

3-8 NCNP ブレインバンクの運営および
ブレインバンク生前登録システムの推進

主任研究者 高尾昌樹

国立精神・神経医療研究センター 病院臨床検査部

総括研究報告書

【研究組織】

主任研究者

高尾昌樹 国立精神・神経医療研究センター病院

分担研究者

鬼頭伸輔 国立精神・神経医療研究センター病院精神診療部

高橋祐二 国立精神・神経医療研究センター病院・脳神経内科

岩崎真樹 国立精神・神経医療研究センター病院・脳神経外科

佐藤典子 国立精神・神経医療研究センター病院・放射線診療部

佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院・小児神経診療部

女屋光基 国立病院機構下総精神医療センター

尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院

二村直伸 国立病院機構兵庫中央病院

村田建一郎 国立病院機構関門医療センター

美原 盤 美原記念病院

尾崎紀夫 国立大学法人東海国立大学機構

名古屋大学大学院医学系研究科

渡辺宏久 藤田医科大学医学部脳神経内科学

三村將 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

研究協力者

臼倉絵美 国立精神・神経医療研究センター病院

若林 僚 国立精神・神経医療研究センター病院

佐野輝典 国立精神・神経医療研究センター病院

水谷真志 国立精神・神経医療研究センター病院

初田裕幸 脳神経内科はつたクリニック

佐藤亮太 山口大学・医学部脳神経内科

大平雅之 国立精神・神経医療研究センター病院・臨床検査部

石原 資 国立精神・神経医療研究センター・病院・脳神経内科

木村唯子 国立精神・神経医療研究センター病院・病院脳神経外科

飯島圭哉 国立精神・神経医療研究センター病院・病院脳神経外科

重本蓉子 国立精神・神経医療研究センター病院・放射線診療部

齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部

石山昭彦 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部

本橋裕子 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部

竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部

鈴木寿臣 国立病院機構 下総精神医療センター臨床検査科

田村 拓久 国立病院機構東埼玉病院・難治性疾患部門

鈴木 幹也 国立病院機構東埼玉病院・神経内科医長
中山(谷田部) 可奈 国立病院機構東埼玉病院・神経内科

村上てるみ 国立病院機構東埼玉病院・神経・筋・運動器研究

芳賀孝之 国立病院機構東埼玉病院・臨床検査科長

重山俊喜 国立病院機構東埼玉病院・循環器科

生田目禎子 国立病院機構東埼玉病院・神経内科

高橋由布子 国立病院機構東埼玉病院・神経内科

西田勝也 国立病院機構兵庫中央病院・脳神経内科

見国真樹 国立病院機構関門医療センター・検査科

鈴木祐也 国立病院機構関門医療センター・検査科

平野真未 国立病院機構関門医療センター・検査科

木村宏之 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授
森大輔 名古屋大学脳とこころの研究センター

岩本邦弘 名古屋大学大学院医学系研究科 発達老年精神医学

久島周 名古屋大学医学部附属病院 ゲノム医療セ

ンター

木村大樹 名古屋大学大学院医学系研究科精神生物学

有岡祐子 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター

島さゆり 藤田医科大学医学部脳神経内科学

松本省二 藤田医科大学医学部脳卒中科

金井弥栄 慶應義塾大学医学部病理学教室

女屋光基 下総精神医療研究センター

鈴木寿臣 下総精神医療研究センター

菊地俊暁 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

久保健一郎 東京慈恵会医科大学解剖学講座

吉永怜史 東京慈恵会医科大学解剖学講座

大角梓 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

南紀子 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

滝上紘之 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

【研究目標】

NCNP ブレインバンクは、歴史的にはパーキンソン病を対象疾患として開始され、2008年の正式登録開始以来、NCNPの継続支援で医学、神経科学、社会へ貢献をしてきた。ヒト神経系組織を用いる科学研究の増加により、バンクへの組織提供依頼は急増している。現在、我々は以下の継続活動と新規活動を掲げ、臨床検査部主体の医師、研究者、技師、コーディネーター、秘書の多職種が半学半教の精神で活動している。

【活動内容】

(継続している活動)

- ・ 生前同意を含めた積極的な病理解剖の推進
- ・ 国際水準の神経病理診断、診断の国際化とデータベース構築
- ・ 日本ブレインバンクネットワークのハブとして活動継続
- ・ ヒト死後脳神経系試料を遅滞なく研究者へ提供し神経科学研究へ貢献

(令和2年度以降から継続している新規活動)

- ①日本にない prion pathology surveillance center の構築 (分担施設)
- ②センター病院各科との共同運営と協力施設(NHOネットワーク)の拡充。生前同意、精神疾患レジストリ、慶應大学精神神経科ブレインバンクネットワークなどの支援のもと、精神疾患症例の充実、こども病院や患者会などへの協力依頼による小児疾患の充実。
- ③超百寿研究のための高齢者試料の蓄積
- ④頭部外傷 (TBI)のバンク構築
- ⑤若手医師の育成
- ⑥国際化と国際協力。海外からの依頼に応えることのできる体制
- ⑦基礎研究者への試料提供・支援拡充
- ⑧倫理面での整備
- ⑨死後の脳画像と病理研究

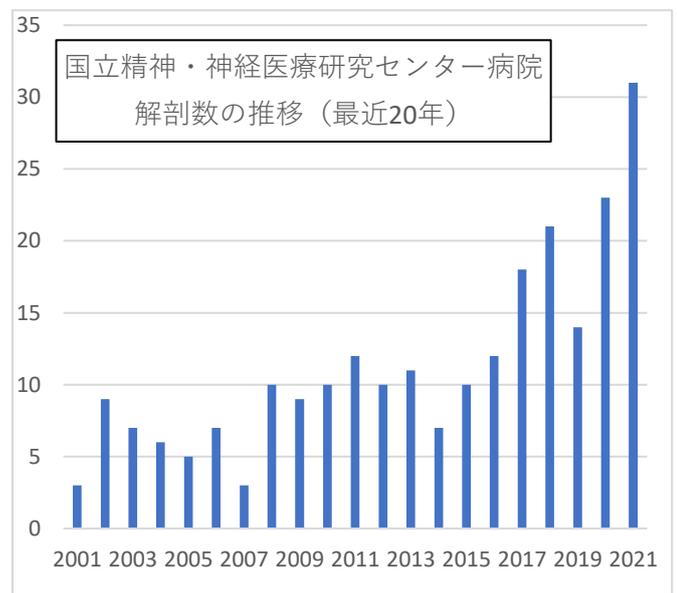
⑩保管方法の改革

⑪Long-COVID-に関する研究

【研究成果】

(継続している活動)

- ・ 1年間の病理解剖・バンク登録数、生前登録数
令和3年度、31例であった。COVID-19のパンデミック下でも病理解剖を断ることなく継続し、NCNPにおける過去30年で、最高数の解剖を行った。生前登録例の解剖数は9例だった。現在までのバンク登録数：248例(=バンク同意の整備以降2008～2021:192例+遡り同意取得など2002～2007:56例)であった。



生前登録制度の充実もすすみ、令和3年度の登録者数29、撤回数2例(2007年9月～2022年4月1日までの登録者数：生前登録383例。同期間の撤回者数15名；転帰を含め追跡困難例16名；病理解剖症例数42例、病理解剖未施行例数14例)。本年度29例の登録のうち、精神科疾患が5例であった。



