

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

パーキンソン病および関連神経変性疾患の
生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 久野貞子

平成 19(2007)年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

- パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
久野貞子
国立精神・神経センター武蔵病院

II. 分担研究報告書

1. 剖検脳の神経変性疾患の生化学的・分子生物学的研究への利用に関する研究
森 秀生
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科
2. パーキンソン病の生前からの同意登録のあり方に関する研究
有馬邦正
国立精神・神経センター武蔵病院
3. 生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療育体制改善への貢献の可能性に関する研究
村山繁雄
東京都老人総合研究所、高齢者ブレインバンク
4. 生前同意登録者の病理解剖実施の可否についての法医学的検討
佐藤啓造
昭和大学医学部法医学教室
5. ブレインバンクにおける生前同意のあり方に関する倫理的考察
河原直人
早稲田大学先端医学・健康医療融合研究機構
6. 登録者データベースの作成と生前同意に基づく脳バンクのセキュリティ設計に関する研究
塚本 忠
国立精神・神経センター武蔵病院

III. 巻末資料

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）
（総括・分担）研究報告書

パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
主任研究者 久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院 副院長

研究要旨

日本ではブレインバンクの構築が遅れている。患者本人の生前からの同意を基盤とした“生前同意に基づくブレインバンク”の創設が重要であることは多くの研究者の一致する所であるが、福島医大のブレインバンク以外には作業が進んでいない。また、日本では疾患を特定したブレインバンクは極めて僅かである。パーキンソン病および関連神経変性疾患は、補助診断法が乏しく生前の臨床診断のみでは診断が不確実で治療法の開発の上からも剖検による鑑別診断が必須である。そこで、パーキンソン病および関連神経変性疾患の病態解明の為にブレインバンクを、患者団体（パーキンソン病友の会など）と協力して推進する。

平成 18 年度は、パーキンソン病ブレインバンクの中心となるシステムを構築した。生前同意登録システムの根幹である、登録者のためのインフォームド・コンセント書式を作成し倫理委員会の承認を得、登録者データベースを構築した。また、解剖と病理検体の保存のための協力病院と脳保存庫（パーキンソン病脳デポジトリ）を開設した。剖検検体を研究に使用するためのご遺族向けのインフォームド・コンセント書式を作成し、倫理委員会の承認を得た。市民講演会などの普及活動を開始した。

将来は、対象疾患を筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患全般（および精神疾患）に拡張する事を見込む。

研究組織（分担研究者）

森秀生（順天堂大学医学部・脳神経内科・神経学講座、助教授）

有馬邦正（国立精神・神経センター武蔵病院、臨床検査部長）

村山繁雄（東京都老人医学総合研究所・神経病理、神経内科（参事研究員）

佐藤啓造（昭和大学医学部・法医学部、教授）

河原直人（早稲田大学 先端科学・健康医療融合研究機構生命医療工学研究所・生命倫理学客員講師（専任扱い）

塚本忠（国立精神・神経センター武蔵病院・神

経内科、在宅医療支援室室長・医長）

A. 研究目的

死後脳を用いた研究には、ブレインバンクが必須である。ブレインバンクの必要性は神経病理学者、神経病研究者の共通の認識でもあるが、本邦にはブレインバンクを公称する機構は極めて僅かであり、病理部門ごとに凍結脳組織を保存する作業を継続してきた。「自分の死後に脳を研究の為に寄贈する意志を登録すること」（献脳の生前同意登録制）は欧米ではブレインバンク運営の基礎となっている。研究倫理の基

盤の一つであるインフォームド・コンセントを徹底することからみて、生前からの登録による同意を得ることが望ましいと考える研究者は日本にも多い。

本邦では唯一福島県立医科大学が生前同意登録制の精神疾患死後脳バンクを創設したが、生前同意登録制度は一般には広がってはいない、また他の疾患では十分機能しているバンクは少ない。本研究が発展し軌道にのれば、容易に研究試料が得られるために、日本のこの分野の研究の量的、質的向上が見込まれ飛躍的な発展が期待される。

講演会や患者会の機関紙などを通じて、“医療の進歩のためには人の脳を直接研究する過程が不可欠であること”を訴え、患者および家族から生前同意の登録者を募る。不幸にして患者が死亡したときは、もよりの協力病院で、死体解剖保存法に従って病理解剖を行い、共通のプロトコールに従い脳をブロック化し凍結保存しブレインバンクを構築する。保存される脳組織の部位と量、研究使用の状況、試料の残量は事務局のデータベースで一括管理し、提供希望に応じうる体制を整える。“病気の脳”という貴重な研究資源を得ることにより、病態解明研究は着実に進行することが期待される。

また、啓発活動を通じて、“医学・医療の進歩のためには人の脳を直接研究する過程が不可欠であること”が国民に理解されれば、生前同意に基づかない病理解剖への同意も得やすくなると期待される。

この研究に関連する国内・国外における研究状況及びこの研究の特色・独創的な点に関しては、欧米では、ブレインバンクは数多く運営されている。また疾患ごとのブレインバンクも各種運営されており、英国のパーキンソン病ブレインバンクは著名であり、一部のバンクでは、生前同意登録がシステム化されている。国内では、生前同意に基づくブレインバンクは福島県

立医大の精神疾患死後脳バンクのみである。欧米との違いは、死生観の相違、ご遺体への尊崇の観念の相違、法制度の相違、など多様な原因があると考えられる。本研究班では、死体解剖保存法、病理解剖指針、各種倫理指針、医学研究に関する基本的倫理原則などを周到に検討した上で、生前同意登録システムを樹立しようとしていることが特徴である。国内では従来着手することができなかった領域であり、画期的な企画である。

