

20211211 神経学会近畿地方会

日本ブレインバンクネットワーク における最近の成果と 関西拠点構築の試み

大阪大学大学院連合小児発達学研究所
子供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
大阪大学医学系大学院 神経内科(兼)
(発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク)
東京都健康長寿医療センター
高齢者ブレインバンク(クロスアポイント)
村山繁雄

本日はこのような機会を与えて下さりありがとうございました。

COI

本講演に関するCOIはありません。

客員(特任・兼任・臨床)教授:

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

神経病理コンサルタント(非常勤医員):

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

本講演に関するCOIはありません。私はブレインバンクを日本全体に広めるための教育活動を行っており、神経内科、病理、神経科学研究者の育成につとめています。

COI (2)

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副編集長

日本神経病理学会名誉会員

同ブレインバンク委員長

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病理コア

米国DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Disease) 病理コア

学会活動としては、国内国際学会で、また発足以来厚労省プリオン病サーベイランス病理コア、昨年度より米国DIAN研究病理コアを務めております。

私の背景



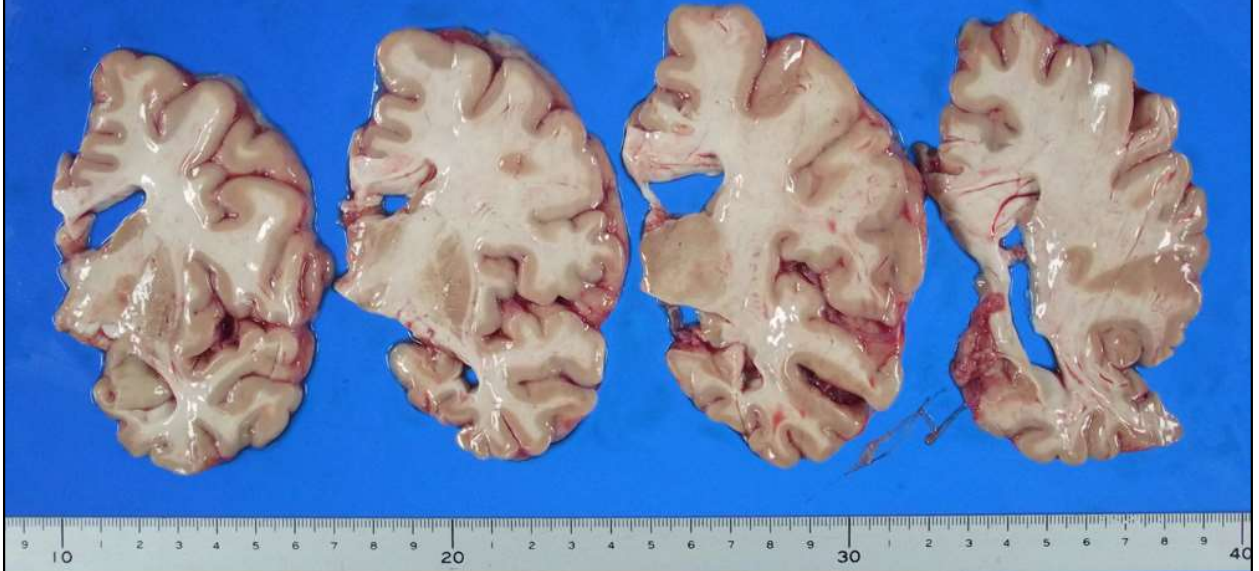
(本邦ブレインバンクをアジアオセアニア神経化学会@マカオで紹介時、インド神経病理学会事務局長から、東洋で話す時には紹介するようと言われました。)

- 大阪市天王寺区六万休町万松山吉祥寺(義士の寺)曹洞宗二等教師。(相田みつおは正法眼蔵を14回読んだとのこと)。
- 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言われて来た。
- 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、故亀山先生(初代健康長寿神経内科部長)からの伝統。
- それに基づき、死後脳・脊髄・末梢臓器・神経・筋リソースを構築し根治療法開発を行うことを、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。

私は大阪の寺の出身です。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、共感するところが多いです。「おかげさん」の精神を、ブレインバンクの理念に私は据えています。

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”= 献脳の篤志があればどこにでも行きます

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

HMSN-P NHO 沖縄病院		Case 1(AN63)		Case 2 [§] (AN67)		Case 3 (AN69)		Case 4 (AN31)	
		pTDP-43	TFG	pTDP-43	TFG	pTDP-43	TFG	pTDP-43	TFG
Cerebral cortex									
	Primary Motor cortex	-	-	+ [†]	-	-	-	NI	NI
	Other neocortex [†]	-	-	-	-	-	-	NI	NI
Limbic									
	Amygdala	-*	-	+ [†]	-*	-	-*	NI	NI
	Hippocampus	-	-*	+	-	-	-	NI	NI
	transentorhinal/entorhinal	-	+	+	-	-	-	NI	NI
Basal ganglia and Thalamus									
	Striatum	-	-	+ [†]	+	-	-	NI	NI
	Globus pallidus	-	-*	-*	-*	-	-	NI	NI
	Thalamus	-	-*	+ [†]	+	NI	+	NI	NI
Midbrain									
	Oculomotor nucleus	NI	NI	+ [†]	-*	-*	-	NI	NI
	Red nucleus	-	-	+	-*	-	-*	NI	NI
	Substantia nigra	-	-*	+	-*	-	-*	NI	NI
Pons									
	Facial nucleus	-	+	NI	NI	-*	+	NI	NI
	Pontine nucleus	-	-	-*	-*	-	-	-	+
	Locus coeruleus	NI	NI	NI	NI	-	-	+	+
Medulla oblongata									
	Hypoglossal nucleus	-*	+	-*	-	-	+	NI	NI
	Reticular formation	-*	+	+	+	-	+	NI	NI
	Inferior olivary nucleus	-*	+	+	+	-	+	NI	NI
Cerebellum									
	Cerebellar cortex	-	NI	-	-	-	-	NI	NI
	Dentate nucleus	-	NI	-	+	-	-*	NI	NI
Spinal cord									
	Anterior horn	-	+	-*	+	-	+	-*	-*
	Posterior horn	-	-	-*	-*	-	-*	-*	-*
	Intermediate lateral nucleus	-	-	-	-	-	-	-	-
	Clarke's column	-	-	-	-	-	-	NI	NI
	Onuf's nucleus	-	+	-	+	-	-	NI	NI
Peripheral tissue									
	Dorsal root ganglion	NI	NI	-	+	-	+	NI	NI

†: frontal, temporal, parietal, and occipital
§: Case 2 complicated by age-associated limbic TDP-43 proteinopathy (type A)

Scoring with the 3rd DLB Consensus Guideline

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

ブレインバンクネットワーク

施設	臨床/ 病理	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
高齢者ブレインバンク	岩田淳/ 齊藤祐子	63	39	39	45	64	52	39	36	36
国立精神・神経医療研究センター 美原記念病院	高橋祐二/ 高尾昌樹	10	10	11	9	13	18	24	14	22
東京大学医学部附属病院	美原盤/ 高尾昌樹	29	26	15	19	23	16	19	33	18
国立国際医療研究センター	久保田暁/ 池村雅子	28	23	22	25	26	15	17	18	21
国立東京・下志津病院	新井憲俊/ 猪狩亨	23	16	17	27	17	17	9	9	7
静岡てんかん神経医療センター	小宮正・本吉慶史	5	5	2	4	3	0	1	1	1
大阪刀根山医療センター	小尾智一	3	5	4	6	5	4	6	2	1
横浜労災病院	井上貴美子(藤村晴俊)	10	13	12	9	7	11	8	14	12
亀田総合病院	今福一郎/ 角田幸雄	1	6	6	8	8	4	4	4	2
福祉村病院	福武敏夫/ 竹内亮子	12	10	6	9	12	10(2)	10(2)	10(2)	5(4)
北里大学病院	金田大太/ 橋詰良夫	36	31	27	25	25	21	25	33	40
徳島大学病院	西山和利/ 一戸昌明	7	9	5	4	2	6	6	1	1
国際福祉大学三田病院	和泉唯信/ 常山幸一	1	3	5	10	4	12	4	5	3
香川大学病院	岩田信恵/ 相田真介	2	3	2	0	2	1	1	2	0
虎ノ門病院	鎌田正紀/ 上野正樹	2	4	3	1	1	1	2	1	0
帝京大学病院	上坂義和/ 伊藤慎治	3	1	2	2	2	3	1	8	2
東京通信病院	園生雅弘/ 宇於崎宏	3	2	2	0	4	0	4	2	0
東京医科大学	椎尾康/ 岸田由起子	5	2	2	2	3	5	3	3	3(2)
国立広島西医療センター	相澤仁志/ 黒田雅彦				1	0	0	1	0	1
大阪市立大学	渡辺千種/ 立山義朗				3	4	4	2	4	0
大阪大学	伊藤義彰/ 大澤雅彦			1	1	1	1	0	1	0
国立相模原病院	望月秀樹/ 村山繁雄					3	4	6	6	5
国立相模原病院	長谷川一子/ 柳下三郎				8	10	18	18	17	8
国立沖縄病院	諏訪園秀吾/ 熱海恵里子				1	2	2	4	2	0
オープンリソース計		150	122	112	119	168	170	174	173	164
施設蓄積 (MEXT、AMED、NCGG、NCNP)		79	85	84	105	74	69	50	67	35

ブレインバンクネットワークを形成し、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、神経内科と病理部門との連携が前提となります。

本日のテーマ

- 日本ブレインバンクネットワーク関西拠点の構築
- 日本ブレインバンクネットワーク最近の成果

本日のテーマで、日本ブレインバンクネットワーク関西拠点の構築をまずお話します。

日本ブレインバンクネットワーク関西拠点の構築

2022日本神経学会学術大会(東京)演題応募中

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

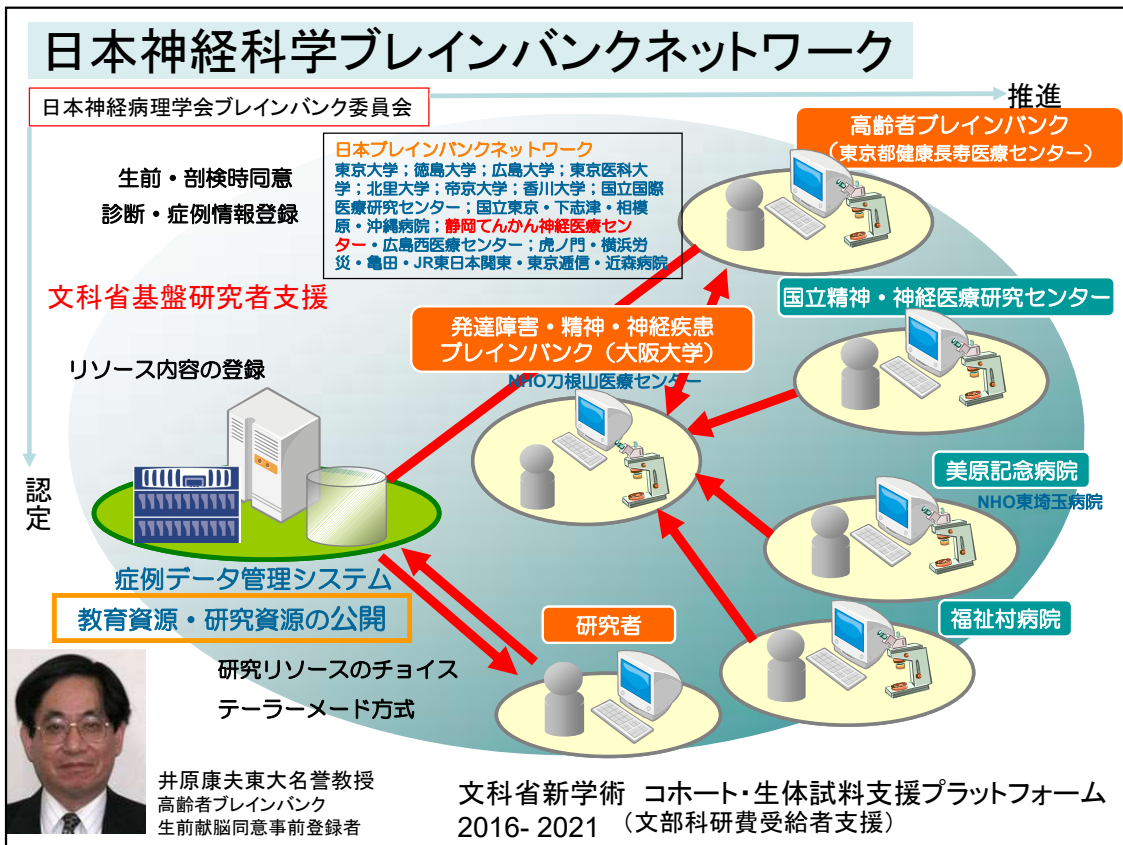
【目的】ブレインバンクは患者、臨床家、研究者による、疾患克服のための運動と米国で定義されている。疾患の最初から最後まで患者に寄り添い、生活の質を高め、死亡後剖検による確定診断を下すことで最後の貢献をすることは、脳神経内科の理念である。剖検診断と剖検で得られたリソースを元に疾患の根治療法開発を目指すことが、本邦ブレインバンクの行動理念である。関西地区は生前献脳同意登録希望者が関東の次に多いにも関わらず、拠点がなかったため構築を行った。