- 精神疾患のブレインバンクの充実**

昨年度までのバンク登録としては 2 例で、本年度は 12 例の解剖, バンク登録を行うことができ、大幅に増加した。NCNP 入院中の例 (COVID-19 感染症での入院) 4 例, 外来例 (青梅慶友病院で永眠) が 1 例あった。分担研究者の慶應義塾大学精神科の関連病院が 6 例 (駒木野病院 5 例, 木野崎病院 1 例), 当院精神科入院例は 4 例, 外来例が 1 例あった。JBBN の協力施設である都立松沢病院から 1 例の依頼があった。さらに, 登録開始前に 129 の解剖例がある (パラフィンブロック 53 例, 凍結 12 例残存)。これらのバンク登録を行う。今後, 精神疾患に関して, 精神科単科病院との連携を増やすことを目指す。
- 日本ブレインバンクネットワーク (JBBN) との連携継続**

NCNP バンクへ生前に登録され, 病理解剖が NCNP で施行不可能な場合がある。そのような 3 例の解剖が施行 (刀根山病院, 東京都健康長寿医療センター, 新潟大学) され, 本人・ご遺族の希望に応えることができた。今後も JBBN との連携を継続し, JBBN の施設 12 施設での解剖も可能なものとする。
- 研究者への組織提供, 臨床への還元, 研究・教育への活用, 日本の医療の発展に貢献**

研究者へ組織提供は 23 件, NCNP 内では 12 件を行った。分担施設も含め, 多くの成果が得られた (研究成果刊行一覧参照)

院内カンファレンス; 令和 2 年度当初は COVID19 の影響で中止したが, Web 体制を整えてから再開し新たな CPC 形式として定着した。院内に限定することで, 個人情報保護にも留意をした。令和 3 年度, 臨床病理カンファレンス (CPC); 11 回, てんかん病理 CPC; 11 回を開催。市民公開講座: 令和 2 年度から, ブレインバンク担当のスタッフ自らの企画と, 地域との繋がりを旨とした, 双方向の公開講座へ変更した。本年度も令和 2 年度と同様, コロナ禍のため完全動画として you tube で公開を行った (下記にパンフレット)。今後の 1 つの在り方として継続したい。



(新規活動)

- Prion pathology surveillance center の構築**

プリオン病ブレインバンクで多くの症例を有する美原記念病院と連携開始, さらに各地域に過去 10 年かけて構築してきた病理解剖拠点を拡充できた。NCNP から出張解剖も行い, 多くの地域をカバーしている。協力施設からのご遺体搬送等による解剖も加わった。Referral center としての役割も含め, プリオン病疑い症例の診断も対応している。

2021 年度はプリオン病サーベイランス委員会に登録されていたプリオン病 5 例の解剖を当院で行った。すべて院外からの搬送剖検 (新松戸中央総合病院,

都立松沢病院，川崎市立川崎病院，横浜みなと赤十字病院，焼津市立病院）である。関東におけるプリオン病センターとしての役割を担っている。令和2年度から外部施設からの依頼，出張解剖を確立した結果である。また，連携を開始した美原記念病院バンクで3例の解剖・登録があり，合計8例のプリオン病剖検が当方で施行されたことになる。

さらに杏林大学で，プリオン病のブレインキャッシングを行い，感染対策による解剖手技を共有し，解剖可能施設の拡充と症例増加に繋がった。

- ・ 関係施設の拡充

令和3年度までに，分担研究者以外にも，全国で6の施設（函館中央病院，静岡赤十字病院，柳井医療センター，肥前精神医療センター，静岡医療センター）と出張解剖による病理解剖・バンク協力頂ける関係を構築している。令和3年度に，琉球大学，杏林大学での病理解剖を行った。我々が出向いて協同で病理解剖を行い，ブレインバンクの意義を理解して頂けた。また，令和4年度から，さいがた医療センターが新たに研究分担者に加わることになり，多くのバンク登録症例の活用へ結びつくものである。

- ・ センター病院各科との共同運営（剖検に関して）
院内各科の診療を経た例の剖検は15例あった。

精神科：入院中4例の解剖を得た。すべてCOVID-19感染症の院外からの転院症例である。原疾患は統合失調症2例，認知症2例である。さらに精神科外来通院歴のある1例が他院からの搬送剖検になった。

脳神経内科：6例の解剖をえた。院内例が3例，院外例が3例であり，ブレインバンクシステムを利用した搬送剖検が多い。

小児科：3例の解剖を行った。全例院内死亡例であった。

脳外科：当院脳外科でNPH手術した症例1例が療養施設から解剖になった例を得た。

- ・ 超百寿者のブレインバンク

110歳以上の脳という super normal の状態を研究し，

真の健康長寿を解明することを目指す，慶應義塾大学百寿総合研究センターとの共同研究で，110歳以上の病理解剖連携体制を開始しており，現在までに20例をこえる110歳以上の脳を分担施設の美原記念病院と慶應大学病院に集積している。

- ・ 若手医師の育成

解剖では，開頭，脊髄や網膜摘出は医師が独立して施行できる必要がある。令和3年度は，1名が死体解剖資格を取得し，出張解剖を1例行った。

- ・ 国際水準の神経病理診断，診断の国際化とデータベース構築

診断精度の向上と国際化のため，神経変性疾患に関連する蓄積蛋白質の脳内の拡がりを示すステージに関し，National Alzheimer's Coordinating Center (NACC)の方法を追加導入した。海外との比較や協同研究を容易にする。ネットワークカンファレンス等による診断レベルの向上を継続した。さらに，Indiana Alzheimer Disease Research Centerの神経病理コアと20年にわたり，協力体制を継続しており，プリオン病，アルツハイマー病などを中心に，協力体制を継続できた。とくに，日本にはない，遺伝性疾患に関して共同研究を継続し，ブレインバンクの在り方の議論を深めた。

- ・ 倫理面における配慮の状況

主任・分担研究者は各施設での倫理委員会承認のもと適切な運営を施行した。病理解剖は死体解剖保存法を遵守した。法的実務面に関して，令和2年度から支援いただいていた医師かつ弁護士が本年度から当センターへ赴任しバンク業務に法的観点から関与開始した。死体検案後の病理解剖，異状死の判断などを含め適切な対応が可能となった。主任が高尾に変更後，倫理委員会の指導のもと，病理解剖同意とブレインバンク同意書式を分離，説明同意文書をより理解しやすいものへ変更し承認され，本年度は，生前同意の説明文書を修正し倫理委員会で審議中である。

- ・死後の脳画像と病理研究
- ・ センター病院放射線科において、生前脳と剖検脳における MRI 画像の対比の研究を開始しており、症例数は、令和3年度に6例追加され、2022年5月現在、8例の症例蓄積がある。アーカイブ試料のバンクへの登録

2001年以前の解剖例で、凍結脳129例、パラフィンブロック脳513例がバンクとして登録されていない。散逸したと考慮される症例もある。これら既存症例のバンク登録を速やかに進め、NCNPの貴重な財産を適切に保管、研究使用の体制を目指している。

- ・ Long-COVID の研究

令和3年度の途中から開始をした研究である。Long-COVIDは、臨床的、社会的にも重要なテーマであり、ブレインバンク、及び研究代表者が担当する総合内科を中心に、臨床研究を開始した。研究分担者として、名古屋大学精神科、藤田大学医学部脳神経内科、慶應義塾大学精神神経科を分担者に加えて開始したところである。特に臨床症候の解析、リスク因子の解析を協力して開始した。また、脳病態の解明のために急性期、亜急性期のCOVID-19の病理解剖、バンク登録も行うことができた。

