

高齢者ブレインバンクプロジェクト – 進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症

村山繁雄¹⁾²⁾³⁾

仙石鍊平¹⁾、中野雄太²⁾、隅蔵大幸³⁾、野上茜³⁾、内野彰子³⁾、東原真奈¹⁾、仁科裕史¹⁾、
金丸和富⁴⁾、山崎峰雄⁵⁾、斉藤祐子⁶⁾

東京都健康長寿医療センター1)神経内科、2) バイオリソースセンター、3) 神経病理(高齢者ブレインバンク)、
4) 脳卒中科、5) 日本医科大学北総病院神経内科、6) 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

研究要旨（10～12ポイント程度）400字程度

前方視的臨床縦断研究と後方視的剖検横断研究を、ネットワークを組み遂行する高齢者ブレインバンクプロジェクトの一貫として、進行性核上性麻痺（PSP）・皮質基底核変性症（CBD）のリソース構築を行った。臨床・画像・バイオマーカー所見を前方視的に追求し、生前献脳同意を得る努力を行い、患者死亡時剖検許可を得る努力を最大限行い、臨床への還元を行うと同時に、死後脳リソース構築を行うことが骨子である。今年度は高齢者ブレインバンク登録例の再評価を行った。また発症前PSP、CBDが存在するかを通常のスクリーニングに加え、中脳への4リピートタウ蓄積例より抽出を試みた。7279連続開頭剖検例中PSP82例、発症前PSP10例、CBD12例、発症前CBD1例であった。アルツハイマー病、レビー小体病と異なり発症前症例が少ない点については、症例の頻度が低く、進行スピードが早いためと考えられる。

以下すべて10ポイント程度

A. 研究目的

在宅高齢者コホートリソース構築事業である高齢者ブレインバンクの一環として、進行性核上性麻痺（PSP）・皮質基底核変性症（CBD）リソースの構築を試みた。

B. 研究方法

神経病理学的診断基準を満たし、大脳皮質巢症状・錐体外路症状・小脳症状のいずれかを伴う群をPSP/CBDとし、上記のいずれも伴わないがtuft shaped astrocyte、astrocytic plaqueを含む神経病理所見を不完全ながら呈する群を、preclinical PSP/CBDとして抽出を、高齢者ブレインバンク全例について試みた。PSP/CBDについては1972年の蓄積例より病理学的診断を、Gallyas 鍍銀染色と抗AT8抗体免疫染色で再確認した。またCBDの概念提出依然にパーキンソン病（PD）と診断され、レビー小体の記載がない例についても同様の検討を行った。

Preclinical PSP、CBDについては二通りの方法で行った。高齢者ブレインバンク通常検索法（www.mci.gr.jp/BrainBankに公開）でtuft shaped astrocyteあるいはastrocytic plaqueを認める症例を抽出する作業を行った。これとは独立に、2006年4月から2011年4月までの連続開頭剖検例で、クロイツフェルトヤコブ病を除いた342例について、剖検時中脳を4%パラフォルムに48時間固定後パラフィン包埋し、3リピート（R）タウ、4Rタウアイソフォルム特異抗体（RD3/RD4）でスクリーニングを行い、4Rタウ陽性神経細胞内・アストログリア内封入体が出現する例を、中脳4リピートタウパッチとして抽出した。前方視的には、神経学的所見、神経心理検査、髄液バイオマーカー、MRI、脳血流シンチグラフィを必須とし、PET検査をオプションとして縦断研究を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は東京都健康長寿医療センター倫理委

員会の承認を得た。

C. 研究結果

1972年よりの連続開頭剖検例7279例中病理学的にPSPと診断された例は82例、CBDは12例で、Gallyas染色、AT8免疫染色でいずれも診断が確認された。CBDの一例はPDと診断されレビー小体の記載がない1976年剖検例で、今回の検討で診断変更になった。同時期にレビー小体を伴うPDと診断された例は？例であった。