【方法】施設神経内科・脳卒中科を中心に、病理学科、精神科の協力を得て、生前献脳同意登録システムを構築した。さらに筆頭著者の所属に日本の大学機構としてはじめ、ブレインバンク・バイオリソース部門を創設した。さらにこれまでリサーチリソースネットワークとして国立精神・神経医療研究センターの援助を受けていた関連施設に、今年度独自に外部資金を得ることで拠点を樹立した。さらに国立病院機構ネットワークの元、京都の施設にも加入いただいた。

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

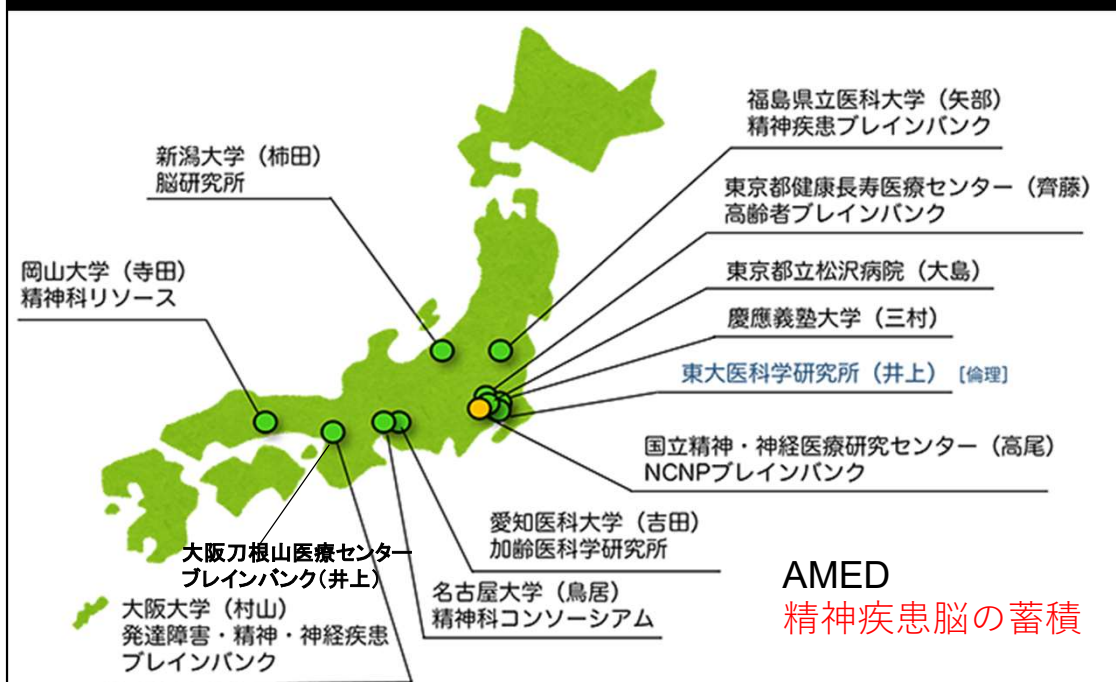
【結論】神経変性疾患の診断入院施設での死亡が激減していることにより、剖検を得ることが年々困難となっている。生前献脳同意登録は、自分の世代でかなわなくても次の世代のために脳を提供したいという患者の希望を受け止めることであり、登録者は全国に存在する。今回関西拠点を構築できたことで、神経難病の根治療法開発への貢献が今後期待される。

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

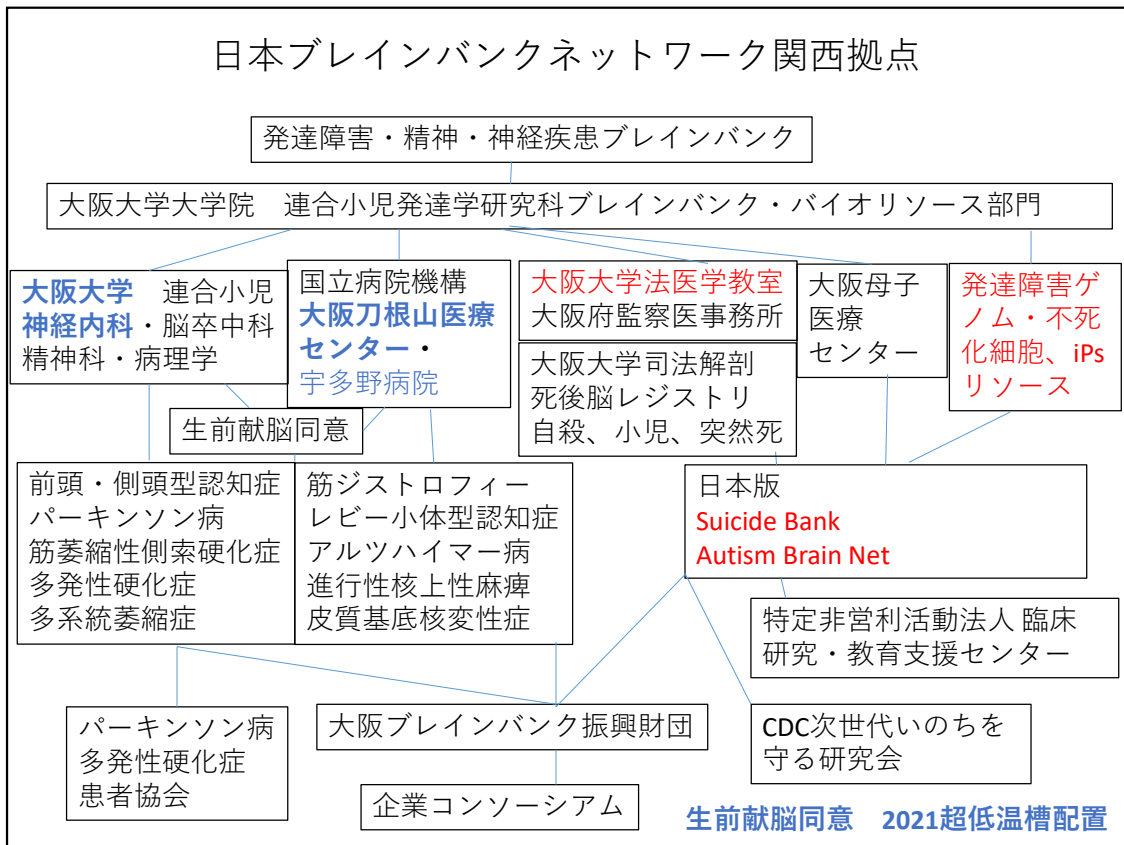


日本神経科学ブレインバンクネットワークは文部科学省新学術領域研究費をいただいて構築しています。オープンリソース、ブレインバンクドナー登録システムを持つこと、リソースの品質管理を行い研究者に呈示できるという3点を必須事項としています。井原康夫博士は健康長寿OBで、当施設死後脳リソースを含むアルツハイマー病脳を用いた研究で、アルツハイマー病の解明を行い、根本治療の開発への道を作られた方です。高齡者ブレインバンクの立ち上げ時より一貫して援助をして下さっており、ブレインバンクドナー登録をしていただいています。昨年度私が阪大に移りにあたり、新しいブレインバンクを立ち上げ、班長機能を阪大に移しました。

日本ブレインバンクネット Japan Brain Bank Net



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



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。また阪大法医学教室、大阪「命を守るプロジェクト」との連携で、日本版suicide bank、autism brain netの構築努力を開始しています。

2021/ 9-10 阪大神内ブレインバンク登録数

(AMEDは二ヶ月毎の進捗報告を要求)

9/17	84F	パーキンソン病(生前献脳同意、搬送剖検)
9/28	60M	皮質基底核変性症(浅香山病院、同上)
10/4	77M	家族性アミロイドポリニューロパチー
10/6	65M	意味性認知症(浅香山病院、生前献脳同意、搬送)
10/29	79F	パーキンソン病、多発脳塞栓

大阪大学神経内科生前献脳同意登録

浅香山病院、阪大精神科連合による生前献脳同意登録

→阪大は病歴があることが条件で、搬送剖検を病理学教室が受け、
神経内科がリソース構築を行う

AMEDでは2ヶ月毎の進捗報告を要求されています。9月10月の内容です。大阪大学
生前献脳同意、浅香山病院・阪大精神科連合の症例と、院内症例です。

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

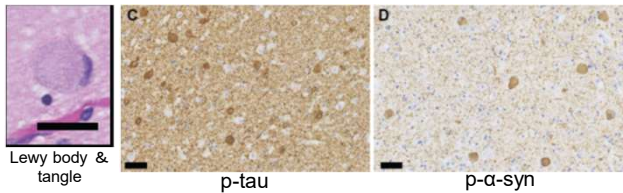
An autopsy case of Alzheimer's disease with amygdala- predominant Lewy pathology presenting with frontotemporal dementia- like psychiatric symptoms

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。

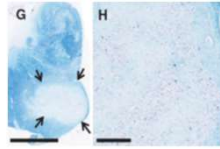
扁桃核の病理



前頭側頭型認知症レジストリ登録症例

A clinico-pathological study of ALS with L126S mutation in the SOD1 gene presenting with isolated inferior olivary hypertrophy

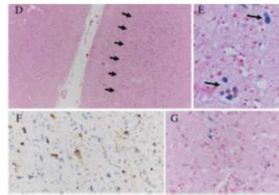
Hideshima et al., Neuropathology 2019



下オリーブ核に仮性肥大を伴ったALS(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。

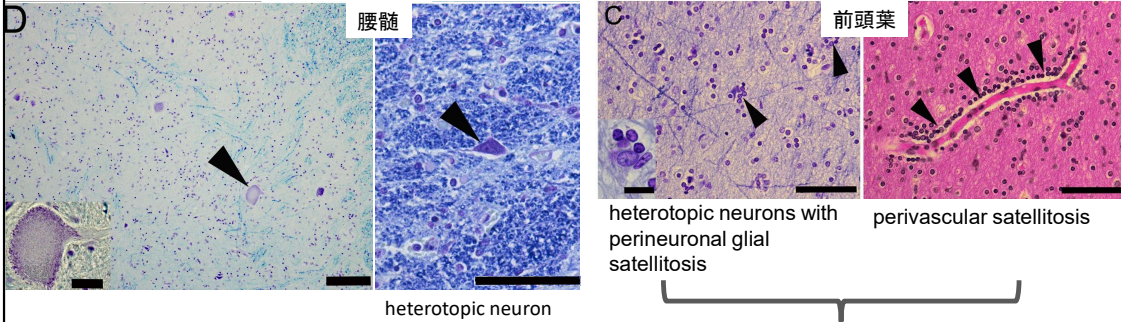
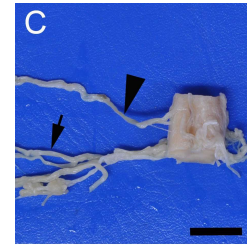
大阪大学ブレインバンクのこれまでの報告です。浅香山病院からの例は、前頭側頭型認知症としてレジストリ登録されていましたが、病理学的にアルツハイマー病であり、神経病理診断による確認が重要であることを示します。SOD1変異ALS/L126S変異は大阪地区に多いのですが、局所性神経変性を示すことがあり、本例も下オリーブ核の片側仮性肥大をとまっています。もう1例は神経内科後期研修医を指導し報告した、上位運動ニューロン病変、鉄沈着が強かったALS症例です。