B. 研究方法

1. 献脳生前同意登録(Gift of Hope)事務局を開設し、運営委員会、献脳同意登録受付、献脳同意登録コーディネーター、ブレインバンク運営委員会を組織する。
2. 生前同意に基づくブレインバンクに関するパンフレットを作成し、患者団体及び病院窓口経由で患者に配布する。また啓発を目的とする講演会等を開催する。
3. 登録希望者には、コーディネーターが十分に説明し、同意が得られた場合に、生前同意登録を受け付ける。登録カードを発行する。
4. 登録者については承諾者の同意のもとに、家庭医、専門医にそれぞれ質問状を送り、年1回症状を評価する。
5. ブレインバンクニュースレターを定期的に発行し、パーキンソン病および関連神経変性疾患研究の進展、当ブレインバンクの果たしている意義についてのコミュニケーションを図る。
6. 主旨に賛同する病院群で、パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンクネットワークを構築する。これは登録者の急変を想定し、不慮の転帰を取った場合に病理解剖に対応可能な救急指定病院への受診歴を作成することで、パーキンソン病および関連神経変性疾患の療養への側面からの援助ができるだけ

でなく、生前同意の遂行が容易となる。当面は首都圏近郊で開始し、協力病院を募る。長期的には全国に広げる予定である。

7. 登録者の死亡時には、臨床担当医師が死亡診断書を発行する。その後、遺族が事務局に連絡し、コーディネーターが病理解剖実施まで調整する。病理解剖は死体解剖保存法に従い、遺族の同意により実施する。

8. 病理解剖により得られた脳組織は共通のプロトコールでブロック化し凍結保存する。保存される脳組織の部位と量、研究使用の状況、試料の残量をデータベースで一括管理する。脳組織の検体情報は事務局においてデータベースで管理・共有化し、提供希望に応じうる体制を整える。

倫理面への配慮

生前同意登録の実施、登録者の臨床情報の収集、病理解剖の実施、ブレインバンク検体の保存、検体の研究使用などの全ての場面で、死体解剖保存法、病理解剖指針、各種倫理指針、医学研究に関する基本的倫理原則などの遵守を最優先するようシステムを構築する。この目的で法医学者と医学倫理研究者が分担研究者として参加している。

患者および家族にはコーディネーターが十分に説明し同意を得る。登録者の人権保護に十分配慮する。また、研究者の所属施設における倫理委員会での承認を得て実施する。

C. 研究成果

平成 18 年度は、パーキンソン病ブレインバンクの活動のためにシステム構築を行った。また、研究の基盤を整備するために、6 名の分担研究者に 6 課題を検討して貰った。以下、その要約を総括する。

1. パーキンソン病ブレインバンクの全システ

ムを構築した。

(1) 献脳生前同意登録システムの構築
外部有識者委員が過半数を占めるパーキンソン病ブレインバンク運営委員会を組織し、第一回の委員会を開催し、パーキンソン病ブレインバンク運営の全般的な事項を検討した。また、生前同意登録者を受け付けるブレインバンク事務局を開設した。

生前同意登録のためのインフォームド・コンセント書式を作成し、国立精神・神経センター倫理委員会承認を受けた。対象者は認知機能に障害のない成人に限った。

登録者データベースを作成し、高セキュリティのクローズドネットワーク上にサーバーを設置した。

登録者死亡時の連絡受けから、ご遺族の同意の確認、ご遺体搬送、病理解剖の実施にいたる手順を作成した。

(2) 剖検と検体保存システムの整備
剖検後のブレインバンクでの検体保存と医学研究使用についてのご遺族用のインフォームド・コンセント書式を作成し、国立精神・神経センター倫理委員会承認を受けた。

登録者死亡時の病理解剖実施病院として武蔵病院を選定し、パーキンソン病脳デポジトリーと名づける超低温槽を設置した。病理検体の凍結保存のための標準プロトコールを検討した。ブレインバンクの検体管理のための検体データベースを作成した。

(3) 普及啓発活動

同意登録を推進するためにパーキンソン病ブレインバンクのホームページを作成した。また普及活動のために「パーキンソン病ブレインバンク市民公開講座」を 2 回開催した。ブレインバンクが市民に受け入れられるために、アンケート調査をおこなった。平易な説明のパンフレットとドナー登録カードを作成した。

2. 生前同意登録者の病理解剖実施の可否についての法医学的検討研究（佐藤 啓造班員）は、“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”を構築するためには生前同意登録者の病理解剖実施の可否を現行制度下で明確にする必要がある。そこで、生前同意登録者の病理解剖を妨げる因子について検討したところ、①外因による死亡（自・他殺、災害、事故の別を問わない）、②外因による傷害の続発症あるいは後遺障害による死亡、③上記①または②の疑いがある死亡、④診療行為に関連した予期しない死亡（過誤や過失の有無を問わない）、⑤死因が明らかでない死亡、⑥明らかな外因の関与した神経変性疾患による死亡、の6項目が挙げられた。これらのうち④は東京都においては医療関連死の厚生労働省モデル事業の事務局へ届け出る。それ以外のケースは所轄警察署へ異状死届出をする。なお、異状死届出をした事例においても法医学解剖が行われなかった事例では遺族の承諾のもと病理解剖を実施することが可能である。

