

## 長寿医療研究開発費 平成23年度 総括研究報告

### 老化・認知症克服のためのブレインバンクの構築に関する研究（23-42）

主任研究者 村山 繁雄 国立長寿医療研究センター 特任研究員

#### 研究要旨

老化に伴う認知・運動機能低下の克服をめざす、ブレインバンクを構築する。基盤となるのは高齢者ブレインバンクプロジェクトで、東京都健康長寿医療センターがこれまで行ってきた、地域在宅高齢者への医療貢献を元に、剖検症例の病歴・画像を全て保存し、国際的に一流の神経病理専門医による診断を継続してきた伝統に基づく。

臨床縦断研究の標的は、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管障害及びその関連疾患である。臨床的パス入院で、臨床情報の国際標準に基づく半定量化、髄液バイオマーカー、形態（MRI VSRAD）・機能画像（ECD- SPECT eZis）診断を行う。神経内科・精神科・リハビリ科・神経放射線科合同カンファレンスで診断を確定し、PET 検査（<sup>18</sup>F-FDG, <sup>11</sup>C-PIB, <sup>11</sup>C- CFT, <sup>11</sup>C- raclopride）の適用を決定する。患者及び家族の QOL の改善に貢献し、生前の本人意志による献脳同意を含め、患者死亡時、家族による、高齢者ブレインバンク登録同意を得る努力を行う。同意が得られた症例については、脳・脊髄・末梢神経・骨格筋・心筋・嗅上皮・消化管・皮膚の、凍結・固定リソースについて、国際的に一流のレベルで蒐集・診断を行い、成果を国際的に発信する。保管は多重監視下に行う。リソースの提供は共同研究ベースとし、公明性と公開制を確保した中、研究者の要望に出来る限り応えることを基本方針とする。

#### 主任研究者

村山 繁雄 国立長寿医療研究センター 特任研究員

#### 分担研究者

高尾 昌樹 東京都健康長寿医療センター研究所 専門部長

舟辺さやか 東京都健康長寿医療センター研究所 研究員

初田 裕幸 東京都健康長寿医療センター病院 医師

## A. 研究目的

目的：老化・認知症の克服のため、生前の臨床情報、髄液・血清等のバイオマーカー診断及びリソース、形態（MRI）・機能（PET）画像診断及び情報を持つ患者の、ブレインバンク登録を得、先端的神経病理診断を行う。得られたリソース全体をオープンにすることで、疾患の病因解明、診断、治療研究のインフラストラクチャーを構築する。

必要性：ブレインバンクは、欧米では、国家レベルでの構築と支援が原則である。これはヒト固有の疾患である、老化・認知症の研究には、動物実験での代替えが、不可能であることによる。

特色：東京都健康長寿医療センターがこれまで行ってきた、在宅医療支援総合救急病院としての地域医療への貢献を背景に、本人生前同意を一部含む、ご遺族同意による、老化全般をカバーする、リソース構築が可能である。髄液バイオマーカーについては、20年以上にわたり、剖検診断に基づく診断的提言を行ってきている。MRI、PETについても同様で、国内外で高い評価を得ている。神経病理学的診断に関しても、国内外で一流との評価を得、J-ADNI病理コア、CJDサーベイランス委員会病理コア、日本神経病理学会理事として、ブレインバンク委員長を勤めている。センター内で、診断病理部と密接に協力し、ブレインバンク内の症例が、原則として、正確な全身病理学的所見を有すること、全身臓器の凍結リソースを有する点も、諸外国のブレインバンクにない特色である。高齢者剖検例全体を対象としている結果、老化のあらゆる段階に対応したリソースを構築している点は、国際的にも類をみない。

ブレインバンクについて、臨床主治医の要望と、剖検同意ご家族の同意、剖検担当病理医が在籍する場合はその承認に基づき、他施設症例の登録も行っている。また、要望があれば、日本全国に出張している。

また、東京大学医学部附属病院・北里大学医学部附属病院、徳島大学医学部附属病院、防衛医科大学、国立国際医療研究センター、国立病院機構東京病院・静岡てんかん・神経医療センター・下志津病院、亀田総合病院、横浜労災病院において、神経内科・病理の協力の元、神経病理診断を引き受け、リソース構築を援助することで、一施設に偏らないリソース構築を行っている点も、大きな特色である。

独創的な点：上記に基づく患者・医師信頼関係を基盤に、認知症のない高齢者は、認知症予防の重要な研究リソースであるという観点より、疾患以外に、高齢者・超高齢者の正常コントロールを多数有する点が、大きな特徴である。また、百寿齢剖検例は、世界最高数を有する。

