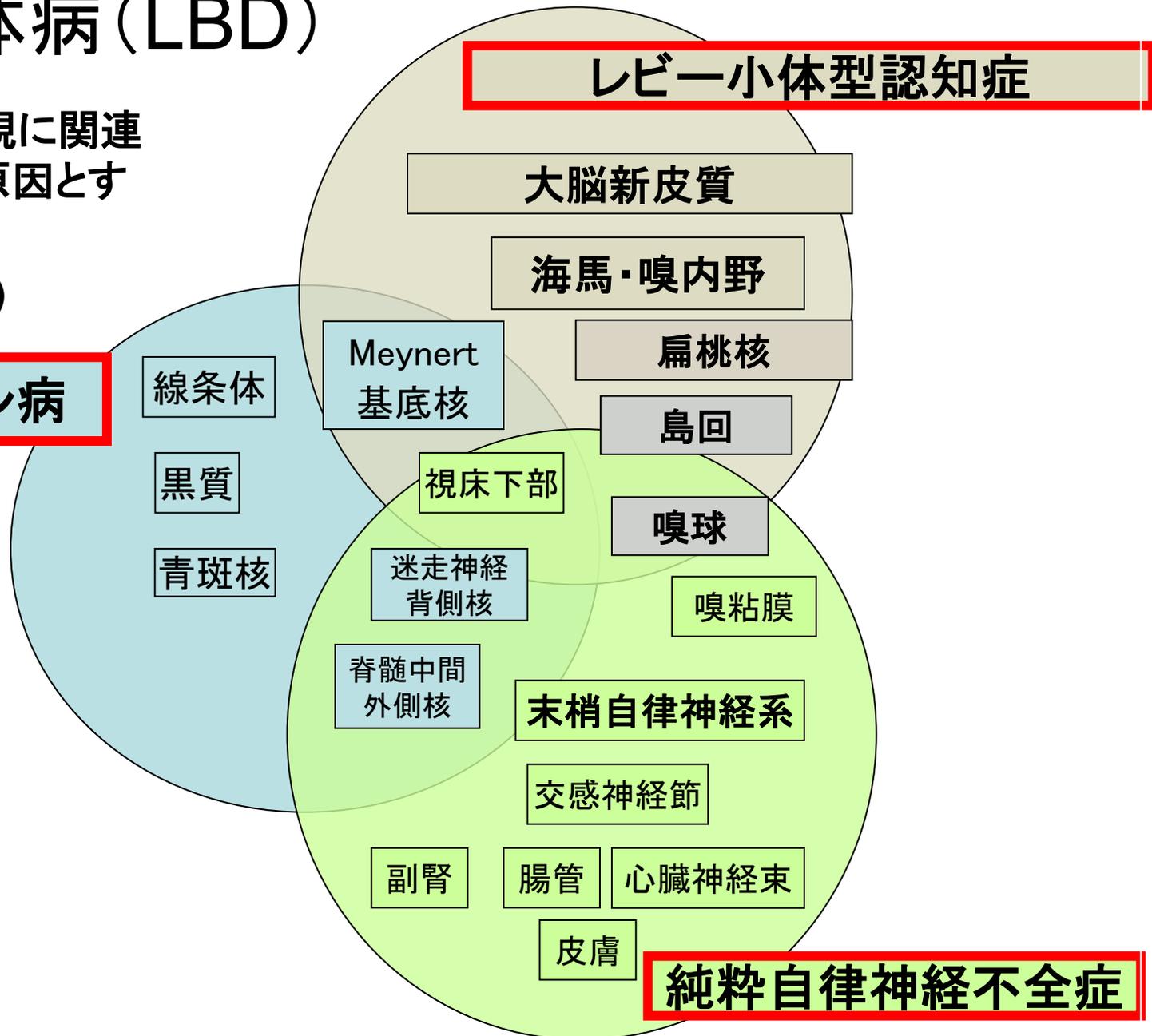
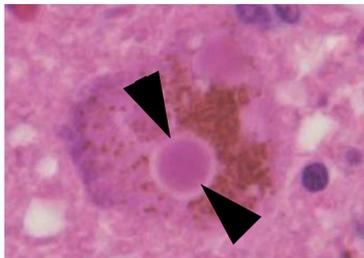


# レビー小体病 (LBD)

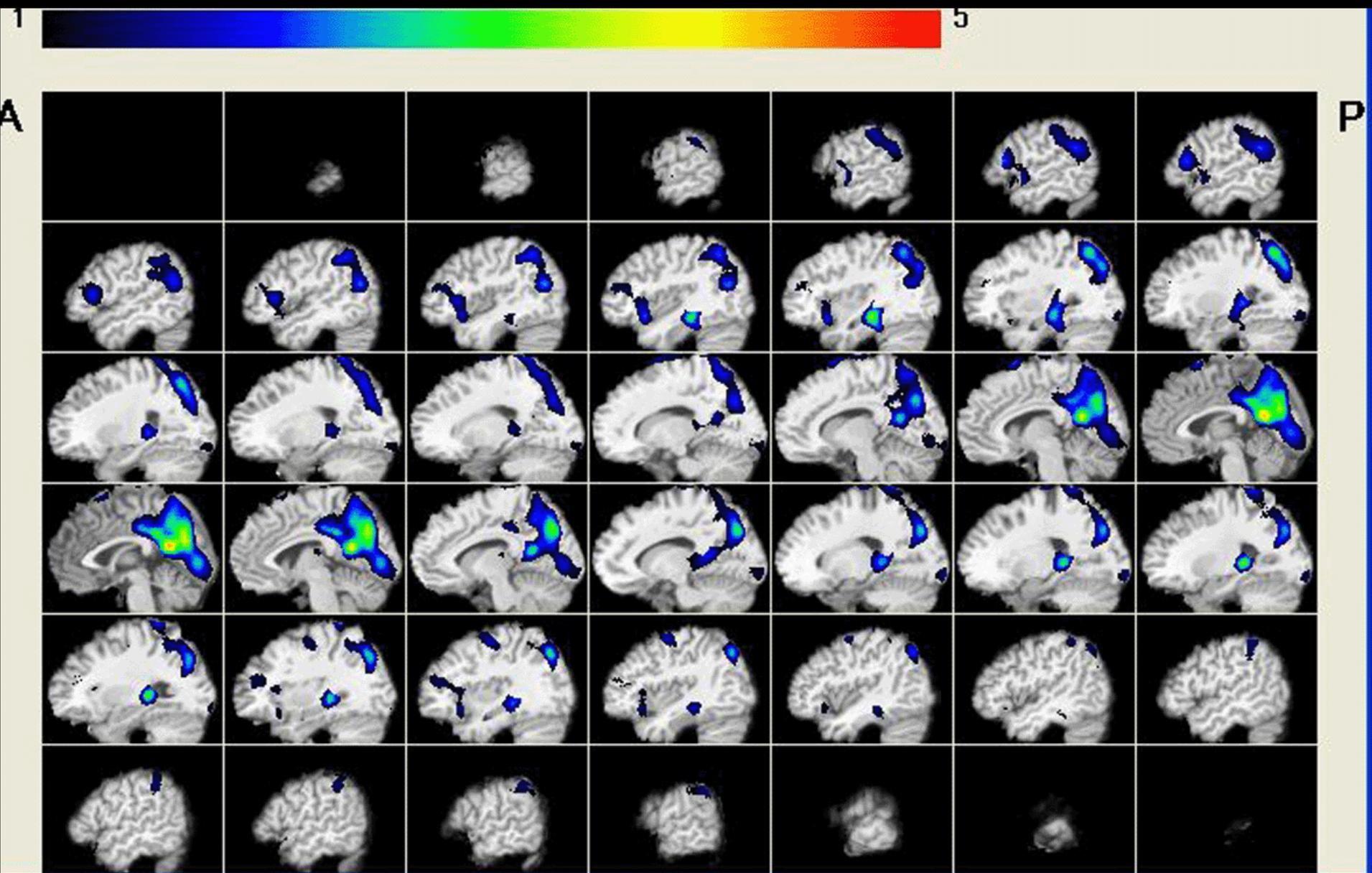
レビー小体の出現に関連した神経変性を原因とする疾患の総称

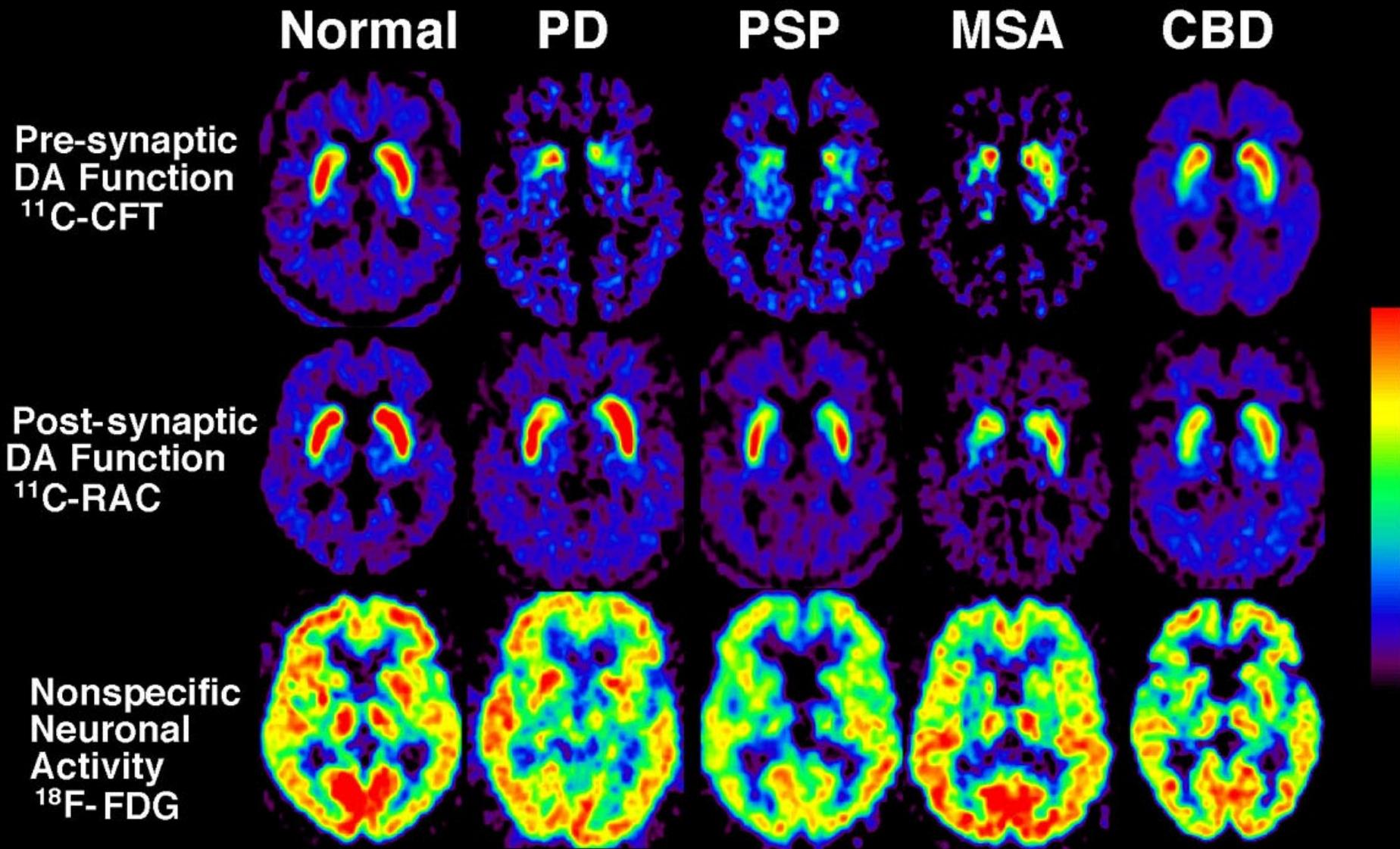
(Kosaka K. 1984)