3. ブレインバンクにおける生前同意のあり方に関する倫理的考察研究（河原直人班員）は、献脳ドナー登録者が、自身の剖検病理検体を「寄託」する際の生前同意のあり方をめぐって、生命倫理学の観点から検討したものである。特に、献脳生前同意登録の方法、個人情報の保護方針、保存された死後脳等の医学研究者への提供と配分のあり方に着眼して考察を行った。結果、パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンクへの献脳同意登録の際の登録者本人用、遺族用、それぞれの〈説明文書〉、代諾者用も含めた〈同意書〉、〈同意撤回書〉、〈献脳ドナー登録者用カード〉の起草にも反映されることになった。今後の課題として、当該ブレインバンクに保存された死後脳等の研究利用に際して、検体資源の公正を期する配分

のあり方、その手続きの管理運営体制について、国内外の関連組織の諸制度を参照しつつ、さらに検討していく必要があるだろう。

4. パーキンソン病ブレインバンクの生前からの同意登録のあり方に関する研究（有馬 邦正班員）は、“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”を構築するためには、患者と健常者などの研究参加者の生前からの同意登録の具体的な条件を設定する必要がある。現行法と倫理指針を遵守した同意登録のあり方について検討し、以下の条件設定が有用であると判断した。同意登録の対象者は20歳以上で同意能力に障害がない方に限るべきである。同意能力の判定基準は、“認知症症状のために日常生活において自立困難な状態ではない”ことが現実的である。同意の撤回を容易にするための方策が必要である。同意登録時には家族の同意を条件としなくとも良い。

5. 登録者データベースの作成と生前同意に基づくブレインバンクのセキュリティ設計に関する研究（塚本忠班員）は、“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づくブレインバンク”を構築するためには、まずその生前同意登録者データベースの作成が必須である。個人情報保護しつつ利用者が利用しやすいデータベースを作るために、現在流通しているデータベースシステムについて考察した結果、形式をあらかじめ定めた関係データベース(RDB)よりも構造が柔軟で非定型なデータベースが最適と判断した。剖検参加病院(施設)とコーディネーター、事務局の間の情報の交通を考えるとグループウェアの形式をとり、かつコーディネーターのコンピュータ(クライアント)にデータを残さないシステムが最適と考えた。

6. 生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療養体制改善への貢献の可能性に関する研究(村山 繁雄班員)は、本年度、主任研究者の施設で倫理委員会の承認が得られなかったため、当施設ブレインバンクを用い、次年度に登録患者が出現した時に備え、以下の検討を行った。高齢者ブレインバンクはパラフィンブロックと標本 6,854 例、うち DNA 保存 1,682 例、半脳凍結保存 558 例よりなる(2006.2.25 現在)。DNA 保存例について、抗 α -synuclein 抗体免疫染色で Lewy スコアを採点、病歴よりパーキンソン症状と認知症を抽出の上、高齢者ブレインバンクステージ分類を施し研究資源とした。この資源を用い、末梢自律神経系を網羅的に検索することで、副腎が交感神経節と同程度の特異度・感度を示すことを明らかに出来、これまでの PD 蓄積全身剖検例の全てで、末梢自律神経病理が検索できることを示した。また、臨床病歴の検討から、起立性低血圧との関連が示唆された。さらに、123I-MIBG 心筋シンチグラフィ施行剖検例の心臓前壁左室無髄神経線維に Lewy 小体関連 α シヌクレイノパチーを認めることを確認した。これらの検討を通じ、次年度登録患者が出現した時には、末梢自律神経系の精査を行うことで、予後改善の試みを行う予定である。

7. 剖検脳の神経変性疾患の生化学的・分子生物学的研究への利用に関する研究(森 秀生班員)は、剖検脳を用いて実際の研究にどのように利用できるかを検討するため、パーキンソン病関連疾患のタウ蛋白異常蓄積症で、免疫組織化学、ウエスタンブロット、DNA 解析を行った。タウ遺伝子変異の N279K 例では凍結脳からの DNA でも N279K の変異が確認され、ウエスタンブロットで不溶性 4R タウ蛋白の蓄積がみられた。可溶性タウ蛋白でも 4R タウ蛋白の増加がみられた。免疫組織化学でも神経細胞内とグリ

ア細胞内(オリゴデンドロサイト)に 4R タウの蓄積がみられた。一方 Pick 病(Pick 球を伴う)の例ではタウ遺伝子の変異はみられずウエスタンブロットでは蓄積タウは 3R タウであった。免疫組織化学では神経細胞内に 3R タウの Pick 球がみられた。

D. 考察

1. パーキンソン病ブレインバンクの生前同意登録に際して、分担研究者の、法医学的検討、倫理的考察を総合して、生前同意登録システムを構築し、インフォームド・コンセント書式を作成した。また、高セキュリティの登録者データベースを構築した。

死体解剖保存法を遵守し、医学研究に関する諸倫理指針を遵守して同意登録者(研究参加者)を募集する基盤が完成した。

2. 作成されたインフォームド・コンセント書式は、研究の性格上大部であり、難解な部分が含まれる。今後は、市民講演会や患者会との協力により普及活動を精力的に行い、登録者数を増やす活動が必要である。

3. 登録から登録者の死亡までは数年間の時間経過があると推測される。長年月にわたるブレインバンクの維持が必要である。円滑な病理解剖の実施のためには、更にシステムの改善が必要となると推測される。