【各分担研究者の成果】

鬼頭伸輔（国立精神・神経医療研究センター病院精神科）：当院精神科に通院中の患者のブレインバンク生前登録希望者は、昨年同時期の5名から今年度は122名と大幅に増加した。症状が不安定である又は身寄りのない方をいた88例についてはブレインバンク医師（水谷）が実際に面接を行い、5名が実際に生前登録に至った。残りは保留になったが、多くの理由は「遠方の家族に説明をしなければならない」「解剖同意者たる家族がまだ若年である」というもので、将来的に生前登録につながる可能性が高い。今年度ブレインバンクに登録した精神疾患12例の内1例が生前登録から解剖に至ったものであった。また、他院通院中の患者19名に対し、福島県立医大

のブレインバンクを案内した。

高橋祐二（国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科）：本年度の脳神経内科の剖検実施は6例であった。これらの剖検例のうち3例は生前同意取得者であった。脳神経内科の上級専門研修医1名が3ヶ月間の検査部病理ローテートを実施した。

佐藤典子（国立精神・神経医療研究センター病院放射線科）：生前脳と剖検脳におけるMRI画像の対比の研究において、令和3年度は6症例追加し、2022年5月現在、8例の症例蓄積がある。生前のMRI画像で萎縮が顕著な例においても剖検後の画像では萎縮が軽度な例を複数経験し、生前脳と剖検脳の萎縮に乖離があることが示唆された。

岩崎真樹（国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科）：脳神経外科手術データベースを構築、ブレインバンク登録に向けた環境整備を進めた。2021年4月1日～2022年3月31日まで総手術件数は103件あり、高齢者への手術は34件あった。手術データベースとは別に、疾患別の臨床データベースを構築しており、2019年5月から現在までに、パーキンソン病が52件、その他の不随意運動症が5件、トゥレット症候群が18件、正常圧水頭症が14件登録されている。

佐々木征行（国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科）：この1年で3例の病理解剖を実施した。2020年度に病理解剖を行った小児交互性片麻痺（AHC）症例について学会報告した。

二村直伸（兵庫中央病院）：1例の病理解剖にとどまった。70歳代女性の遺伝性のクロイツフェルト・ヤコブ病（V180I）症例の剖検1例を施行した。1例院外から病理解剖の依頼があったが、COVID-PCR検査不能で当院で解剖できなかった。

村田健一郎（関門医療センター）：令和3年度から共同研究者が変更となり、本年度は登録症例の剖検はなし。昨年度までに剖検したスーパーセンチナリアンの5例について「脳血管」だけに動脈硬化の少な

い原因や、胃 GIST の発症が多い原因等検討している。

女屋光基（下総精神医療センター）：1例の病理解剖を施行，生前診断アルツハイマー型認知症。

尾方克久（東埼玉病院）：コロナ禍のため，2021年度に当院では神経筋疾患患者の剖検がなかった。筋生検は1件行われ，骨格筋を凍結保存するとともに，筋病理診断を目的に国立精神・神経医療研究センターへ送付した。

美原盤（美原記念病院）：2021年度は7件の解剖を行いプリオン病の解剖は3件でありいずれも外部施設からの依頼解剖であった。神経難病症例はパーキンソン病の3件を行いその他の症例は1件であった。当施設で死亡解剖を行った症例は生前同意を得ていた症例である。

尾崎紀夫（名古屋大学）：COVID-19罹患後に精神神経症状を呈した患者の外来，入院精査・治療，院内他科コンサルテーション対応を実施し，COVID-19の呼吸器症状が改善後に，1）脳波徐波化で確認される意識障害を伴う精神運動興奮状態を呈し，長期にわたり，ふらつきや集中力低下が持続し，就労困難となった症例，2）原因不明の意欲低下が持続している睡眠時無呼吸症候群を併存する重度の肥満患者，を経験した。特に，1）の症例では，徐波成分の減少で確認される意識障害改善時における，髄液/血清中のIL-8とFGF-2といったサイトカインが意識障害時と比べて減少したことが示され，論文発表した。

渡辺宏久（藤田医科大学医学部脳神経内科学）：2020年2月から2021年5月までの17カ月間にCOVID-19感染の治療のために当院に入院した450名を後方視的に検討した。6例（1.33%）に院内急性脳梗塞を発症した（4例は虚血性脳梗塞，2例は出血性脳梗塞）。この6名のうち，4名は抗凝固療法中に脳梗塞を発症した。COVID-19感染では，脳血管障害のリスクが上がり，後遺症，遷延症状の原因となる。

三村將（慶應義塾大学医学部精神神経科学教室）

令和3年度から，慶應義塾大学医学部精神神経科学教室の関連精神科病院より7例，NCNPへの搬送並びに解剖が実施された。そのうち，3例が入院中にCOVID-PCR陽性でかつ観察期間が終了した方であった。

【研究成果刊行一覧】

（主任研究者）高尾昌樹

1. Uchida Y, Takeuchi H, Goto R, Braun C, Fuchs H, Ishiguro N, Takao M, Tano M, Terasaki T. A human blood-arachnoid barrier atlas of transporters, receptors, enzymes, and tight junction and marker proteins: Comparison with dog and pig in absolute abundance. *J Neurochem*. 2022 Apr;161(2):187-208. doi: 10.1111/jnc.15599. Epub 2022 Mar 17.
2. Schweighauser M, Arseni D, Bacioglu M, Huang M, Lövestam S, Shi Y, Yang Y, Zhang W, Kotecha A, Garringer HJ, Vidal R, Hallinan GI, Newell KL, Tarutani A, Murayama S, Miyazaki M, Saito Y, Yoshida M, Hasegawa K, Lashley T, Revesz T, Kovacs GG, van Swieten J, Takao M, Hasegawa M, Ghetti B, Spillantini MG, Ryskeldi-Falcon B, Murzin AG, Goedert M, Scheres SHW. Age-dependent formation of TMEM106B amyloid filaments in human brains. *Nature*. 2022 Mar 28. doi: 10.1038/s41586-022-04650-z.
3. Ogasawara M, Eura N, Nagaoka U, Sato T, Arahata H, Hayashi T, Okamoto T, Takahashi Y, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Nakamura A, Shimazaki R, Sano T, Kumutpongpanich T, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Takao M, Nishino I. Intracellular inclusions in skin biopsies are not limited to neuronal intracellular inclusion disease but can also be seen in oculopharyngodistal myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2022 Apr;48(3):e12787. doi: 10.1111/nan.12787.
4. Sato R, Ohmori K, Umetsu M, Takao M, Tano M,

