発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク・ 高齢者ブレインバンクプロジェクト

大阪大学大学院 連合小児発達学研究科

子どものこころの分子統御機構研究センター

ブレインバンク・バイオリソース部門・

医学系研究科 神経内科学(兼)

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(神経病理)(クロスアポイント)

常勤特任研究員

村山繁雄

発表タイトルと所属、発表者名を示します。

法隆寺壁画
観音像

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

私の背景

おかげさん

(開祖道元著 正法眼蔵を14回読破)

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。大阪義士の寺出身。
- お仏飯(仏様に供えたご飯)で育った人間は衆生(生き物全て)に尽くす義務がある。
- 疾患の最初から最後まで寄り添い、患者死亡時病理解剖による最終診断で最後の貢献することは、故亀山京大名誉教授(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全国に広げることが、私のライフワーク。
- 献脳同意者、ブレインバンクに脳を寄託する医師のサポートを、全国で行っている。

私は大阪義士の寺の出身です。亡くなった母は部屋に法隆寺壁画観音の複製をかけており、私も津雲台阪大官舎にかけて、日夜礼拝しています。母は、赤穂義士は喧嘩両成敗の武士道の正道を正した社会貢献と主張し、占領軍により廃止されていた義士祭を復活させました。相田みつおさんは、東京フォーラムに美術館がありますが、曹洞宗の僧侶に帰依しておられ、正法眼蔵を14回読まれたとのこと。「おかげさん」は、マカオのアジアオセアニア神経化学会でのブレインバンクシンポジウムで、本邦ブレインバンクの理念の一つとして紹介したところ、インド神経病理学会事務局長のアニタさんが、アジア人にしか分からないので、アジアで話す時には強調するようにとわれ、その後香港、台北、インドでの口演で紹介しています。

COI

営利企業はなし

(特任・兼任・臨床・客員)教授:

徳島大学・広島大学・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、同静岡てんかん・神経医療センター、同相模原病院、同広島西医療センター、同沖縄病院、国立国際医療研究センター、虎の門病院、亀田病院、横浜労災病院、近森病院、北里大学附属病院、香川大学附属病院、防衛医科大学附属病院

学会活動 (医師免許:日本、米国)

国際神経病理学会副会長、米国神経病理学会誌(JNEN)編集委員

国際パーキンソン病学会 α シヌクレイン討論パネリスト

日本神経病理学会名誉会員 同ブレインバンク委員長(理事長特任)、

日本神経学会名誉会員、日本認知症学会名誉会員

病理コア

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

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

日本神経科学ブレインバンクネットワーク

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

日本神経科学 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
	大阪大学	望月秀樹/村山繁雄				3	4	6	6	5	14	7
	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
	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
	福祉村病院	金田大太/ 橋詰良夫	31	27	25	25	21	25	33	40	33 (3)	32
	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
	美原記念病院	美原盤/ 高尾昌樹	26	15	19	23	16	19	33	18	12	10
	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
	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
	国立東京病院	小宮正/(村山繁雄)	5	2	4	3	0	1	1	1	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
	横浜労災病院	今福一郎/ 角田幸雄	6	6	8	8	4	4	4	2	1	0
	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
	北里大学病院	西山和利/ 一戸昌明	9	5	4	2	6	6	1	1	2	2
	徳島大学病院	和泉唯信/ 常山幸一	3	5	10	4	12	4	5	3	3	1
	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
	香川大学病院	鎌田正紀/ 上野正樹	4	3	1	1	1	2	1	0	0	1
	虎ノ門病院	上坂義和/ 伊藤慎治	3	1	2	2	3	1	8	2	6	3
	帝京大学病院	園生雅弘/ 齊藤祐子	2	2	0	4	0	4	2	0	1	1
	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
	東京医科大学	清水聰一郎/ 黒田雅彦			1	0	0	1	0	1	1	1
	国立広島西医療センター	渡辺千種/立山義朗			3	4	4	2	4	0	0	1
	大阪公立大学	伊藤義彰/ 大澤雅彦		1	1	1	1	0	1	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
	国立沖縄病院	諏訪園秀吾/ 熱海恵里子				1	2	2	4	2	0	0
	オープンリソース計		122	112	119	168	170	174	173	164	157	181
	施設蓄積		79	85	84	105	74	69	50	67	39	31

日本ブレインバンクネットワークによる神経病理診断の共有化とリソース構築が私のライフワークです。脳神経内科と病理部門との連携が前提となります。

日本ブレインバンクネットワーク関西拠点

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

生前献脳ドナー登録

創始者：
 故豊倉康夫
 東大名誉教授
 東京都健康長寿医療センター
 名誉院長
 80歳没、
 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。

Handwritten notes in Japanese, likely a list of medical conditions or research interests, including terms like "脳梗塞" (stroke), "脳腫瘍" (brain tumor), and "脳血管障害" (cerebrovascular disorder).