4. 病理解剖を実施する協力病院を増やすことで、全国規模のバンクネットワークに発展させることができる。神経病理関係者との協力関係の樹立が必要である。

E. 結論

パーキンソン病ブレインバンクの生前同意登録制度を構築した。生前同意登録は欧米に 10 年以上遅れてはいるが、日本で大規模に実施するのは始めてである。現行法及び倫理指針等を遵守をして堅実に活動を進める必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 知的資産の出願・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

H. 研究発表

1. 論文発表:

1. Ogawa T, Seki S, Masuda H, Igawa Y, Nishizawa O, Kuno S, Michael B Chancellor, William C de Groat, Yoshimura N : Dopaminergic mechanisms controlling urethral function in rats. *Neurology and Urodynamics*, 2006.
2. Kuno S : Problems in patients with advancing Parkinson's disease *Parkinsonism & Related Disorders* 12:S48-S51, 2006.
3. Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T, and the Japanese Parkinson-Entacapone Study Group Placebo-Controlled, Double-Blind Dose-Finding Study of Entacapone in Fluctuating Parkinsonian Patients. *Movement Disorders* 22:75-80, 2007
4. Arima K. Ultrastructural characteristics of tau filaments in tauopathies: immuno-electron microscopic demonstration of tau filaments in tauopathies. *Neuropathology*. 2006; 26: 475-83.
5. Richards M, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. Association study of the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Behav Brain Funct*. 2006; 30: 39
6. Satoh J, Tabunoki H, Nanri Y, Arima K,

Yamamura T. Human astrocytes express 14-3-3 sigma in response to oxidative and DNA-damaging stresses. *Neurosci Res*. 2006; 56: 61-72.

7. Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O. Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a Japanese population. *J Neural Transm*. 2006; 113: 1569-73.

8. Oide T, Kinoshita T, Arima K. Regression stage senile plaques in the natural course of Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006; 32: 539-56.

9. Shiarli AM, Jennings R, Shi J, Bailey K, Davidson Y, Tian J, Bigio EH, Ghetti B, Murrell JR, Delisle MB, Mirra S, Crain B, Zolo P, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Khan N, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DM. Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006; 32: 374-87.

10. Tsuchiya K, Piao YS, Oda T, Mochizuki A, Arima K, Hasegawa K, Haga C, Kakita A, Hori K, Tominaga I, Yagishita S, Akiyama H, Takahashi H. Pathological Heterogeneity of the Precentral Gyrus in Pick's Disease: A

- Study of 16 Autopsy Cases. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2006; 112: 29-42.
11. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H. Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett*. 2006; 400: 97-100.
12. Ede Silva R, Lashley T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailey KL, Davies P, Bigio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, MacKenzie J, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Holton J, Lees A, Revesz T, Mann DM. An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2006; 111: 329-40.
13. Oide T, Yoshida K, Kaneko K, Ohta M, Arima K. Iron overload and antioxidative role of perivascular astrocytes in aceruloplasminemia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006; 32: 170-6.
14. Ohkubo T, Sakasegawa Y, Toda H, Kishida H, Arima K, Yamada M, Takahashi H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K. Three-repeat Tau 69 is a major tau isoform in laser-microdissected Pick bodies. *Amyloid*. 2006; 13: 1-5.
15. Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*. 2006; 129: 399-410.
16. Harada H, Tamaoka A, Ishii K, Shoji S, Kametaka S, Kametani F, Saito Y, Murayama S: Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) is increased in remaining neurons in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Res* 2006; 54: 24-29
17. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S: Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2006; 243: 101-104
18. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2006; 54: 179-201
19. 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: Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen* 2006; 15: 1151-8
20. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett*. 2006; 400: 97-100
21. Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailery, KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar

- H, Neumann M, Lipka C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Hatan J, Lees A, Tavesz T, Mann DM: An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acta Neuropathologica* 2006; 111: 329-40
22. Sawabe, M., Arai, T., Kasahara, I., Hamamatsu, A., Esaki, Y., Nakahara, K. I., Harada, K., Chida, K., Yamanouchi, H., Ozawa, T., Takubo, K., Murayama, S., and Tanaka, N. Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1074 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 374-379
23. Shiarli AM, Jennings R, Shi J, Bailey K, Davidson Y, Tian J, Bigio EH, Ghetti B, Murrell JR, Delisle MB, Mirra S, Crain B, Zolo P, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretschmar H, Neumann M, Lipka C, Halliday G, Mackenzie J, Khan N, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DM: Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 374-387
24. Ishida K., Mitoma H., Wada Y., Oka T., Shibahara J., Saito Y., Murayama S., Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 190-192.
25. Kobayashi S, Murayama S: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* in press
26. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanamaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesy body disease. *J Neuropath Exp Neurol* in press
12. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments. *Biochemistry* in press
27. Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, Sato Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Suzuki K, Kudo T, Takeda M, Urade Y, Murayama S, Taniike M: Prostaglandin D2 receptor, DP1 is selectively up-regulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp Neurol* in press
28. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang Z-L, Qu W-M, Okazaki I, Mohri I, Murayama S, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y: Lipocalin-type prostaglandin D synthase/ β -trace is a major amyloid β -chaperone in human cerebrospinal fluid. *PNAS* in press
2. 学会発表
1. Arima K Ultrastructural characteristics of tauopathy. 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, September 11, 2006 (Abstract in *Brain Pathology* 2006;16:S46)

