

長寿医療研究開発費 平成24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標的とする、ブレインバンク（死後脳研究リソース）を構築する。基盤となるのは、東京都健康長寿医療センターが使命としてきた地域在宅高齢者への医療貢献と、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診断を継続してきた伝統の蓄積である。それを元にした高齢者ブレインバンクプロジェクトは、臨床縦断研究と、神経病理横断研究との結合を目指す。

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、血管障害性認知症及びその関連疾患である。臨床的パス入院で、国際標準に基づき臨床情報を半定量化し、髄液バイオマーカー、形態（MRI VSRAD）・機能画像（ECD-SPECT eZis）情報をリソースとして蓄積する。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、臨床診断を確定する。診断困難例にはPET検査（ ^{18}F -FDG, ^{11}C -PIB, ^{11}C -CFT, ^{11}C -raclopride）の適用を決定する。推定背景病理に基づく治療介入により、患者及び家族のQOLの改善に貢献する。神経病理研究との連結のために、ブレインバンクコーディネーターにより、生前に本人意志による献脳同意登録を得る活動を行うとともに、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、成果を国際学会・国際誌上で発信する。リソースの管理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

隅蔵 大幸 東京都健康長寿医療センター 研究員

初田 裕幸 東京都健康長寿医療センター病院 医師

森本 悟 東京都健康長寿医療センター病院 医員

A. 研究目的

目的：老化による運動・認知機能障害の克服のため、神経心理検査を含む臨床情報リソース、髄液・血清等の診断バイオマーカーリソース、形態（MRI）・機能（PET）画像診断リソースの経時的蓄積を行う。死亡時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。これら臨床・画像・髄液・病理リソース全体をオープン化することで、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。これはヒトの老化による運動・認知機能障害の研究は、動物実験での代替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、在宅医療支援救急総合病院としての地域医療への貢献を背景に、患者本人の生前同意をリクルートしつつ、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これまでの20年以上にわたる、剖検診断での裏打ちに基づく診断的有用性に関する提言をおこなってきた。MRI、PETについても同様の検討を行ってきており、PET診療所（所長石井賢二）は、JADNI アミロイドPETコアを引き受けている。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・ブレインバンク委員長を務めている。国際的にも2008年米国神経病理学会Moore賞（最良臨床病理分野発表賞）を欧米以外ではじめて受賞している。センター内では診断病理部と密接な協力関係にあり、ブレインバンク内の症例が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。高齢者連続開頭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。



表1. 高年齢者ブレインバンクプロジェクト

高齢者ブレインバンクシステムへの他施設症例の登録については、臨床担当主治医の要望、剖検に同意されたご遺族の同意、剖検担当病理医が在籍する場合はその承認の、三者同意に基づき受け入れている。また要望があれば、日本全国に出張してリソース構築への努力を行っている。

また、東京大学、北里大学、徳島大学、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、国際福祉大学三田病院と、神経内科・病理部門との協力の元、神経病理診断、リソース構築を援助することで、高齢者ブレインバンクネットワークを構築し、一施設に偏らない努力を行っている点も大きな特色である。さらに国立精神・神経医療研究センター、美原記念病院、福祉村病院と、日本神経科学ブレインバンクネットワークを構築し、オープンリソースとしての死後脳リソース拠点拡大の努力を行っている点も特徴である。

高齢者ブレインバンクネットワーク			
施設	臨床・病理	剖検数	2011/12
Core : 高齢者ブレインバンク	村山繁雄・高尾昌樹	53/68	
ポジトロン研究施設 :	石井賢二 (PET)		
センター放射線科 :	徳丸阿耶 (MRI)		
センター神経内科 :	金丸和富 (髄液)		
Net : 国立精神・神経医療研究センター	齊藤祐子	14/10	
美原記念病院	美原盤・高尾昌樹	26/29	
東京大学医学部附属病院	清水 潤・池村雅子	29/28	
国立国際医療研究センター	竹内壮介・猪狩亨	22/23	
国立病院機構東京病院	栗崎博司・蛇澤晶	4/ 4	
同静岡てんかん神経医療センター	小尾智一	1/ 2	
同下志津病院	本吉慶史	1/ 1	
横浜労災病院	今福一郎・角田幸夫	11/ 1	
亀田総合病院	福武敏夫・星和栄	12/10	
福祉村病院	赤津裕康、橋詰良夫	42/36	
北里大学附属病院	荻野三枝子、三上哲夫	7/ 7	
徳島大学医学部附属病院	和泉 唯信、坂下直美	1/ 3	
防衛医科大学附属病院	東原真奈、河合俊明	/ 2	
国際福祉大学三田病院	岩田信恵、相田 真介	/ 2	
		135/143	
		88/ 83	