- Grant G, Porter B, Bet A, Terasaki T, Uchida Y. An Atlas of the Quantitative Protein Expression of Anti-Epileptic-Drug Transporters, Metabolizing Enzymes and Tight Junctions at the Blood-Brain Barrier in Epileptic Patients. *Pharmaceutics* 2021, 13(12), 2122; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122122>
5. Kato Y, Hayashi T, Kato R, Uchino A, Takao M, Takahashi S. Status of Acute Stroke Practice in Patients with a Cardiac Implantable Electronic Device. *Acta Med Okayama*. 2021 Dec;75(6):691-697. doi: 10.18926/AMO/62808.
 6. Mizutani M, Sone D, Sano T, Kimura Y, Maikusa N, Shigemoto Y, Goto Y, Takao M, Iwasaki M, Matsuda H, Sato N, Saito Y. Histopathological validation and clinical correlates of hippocampal subfield volumetry based on T2-weighted MRI in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2021 Nov;177:106759.doi:10.1016/j.epilepsyres.2021.106759.
 7. Kadowaki M, Tenjin H, Tokuyama T, Kawakatsu T, Kida S, Makita I, Sakamoto S, Takao M, Kasahara M, Saito O, Kurozumi K. istopathological Composition of Thrombus in Acute Ischemic Stroke May Vary Even Within the Same Patient: A Preliminary Study Examining Clots According to Their Area of Retrieval *Journal of Neuroendovascular Therapy* [Advance publication] Released: April 24, 2021
 8. Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt–Jakob disease patients *Neurobiol Dis*. 2021 Nov;159:105504. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105504.
 9. Ito M, Muramatsu R, Kato Y, Sharma B, Uyeda A, Tanabe S, Fujimura H, Kidoya H, Takakura N, Kawahara Y, Takao M, Mochizuki H, Fukamizu A, Yamashita T. Age-dependent decline in remyelination capacity is mediated by apelin–APJ signaling. *Nature Aging* volume 1, pages284–294 (2021)
 10. Mizutani M, Yokosako S, Kimura Y, Hayashi T, Kimura Y, Sano T, Sato N, Saito T, Iwasaki M, Takao M. Two Patients with Temporal Lobe Sclerosis and a History of Febrile Seizure in Early Childhood, 97th American Association of Neuropathologists, St Lois, 2021.6.10-13
 11. Mizutani M, Sone D, Sano T, Kimura Y, Maikusa N, Takao M, Iwasaki M, Matsuda H, Sato N, Saito Y. Histopathological validation and clinical correlates of hippocampal subfield volumetry based on T2-weighted MRI in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Virtual Congress, 2021.6.10-13
 12. Sano T, Takizawa H, Saitoh Y, Matsui K, Mizutani M, Shigemoto Y, Sato N, Sato K, Kitamoto T, Takahashi Y, Takao M. MM2 thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease with the PRNP M232R mutation. American Association of Neuropathologists, 97th Annual meeting (St Lois, 2021.6.10-13)
 13. Sugiyama A, Takeda T, Koide M, Yokota H, Mukai H, Kitayama Y, Shibuya K, Araki N, Ishikawa A, Iose S, Ito K, Honda K, Yamanaka Y, Sano T, Saito Y, Arai K, Kuwabara S. Coexistence of neuronal intranuclear inclusion disease and amyotrophic lateral sclerosis: an autopsy case. *BMC Neurol*. 2021 Jul 9;21(1):273.
 14. Oda S, Sano T, Nishikawa N, Mikasa M, Takahashi Y, Takao M. Amyotrophic lateral sclerosis with muscle weakness and dropped head during the course of Parkinson's disease: an autopsy case. *Rinsho Shinkeigaku*. 2021 Jun 29;61(6):373-377.
 15. Mizutani M, Nakayama Y, Saitoh Y, Ariga H, Enokida T, Ishihara T, Sano T, Hirata Y, Katano H,

- Suzuki T, Takao M. Pathologic and Neuropathologic Study of a Case of COVID-19. *MA J.* 2022 Jan 17;5(1):157-160.
16. Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, Kabuta T. Pathology-associated change in levels and localization of SIDT2 in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients. *Neurochem Int.* 2022 Jan;152:105243.
17. 高尾昌樹. 【COVID-19 がメンタルヘルスに与える影響】 COVID-19 による中枢神経系への影響. *臨床精神薬理(1343-3474)*24 巻 10 号 Page989-994(2021.10)
18. 高尾昌樹【芸術家と神経学】エゴン・シーレとジストニア. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩(1881-6096)*73 巻 12 号 Page1341-1345(2021.12)
19. 小田真司, 高尾昌樹. 【中枢神経・末梢神経の悪性リンパ腫】血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVLBCL). *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩(1881-6096)*73 巻 10 号 Page1087-1097(2021.10)
20. 高尾昌樹. 【中枢神経・末梢神経の悪性リンパ腫】がん診療における脳神経内科医の役割. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩(1881-6096)*73 巻 10 号 Page1075-1078(2021.10)
21. 高尾昌樹. エイジング・サイエンスと脳 加齢脳の神経病理学. *老年精神医学雑誌(0915-6305)*32 巻 12 号 Page1319-1323(2021.12)
22. 佐野輝典, 高尾昌樹. 超高齢者の脳病理. *老年内科* 3 : 766-775,2021
23. 高尾昌樹. 神経病理・ブレインバンク. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 39:1243-1246, 2021
24. 重本蓉子, 高尾昌樹, 佐藤典子. 画像診断道場・実はこうだった. *日本医事新報* 2021;5065;1-2
25. 高尾昌樹. あらためておさえて! 「軽度認知機能障害 (MCI)」の知識. *Expert NURSE* 2021;37;114-118.
26. 安部鉄也, 白吉孝匡, 高尾昌樹. リウマチ性髄膜炎. *Brain and Nerve* 2021;73; 537-543.
27. 小田真司, 高尾昌樹. Ramsay Hunt 症候群, Bell 麻痺, Crocodile tears 症候群. *Clinical Neurosci* 2021; 39: 636-637
28. 高尾昌樹. 特集 脳表へモジデリン沈着症. 特集にあたって. *神経治療学* 38(2): 79,2021
29. 高尾昌樹. 特集 脳表へモジデリン沈着症. 脳表へモジデリン沈着症のオーバビュー. *神経治療学* 38(2): 80-82,2021
30. 高尾昌樹. 認知症の基礎と病理. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 専門医試験対策講座テキスト. p3-18, 2021/11/26
31. 佐野輝典, 高尾昌樹. NBIA, 脳表へモジデリン沈着症. *脳神経内科診断ハンドブック*. 下畑編, 中外医学社, 東京, pp300-308, 2021 (10 月) (分担研究者) 高橋祐二
1. Wakasugi N, Togo H, Mukai Y, Nishikawa N, Sakamoto T, Murata M, Takahashi Y, Matsuda H, Hanakawa T. Prefrontal network dysfunctions in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;85:72-7.
2. Saitoh Y, Imabayashi E, Mukai T, Matsuda H, Takahashi Y. Visualization of Motor Cortex Involvement by 18F-THK5351 PET Potentially Strengthens Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Nucl Med.* 2021;46(3):243-5.
3. Oda S, Sano T, Nishikawa N, Mikasa M, Takahashi Y, Takao M. [Amyotrophic lateral sclerosis with muscle weakness and dropped head during the course of Parkinson's disease: an autopsy case]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2021;61(6):373-7.
4. Iwata R, Inagawa T, Noda T, Takahashi Y, Kito S. Spinocerebellar ataxia type 6 presenting with hallucination. *Psychogeriatrics.* 2021;21(3):446.
5. Fukuda H, Yamaguchi D, Nyquist K, Yabuki Y, Miyatake S, Uchiyama Y, Hamanaka K, Saida K,

