

	人数	年齢	FAB(総点数)	サブテスト1
正常群	60	49.8±4.46	15.6±0.41	1.78±0.19
20台	10	26.4±2.21	16.7±0.75	2.0±0.58
30台	10	32.9±2.17	17.3±0.58	2.3±0.58
40台	10	46.6±1.22	15.6±0.5	1.8±0.45
50台	10	54.0±2.46	15.5±0.7	1.9±0.41
60台	10	64.1±1.86	14.6±0.97	1.1±0.41
70以上	10	75.1±3.29	14±1.26	1.6±0.37

各年齢20人(CDR0)にFABを施行し正常値を作成

	サブテスト3	サブテスト4	サブテスト5	サブテスト6
正常群	2.9±0.11	2.86±0.12	2.42±0.19	2.9±0.11
20台	3	3	2.9±0.22	3
30台	3	3	3	3
40台	3	2.8±0.30	1.79±1.20	2.8±0.45
50台	2.8±0.3	2.9±0.23	2.1±0.53	3
60台	3	2.6±0.69	2.4±0.37	2.8±0.45
70以上	2.6±0.69	2.9±0.23	1.7±0.68	2.8±0.45

各年齢20人(CDR0)にFABを施行し正常値を作成

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 村山業績

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雜誌名	卷	頁	出版西曆年
Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Yamanouchi H, Ishiura S, Murayama S, Ihara Y	Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Neurology	64	687-692	2005
Ishikawa, K., Toru, S., Tsunemi, T., Li, M., Kobayashi, K., Yokota, T., Amino, T., Owada, K., Fujigasaki, H., Sakamoto, M., Tomimitsu, H., Takashima, M., Kumagai, J., Noguchi, Y., Kawashima, Y., Ohkoshi, N., Ishida, G., Gomyoda, M., Yoshida, M., Hashizume, Y., Saito, Y., Murayama, S., Yamanouchi, H., Mizutani, T., Kondo, I., Toda, T., and Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N	Independent accumulations of tau and amyloid b-protein in the human entorhinal cortex.	Neurology	64	687-692	2005
Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, Murayama S, Asaga H, Toda T, Kimura Tsuchiya K, Murayama S, Mitani M, Oda T, Arima K, Mimura M, Nagura H, Haga C, Akiyama H, Yamanouchi H,	An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains.	Am J Hum Genet	77	280—296	2005
	Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases.	Atherosclerosis	179	343 ~ 351	2005
	Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease	Neurosci Res	80	120—128	2005
	Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs : a clinicopathological study of ten autopsy cases.	Acta Neuropathol	109	353-366	2005

Miyasaka T, Watanabe A, Saito Y, Murayama S, Mann DM, Yamazaki M, Ravid R, Morishima-Kawashima M, Nagashima K, Ihara Y	Visualization of newly deposited tau in neurofibrillary tangles and neuropil threads.	J Neuropathol Exp Neurol	64	665-674	2005
Yamazaki M, Hasegawa, M, Mori O, Murayama S, Tsuchiya K, Ikeda K, Chen KM, Katayama Y, Oyanagi K	Tau-positive fine granules in the cerebral white matter: a novel finding among the tauopathies exclusive to parkinsonism-dementia complex of Guam.	J Neuropath Exp Neurol	64	839-846	2005
Kobayashi S, Hasegawa S, Maki T, Murayama S: R	Retrograde Degeneration of the Corticospinal Tract Associated with Pontine Infarction.	J Neurol Sci	236	91-93	2005
Yoshimi K, Ren Yong-Ri, Seki T, Yamada M, Oizumi H, Onodera M, Saito Y, Murayama S, Okano H, Mizuno Y, Mochizuki H:	Possibility for neurogenesis in the substantia nigra of Parkinsonian brain.	Ann Neurol	2005; 58: 31-40		2005
Kobayashi S, Taniguchi H, Murayama S, Sakurai M, Kanazawa I	Man-in-the-barrel syndrome caused by bilateral intratumoral hemorrhage.	Eur Neurol	54	164-166	2005
Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima T, Izumiyama-Shimomura N, Toda T, Nakano I, Hasegawa M, Murayama S	Unique tauopathy in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy.	J Neuropath Exp Neurol	64	1118-1126	2005
Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsujii S, Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T	Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease.	J Neurol Sci	243	101-104	2006
		: Hum Mol Gen (in press)		in press	2006

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
村山繁雄	神経Behcet病の病理	医学のあゆみ	215	67-72	2005

村山繁雄	一般臨床のためのパーキンソン病の病理	Modern Physician	250	918-920	2005
村山繁雄、齊藤祐子	高齢者痴呆患者の病理	Dementia Japan	19	67-76	2005
村山繁雄、齊藤祐子	もの忘れがひびい	診断と治療	93	1277-1280	2005
村山繁雄、齊藤祐子	嗜銀顆粒性痴呆	Clinical Neuroscience	239	297-299	2005
村山繁雄、齊藤祐子、金丸和富、徳丸阿耶、石井賢二、沢辺元司、愛敬尚雄、原田三枝子、直井信子	アレイソニックの構築と課題	日本老年医学会雑誌	42	483-489	2005
村山繁雄、齊藤祐子	脳卒中専門医のための神経機能解剖学 大脳白質	分子脳血管病	4	70-75	2005

2. 金丸業績

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦
Kanemaru K, Mitani K, Yamanouchi H	Cerebrospinal fluid homovanillic acid levels are not reduced in early corticobasal degeneration.	Neurosci Lett	245	121-122	1998
Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H	Decreased cerebrospinal fluid amyloid β42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies.	Neurology	54	1875-1876	2000
Kanemaru K, Yamanouchi H	Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease.	J Neurol	249	1125-1126	2002

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦
金丸和富	高齢者ケアのガイドライン 歩行障害	ジェロントロジ	18	62-65	2006