**パーキンソン病**

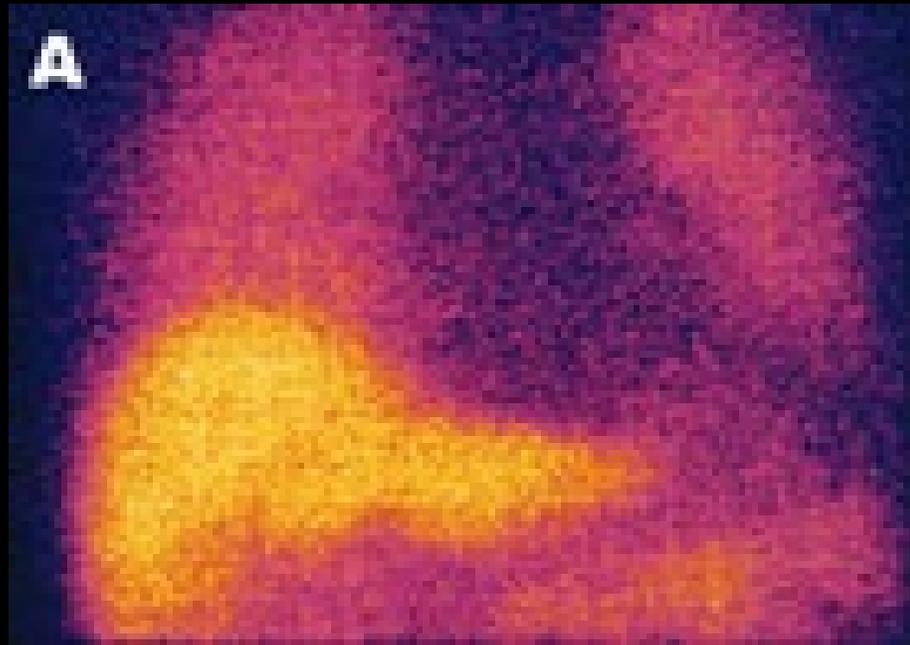


# SPECT in DLB



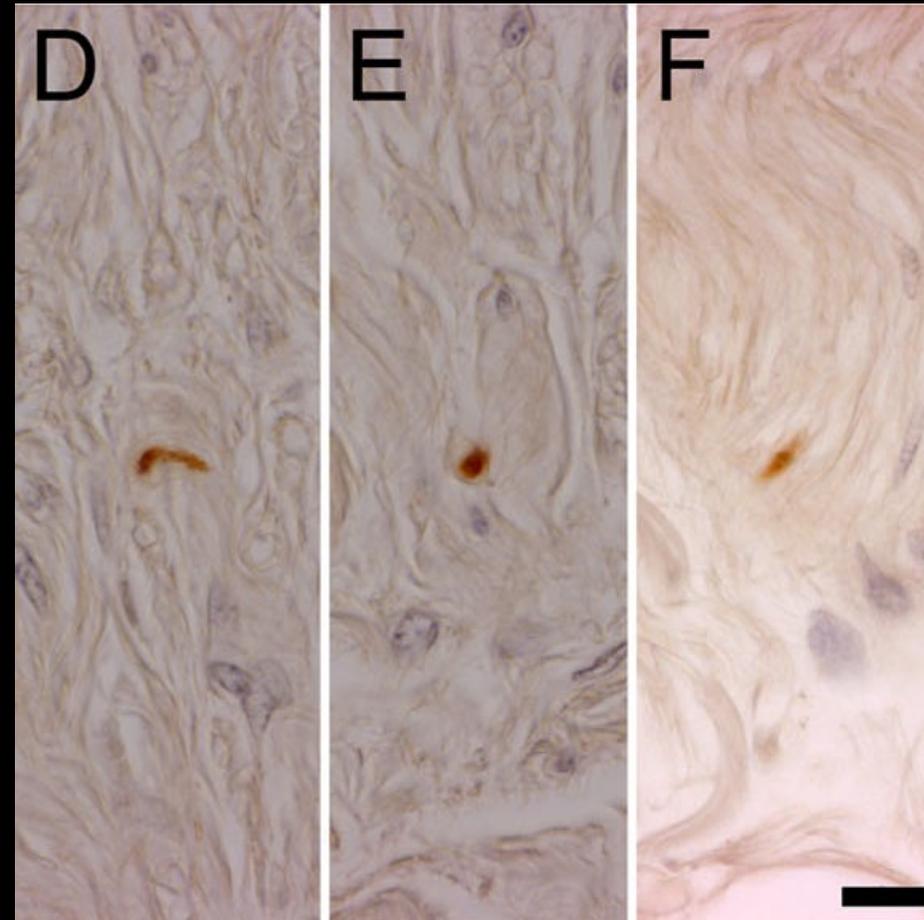


# Early phase



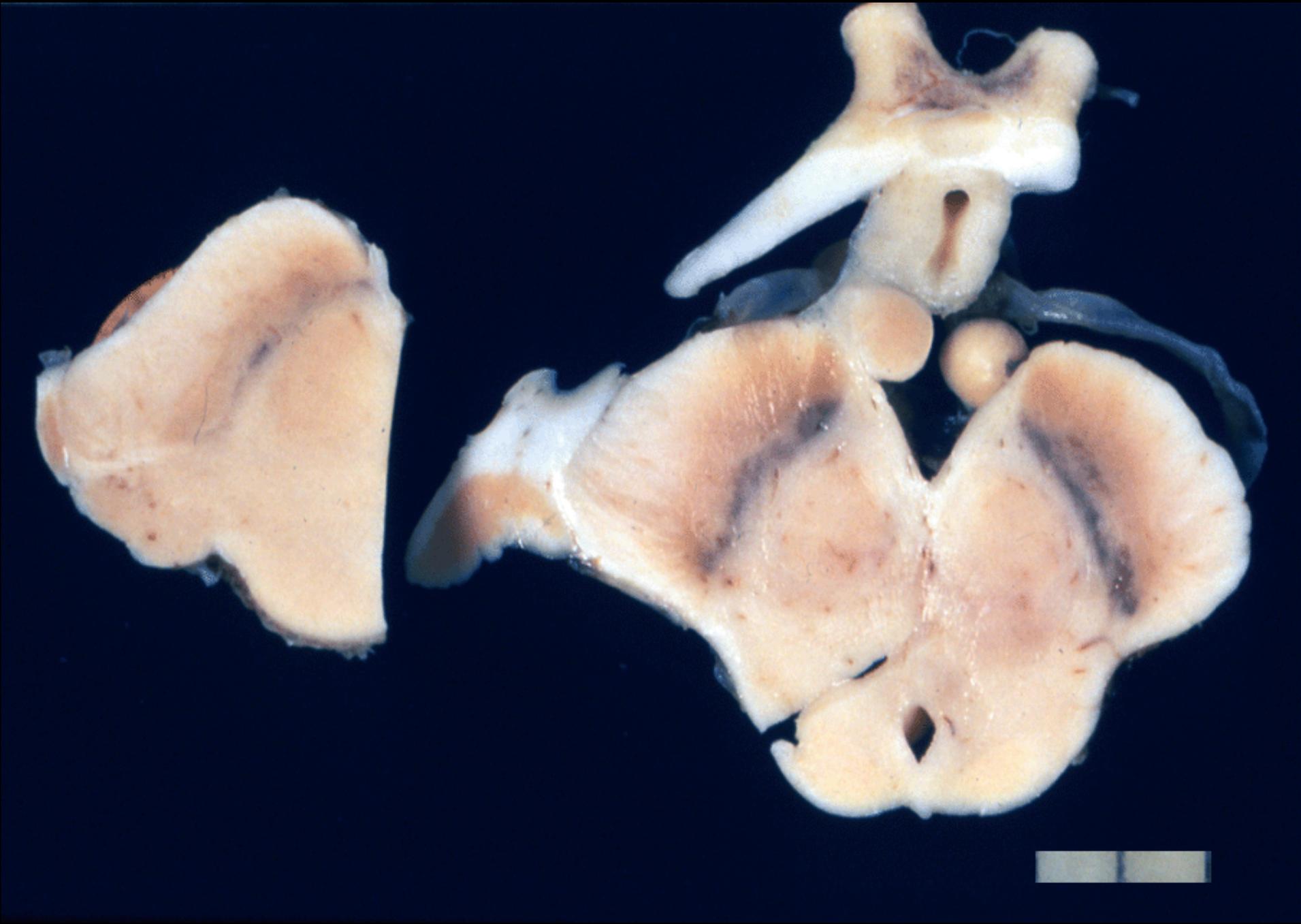
$H/M=1.58$

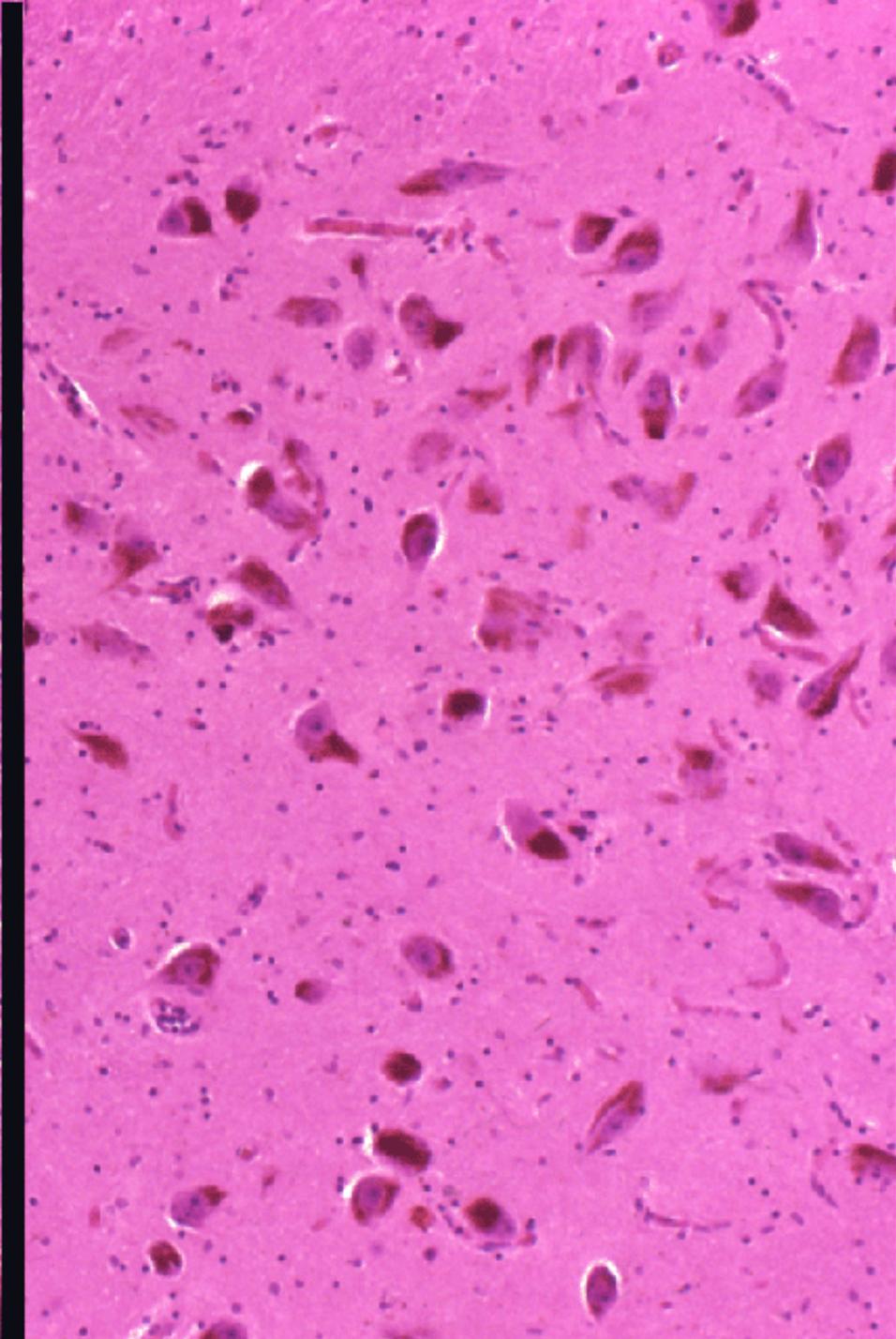
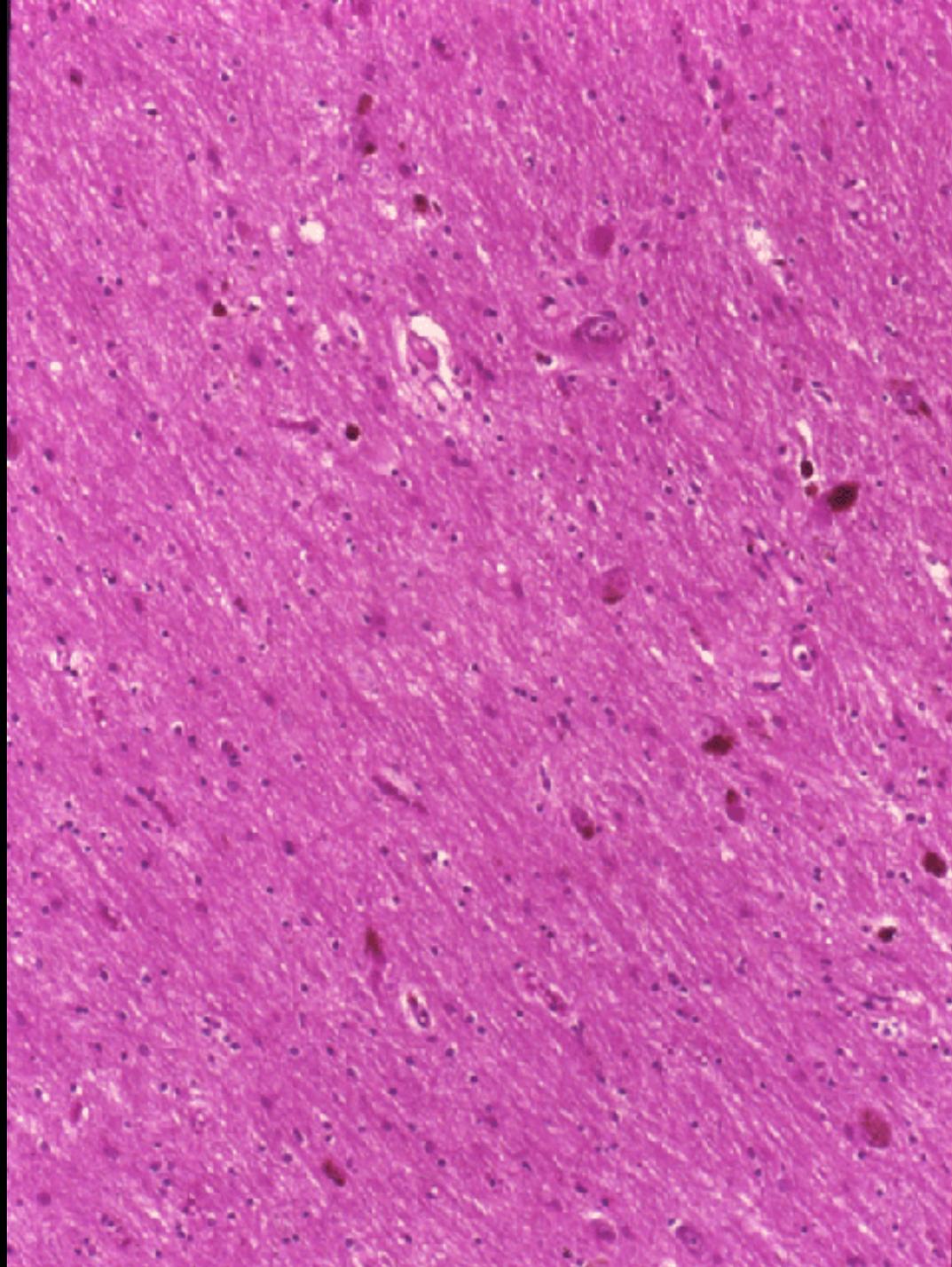
PD/ PDD/ DLB 5/6, PSP :0/1例, MSA :0/1