また、凍結リソースについて、DNAを保存し、apoE遺伝子多型を全例で決定、RNA品質のチェックは全例に行っている。また、蓄積蛋白の免疫ブロットパターンによる評価は、重要症例について行っている。このような付加価値を持つバンクは、国際的にも類をみない。本研究費により、長寿医療研究のインフラストラクチャーとしての、高齢者ブレインバンク構築に、恒久性を持たせることが可能となる。

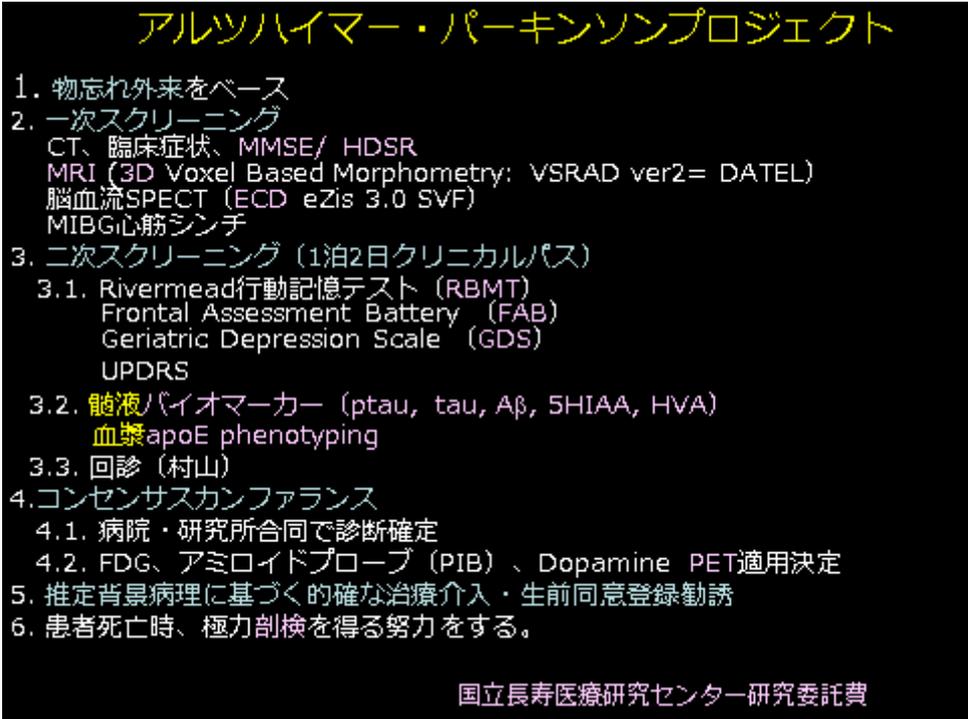
## B. 研究方法

### 1. 神経病理研究

高齢者ブレインバンク登録同意例に関して、脳・脊髄・末梢神経・嗅上皮・骨格筋・心筋・皮膚を採取、光顕・電顕診断用材料と、凍結材料に分け、ブレインバンクドクター（初田・舟辺・他、医師大学院生二人）がリソースを蒐集する。光顕診断は国際標準に基づく免疫組織化学的診断を基本にし、神経病理専門医（高尾・村山）がチェックする。蓄積症例に基づく神経病理研究成果を、国内・国際学会で発表する。

### 2. 臨床縦断研究との結合

パス入院（表1）による登録と髄液採取（金丸）、合同カンファによる診断の確定（村山・徳丸）とPETの適用決定（石井）、その後の長期縦断追求と、献脳同意登録の推進を含む、死亡時高齢者ブレインバンク登録を極力得る努力により、神経病理研究との結合を図る。



**アルツハイマー・パーキンソンプロジェクト**

1. 物忘れ外来をベース
2. 一次スクリーニング  
CT、臨床症状、MMSE/ HDSR  
MRI (3D Voxel Based Morphometry: VSRAD ver2= DATEL)  
脳血流SPECT (ECD eZis 3.0 SVF)  
MIBG心筋シンチ
3. 二次スクリーニング (1泊2日クリニカルパス)
  - 3.1. Rivermead行動記憶テスト (RBMT)  
Frontal Assessment Battery (FAB)  
Geriatric Depression Scale (GDS)  
UPDRS
  - 3.2. 髄液バイオマーカー (ptau, tau, A $\beta$ , 5HIAA, HVA)  
血漿apoE phenotyping
  - 3.3. 回診 (村山)
4. コンセンサスカンファランス
  - 4.1. 病院・研究所合同で診断確定
  - 4.2. FDG、アミロイドプローブ (PIB)、Dopamine PET適用決定
5. 推定背景病理に基づく的確な治療介入・生前同意登録勧誘
6. 患者死亡時、極力剖検を得る努力をする。

国立長寿医療研究センター研究委託費

図1. アルツハイマー・パーキンソンプロジェクト。

### 3. ブレインバンク運営

凍結リソースは、ブレインバンク剖検テクニシャンによる、適切な固定・迅速凍結、管理を基準とする。

超低温槽について、部屋、空調、二酸化炭素ポンベによる管理、非常電源バックアップを行い、槽内温度は当番による一日三回チェック、インターネットメール通報システム、中央監視アラームシステムによる、三重監視下に置く。