3. 徳丸業績

英文原著・症例報告

--	--	--	--	--	--

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西曆年
Tokumaru AM, Sakata I, Terada H et al	Hyperammonemic encephalopathy with blue rubber nevus syndrome.	J Neuroradiol	32	285-286	2005
Tokumaru AM, Sakata I, Terada H. et al	Optic tract hyperintensity on T2 weighted images among patients with pituitary macroadenoma :correlation with visual impairment	AJNR		in print	2006
Yoshii M, Okisaka S, Nawashiro H, Tokumaru AM. et al	A case of orbital lymphangioma showing considerable shrinkage after limiting dissection.	Acta Ophthalmol Scand	82	242-243	2004
Tokumaru AM et al	Prominent meningeal enhancement adjacent meningioma on Gd-DTPA enhanced Images : Histopathologic correlation	Radiology	175	431-433	1990
Kato T, Tokumaru AM et al.	Assessment brain death in children by means of P-31 MRS : preliminary	Radiology	179	95-99	1991
Ouchi T, Tokumaru AM. et al	Value of MRI in detecting peanut causing bronchial obstruction	AJR	159	481-482	1992
Kikuchi S, Kaga K, Yamasoba T, Tokumaru AM et al	Slow blood flow of VBI systems in patients with dizziness and vertigo	Acta Otolaryngolo- Stock	113	257-260	1993
Yamasoba T, Kikuchi S, Higo R, Tokumaru AM	Sudden sensorineural hearing loss associate with slow blood flow of the VB system	Ann Otol Rhinol Laryngology	102	873-877	1993
Yamasoba T, Kikuchi S, Higo R, Tokumaru AM	Apogeotropic type of direction changing positional nystagmus related to slow VB flow	Acta Otolaryngol	520	350-353	1995
Tokumaru AM. et al	Corticobasal degeneration: MRI with histopathologic comparison	AJNR	17	1849-1852	1996
Tokumaru AM. et al	Skull base and calvarial deformities associatio with intracranial changes in craniofacial syndromes	AJNR	17	619-630	1996
Miyagawa E, Tokumaru AM. et al	A case of bilateral reversible thalamic lesions	European Radiology	7	470-473	1997
Yagishta A, Arai N, Maehara T, Shimizu H, Tokumaru M Aya, et	Focal cortical dysplasia: appearance on MR images	Radiology	203	553-559	1997
Kohyama S, Tokumaru A M et al.	Transfemoral superior ophthalmic vein approach via the facial vein for the treatment of carotid-cavernous fistulas. Two case reports.	Neurologia medico- chirurgic	42	18-22	2002
Tokumaru AM. et al	Intracranial Meningeal Involvement in Churg-Strauss Syndrome	AJNR	23	221-224	2002
Kadota Y, Tokumaru AM. et al	Primary Sjogrens syndrome initially manifested by optic neuritis:	Neuroradiolo	44	338-341	2002

Nishida T, Tokumaru AM. et al	Probable Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease with Valine Homozygosity at Codon 129 and Bilateral Middle Cerebellar Peduncle Lesions(Internal Medicine	42	199-202	2003
Fukui S, Oriani N, Nawashiro H, Yano A, Nomura N, Tokumaru AM, et al	The association of the expression of vascular endothelial growth factor with the cystic component and haemorrhage in pituitary adenoma	Journal of Clinical Neuroscience	10	320-324	2003
Tokumaru AM. et al	MRI findings of recurrent herpes simplex encephalitis in an infant	Pediatric Radiology	33	725-728	2003
Yanagawa Y, Tokumaru AM. et al	Relationship between stroke and asymptomatic minute hemorrhage in hypertensive patients	Neurol Med Chir	41	13-17	2001
Yanagawa Y, Tokumaru AM. et al	A quantitative analysis of head injury using T2* gradient echo imaging	J Traume	49	272-277	2000
Tokumaru AM. et al	The evolution of cerebral blood flow in the developing brain:Evaluation with MR imaging	AJNR	20	845-852	1999

邦文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
苗代弘、徳丸阿耶ら	頭蓋底髄膜腫の治療：最近の進歩と工夫	防衛医科大学 学校雑誌	24	144-149	1999
岩崎真理子、徳丸阿耶ら	急性骨髄性白血病による浸潤性視神経症の1例	眼紀	50	671-675	1999
鷲尾和則、徳丸阿耶ら	Atlanto-axial rotatory fixationにより斜頸を呈し脊髄空洞症を伴った一成人	神経内科	40	283-386	1994
佐野英子、徳丸阿耶ら	脂肪抑制Gd使用MR画像で視神経に造影増強効果を認めた急性視神経 周囲炎の1例	日磁医誌	14	289-293	1994
宮川恵美子、徳丸阿耶ら	自然軽快を示した両側視床病変の1例	日磁医誌	15	110-114	1995
小川剛、徳丸阿耶ら	視神経障害をきたした特異なMRI所見を呈したStogren症候群の一例	臨床神経学4	40	964-964	2000
苗代弘、徳丸阿耶ら	頭蓋内血管腫のT1-201 SPECT所見	Neurological Surgery	28	823-827	2000
徳丸阿耶、神山信也ら	離脱式コイルを用いた脳動脈瘤塞栓術の術中合併症の検討	IVR会誌	16	169-174	2001
高橋百合、徳丸阿耶ら	眼窩先端部症候群を初発症状とした悪性リンパ腫の1例	眼紀	52	523-527	2001
魚住洋一、徳丸阿耶ら	Propionibacterium acnesによる開頭術後の硬膜下膿瘍	脳神経外科	302	731-733	2002
大場洋、徳丸阿耶	細菌性感染症	日獨医報	47	261-269	2002
徳丸阿耶ら	てんかん発作焦点と静脈奇形-等価電流双極子解析による検討-	臨床脳波	46	373-379	2003
重村淳、徳丸阿耶ら	二次性両側同期の等価電流双極子解析	臨床脳波	44	691-696	2002
苗代弘、徳丸阿耶ら	眼窩周辺広範囲に及んだfibrous dysplasia/骨腫との鑑別	CI研究	24	89-93	2002

邦文総説

徳丸阿耶	眼窩先端部症候群を初発症状とした悪性リンパ腫の1例	眼科紀要	52	201-211	1999
徳丸阿耶	眼窩先端部症候群を初発とする稀な悪性リンパ腫についての画像診断の有用性。	神経眼科	16	337-347	1999
徳丸阿耶	神経眼科領域における画像診断の役割 V	神経眼科	16	457-471	1999
徳丸阿耶	神経眼科領域における画像診断の役割 IV	神経眼科	17	82-96	2000
徳丸阿耶	神経眼科領域における画像診断の役割 VII	神経眼科	17	357-367	2000
徳丸阿耶	神経眼科領域における画像診断の役割 VIII	神経眼科	17	476-493	2000
徳丸阿耶	自己免疫疾患における中枢神経病変—MRIを中心に	臨床放射線	50	480-490	2005
徳丸阿耶	中枢神経画像診断のupdate; CT, MRIを中心に: meningeal enhancement 最新の知見"	画像診断	15	740-750	1993
徳丸阿耶	神経疾患の画像診断、画像診断で注目されている神経疾患と病態	Medicina	31	1757-1761	1994
徳丸阿耶	頭蓋内病変の画像診断 脳腫瘍; 後頭蓋窩腫瘍	臨床画像	10	78-90	1994
徳丸阿耶	神経眼科領域における画像診断の役割	新しい眼窩	23	73-884	1998
徳丸阿耶	神経眼科領域に於ける画像診断の役割 II	神経眼科	15	500-508	1998
徳丸阿耶	Glioma診断のPitfall:MR所見を中心に(MR findings of glioma:Pitfall for	Neurooncolo	13	6月12日	2003

4. 石井業績

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Kaga K, Kurauchi T, Nakamura, M, Shindo M, and Ishii K.	Magnetoencephalography and positron emission tomography studies of a patient with auditory agnosia caused by bilateral lesions confined to the	Acta Oto-Laryngologic	125	1351-1355	2005
Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y, Ishii K, Oda K, Kimura Y, Sasaki T, Ishiwata K and Yanai K.	Brain histamine H1 receptor occupancy of orally administered antihistamines measured by positron emission tomography with 11C-doxepin in a placebo-controlled crossover study design in healthy volunteers: a comparison of olopatadine and ketotifen.	Br J Clin Pharmacol	61	16-26	2005
Narai T, Matsushima Y, Imae S, Tanaka Y, Ishii K, Senda M and Ohno K.	Severe haemodynamic stress in selected subtypes of patients with moyamoya disease: a positron emission tomography study.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	76	663-666	2005