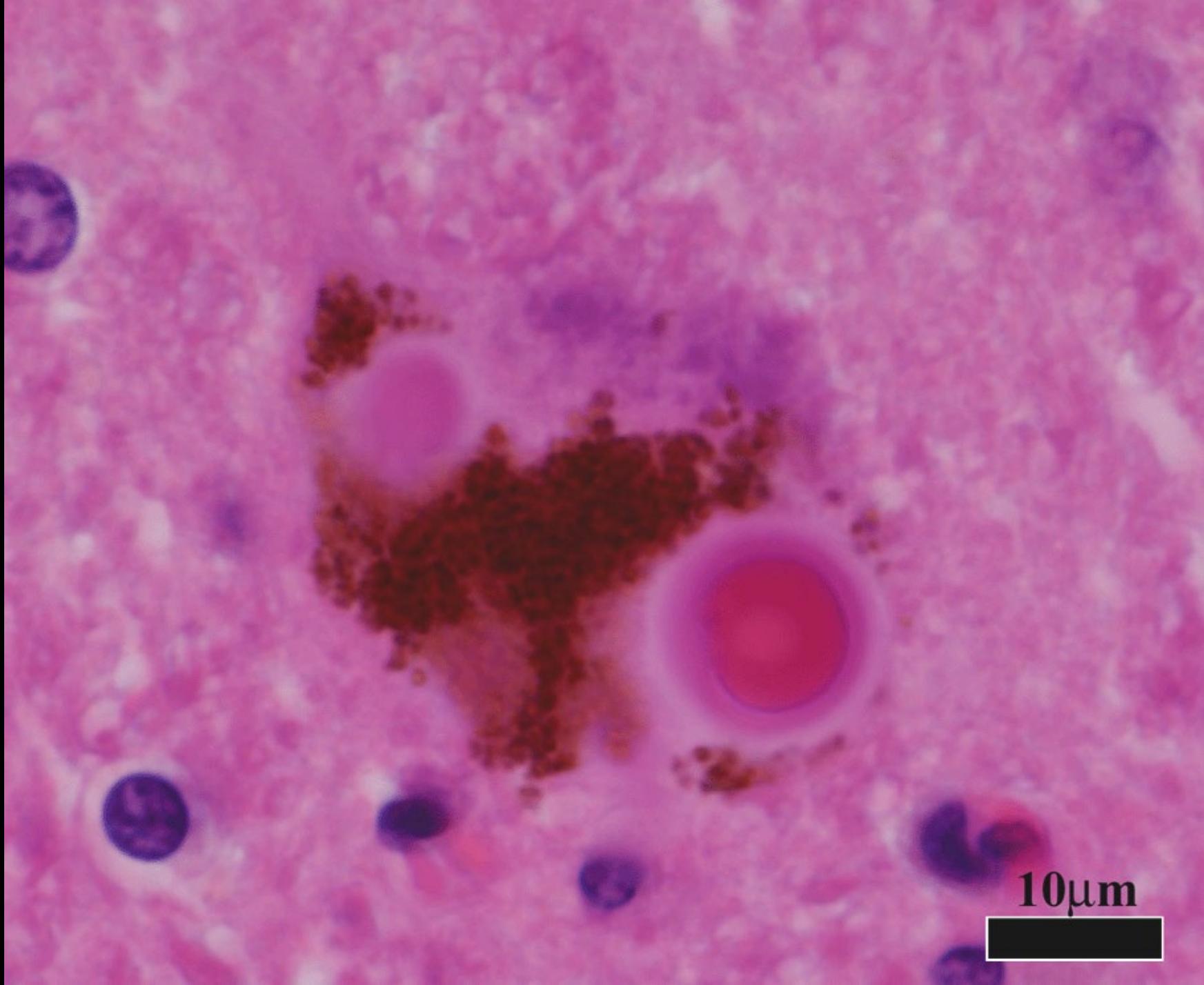


psyn #64 immunohistochemistry

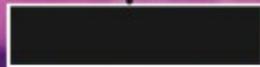
Mitsui et al J Neurol Sci 2006

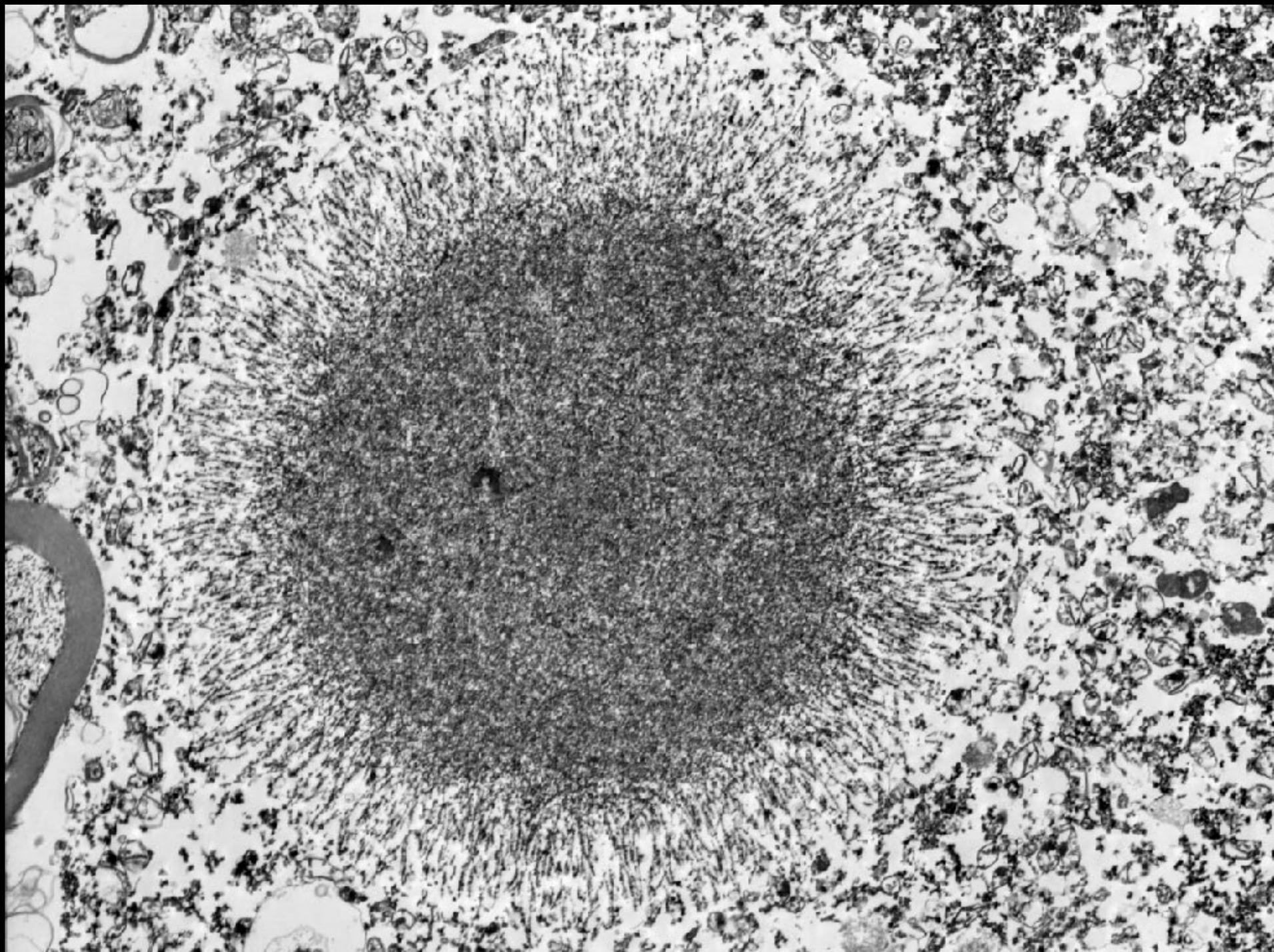




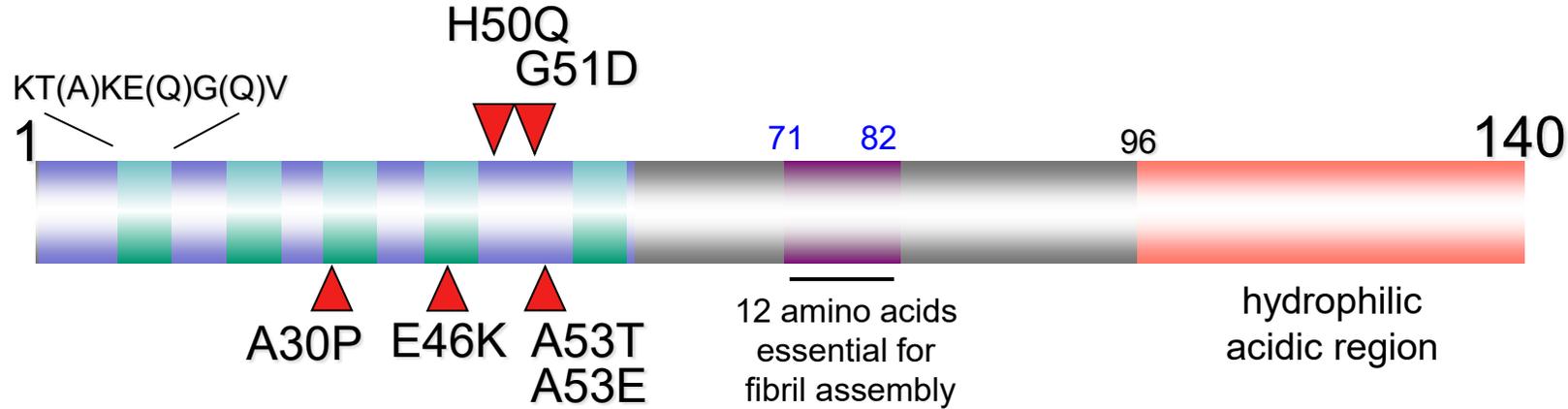


10 $\mu$ m





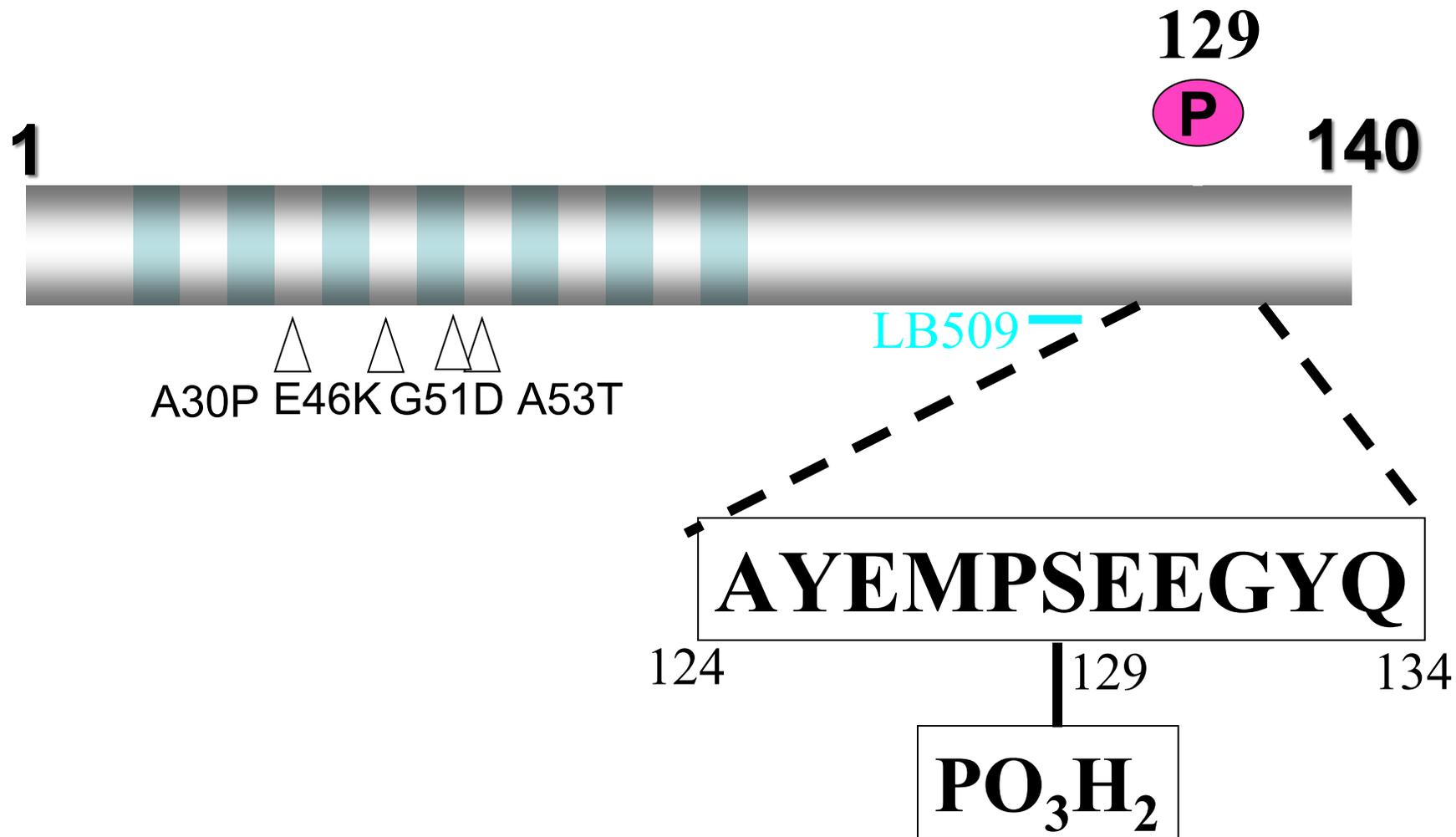
# α-Synuclein

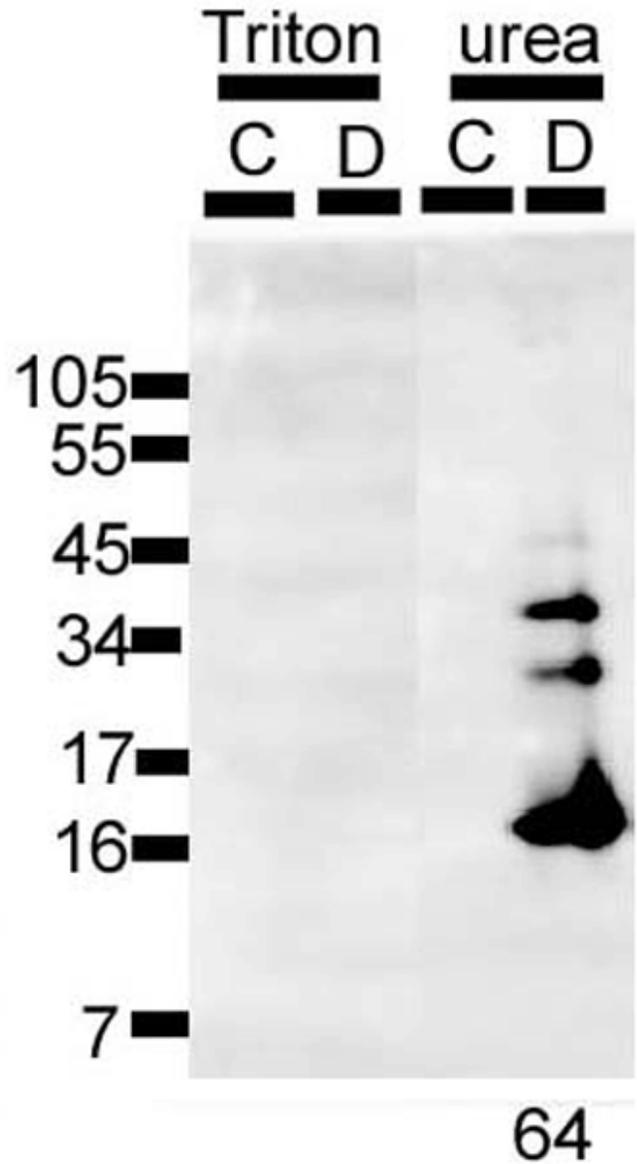
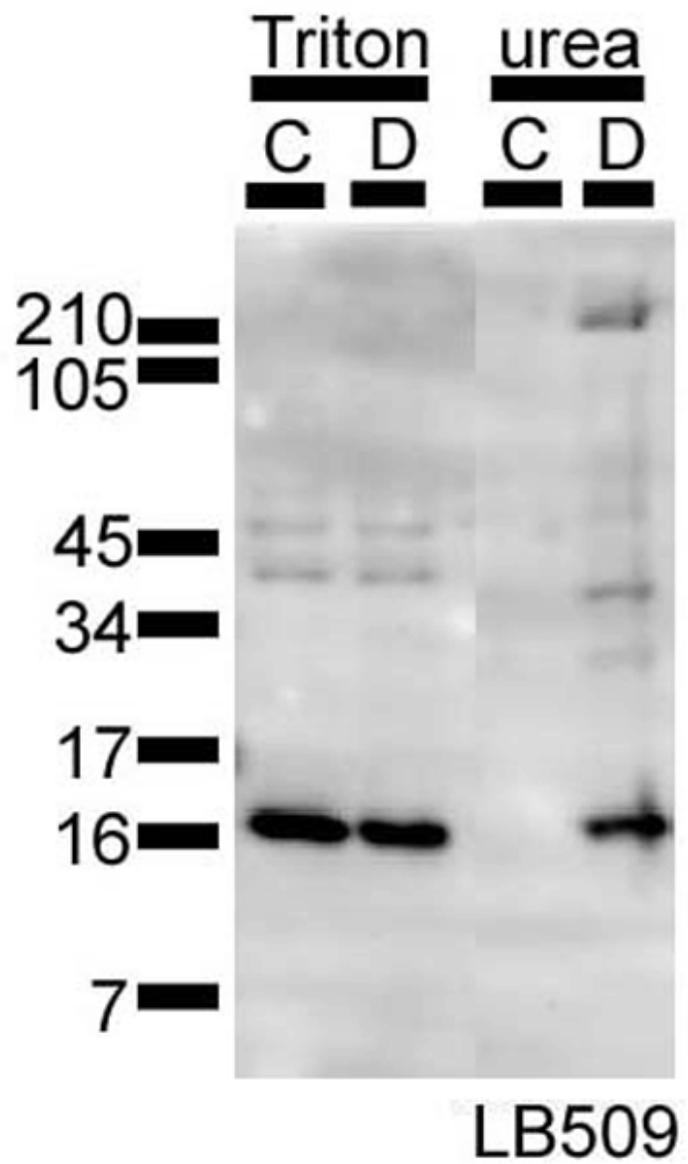


<sup>1</sup>MDVFMIGLS**KAKEGVVA**  
 18AAEKTKQGV**AE**  
 P←29AAGKTKEGVLY**QD**  
 K←40VGSKTKEGVVHG**VAT**  
 56VAEKTKEQVTNVGGAV**T,E**  
 71VTGVTAVAQK**TVEGAGSIAA** ATGFVKK**DQL**  
 101GKNEEGAPQE GILE**DMPVDP DNEAYEMPSE EGYQDYEPEA**  
 140

Hasegawa M et al. Cold Spring Harbor Lab Press, in press.