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

生前献脳同意本登録者（2022年8月時点）：（事前登録者：231名）

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

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

日本神経病理学会ブレインバンク委員会

委員長: 村山繁雄 (阪大連合小児・健康長寿)

- 足立 正 (鳥取大学)
 - 和泉唯信 (徳島大学)
 - 伊東恭子 (京都府立医大)
 - 井上貴美子 (NHO刀根山)
 - 大島健一 (都立松沢)
 - 入谷 修司 (名大精神)
 - 大島健一 (都立松沢病院)
 - 金田大太 (福祉村)
 - 河上 緒 (順天・精神)
 - 國井泰人 (東北大)
 - 小森隆司 (都立神経病院)
 - 古和久朋 (神戸大)
 - 齊藤祐子 (健康長寿)
 - 清水 宏 (新潟脳研)
 - 鈴木博義 (国立仙台医療セ)
 - 高尾昌樹 (国立精神・神経)
 - 谷川 聖 (北海道大学)
 - 谷口大祐 (順天神内)
 - 西田尚樹 (富山法医)
 - 西村広建 (川崎医大)
 - 古田拓也 (久留米大)
 - 別宮豪一 (阪大神内)
 - 松本博志 (阪大法医)
 - 三木康生 (弘前大)
 - 山田光則 (信州大)
 - 横田 修 (岡山きのこ)
 - 吉田真理 (愛知医大加齢研)
- 放射線: 徳丸阿耶 (健康長寿)
ゲノム: 池内健 (新潟脳研)
生化学: 長谷川成人 (都医学研)

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

Global Neuro CPC

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

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

高齢者ブレインバンク立ち上げ時の原動力だった齊藤祐子博士が国立精神・神経医療研究センターブレインバンク責任者として移動後、日本ブレインバンクネット構築が、2016年度日本医学研究開発機構に採択されました。高齢者ブレインバンクは老化・認知症を担当しました。日本全体にブレインバンクネットワークを拡げることが、2016年1月に亡くなられた天皇侍医東京大学神経内科名誉教授金澤一郎博士の夢であり、彼は自らを高齢者ブレインバンクに登録して下さることで、最後の貢献をして下さいました。1999年に私が高齢者ブレインバンクを創設した時の最初の超低温槽は、彼の支援による購入でした。齊藤祐子(私の配偶者)は兼務として、高齢者ブレインバンク病理コアを引き受けてきましたが、2020年より神経病理研究部長・高齢者ブレインバンク責任者として、健康長寿に復帰しました。

日本ブレインバンクネット 第二期 Japan Brain Bank Net

AMED 2021-2024
精神疾患脳の蓄積

日本ブレインバンクネットは2021年、高尾博士を班長として、二期目がスタートしました。昨年までの齊藤祐子班長から高尾先生に引き継がれ、今年度から阪大と、刀根山医療センター、美原記念病院、2022年度から桶狭間病院、慈恵病院が加わりました。精神疾患の蓄積が目的です。

日本ブレインバンクネット
研究費で導入

超低温槽
阪大・刀根山

バーチャルスライド
メーカー

阪大・刀根山

ベンタナ自動免疫染色装置

刀根山

AMED追加予算より、阪大と刀根山医療センターに、超低温槽、バーチャルスライドメーカー、刀根山にはベンタナ自動免疫染色装置が購入できました。

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、扁桃核有意的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

前頭側頭型認知症レジストリ登録症例

A clinicoopathological study of ALS with L126S mutation in the SOD1 gene 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 operculum and precentral 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。