Ishiwata K, Tsukada H, Kubota K, Nariyai T, Harada N, Kawamura K, Kimura Y, Oda K, Iwata R, Ishii K	Preclinical and clinical evaluation of O-[11C]methyl-L-tyrosine for tumor imaging by positron emission tomography	Nucl Med Biol	32	253-262	2005
Naganawa M, Kimura Y, Nariyai T, Ishii K, Oda K, Manabe Y, Chihara K and Ishiwata K	Omission of Serial Arterial Blood Sampling in Neuroreceptor Imaging with Independent Component Analysis.	NeuroImage	26	885-890	2005
Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariyai T, Tanaka Y, Ishiwata K, and Numano F	Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT.	J Nucl Med	46	917-922	2005
Suzuki A, Tashiro M, Kimura Y, Mochizuki H, Ishii K, Watabe H, Yanai K, Ishiwata K and Ishii K	Use of reference tissue models for quantification of histamine H1 receptors in human brain by using positron emission tomography and [11C]doxepin.	Ann Nucl Med	19	425-433	2005
Mizoguchi S, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, and Ishii K	Differential activation of cerebral blood flow by stimulating amblyopic and fellow eye.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	243	576-582	2005
Naganawa M, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Ishiwata K and Matani A	Extraction of a plasma time-activity curve from dynamic brain PET images based on independent component analysis.	IEEE Trans Biomed Eng	52	201-210	2005
Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki S, Sakayori O, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y	Function of sigma1 receptors in Parkinson's disease.	Acta Neurol Scand	112	103-107	2005
Nariyai T, Sato K, Hirakawa K, Ohta Y, Tanaka Y, Ishiwata K, Ishii K, Kamino K and Ohno K	Imaging of somatotopic representation of sensory cortex with intrinsic optical signals as guides for brain tumor surgery.	J Neurosurg	103	414-423	2005
Nariyai T, Tanaka Y, Wakimoto H, Aoyagi M, Tamaki M, Ishiwata K, Senda M, Ishii K, Hirakawa K and Ohno K	Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma.	J Neurosurg	103	498-507	2005
Mizuno M, Kimura K, Tokizawa K, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Nakamura Y, Muraoka I and Ishiwata K	Greater adenosine A2A receptor densities in cardiac and skeletal muscle in endurance trained men: a [11C]TMSX PET study.	Nucl Med Biol	32	831-836	2005
Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Sasaki T, Mori Y and Ishiwata K	Adenosine A1 receptor mapping of the human brain by PET with 8-dicyclopropylmethyl-1-11C-methyl-3-propylxanthine.	J Nucl Med	46	32-37	2005

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
石井賢二	PET利用の手引き—Alzheimer病	臨床医	31	1609-1614	2005

5. 齊藤業績

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Yamanouchi H, Ishihara S, Murayama S, Ihara Y	Independent accumulations of tau and amyloid b-protein in the human entorhinal cortex.	Neurology	64	687-692	2005
Ishikawa, K., Toru, S., Tsunemi, T., Li, M., Kobayashi, K., Yokota, T., Amino, T., Owada, K., Fujigasaki, H., Sakamoto, M., Tomimitsu, H., Takashima, M., Kumagai, J., Noguchi, Y., Kawashima, Y., Ohkoshi, N., Ishida, G., Gomyoda, M., Yoshida, M., Hashizume, Y., Saito, Y., Murayama, S., Yamanouchi, H., Mizutani, T., Kondo, I., Toda, T., and Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, Murayama S, Asaga H, Toda T, Kimura Miyasaka T, Watanabe A, Saito Y, Murayama S, Mann DM, Yamazaki M, Ravid R, Morishima-Kawashima M, Nagashima K, Ihara Y	An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains.	Am J Hum Genet	77	280—296	2005
Miyasaka T, Watanabe A, Saito Y, Murayama S, Mann DM, Yamazaki M, Ravid R, Morishima-Kawashima M, Nagashima K, Ihara Y	Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease	Neurosci Res	80	120—128	2005
Yoshimi K, Ren Yong-Ri, Seki T, Yamada M, Oizumi H, Onodera M, Saito Y, Murayama S, Okano H, Mizuno Y, Mochizuki H:	Visualization of newly deposited tau in neurofibrillary tangles and neurofibrillary threads.	J Neuropathol Exp Neurol	64	665-674	2005
	Possibility for neurogenesis in the substantia nigra of Parkinsonian brain.	Ann Neurol		58: 31-40	2005

Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima T, Izumiyama-Shimomura N, Toda T, Nakano I, Hasegawa M, Murayama S	Unique tauopathy in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy.	J Neuropath Exp Neurol	64	1118-1126	2005
Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuii S, Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T	Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease.	J Neurol Sci Hum Mol Gen (in press)	243	101-104 in press	2006 2006

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
村山繁雄、齊藤祐子	高齢者痴呆患者の病理	Dementia Japan	19	67-76	2005
村山繁雄、齊藤祐子	もの忘れがひどい	診断と治療	93	1277-1280	2005
村山繁雄、齊藤祐子	嗜銀顆粒性痴呆	Clinical Neuroscience	23	297-299	2005
村山繁雄、齊藤祐子、金丸和富、徳丸阿耶、石井賢二、沢辺元司、愛敬尚雄、原田三枝子、直井信子	ブレインバンクの構築と課題	日本老年医学会雑誌	42	483-489	2005
村山繁雄、齊藤祐子	脳卒中専門医のための神経機能解剖学 大脳白質	分子脳血管病	4	70-75	2005

付 1. 重要別刷

ブレインバンクの構築と課題

村山 繁雄¹⁾ 齊藤 祐子²⁾ 金丸 和富³⁾
 徳丸 阿耶⁴⁾ 石井 賢二⁵⁾ 沢辺 元司²⁾
 高齢者ブレインバンクチーム

〈要約〉 老化・痴呆の克服を目指し、在宅高齢者支援病院と併設研究所が共同で、ブレインバンクシステムを構築した。法的基盤としては、死体解剖保存法18条と、病院剖検承諾書をもとに行う、共同研究を前提とした。共同研究申し込みの内容に対しては、論文審査と同様の守秘義務のもと、外部委員による事前審査を行うこととした。共同研究者の適格性については審査の上、研究所協力研究員に委嘱するかたちをとった。倫理面では、病院・研究所及び、共同研究先の倫理委員会の承認を前提とした。その上で、バンク管理者、神経病理診断責任者、臨床情報提供者が、共同研究者となることを条件に、共同研究を開始した。標本採取には、神経病理担当医が、開頭剖検例全例に対し、臨床・画像を判断の上、採取法を決定した。凍結側の脳については、断面を含む肉眼所見を正確に写真に残し、代表部位6箇所を採取、神経病理学的診断を行った。凍結については、ドライアイスパウダー法を採用した。反対脳については、既報通り (Saito Y, et al:2004) 検討した。現在までの蓄積は、脳パラフィンブロック6,500例以上、凍結脳(部分)1,500例以上、凍結半脳450例以上で、30件以上の共同研究を実行中である。欧米のブレインバンクとはシステムは異なるが、その哲学である、「篤志によるものは公共のドメインに属し、公共の福祉に貢献しなければならない」を共有する点で、ブレインバンクの名称を用いることとした。依然として、大多数の日本の研究者が、欧米のブレインバンクに依存している事態の打開のためには、このシステムが市民権を得るよう、努力していく必要がある。そのためには、同様の哲学を有するもので、ネットワーク構築を行うことにより、公的研究費を得る環境作りが必要である。ブレインバンクの重要性が人口に膾炙された上で、患者団体との提携をめざすことが、現実的と思われる。