342例中、中脳4リピータウパチーに属するものは34例であった。

34例中3例はPSP、9例はアルツハイマー病(AD)、9例は嗜銀顆粒性認知症(AGD)、2例はAGDと神経原線維変化優位型認知症(NFTD)の合併で、1例ずつがPSPとADの合併、PSPとパーキンソン病(PD)の合併、ADとレビー小体型認知症(DLB)の合併であった。

8例は他の優位な変性型老化性蛋白蓄積病理を伴っておらず、純粋型と分類された。大脳皮質・基底核・中脳を用いた免疫プロットによるC未解析では、3例がPSP、1例がCBD、残り4例は蓄積タウの量が少なく判断不能であった。タウ遺伝子解析では異常を認めなかった。免疫プロット確認症例は、通常の神経病理学的検索でもpreclinical PDP/CBDと診断されていた。臨床的にpreclinical PSPの一例に行動異常の記載を認めるのみであった。

D. 考察

本年の検討で、PSPは高齢者コホートには一定数存在すること、CBDはそれより少ないが、Rebeitzの報告以前より存在することが明らかとなった。PSP/CBDは臨床情報のみでは診断が不能で、神経病理診断が最終診断であり、サロゲートバイオマーカーが確認されなければ、我々のアプローチが必須である。

発症前症例の検出は、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)では国際レベルで発症・進行予防介入の可能性を求めて行われている。ADでは髄液アミロイドβ蛋白値とアミロイドβ

ットイメージがサロゲートバイオマーカーの地位を確立し、PDでも髄液シヌクレイン、シヌクレインPETの開発が進行中である。

PSP/CBDに関しては現在までのところ有用なバイオマーカーがない。また、発症前症例が少ないのは頻度に加え、病変の進行が早いことも関与している可能性がある。

疫学研究においては現時点では発症症例を最後まで追求し、剖検で確認する以外ない点を強調したい。

E. 結論

PSP/CBDリソースの構築を、神経病理学的確定例に加え、発症前症例の抽出を試みた。Rebeitzの報告以前にもCBD例は存在すること、発症前症例は存在するが、極めて少ないことが明となった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

- Shioya, A., Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Murayama, S., Tamaoka A: Neurodegeneration in bipolar disorders. Neuropathology in press
- Kizuka, Y., Kitazume S, Fujinawa R, Saito T, Iwata N, Saïdo TC, Nakano M, Yamaguchi Y, Hashimoto Y, Staufenbiel M, Hatsuta H, Murayama, S., Many H, Endo T, Taniguchi N: An aberrant sugar modification of BACE1 blocks its lysosomal targeting in Alzheimer's disease. EMBO Molecular Medicine (in press)
- Araki, K., Y. Nakano, A., Kobayashi, T., Matsudaira, A., Sugiura, M., Takao M, Kitamoto, T., Murayama, S., Obi T: Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: The clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathology (in press).
- Kuninaka, N., M. Kawaguchi, M. Ogawa, A. Sato, K. Arima, Murayama, S. and Y. Saito (2014). "Simplification of the modified Gallyas method." Neuropathology (in press).
- Tagawa, K., H. Homma, A. Saito, K. Fujita, X. Chen, S. Imoto, T. Oka, H. Ito, K. Motoki, C. Yoshida, H. Hatsuta, Murayama, S., T. Iwatsubo, S. Miyano and H. Okazawa (2014). "Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain." Hum Mol Genet (in press)