大阪大学ブレインバンクのこれまでの報告です。浅香山病院からの例は、前頭側頭型認知症としてレジストリ登録されていましたが、病理学的にアルツハイマー病であり、神経病理診断による確認が重要であることを示します。SOD1変異ALS L126S変異は大阪地区に多いのですが、局所神経変性を示すことがあり、本例も下オリーブ核の片側仮性肥大をともなっていました。もう1例は神経内科後期研修医を指導し報告した、上位運動ニューロン病変、鉄沈着が強かったALS症例です。

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。

刀根山医療センターからのSMA type2の症例報告です。刀根山はリサーチリソースネットワークの生前同意拠点の伝統があり、藤村先生を引き継ぎ井上貴美子先生が統括されており、神経・筋疾患の剖検数は本邦最多です。山寺みさき先生とは初期研修医時代から一緒に勉強させていただいており、神経学会専門医に加え、病理学会専門医も取得しておられ、次世代のホープです。

SCA8本邦全剖検例の包括的研究

阪大例

米延友希

	小脳変性	黒質変性	ADNFT	3+4R astro	PSPNFT
阪大例	○	○	+	-	++
九大例	○	○	++	+	-
関西医大例	○	○	-	-	-
相模原例	○	○	-	-	-

Neuropathology in press

米延先生とはSCA8の全剖検例の包括的研究を学位研究として行い、Neuropathologyに受理されました。

Case Reports from BBNDNPD

National Hospital Organization
Osaka Toneyama Medical Center

LETTERS: NEW OBSERVATION

TDP-43 Proteinopathy Presenting with Typical Symptoms of Parkinson's Disease

Rika Yamashita, Goichi Beck, Yuki Yonenobu, Kimiko Inoue, Akihiko Mitsutake, Hiroyuki Ishiura, Masato Hasegawa, Shigeo Murayama, Hideki Mochizuki. *Movement Disorders* 2022;37:1561-1563.

Dr. K Inoue

Dr. R Yamashita

The first autopsy case of pure sporadic TDP 43 proteinopathy type A with clinical diagnosis of Parkinson's disease

Press Release,
Asahi and NHK
by Lec. Goichi Beck

NHK News
アクセスランキング1位!

朝日新聞
5/31夕刊

阪大・刀根山連合から、臨床的にパーキンソン病と診断された症例が、TDP43単独変性であることを見だし、MDSに掲載され、朝日新聞、NHKに取り上げられました。

大阪大学大学院 連合小児発達学研究所

2021年10月20日

大学院生の、
顕微鏡を購入

2021年度、連合小児発達学研究所でクラウドファンディングを立ち上げ、発達障害児のサポートブックとデータベース構築、ついでバイオリソース構築を訴え、目標を達成することが出来ました。寄附して下さいました方々には感謝します。

第64回日本神経病理学会総会学術研究会
The 64th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology
第66回日本神経化学学会大会 合同大会
The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry

NextNeuro

分子と形態の融合の先に
Beyond the fusion of molecules and morphology

会期 2023年7月6日(金)～8日(日)

会場 神戸国際会議場

一般演題募集
2022年12月予定

第64回日本神経病理学会総会学術研究会

大会長 望月 秀樹 大阪大学大学院 医学系研究科
神経内科学講座

第66回日本神経化学学会大会

大会長 今泉 和則 広島大学大学院 医系科学研究科
分子細胞情報学

<https://www.c-linkage.co.jp/jsnp64-jsn66/>

【請求書発行】 株式会社コンベンションリンクージ内 〒531-0072 大阪市北区東船場3-19-3 PIAS TOWER 11F
TEL: 06-6377-2188 FAX: 06-6377-2075 E-mail: jsnp64-jsn66@c-linkage.co.jp

公募シンポジウム（敬称略）

ブレインバンクを通じた神経病理学教育における、国立病院機構の貢献
（藤村晴俊・隅 寿恵 座長）

総括

大阪刀根山医療センター

広島西医療センター

相模原病院

千葉西医療センター

仙台医療センター

長期生存神経疾患の病理

（井上貴美子、豊岡圭子 座長）

愛知医大加齢研

東京都健康長寿医療センター

大阪刀根山医療センター

国立相模原病院

北療育園

MSA

ALS

SMON

CJD

DRPLA

2023年度、大阪大学神経内科望月教授が会長で、神経病理学会・神経科学会合同大会を開催予定です。国立病院機構は本邦神経病理の下支えに大きな役割を果たしてきた点を再確認します。また、本邦は社会的支援を背景に、神経疾患の予後が長い点が欧米とは異なり、病理所見確認による教育的試みを行う予定です。