- Koshimizu E, Tsuchida N, Fujita A, Mitsuhashi S, Ohbo K, Satake Y, Sone J, Doi H, Morihara K, Okamoto T, Takahashi Y, Wenger AM, Shioda N, Tanaka F, Matsumoto N, Mizuguchi T. Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NLC repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):204.
6. 高橋祐二,水澤英洋: VIII-8 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症. 診療ガイドライン UP-TO-DATE.メディカルレビュー社, 東京, 2022.2.28, p575-579(全 1065 頁).
 7. 高橋祐二,水澤英洋: 15.脊髄小脳変性症. 今日の治療指針 2022.医学書院, 東京, 2022.1.1, p986-987(全 2151 頁).
 8. 高橋祐二: F-2 家族性筋萎縮性側索硬化症. 脳神経内科診断ハンドブック.中外医学社, 東京, 2022.1.5, p191-196(全 603 頁).
 9. 高橋祐二: 23 脊髄小脳変性症. 脳神経内科学レビュー2022-23.総合医学社, 東京, 2022.3.25, p140-147(全 433 頁).
 10. 山川徹, 山本敏之, 高橋祐二: 多系統萎縮症患者に代替栄養法を導入する決定因子の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.21
 11. 上田洲裕, 内上寛一, 松川敬志, 久保田暁, 石浦浩之, 三井純, 高橋祐二, 後藤順, 辻省次, 戸田達史: 両側対立遺伝子で huntingtin の CAG repeat 異常伸長を認めた Huntington 病の臨床的検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-5.22
 12. 小田真司, 齊藤勇二, 石原資, 武井淳子, 渡邊莊子, 向井洋平, 高橋祐二: ピロリ菌感染がパーキンソン病患者の L-DOPA 薬物動態に与える影響. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.20
 13. 大岩宏子, 齊藤勇二, 高橋祐二: 神経筋疾患患者の体組成測定における BIA 法の有用性に関する検証. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19
 14. Okamoto T, Ishihara T, Miyazaki M, Saida K, Saitoh Y, Yamamoto T, Tsukamoto T, Saito Y, Sato N, Matsumoto N, Takahashi Y. : Clinical diversity of patients with neuronal intranuclear inclusion disease (2nd report) 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-5.22
(分担研究者) 岩崎真樹
 1. Iwasaki M, Iijima K, Takayama Y, Kawashima T, Tachimori H, Kimura Y, Yokosako S, Kosugi K, Kaneko Y. Predictors of Seizure Outcome after Repeat Pediatric Epilepsy Surgery: Reasons for Failure, Sex, Electrophysiology, and Temporal Lobe Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022; 62(3): 125-132.
 2. Wada K, Sonoda M, Firestone E, Sakakura K, Kuroda N, Takayama Y, Iijima K, Iwasaki M, Mihara T, Goto T, Asano E, Miyazaki T. Sevoflurane-based enhancement of phase-amplitude coupling and localization of the epileptogenic zone. *Clin Neurophysiol*. 2022 Feb;134:1-8. doi: 10.1016/j.clinph.2021.11.004.
 3. Iwasaki M, Iijima K, Kawashima T, Tachimori H, Takayama Y, Kimura Y, Kaneko Y, Ikegaya N, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Takahashi A, Sugai K, Otsuki T. Epilepsy surgery in children under 3 years of age: surgical and developmental outcomes. *J Neurosurg Pediatr*. 2021 Aug 13;28(4):395-403. doi: 10.3171/2021.4.PEDS21123.
 4. Yokosako S, Muraoka N, Watanabe S, Kosugi K, Takayama Y, Iijima K, Kimura Y, Kaneko Y, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Iwasaki M. Corpus callosotomy in pediatric patients with non-lesional epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsy Behav Rep*. 2021 Jun 8;16:100463. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100463.

5. Iwasaki M, Iijima K, Kawashima T, Tachimori H, Takayama Y, Kimura Y, Kaneko Y, Ikegaya N, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Takahashi A, Sugai K, Otsuki T. Epilepsy surgery in children under 3 years of age: surgical and developmental outcomes. International Society of Pediatric Neurosurgery (ISPN) 2021 Virtual Meeting. Nov 5, 2021 (Web)
6. Iwasaki M, Iijima K, Kawashima T, Tachimori H, Takayama Y, Kimura Y, Kaneko Y, Ikegaya N, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Takahashi A, Sugai K, Otsuki T. Epilepsy surgery in children under 3 years of age: factors contributing to postoperative development. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. Jun 11, 2021 (Virtual, Japan)
7. 岩崎真樹, 飯島圭哉, 高山裕太郎, 木村唯子, 金子裕. 神経内科医に知ってほしいてんかん外科治療. 神経治療学 38(4): 564-568, 2021
8. 岩崎真樹, 飯島圭哉, 高山祐太郎, 木村唯子, 金子裕, 住友典子, 齋藤貴志, 中川栄二, 佐々木征之. 小児てんかんの外科治療. 脳と発達 54(1):5-10, 2022
9. 岩崎真樹, 飯島圭哉, 高山裕太郎, 木村唯子, 金子裕. 脳神経外科医として知っておきたいてんかん診療の知見. 脳神経外科ジャーナル 30:845-851, 2021
10. 岩崎真樹, 飯島圭哉, 高山祐太郎, 木村唯子, 金子裕. てんかんの外科治療. 小児内科 53(10):1600-1605, 2021
11. 岩崎真樹, 飯島圭哉, 高山裕太郎, 川島貴大, 立森久照, 木村唯子, 小杉健三, 吉富宗健, 金子裕. 小児てんかん外科再手術後の発作転帰には性差がある. 第45回日本てんかん外科学会(大阪・Web) 2022年1月27日
12. 飯島圭哉, 佐藤典子, 宮田元, 鈴木博義, 後藤雄一, 木村有喜男, 村山久美子, 小杉健三, 高山裕太郎, 木村唯子, 吉富宗健, 金子裕, 岩崎真樹. 低悪性度てんかん原性腫瘍の遺伝子型: 画像所見と病理組織学的表現型との関連. 日本脳神経外科学会第80回学術総会(横浜・Web) 2021年10月27日
(分担研究者) 佐藤典子
1. Mizutani M, Sone D, Sano T, Kimura Y, Maikusa N, Shigemoto Y, Goto Y, Takao M, Iwasaki M, Matsuda H, Sato N, Saito Y. Histopathological validation and clinical correlates of hippocampal subfield volumetry based on T2-weighted MRI in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsy Res. 2021.11;177:106759:doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106759.
2. Suzuki F, Sato N, Sugiyama A, Iijima K, Shigemoto Y, Morimoto E, Kimura Y, Fujii H, Takahashi Y, Nakata Y, Matsuda H, Abe O. Chorea-acanthocytosis: Time-dependent changes of symptoms and imaging findings. J Neuroradiol.2021.11;48(6):419-424:doi:10.1016/j.neurad.2019.11.006.
3. Mizutani M, Sone D, Sano T, Kimura Y, Maikusa N, Takao M, Iwasaki M, Matsuda H, Sato N, Saito Y. Histopathological validation and clinical correlates of hippocampal subfield volumetry based on T2-weighted MRI in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis.13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC).Virtual Congress;2021.06.10-2021.06.13.
4. Mizutani M, Yokosako S, Kimura Y, Hayashi T, Kimura Y, Sano T, Sato N, Sasaki M, Iwasaki M, Takao M. Two Cases of Temporal Lobe Sclerosis with history of seizure.97th Annual Meeting is organized by the American Association of Neuropathologists.Saint Louis, USA;2021.06.10-2021.06.13.
5. Sano T, Takizawa H, Saitoh Y, Matsui K, Mizutani M, Shigemoto Y, Sato N, Sato K, Kitamoto T, Takahashi

Y, Takao M MM2 thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease with the PRNP M232R mutation.97th Annual Meeting is organized by the American Association of Neuropathologists.Saint Louis, USA;2021.06.10-2021.06.13.

(分担研究者) 佐々木 征行

1. 河野 修, 本橋 裕子, 井上 絢香, 住友 典子, 竹下 絵里, 石山 昭彦, 齋藤 貴志, 小牧 宏文, 中川 栄二, 水谷 真志, 佐野 輝典, 高尾 昌樹, 佐々木 征行. 病理解剖例を含む小児交互性片麻痺の長期経過追跡. Long-term follow up of alternating hemiplegia of childhood: case series including an autopsy case. 第63回日本小児神経学会学術集会. WEB 開催. 5.28,2021.