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



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。

Microdysgenesis

(Arai N, Pathol. Int, 2003)

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・筋疾患剖検数は本邦最大です。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ます。

大阪大学大学院 連合小児発達学研究所

10/20



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



The International Brain Bank Symposium Post-ICN2018 conference

DATE September 28 (Fri.), 2018 13:00-16:30 **VENUE** Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology (Japan)

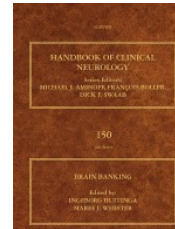
Julie A. Schneider (Rush University Medical Center, USA)
Bradley T. Hyman (Mass. General Hospital, Harvard Medical School, USA)
Bernardino Ghetti (Indiana University, USA)
Colin L. Masters (The University of Melbourne, Australia)
Ingeborg Huittinga (Netherlands Institute for Neuroscience, The Netherlands)
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.4419)
 http://www.mcj.gr.jp/brainbank/index.cgf E-mail:bbres@img.or.jp

Copponsored by:
National Center of Neurology and Psychiatry Brain Bank
Vienna 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



ここで、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ました。世界で有名なブレインバンカーが集まってくれました。Handbook of Clinical NeurologyのBrain BankのChapterを担当したのはオランダブレインバンクの責任者のHeitingaです。情報を得るのに有用であり、紹介させていただきます。

高齢者ブレインバンク

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

剖検は死因解明・病態解明・
次世代への貢献を目的とする

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

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

高齢者ブレインバンクプロジェクト

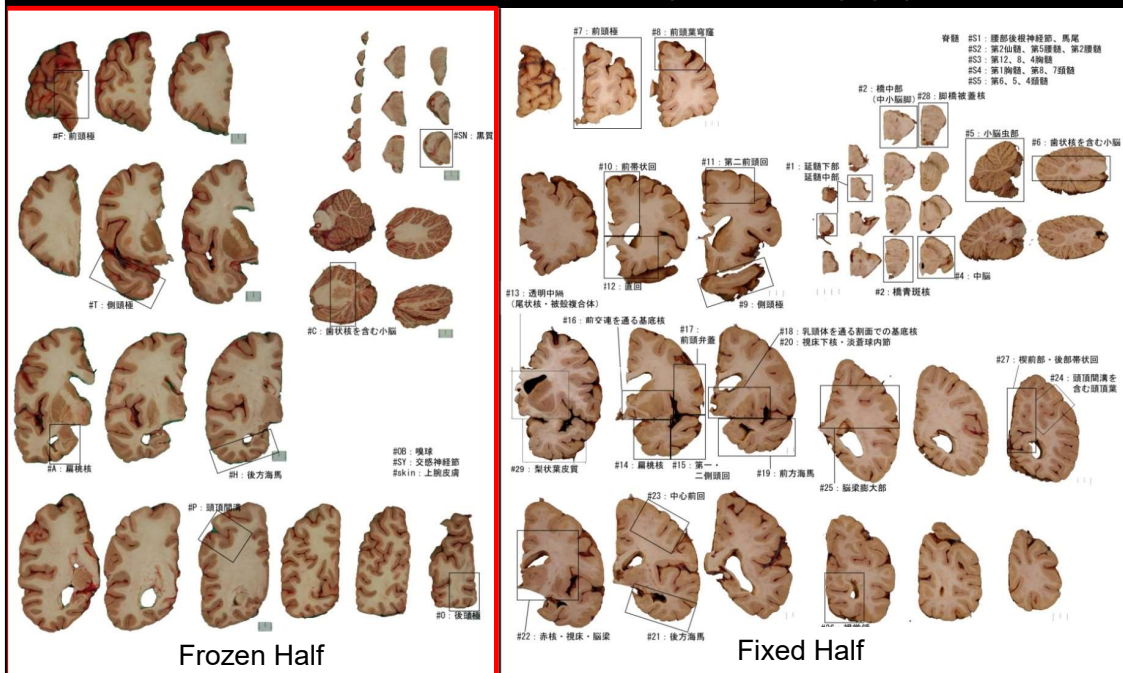
1. ブレインバンクデータは電子カルテに保存。
2. 生前献脳同意事前登録に常勤コーディネーターが対応
3. ブレインバンクドナー登録者でセンター未受診者には、ブレインバンクIDを発行。外部稀少疾患登録も同様。
1. ブレインバンクリソースセンター：超低温槽24台
(プリオン病バックアップ1台)
2. パラフィンブロック 7000 例以上
3. 臨床髄液3000例以上
4. ブレインバンクデータセンター：
バーチャルスライドによる教育発信
5. ブレインバンクネットワークカンファランスルーム
国立精神・神経医療研究センター、阪大、刀根山と連携



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。

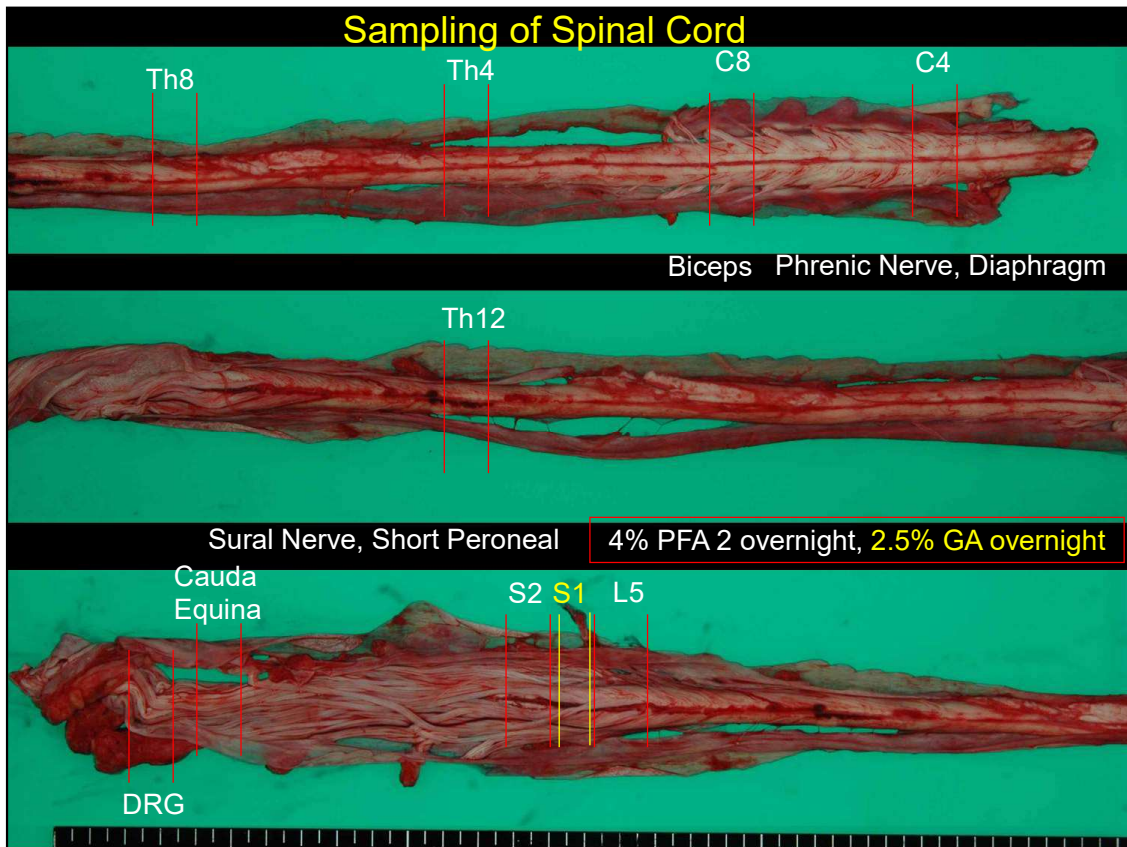
超低温槽24台を有し、東日本大震災で東北大学プリオン病ブレインバンクが危機に陥ったことを受け、プリオン病バックアップを引き受けています。パラフィンブロックは7000例以上、臨床採取髄液は3000例以上存在します。ブレインバンクデータセンターにはバーチャルスライドを設け、日本神経病理学会教育コースを配信中です。また、国立精神・神経医療研究センター、阪大、大阪刀根山医療センターブレインバンクとはインターネットカンファランスを実施し、ブレインバンクリソースの品質管理を行っています。

BBAR Protocol (www.mci.gr.jp)



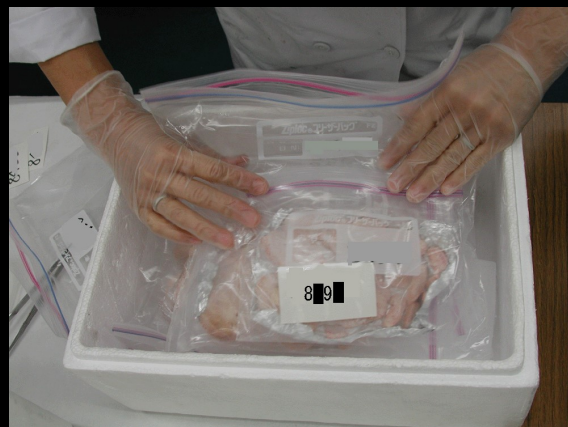
8 areas: 4% paraformaldehyde over 2 nights
(McGeer's method @ British Columbia)

凍結側からはBritish Columbia大学McGeerの方法に準じ8箇所を採取し、弱い固定で標本作製をしています。



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よります。

a copper plate chilled in refrigerator on sliced dry ice



powdered dry ice



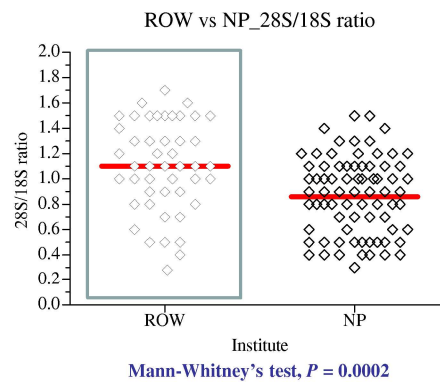
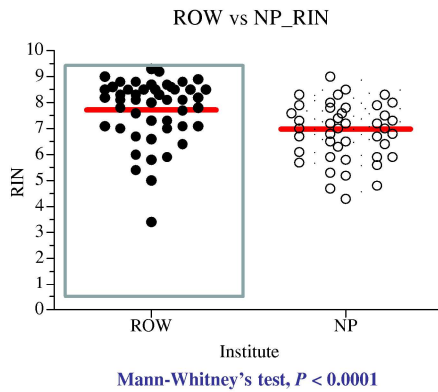
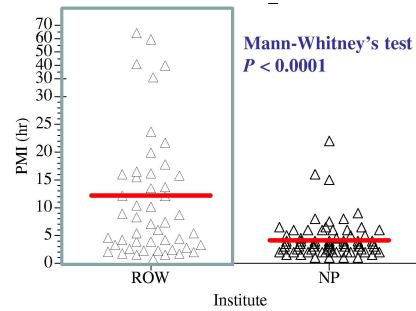
脳の凍結は、ドライアイスパウダーで行って、超低温槽に保存しています。東京大学解剖
廣川名誉教授がラットのin situ hybridizationに用いておられた方法を踏襲しています。

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)**.