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 Huifinga (Netherlands Institute for Neuroscience, The Netherlands)
Shigeo Murayama (Tokyo Met. Geriatric Hosp. & Inst. of Gerontology, Japan)

Sponsored by:
The Brain Bank for Aging Research
 Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology
 35-2, Sakae-cho, Itabashi, Tokyo, Japan. TEL: +81-3-3964-3241 (Ex.4413)
<http://www.mcg.gr.jp/brainbank/index.org> E-mail:tbres@img.or.jp

Co-sponsored by:
 National Center of Neurology and Psychiatry brain bank
 White Longitudinal Project of Intractable Neurological Disease and Dementia
 The Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research
 Platform for Supporting Cohort Study and Biospecimen Analysis, Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas - Platforms for Advanced Technologies and Research Resources Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan
 Committee on Promoting Collaboration in Life Sciences, Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas - Platforms for Advanced Technologies and Research Resources Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan

September 28, 2018
 @
 The Brain Bank for Aging Research
 Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital &
 Institute of Gerontology

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

高齢者ブレインバンク

高齢者コホート連続開頭剖検例 +
オールジャパン稀少神経疾患
(<https://www2.tmig.or.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

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

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:
バーチャ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レンスルーム: 阪大、刀根山と連携

高齢者ブレインバンクプロジェクトでは、ブレインバンクデータは電子カルテに保管されます。センター未受診者は独自のブレインバンクIDを発行しています。

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

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

健康長寿医療センターでは疾患の最初から最後まで診る努力をしています。その中で、臨床情報、バイオリソース、画像を蓄積し、生前献脳同意登録を得る努力を行い、亡くなれた時に出来る限り剖検を得、リソースを構築し、研究者への下支えとなる努力をしています。

BBAR Protocol (www.mci.gr.jp)

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

Brain: 29 areas; Spinal Cord: 9 segments
ALSはALS cut

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

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

a copper plate chilled in refrigerator on sliced dry ice

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

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

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)**.

080121 (Mon)

新潟脳研究所分子病理部門と協力体制の元、RNA Integrity Numberを全例で測定し、かつRNA、DNAバックアップを引き受けていただいています。左が当教室で、右が新潟脳研例です。新潟は24時間365日対応出張剖検により死後時間は短いのですが、持ち帰り後凍結しておられます。健康長寿は院内剖検であり、ご遺体が冷暗室冷蔵庫に入る時間が短いため、我々の方がすぐれている結果となっています。

Tau pathology is characteristic for each disease

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

タウの異常は疾患毎に特徴的で、その一つが蓄積タウのアイソフォームです。免疫組織化学に加え、免疫化学による確認を行っています。

Immunoblot analysis of sarkosyl-insoluble tau in tauopathy brains

Tau conformation may be different among the diseases.

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

ブレインカッティング (1972.5.1-)

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

我々はブレインカッティングを診断・教育の基本としており、健康長寿から、阪大、大阪刀根山医療センターに配信しています。パナソニックネットカンファランスシステムは厚生労働省が臨床カンファに用いて良いとの認証を与えていること、解像度が2Kであることで、採用しています。

アインシュタインの脳

アインシュタインの脳の外表写真です。矢印部で皮質の癒合がたたれています。同様の所見は磁場の単位をつくったGausの脳スケッチにも認められ、自閉症脳の一部にも観察され、天才のもとをつくっている可能性が報告されています。これは最新鋭のMRIでも、描出できません。アインシュタインの脳は仏舎利のように、世界中の研究者に部分を送付されました。本邦でも3人の脳研究者が受け取りましたが、その一人の山口晴保博士は標本を高齢者ブレインバンクに寄贈下さいました。老年性変化は極めて軽度です。

Staining

Routine : H.E., K.B.