表2. 高齢者ブレインバンクネットワーク

独創的な点：長年にわたる患者・医師信頼関係を基盤に、疾患脳だけでなく、健常高齢者は老化予防の重要な研究リソースであるという観点より、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。

凍結リソース全例について、DNA を保存し apoE 遺伝子多型を決定しており、また RNA 品質のチェックを RIN (RNA integrity number) 測定により行っている。また、蓄積蛋白の免疫ブロットパターンによる評価を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

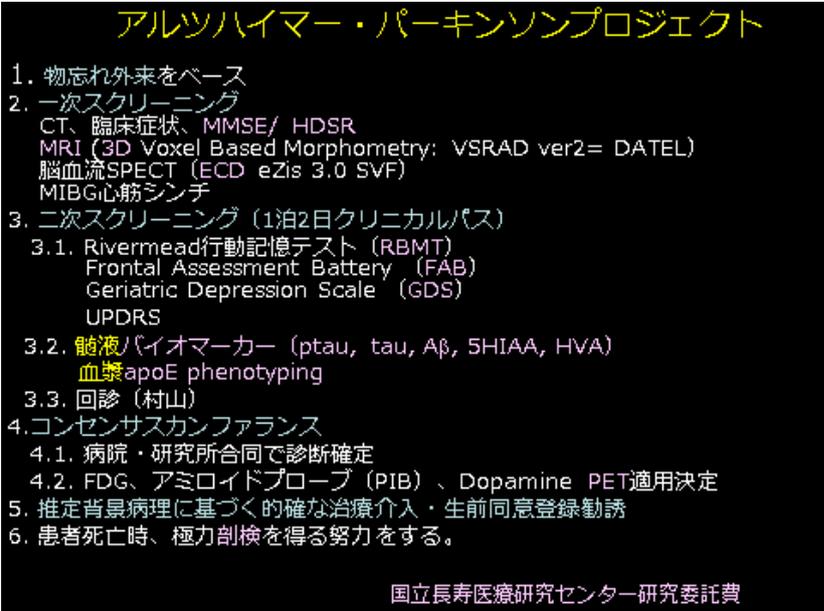
インフラストラクチャーとしての高齢者ブレインバンク構築に、永続性を持たせることが可能となる。

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・食道・胃移行部、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・隅蔵他、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



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, Aβ, 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

表1. アルツハイマー・パーキンソンプロジェクト。

アルツハイマー・パーキンソン病パス（表1）により症例登録を行う。臨床情報蒐集、形態・機能画像取得（研究協力者：神経放射線部長徳丸）、髄液採取（研究協力者：神経内科部長金丸）の上、物忘れカンファランスによる診断の確定（村山）とPET検査の適用決定（研究協力者：前掲PET研究所附属診療所長：石井）を行う。その後長期縦断追求を行い、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。

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、設置室の確保、空調の整備、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う。室内温度、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、村山が最終的に診断する。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の承認を必須とする。倫理委員会承認が得られた後、東京都健康長寿医療センター内で申請研究者のブレインバンク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。共同研究を前提に、死後脳リソースを、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が、高齢者ブレインバンクの情報提供を前提に登録者の勧誘を行い、認知機能を含めた登録者のフォローを行う。

ブレインバンクの事務全般は、本研究費雇用のブレインバンクセクレタリーが行う。

本年度、脳の凍結側よりパラフォーム固定材料を、前頭・側頭・後頭極、前方扁桃核、後方海馬、中脳、小脳歯状核につき採取し、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度に保存することを、ブレインバンク間の中央診断に採用した。これにより、医学総合研究所(秋山治彦博士)、British Columbia大学(McGeer博士)、Sun City 献体プログラム(Beach博士)との相互互換性が確保された。