(分担研究者) 女屋光基

1. Tagai K, Ono M, Kubota M, Kitamura S, Takahata K, Seki C, Takado Y, Shinotoh H, Sano Y, Yamamoto Y, Matsuoka K, Takuwa H, Shimojo M, Takahashi M, Kawamura K, Kikuchi T, Okada M, Akiyama H, Suzuki H, Onaya M, et al. High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies: DOI: 10.1016/j.neuron.2020.09.042
2. Watanabe R, Kawakami I, Ikeuchi T, Murayama S, Arai T, Akiyama H, Onaya M, et al. An autopsied FTDP-17 case with MAPT IVS 10 + 14C>T mutation presenting with frontotemporal dementia: DOI: 10.1016/j.ensci.2021.100363
3. Kametani F, Yoshida M, Matsubara T, Murayama S, Saito Y, Kawakami I, Onaya M, et al. Comparison of Common and Disease-Specific Post-translational Modifications of Pathological Tau Associated With a Wide Range of Tauopathies :Front Neurosci. 2020 Nov ;14:581936.DOI: 10.3389/fnins.2020.581936
4. Suzuki H, Ohgidani M, Kuwano N, Chrétien F, Lorin de la Grandmaison G, Onaya M, et al. Suicide and

Microglia: Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies: Front Cell Neurosci. 2019 Feb 13;13:31. doi: 10.3389/fncel.2019.00031. eCollection 2019

(分担研究者) 尾方 克久

1. Miyatake S, Yoshida K, Koshimizu E, Doi H, Yamada M, Miyaji Y, Ueda N, Tsuyuzaki J, Kodaira M, Onoue H, Taguri M, Imamura A, Fukuda H, Hamanaka K, Fujita A, Satoh M, Miyama T, Watanabe N, Kurita Y, Okubo M, Tanaka K, Kishida H, Koyano S, Takahashi T, Ono Y, Higashida K, Yoshikura N, Ogata K, Kato R, Tsuchida N, Uchiyama Y, Miyake N, Shimohata T, Tanaka F, Mizuguchi T, Matsumoto N. Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. Brain 2022;145(3):1139-1150
2. Hiramatsu Y, Okamoto Y, Yoshimura A, Yuan JH, Ando M, Higuchi Y, Hashiguchi A, Matsuura E, Nozaki F, Kumada T, Murayama K, Suzuki M, Yamamoto Y, Matsui N, Miyazaki Y, Yamaguchi M, Suzuki Y, Mitsui J, Ishiura H, Tanaka M, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Takashima H. Complex hereditary peripheral neuropathies caused by novel variants in mitochondrial-related nuclear genes. J Neurol 2022; doi: 10.1007/s00415-022-11026-w
3. 尾方克久, 望月葉子, 齋藤利雄, 崎山快夫, 水口雅, 久保田雅也, 三牧正和, 奥野龍禎, 池田昭夫, 小森哲夫, 米山明, 望月秀樹, 日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会. 神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療についての展望: 現状と課題. 臨床神経学 2022;62(4):261-266
4. 尾方克久. R. 筋ジストロフィー: 2-1. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. 下畑享良(編). 脳神経内科診断ハンドブック, 中外医学社, 東京, 2022, pp.456-459
5. 尾方克久. R. 筋ジストロフィー: 2-2. Emery-

- Dreifuss 型筋ジストロフィー. 下畑享良(編). 脳神経内科診断ハンドブック, 中外医学社, 東京, 2022, pp.460-462
- 尾方克久. 18-21-10. 糖原病 (グリコーゲン病). 矢崎義雄, 小室一成(総編集). 内科学 第 12 版, 朝倉書店, 東京, 2022, pp.5-457~5-459
 - 尾方克久. 成人神経内科からみた小児期発症の神経疾患. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021 年 5 月
(分担研究者) 尾崎紀夫
 - Jozuka R, Kimura H, Uematsu T, Fujigaki H, Yamamoto Y, Kobayashi M, Kawabata K, Koike H, Inada T, Saito K, Katsuno M, Ozaki N: Severe and long-lasting neuropsychiatric symptoms after mild respiratory symptoms caused by COVID-19: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2022, 42 (1):114-119
(分担研究者) 渡辺宏久
 - Ishimaru S, Kawamura Y, Miura H, Shima S, Ueda A, Watanabe H, Mutoh T, Yoshikawa T. Detection of human herpesviruses in cerebrospinal fluids collected from patients suspected of neuroinfectious diseases. *J Neurovirol*. 2021 Dec 30. doi: 10.1007/s13365-021-01040-5.
 - Mutoh T, Niimi Y, Sakai S, Watanabe H, Ueda A, Shima S, Igarashi Y. Species-specific accumulation of ceramides in cerebrospinal fluid from encephalomyeloradiculoneurpathy patients associated with peripheral complement activation: A pilot study. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021 Dec 21;1867(3):159092.
 - Iriyama C, Murate K, Iba S, Okamoto A, Yamamoto H, Kanbara A, Sato A, Iwata E, Yamada R, Okamoto M, Watanabe H, Mutoh T, Tomita A. Detection of circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid prior to diagnosis of spinal cord lymphoma by flow cytometric and cytologic analyses. *Ann Hematol*. 2021 Oct 2. doi: 10.1007/s00277-021-04686-7.¥
 - Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, et al. Reserve and maintenance in the aging brain: A longitudinal study of healthy older adults. *eNeuro*. 2022, 2022 Feb 2;9(1):ENEURO.0455-21.2022.
 - Watanabe H, Bagarinao E, Maesawa S, et al. Characteristics of neural network changes in normal aging and early dementia. *Front Aging Neurosci* 2021 Nov 22;13:747359.
 - 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント (第 1 報)、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部
 - 村手 健一郎、中野 頌子、林 和孝、坂野 文彦、加藤 邦尚、東 篤宏、菊池 洸一、長尾 龍之介、前田 利樹、廣田 政古、石川 等真、伊庭 佐知子、水谷 泰彰、島 さゆり、入山 智沙子、植田 晃広、伊藤 瑞規、武藤 多津郎、富田 章裕、渡辺 宏久 中枢神経リンパ腫における MYD88 変異と臨床的指標との相関 第 62 回日本神経学会学術大会 (web/京都) 2021.05
 - 菊池 洸一、水谷 泰彰、林 和孝、加藤 邦尚、坂野 文彦、東 篤宏、長尾 龍之介、前田 利樹、村手 健一郎、廣田 政古、石川 等真、島 さゆり、植田 晃広、石丸 聡一郎、河村 吉紀、伊藤 信二、武藤 多津郎、吉川 哲史、渡辺 宏久 無菌性髄膜炎における髄液ヘルペス属 Real-time PCR 陽性群、陰性群の臨床的特徴 第 62 回日本神経学会学術大会 (web/京都) 2021.05
 - 朝倉 真生、水谷 泰彰、菊池 洸一、中野 頌子、林 和孝、加藤 邦尚、坂野 文彦、東 篤宏、長尾 龍之介、前田 利樹、村手 健一郎、廣田 政古、石川 等真、島 さゆり、植田 晃広、石丸 聡一郎、河村 吉紀、伊藤 瑞規、伊藤 信二、武藤 多津郎、吉川 哲史、渡辺 宏久 ヘルペス属ウイルス髄膜炎における髄液 IgG index の経時的変化 第 62