2. Arima K. Research Resource Network: a brain tissue repository network in Japan. BrainNet Europe International Conference on Human Brain Tissue Research. San Servolo, Venice, June 13, 2006 (Abstract in J Neural Transm 2006;113:XI)
3. Murayama S, Saito Y, Ishii K, Tokumaru A, Kanemaru K: Establishment of Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A5
4. Sakiyama Y, Saito Y, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Hasegawa M, Tsuji S, Murayama S: Site-specific isoformic deposition of tau proteins in progressive supranuclear palsy. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A6
5. Fukuda S, Saito Y, Shimomura N, Hasegawa M, Murayama S: Ultrastructural studies of argyrophilic grains. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A9
6. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S: Where does amyloid beta protein start to accumulate in the brain, vessel (amyloid angiopathy) or parenchyma (senile plaque)? the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A9
7. Kamada M, Hirata S, Nisie M, Satou S, Shibayama H, Fukutake T, Murayama S: An 84-year old woman of intravascular B- cell lymphomatosis with multifocal hemorrhages and infarction mainly involving the white matter. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A16
8. Harada M, Saito Y, Aikyo N, Sawabe M, Arai T, Murayama S: Standardization in diagnosis of dementia, a proposal from the Brain bank for Aging Research (Part 1). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, 2006. Neuropathology 2006; 26: A25
9. Hatsuta H, Higashihara M, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Unno S, Hashida H, Takeda K, Takemura T, Murayama S: Neuropathological study of a case with Creutzfeldt-Jakob disease complicated by paralysis of the vocal cord. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A27
10. Hashimoto M, Shimizu J, Kurono H, Uesaka Y, Kunimoto M, Sasao Y, Murayama S: An autopsy case of peripheral neuropathy, complicated by status epilepticus, associated with high titer of anti-VGKC antibodies. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A47
11. Oda T, Nakayama T, Ikagawa T, Imafuku I, Okouchi A, Sonoo M, Murayama S: Acute exacerbation of Charcot-Marie-Tooth 1A after administration of vincristine- clinical, physiological and pathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A48
12. Matsumoto L, Saito Y, Hashita H, Kuroiwa T, Shimizu J, Takemura T, Takeda K, Murayama S: Corticobasal degeneration clinically

- presenting with anterocollis. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A51
13. Nishina Y, Sakiyama Y, Saito Y, Komiya T, Mitani K, Kanemaru K, Tokumaru A, Sawabe M, Murayama S: An 84- year- old woman of corticobasal degeneration presenting with apraxia of eye lid- opening, vertical gaze palsy and dementia. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A51
14. Shibayama H, Murayama S, Fukutake T: Late onset intractable choreoballism associated with selective degeneration of subthalamic nuclei. Neuropathology 2006; 26: A51
15. Tanigushi A, Kokubo Y, Kuzuhara S, Murayama S: alpha-synuclein pathology of amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism- dementia complex on Kii peninsula. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A52
16. Murakami Y, Ikemura M, Saito Y, Takahashi M, Mitani K, Arai T, Murayama S: A 77- year- old man of amyotrophic lateral sclerosis with argyrophilic grain disease, clinically presenting with frontal lobar dysfunction. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A53
17. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Imafuku I, Murayama S: Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN): a report from a regional center hospital. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A56
18. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanemaru K, Sawabe M, Inoue K, Murayama S: "Parkinson disease in 1970s": retrospective neuropathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A56
19. Fumimura Y, Saito Y, Ikemura M, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Mizusawa H, Murayama S: Adrenal gland is useful for evaluating the pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology; 2006: 26: A57
20. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Hatsuta H, Sakiyama Y, Arai T, Sawabe M, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S: Dermal alpha-synucleinopathy in Lewy body disease. Neuropathology 2006; 26: A57
21. Murayama S: The Brain Bank for Aging Research. BrainNet Europe International Conference on Human Brain Tissue Research, Venice, June 2006
22. Takashima A, Sahara N, Saito Y, Murayama S: Symposium on disease mechanism: tau, tauopathies, animal models. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. Alzheimer's & Dementia 2006; 2 (3Sup): S49
23. Ishii K, Kawasaki K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Saito Y, Tokumaru A, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S: FDG-PET images in pathologically confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Implications for early

- differential diagnosis. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2006; 2 Sup3: S334-5
24. Kokubo Y, Murayama S, Kuzuhara S: Immunohistochemical study on the isoform of tau protein in amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism- dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2006; 2 Sup3: S469
25. Murayama S: Pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. Workshop: Diagnostic Criteria, Neurodegenerative Diseases, the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006
26. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S: What factors determine the preference for senile plaque or amyloid angiopathy? the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. *Brain Pathology* 2006; 26 1Sup: S1188
27. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Fumimura Y, Arai T, Sawabe M, Ito G, Iwatsubo T, Fukuyama M, Murayama S: Lewy Body-related alpha-synucleinopathy involves cutaneous nerves in human aging process. the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. *Brain Pathology* 2006; 16 Sup. 1: S57
28. Maeda S, Sahara N, Murayama M, Yoshiike Y, Saito Y, Murayama S, Takashima A: In vitro and in vivo analysis of tau filament intermediates, granular tau oligomer. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006
29. Sakiyama Y, Saito Y, Hasegawa M, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Mori H, Tsuji S, Murayama S: Detection of unique four repeat tauopathy in substantia nigra of progressive supranuclear palsy (PSP). *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006.
30. Toda T, Mizuta I, Satake W, Saito Y, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M: Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006
31. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S, Oda Y, Kimura K, Ishiwata K, Ishii K: Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006
32. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanemaru K, Sawabe M, Inoue K, Murayama S: Pathological background of clinical parkinson's disease (PD) in the 1970's. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto November 2006. *Movement Disorders* 2006; 21 Supplement 15: S607
33. Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Kanemaru K, Iwatsubo T, Murayama S: Proposal to include the involvement of the peripheral autonomic nervous system in the pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. the 4th International Workshop on dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia, Yokohama Nov. 2006.
34. Hatsuta H, Saito Y, Ikemura M, Sengoku