Key words : 老化, 痴呆, アルツハイマー病, パーキンソン病, タウオパチー

(日老医誌 2005; 42: 483-489)

背景

ヒトと動物の最も異なる点は脳であり、いかなる脳疾患の研究成果も、ヒト脳を用い、最終確認を行う必要がある。欧米においては、剖検疾患脳とコントロール脳の、病理組織標本と、凍結標本を、保存・管理・提供するブレインバンクが、脳研究の基盤となっている。この構築に、患者団体・研究者が協力しているのが、英国のパーキンソン病協会ブレインバンク (<http://www.parkinson>

[stissuebank.org.uk/](http://www.parkinson)), 米国の自閉症ブレインバンク (<http://medschool.umaryland.edu/BTBank/>), 米国進行性核上性麻痺バンク (<http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/mcj/BrainBank.cfm>) 等である。一方、行政サイドと研究者が協力し構築しているものに、欧米のプリオン病ブレインバンク、後天性免疫不全症候群ブレインバンク等がある。

一方我が国において、公的なブレインバンクはこれまで存在していなかった。その結果、日本の脳研究者の多くが欧米のブレインバンクに依存してきた。しかし疾患には人種差があること、海外のブレインバンクでは共同研究を組む点で、臨床病理学的情報が十分に得られない等の問題がある。また、臓器移植と同様で、日本の中で体制を組まず、海外の研究資源を使用することには非難があった。さらに最近では、バンク側が知的所有権を主張し、パテント申請をバンク側で行うことが一般的になり

1) S. Murayama : 東京都老人総合研究所老年病ゲノム(神経病理)

2) Y. Saito, M. Sawabe : 東京都老人医療センター剖検病理科

3) K. Kanemaru : 同 神経内科

4) A. Tokumaru : 同 放射線科

5) K. Ishii : 東京都老人総合研究所附属診療所(ボゾン研究施設)

表1 高齢者ブレインバンクの法的基盤と哲学

- ・死体解剖保存法18条に基づく保管と研究使用
- ・老人医療センター解剖承諾書に基づく研究(共同研究)
- ・欧米のブレインバンクと哲学を共有
「篤志によるものは公的ドメインに属し、公共の福祉に役立てなければならない」
- ・旧養育院の哲学:高齢者の運動・認知機能障害の予防・改善につながる研究に協力する
- ・患者サイドからの献脳の伝統
- ・後に続くものの育成:若手研究者の重視

表2 高齢者ブレインバンクの運用

- ・共同研究者より、ブレインバンク責任者宛に申請書の提出
- ・事前審査:ブレインバンク責任者、ブレインバンク執行医、老人総合研究所自然科学系副所長、センター剖検病理部長、センター神経内科責任医長よりなる委員会(持ち回り)
- ・外部委員に諮問(守秘義務下)
- ・研究所・医療センター・申請元の倫理委員会で承認
- ・研究所研究推進委員会で、ブレインバンクを用いた共同研究内容を前提に、申請者を、研究所協力研究員として委嘱することを、承認
- ・共同研究として研究開始

つつあり、結果として、海外の知的所有権のために、我が国の研究者が研究している状況が出現してきた。

東京都老人医療センター(以下センター)と、老人総合研究所(以下研究所)は建物を共有し、1972年の研究所開設以来、センター医師が研究所を兼務し、研究所の医師研究者が、医療センターを兼職する相互協力体制をとってきた。我々のグループも、センター神経内科と病理科を兼務し、センター神経内科が我々と兼務研究を行うかたちで、毎週のブレインカッティングカンファレンス、スライドカンファレンスによる、高齢者脳の専門神経病理学的検索を行ってきた。旧養育院という、東京都の高齢者医療行政の一翼を担い、地域の在宅高齢者医療に貢献してきた伝統から、剖検とは死因の解明だけでなく、その根底にある、老化・認知症(痴呆)の克服を目指さなければならないという哲学が、存在する(表1)。

元来我が国の死体解剖保存法には、公共の福祉のための、教育・研究への貢献がうたわれている。欧米のブレインバンクの哲学は、「篤志により提供された資源は公共のドメインに属し、公共の福祉のために用いなければならない」ということである。この哲学を共有し(表1)、共同研究を前提とし(表2)、老化・認知症(痴呆)の克服に向けた、高齢者ブレインバンクの構築の現状と、今後の課題について、以下に述べる。

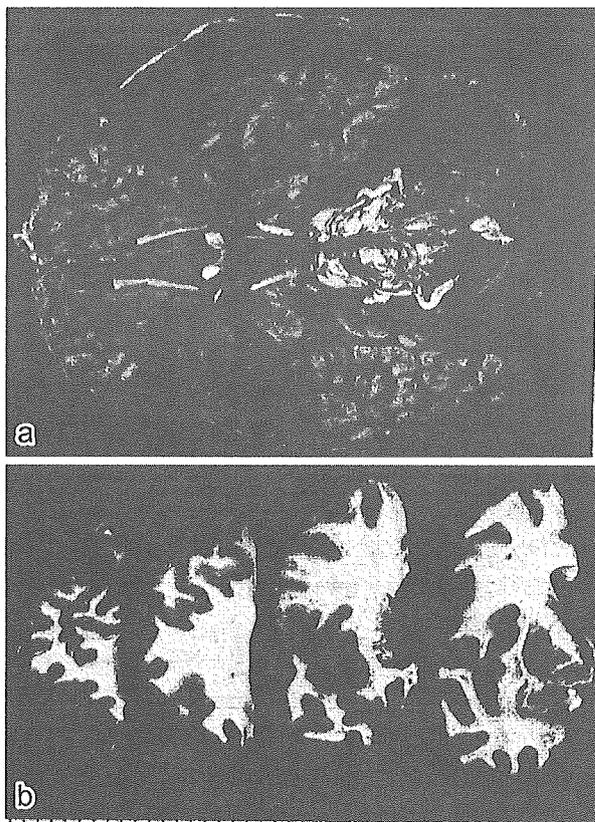


図1 新鮮脳肉眼評価。剖検全例に神経病理担当医が立ち会い、生で半脳を7mm厚にスライスし、肉眼診断、写真撮影の上、迅速凍結を行う。脳は固定前でも評価は可能であり、また画像所見とは、この状態が最もよく相関する。

高齢者ブレインバンクの構築

1972年研究所開設より、神経病理学的診断は、研究所神経病理部門が責任を負い、標本及びブロックの保管・管理を行っていた。さらにセンター剖検病理科で、1995年より、来るべきゲノム研究において、凍結組織の保存は不可欠との認識で、後頭極の凍結保存が開始されていた。1999年6月筆頭著者赴任時、欧米型半脳凍結ブレインバンク構築の提案は、神経病理学的検索がおろそかになるという、臨床側からの反対にあった。