中性ホルマリン7-13日固定側からは、パラフィン包埋ブロックより6um厚連続切片を作成し、アミロイドβ(11-24)、リン酸化タウ(AT8)、リン酸化α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した。

神経病理診断向上のためのインターネット会議システムに関しては、NTT光通信網の安定化による、本邦神経病理コア施設との共同カンファランスを維持した。

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、国立長寿医療研究所で、研究者のための神経病理クルズスを、毎月行なった。同様のクルズスは東京都健康長寿医療センターでも毎月行った。

リソース利用研究者に対しては、半年毎に、成果報告と、研究継続の意志を確認した。

4. ブレインバンク独自研究

高齢者ブレインバンクでしか行えない研究として、動的神経病理、分子神経病理、疫学神経病理の三つの柱を研究方法とした（表 2）。

高齢者ブレインバンクプロジェクト(II)

後方視的神経病理横断研究

- 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。

表 2 後方視的神経病理横断研究の三つの柱。動的・分子・疫学神経病理

疫学神経病理の前提として、連続剖検例の網羅的検索を、エクセル表で統計処理できるよう全症例入力を開始した（表 3）。

網羅的検索：CNS ← tau → Lewy TDP ← Aβ →

Y-917	PT	HPT	OT	HT	HP	AD		AT		TDP		OP		Aβ		SOAβ	
						R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	
31																	
32																	
33																	
34																	
35																	
36																	
37																	
38																	
39																	
40																	
41																	
42																	
43																	
44																	
45																	
46																	
47																	
48																	
49																	
50																	

表 3 網羅的検索結果のエクセル入力・管理

(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ている。

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双方の承認を前提とする。

C. 研究結果

老化に伴う運動・認知機能障害に関する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、治療へ貢献した。さらに老化に伴う運動・認知機能障害克服のための人材養成のための教育面でも貢献した。

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。

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した。

神経病理学所見・臨床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、2011年度アルツハイマー病臨床診断基準の改定、本年度の米国アルツハイマー病病理診断基準改定にも、迅速に対応可能であった。凍結リソースには神経病理診断だけでなく、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を用いた研究を継続できる基盤を構築した。

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、連続的变化としての老化に伴う運動・認知機能障害を、総合的に研究することが可能である。この連続変化と関連する分子遺伝学的、蛋白質化学的共同研究を、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。

1	辻省二	東京大学大学院医学系 研究科・神経内科・教授	神経変性疾患の網羅的遺伝子解析	レビー小体病とコントロール (C) DNA 各 200 例提供	採択 (新規)	論文発表 1、投稿中 2
---	-----	---------------------------	-----------------	------------------------------------	---------	--------------