神経病理診断は、ブレインバンク組織テクニシャンによる、自動免疫染色装置を用いた免疫組織学により、国際標準に基づき行う。

診断は、ブレインバンクドクターの所見を、高尾が指導・改訂し、カンファランスで検討の上、村山が最終的に承認する。臨床情報は村山が、MRI、PET、髄液バイオマーカー情報は、それぞれ徳丸・石井・金丸が、最終責任を負う。

研究リソースの提供は、リソースを使用を希望する研究者の申請を、学術・倫理面で、高齢者ブレインバンク内部委員が一次チェックを行い、外部委員が学術面からの二次チェックを行う。倫理面については、東京都健康長寿医療センターと申請研究者の所属する施設の倫理委員会承認を必要とする。承認が得られた後、東京都健康長寿医療センター内で、申請研究者の公開セミナーを行った上で、東京都健康長寿医療センター研究所協力研究員を委嘱する。その上で、共同研究として、リソースを申請研究者の施設に移設する。

前方視的臨床研究と、後方視的神経病理研究の有機的結合のため、献脳システムを推進する。ブレインバンクコーディネーター（臨床心理士）が、登録者の勧誘・情報提供と、認知機能を含めた登録者のフォローにおいて、主任研究者をサポートする。

ブレインバンクの事務全般は、ブレインバンクセクレタリーが、行う。

本年度は、サルコペニアの病因追求リソースとして、上腕二頭筋の凍結標本作製・診断を追加した。

TDP43蓄積を伴う前頭側頭葉変性症（FTLD-TDP43）、認知症を伴う筋萎縮性側索症（ALS-TDP43）のコントロールとして、高齢者ブレインバンク全登録例で、脊髄の凍結蓄積部位を拡大する。頸髄2レベル、胸髄3レベル、腰髄1、仙髄1レベル、後根神経節、馬尾の一部は、4%パラフォルム48時間固定、腰髄の1部は2.5%グルタルアルデヒド固定し、組織学的検索に回す。それ以外の脊髄は、全て凍結する。パラフォルム固定材料は、凍結側脳より採取する検体と同様、48時間固定後、一部をパラフィン包埋、一部をシュクロースバッファ内で4度に保存する。

パラフィン包埋ブロックより6um厚連続切片を作成し、リン酸化タウ（AT8）、リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン（psyn#64）、リン酸化TDP43（pSer409/410m）、ubiquitin抗体による免疫組織学的スクリーニングを行うことを継続する。

固定脳切り出し部位（[www.mci.gr.jp/BrainBank/](http://www.mci.gr.jp/BrainBank/)に公開）に、梨状葉皮質、橋脚被蓋核を追加する。またBraakらの進展仮説論文に対応し、青斑核のAT8免疫染色を追加する。

神経病理診断向上のため、インターネット会議システムを導入し、本邦神経病理コア施設との共同カンファランスを開始する。

高齢者ブレインバンクリソースを用いた研究の促進のため、長寿研で、研究者のための神経病理クルズスを、主任研究者が定期的に行う。

研究成果の報告を、一年間行っていない研究者に対しては、継続の意志を確認する。

(倫理面への配慮)

高齢者ブレインバンクプロジェクトに関しては、東京都健康長寿医療センター (TMGHIG) 病院・研究所合同倫理委員会で承認済みである。

生前同意システム (献脳) に関しても、同合同倫理委員会承認済みである。

臨床パスについては、TMGHIG臨床パス委員会の承認を得ている。

髄液バイオマーカー測定と、残検体の保存に関しては、TMGHIG病院倫理委員会承認済みで、患者本人の文書同意の元に行う。

PET検査に関しては、TMGHIG研究所倫理委員会承認済みであり、被検者本人より検査毎に文書同意を得る。

ブレインバンクのリソース希望研究者に関しては、研究内容について、TMGHIG 研究所倫理委員会と、研究者の所属する施設の倫理委員会の承認を前提とする。

### C. 研究結果

老化・認知症研究のあらゆるフェーズに、テーラーメイドに対応し、必要なリソースを提供することで、病因解明、診断、治療への貢献に加え、老化・認知症克服のための人材養成のための、教育においても、貢献した。

凍結研究リソースについては、厳密に精度管理を行っており、研究者毎に、どの品質レベルで提供すれば、研究の遂行が可能であるかの、個別対応を行った。

また、apoE遺伝子多型は全例で決定しており、多型を一定にした研究リソース希望にも、対応を行った。

また、神経病理学的所見は、全て、国際標準スケールによる半定量化に基づいており、たとえば昨年行われたアルツハイマー病臨床診断基準の改定にも、域値をかえることで、対応可能であった。凍結リソースには、診断だけでなく、これら半定量化情報が全て付加価値として附随しており、研究者にとって、確実な神経病理所見に基づくリソースが提供されている結果、安心して研究を継続できる基盤を構築した。