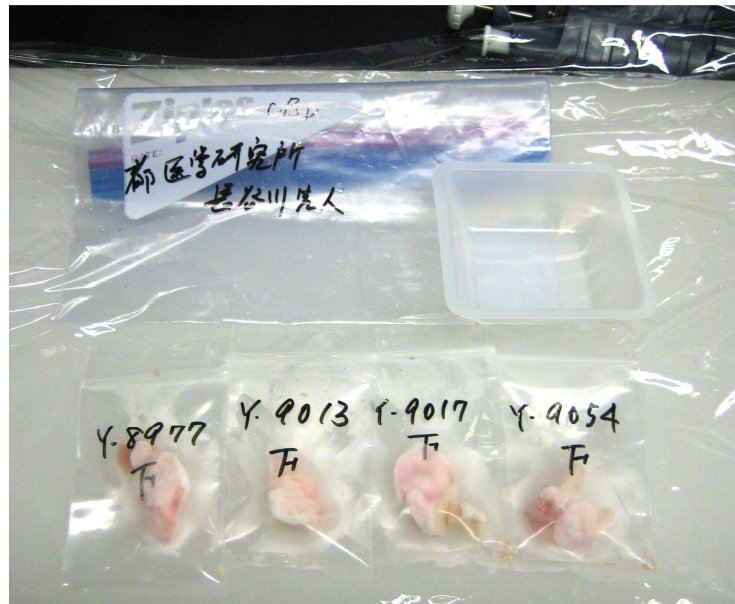


080121 (Mon)

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

凍結試料の送付, 受領

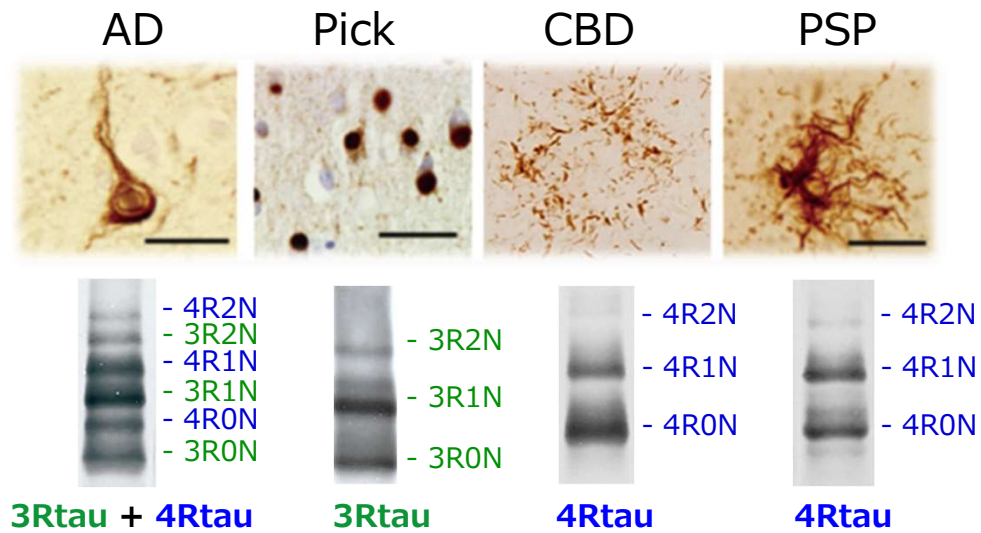
ドライアイス詰めにしてクール(冷凍)宅急便



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

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

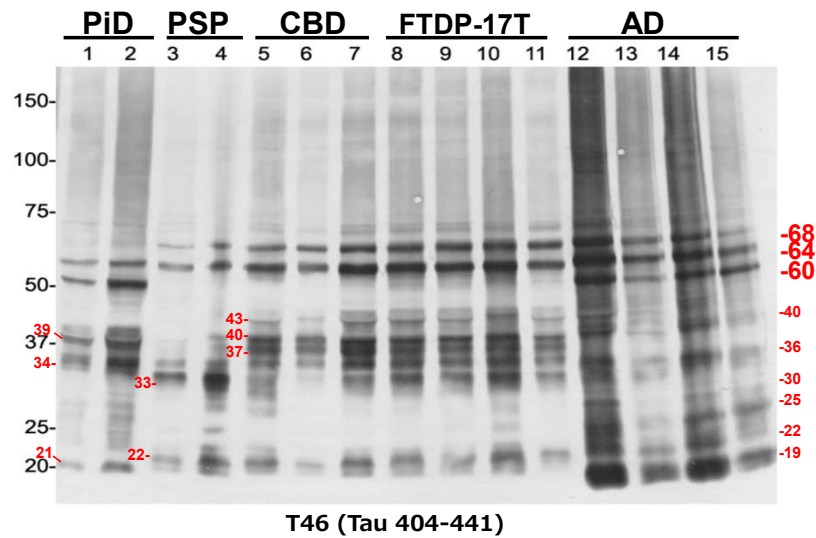
Tau pathology is characteristic for each disease



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

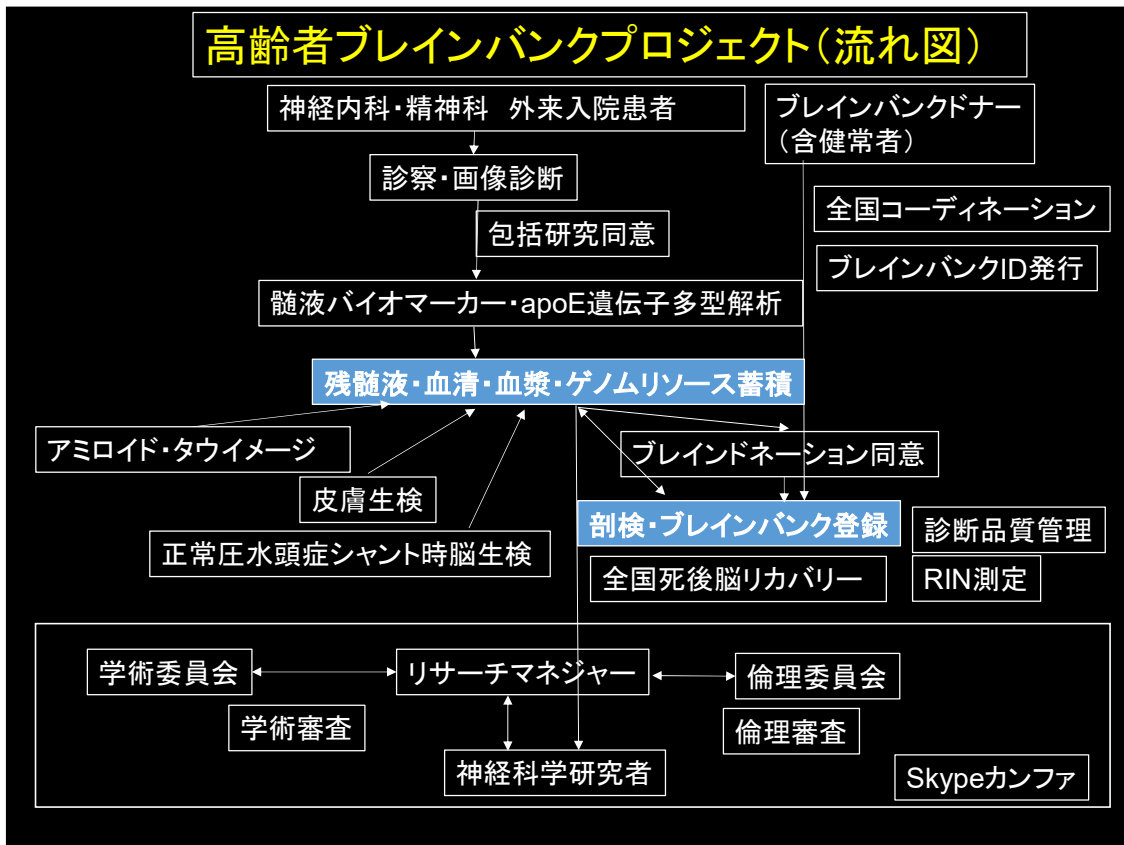
タウの異常は疾患毎に特徴的で、その一つが蓄積タウのアイソフォームです。免疫組織化学に加え、免疫化学による確認が必要です。

Immunoblot analysis of sarkosyl-insoluble tau in tauopathy brains

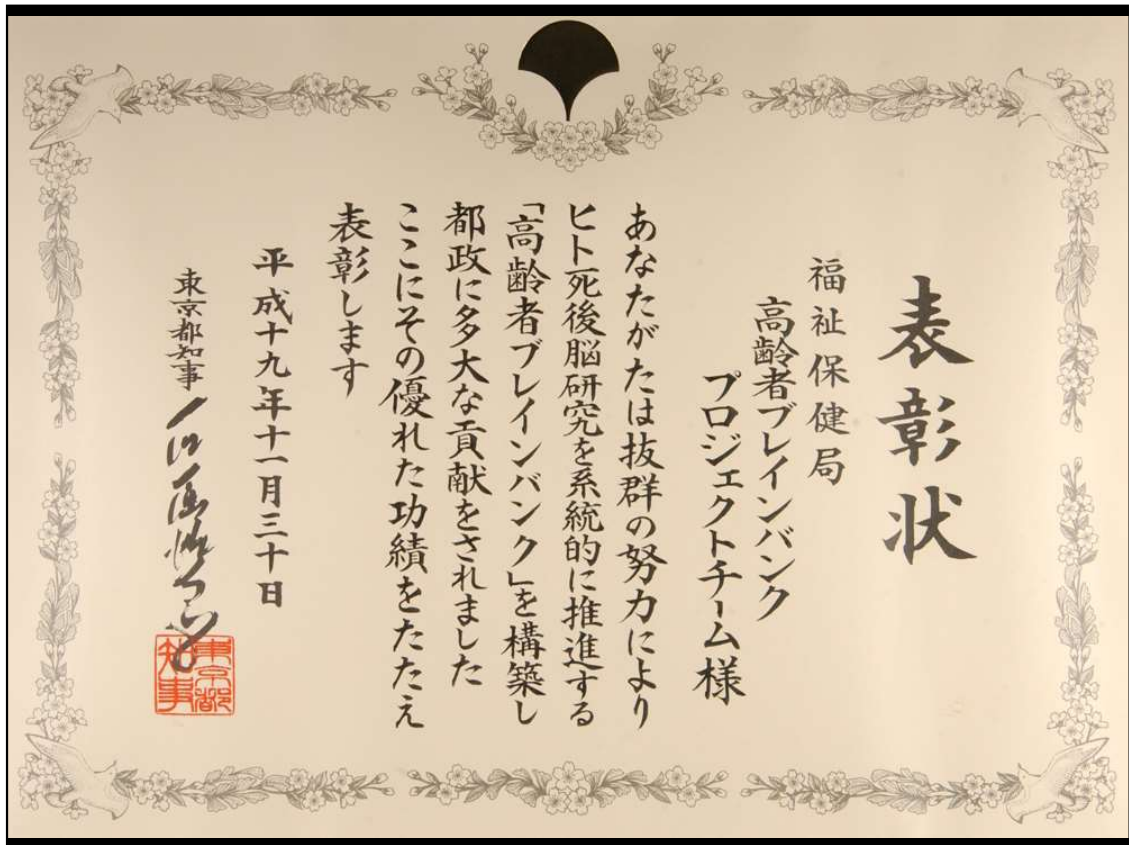


Tau conformation may be different among the diseases.