回日本神経学会学術大会 (web/京都) 2021.05

10. 水谷 泰彰、中野 頌子、東 篤宏、村手 健一郎、
河村 吉紀、島 さゆり、植田 晃広、伊藤 瑞規、
富田 章裕、吉川 哲史、渡辺 宏久 当院における
脳炎・脳症早期診断システムとその活用 第35回
日本神経救急学会学術集会 (web) 2021.06

11. 村手 健一郎、入山 智沙子、伊庭 佐知子、岡本

晃直、山本 秀行、水野 紘樹、齊藤 統子、徳田
倍将、後藤 尚絵、岡本 昌隆、渡辺 宏久、富田
章裕 中枢神経悪性リンパ腫における髄液リキ
ッドバイオプシーの有用性の検討 第61回日本
リンパ網内系学会総会(岡山市) 2021.06

分担研究報告書

(分担課題名) 精神疾患ブレインバンクの推進

分担研究者

鬼頭伸輔 国立精神・神経医療研究センター病院・
精神診療部・部長

協力研究者

水谷真志 国立精神・神経医療研究センター病院・レ
ジデント

佐野輝典 国立精神・神経医療研究センター病院・常
勤医師

【緒言】

精神疾患の病態解明や根治的治療法の開発には、ヒト脳を用いた研究が重要である。特に、患者死後脳のリソース構築により、これまで生前に間接的な手法により推定されてきた脳内の生物学的変化を、直接測定できるシステムの基盤を作ることができる。精神疾患を対象としたブレインバンクの数は本邦では少ないため、死後脳研究は欧米のブレインバンクに依存するケースが多い。このような現状の打開には、人種差の影響を受けない日本人の死後脳リソースの構築が急務である。

以上の背景から、本研究は NCNP ブレインバンクへの精神疾患患者死後脳リソースの蓄積を促進することを目的とする。

【方法】

「幅広い疾患の質の高い剖検脳リソースの構築を本邦で行う」ことを目的とした、NCNP ブレインバンク事業の一環として、精神疾患患者からの検体収集を促進する活動を実施した。具体的には、すでに構築されている神経疾患ブレインバンクを参考に、生前同意登録を行った。今回、2022年3月14日時点までの活動を報告する。

【結果】

当院通院中である精神疾患を主とするブレインバンク登録希望者は、昨年同時期の5名から今年度は122名と大幅に増加した。これは、当院の精神科医師間にブレインバンク活動の意義がより深く浸透したこと、

今年度から当院精神疾患レジストリと連携し希望者を募るようにしたことが大きく寄与している。症状が不安定である又は身寄りのない方をいた88例についてはブレインバンク医師(水谷)が実際に面接を行い、主治医の承諾を得た上で、5名が実際にブレインバンク生前登録に至った。残りは保留となっているが、その多くの理由は「遠方の家族に説明をしなければならぬ」「解剖同意者たる家族がまだ若年である」というものであり、これもまた将来的に生前登録へとつながる可能性が高いものである。今年度ブレインバンクに登録した精神疾患12例の内1例が生前登録から解剖に至ったものだった。12例の疾患内訳は、Alzheimer型認知症4例、統合失調症4例、その他の認知症が1例、不安神経症1例である。

また、他院通院中の患者19名に対し、福島県立医大のブレインバンクを案内した。いずれも当院の事務局から丁寧な情報提供を行い、現在までのところ大きな混乱なく、患者のニーズに応えることができている。

【考察】

本年度はブレインバンク医師と主治医の最低2名の精神科医が精神症状を確認したうえで生前登録の同意を得た。このように、精神症状の増悪から刹那的にブレインバンク登録を希望しているわけではないことを専門的観点から慎重に判断し、精神疾患患者のブレインバンク登録を行っている。

【結論】

患者死後脳リソースを収集するシステムの構築は重要であり、精神疾患患者からの死後脳収集を行うための生前同意登録に関するNCNP病院の現状を報告した。以上の活動は、精神疾患の根治的治療法の開発の促進につながると期待される。

【参考文献】

Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY. Serotonin1A receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res* 1996, 708: 209-214

Yamada Y., Matsumoto M., Iijima K., Sumiyoshi T.: disorder: Relation to biomarkers. *Curr Pharm Des* 2020,
Specificity and continuity of schizophrenia and bipolar 26(2):191-200

(分担課題名) 神経内科疾患のブレインバンクの推進, 生前同意取得

分担研究者

高橋祐二 国立精神・神経医療研究センター・病院・
脳神経内科 特命副院長・脳神経内科診療部長

研究協力者

石原 資 国立精神・神経医療研究センター・病院・
脳神経内科 上級専門修練医

【緒言】

脳神経内科疾患のブレインバンクの充実は, ヒト死後脳研究の推進に直結し, 疾患研究・脳科学研究の発展に必要である。

本研究の目的は, 脳神経内科疾患の剖検数を増やし, ブレインバンクの発展に貢献すること, 臨床研究と連動した形での生前同意取得を目指すこと, ブレインバンクを将来的に担える若手医師の育成に貢献することである。本研究により詳細な臨床情報が記載されているブレインバンク検体の増加と, それを活用した研究の発展が期待される。

【方法】

脳神経内科領域の疾患の剖検取得および生前同意を推進する。若手脳神経内科医が一定期間検査部病理にローテートする研修プログラムを実行し, 教育機会を確保する。

【結果】

本年度の脳神経内科の剖検実施は 6 例であった。内訳は, パーキンソン病 4 例, 筋萎縮性側索硬化症 1 例, 頭痛 1 例であった。これらの剖検例のうち 3 例は生前同意取得者であった。

脳神経内科の上級専門修練医 1 名が 3 ヶ月間の検査部病理ローテートを実施し, タウオパチーに関して臨床診断と病理診断の対比を行い, 診断のピットフォールを明らかにした。

【考察】

脳神経内科における剖検同意取得は順調に実施されており, 剖検例も着実に蓄積している。特に本年度は COVID-19 関連肺炎の剖検例が取得され, COVID-19 関連の中枢神経病理の解明に大きく貢献した。また剖検例 5 例のうち 2 例は生前同意取得者であり, 生前同意システムの有効性が実証された。

人材育成に関しては, 上級修練専門医のローテートにより, 中枢病理に関する教育を実施するのみならず, タウオパチーに関する臨床病理学的な研究に発展し, 当初の目標以上の成果を達成した。

【結論】

脳神経内科疾患のブレインバンク充実・生前同意システムの発展・人材育成のいずれの観点からも目標を達成した。今後もさらなるブレインバンクの発展に貢献する。

【参考文献】

なし。

(分担課題名) 脳神経外科疾患のブレインバンク推進

分担研究者

岩崎真樹 国立精神・神経医療研究センター・病院
脳神経外科・部長

協力研究者

木村唯子 国立精神・神経医療研究センター病院・病
院脳神経外科・医師

飯島圭哉 国立精神・神経医療研究センター病院・病
院脳神経外科・医師

【緒言】

脳神経外科として、NCNP が推進するブレインバンク
生前登録の啓発を進め、事業体制の整備を図ることを
目的に、分担研究を行った。

【方法】

脳神経外科領域から、NCNP ブレインバンクとの連携
を強化する。ブレインバンク生前登録の啓発を進め、
希望者を登録する体制を構築する。

パーキンソン病および正常圧水頭症患者を対象にし
た臨床データベースを構築し、臨床研究に役立てる。
術前運動症状の評価スケールや各種画像検査の結果
を含めたデータベースを前向きに登録する。特に、ア
ルツハイマー病や進行性核上性麻痺など変性疾患を
合併した正常圧水頭症の臨床的特徴と治療反応性を
後方視的に検討し、脳外科的治療の有効性と限界を明
らかにする。脳深部刺激療法(DBS)やシャント術など
脳外科治療対象者のブレインバンク登録を推進し、外
科的治療が与える病理学的・生化学的変化を探る死後
脳研究につなげる。