2	山中宏二	理化学研究所テーマリーダー	FTLD・TDP43におけるRNA代謝	前頭側頭葉変性症 (FTLD) と C 各 3 例	採択 (新規)	論文発表 1
3	石川欣也	東京医科歯科大学神経内科・講師	脊髄小脳変性症原因遺伝子の網羅的解析	脊髄小脳変性症と C 各 15 例	採択 (新規)	論文発表 1
4	Carninci	理化学研究所オミックス基盤研究領域	神経変性疾患におけるtransposon	アルツハイマー病 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) と C 各 15 例	採択 (新規)	
5	貫名信行	順天堂大学神経変性疾患研究寄付講座教授	神経変性疾患の免疫化学的研究	ハンチントン病と C 各 3 例	採択 (新規)	
6	岩田敦	東京大学医学系大学院神経内科	アルツハイマー病・パーキンソン病のepigenetics	AD とパーキンソン病 (PD) と C 各 150 例	採択 (新規)	論文投稿準備中
7	徳丸阿耶	東京都健康長寿医療センター放射線科	MRI による大脳白質病変の検討	嗜銀顆粒性認知症 (AGD) と AD と C 各 15 例	採択 (新規)	
8	郭伸	東京大学医学部神経内科	ALS の病因としての RNA editing	筋委縮性側索硬化症 (ALS) 9 例	採択 (新規)	
9	富山弘幸	順天堂大学医学部神経内科	認知症脳への包括的遺伝子異常同定	全該当症例 215 例	採択 (新規)	
10	西本祥仁	慶應義塾大学医学部生理学教室	ALS 運動神経細胞特異的变化		採択 (新規)	論文投稿中
11	近藤徹	北海道大学遺伝子病制御研究所	アルツハイマー病因研究		採択 (新規)	
12	内田隆史	東北大学農学部分子酵素学	プロリン異化性酵素の機能解析		採択 (新規)	
13	高橋淳	京都大学 再生医科学研究所/iPS 細胞研究所	パーキンソン病細胞移植ホスト脳環境至適化のための分子マーカー探索		採択 (新規)	
14	岡澤均	東京医科歯科大学神経病理	神経変性疾患のプロテオーム解析	変性疾患 15 例	採択 (継続)	論文投稿中
15	北本哲之	東北大学病態神経学	高感度アミロイド検出法の開発	AD と C 各 20 例	採択 (継続)	論文発表 1
16	岡野登志夫	神戸薬科大学衛生化学	脳内ビタミン K と神経変性疾患	AD と C 各 31 例	採択 (継続)	

17	小西吉裕	鳥取医療センター	脳内 β セクレターゼの日米比較	ADとC各6例	採択(継続)	
18	斎藤芳郎	同志社大学生命医科学部	抗酸化DJ1抗体を用いたレビー小体病の検討	PDとC各43例	採択(継続)	論文改訂中
19	松原悦郎	弘前大学神経内科	Abeta oligomerの病的意義	ADとC各15例	採択(継続)	論文発表1
20	清水孝彦	東京都健康長寿医療センター	Abeta oligomer認識抗体の病理	ADとC各20例	採択(継続)	論文発表2
21	富山裕幸	順天堂大学神経内科	パーキンソン病感受性遺伝子解析	PDとC各162例	採択(継続)	
22	高橋良輔	京都大学医学部神経内科	パーキンソン病パイエル受容体研究	PDとC各20例	採択(継続)	
23	西村正樹	滋賀医科大学分子神経科学研究センター	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	ADとC各28例	採択(継続)	
24	久恒辰博	東京大学大学院新領域創成科学研究科	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	C3例	採択(継続)	
25	柳澤勝彦	国立長寿医療研究センター	β アミロイド沈着機構の解明	極早期AD20例	採択(継続)	
26	澁谷典博	国立精神・神経医療研究センター	脳内硫化水素の検討	ADとC各62例	採択(継続)	
27	長谷川成人	東京都医学総合研究所	ALS/FTLDの総合的研究	ALSとFTLD各25例	採択(継続)	論文発表1
28	加藤忠史	理化学研究所	精神疾患のepigenetics	うつとC各3例	採択(継続)	
29	志村秀樹	順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科	アルツハイマー病患者髄液中の神経細胞障害因子	PD6例	採択(継続)	
30	小野寺理	新潟大学神経内科	CARASILの血管病変に関する免疫組織学的研究	CARASIL1例	採択(継続)	
31	井原康夫	同志社大学生命医学部	Abeta 1-43の生物学的意義	Aging50例	採択(継続)	論文発表1投稿中1
32	桑野良三	新潟大学脳研究所	アルツハイマー病感受性遺伝子解析	Aging462例	採択(継続)	論文発表1