そのため、アルツハイマー病ゲノム研究プロジェクトのかたちで、センター・研究所倫理委員会の承認を受け、海馬の凍結材料を、筋生検と同様のティッシュコンパウンドに固めることを開始した。続いて、パーキンソン病のゲノム研究プロジェクトを、同様の手続きの上立ち上げ、中脳黒質の凍結保存を開始した。この間、側頭葉内側面を侵す、嗜銀顆粒性痴呆が、当施設でアルツハイマー病に継ぐ頻度を持つことが明らかとなり、高齢者タ

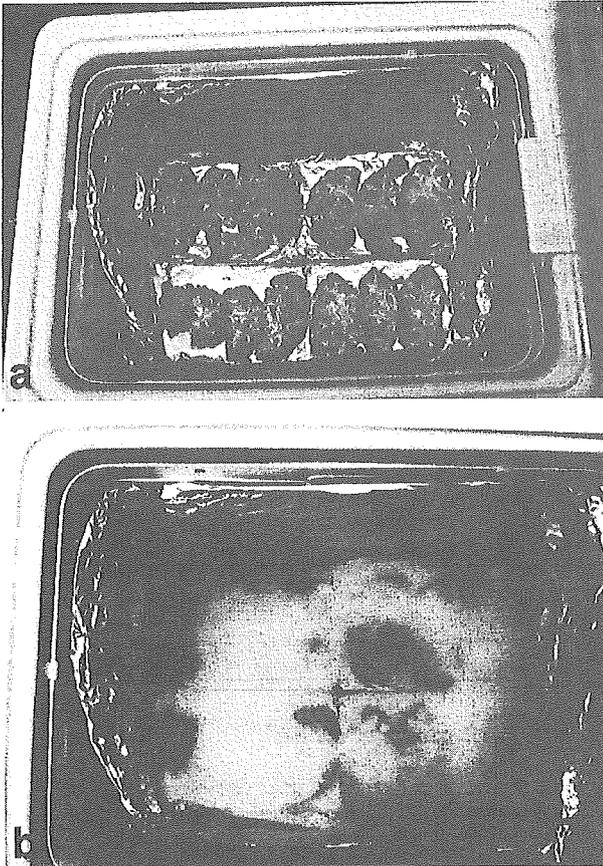


図2 脳迅速凍結法

- a. -20度の携帯用冷凍庫に、ドライアイスの板を引き、超低温槽内で冷やした銅板をその上におき、アルミホイルをしき、その上にスライス脳を並べる。
- b. その上に細かく砕いたドライアイスを上をかけ、迅速凍結する。

ウオパチープロジェクトとして、ゲノム研究のため右前頭・側頭極の凍結を、さらに、蛋白化学研究のため、右側頭葉全体の凍結を開始した。続いて、老人班の最初の蓄積部位の解明研究の目的で、頭頂葉皮質を、パーキンソン病のプロテオーム解析のために、線条体の採取を開始した。

これらの過程で、半脳を凍結保存する体制でも、病変部位を肉眼診断し、必要部位を組織学的に検索すれば、神経病理学的検索は可能であるというコンセンサスを、二年かけて築くことができた(図1)。以上の背景の元、2001年7月より、半脳凍結を開始した。

凍結法として、当初は液体窒素で瞬間凍結することを行っていたが、白質と灰白質の間に亀裂が入ること、それらが鋭利であり、共同研究者から危険という指摘を受け、解剖学教室でインシチュアハイブリダイゼーション

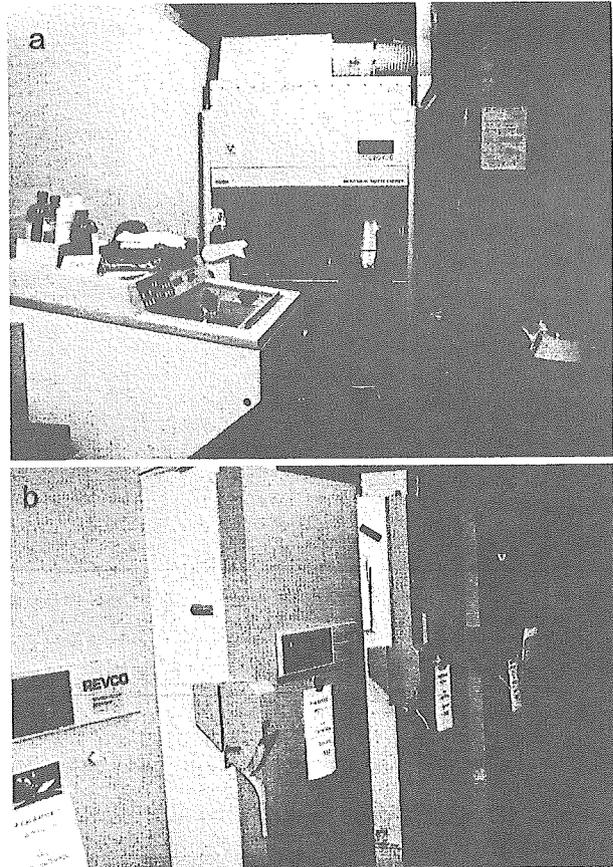


図3 ブレインバンクルームと超低温槽資源庫

- a. ブレインバンクルーム、バイオハザードエリアに指定、脳凍結用安全キャビネット、凍結脳切出用クリオスタット、凍結材料重量測定スケールは必需品である。
- b. ブレインバンク凍結資源庫

現在11台の超低温槽を保有できるスペースを確保し、熱量計算を行い、室内を一定の温度に保つよう、空調を整備している。超低温槽自体は、故障した時の損害を最低限にするため、縦型としては最小タイプを使用。緊急時のドライアイス10kgが入るスペースを確保しているため、一台での脳の保有数は81例分である。1台は予備機として、ドライアイスを貯蔵、緊急時には入れ替えることで対応予定である。

用に、動物脳を凍結する際に用いている方法である、ドライアイスパウダーを用いる方法に移行した(図2)。一方この過程で、未診断粟粒結核・結核性髄膜炎の患者脳を凍結したことによる汚染事故が起き、P2レベルのブレインバンクルームが、研究者予算で整備された(図3a)。また、我々のグループの備品を捨て、超低温槽を置く場所を確保するかたちで対応してきたことが、設置箇所の加熱を招く結果となり、2004年に、空調を整備した超低温槽資源庫を、外部研究費の援助を受けて、整備することが出来た(図3b)。