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



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。



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

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。

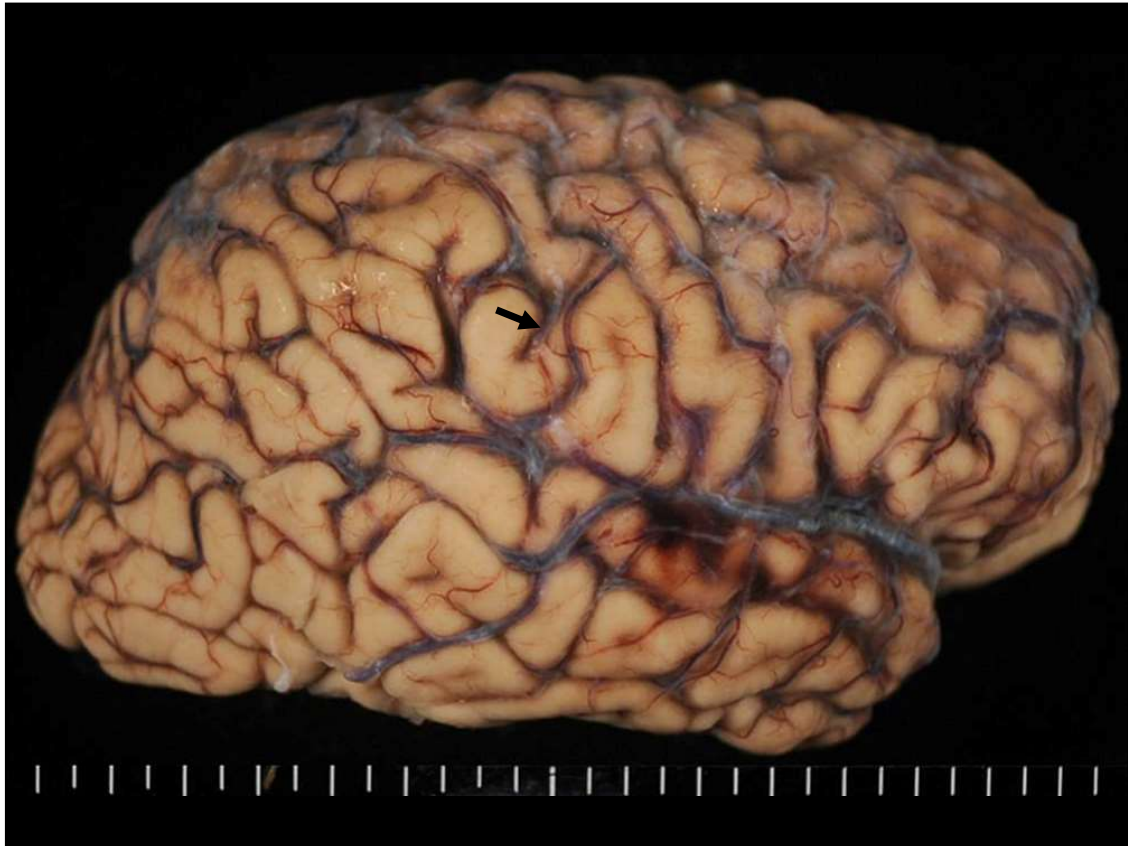
本邦ブレインバンクが欧米のブレインバンクにくらべ優位に立つ点は、全身剖検を基盤とすること、神経病理所見を診断としていること、リソースのハンドルを神経病理専門医が行っている点です。

ブレインカッティング (1972.5.1-)

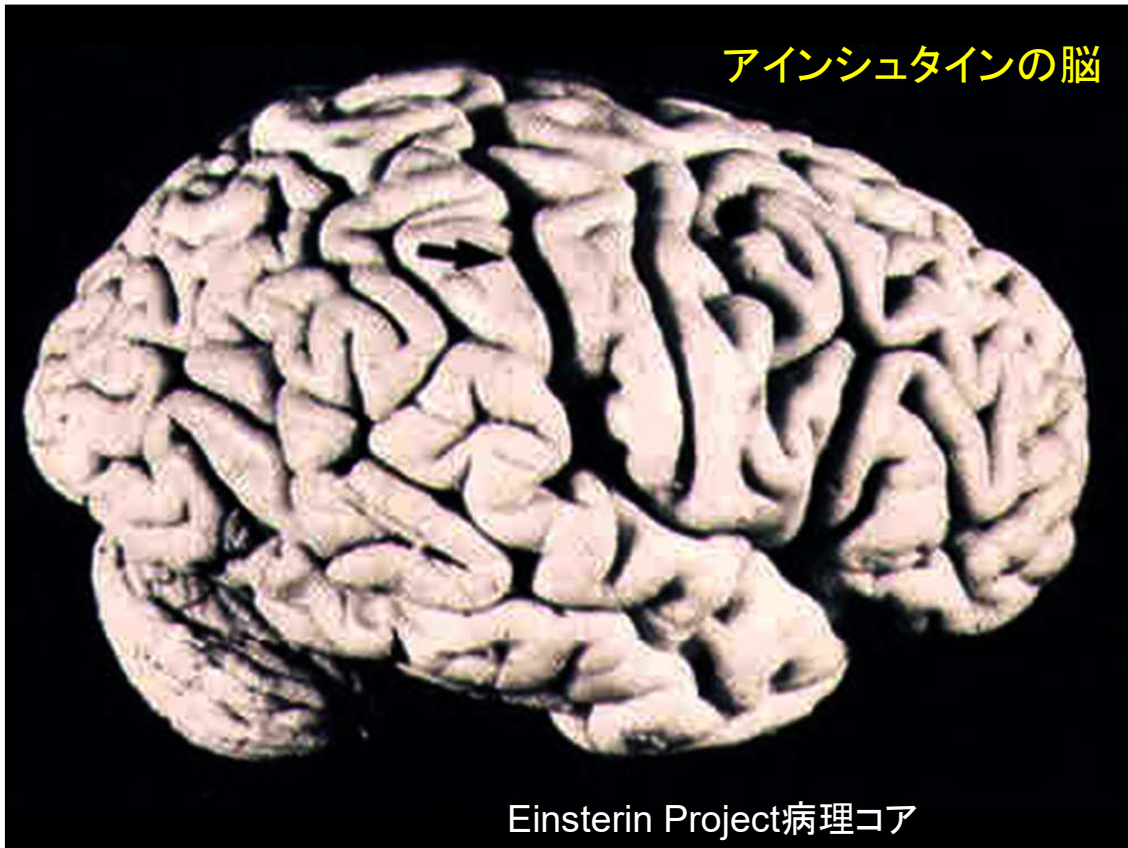


神経病理、神経内科、精神科、リハビリ科、放射線科、診断病理科が共同で、検討。NCNP、阪大、刀根山にパナシステムで配信。

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、国立精神・神経医療研究センター、阪大、大阪刀根山医療センターに配信しています。パナシステムは厚生労働省が臨床カンファに用いて良いとの認証を与えています。



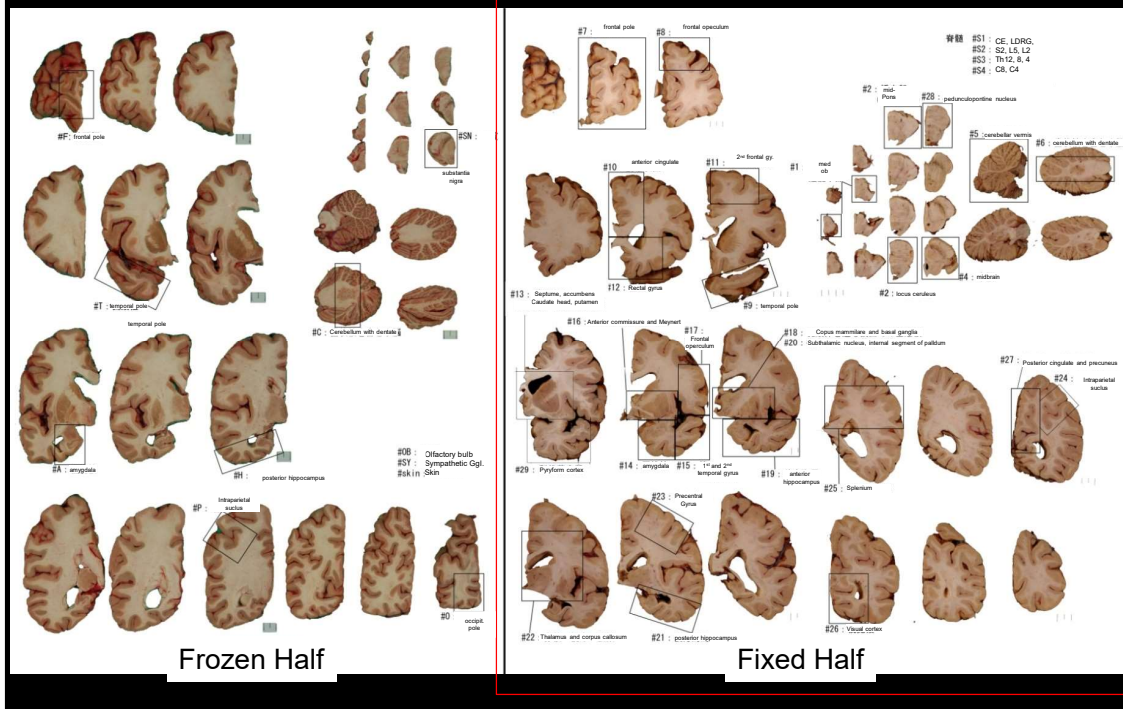
脳の外表面所見は頭蓋から取り出した後でないと評価出来ません。矢印の部分は後部帯状回と縁上回が結合している部分です。



アインシュタインの脳の外表面写真です。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。

BBAR Protocol: Fixed Side

Brain: 29 areas; Spinal Cord: 9 segments



固定側からは脳29箇所を切り出しています。CERAD、DLB Consensus Guideline、EuroCNS Recommendationを網羅しています。

Staining

Routine : H.E., K.B.

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

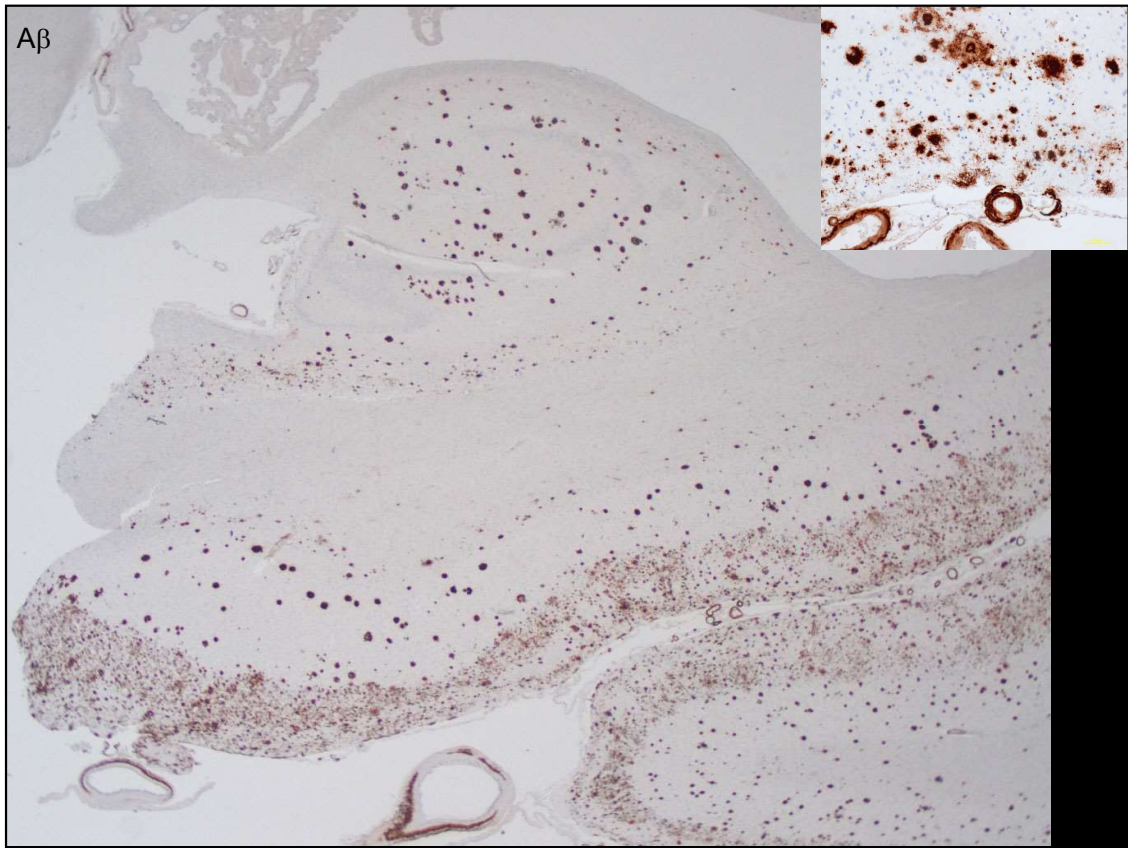
Immunohistochemistry with automatic stainer (Ventana)

