

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における調査研究班（分担）研究報告書

神経難病の疫学神経病理研究に関する研究

研究分担者 村山 繁雄
東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・
高齢者ブレインバンク(神経病理)部長

研究要旨

高齢者ブレインバンクプロジェクトを元に、沖縄型神経原性萎縮症の確定病理診断を与えることで疫学研究、皮質基底核変性症の中央診断を行い確定診断例の疫学研究に貢献ができた。

A.研究目的

コホートリソースとしての東京都健康長寿医療センターブレインバンクの構築に、稀少神経疾患リソースとして、オールジャパン生前同意ブレインドナーの前方視的縦断研究、バイオリソース・死亡時の死後脳リソース構築よりなる長寿バイオバンクプロジェクトを、研究の二本の前提とする。

筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症等の神経変性疾患の、最終病理診断に基づく臨床・画像連関を元に、早期診断法の開発、自然歴に与える治療の影響を、治験を含め実証研究を行う。

B.研究方法

当センターの、在宅高齢者支援総合救急病院、老年神経学拠点としての機能を背景に、コホートリソースを構築する。パス入院で、包括研究同意の元に、髄液・血清・血症・ゲノムリソースを蓄積する。ブレインドナー登録が得られた場合、早期診断法開発を含む治験にリクルートし、診断法・治療効果の最終病理診断に基づく実証研究を行う。神経変性疾患について、ブレインドナー登録を全国展開し、死亡時剖検拠点の協力を得、最終診断に貢献するとともに、死後脳リソースを構築する。この活動を元に、全

国神経内科の変性疾患への疫学研究への下支えを行う。

（倫理面への配慮）

本研究は当施設倫理委員会承認済みである。

C.研究結果

本年度はこれまで沖縄本土での神経病理学的検討が皆無であった沖縄型筋萎縮症の研究を開始出来、今年度変性班会議に報告した。また皮質基底核変性症中央診断については、神経病理学会ブレインバンク委員会が責任をとり、委員長である分担研究者の所属する当施設での倫理委員会承認を得た。

D.考察

本研究班と神経病理学会を基盤に、剖検例の神経病理学的検討を、今年度は沖縄型神経原性萎縮症を新規に開始できた。さらに皮質基底核変性症についても、同様に全国レベルでの検討を行い、研究の底支えが出来る体制を構築出来た。

E.結論

ブレインバンクを用いた神経変性疾患疫学研究への貢献を示すことが出来た。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uchino A, Ogino M, Takahashi-Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S, Ichinoe M, Hasegawa M, Nishiyama K, Murayama S. Pathological and immunoblot analysis of phosphorylated TDP-43 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration. *Neuropathology*. 38(2): 171-178 2018
- 2) Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S. Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex patients in Kii Peninsula, Japan. *Brain Pathol* 28(3): 422-426, 2018.
- 3) Morimoto S, Takao M, Nishina Y, Sakurai K, Komiya T, Kanemaru K, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting with rapidly progressing muscle weakness and muscular atrophy. *Geriatr Gerontol Int*. 18(2): 361-364, 2018.
- 4) Mano T, Nagata K, Nonaka T, Tarutani A, Imamura T, Hashimoto T, Bannai T, Koshi-Mano K, Tsuchida T, Ohtomo R, Takahashi-Fujigasaki J, Yamashita S, Ohyagi Y, Yamazaki R, Tsuji S, Tamaoka A, Ikeuchi T, Saido CT, Iwatsubo T, Ushijima T, Murayama S, Hasegawa M, Iwata A. Neuron-specific methylome analysis reveals epigenetic regulation and tau-related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer ' s disease. *PNAS*. 114(45): 9645-9654, 2017.
- 5) Zhao Y, Perera G, Takahashi-Fujigasaki J, Mash DC, Paul J, Vonsattel G, Uchino A, Hasegawa K, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Dzamko N, Halliday GM. Reduced LRRK2 in association with retromer dysfunction in postmortem brain tissue from LRRK2 mutation carriers. *Brain*, 141(2): 486-495, 2018.
- 6) Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan. *Brain Pathol*. 28(2): 287-291, 2018.
- 7) Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi KS, Murayama S. Hwang H, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K. Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115(25) 5815-5823, 2018.
- 8) Kimura H, Takao M, Suzuki N, Kanemaru K, Mihara B, Murayama S. Pathologic Study of Intracranial Large Artery Atherosclerosis in 7260 Autopsy Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. In press.
- 9) Matsubara H, Izumi Y, Murayama S. Amyotrophic lateral sclerosis of long clinical course clinically presenting with progressive muscular atrophy. *Neuropathology in*

press.

2.学会発表

なし

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