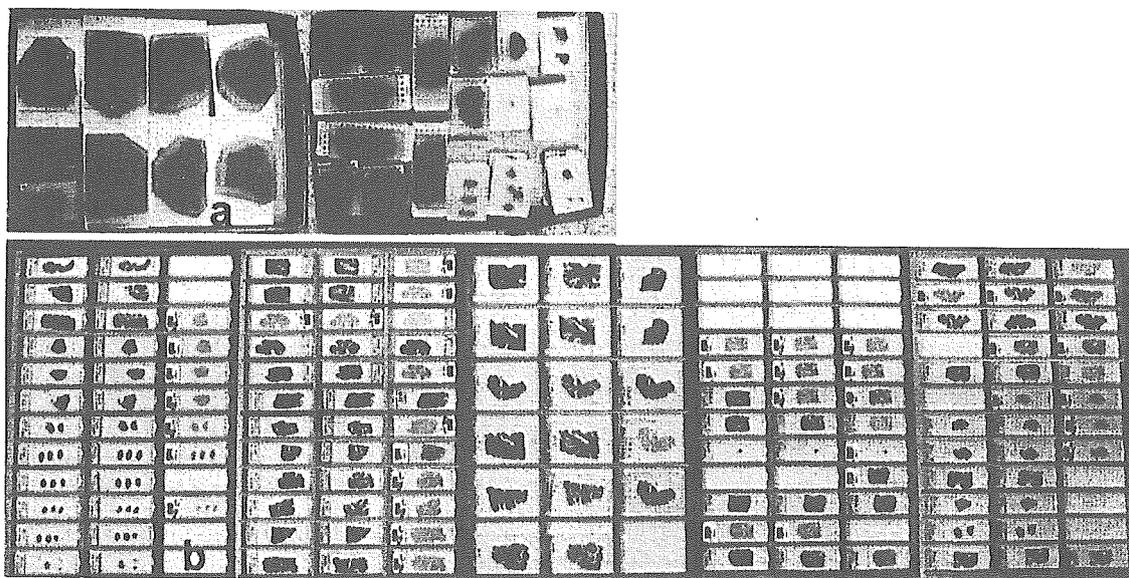


図4 標準プロトコールによる標本管理

- a. パラフィンブロックは、6,711例分（脳）が参照可能である。現在は、CERAD (Consotium to establish registry for Alzheimer disease), レヴィー小体型痴呆コンセンサスガイドライン, Braakらの推奨部位を網羅するかたちで作成, 部位を公表している。
- b. 自動免疫染色装置を用いた免疫染色を含め, 全例に対し, 同一部位に同一染色を施している。疾患毎に, これら標準部位に加え, 固有部位を標本化し, 評価している。

表3 神経病理学的検索法

1. Hematoxyline and Eosin, Kluever Barrera 染色を通常
2. 代表的部位を改良メセナミン銀, Gallyas-Braak, Bielshowsky, Congo 赤, Elastica-Masson で染色
3. 免疫組織化学 (一次抗体)
 - リン酸化タウ
 - アミロイドβ蛋白,
 - リン酸化・非リン酸化αシヌクレイン,
 - ユビキチン
 - 老化構造物を半定量化
4. ApoE 遺伝子多型
 - PCR
 - ApoE4 特異抗体免疫組織化学

これと平行し, これまで大切片を中心とした神経病理学的検索を行っていた体制を, どこでも誰でもが行える体制をモットーに, 一般病理で作れる大きさの標本を用い (図4), 原理的にはどこでも同じ標本が作れる, 市販抗体と (表3), 自動免疫染色装置による検索に主軸を移した (図5a). 全国展開している検査会社が, 同様の装置を採用しているので, 必要な一時抗体を渡し, 染色費用さえ払えば, 同様の結果が得られるはずである。2003年に外部研究費を受け, 1972年からの蓄積剖検例について, 地域住民の paid volunteer の協力を受け, プロッ

クと標本の一貫した整備を行い, 高齢者ブレインバンク リゾースセンターを構築できた (図5b). またこれら症例の臨床所見・神経病理学的所見をデータベース化し, 高齢者臨床神経病理データベースを構築した。データベース構築にあたっては, 研究所旧臨床病理部門からセンター剖検病理科に引き継がれていた剖検データベース, センター神経内科, 循環器内科で蓄積されてきた臨床データベースを取込み, 総合化を図った。以上より, 蓄積脳の全てが利用可能な状態を構築することができた (表4)。

今後の課題

標本採取に関して, 当施設では医師が on call 体制で対応している。この結果, ある程度の人員が対応できる体制を組まないと, 担当医が部署を離れられなくなる。欧米では, この部分は技術員が対応していることが多いが, 新鮮脳の病理所見の検討が不確実となる。

ブレインバンク超低温槽の管理については, 故障による融解事故が最も問題となる。輸血製剤と同様の危機管理体制を, 2005年度に神経内科当直と組み合わせるかたちで, 構築することが出来たが (表5), 実際事故が起きた時に機能するかどうかが問題である。

標本の供給先の決定においても, 米国では, ブレイン

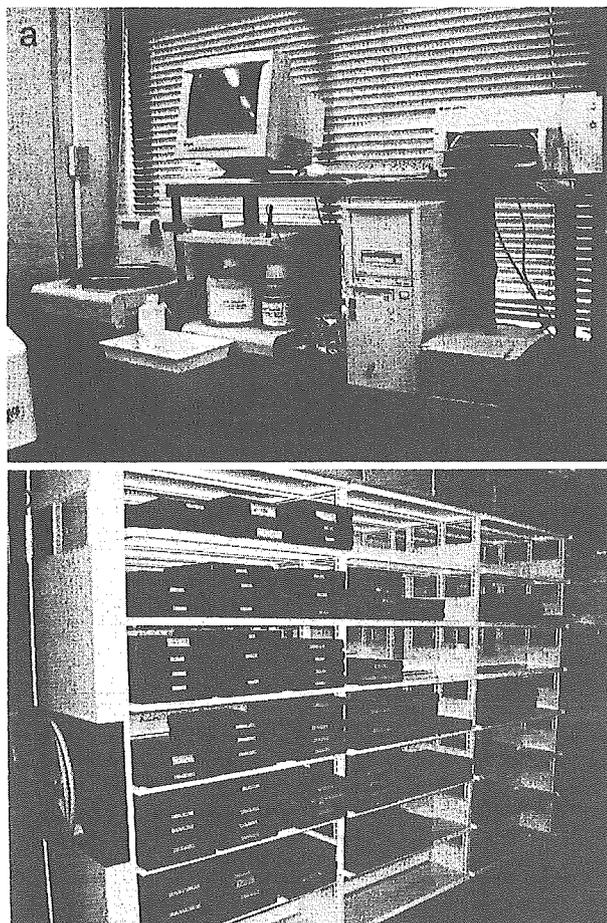


図5 自動免疫染色装置と高齢者ブレインバンクリゾースセンター

a. 自動免疫染色装置

染色プロトコルを公表，国際学会での発表，国際的視察による国際標準化を継続．国内最大大手検査会社が同じ装置を用いており，日本国内での染色結果の共有は，原理的に可能である．

b. 高齢者ブレインバンクリゾースセンター

耐震性を考え，研究所の一階に，移動書架を入れ，ブロックと標本を番号順に整理した．剖検例の病歴・画像は病歴室により全て保存されている．症例の剖検番号と臨床所見，神経病理学的所見をデータベース化しており，図書館のように，必要な標本とブロックが直ちに取り出せる状態となっている．

バンクの資源を使った場合，NIH grant 3年間の成果発表までに，何の結果も出さないことは許されない．一方日本の場合，提供しても結果を出す義務を有さない体制であるため，ある疾患の特定部位の脳を，こちらでも蓄積したいので送って欲しいという依頼，ゲノム研究をやりたいため特定の疾患のゲノムを多数欲しいという依頼，あるいは，私のアイデアで基礎研究者に研究させる