Special : Gallyas-Braak, methenamine silver,
Elastica Masson, Congo red, thioflavin S

Immunohistochemistry with automatic stainer (Ventana)

Epitope	Antibody	Clone
A β 11-28aa	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

高齢者ブレインバンクは免疫染色を基本とし、市販抗体を用い、方法をネット上で公開しています。

アミロイドベータ免疫染色を示します。アルツハイマー病の海馬です。バックグラウンドが著しく低いのがベンタナ自動免疫装置の特徴です。

ネットワークスライドカンファランス(毎週木曜日午前)

健康長寿

阪大

刀根山

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

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

Body Screening		← tau →										← Lewy TDP →										← Aβ →									
Y-917		PT	NFT	GT	NT	NP	AG		AT		Psyn		TDP-43		DP		CP		A/V		CCAA										
		R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L								
PNS	Sympathetic ganglion																														
	SC	Dorsal root ganglion																													
		Spinal cord																													
		Sacral anterior horn																													
		Sacral posterior horn																													
		Intermediate zone (Sacral)																													
		Lumbar anterior horn																													
		Lumbar posterior horn																													
		Lumbar anterior column																													
		Lumbar lateral column																													
Lumbar posterior column																															
CNS	Thoracic anterior horn																														
	Thoracic posterior horn																														
	Intermediolateral N. (Thoracic)																														
	Cervical anterior horn																														
	Cervical posterior horn																														
	Medulla oblongata																														
	Dorsal motor N. of vagus																														
	Hypoglossal N.																														
	Inferior olivary N.																														
	Pons	Pontine N.																													
Locus ceruleus																															
Subnucleus																															
Pedunculopontine N.																															
Midbrain		Caudomotor N.																													
		Erdinger-Westphal N.																													
		Parabrachial N.																													
		Periaqueductal gray matter																													
		Cerebellum	Cerebellar cortex																												
			Cerebellar white matter																												
	Dentate N.																														
	Interbrain / Basal ganglia																														
	Broca's diagonal band																														
	Hypothalamus																														
Nucleus basalis of Meynert																															
Accumbens N.																															
Caudate N.																															
Putamen																															
Thalamus	Ext. globus pallidus																														
	Int. globus pallidus																														
	Clastrum																														
	Subthalamic N.																														
	Allocortex (Rhinecephalon/Limbic)	Olfactory bulb periphery																													
		Anterior olfactory N.																													
		Piriform cortex (frontal)																													
		Piriform cortex (temporal)																													
		Amygdala																													
		Uncus / Ambient gyrus																													
Dentate gyrus																															
Hippocampus CA4																															
Hippocampus CA3																															
Hippocampus CA2																															
Hippocampus CA1																															
Cerebral neocortex (Isocortex)	Subiculum																														
	Presubiculum																														
	Entorhinal																														
	Transentorhinal																														
	Insular cortex																														
	Anterior cingulate gyrus																														
	Temporal pole (medial)																														
	Cerebral neocortex (Isocortex)	Temporal pole (lateral)																													
		T4																													
		T2																													
Frontal pole																															
F2																															
Supramarginal gyrus																															
Visual association cortex																															
Striate area																															
Primary motor cortex																															

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

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 integrity number)

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

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

本邦ブレインバンクの優位性

1. 欧米ブレインバンクが脳のため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。
2. 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。
3. 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。
4. プリオン病サーベイランスの伝統で、臨床症状、髄液バイオマーカー、遺伝子診断、画像、剖検脳のWestern blot、免疫組織化学が、神経変性疾患の基盤となっている

本邦ブレインバンクが欧米のブレインバンクにくらべ優位に立つ点は、全身剖検を基盤とすること、神経病理所見を診断としていること、リソースのハンドルを神経病理専門医が行っていること、プリオン病サーベイランスと同様の体制を構築している点です。

Recombination of repeat elements generates somatic complexity in human genomes

Cell 185, 3025–3040, August 4, 2022

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

Methods:

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

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

BBAR Lewy小体病の統計病理学的研究

我々はレビー小体病に関する疫学神経病理検討を行っています。隅藏先生は現在大阪急性期総合医療センター勤務です。初田先生は枚方で開業しておられ、国立精神神経医療研究センター開発費生前同意ブレインバンク構築の班員です。

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

高齢者ブレインバンクの開頭剖検・ブレインバンク登録例の検討ですと、レビー小体は高齢者の1/3には体のどこかにあります。

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

我々は連続開頭剖検例の老化病理を網羅的にスクリーニングし、高齢者における変性型老化性変化の疫学的検討を行っています。これはそのヒートマップ図です。赤で囲まれた胃・食道移行部のレビー小体病理はレビー小体病理全体が進行していくにつれ病変が拡大していくことがわかります。本研究はActa Neuropathologicaに発表され、プレスリリースで読売新聞が取り上げてくれました。