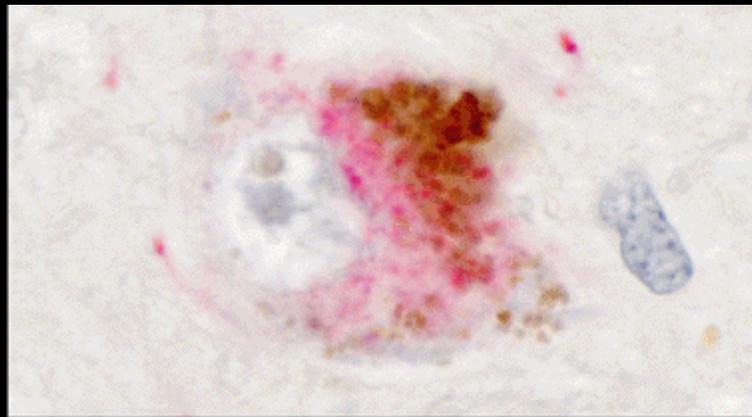
# Ser129 リン酸化αシヌクレイン特異抗体 (#64)



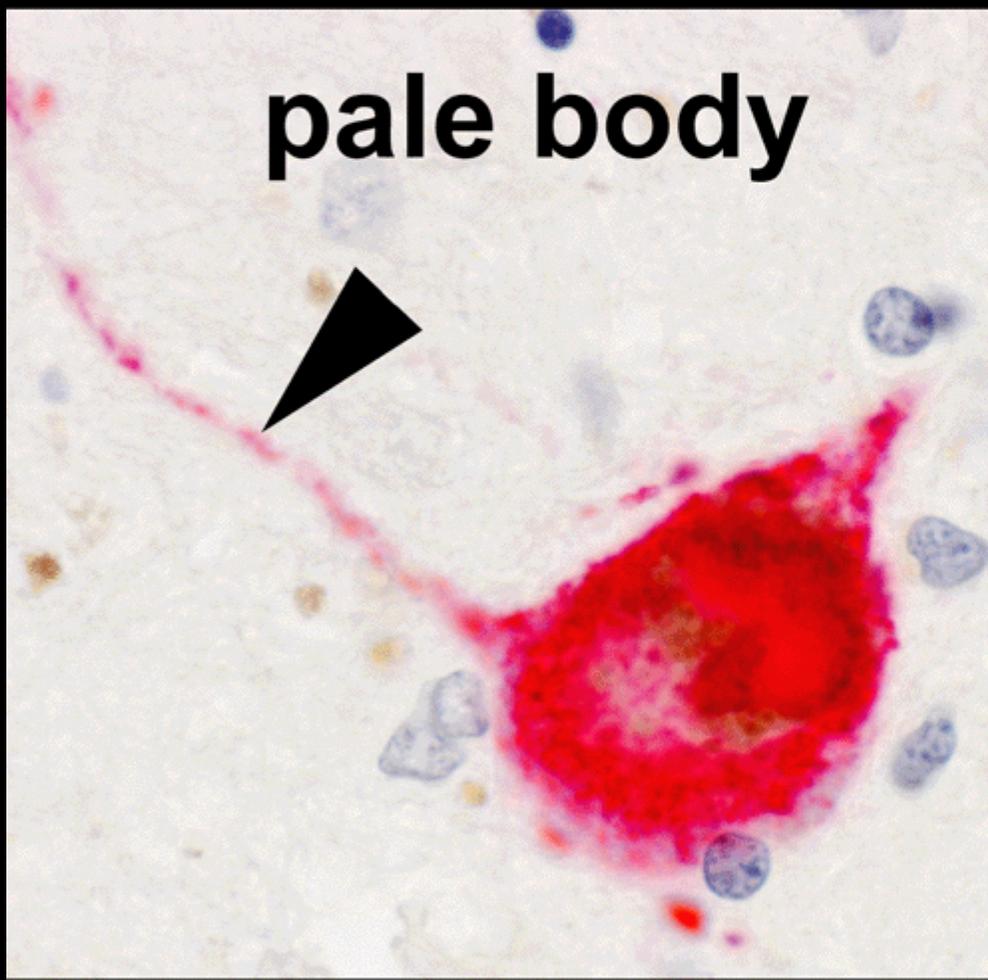


C; Control  
D; DLB

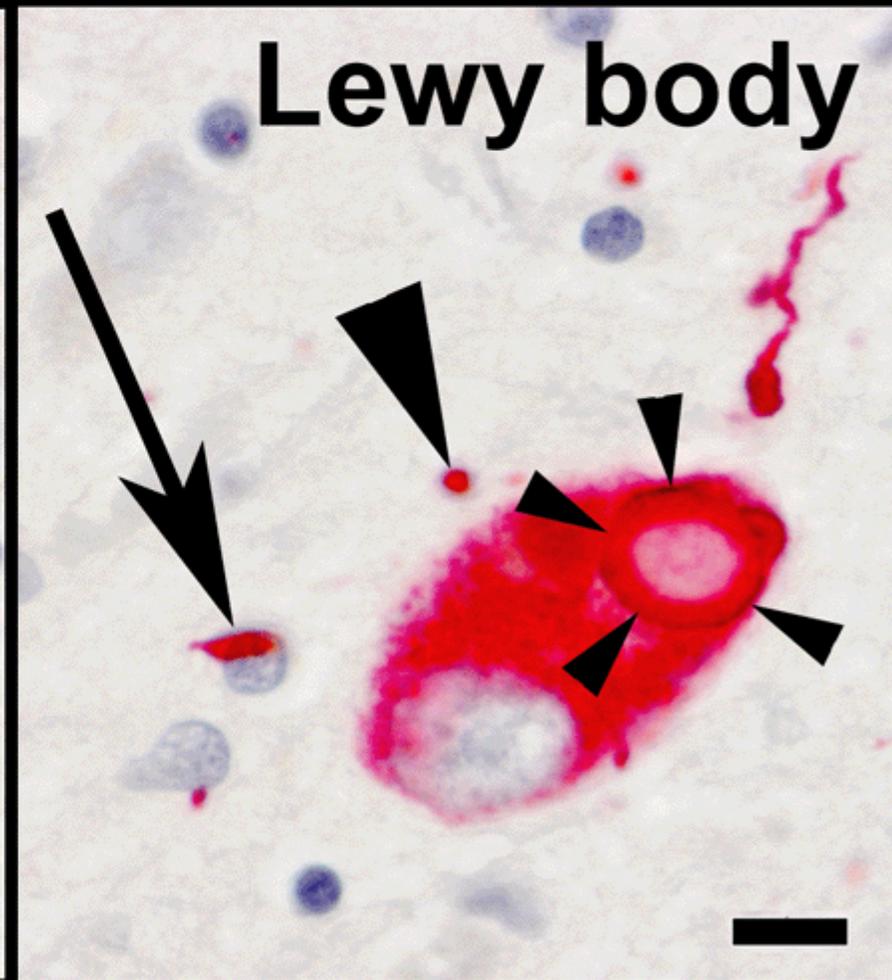
**Pre-  
Lewy**



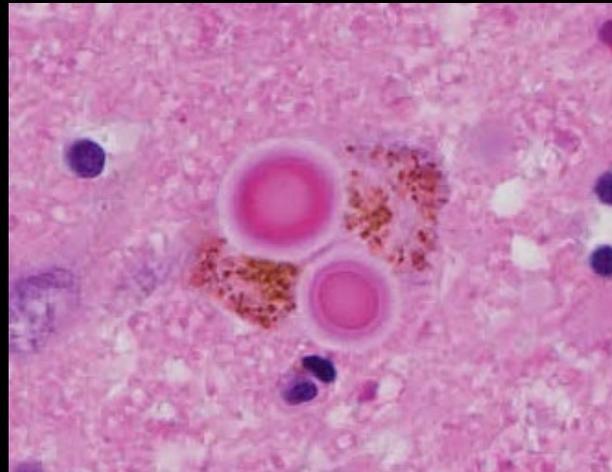
**pale body**



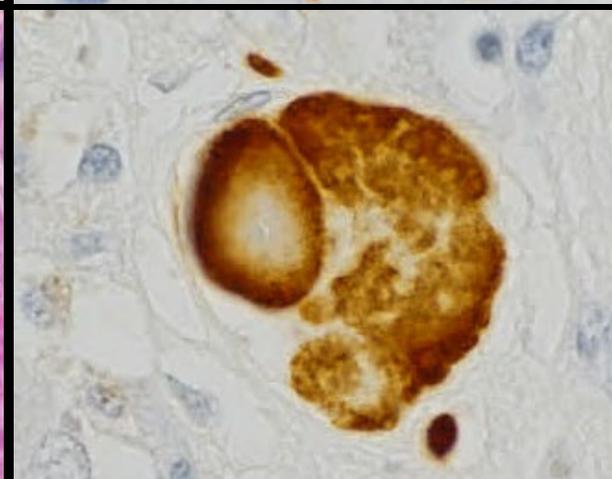
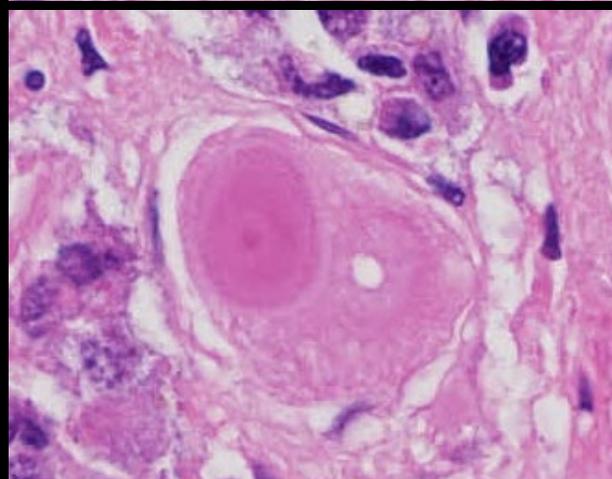
**Lewy body**



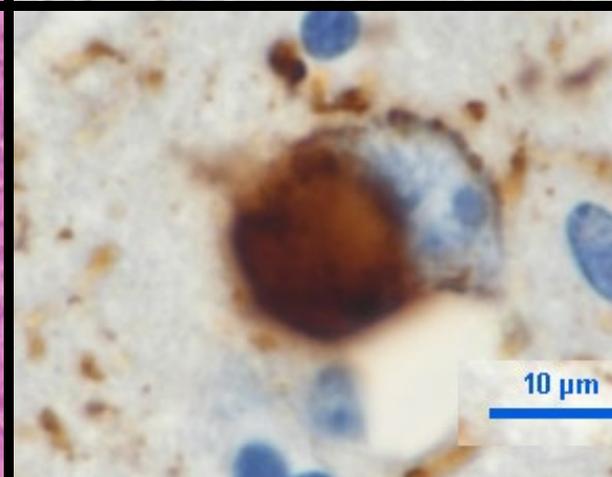
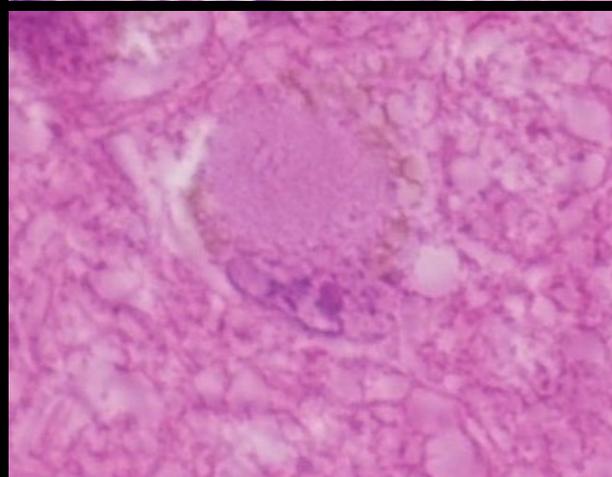
腦幹型



末梢型



皮質型



# BBAR Lewy body disease resource

Stage	SN	LB				Dement	PA	2013 HB	DNA	
	Loss of pigment	ANS (preG)	SN/ Stri	Limb./ NeoCx.	LB Score					
0	-	-	-	-	0			26	414	1285
0.5	-	+/-	+/-	+/-	0			10	45	86
I	-	+/-	+/-	+/-	0-10			8	73	177
II	+	+/-	+	+/-	0-10	-	-	1	68	60
III	+	+	+	+	0-2(10)	-	+	0	2	14
IV	+	+	+	+	3-6	+	+/-	1	23	43
V	+	+	+	+	7-10	+	+/-	1	23	40

Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol (2003, 2004)

47 600 1723

高齢者脳

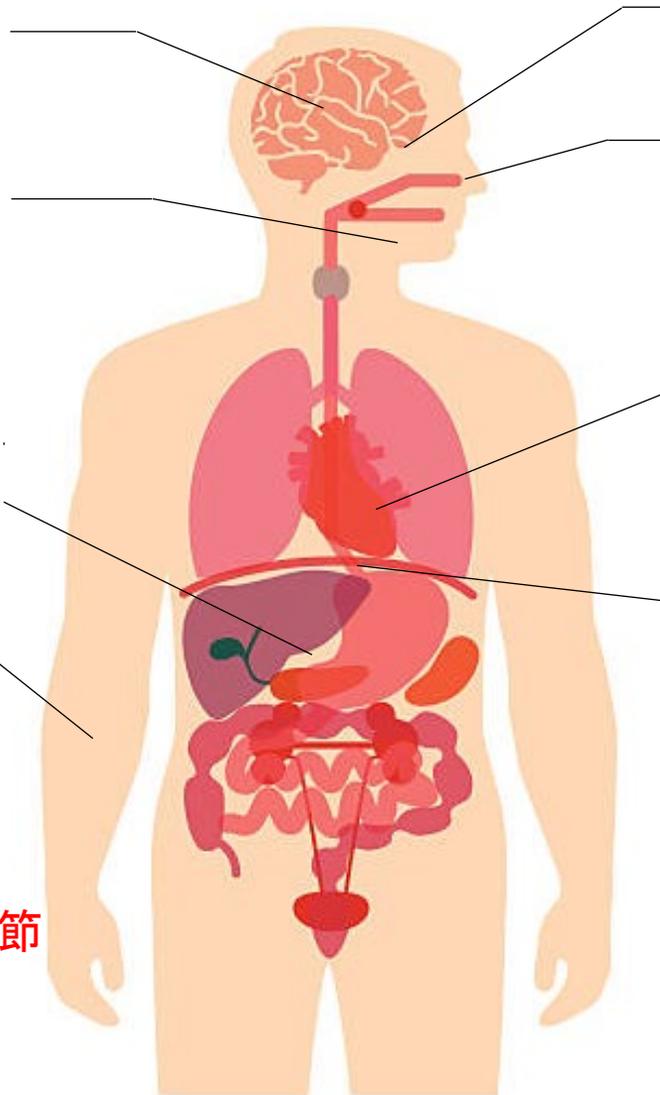
Saito, 2003, 2004  
JNEN

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

脊髓後根/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)