表4 高齢者ブレインバンクの内訳

東京都老人総合研究所・老人医療センターが共同で構築中の、在宅高齢者の脳研究資源
1. 高齢者臨床神経病理リゾース
連続剖検例 (1972. 5～) : 6,711 脳 (ブロック)
臨床・画像・病理所見
都市型老化の基礎データ
2. 高齢者 DNA リゾース
DNA 保存例 (1995. 1～) : 1,530 脳 (後頭極)
老年病ゲノム研究の基礎資源
3. 高齢者凍結半脳リゾース
半脳凍結保存例 (2001. 7～) : 425 脳
あらゆるヒト脳研究の基礎資源
2005. 7. 5 現在

表5 高齢者ブレインバンクの危機管理

・超低温槽資源庫を整備，室温を一定に保つよう空調整備，9:00, 16:00, 22:00 に毎日定時チェック
・アラームシステムを中央監視に連結，緊急時，神経内科常勤医とブレインバンク医師とで構成する，ブレインバンク当番が対応
・予備機とドライアイス保存，各超低温槽に 10kg のドライアイススペースを空けておくことで対応
・超低温槽日本総代理店が，公的還元として，営業時間帯は 365 日無休で緊急修理対応

ので，脳を提供して欲しいという依頼等，予想外の依頼への対応に，苦慮することとなった．そのため，外部委員を含めた，委員会体制で対応する形をとることとなった (表2)．この点は，コンセンサス作りが今後必要である．

さらに，研究申請についても，ヒトの脳を常に使える環境にある欧米の研究者と異なり，日本の基礎研究者の場合，動物脳と同じ発想で申請を出してくるため，ブレインバンク側が，より積極的に共同研究に関与して行かないと，実りある結果が期待出来ない状況が明らかとなり，これについても今後の検討が必要である．

ブレインバンク事業において，最も大変なのは，供給であると言われている．供給部位の同定には，固定前の脳の断面 (図1) をマークすることで部位を明示し，切り出しはブレインバンクルーム内のクリオスタットの中で (図2)，ドライアイスを敷き，厳密な対応をとりながら，彫刻刀と木槌を使いながら，行っている．この際，mRNA の保存を考え，温度をできるかぎり上げない環境で行っている．米国ではこの部分を技術員が対応しているが，詳細な解剖部位の同定と切り出しには，神経病理専門医が行う体制が必要である．

在宅を基本とし，死因のほとんどが一般内科的疾患で

あることより、当施設の脳には正常コントロール、並びに変性疾患とした場合には早期病変が多い点が特徴的であり、欧米のブレインバンクと相補性をなす。しかし、重度痴呆例は少ない。より深刻なのは、剖検数の減少である。この問題の解決のため、同様の哲学を持つ施設と共同で、ブレインバンクネットワークを構築する試みをスタートさせた。

欧米型のブレインバンクは連結不可能匿名化が原則だが、本施設では剖検症例の病歴が全て保管されており、連結可能匿名化が、成果還元の前点より有用である。この点も個人情報保護との問題で、継続的に検討していく必要がある。

本バンクの資源を用いた、いわゆるパワー神経病理(疫学神経病理)の成果も、徐々に上がってきており²¹⁻¹⁵⁾、共同研究の成果もやっと出てくるようになった¹⁶⁾⁻²⁶⁾。若手研究者にいかに関心を持ってもらい、資源の有効活用を行うかが、今後の大きな課題である。

ブレインバンクが人口に膾炙し、その重要性が市民権を獲得した上で、患者団体が主体的に関わっている、欧米型のブレインバンクへの移行について働きかけることが、現段階では現実的と考えられる。

高齢者ブレインバンクチーム(著者を除く):東京都老人総合研究所老年病ゲノム(神経病理)医師:崎山快夫, 仙石鎌平, 初田裕幸, 池村雅子, 技師:愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子; 東京都老人医療センター神経内科:三谷和子, 吉野正俊, 小宮正, 椎名盟子, 仁科裕史, 村上喜生, 砂川昌子, 広吉祐子, 畠中将; 同リハビリテーション科:加藤貴行; 同病理:新井富生, 笠原一郎

参考文献

- 1) 村山繁雄, 齊藤祐子, 文村優一, 愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子: 東京都高齢者ブレインバンクの創設. *Dementia Jpn* 2004; 18: 54-63.
- 2) 村山繁雄, 齊藤祐子, 笠畑尚喜: 軽度認知機能障害の神経病理. *神経研究の進歩* 2004; 48: 441-449.
- 3) 村山繁雄: 高齢者連続剖検例における頸椎・頸髄病変 3年間566例の経験. *脊椎脊髄ジャーナル* 2002; 15: 531-536.
- 4) 小山俊一, 齊藤祐子, 山之内博, 名倉博史, 千田宏司, 新井富生ほか: 高齢者における頭蓋内一脳動脈硬化の時代的推移に関する病理学的研究. *日老会誌* 2003; 40: 267-273.
- 5) Saito Y, Murayama S: Tau immunoreactivity in spinal anterior horn cells in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 55: 1727-1730.
- 6) Nakahara H, Yamada S, Mizutani T, Murayama S: Identification of the primary auditory field in archival human brain tissue via immunocytochemistry of parvalbumin. *Neurosci Lett* 2000; 286: 29-32.
- 7) Saito Y, Yamazaki M, Kanazawa I, Murayama S: Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci* 2002; 196: 71-75.
- 8) Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S: Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropath Exp Neurol* 2002; 61: 789-796.
- 9) Saito Y, Kawashima A, Fujiwara H, Ruberu NN, Hasegawa M, Iwatsubo T, et al.: Accumulation of phosphorylated a-synuclein in aging human brain. *J Neuropath Exp Neurol* 2003; 62: 644-654.
- 10) Saito Y, Ruberu NN, Harada M, Arai T, Sawabe M, Nukina N, et al.: In-situ detection of apolipoprotein E4 in archival human brain. *Neuroreport* 2004; 15: 1113-1115.
- 11) Ruberu NN, Saito Y, Honma N, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: Granulomatous meningitis as a late complication of iodized oil myelography. *Neuropathology* 2004; 24: 144-148.
- 12) Kazama H, Ruberu NN, Murayama S, Saito Y, Nakahara K, Kanemaru K, et al.: Association of estrogen receptor alpha-gene polymorphisms with neurofibrillary tangles. *Dement Geriatr Cogn Diso* 2004; 18 (2): 145-150.
- 13) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, et al.: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 742-749.
- 14) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, et al.: Staging of argyrophilic grains, an age-associated tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 911-918.
- 15) Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer disease. *Neuropathology* 2004; 24: 254-260.
- 16) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Kondo H, Haga C, Tsuchiya K, et al.: Neurons containing Alz-50-immunoreactive granules around the cerebral infarction: evidence for the lysosomal degradation of altered tau in human brain? *Neurosci Lett* 2000; 284: 187-189.
- 17) Taniguchi S, Fujita Y, Hayashi S, Kakita A, Takahashi H, Murayama S, et al.: Degradation of p35 to p25 in post-mortem human and rat brains. *FEBS Letters* 2001; 489: 46-50.
- 18) Forno LS, J Langston W, Herrick MK, Wilson JD, Murayama S: Ubiquitin-positive neuronal and tau 2-positive glial inclusions in frontotemporal dementia of motor neuron type. *Acta Neuropath* 2002; 103: 599-606.
- 19) Kazama H, Hosoi T, Nakahara K, Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, et al.: Association between a promoter polymorphism of the paraoxonase PON1 gene and pathologically verified idiopathic Parkinson's disease. *Geriatrics and Gerontology International* 2002; 2: 91-96.
- 20) Shimizu T, Fukuda H, Murayama S, Izumiya N, Shirasawa T: Isoaspartate formation at position 23 of amyloid beta peptide enhanced fibril formation and deposited onto senile plaques and vascular amyloids in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2002; 70: 451-461.
- 21) Yokota O, Terada S, Ishizu H, Nakashima H, Kugo A, Tsuchiya K, et al.: Increased expression of neuronal cyclooxygenase-2 in the hippocampus in amyotrophic