6. Hasegawa, H., Liu, L., Tooyama, I., Murayama, S., Nishimura, M. The FAM3 superfamily member ILEI ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by destabilizing the penultimate amyloid-beta precursor. *Nat Commun* 2014; 5: 3917.
7. Hasegawa, M., Watanabe, S., Kondo, H., Akiyama, H., Mann, D.M., Saito, Y., and Murayama, S. "3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease." *Acta Neuropathol* 2014; 127(2): 303-305.
8. Ishibashi, K., Ishiwata, K., Toyohara, J., Murayama, S. and Ishii, K. "Regional analysis of striatal and cortical amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease." *Eur J Neurosci* 2014; 40(4): 2701-2706.
9. Ito, S., Takao, M., Hatsuta, H., Kanemaru, K., T. Arai, Y. Saito, M. Fukayama and S. Murayama (2014). "Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease." *Int J Clin Exp Pathol* 7(4): 1714-1723.
10. Iwata, A., K. Nagata, H. Hatsuta, H. Takuma, M. Bundo, K. Iwamoto, A. Tamaoka, Murayama, S., T. Saïdo and S. Tsuji (2014). "Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation." *Hum Mol Genet* 23(3): 648-656.
11. Matsumoto, H., R. Sengoku, Y. Saito, Y. Kakuta, Murayama, S. and I. Imafuku (2014). "Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study." *J Neurol Sci* 343(1-2): 149-152.
12. Miyashita, A., Y. Wen, N. Kitamura, E. Matsubara, T. Kawarabayashi, M. Shoji, N. Tomita, K. Furukawa, H. Arai, T. Asada, Y. Harigaya, M. Ikeda, M. Amari, H. Hanyu, S. Higuchi, M. Nishizawa, M. Suga, Y. Kawase, H. Akatsu, M. Imagawa, T. Hamaguchi, M. Yamada, T. Morihara, M. Takeda, T. Takao, K. Nakata, K. Sasaki, K. Watanabe, K. Nakashima, K. Urakami, T. Ooya, M. Takahashi, T. Yuzuriha, K. Serikawa, S. Yoshimoto, R. Nakagawa, Y. Saito, H. Hatsuta, Murayama, S., A. Kakita, H. Takahashi, H. Yamaguchi, K. Akazawa, I. Kanazawa, Y. Ihara, T. Ikeuchi and R. Kuwano (2014). "Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population." *J Alzheimers Dis* 41(4): 1031-1038.
13. Nagao, S., O. Yokota, C. Ikeda, N. Takeda, H. Ishizu, S. Kuroda, K. Sudo, S. Terada, Murayama, S. and Y. Uchitomi (2014). "Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264(4): 317-331.
14. Oikawa, N., H. Hatsuta, Murayama, S., A. Suzuki and K. Yanagisawa (2014). "Influence of APOE genotype and the presence of Alzheimer's pathology on synaptic membrane lipids of human brains." *J Neurosci Res* 92(5): 641-650.
15. Qina, T., N. Sanjo, M. Hizume, M. Higuma, M. Tomita, R. Atarashi, K. Satoh, I. Nozaki, T. Hamaguchi, Y. Nakamura, A. Kobayashi, T. Kitamoto, Murayama, S., H. Murai, M. Yamada and H. Mizusawa (2014). "Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene." *BMJ Open* 4(5): e004968.
16. Saito, Y., T. Miyasaka, H. Hatsuta, K. Takahashi-Niki, K. Hayashi, Y. Mita, O. Kusano-Arai, H. Iwanari, H. Ariga, T. Hamakubo, Y. Yoshida, E. Niki, Murayama, S., Y. Ihara and N. Noguchi (2014). "Immunostaining of oxidized DJ-1 in human and mouse brains." *J Neuropathol Exp Neurol* 73(7): 714-728.
17. Sakurai, K., A. M. Tokumaru, T. Nakatsuka, Murayama, S., S. Hasebe, E. Imabayashi, K. Kanemaru, M. Takao, H. Hatsuta, K. Ishii, Y. Saito, Y. Shibamoto, N. Matsukawa, E. Chikui and H. Terada (2014). "Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition." *Insights Imaging* 5(3): 375-385.
18. Xie, C., T. Miyasaka, S. Yoshimura, H. Hatsuta, S. Yoshina, E. Kage-Nakadai, S. Mitani, Murayama, S. and Y. Ihara (2014). "The homologous carboxyl-terminal domains of microtubule-associated protein 2 and TAU induce neuronal dysfunction and have differential fates in the evolution of neurofibrillary tangles." *PLoS One* 9(2): e89796.
19. Yamada, M., M. Tanaka, M. Takagi, S. Kobayashi, Y. Taguchi, S. Takashima, K. Tanaka, T. Touge, H. Hatsuta, Murayama, S., Y. Hayashi, M. Kaneko, H. Ishiura, J. Mitsui, N. Atsuta, G. Sobue, N. Shimozawa, T. Inuzuka, S. Tsuji and I. Hozumi (2014). "Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan." 2014; *Neurology* 82(8): 705-712.