さらに、疾患とコントロールだけでなく、中途段階の症例を多く含む結果、連続的変化としての認知症・老化を、総合的に研究することが可能であり、この連続変化と関連する発現遺伝子のつり上げを継続中である。

連続的老化の臨床・画像・髄液バイオマーカーによる評価と、国際的に一流のレベルでの最終診断の付与、リソースの先端的管理のいずれについても、発信することで、研究・教育面での貢献が可能であった。

以下に本年度提供施設と成果を掲載する。

	リ ソ ース	症例 数	施設	責任者	テーマ	
	リソース供与済み (継続研究中)					

1	脳		東京医科歯科大学神経病理	岡澤均	神経変性疾患のプロテオーム解析	
2	脳		東北大学病態神経学	北本哲之	高感度アミロイド検出法の開発	論文投稿中
3	脳		神戸薬科大学衛生化学	岡野 登志夫	脳内ビタミンKと神経変性疾患	
4	脳		鳥取医療センター	小西吉裕	脳内βセクレターゼの日米比較	
5	脳		同志社大学生命医科学部医生命システム学科システム生命科学	斎藤芳郎	抗酸化DJ1抗体を用いたレビー小体病の検討	
6	脳		弘前大学神経内科	松原悦郎	Abeta oligomerの病的意義	英文原著一本
7	脳・遺伝子		東京都健康長寿医療センター	清水孝彦	Abeta oligomer認識抗体の病理	英文原著一本
8	脳・遺伝子		順天堂大学神経内科	富山裕幸	パーキンソン病感受性遺伝子解析	
9	脳		京都大学医学部神経内科	高橋良輔	パーキンソン病パイエル受容体の研究	
10	脳		滋賀医科大学分子神経科学研究センター 神経難病病因学分野	西村正樹	アルツハイマー病脳における新規γセクレターゼ活性調節タンパク質の発現解析	論文投稿中
11	脳		東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻細胞応答化学分野	久恒辰博	神経再生を活用した認知症の予防と治療に関する細胞工学研究	
12	脳		国立長寿医療研究センター	柳澤勝彦	βアミロイド沈着機構の解明	
13	脳		国立精神・神経医療研究センター	澁谷典博	脳内硫化水素の検討	
14	脳		東京都精神医学総合研究所	秋山治彦	FUSopathyの神経病理学的研究	論文投稿中
15	脳・肝		理化学研究所	加藤忠史	精神疾患のepigenetics	

16	脊髄		東京大学医学部神経内科	郭伸	ALS の病因としての RNA editing	
17	脳		順天堂大学医学部付属浦安病院脳神経内科	志村秀樹	アルツハイマー病患者髄液中の神経細胞障害因子による障害機構の解明とその抑制法の開発	
18	脳	1	新潟大学神経内科	小野寺理	CARASIL の血管病変に関する免疫組織学的研究	
19	脳	10	理化学研究所	山中宏二	FTLD- TDP43 における RNA 代謝	
リソース供与継続中 (継続研究中)						
20	脳	45	同志社大学生命医学部	井原康夫	Abeta 1-43 の生物学的意義	英文原著一本
21	脳・遺伝子	200	東京大学医学部神経内科	辻省二	神経変性疾患の網羅的遺伝子解析	英文原著一本
22	脳		新潟大学脳研究所	桑野良三	アルツハイマー病感受性遺伝子解析	
23	脳・脊髄		産業技術総合研究所	肥後範行	正常脳と筋萎縮性側索硬化症発症脳における SPP1 の発現	論文投稿中
24	脳		理化学研究所	田中元雅	DISC1 と神経変性疾患の関連に関する研究	
25	脳・脊髄	1	東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学	藤原一男	多発性硬化症原因解明のための包括的研究	
26	脳	150	東京大学医学系大学院神経内科	岩田敦	アルツハイマー病・パーキンソン病の epigenetics	
27	脳・肝臓	15	理化学研究所オミックス基盤研究領域	Carninci	神経変性疾患における transposon 挿入	
28	脳	該当症例全て	東京医科歯科大学神経内科	石川欣也	脊髄小脳変性症原因遺伝子の網羅的解析	英文原著一本
29	脳	20	理化学研究所神経科	貫名信行	神経変性疾患の免疫化	