33	肥後範行	産業技術総合研究所	正常脳と筋萎縮性側索硬化症発症脳におけるSPP1の発現	ALSとC各7例	採択(継続)	論文発表1
34	田中元雅	理化学研究所	DISC1と神経変性疾患の関連に関する研究	ALSとC各13例	採択(継続)	
35	藤原一男	東北大学大多発性硬化症治療学	多発性硬化症原因解明のための包括的研究	視神経脊髄炎(NMO) 1例	採択(継続)	
36	裏出良博	大阪バイオサイエンス研究所第2研究部長	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	C2例	採択(継続)	
37	里直行	大阪大学大学老年・腎臓内科学講座	アミロイドβ沈着の血管因子・糖尿病との関連	協議中	採択(継続)	
38	池田佳生	岡山大学神経内科	SCA5に関する神経病理学的研究	協議中	採択(継続)	
39	須原哲也	放射線医学研究所	神経変性疾患診断のためのPETプローブの開発	協議中	採択(継続)	
40	神崎ゆかり	東京大学大学院新領域創成科学研究科	壊死巣特定特異抗体の脳への応用	協議中	採択(継続)	
41	滝川修	長寿医療研究センター	タウペットプローブの開発	AD2例 C2例	採択(継続)	
42	望月秀樹	大阪大学医学部神経内科	大脳白質病変の検討	協議中	採択(継続)	

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、神経病理研究・教育・診断面において、貢献を行うことが出来た。新規知見に基づく国際発信においては、高齢者ブレインバンク独自研究として、複数の国際学会発表、国際誌発表を行うことが出来、さらに努力を継続する予定である。

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に加え、神経内科部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構築を、推進していく予定である。

本研究事業により、本邦の老化に伴う運動・認知障害の克服のための研究に、ほとんど唯一とい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 (国際誌・査読ありのみ)

- 1) Saito Y, Inoue T, Zhu G, Kimura N, Okada M, Nishimura M, Kimura N, Murayama S, Kaneko S, Shigemoto R, Imoto K, Suzuki T. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels: a potential molecular link between epileptic seizures and Abeta generation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2012; 7: 50
- 2) Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J: Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. *Amyotroph Laterl Scler* 2012; 13 (6) 562-6
- 3) Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S: alpha- synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism demntia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropath Exp Neurol* 2012; 71 (7): 625-30
- 4) Kai H, Shin RW, Ogino K, Hatsuta H, Murayama S, Kitamoto T. Enhanced antigen retrieval of amyloid β immunohistochemistry: re-evaluation of amyloid β pathology in Alzheimer disease and its mouse model. *J Histochem Cytochem.* 2012; 60 (10): 761-9.
- 5) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 2012; 91(2): 320-9
- 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 γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine* 2012; 4 (4): 344-352
- 7) Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, David M. A. Mann, Tamaoka A: Molecular analysis and biochemical classification of

TDP-43 proteinopathy Brain 2012; 135 (11): 3380- 91

8) 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 2012; 32 (6): 593- 603

2. 学会発表（国際学会のみ）

1) Sabbagh M, Seibyl J, Akatsu H, Ouchi Y, Beach T, Charny A, Barthel H, Senda K, Murayama S, Ishii K, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Hoffmann A, Schulz-Schaeffer W, Reininger C, Sabri O: Results of a multicentre phase 3 trial on florbetaben for β -amyloid brain PET in Alzheimer disease. 2012 AAN, Florida, April, 2012

2) Morimoto S, Kokubo Y, Kihira T, Saito Y, Takahashi H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunochemical and immunocytochemical studies of tauopathy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ Parkinson dementia complex (PDC)- Kii. 2012 AANP Meeting, Chicago, June, 2012.

3) Schulz-Schaeffer W, Hoffmann A, Sabri O, Seibyl J, Akatsu H, Takao M, Beach TG, Murayama S, Ghetti B, Ironside J, Leverenz J, Roth K, Reininger C, Sabbagh M: Detection of β -amyloid by florbetaben PET: histopathological verification in a global phase 3 clinical trial.

4) Morimoto S, Kokubo Y, Saito Y, Hasegawa M, Kihira T, Yoshida S, Takahashi H, Yoshida M, Kuzuhara S, Murayama S: Establishment of pathology center for ALS/ PDC-Kii, Japan. 2012 AAIC, Vancouver, July 2012

5) Nakamoto FK, Takao M, Maeda D, Ikemura K, Hayashi T, Ito S, Takahashi Y, Fukayama M, Tsuji S, Murayama S: FUS-immunopositive inclusions and compound Pick bodies in frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease (FTLD-MND- FUS). FTD 2012, Manchester, September 2012.

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。