- lateral sclerosis both with and without dementia. *Acta Neuropath (Berl)* 2004; 107: 399—405.
- 22) Yokota O, Terada S, Ishihara T, Nakashima H, Kugo A, Ujike H, et al.: Neuronal expression of cyclooxygenase-2, a pro-inflammatory protein, in the hippocampus of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 715—721.
- 23) Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Yamanouchi H, Ishiura S, Murayama S, et al.: Independent accumulations of tau and amyloid β -protein in the human entorhinal cortex. *Neurology* 2004; 64: 687—692.
- 24) Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, et al.: Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2005; 80: 120—128.
- 25) Tsuchiya K, Murayama S, Mitani M, Oda T, Arima K, Mimura M, et al.: Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs: a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol* in press.
- 26) Yoshimi K, Ren Yong-Ri, Seki T, Yamada M, Ooizumi H, Onodera M, et al.: Possibility for neurogenesis in the substantia nigra of Parkinsonian brain. *Ann Neurol* in press.
- 27) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41 (4): 479—486.
- 28) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47 (5): 1113—1124.
- 29) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82 (4): 239—259.

Abstract

Establishment of brain bank for aging research

Shigeo Murayama¹⁾, Yuko Saito²⁾, Kazutomi Kanemaru³⁾, Aya Tokumaru⁴⁾, Kenji Ishii⁵⁾ and Motoji Sawabe²⁾

We have established a brain bank for the prevention and treatment of aging-related movement and cognitive disturbances, as a joint project between a rural care hospital and a research institute. The resources of the bank are to be used for collaborative studies approved by the bank's committee. The collaborative investigators should also be qualified by the institute to conduct the research jointly. The collaborative studies require authorization by the institutional review board (IRB) of the institute, the hospital and each facility involved in collaborative studies. The bank continues to have the responsibility for the resources, after the transfer of the resources to the facilities of collaborative investigators, pursuant to Article 18 of the Cadaver Autopsy and Preservation Act. Thus, the status of resource utilization and outcomes from their use in studies will be monitored periodically (every 6 months). We shared the philosophy with the brain banks in the United States that the resources of the bank, donated on the basis of a charitable spirit, belong to the public domain and are regarded as public resources to be used to contribute to promoting public welfare.

Key words: *Aging, Dementia, Alzheimer disease, Parkinson disease, Tauopathy*
(*Jpn J Geriat* 2005; 42: 483—489)

- 1) Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
2) Department of Pathology, 3) Neurology and 4) Radiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
5) Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies

Kazutomi Kanemaru, MD; Noriyoshi Kameda, MD;
and Hiroshi Yamanouchi, MD

Dementia with Lewy bodies (DLB) is characterized clinically by fluctuating cognitive impairment, visual hallucinations, and parkinsonism.¹ It is the second most common neurodegenerative disease that causes dementia after AD. The pathologic hallmark of the disease is the presence of Lewy bodies in the cerebral cortex as well as in the brainstem.¹ In most cases, numerous senile plaques are also observed in the cerebral cortex, similar to those in the AD brain; neocortical neurofibrillary tangles (NFTs) are rare or absent.^{2,3} In AD, levels of CSF amyloid β 42 (A β 42) are decreased and levels of CSF tau are increased.⁴ CSF A β 42 and tau are thought to be linked with plaques and tangles in the AD brain. Thus, we hypothesized that levels of CSF A β 42 would be decreased and levels of CSF tau would be normal in DLB. To test this hypothesis we measured levels of CSF A β 42 and tau in patients with DLB.

Methods. Fifteen patients with PD without dementia (mean \pm SD, 72.9 \pm 4.8 years), 11 patients with DLB (75.1 \pm 6.6 years), 24 patients with AD (75.8 \pm 6.1 years), and 19 normal subjects (74.7 \pm 7.5 years) were examined. The clinical diagnosis of DLB was based on the criteria of the Consortium on DLB International Workshop.¹ All patients with DLB had at least two of the three core features of DLB (fluctuating cognition, recurrent visual hallucinations, and spontaneous parkinsonism). CT or MRI of the head in these patients showed no focal brain lesions, including those of cerebrovascular disease. Thus, they were diagnosed as probable DLB. The clinical diagnosis of AD was based on the criteria of the National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.⁵ The mean Mini-Mental State Examination (MMSE) score (mean \pm SD) was 15.3 \pm 5.6 (range, 5 to 23) in the DLB group and 12.1 \pm 8.9 (range, 0 to 23) in the AD group. The difference in MMSE scores between the two groups was not significant ($p = 0.38$). After informed consent was obtained, CSF samples were collected by lumbar puncture. A total of 3 mL CSF was used for routine examination, and an additional 2 mL was stored at -70°C until analysis. The CSF levels of A β 42 and tau were measured by sandwich ELISA (Innotest A β 1-42 and hTAU-Ag, Innogenetics NV, Zwijndrecht, Belgium),⁴ using duplicate samples of CSF according to the manufacturer's protocol. The intra-assay coefficient of variation was less than 10%. The mean CSF A β 42 and tau values were compared by analysis of variance (ANOVA) with post hoc analyses (Scheffe).

Results. CSF A β 42 levels were 713.6 \pm 187.6 pg/mL in the control group, 617.1 \pm 198.5 pg/mL in the PD group, 349.2 \pm 150.1 pg/mL in the DLB group, and 284.1 \pm 91.2 pg/mL in the AD group (see figure). CSF A β 42 levels were decreased in the DLB and AD groups ($p < 0.001$, ANOVA). CSF tau levels were 115.1 \pm 75.5 pg/mL in the control group, 116.6 \pm 109.9 in the PD group, 137.5 \pm 103.2 pg/mL in the DLB group, and 460.1 \pm 300.6 pg/mL in the AD group (see figure). CSF tau levels were increased in the AD group compared with those in the other groups ($p < 0.001$, ANOVA).

Discussion. We demonstrated that CSF A β 42 levels were decreased and CSF tau levels were normal in DLB patients. These findings are compatible with the pathologic features that numerous senile plaques but few NFTs are observed in the DLB brain.^{2,3} Arai et al.⁶ reported that CSF tau levels were increased in DLB patients ($n = 6$). It seems likely that CSF tau levels are increased because of the presence of NFTs in addition to senile plaques in some patients with DLB. In one study, approximately one-third of DLB brains had both senile plaques and NFTs,² and CSF tau levels were correlated with the density of NFTs in pathologically confirmed AD.⁷ However, in most DLB patients, CSF tau levels may be normal, as we have presented here. Although our results should be confirmed by postmortem examination, the combined analysis of levels of CSF A β 42 and tau may discriminate DLB patients from AD or PD patients.