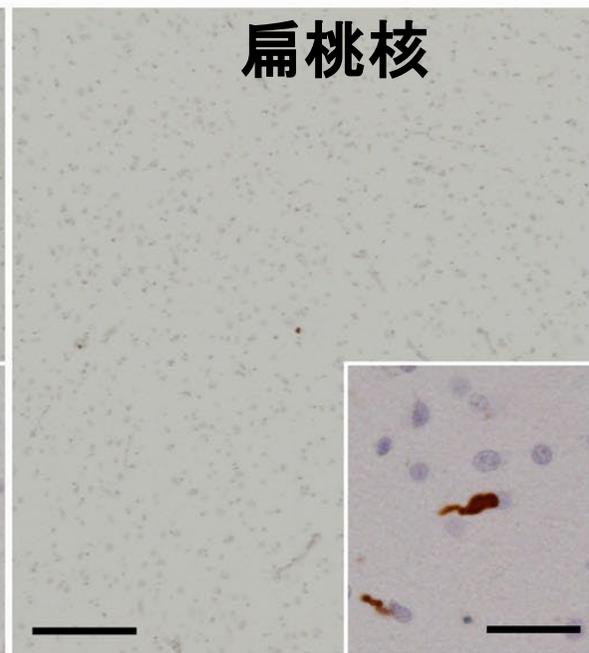
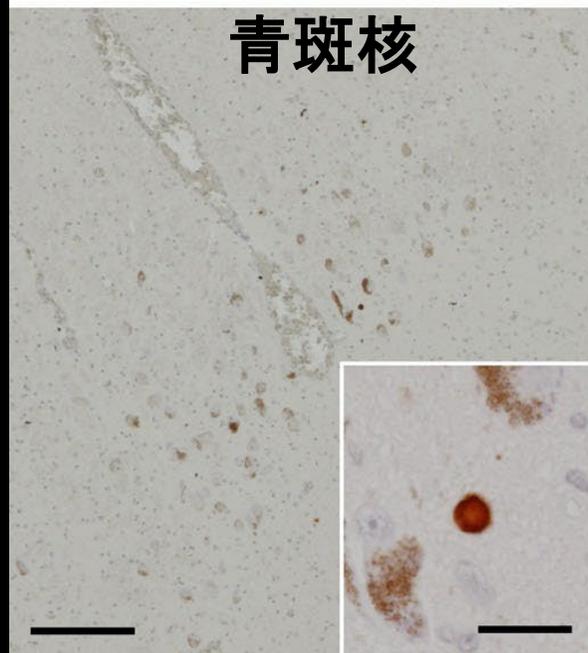
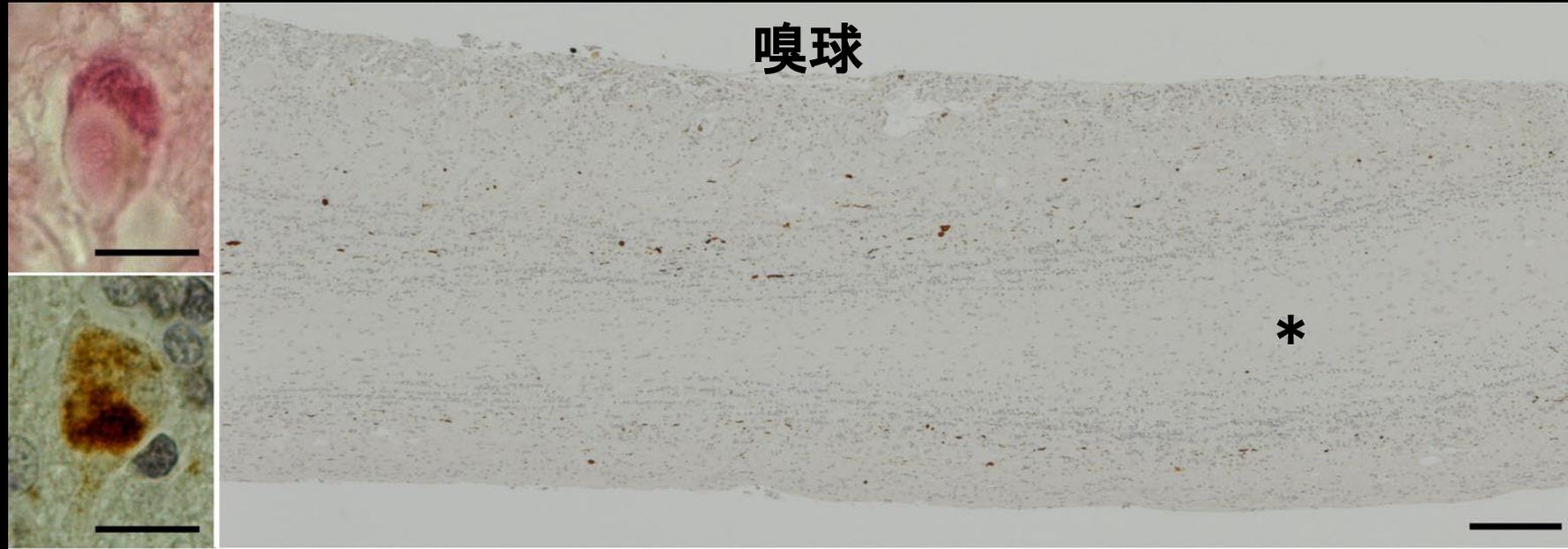
心臓(左室前壁)  
Mitsui, 2006 JNS  
Matsubara 2022 広大学位  
Neurology

食道  
Tanei, 2021  
Acta Neuropath

副腎 医科歯科学位  
Fumimura, 2007  
JNEN

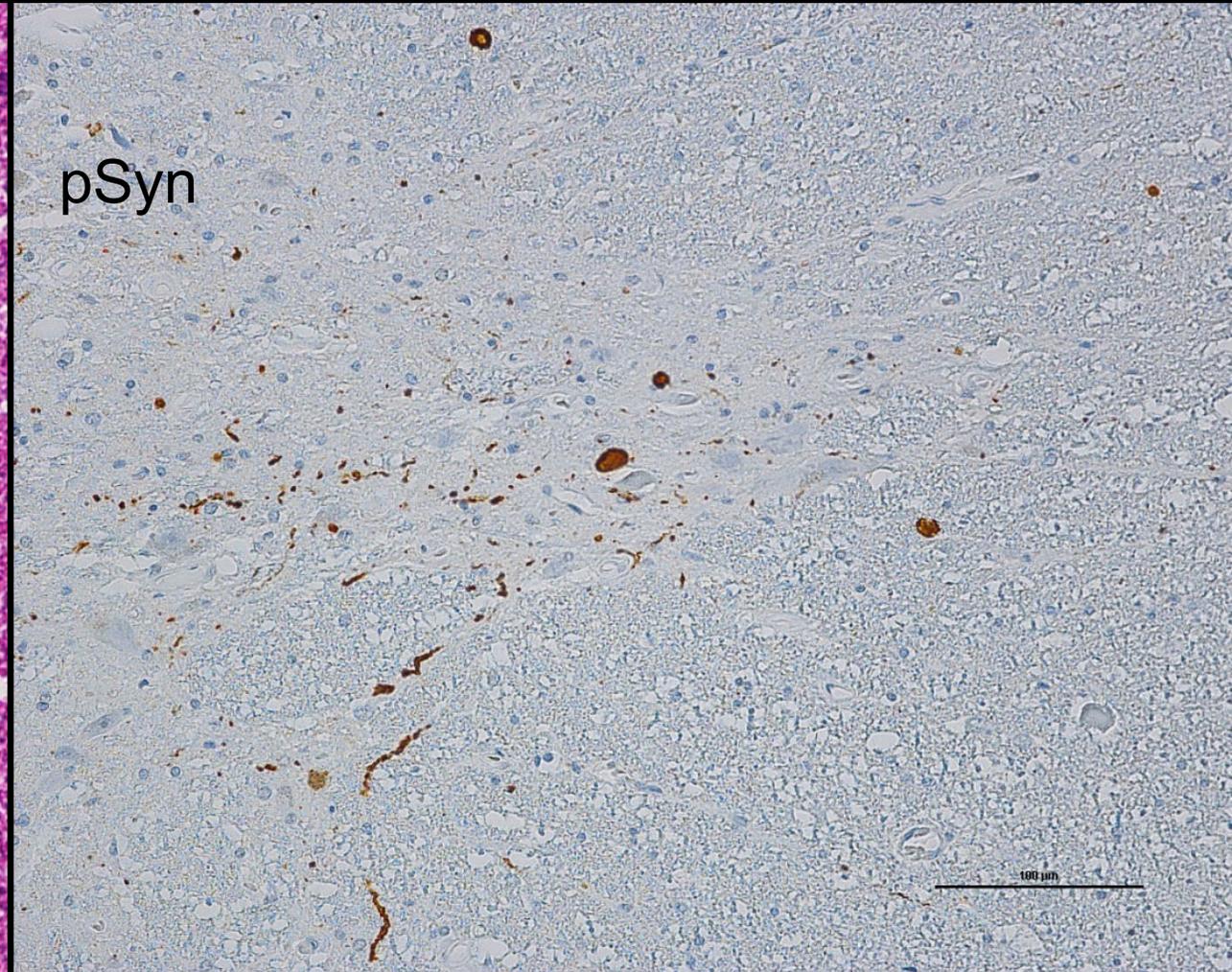
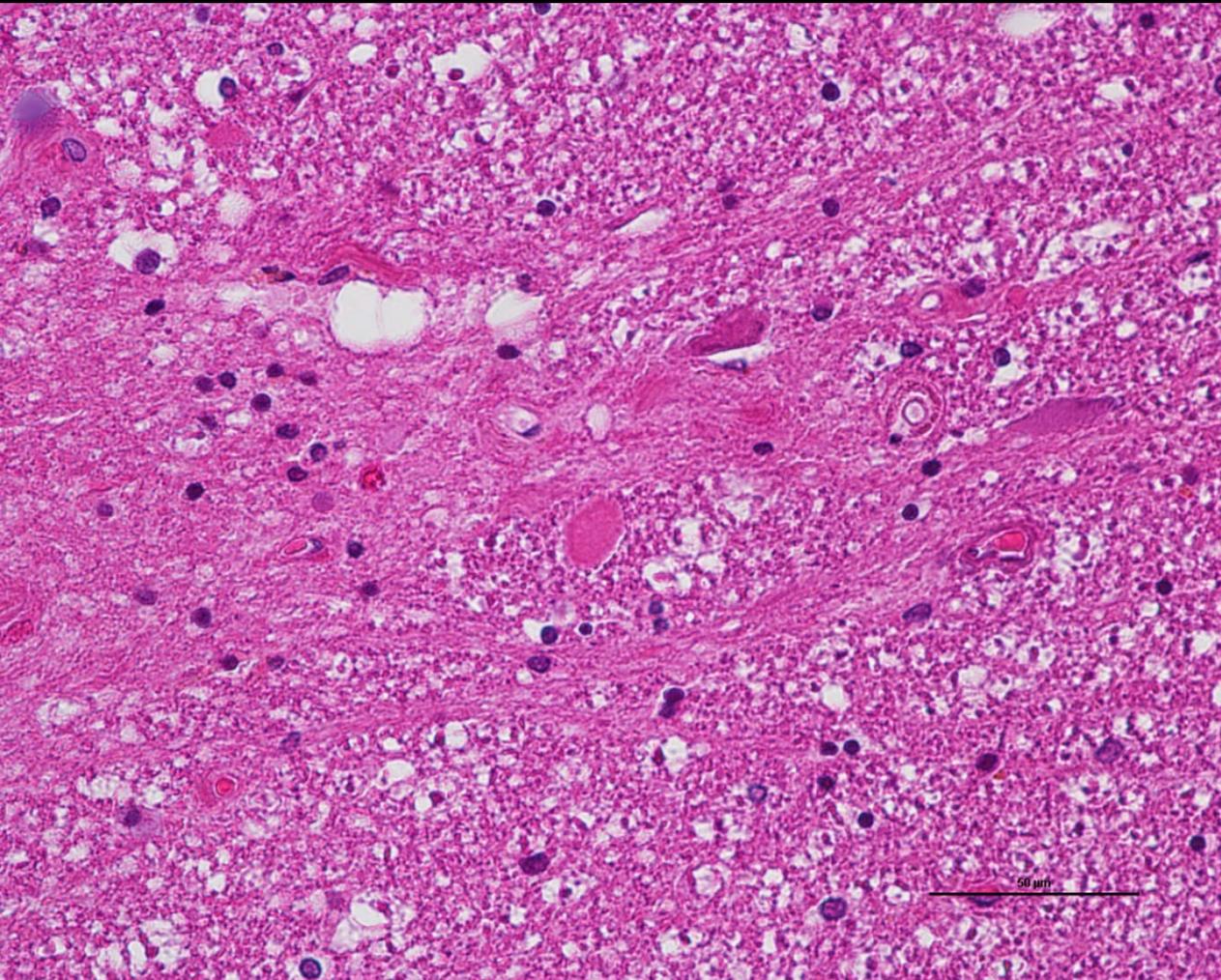
脊髓前根/中間外側核  
大阪公立大学学位  
Hatsuta, 2016  
J Park Dis

# 嗅球にのみレビー小体を認めた純粋例＝他の老年性変化僅少

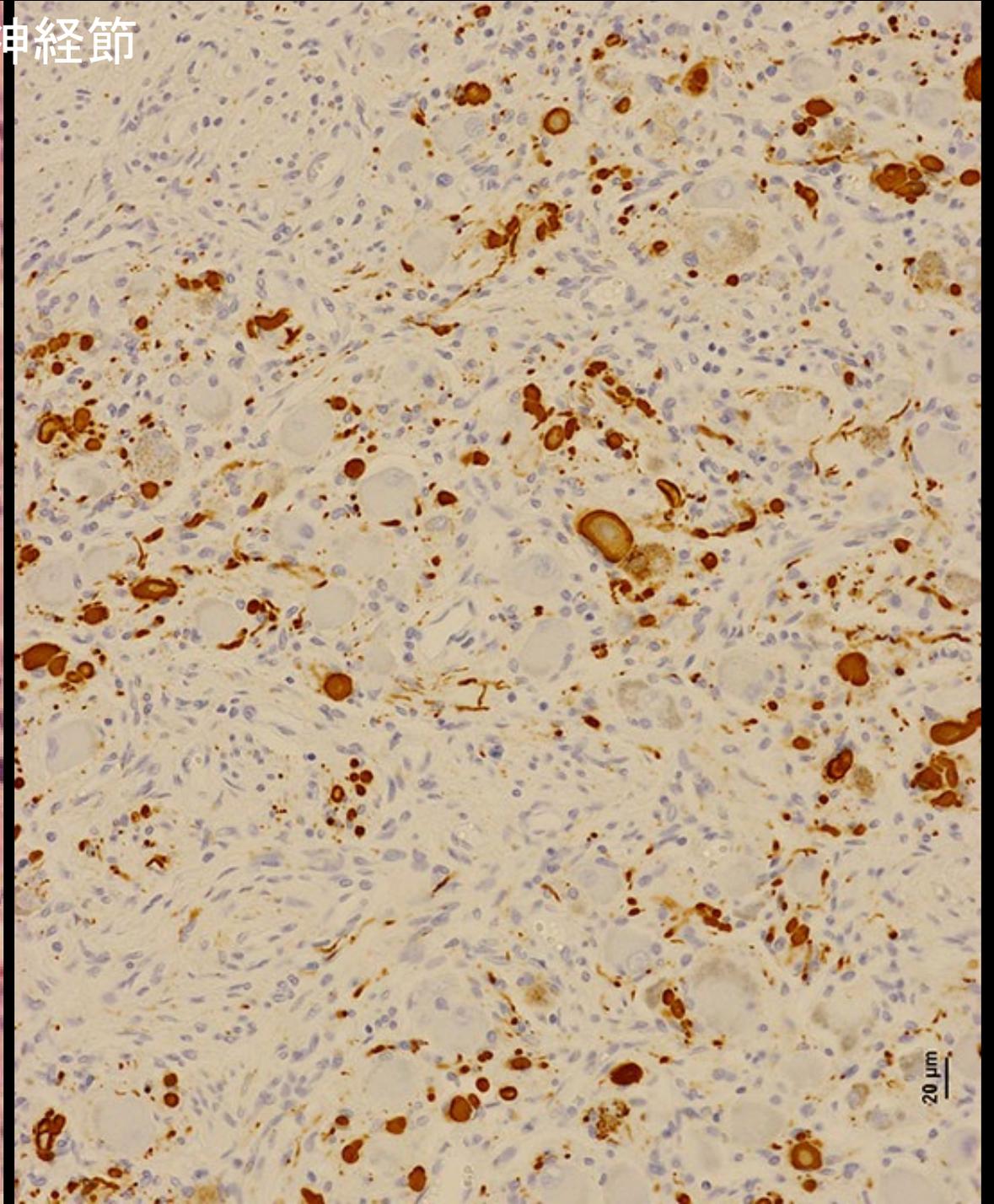
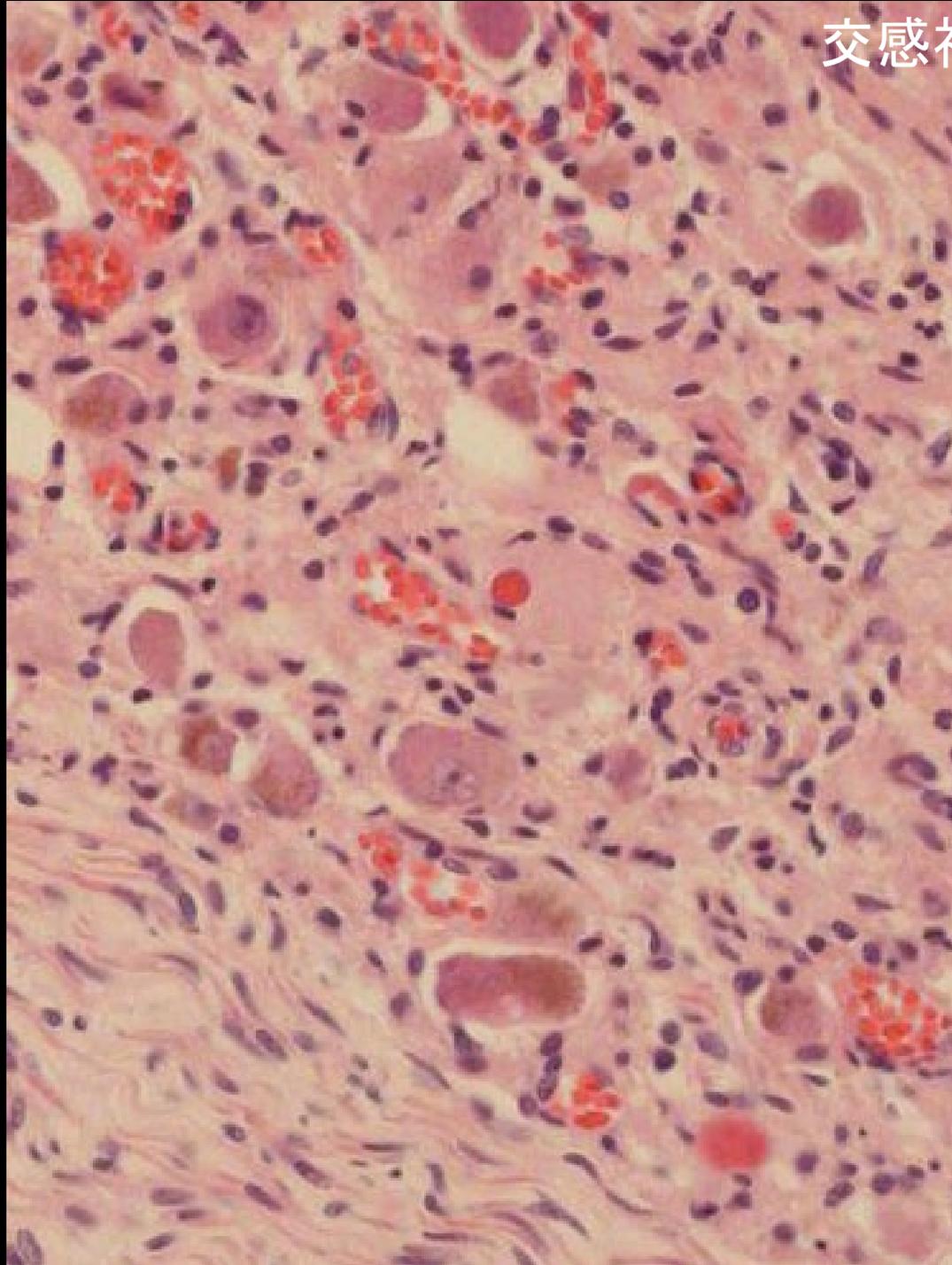