			学研究		学的研究	
双方倫理委員会承認済み配布未						
30	脳		東京都健康長寿医療センター放射線科	徳丸阿耶	MRI による病理材料内老人斑の検出	
31	脳		大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学講座老年・腎臓内科学講座	里 直行	アミロイドβ沈着の血管因子・糖尿病との関連	
32	脳		岡山大学神経内科	池田佳生	SCA5 に関する神経病理学的研究	
33	脊髄		慶応大学医学部神経内科	西本祥仁	ALS 運動神経細胞特異的变化	
34	遺 伝 子	該当症例全て	順天堂大学医学部神経内科	富山弘幸	認知症脳の包括的遺伝子異常同定	
35	脳		北里大学医学部神経内科	望月秀樹	大脳白質病変の検討	
36	脳	10	愛媛大学蛋白医学研究センター	近藤徹	アルツハイマー病因研究	
申請元倫理委員会承認待ち						
37	脳	協賛中	国立長寿医療研究センター	滝川修	タウペットプローブの開発	
38	脳		放射線医学研究所	須原哲也	神経変性疾患診断のための PET プローブの開発	
39	脳		大阪バイオサイエンス研究所第2研究部長	裏出良博	アルツハイマー病の病因に対する小胞体シャペロン ER60/Erp57 の関与	
40	脳		東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻・ゲノム制御医科学分野菅野研	神崎ゆかり	壊死巣特定特異抗体の脳への応用	

#### D. 考察と結論

高齢者ブレインバンクプロジェクトにより、今年度、神経病理教育・診断面において、貢献を行うことが出来た。ただ、新規知見に基づき、国際発信を独自に行うレベルにおいては、国際学会発表レベルにとどまっており、さらに次年度に、論文発表を試みる。

共同研究においては、ゲノム、生化学、神経病理面のいずれにおいても、複数の国際学会発表、論文発表を行うことが出来、一定の成果還元が果たせたと考えている。

次年度の課題としては、バイオリソースセンター長も兼務することになったことを受け、現在最も求められている、診断確実例の、血漿・髄液をリソース蓄積していくシステムを、今年度構築していく予定である。

本研究事業により、本邦の老化・認知症研究に、ほとんど唯一とあってよい、オープンリソースとしてのブレインバンクとして、貢献を行えたと結論される。

#### E. 健康危険情報

特になし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kokubo Y, Morimoto S, Shindo A, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S: Cardiac (1)(2)(3)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. *Mov Disord*, 2011; 26(12): 2300-2301
- 2) Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J, Tsuji S: Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J. Human Gen.* 2011; 56(9): 671-675
- 3) Murakami K, Murata N, Noda Y, Tahara S, Kaneko T, Kinoshita N, Hatsuta H, Murayama S, Barnham K. J., Irie K, Shirasawa T, Shimizu T: SOD1(Copper/Zinc Superoxide Dismutase) deficiency drives amyloid  $\beta$  protein oligomerization and memory loss in mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem.* 2011; 286(52) ; 44557-44568
- 4) Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E: The Dissociation of A $\beta$  from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates A $\beta$ 42 assembly. *J Neurosci Res.* 2011; 89(6): 815-821
- 5) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H: Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt Jakob disease: *BMJ Open Journal* (in press)
- 6) Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R,

- Nagaike K, Ihara Y and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Altered  $\gamma$ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2012; 4: 344-352
- 7) Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Toyoshima M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Murayama S, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H: Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. *Neuropathology* (in press)
  - 8) Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Reports*. 2011; published online 4 April, doi: 10.1136/bcr.01.2011.3685
  - 9) Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B. Superficial siderosis associated with abundant tau and  $\alpha$ -synuclein accumulation. *BMJ Case Reports*. published online 1 December, 2011, doi:10.1136/bcr.10.2011.4925
  - 10) 村山繁雄 :【病理診断に役立つ分子生物学】 (第 2 部)病理診断医になじみのある疾患関連分子 Tau 解説編. *病理と臨床*, 2011; 29: 399-401.
  - 11) 村山繁雄, 齊藤祐子 : 第 2 部 病理診断医になじみのある疾患関連分子 診断編Tau. *病理と臨床* (臨時増刊号) 2011; 29: 402-406
  - 12) 村山繁雄, 齊藤祐子 : 認知症の病理学. *総合臨床* 2011; 60(9): 1805-1808
  - 13) 村山繁雄, 齊藤祐子 : 認知症学 上—その解明と治療の最新知見—II 基礎編 認知症の神経病理学 各論Braak分類. 2011; 69(Suppl 8): 153-160
  - 14) 村山繁雄, 齊藤祐子 : 進行性非流暢性失語. *BRAIN and NERVE*. 2011;63(10):1037-1046
  - 15) 村山繁雄, 舟辺さやか, 齊藤祐子 : 嗅覚障害と神経変性疾患 : 病理. *脳* 21. 2011; 14(4): 67-72
  - 16) 村山繁雄, 齊藤祐子 : 高齢者ブレインバンクプロジェクト—精神・神経疾患への貢献—. *Medical Technology* 2011; 39(12): 1250-1251
  - 17) 村山繁雄, 齊藤祐子 : 老化に伴う認知機能の動的神経病理(臨床・画像・病理関連). *老年期認知症研究会誌*, 2011; 17: 61-65.
  - 18) 齊藤祐子, 初田裕幸, 石井賢二, 金丸和富, 村山繁雄 : 【Pre-MCIとpreclinical AD】 高齢者におけるアミロイド蓄積の意義. *Cognition and Dementia*, 2011 ; 10(1) : 13-17.
  - 19) 齊藤祐子, 村山繁雄 : 【Parkinson病-Braak仮説をめぐって-】 Lewy病理の進展様式と $\alpha$ -シヌクレインの役割(prion仮説を含め) 基礎研究ならびに病理学的研究をふまえ、シヌクレインはどこから蓄積するか? *神経内科*. 2011; 75(4) : 314-318.
  - 20) 村山繁雄 : 変性疾患 蛋白伝搬仮説の検証. *臨床神経学*, 2011 ; 51(11) : 1097-1099
  - 21) 宮本鋼, 中江吉希, 宮腰重三郎, 稲松孝思, 村山繁雄, 原田和昌, 沢辺元司, 徳丸阿耶, 豊田昌子, 新井富生, 大田雅嗣 : 同種臍帯血移植後に意識障害が遷延した高齢者骨髄異形成症候群の 1 例. 「内科」 2011; 107(5): 885-894