- R, Sakiyama Y, Sawabe M, Mori H, Murayama S: High incidence of ubiquitinated inclusions in amyotrophic lateral sclerosis from an aged cohort. the 17th International Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Motor Neuron Disease, Yokohama, Dec. 2006. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2006; 7 Sup 1: 163
35. Yamakawa K, Takanashi M, Watanabe M, Nakamura N, Kobayashi T, Hasegawa M, Mizuno Y, Tanaka S, Mori H. Pathological and biochemical studies on a case of Pick disease with severe white matter atrophy. Neuropathology. 2006 26 (6):586-91.
36. H. Mori, T Kobayashi, M Takanashi, N Hattori, Y Komatuzaki, M Hasegawa, Y Mizuno: Clinical, pathologic and genetic analysis on three Japanese families with tau N279K mutation. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto, Nov. 1, 2006
37. T. Yamamoto, Y. Aoki, T. Okamoto, Y Oya , M Ogawa, M Murata, S Kuno : Prediction of aspiration risk in patients with Parkinson's disease evaluated with videofluorography. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto, Nov. 1, 2006 :P779
38. Y Aoki, I Takamizawa, Y Oya, M Ogawa, M Murata, S Kuno : Valvular heart disease and B-type natriuretic peptide (BNP) in Parkinson's disease treated with ergot dopamine agonists : An echocardiographic study. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto, Nov. 1, 2006 :P806
39. T Oeda, M Masaki, N. Kitagawa, E Mizura, H Sawada, S Kuno : Valvular heart disease (PD) patients: Comparative study of echocardiographic screening in PD and non-PD patients. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto, Nov. 1, 2006 :P802
40. S. Kuno, K Ohta, A Fujinami, M Ohta: Enhancement of the synthesis of neurotrophic factors by ropinirole in cultured astrocytes. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto, Nov. 1, 2006 :P943
41. E Mizuta, M Ueno , T Harada, S Kuno: Effects of E2007 on L-DOPA induced dyskinesia in MPTP-treated cynomolgus monkeys. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto, Nov. 1, 2006 :P1118
42. M Murata, Y Teraoka, Y Aoki, C Inoue, F Endo, A Takemura, T Okamoto, Y Lin, T Yamamoto, T Tsukamoto, S Kuno, I Kanazawa: Effective threshold concentration and L-dopa dose of Japanese patient with Parkinson's disease. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto, Nov. 1, 2006 :P1141

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

剖検脳の神経変性疾患の生化学的・分子生物学的研究への利用に関する研究
分担研究者 森 秀生 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科

研究要旨

剖検脳を用いて実際の研究にどのように利用できるかを検討するためパーキンソン病関連疾患の
タウ蛋白異常蓄積症で、免疫組織化学、ウエスタンブロット、DNA 解析を行った。

A 研究目的

保存した 剖検脳をどの程度免疫組織化学的、生化学的、分子遺伝学的研究に用いることができるかを検討するためにパーキンソン病関連疾患のタウ蛋白異常蓄積症の剖検脳での検討を行った。

B 研究方法

タウ遺伝子の変異 N279K 例やタウ蛋白の蓄積する前頭側頭型認知症（Pick 病）の剖検脳を -80°C の冷凍庫に保管してある組織と、ホルマリン保存してある組織を切り出して用いた。凍結脳は剖検後、半球を冠状断に数 cm の厚さで切り -80°C の冷凍庫内で凍結させた。

残りの半球はホルマリン固定し、一部はパラホルム固定を行った。凍結脳よりウエスタンブロットを行い蓄積タウ蛋白のアイソフォームを調べた。DNA を抽出し PCR により変異の有無をみた。ホルマリン固定パラフィンブロックより切片を作成してタウ蛋白のアイソフォームのうち、4R タウと 3R タウの抗体を用いて免疫染色を行った。

（倫理面の配慮）剖検脳は匿名化して、個人名が明らかにならないようにした。

C 研究結果

タウ遺伝子変異の N279K 例では凍結脳からの DNA でも N279K の変異が確認され、ウエスタンブロットで不溶性 4R タウ蛋白の蓄積がみられた。可溶性タウ蛋白でも 4R タウ蛋白の増加がみられた。免疫組織化学でも神経細胞内とグリア細胞内（オリゴデンドロサイト）に 4R タウの蓄積がみられた。

一方 Pick 病（Pick 球を伴う）の例ではタウ遺伝子の変異はみられずウエスタンブロットでは蓄積タウは 3R タウであった。免疫組織化学では神経細胞内に 3R タウの Pick 球がみられた。

D 考察

タウ蛋白異常蓄積症で脳の半球を凍結保存することにより脳内のタウのアイソフォームの解析、DNA の変異を明らかにすることができた。またホルマリン固定・パラフィン包埋切

片をもちいることにより免疫組織化学で細胞内のタウ蛋白のアイソフォームが同定できる。ホルマリン固定・パラフィン包埋切片を利用できない抗体のためにパラホルム固定の組織も準備する必要がある。

E. 結論

本研究では剖検脳の半球を -80°C の冷凍庫で凍結し保存することによりその後の蓄積蛋白の解析や遺伝子変異の解析に使えることができた。パーキンソン病およびその関連疾患では異常蓄積蛋白がみられることより蛋白の異常蓄積の機序の解明に役立つと考えられる。

F. 研究発表 1. 論文発表

Yamakawa K, Takanashi M, Watanabe M, Nakamura N, Kobayashi T, Hasegawa M, Mizuno Y, Tanaka S, Mori H.
Pathological and biochemical studies on a case of Pick disease with severe white matter atrophy.
Neuropathology. 2006 26 (6):586-91.