患者背景 (n = 56)

	全体 (n=56)	LBD (n=30)	Non-LBD (n=26)
男女比, M:F	29:27	17:13	12:14
死亡時年齢 (year), mean $\pm$ SD (range)	82.2 $\pm$ 9.3 (41–99)	84.9 $\pm$ 7.5 (68–99)	79.0 $\pm$ 10.2 (41–91)
発症–剖検間隔 (year), mean $\pm$ SD (range)	5.0 $\pm$ 4.2 (0.1–16.2)	5.0 $\pm$ 4.7 (0.2–16.2)	5.0 $\pm$ 3.6 (0.1–12.3)
シンチ–剖検間隔 (year), mean $\pm$ SD (range)	3.9 $\pm$ 3.0 (0.1–12.8)	4.1 $\pm$ 3.2 (0.1–12.8)	3.8 $\pm$ 2.8 (0.3–8.6)
罹病期間 (year), mean $\pm$ SD (range)	8.9 $\pm$ 4.8 (0.5–19.0)	9.1 $\pm$ 5.0 (2.4–19.0)	8.8 $\pm$ 4.6 (0.5–18.5)
初発症状			
運動症状, n (%)	37 (66.1)	18 (60.0)	19 (73.1)
認知機能障害, n (%)	17 (30.4)	10 (33.3)	7 (26.9)
自律神経障害, n (%)	2 (3.6)	2 (6.7)	0 (0)
既往歴			
糖尿病, n (%)	10 (17.9)	4 (13.3)	6 (23.1)
高血圧, n (%)	23 (41.1)	13 (43.3)	10 (38.5)
(シンチ以前の)虚血性心疾患, n (%)	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.9)
高度腎不全, n (%)	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.9)

Neurology third revision
2021変性班会議報告

今年Neurologyに掲載された研究成果を示します。MIBG心筋シンチグラフィを施行し、剖検を得た56例の検討です。死亡時平均年齢は82歳、運動症状発症群が2/3、認知機能障害発症群が1/3程度、自律神経発症群が少数です。病理診断LBD群と非LBD群で、背景に明らかな差はありません。

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)

病理診断に対する各パラメーターのROC曲線をお示しします。心縦隔比の方が洗出率に比して高いです。標準カットオフでの感度特異度を表に示します。早期相で感度70%特異度96.2、後期相は感度80%特異度92.3%です。後期相についてはカットオフを1.8に下げること、感度を維持しながら特異度を100%に高めることができました。

代表的病理写真

左室前壁周囲の脂肪織内の交感神経神経束と、胸部交感神経節の所見です。真陽性例は交感神経節後線維は高度に脱落し、神経束、交感神経節にシヌクレインの沈着を認めます。偽陰性例は、パーキンソン病Yahr1度で癌で亡くなられた例で、 α シヌクレイン沈着は軽度で、交感神経節後線維は保たれています。偽陽性例は α シヌクレイン沈着はありませんが、節後線維密度は軽度低下している可能性があり、加齢による影響が考えられます。

心縦隔比は心臓交感神経密度と強く相関する

心縦隔比の値と残存抗チロシン水酸化酵素抗体免疫染色陽性神経束面積/神経束の全体面積比は強く相関します。

少数ながら 偽陰性(6例)・偽陽性(2例)がある

偽陰性の内訳

末梢Lewy病理は軽度(n = 4)

- PD (DAT SPECT低下)
(発症から検査まで1年; 経過6年で胃癌で死亡)
- DLB + AD (DAT SPECT低下)
- DLB + AD (5HIAA・HVA低下)
- DLB + AD

末梢Lewy病理なし(n = 2)

- AD + preclinical LBD
(5HIAA・HVA低下)
- NFTD + preclinical LBD

偽陽性の内訳

- 嗜銀顆粒性認知症
- FTLD-TDP

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

偽陰性DLB+AD3例: いずれもAlzheimer病理を合併しており、Lewy病理は末梢組織には軽度であった
⇒ ¹²³I-MIBGシンチ陰性DLBの鑑別には中枢神経系を起源とするバイオマーカー(DATや髄液5-HIAAなど)の併用が重要

Morimoto S, et al. PLoS One. 2017.