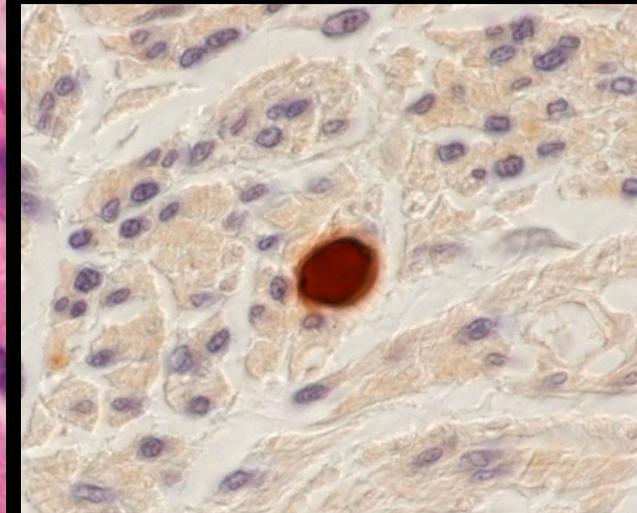
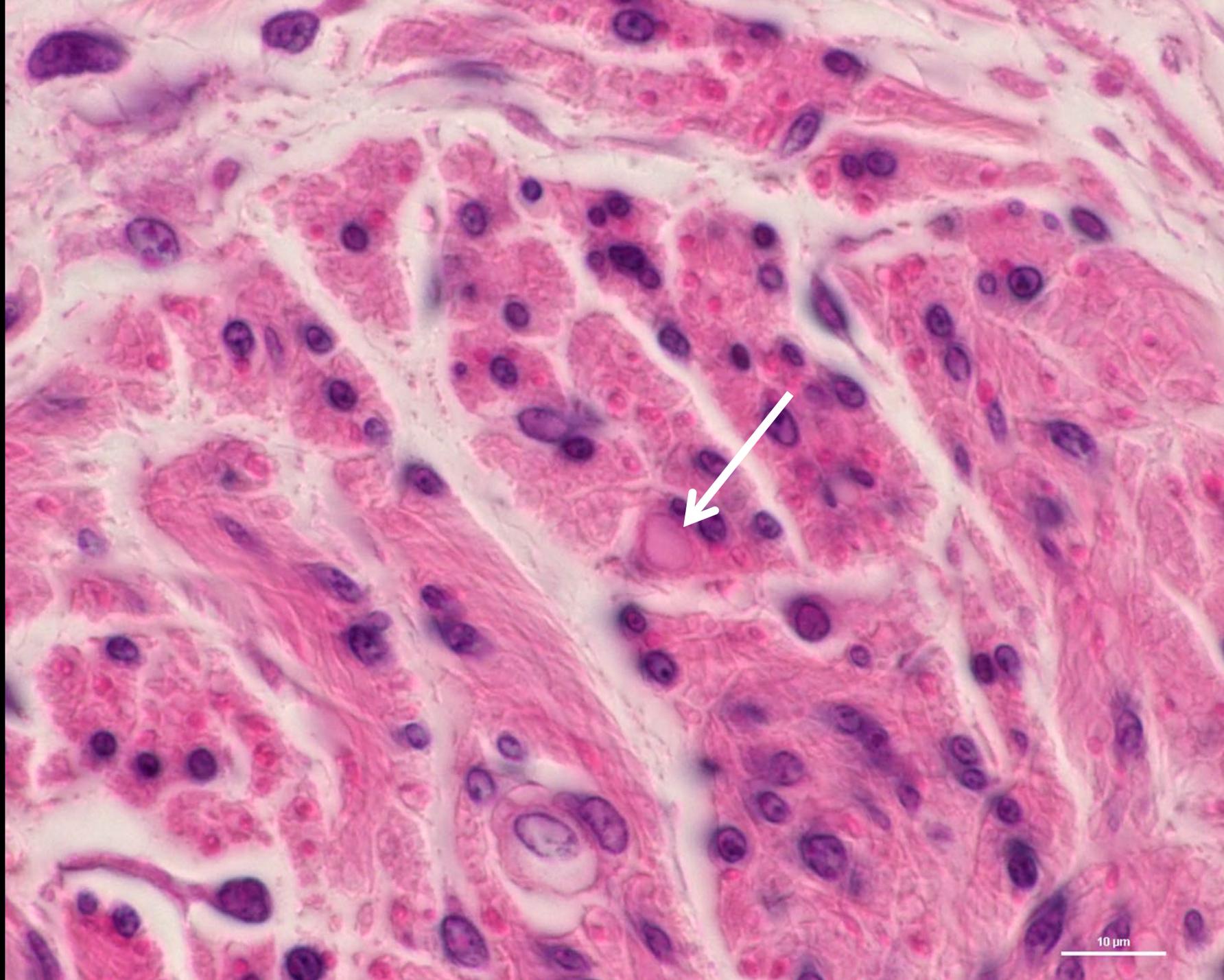
# Th8 胸髓中間外側核



交感神經節

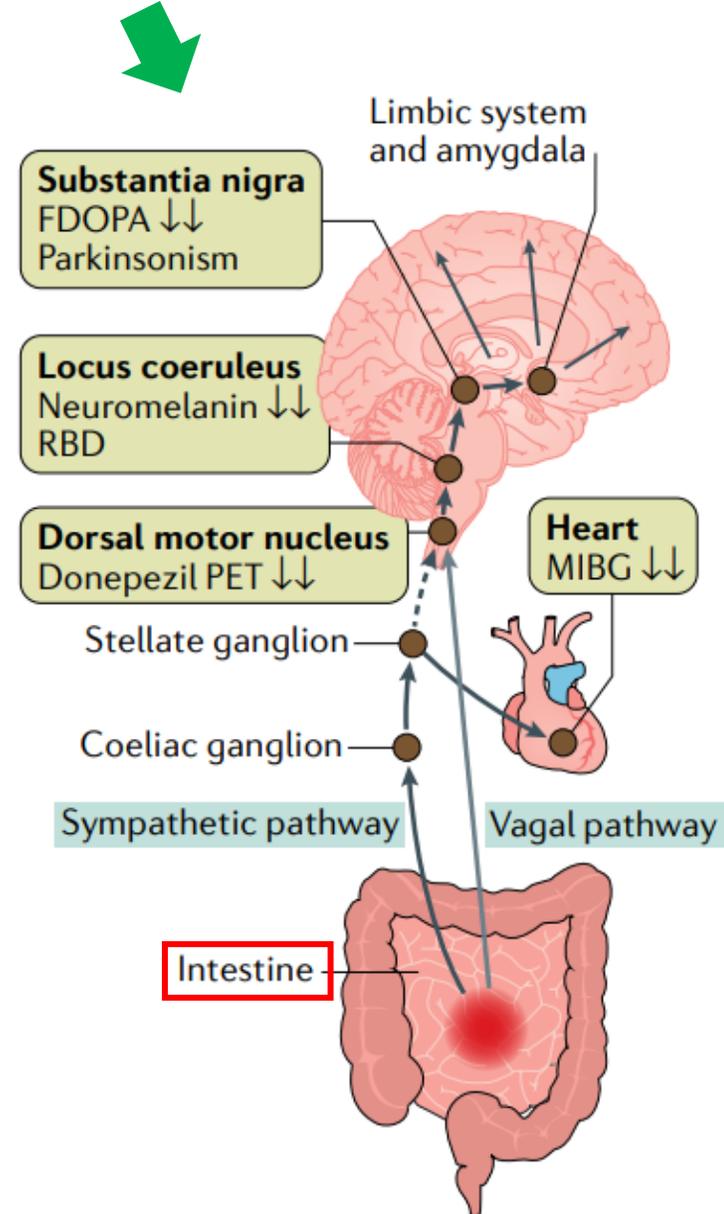
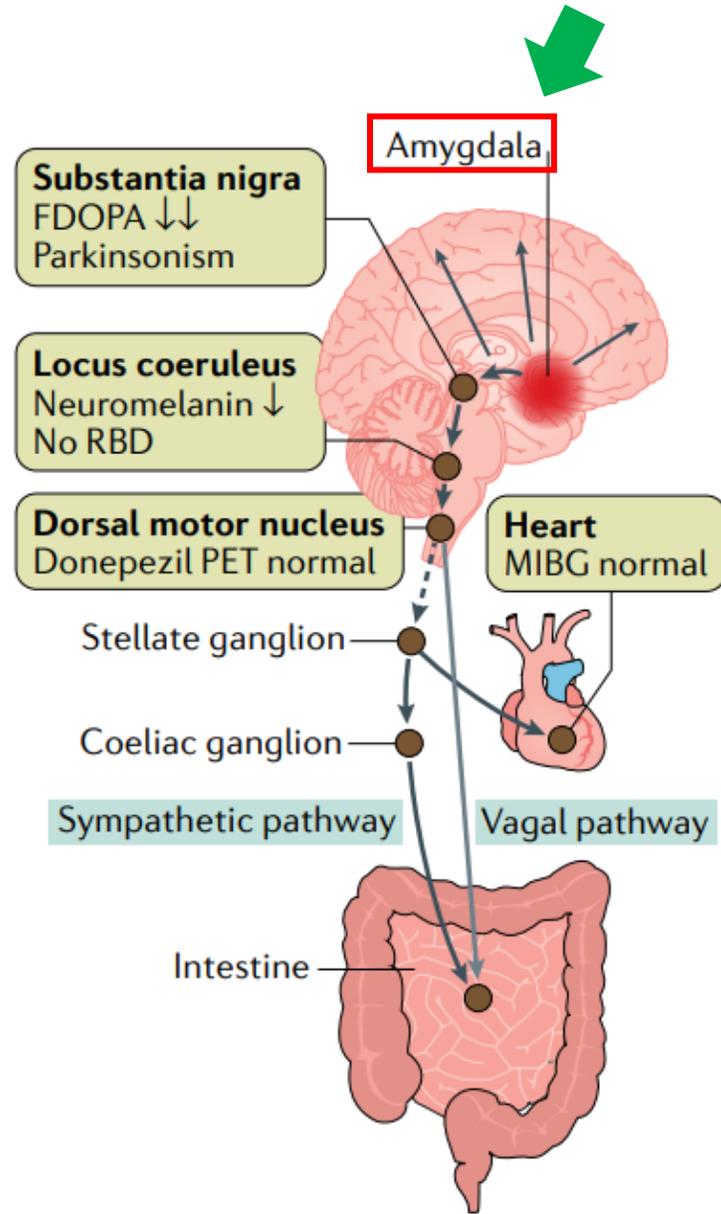


全身で左室前壁神経線維束内にのみ、レビー小体を認めた症例





# BRAIN-FIRST VS. BODY-FIRST



# Park1 ( $\alpha$ シヌクレイン遺伝子重複)静岡剖検例

(小尾先生にスライドをつくっていただきました)

## CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF A SNCA GENE DUPLICATION PATIENT WITH PARKINSON DISEASE AND DEMENTIA

T. Obi, K. Nishioka, O. A. Ross, T. Terada, K. Yamazaki, A. Sugiura, M. Takanashi, K. Mizoguchi, H. Mori, Y. Mizuno, N. Hattori