2. 学会発表

H. Mori, T Kobayashi, M Takanashi, N Hattori, Y Komatuzaki, M Hasegawa, Y Mizuno: Clinical, pathologic and genetic analysis on three Japanese families with tau N279K mutation.
10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders,
Kyoto, Nov. 1, 2006

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

パーキンソン病ブレインバンクの生前からの同意登録のあり方に関する研究
分担研究者 有馬 邦正 国立精神・神経センター武蔵病院

研究要旨

“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”を構築するためには、患者と健常者などの研究参加者の生前からの同意登録の具体的な条件を設定する必要がある。現行法と倫理指針を遵守した同意登録のあり方について検討し、以下の条件設定が有用であると判断した。同意登録の対象者は 20 歳以上で同意能力に障害がない方に限るべきである。同意能力の判定基準は、“認知症症状のために日常生活において自立困難な状態ではない”ことが現実的である。同意の撤回を容易にするための方策が必要である。同意登録時には家族の同意を条件としなくとも良い。

A. 研究目的

“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”（以下、パーキンソン病ブレインバンク、と略）を構築するためには、研究参加者の生前からの同意登録の具体的な諸条件を設定する必要がある。同意登録する場合の同意能力の判定基準、代諾者を認めるかどうかなどを定める必要がある。そこで現行法と倫理指針を遵守した同意登録のあり方について検討した。

B. 研究方法

パーキンソン病ブレインバンクの生前からの同意登録の具体的な条件を設定するために、現行法である死体解剖保存法、病理解剖指針、医学研究に関する各種倫理指針、医学研究に関する倫理原則にのっとって検討した。また、日本の先行例である精神疾患脳バンク（福島県立医大）、欧米のブレインバンクの同意登録の状況などを参考にした。

(倫理面への配慮)

現行法と倫理指針等の厳守を条件にブレインバンクの運営と同意登録基準を検討した。

C. 研究成果

パーキンソン病ブレインバンクの生前からの同意登録のあり方を研究し、以下の条件設定が合理的であると考えた。

1. 同意登録の対象者は、“パーキンソン病”、“進行性核上性麻痺”、“皮質基底核変性症”、“パーキンソン症候群”、“その他、この病気以外の方”、の 5 カテゴリーとする。ブレインバ

ンクの運営のためには非疾患対照である健常者の脳が必須であることから、健常者は“その他、この病気以外の方”として登録する。また、パーキンソン病以外の難治性疾患患者で登録希望がある場合も、“その他、この病気以外の方”とする。

2. 同意登録の対象者は、同意能力に障害がない方に限る。生前同意登録の意義は、研究参加者の“自律性の尊重”にある。仮に同意能力に

障害がある方を代諾者の同意により登録すると、パーキンソン病ブレインバンクが掲げる“自律性の尊重”が崩壊する事になる。同意能力に障害がある場合は、パーキンソン病ブレインバンクの範疇外として、従来のブレインバンクと同様に遺族同意のみで扱うことが適当であると考えられる。

3. 同意登録の対象者は 20 歳以上とすることが適当である。これは未成年の場合は同意能力の有無が問題となるためである。パーキンソン病ブレインバンクの主対象者は中年期以降であることから、20 歳以上の年齢設定は実質的な障害にはならない。

4. 同意能力の判定基準として、“認知障害のために日常生活において自立困難な状態ではない”ことを採用するのが現実的である。パーキンソン病などの神経難病では、記憶・理解・判断などの認知機能に障害はなくとも、運動障害のため日常生活において援助介助を必要とする場合がある。この場合は同意能力に障害はない。そこで、“認知症症状のために日常生活において自立困難な状態の場合”は、同意能力に障害があると判断し対象外とすべきである。臨床医は、介護保険の審査のための意見書等で、認知症症状の有無を日常的に判断しているため、判断に苦慮する事は稀であるので、この基準は現実的である。

5. 同意の撤回を容易にするための方策が必要である。同意撤回は文書処理を原則とするが、登録カードの裏面に同意撤回の欄を作成するなどの簡便法がある方が良いと思われる。

6. 同意登録時には、家族の同意を条件としなくとも良いと考える。患者あるいは健常者本人は同意登録を希望するが、当初は家族の理解が得られないことが予想される。病理解剖を実施するときには家族（遺族）の同意が必須条件であるので、家族の意思に反して病理解剖が行われることはない。同意登録後に登録者と家族の

話し合いにより理解が進むことは期待できる。そこで、家族の同意がなくても同意登録を受け付けても不都合はないと考えられる。

D. 考察

死体解剖保存法と医学研究に関する倫理指針等を遵守して行う、パーキンソン病ブレインバンクへの生前からの同意登録の条件設定を検討した。同意能力の判定基準、同意撤回を容易にする方法などを明らかにした。