学会発表

1. Izumi Y, Sumikura H, Fujita K, Kamada M, Shimatani Y, Miyamoto R, Koizumi H, Miyazaki Y, Hatsuta H, Nodera H, Nishida Y, Murayama S, Kaji R: Autopsy-proven Amyotrophic Lateral Sclerosis Coexisted with Parkinson Disease: A Novel Association of TDP-43 Proteinopathy and α -Synucleinopathy. The 66th AAN Annual Meeting. April 26-May 3, 2014, Philadelphia, PA, USA
2. Marwan Sabbagh, John Seibyl, Andrew Stephens, Henryk Barthel, Ishii K, Takao M, Akatsu H, Murayama S, Christopher Rowe, Ana Catafau, Walter Schulz-Schaeffer, Osama Sabri : A negative florbetaben PET scan reliably excludes amyloid pathology as confirmed by histopathology in a large Phase 3 trial. The 66th AAN Annual Meeting. April 26-May 3, 2014, Philadelphia, PA, USA
3. Takao M, Murayama S, Sumikura H, Nogami A, Uchino A, Nakano Y, Hatsuta H, Obata M, Hirose N: Neuropathologic Analysis of 59 Centenarian Brains. The 90th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. June 12-15 2014, Portland, OR, USA
4. Satake W, Ando Y, Tomiyama H, Kashihara K, Mochizuki H, Murayama S, Takeda A, Hasegawa K, Tsuji S, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T: Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk. 18th

International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

5. Sengoku R, Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Nogami A, Uchino A, Saito Y, Murayama S: Clinicopathological characteristics of pure type Lewy body disease with dementia (Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies). 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

6. Miyamoto R, Takeuchi T, Sumikura H, Fujita K, Mure H, Morigaki R, Goto S, aaaa, Izumi Y, Kaji R: An autopsy case of predominant generalized dystonia in a patient with cerebellar atrophy. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden

7. Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Morikawa F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Sato K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Uyama N, Fujita K, Saito N, Takumi I, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H: Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea

8. Takatsuki H, Satoh K, Atarashi R, Sano K, Iwasaki Y, Yoshida M, Takao M, Mihara B, Murayama S, Nishida N: Wide distribution of seeding activity in sporadic CJD patients. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea

9. Andrew Stephens, Henryk Barthel, Ishii K, Takao M, Akatsu H, Murayama S, Christopher Rowe, Norman Koglin, Ana Catafau, Walter Schulz-Schaeffer, Marwan Sabbagh, Osama Sabri, John Seibyl,: A negative florbetaben PET scan reliably excludes amyloid pathology as confirmed by histopathology. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

10. Kitazume S, Kizuka Y, Fujinawa R, Saito T, Iwata N, Saido T, Nakano M, Yamaguchi Y, Hashimoto Y, Matthias Staufenbiel, Hatsuta H, Murayama S, Many H, Endo T, Taniguchi N: Glycosylation regulates degradation of BACE1 in lysosome. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

11. Kanemaru K, Kanemaru A, Murayama S: Assessment of CSF α -synuclein levels distinguish dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

12. Murayama S, Saito Y, Members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

13. Uchino A, Takao M, Saito Y, Sumikura H, Nakano Y, Hatsuta H, Nishiyama K, Murayama S: Incidence of TDP-43 proteinopathy in aging human brain. 18th

International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

14. Murayama S, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. Brain Conference 2014 The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology. November 6-8, 2014, Seoul, Korea

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得 なし。

2.実用新案登録 なし。

3.その他 なし。