- 22) 高梨雅史, 舟辺さやか, 村山繁雄, 横地正之: 左側の失行とパーキンソニズムを認め、経過6年で寝てきりとなった84歳男性. BRAIN and NERVE. 2011; 63: 901-908.
- 23) 新井憲俊, 田頭周, 村山繁雄, 織茂智之: 非定型抗酸菌症・肺アスペルギルス症の経過中、下肢の疼痛性攣縮・筋萎縮を生じ、亜急性の経過で呼吸不全にて死亡した71歳男性例. BRAIN and NERVE. 2011; 63(12): 1387-1395
- 24) 村山繁雄, Seung-Jae Lee, 武田篤, 鈴木則宏: パーキンソン病はプリオン病か?ーシヌクレイノパチーの細胞間移行ー(座談会). Frontiers in Parkinson Disease. 2012; 5(1): 5-13
- 25) 村山繁雄, 齊藤祐子: アルツハイマー病と脳老化の病理学. カレントセラピー. 2012; 30(4): 36-41

## 2. 学会発表

- 1) Murayama S, Saito Y, Takao M, Hatsuta H, Shimizu J, Kihira T, Kokubo Y, Akiyama H, Suzuki, Hasegawa M: Japanese Consortium for Research in motor Neuron Disease and Frontotemporal Dementia. 87<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. Seattle, Washington, 2011. June 23-26 (J Neuropathol Exp Neurol. June 2011; 70 Suppl 6:518)
- 2) Takao M, Ghetti B, Mihara T, Ishikawa K, Tokumar A, Funabe S, Kimura H, Mihara B, Fujita M, Suzuki K, Murayama S: Presence of Somatic Dendrites and Reduction of Apical Dendrites of Purkinje Cells in Spinocerebellar Ataxia Type 31. 87<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. Seattle, Washington, 2011. June 23-26 (J Neuropathol Exp Neurol. June 2011; 70 Suppl 6:547)
- 3) Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S: CSF biomarker is useful for differential diagnosis of Alzheimer disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) – autopsy- confirmed study. Alzheimer's Association International Conference 11th, 2011, Paris, France. July 16-21
- 4) Miyashita T, Hatsuta H, Murayama S, Saito Y, Tuskie T, Ihara Y, Kuwano R: Gene expression profiling in the postmortem brains classified by Braak neurofibrillary staging. Alzheimer's Association International Conference 11th, 2011, Paris, France. Alzheimer's Association International Conference 11th, 2011, Paris, France.
- 5) Yasumura K, Hasegawa M, Murayama S, Okamoto K, Kihira T, Takashima T, Hirokawa Y, Tsuji S, Tomiyama H, Kuzuhara S: Research consortium of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan.
- 6) Murayama S, Saito Y: Neuropathology of tauopathy – pure and combined form. The 7th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, 2011, October 22nd, Aichi, Japan