E. 結論

パーキンソン病ブレインバンクへの生前からの同意登録の条件設定について検討し、実行可能な同意能力の判定基準などを策定した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arima K. Ultrastructural characteristics of tau filaments in tauopathies: immuno-electron microscopic demonstration of tau filaments in tauopathies. *Neuropathology*. 2006; 26: 475-83.
2. Richards M, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. Association study of the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Behav Brain Funct*. 2006; 30: 39
3. Satoh J, Tabunoki H, Nanri Y, Arima K, Yamamura T. Human astrocytes express 14-3-3 sigma in response to oxidative and DNA-damaging stresses. *Neurosci Res*. 2006; 56: 61-72.
4. Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O. Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a

- Japanese population. *J Neural Transm.* 2006; 113: 1569-73.
5. Oide T, Kinoshita T, Arima K. Regression stage senile plaques in the natural course of Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006; 32: 539-56.
6. Shiarli AM, Jennings R, Shi J, Bailey K, Davidson Y, Tian J, Bigio EH, Ghetti B, Murrell JR, Delisle MB, Mirra S, Crain B, Zolo P, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lipka C, Halliday G, Mackenzie J, Khan N, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DM. Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006; 32: 374-87.
7. Tsuchiya K, Piao YS, Oda T, Mochizuki A, Arima K, Hasegawa K, Haga C, Kakita A, Hori K, Tominaga I, Yagishita S, Akiyama H, Takahashi H. Pathological Heterogeneity of the Precentral Gyrus in Pick's Disease: A Study of 16 Autopsy Cases. *Acta Neuropathol (Berl).* 2006; 112: 29-42.
8. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H. Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett.* 2006; 400: 97-100.
9. Ede Silva R, Lashley T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailey KL, Davies P, Bigio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lipka C, Halliday G, MacKenzie J, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Holton J, Lees A, Revesz T, Mann DM. An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol (Berl).* 2006; 111: 329-40.
10. Oide T, Yoshida K, Kaneko K, Ohta M, Arima K. Iron overload and antioxidative role of perivascular astrocytes in aceruloplasminemia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006; 32: 170-6.
11. Ohkubo T, Sakasegawa Y, Toda H, Kishida H, Arima K, Yamada M, Takahashi H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K. Three-repeat Tau 69 is a major tau isoform in laser-microdissected Pick bodies. *Amyloid.* 2006; 13: 1-5.
12. Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain.* 2006; 129: 399-410.
2. 学会発表
1. Arima K. Research Resource Network: a brain tissue repository network in Japan. BrainNet Europe International Conference on Human Brain Tissue Research. San Servolo, Venice, June 13, 2006
(Abstract in *J Neural Transm* 2006:113:XI)
Arima K Ultrastructural characteristics of tauopathy. 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, September 11, 2006 (Abstract in *Brain Pathology* 2006:16:S46)
- H. 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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療養体制改善への貢献の可能性に関する研究

分担研究者 村山繁雄 東京都老人総合研究所、高齢者ブレインバンク
研究協力者 齊藤祐子 東京都老人医療センター剖検病理科

研究趣旨

本年度、主任研究者の施設で倫理委員会の承認が得られなかったため、当施設ブレインバンクを用い、次年度に登録患者が出現した時に備え、以下の検討を行った。

高齢者ブレインバンクはパラフィンブロックと標本 6,854 例、うち DNA 保存 1,682 例、半脳凍結保存 558 例よりなる(2006.2.25 現在)。DNA 保存例について、抗 α -synuclein 抗体免疫染色で Lewy スコアを採点、病歴よりパーキンソン症状と認知症を抽出の上、高齢者ブレインバンクステージ分類を施し研究資源とした。

この資源を用い、末梢自律神経系を網羅的に検索することで、副腎が交感神経節と同程度の特異度・感度を示すことを明らかに出来、これまでの PD 蓄積全身剖検例の全てで、末梢自律神経病理が検索できることを示した。また、臨床病歴の検討から、起立性低血圧との関連が示唆された。

さらに、123I-MIBG 心筋シンチグラフィ施行剖検例の心臓前壁左室無髄神経線維に Lewy 小体関連 α シヌクレイノパチーを認めることを確認した。

これらの検討を通じ、次年度登録患者が出現した時には、末梢自律神経系の精査を行うことで、予後改善の試みを行う予定である。

研究目的

1. パーキンソン病ブレインバンク登録患者療養体制改善への貢献の可能性

ヒト脳は、進化の最終段階に属し、ヒトをヒトたらしめている臓器であり、脳をおかす原因不明の疾患は、ヒト脳を調べないと、最終的に分からない。その点で、動物実験の結果がある程度応用できる、他の全身臓器と大きく異なる。また他臓器と異なり、生検・手術による組織入手ができず、一般に剖検しか方法がない。さらに脳はブラックボックスの部分が多く、脳を死後調べただけでは、生前に脳が呈していた、精神・神経症状は、少数の例外を除いては、分か

らないため、臨床的縦断研究と、剖検を結合す

ることで、はじめて有用となる。

当施設は 1972 年の開設以来開頭剖検をできる限りとの努力をし、また正確な精神・神経症状の、長期縦断的記述を目指してきた。また介護支援を行っている結果、死に至る全身疾患が、脳に与える影響に対しても、正確に評価することが可能である。さらに神経疾患にかかわらず、できる限り開頭剖検を得る努力をしてきた結果、蓄積例は、救急診療でカバーしている高齢者コホートをほぼ代表する。この領域は、人口的に言えば 100 万に達する。また得られた脳に