Neurology, January 14, 2008

### 病歴

47歳、手の不器用さで初発

仮面様顔貌、小声、左手の安静時振戦、左手の腕振りの減少、頸部と左側四肢の固縮あり。レボドパの投与により、振戦、無動、固縮などのパーキンソン症が改善。

60歳、記憶障害、幻覚出現。

61歳、MMSE = 17/30。

62歳、意識の変容。

脳MRIで、両側の内側側頭葉の萎縮とシルビウス裂の拡大。

99m-TcECD SPECTで、両前頭側頭葉と後頭側頭葉に集積低下。

MIBG心筋シンチグラフィのH/M = 早期 : 1.20、後期 : 1.09

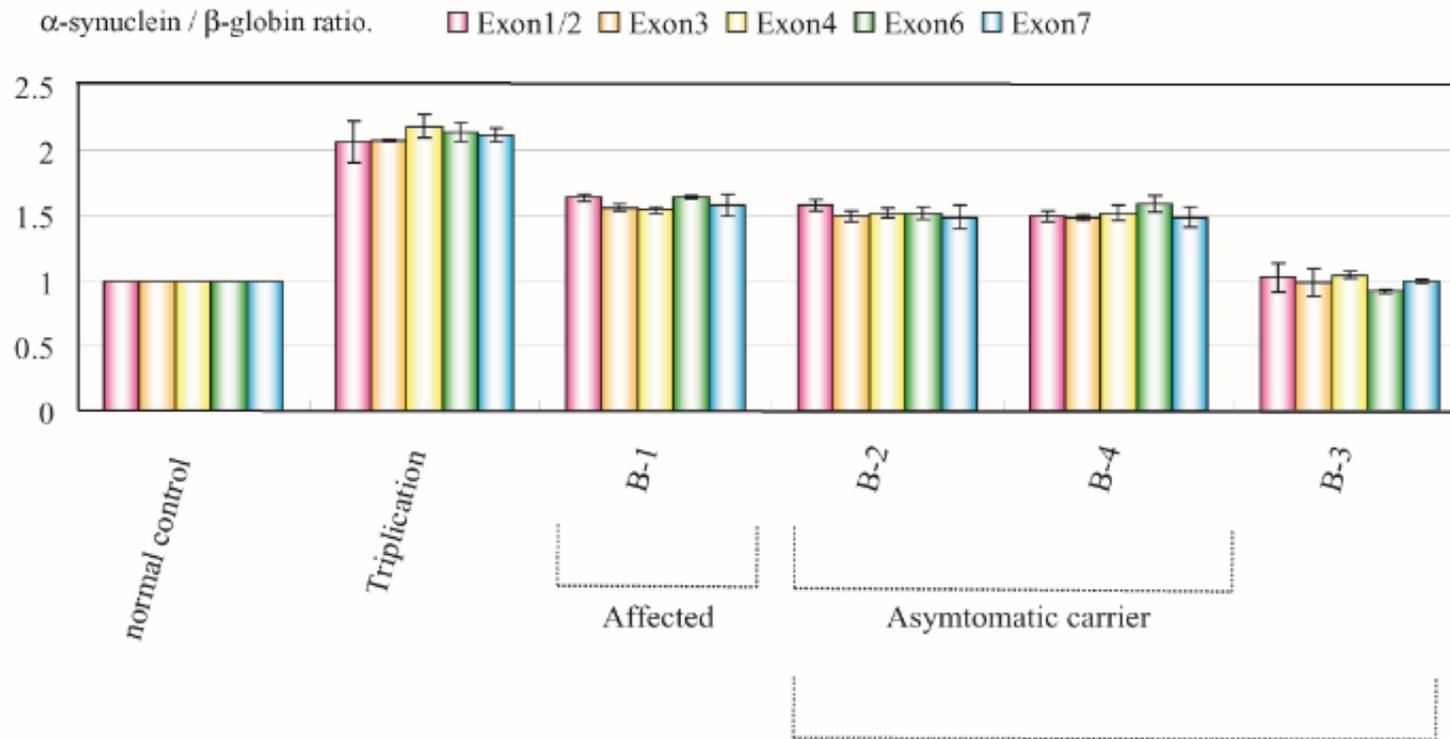
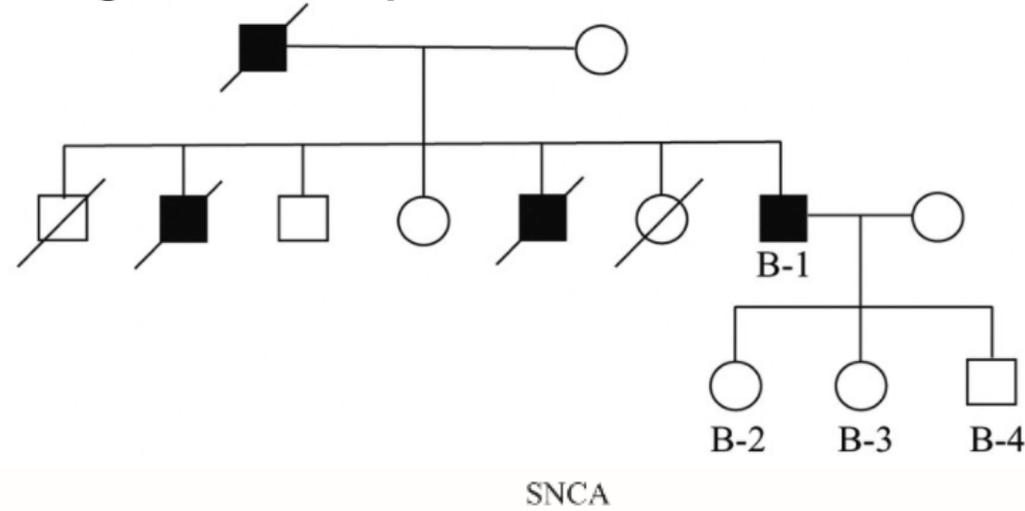
睡眠ポリグラフで、レム睡眠時の異常行動あり

ApoE  $\epsilon$ 3/3

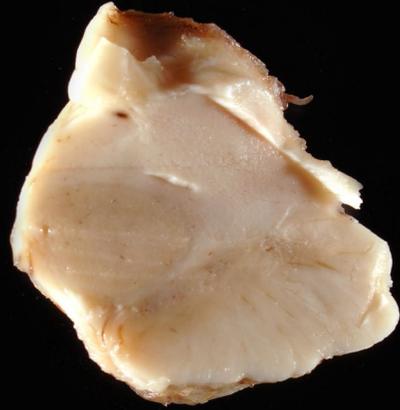
64歳で寝たきり

67歳で誤嚥性肺炎により死亡した。親族の同意を得、剖検。

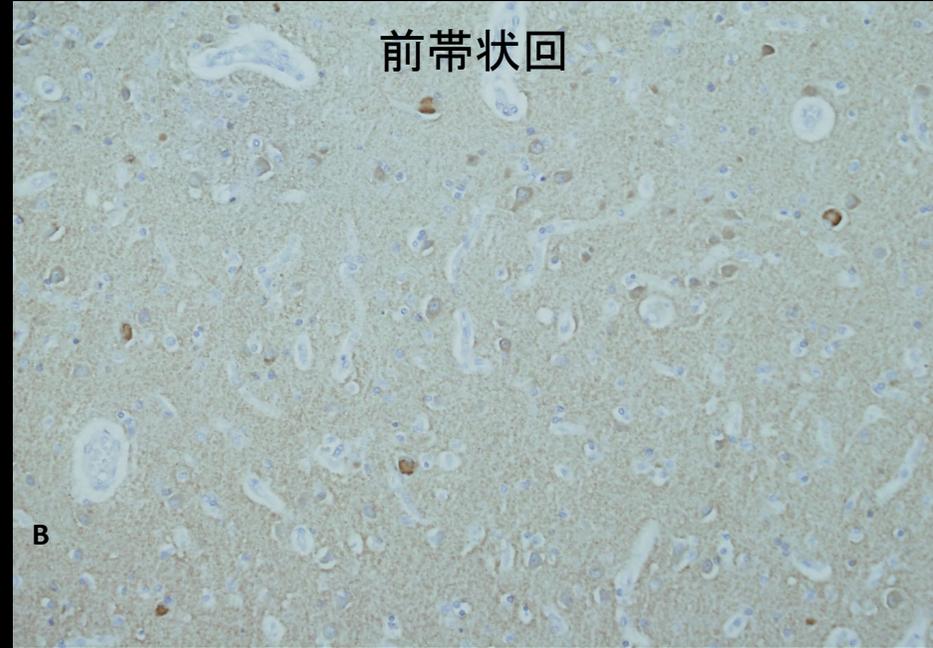
# $\alpha$ -synuclein gene duplication B家系 (本例はB-1)