- 7) 村山繁雄, 高尾昌樹, 齊藤祐子: プリオン病の安全な剖検. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011.4.28-30
- 8) 沢辺元司, 新井富生, 田久保海誉, 高尾昌樹, 村山繁雄: 東京都健康長寿医療センターで行われている 3 つの病理解剖由来組織バンク事業. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011.4.28-30
- 9) 池村雅子, 森田茂樹, 伊藤慎治, 宇於崎宏, 村山繁雄, 深山正人: 非典型的な好塩基性封入体を伴う多系統型筋萎縮性側索硬化症の 1 例. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011.4.28-30
- 10) 伊藤慎治, 初田裕幸, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 広吉祐子, 金丸和富, 新井富生, 沢辺元司, 深山正久, 齊藤祐子, 村山繁雄: レビー小体病の消化管病理. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011.4.28-30
- 11) 村山繁雄, 齊藤祐子, 清水潤, 秋山治彦: ALS の病理: 最新の知見. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 12) 村山繁雄: よくわかる中枢神経病理 (2). 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 13) 村山繁雄, 齊藤祐子: 高齢者ブレインバンクプロジェクトからの支持. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 14) 齊藤祐子, 村山繁雄: 病理. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 15) 森本悟, 金丸和富, 小宮正, 仁科裕史, 椎名盟子, 広吉祐子, 江口桂, 初田裕幸, 齊藤祐子, 村山繁雄: アルツハイマー病、レビー小体病の髄液バイオマーカーと神経病理学的所見との対応. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 16) 初田裕幸, 高尾昌樹, 伊藤慎治, 杉山美紀子, 新井富生, 沢辺元司, 石井賢二, 宮下哲典, 桑野良三, 齊藤祐子, 村山繁雄: 後部帯状回と楔前部におけるアミロイドβ沈着. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 17) 石井賢二, 齊藤祐子, 金丸和富, 徳丸阿耶, 石渡喜一, 村山繁雄: アミロイドβ沈着はレビー小体病をどのように修復するのか?. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 18) 舟辺さやか, 高尾昌樹, 初田裕幸, 杉山美紀子, 伊藤慎治, 沢辺元司, 新井富生, 望月秀樹, 齊藤祐子, 服部信孝, 村山繁雄: Lewy 小体病における嗅粘膜の神経病理学的検討. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 19) 高尾昌樹, 美原盤, 吉田洋二, 杉山美紀子, 舟辺さやか, 伊藤慎治, 初田裕幸, 木村浩晃, 村山繁雄: MRI オートプシーイメージング (MRI-Ai) を用いたクロイツフェルトヤコブ病の神経病理学的検討. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 20) 齊藤祐子, 戸井則夫, 有馬邦正, 村山繁雄: 呼吸不全を呈した皮質基底核変性症の 2 解剖例. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 21) 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 伊藤慎治, 齊藤祐子, 秋山治彦, 清水潤, 美原盤, 小尾智一, 栗崎博司, 本吉慶史, 福武敏夫, 今福一郎, 小久保康昌, 望月秀樹, 長谷川成人: 運動ニューロン疾患 (MND)・前頭側頭型認知症 (FTD) コンソーシアムの構築. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 22) 杉山美紀子, 高尾昌樹, 初田裕幸, 舟辺さやか, 伊藤慎治, 小尾智一, 福武敏夫, 今福一郎, 黒岩義之, 村山繁雄: ALS (筋萎縮性側索硬化症) における脳梁矢状断病理の検

- 討. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 23) 村山繁雄, 足立正, 齊藤祐子, 長谷川成人: 記憶障害で初発、認知障害と運動障害の進行を認めた、後期高齢女性. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 24) 初田裕幸, 高尾昌樹, 伊藤慎治, 杉山美紀子, 舟辺さやか, 金丸和富, 沢辺元司, 新井富生, 石井賢二, 宮下哲典, 桑野良三, 齊藤祐子, 村山繁雄: 後部帯状回と楔前部におけるアミロイドβ沈着. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 25) 森本悟, 金丸和富, 小宮正, 仁科裕史, 椎名盟子, 広吉祐子, 江口桂, 初田裕幸, 齊藤祐子, 村山繁雄: アルツハイマー病及びレビー小体病の髄液バイオマーカーと神経病理学的所見との対応. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 26) 齊藤祐子, 村田美穂, 有馬邦正, 長谷川成人, 村山繁雄: 皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺に伴う神経原線維変化と嗜銀顆粒について. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 27) 小久保康昌, 森本悟, 村山繁雄, 葛原茂樹: 人工呼吸器装着するも、経口摂取で 13 年生存した紀伊 ALS の 1 例. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 28) 高尾昌樹, 木村浩晃, 吉田洋二, 村山繁雄, 美原盤: 脳表ヘモシデローシスの 1 解剖例。ーリン酸化αシヌクレインとリン酸化タウの沈着ー. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 29) 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 伊藤慎治, 鈴木衣子, 齊藤祐子: 高齢者ブレインバンク年次報告. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 30) 赤津裕康, 堀映, 栗原リナ, 遠山友紀子, 松山善次郎, 小川倫弘, 兼坂岳志, 谷口知恵, 山本孝之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 橋詰良夫: 福祉村 Brain Bank 年間報告. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 31) 伊藤慎治, 濱松昌彦, 杉山美紀子, 舟辺さやか, 初田裕幸, 高尾昌樹, 深山正久, 村山繁雄: ペラグラ脳症の 1 剖検例. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 32) 齊藤祐子, 村田美穂, 岡本智子, 渡辺宏久, 西澤正豊, 柿田明美, 吉田眞理, 村山繁雄, 森秀生, 塚本忠, 山村隆, 河原直人, 佐藤啓造, 久野貞子, 有馬邦正: 生前同意のブレインバンク: 現状と今後の課題. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 33) 高尾昌樹, 木村浩晃, 吉田洋二, 美原盤, 美原樹, 赤津裕康, 橋詰良夫, 谷崎義生, 赤路和則, 秋山武和, 狩野忠滋, 神澤孝夫, 村山繁雄: 「日本神経科学ブレインバンクネットワーク」の 1 施設からの報告. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2011.6.2-4
  - 34) 村山繁雄, 齊藤祐子: 非 Alzheimer 病変性型認知症の臨床診断. 第 26 回日本老年精神医学会. 東京, 2011.6.15-17
  - 35) 村山繁雄: 高齢者ブレインバンクプロジェクトー変性型老化性疾患へのアプローチー. 第 40 回静岡神経内科カンファレンス学術講演会. 静岡, 2011.7.13
  - 36) 村山繁雄, 齊藤祐子, 高尾昌樹, 赤津弘幸: 高齢者ブレインバンク 2010 年度年次報告. 2010 Annual Report of the Brain Bank for Aging Research 第 34 回日本神経科学大会ーこころの脳科学ー, 横浜, 2011.9.14-17
  - 37) 村山繁雄, 齊藤祐子: Laterality のある疾患の概念ープリオン仮説ですべて説明できるの