Lewy病理は中枢のみで、末梢にはLewy病理がないMIBGシンチ陰性2例:
⇒ ¹²³I-MIBGシンチは末梢Lewy病理の存在を正確に評価しているとも言える

標準カットオフ値は若～中年人口より作成されており、加齢で心臓縦隔比は低下する(特に後期相)

Nakajima K, et al. Ann Nucl Med. 2018.

⇒ 今回の偽陽性2例は、検査時年齢84歳および78歳と高齢であり、標準カットオフをわずかに下回ったのみ
⇒ 後期相カットオフを2.2から1.8に下げること、この偽陽性2例をキャンセルでき、特異度は100%となる

少数の偽陰性、擬陽性について、発症早期1例、AD合併3例で、うち2例はDAT SPECT、髄液5HIAA低下を認めました。残り2例は末梢にレビー小体病理はなく、1例は髄液5HIAA低下を認めました。擬陽性の2例は後期相カットオフ値を下げることではじくことが出来ました。

髄液 5HIAA

HVA

の剖検による実証研究

Kanemaru, K. et al Neurology 2000
Morimoto S, et al. PLoS One. 2017.

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

Novel tau filament fold in corticobasal degeneration

Nature 2021

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2043-0>

Received: 15 October 2019

Accepted: 4 February 2020

Published online: 12 February 2020

 Wenjuan Zhang¹, Airi Tarutani², Kathy L. Newell³, Alexey G. Murzin¹, Tomoyasu Matsubara⁴, Benjamin Falcon¹, Ruben Vidal⁵, Molly J. Garringer¹, Yang Shi¹, Takeshi Ikeuchi⁶, Shigeo Murayama⁴, Bernardino Ghetti², Masato Hasegawa⁴, Michel Goedert^{1,6,7,8} & Sjors H. W. Scheres^{1,6,7,8}

高齢者ブレインバンクより中心前回を提供
 タウ遺伝子変異解析（池内）
 ウェスタンでCBDパターン（長谷川）

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

Structure- based classifications of tauopathies

Nature
2021

日本神経病理学会ブレインバンク委員会タウオパチー診断基準の正確度が高い評価。
組織病理(Gallyas鍍銀染色、RD4免疫染色)、WB、免疫電顕、タウ遺伝子解析。

高齢者ブレインバンク、愛知医大加齢研、新潟脳研病理、国立精神神経センター(NCNP)ブレインバンクがそれぞれ提供した結果により、タウの構造の差が明らかになりました。嗜銀顆粒性認知症例は側坐核を提供したのですが、アルトログリオパチー、MAPTイントロン変異と同じ構造とされ、構造的に最も近いのはCBDだが異なるという結果でした。我々の体制が評価された結果です。

Article

Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2317-6>

Received: 5 February 2020

Accepted: 22 April 2020

Published online: 27 May 2020

Manuel Schweighauser^{1,2}, Yang Shi^{1,8}, Atri Tarutani^{2,3}, Fuyuki Kametani², Alexey G. Murzin¹, Bernardino Ghetti¹, Tomoyasu Matsubara⁴, Taisuke Tomita⁵, Takashi Ando⁶, Kazuko Hasegawa⁷, Shigeo Murayama⁸, Mari Yoshida⁹, Masato Hasegawa⁴, Sjors H. W. Scheres^{1,10,11} & Michel Goedert^{1,10,12}

Nature
2020

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

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

高齢者ブレインバンクと国立相模原病院ブレインバンクからの提供により、レビー小体のクライオ電顕構造が明らかになり、Lewy foldと命名されました。

ARTICLE OPEN

Check for updates

A postmortem study suggests a revision of the dual-hit hypothesis of Parkinson's disease

Per Borghammer^{1,2,5}, Mie Kristine Just^{1,2}, Jacob Horsager¹, Casper Skjærbaek^{1,2}, Anna Raunio³, Eloise H. Kok⁶, Sara Savola³, Shigeo Murayama^{4,5}, Yuko Saito⁵, Liisa Myllykangas³ and Nathalie Van Den Berge^{1,2}

我々は全身の高齢者ブレインバンクレービー小体病データベースを元に、brain first body first 仮説を提唱するBorghammer博士と共同で、Braakによるdual hit仮説でなく、single hitがbrain first、body firstに起き、それが重なりあう仮説を提唱しました。今後北歐との共同研究を推進する予定です。