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

免疫染色は市販抗体を用い、方法をネット上で公開しています。



ベンタナ自動免疫染色装置を用いることで施設間統一を図っています。



アミロイドベータ免疫染色ですが。バックグラウンドが著しく低いのが特徴です。

CNS Screening		← tau →										← Lewy TDP →										← Aβ →											
		Y-917		PT	NFT	GT	NT	NP	AG	L	AT	BLA	Psyn	TDP-43	DP	L	CP	L	A/V	CAA	L	AG	L	AT	BLA	Psyn	TDP-43	DP	L	CP	L	A/V	CAA
Sympathetic ganglion		0																															
Spinal cord		0																															
Sacral anterior horn		0																															
Sacral posterior horn		0																															
Intermediate zone (Sacral)		0																															
Lumbar anterior horn		0																															
Lumbar posterior horn		0																															
Lumbar anterior column		0																															
Lumbar lateral column		0																															
Lumbar posterior column		0																															
Thoracic anterior horn		0																															
Thoracic posterior horn		0																															
Intermediolateral N. (Thoracic)		0																															
Cervical anterior horn		0																															
Cervical posterior horn		0																															
Medulla oblongata		0																															
Dorsal motor N. of vagus		0																															
Hypoglossal N.		0																															
Inferior olivary N.		0																															
Pons		0																															
Pontine N.		0																															
Locus ceruleus		0																															
Subpretectum		0																															
Pedunculopontine N.		0																															
Midbrain		0																															
Caudate motor N.		0																															
Edinger-Westphal N.		0																															
Pars compacta of SN		0																															
Periaqueductal gray matter		0																															
Cerebellum		0																															
Cerebellar cortex		0																															
Cerebellar white matter		0																															
Dentate N.		0																															
Interbrain / Basal ganglia		0																															
Broca's diagonal band		0																															
Nucleus basalis of Meynert		0																															
Accumbens N.		0																															
Caudate N.		0																															
Putamen		0																															
Ext. globus pallidus		0																															
Int. globus pallidus		0																															
Clausstrum		0																															
Subthalamic N.		0																															
Thalamus		0																															
Allo-cortex (Rhinoencephalon/Limbic)		0																															
Olfactory bulb periphery		0																															
Anterior olfactory N.		0																															
Piriform cortex (frontal)		0																															
Piriform cortex (temporal)		0																															
Amygdala		0																															
Uncus / Ambient gyrus		0																															
Dentate gyrus		0																															
Hippocampus CA4		0																															
Hippocampus CA3		0																															
Hippocampus CA2		0																															
Hippocampus CA1		0																															
Subiculum		0																															
Presubiculum		0																															
Entorhinal		0																															
Transentorhinal		0																															
Insular cortex		0																															
Anterior cingulate gyrus		0																															
Temporal pole (medial)		0																															
Cerebral neocortex (isocortex)		0																															
I. Temporal pole (lateral)		0																															
T4		0																															
T2		0																															
Frontal pole		0																															
F2		0																															
Supramarginal gyrus		0																															
Visual association cortex		0																															
Striate area		0																															
Primary motor cortex		0																															

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を含む点が独自です。

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)

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。

高齢者ブレインバンク運用状況 2020

(東京都は毎年実績報告を要求)

•凍結半脳 センター内	1,247	+36
外部委託例	129	+9
•凍結脊髄 全髄節	438 (変性疾患255)	+34
•献脳ドナー本登録 (事前登録)	69 (180)	+12 (+16)
•髄液 本登録	147 (1,991例中)	+3 (+101)
•超低温槽	センター内 24台	
	(国立精神神経医療研究センター 2台160例委託保管)	
•MRI (VSRAD) 本登録	101 (17,264例中)	+9
•PET 本登録	84 (226例中)	+2
•神経心理検査 本登録	39 (複数回9例、2,582例、3,195件中)	+3
•バイオバンクジャパン 本登録	72 (健康長寿6,200例、骨粗鬆症・認知症)	
•共同研究	42件 (海外2)	
•2020英文原著論文	24件 (Nature 2 ○Acta Neuropath 1)	

高齢者ブレインバンクは年度毎実績報告を東京都に行うことが義務づけられています。2020年度の報告です。赤字が年度追加分となります。

高齢者ブレインバンク神経病理研究

- 動的神経病理
臨床・画像の経時変化と最終病理所見を結合させる。
- 分子神経病理
生命現象・病態の、分子遺伝学・生化学的基盤を明らかにする。
- 疫学神経病理
バイアスのかからない多数例の網羅的検索により、病因を追求する。

動的神経病理とは臨床・画像の経時変化を最終病理所見と結合させ、診ている患者に投影させる手法です。

分子神経病理は、生化学的、分子遺伝学的検討を加えることで、形態病理の背景を明らかにしていきます。

疫学神経病理はバイアスのかからない多数例の網羅的検索により、病因を追求する手法であり、高齢者ブレインバンクの任務の一つです。

BBAR Lewy小体病の免疫組織学的研究

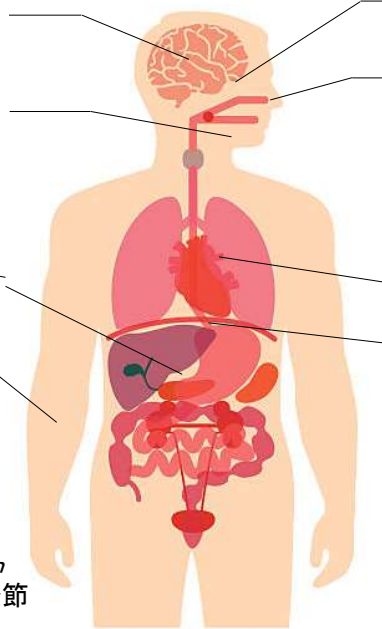
Saito, 2003, 2004
JNEN
高齢者脳

Sakashita, 2021
Neuropathology
顎下腺

Ito, 2014
Int. J. C.E.P
胃腸・胆道

Ikemura, 2008
JNEN
Shishido 2010
Neurology
皮膚

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



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

Funabe, 2013
Neuropathology
(日本神経病理学会賞)

Saito 2020
Movement Diord (表紙)
嗅上皮

Mitsui, 2006
JNS
心臓

Tanei, 2021
Acta Neuropath
食道

Fumimura, 2007
JNEN
副腎

Hatsuta, 2016
J Park Dis
脊髄前根/中間外側核

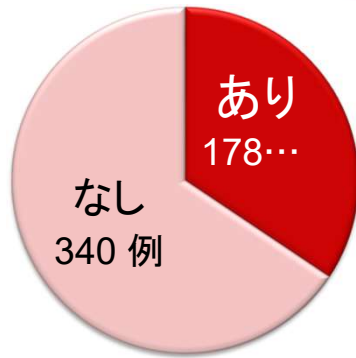
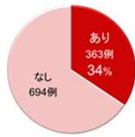
我々はレビー小体病に関する疫学神経病理検討を行っています。隅藏先生は現在大阪急性期総合医療センター勤務です。初田先生は枚方で開業しておられます。

レビー小体病全身リソース構築

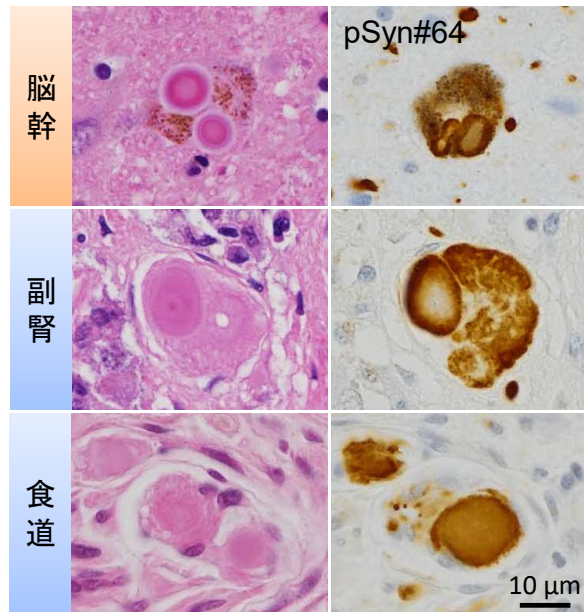
高齢者の 1/3 にリン酸化 α シヌクレインが体のどこかに蓄積し、フレールの一因となる

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)



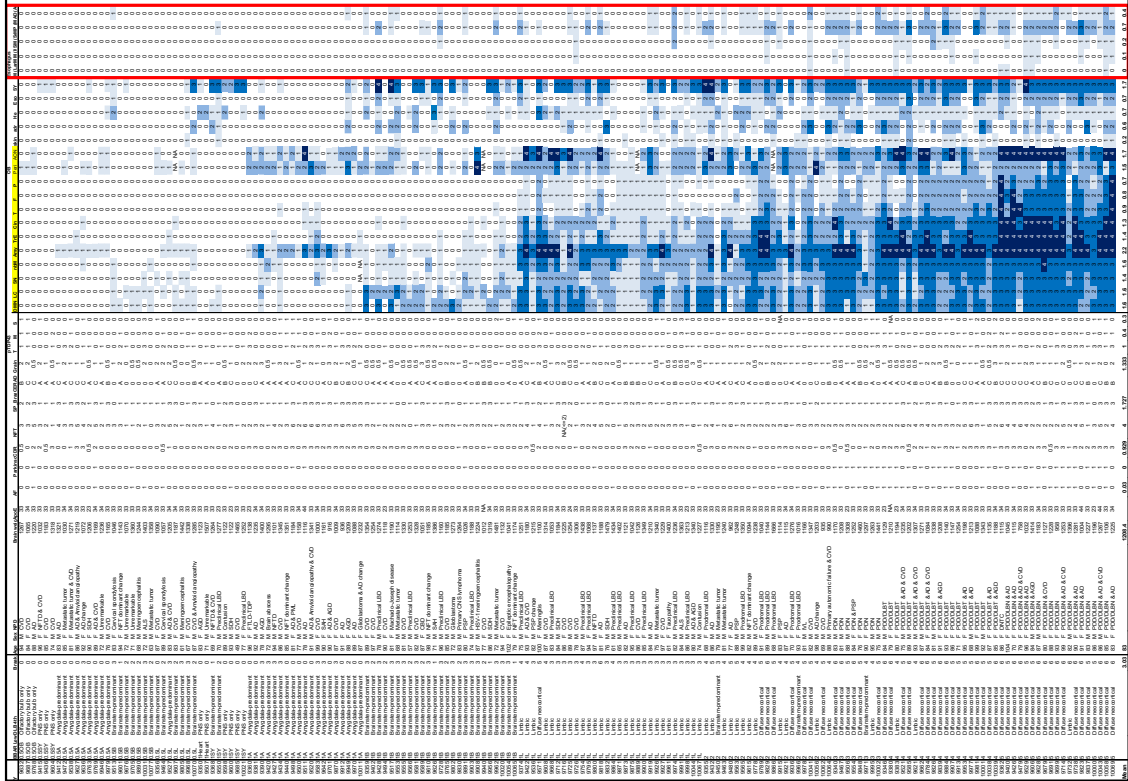
518 例
(2008 年 ~ 2018 年)
消化管を詳細に検討



Acta Neuropath in press

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。

災害時 逃げ遅れ防止

「津波でんでんこ」手本に

近年の台風や大雨災害を以て、災害発生時、再び逃げ遅れを防ぐべく、避難行動の準備が重要とされている。津波でんでんこ、避難行動の準備が重要とされている。津波でんでんこ、避難行動の準備が重要とされている。

率先避難

デイサービス 利用控え 8割

調査によれば、利用を控えた理由について、利用者が感染の疑いを持たず、施設内での感染防止対策が不十分であることが挙げられた。調査対象施設では、10月の収容率は前年と同様に、10月の収容率は前年と同様に、10月の収容率は前年と同様に。