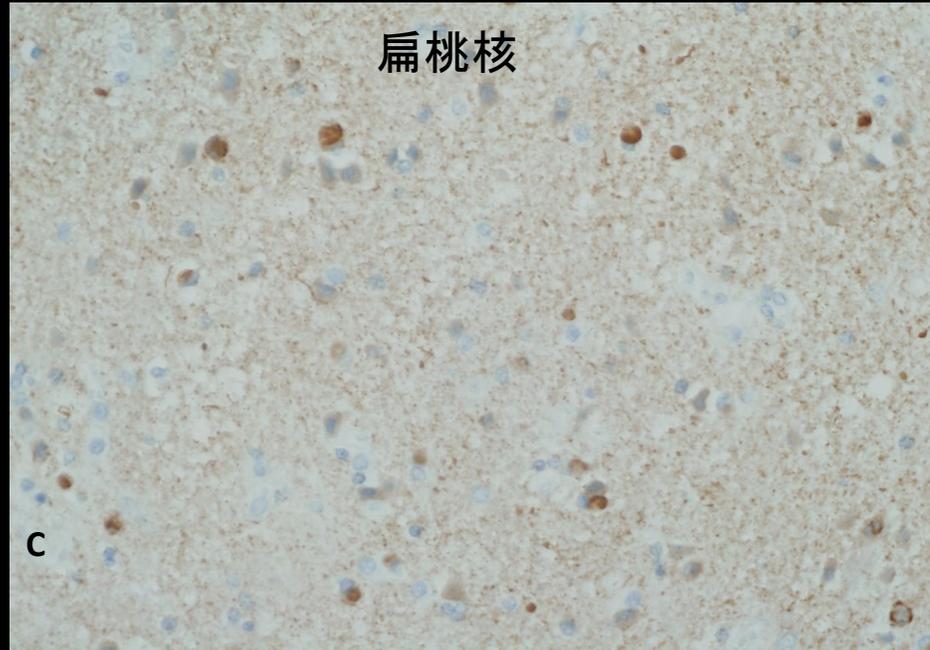
# 辺縁系→認知障害



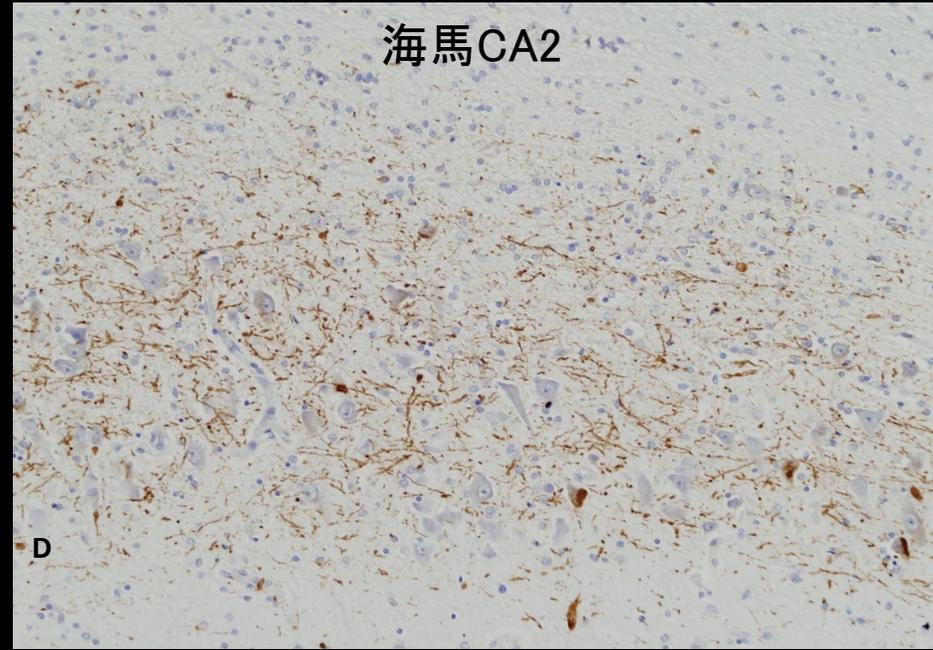
A



B

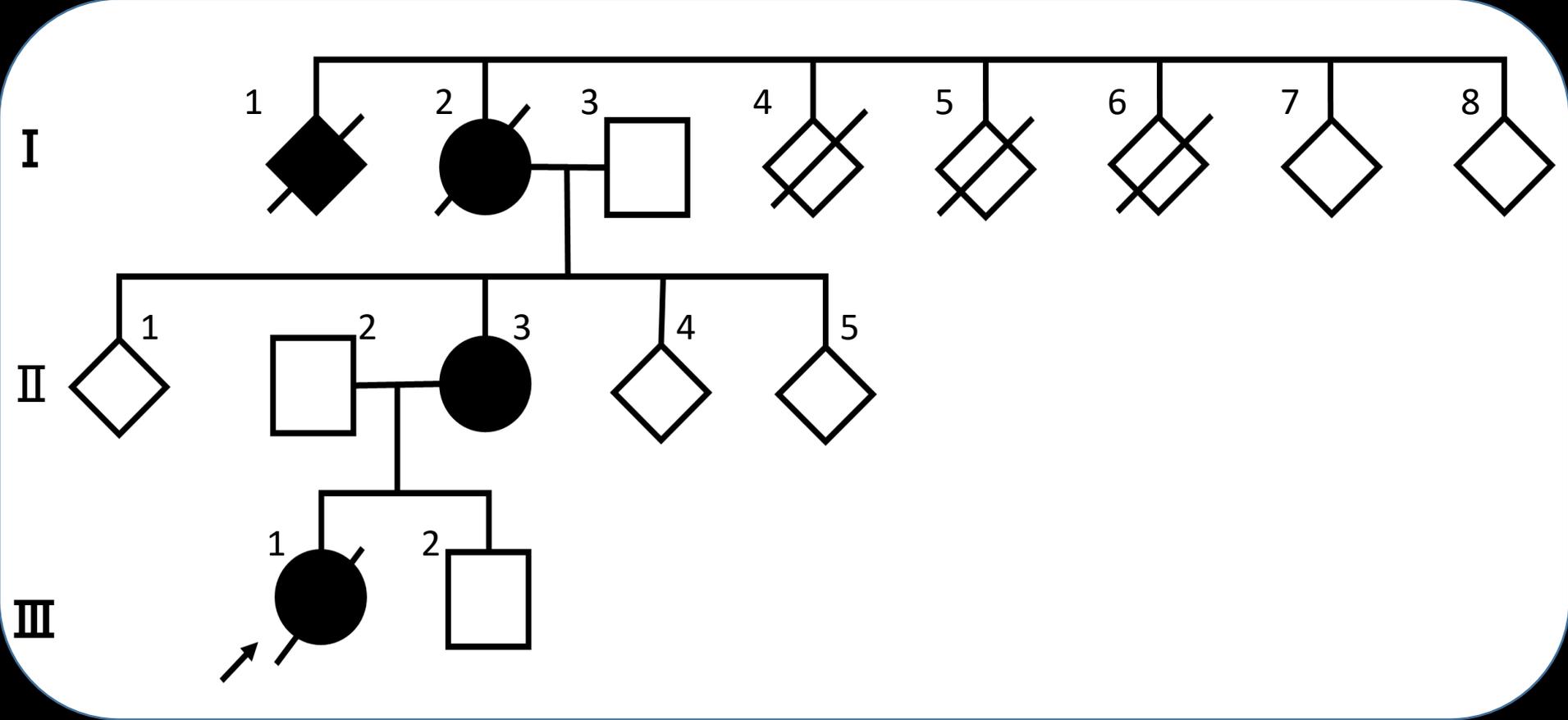


C



D

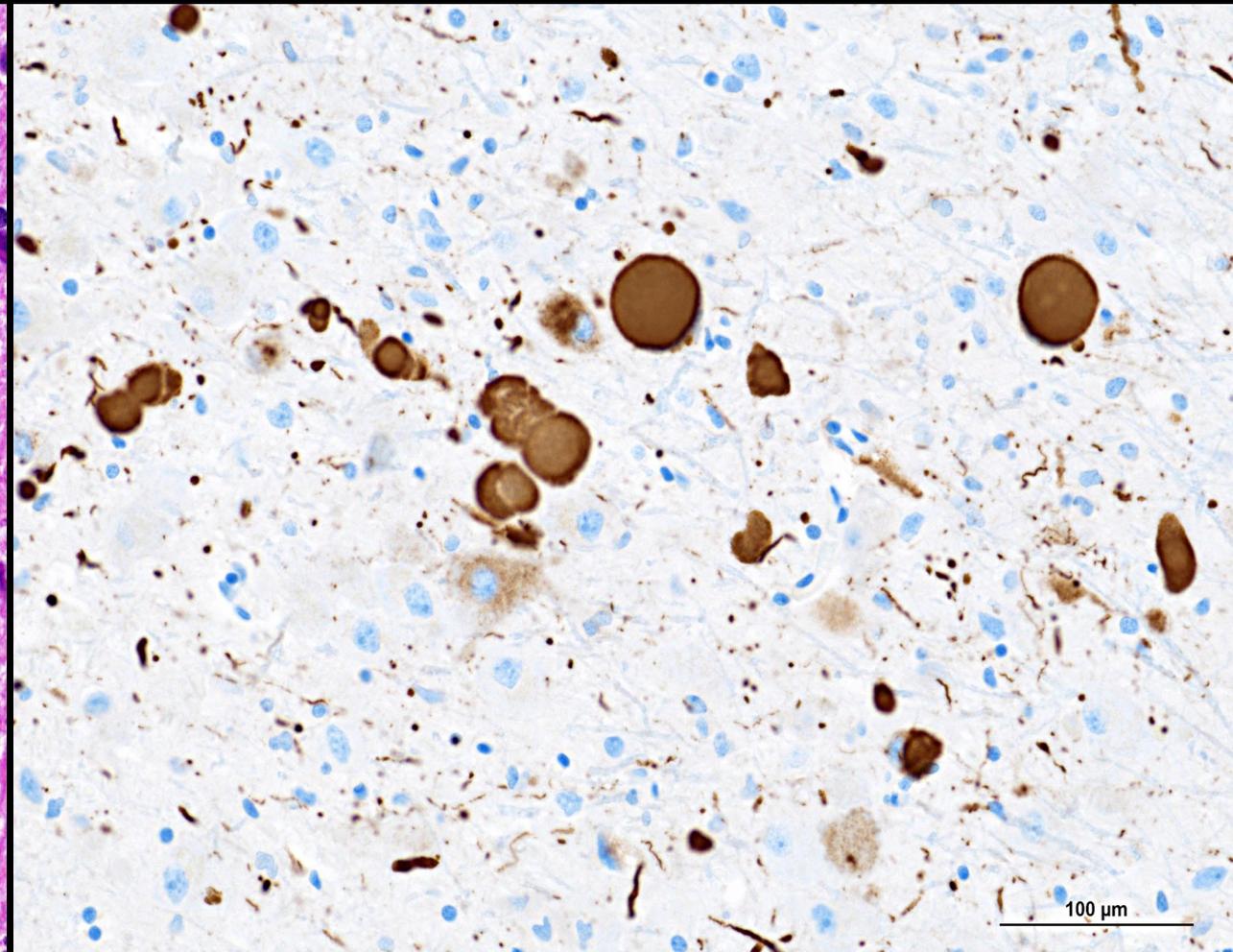
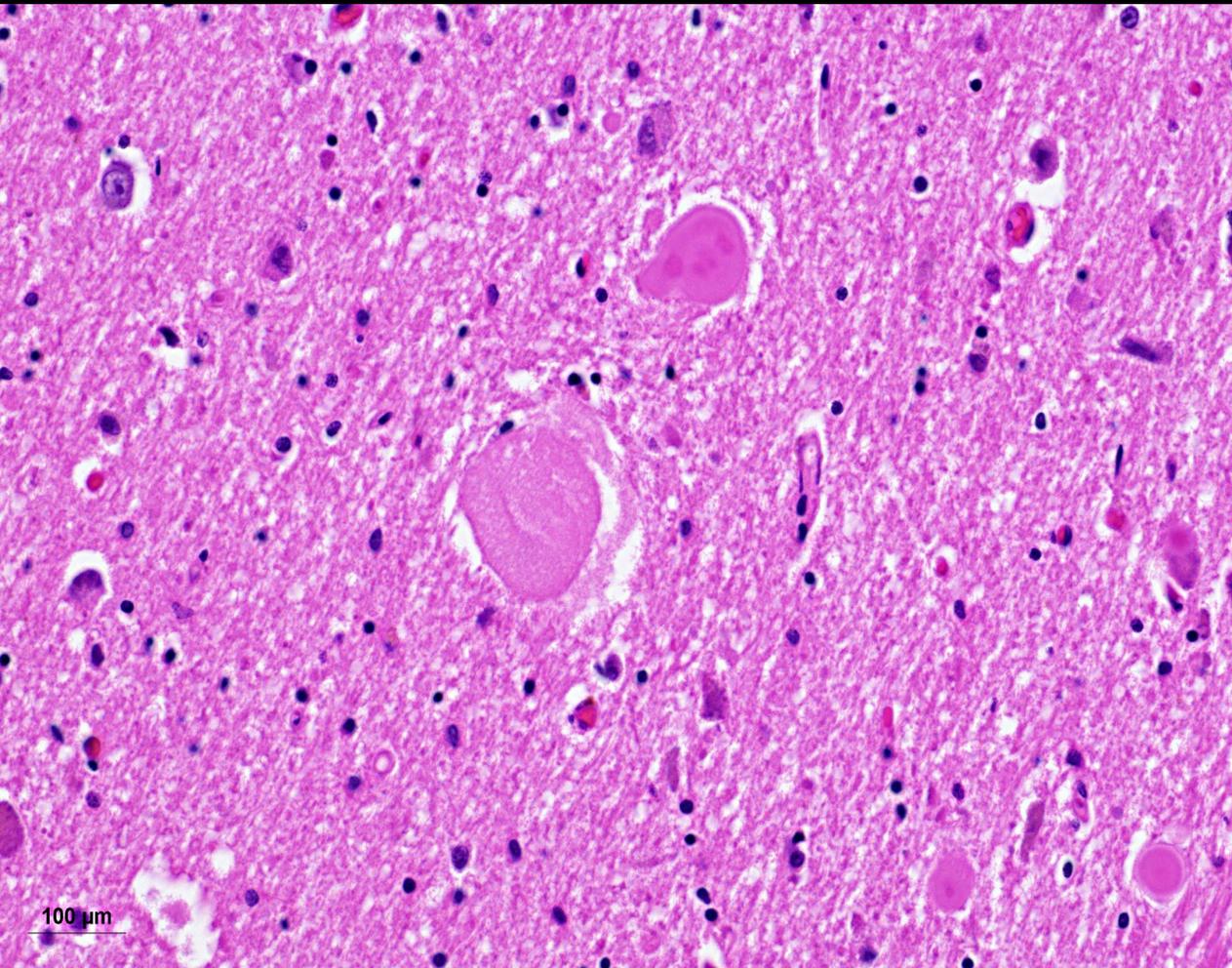
# 阪大家系



The patient's mother (II-3), grandmother (I-2) and great-aunt (I-1) received diagnosis of PD.

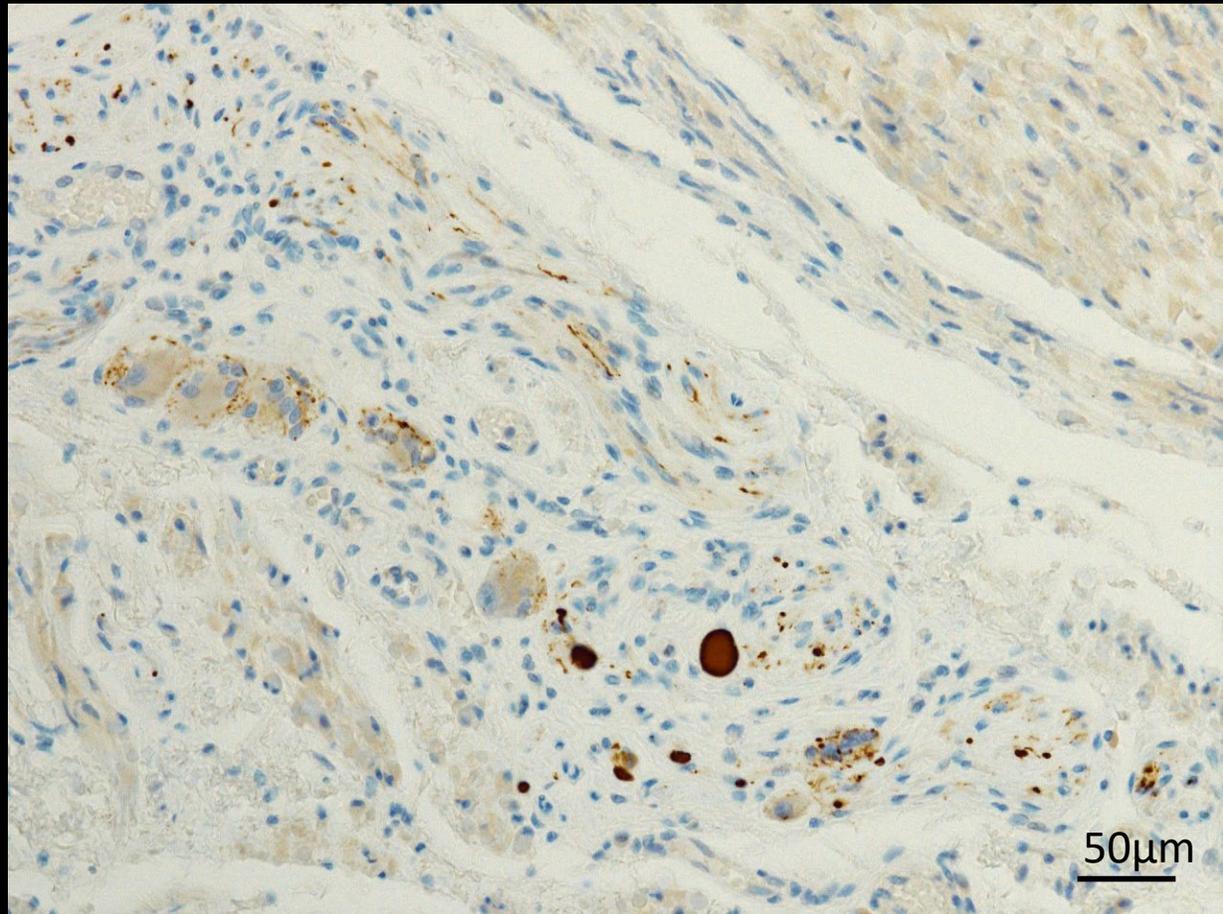
Onset: 30's; death: later forties.

# Hypothalamus



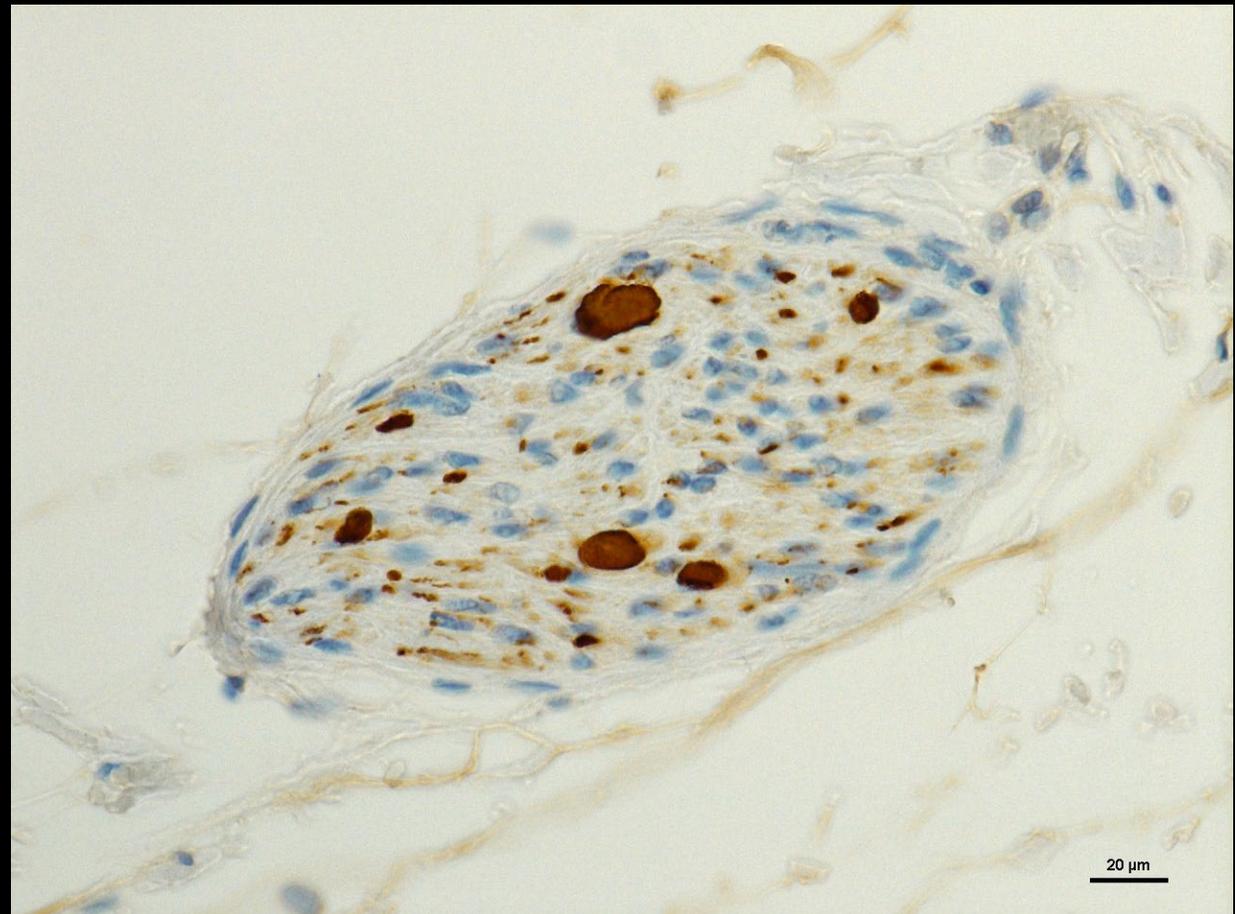
IHC for p- $\alpha$ -synuclein

Lower esophagus  
myenteric plexus



IHC for p-α-synuclein

Adrenal gland (Lt.)



IHC for p-α-synuclein

# International Standardization

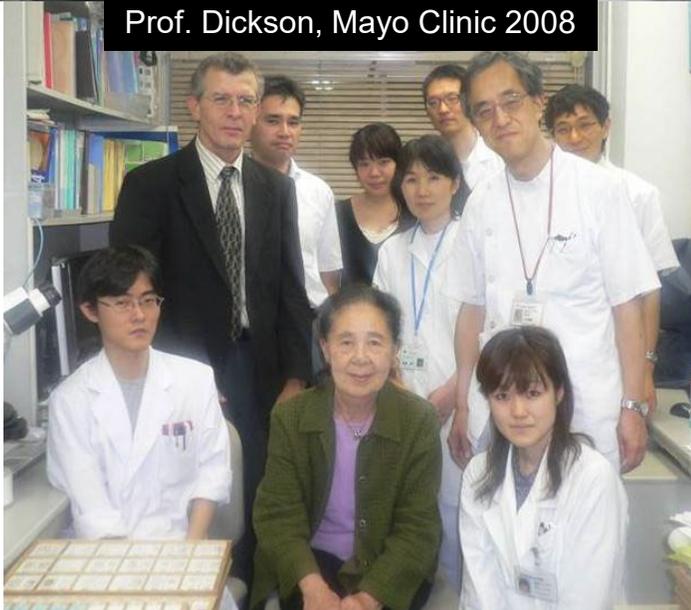
Prof. Graeber, Imperial College of London, 2007



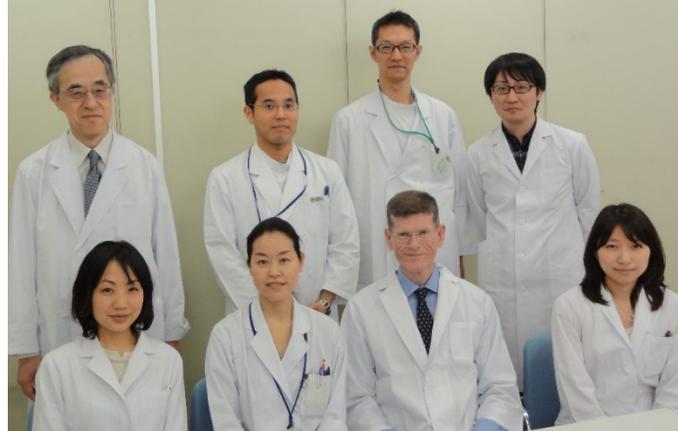
Prof. Hedley- Whyte, MGH 2010



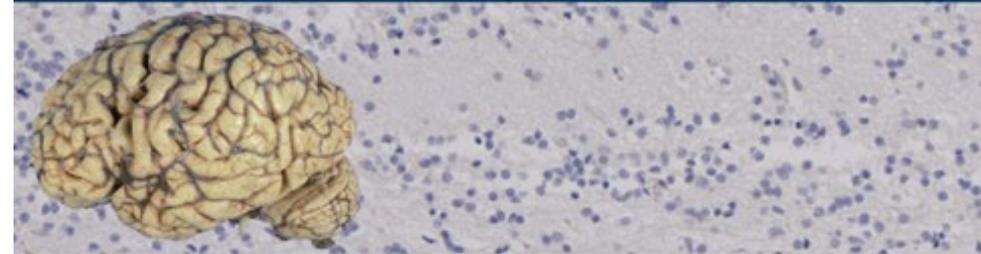
Prof. Dickson, Mayo Clinic 2008



Prof. Cairns, Washington University 2013



## The International Post-ICN2018 conference Brain Bank Symposium



**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

# 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

兼務 (連合小児)

橘 雅哉

別宮豪一

毛利育子

大学院生 (脳神経内科)

前田健一郎

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

部長

常勤特任研究員(事務局長)

村山繁雄

専門部長

研究員

松原知康

医長

内野彰子

医員

大学院生(東京大学)

荒川 晶

原 愛徒

非常勤研究医

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

専門部長

### リハビリテーション科

加藤貴行

### 精神科

部長

古田 光

### 病理診断科

### PETセンター(臨床画像)

部長

新井富生

責任者

石井賢二

### 放射線科

特任部長

徳丸阿耶