- か？ー。第 20 回パーキンソン病研究会，東京，2011.9.17
- 38) 村山繁雄：アルツハイマー病診療のスキルアップを考えるーこの症例をどう診るかー。アルツハイマー病研究会第 12 回学術シンポジウム，東京，2011.10.2
- 39) 村山繁雄：進行性核上性麻痺および皮質基底核変性症ー病理・発症機序ー。第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス，東京，2011.10.6-7
- 40) 舟辺さやか，高尾昌樹，初田裕幸，伊藤慎治，野上茜，服部信孝，村山繁雄：Lewy 小体病における、梨状葉皮質の神経病理学的検討。第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス，東京，2011.10.6-7
- 41) 神谷久雄，舟辺さやか，仁科裕史，金丸和富，徳丸阿耶，梶野聡，野上茜，伊藤慎治，初田裕幸，高尾昌樹，村山繁雄：発語失行で発症した進行性核上性麻痺（PSP）の一部検例。第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス，東京，2011.10.6-7
- 42) 村山繁雄：血管障害性認知症 up to date。第 41 回城南神経懇話会，東京，2011.10.27
- 43) 齋藤祐子，村山繁雄：レビー小体病診断のための皮膚生検の有用性。第 64 回日本自律神経学会総会，秋田，2011.10.27-28
- 44) 初田裕幸，高尾昌樹，野上茜，伊藤慎治，舟辺さやか，金丸和富，新井富生，齋藤祐子，村山繁雄：パーキンソン病における胸髄前根 B-fiber の検討。第 64 回日本自律神経学会総会，秋田，2011.10.27-28
- 45) 赤津裕康，伊藤慎治，高尾昌樹，山口知恵，山本孝之，村山繁雄，橋詰良夫：物忘れから繰り返し行動が著名であった 68 歳・男性。第 39 回臨床神経病理懇話会・第 2 回日本神経病理学会中国・四国地方会，岡山，2011.10.29-30
- 46) 村山繁雄，森本悟，齋藤祐子，吉田眞理：紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン認知症複合例の、免疫組織学的再検討。第 39 回臨床神経病理懇話会・第 2 回日本神経病理学会中国・四国地方会，岡山，2011.10.29-30
- 47) 桑野良三，村山繁雄：生化学・病理コア。第 30 回日本認知症学会学術集会。東京，2011.11.11-13
- 48) 村山繁雄，高尾昌樹，初田裕幸，齋藤祐子：認知症性疾患の画像・病理対応ー臨床病理の立場からー。第 30 回日本認知症学会学術集会。東京，2011.11.11-13
- 49) 初田裕幸，石井賢二，高尾昌樹，齋藤祐子，新井富生，須原哲也，島田斉，篠原仁，村山繁雄：<sup>11</sup>C-Pittsburg Compound B (PIB) PET 集積と、病理学的アミロイドβ沈着の、解剖学的部位別検討ー6 剖検例における検討。第 30 回日本認知症学会学術集会。東京，2011.11.11-13
- 第 30 回日本認知症学会学術集会（臨床研究部門）「学会奨励賞」受賞

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。