コロナ感染警戒

厚生労働省が実施した介護施設事業者の新型コロナウイルス感染症に関する調査。調査の結果、施設の利用者が減少していることが明らかになった。

パーキンソン病原因 高齢者1/3に蓄積

「レビー」小体型認知症も

研究発表。このままでは高齢者が増えるという予測。研究によれば、高齢者の増加に伴って、パーキンソン病の発症率も増加している。研究によれば、高齢者の増加に伴って、パーキンソン病の発症率も増加している。

Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases

Zen-ichi Tanei, Yuko Saito, Shinji Ito, Tomoyasu Matsubara, Atsuko Motoda, Mikihiko Yamazaki, Yasuhiro Sakashita, Ito Kawakami, Masako Ikemura, Shinya Tanaka, Renpei Sengoku, Tomio Arai, Shigeo Murayama

Acta Neuropathologica 2021

これぞ産直の味

「山形産直」の味、新鮮な野菜と果物。山形県産の新鮮な野菜と果物を使った料理が、多くの人々に愛されています。



波の日

津波でんでんこ、避難行動の準備が重要とされている。津波でんでんこ、避難行動の準備が重要とされている。

この成果はAMEDでプレス発表し、読売新聞に掲載されました。

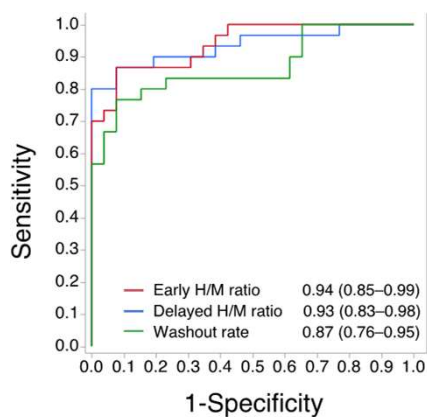
患者背景 (n = 56)

	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

今年の神経変性疾患班会議で報告し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。

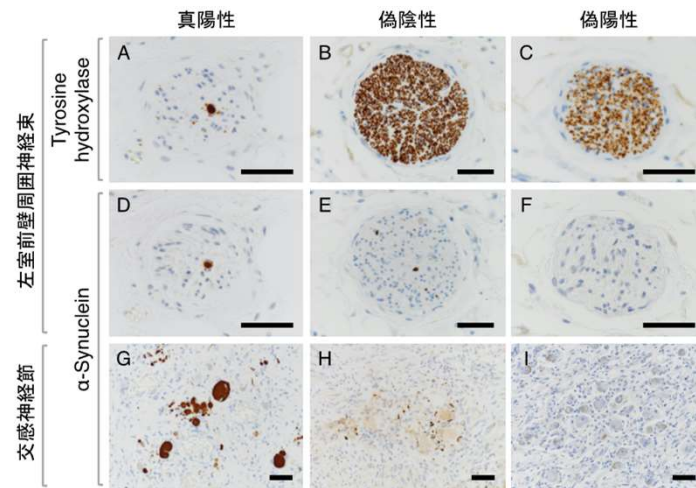
シンチグラフィの特異度は病理学的診断と比しても十分に高値



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)

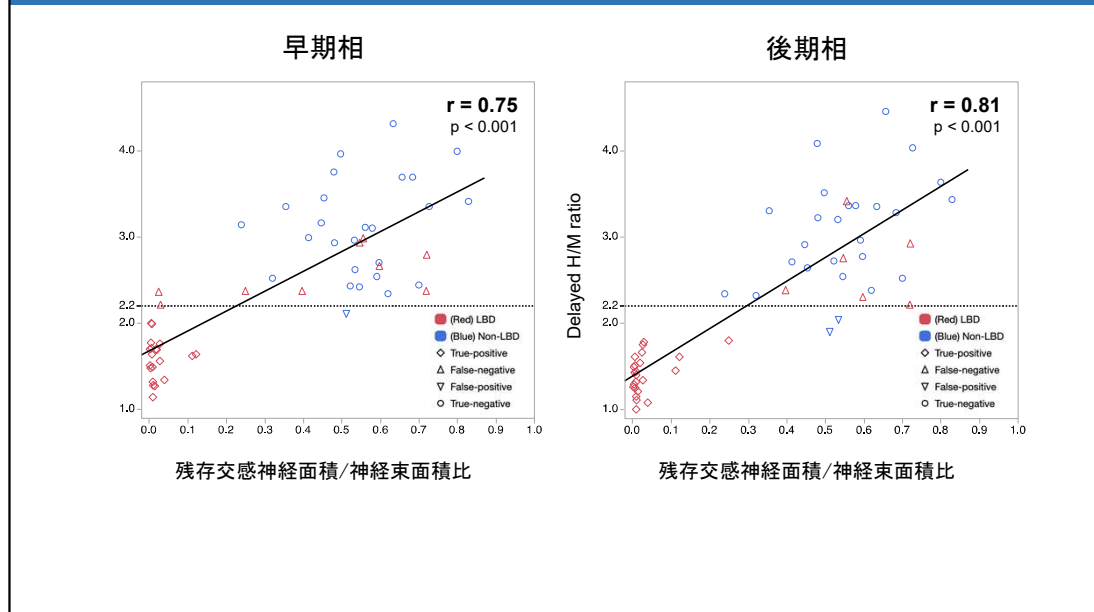
病理診断に対する各パラメーターのROC曲線をお示しします。心縦隔比の方が洗出率に比して高いです。標準カットオフでの感度特異度を表にお示しします。早期相で感度70%特異度96.2、後期相は感度80%特異度92.3%です。後期相についてはカットオフを1.8に下げること、感度を維持しながら特異度を100%に高めることができました。

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が沈着を認めます。偽陰性例は、 α シヌクレインは神経束、交感神経節ともあるのですが、交感神経節後線維は保たれています。偽陽性例は α シヌクレイン沈着はありませんが、節後線維密度は軽度低下している可能性があり、年齢の影響が考えられます。

心縦隔比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交感神経節後神経/神経束面積比は強く相関します。

少数ながら 偽陰性(6例)・偽陽性(2例)がある

偽陰性の内訳

末梢Lewy病理は軽度(n = 4)

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

偽陽性の内訳

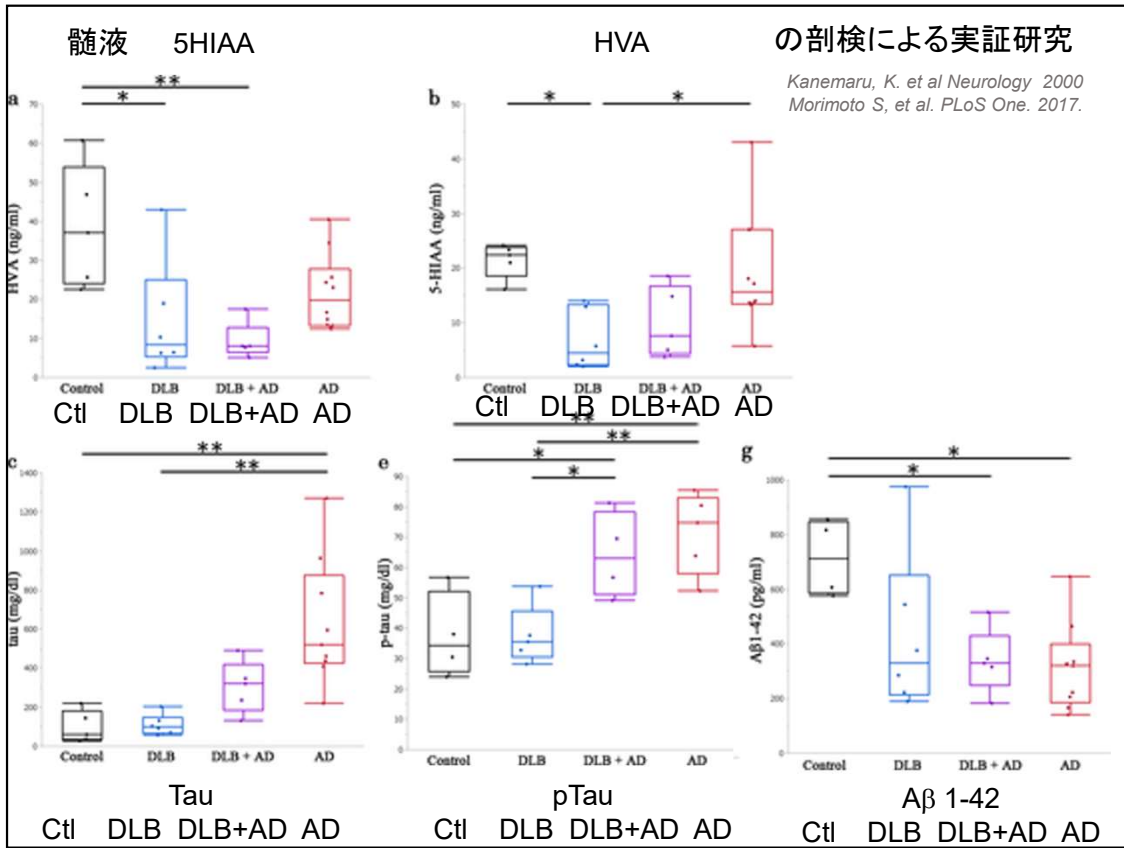
- 嗜銀顆粒性認知症
- FTLD-TDP

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

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

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

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



我々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。

本日のテーマ

- 日本ブレインバンクネットワーク関西拠点の構築
- 日本ブレインバンクネットワーク最近の成果

最後に日本ブレインネットワーク最近の成果を報告します。

日本神経病理学会ブレインバンク委員会

委員長: 村山繁雄 (阪大連合小児・健康長寿)

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

日本神経病理学会ブレインバンク委員会は、1999年から私が委員長をつとめています。水色が近畿地方会メンバーです。ゲノム、生化学バックアップ体制をしいています。

異常型タウの構造解析

ARTICLE 13 JULY 2017 | VOL 547 | NATURE | Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease

Anthony W. P. Fitzpatrick¹, Benjamin Falcon¹, Shaoda He¹, Alexey G. Murzin¹, Garib Murshudov¹, Holly J. Garringer², R. Anthony Crowther¹, Bernardino Ghetti², Michel Goedert² & Sjors H. W. Scheres¹

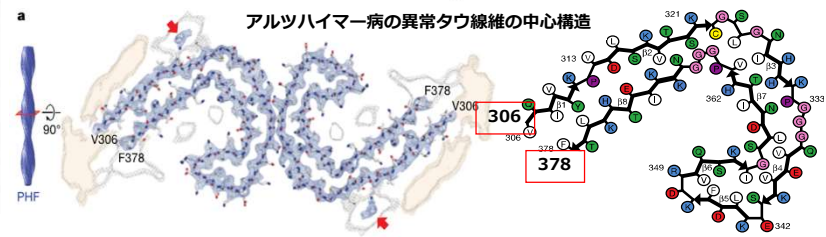
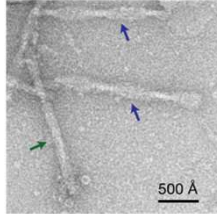


Sjors HW Scheres



Michel Goedert

患者脳から精製した異常タウ線維



実際のアルツハイマー病患者脳からタウ線維を精製、Cryo-EMにて原子構造を解明。

Structures of filaments from Pick's disease reveal a 2 novel tau protein fold.

Benjamin et al, *BioRxiv* doi.org/10.1101/302216. Nature in press.

ピック病患者脳 (前頭葉が萎縮)

ピック病のタウ病変

ピック病のタウ線維

ピック病のタウ線維の中心構造

blue) and wide (WPFs; false coloured red). Pick filaments could be ...
Unsharpened cryo-EM density of NPF. Scale bar, 25 Å. g. Unsharpened
Scale bar, 25 Å.

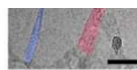


Figure 1: Filamentous tau

378

The brain used in this:

同様にピック病患者脳からタウ線維を精製、Cryo-EMにて原子構造を解明。

英国MRC分子生物学研究所のGoedert先生と、クライオ電顕の解析プログラムを開発したScheres先生らが、3+4リピートタウオパチーのアルツハイマー病、3リピートタウオパチーであるピック病の異常型タウの構造について解明し、Nature誌に論文発表をしています。

Article

Novel tau filament fold in corticobasal degeneration

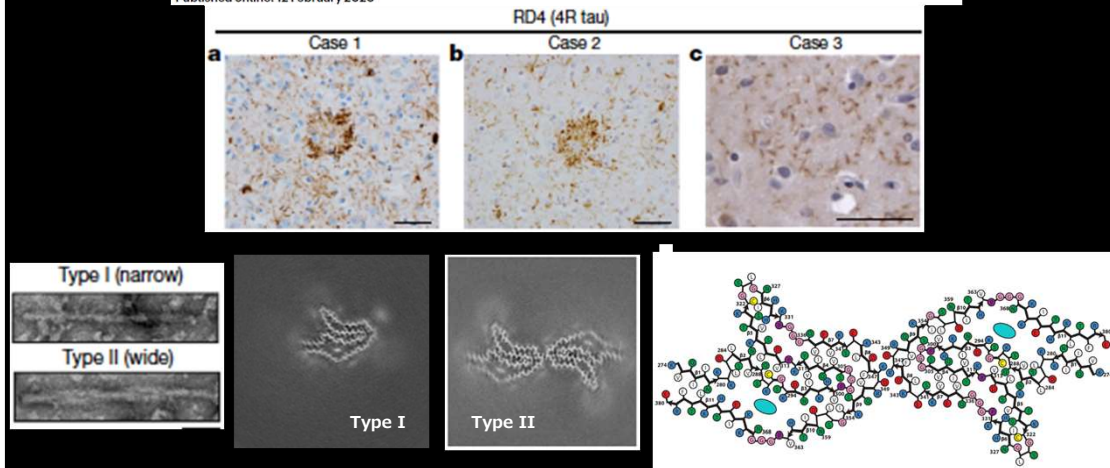
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2043-0>

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, Holly J. Garringer³, Yang Shi¹, Takeshi Ikeuchi⁶, Shigeo Murayama⁴, Bernardino Ghetti², Masato Hasegawa⁴, Michel Goedert^{1,6,8,9} & Sjors H. W. Scheres^{1,6,8,9}



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）

同様の方法を皮質基底核変性症で検討したいとの希望で、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。

Article

Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy

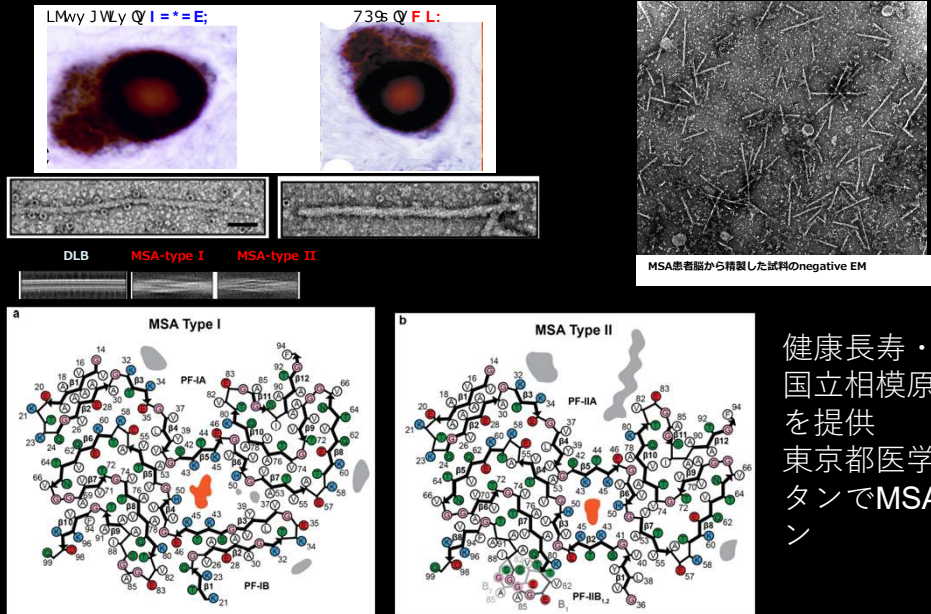
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2317-6>

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 Ghetti⁴, Tomoyasu Matsubara⁵, Taisuke Tomita⁶, Takashi Ando⁷, Kazuko Hasegawa⁷, Shigeo Murayama⁷, Mari Yoshida⁸, Masato Hasegawa⁷, Sjors H. W. Scheres^{1,9,10} & Michel Goedert^{1,9,10}



健康長寿・愛知医大
国立相模原より被殻
を提供
東京都医学研ウエス
タンでMSAパター
ン

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

Structure-based classification of tauopathies

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7>

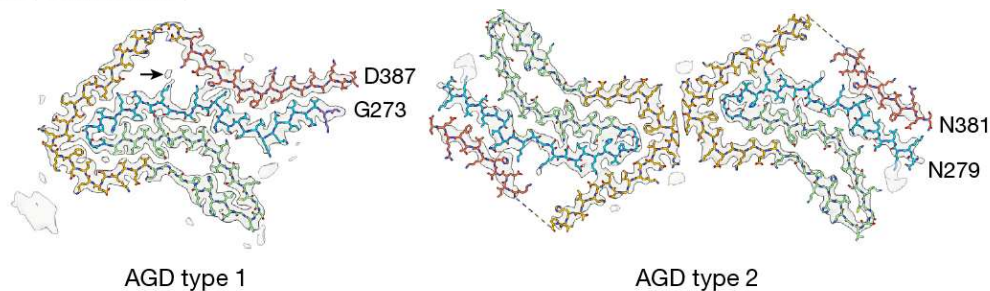
Received: 1 June 2021

Accepted: 13 August 2021

Published online: 29 September 2021

Yang Shi^{1,4}, Wenjuan Zhang^{1,4}, Yang Yang¹, Alexey G. Murzin¹, Benjamin Falcon¹, Abhay Kotecha², Mike van Beers², Airi Tarutani², Fuyuki Kametani², Holly J. Garringer⁴, Ruben Vidal⁴, Grace I. Hallinan⁴, Tammarny Lashley⁵, Yuko Saito⁶, Shigeo Murayama⁷, Mari Yoshida⁸, Hidetomo Tanaka⁹, Akiyoshi Kakita⁹, Takeshi Ikeuchi¹⁰, Andrew C. Robinson¹¹, David M. A. Mann¹¹, Gabor G. Kovacs^{12,13}, Tamas Revesz⁵, Bernardino Ghetti⁴, Masato Hasegawa³, Michel Goedert^{1,15,22} & Sjors H. W. Scheres^{1,15,22}

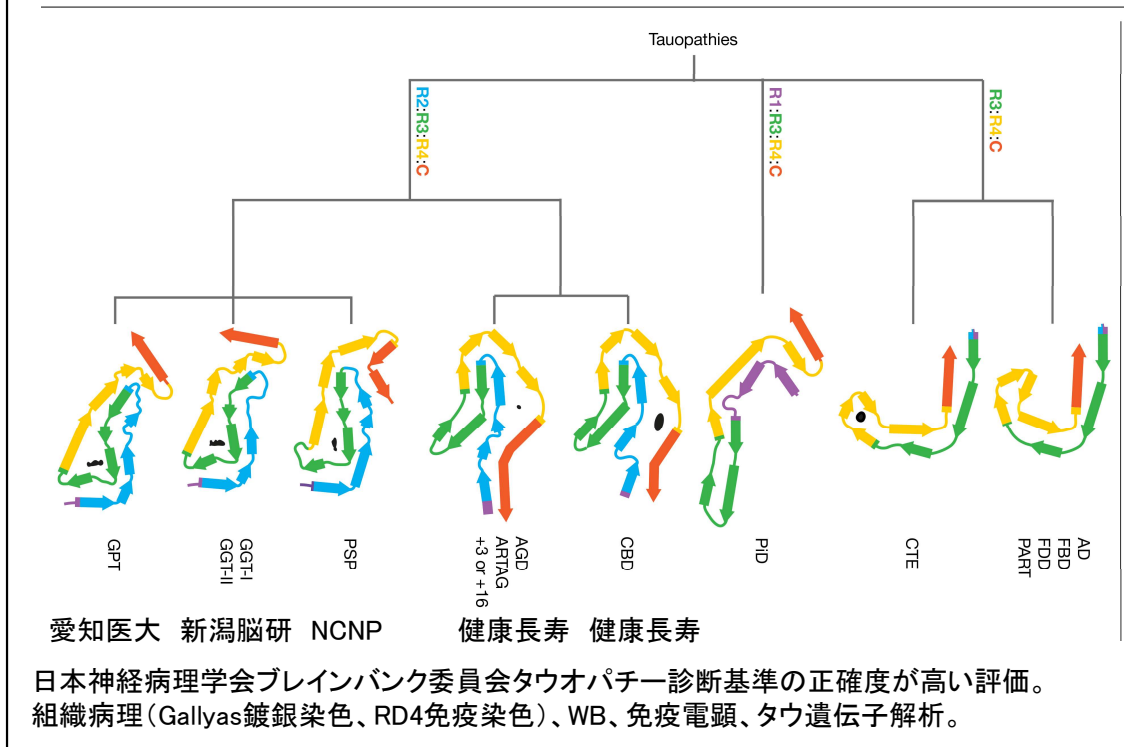
Nature | www.nature.com |



BBARから、嗜銀顆粒が単独に多数出現している側坐核を提供。NCNP、加齢研、新潟脳研が共同、顕微鏡形態、免疫組織、WB、超微形態(医学研)、タウ遺伝子変異無(新潟脳研)を確認。

次に嗜銀顆粒の構造解析の希望より、嗜銀顆粒が多数出現している側坐核を提供しました。免疫組織、ウェスタンブロット、超微形態、タウ遺伝子変異が存在しないことを確認の上です。二種類の構造が確認出来ました。

Structure- based classifications of tauopathies



愛知医大、新潟脳研、国立精神神経センターがそれぞれ提供した結果です。嗜銀顆粒性認知症と、アルトログリオパチー、MAPTイントロン変異は同じ構造とされ、最も近いのが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。

Brain Bank and Bioresource Center, Osaka University (2021)

Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders

Chair (Prof.)	Murayama, S.	Concurrent	Prof. Mochizuki, H. (Neurology)
Concurrent (Neuro)	Assi. P. Beck, G. <i>Yamadera, M.</i>		Prof. Taniike, M. (Child Develop.)
Ph.D. Course (Neuro)	Yonenobu, Y. Yamashita, R.		Prof. Ikeda M. (Psychiatry)
			Prof. Matsumoto, H. (Legal Med.)

BBAR Project (2021)

Brain Bank for Aging Research

Chair	Saito, Y.
Pathology Core	Murayama, S.
Clinical Core	Iwata, A.
Staff	Matsubara, T.
Fellow	Arakawa, A.
Resident	Orita, M.
<i>Visiting Scholar</i>	<i>Uchino, A.</i> <i>Shioya A</i>
Technician	<i>Harada, M.</i>
Research Manager	<i>Morishima, M.</i>
Coordinator	Obata, M.

Neuropathology

Chair	Saito, Y.
Staff (cross appoint)	Murayama, S.

PET Center

Chair	Ishii, K.
-------	-----------

Neurology

Chair:	Iwata, A.
Co- Chair:	Kanemaru, K.
Vice- Chair,	Nishina, N.
	Higashihara, M.
	Ihara, R.
Staff:	Hatano A
	Kurihara, M
<i>Res. Resident:</i>	<i>Morimoto, S.</i>

Rehabilitation

Senior:	Kato, T.
---------	----------

Psychiatry

Chair:	Furuta, K.
--------	------------

Pathology

Chair	Arai, T.
-------	----------

Radiology

Chair	Tokumaru, A.
-------	--------------

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