【結果】

脳神経外科手術データベースを構築し、ブレインバン
ク登録に向けた環境の整備を進めた。2021年4月1日
～2022年3月31日まで総手術件数は103件あり、高
齢者の正常圧水頭症に対するシャント術が7件、不随
意運動疾患に対するDBS植え込みが4件、同疾患の
電池交換術が23件あった。65歳以上の患者は、全手
術中21件(20.4%)であった。ブレインバンク登録患

者はいなかった。

手術データベースとは別に、疾患別の臨床データベー
スを構築している。2019年5月から現在までに、パー
キンソン病が52件、その他の不随意運動症が5件、
トゥレット症候群が18件、正常圧水頭症が14件登録
されている。

【考察】

近年は、高齢の手術対象者が増加傾向にあり、特に正
常圧水頭症は脳外科手術を目的に受診する患者も目
立つ。しかし、特発性正常圧水頭症の疾患概念は完全
に確立しているとは言えず、特に変性疾患に合併した
水頭症に対する外科治療適応には異論が多い。われわ
れは、病理学的に診断された進行性核上性麻痺にシャ
ント反応性の明らかな正常圧水頭症を合併した治療
例を報告した(齊藤ら, 2022)。神経疾患の病態を分子
細胞生物学的に解明するためには、剖検脳による病理
診断や分子遺伝学的解析が重要である。

生前登録の候補者に対する継続的な情報提供が必要
であり、今後も脳神経外科として連携体制を構築して
ゆく。

【結論】

脳神経外科として、ブレインバンク生前登録に向けた
体制整備を図っている。

【参考文献】

Kimura Y, Iijima K, Takayama Y, et al. Deep Brain
Stimulation for Refractory Tourette Syndrome: Electrode
Position and Clinical Outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*.
2021 Jan 15;61(1):33-39.

Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, et al. Deconstructing
normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early
sign of neurodegeneration. *Ann Neurol* 2017;82(4):503-513.

Saitoh Y, Iwasaki M, Mizutani M, et al. Pathologically
Verified Corticobasal Degeneration Mimicking
Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and
Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure
Hydrocephalus. *Mov Disord Clin Pract* 2022.

<https://doi.org/10.1002/mdc3.13442>

(分担課題名)生前脳と剖検脳における MRI 画像の対比

分担研究者

佐藤典子 国立精神・神経医療研究センター病院・放射線診療部部長

協力研究者

重本蓉子 国立精神・神経医療研究センター病院・放射線診療部医員

【緒言】

MRI は非侵襲的に画像を取得可能な検査であり、神経変性疾患の診断に広く用いられている。しかし、変性疾患では背景病理が異なる疾患においても類似した画像所見をとることが多く、その病態解明のために病理学的所見との対比が必要である。本研究では、神経疾患ブレインバンクに登録され、当院で剖検が行われる進行性核上性麻痺などのタウオパチー患者をはじめとした神経変性疾患患者を対象とし、対照群として他の疾患で剖検となった症例も含めることとする。

【方法】

剖検後の半脳の検体をホルマリン液に浸した状態で、全脳の MRI を 3T MRI 機器で撮影した。MRI のシーケンスは 3D-T1 強調画像、3D-T2 強調画像、3D-プロトン密度画像、位相差画像 (3D)、3D-DIR(double inversion recovery) を撮像した。

【結果】

脳室内及び脳表面に air がある場合アーチファクトを生じ (特に位相画像は顕著であった)、良質な画像を得られないことが判明し、ホルマリンを満たした容器に入れる前に、しっかり取り除くことが必要であることが判明した。

撮像シーケンスによる評価であるが、3D-T2 強調画像、3D-DIR(double inversion recovery) は実質内コントラストがつかない画像であったが、3D-プロトン密度画像、位相差画像 (3D) は白質が低信号、皮質が高信号で、KB 染色のようなコントラストを得ることができ、良好と思われた。

また、視覚評価での検討であるが、生前の MRI 画像では萎縮が顕著な例においても剖検後の画像では萎縮が軽度な例を複数経験し、生前脳と剖検脳の萎縮に乖離があることが示唆された。

【考察】

試みたシーケンスは、ホルマリン固定後と生前 MRI と違ったコントラストを示した。3D-プロトン密度画像、位相差画像 (3D) は白質が低信号、皮質が高信号で、KB 染色のようなコントラストを得ることができ、髄鞘疾患など白質病変に有用と推測された。

【結論】

本年度はホルマリン固定後の剖検 MRI の適切な MRI 撮像法、シーケンスを決めることができた。死後能と MRI 画像の対比は、今後の病理と MRI 画像診断の発展につながると期待される。

【参考文献】

Birkel C, Soellradl M, Toeglhofer AM, Krassnig S, Leoni M, Pirpamer L, Vorauer T, Krenn H, Haybaeck J, Fazekas F, Ropele S, Langkammer C. Effect of concentration and vendor specific composition of formaline on postmortem MRI of the human brain. *Magn Reson Med*. 2018 79(2):1111-1115.

Ebata K, Noriki S, Inai K, Kimura H. Changes in magnetic resonance imaging relaxation on postmortem magnetic resonance imaging of formalin-fixed human normal heart tissue. *BMC Med Imaging*. 2021 Sep 23;21(1):134.

(分担課題名) 小児神経疾患のブレインバンク

分担研究者

佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経診療部長

協力研究者

齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経診療部医長

石山昭彦 国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経診療部医長

本橋裕子 国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経診療部医長

竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経診療部医師

【緒言】

近年、小児領域においては剖検が実施される機会が非常に減少している。画像診断や遺伝子解析技術が発展したことにより、病理学的検討の診断的価値は相対的に低下したかもしれない。しかし詳細な病態研究や今後の治療研究発展のために、精密な病理学的検討は継続的に実施されるべきである。

わが国では、これまで小児疾患のブレインバンクは確立されておらず、当センターのブレインバンクに小児神経疾患が充実することにより様々な研究のために利用可能となり、多くの神経病理研究者や小児神経科医などにとって有益となる。

【方法】

小児神経疾患患者がより多くブレインバンクに登録してもらえよう、全国に広く情報を発信して病理解剖を推進する。当センター病院だけでなく、全国のこども病院や大学病院、研修指定総合病院などのほか患者会などへも協力を依頼して小児神経疾患の国内ブレインバンクの充実を図る。具体的には3年間で以下の計画で実施したい。

(1) 当センター小児神経科における病理解剖の推進を図る。(2) 全国のこども病院や大学病院、あるいは研修指定総合病院などに情報を発信し、協力を得ら

れるようにする。(3) 多くの小児疾患の患者会に情報を発信し、協力を依頼する。これらの活動を通して小児神経疾患のブレインバンクをスタートさせ、今後の充実を図る。

【結果】

初年度の研究成果は以下の通りであった。

1) 当センター小児神経科では、この1年間で3例の病理解剖を実施することができた。

2) 2020年度に病理解剖を行った小児交互性片麻痺(AHC)症例について病理解剖所見を中心に学会報告した。

【考察】

小児においては病理解剖を実施すること自体が非常に困難になっている。成人のように「本人の生前同意」はさらに実施が困難と予想される。これを打開するためには情報発信が重要であると考える。

AHC例の中枢神経病理所見の報告は海外含めてほとんどない。原因遺伝子(ATP1A3)が同じ急性発症ジストニアパーキンソニズム(RDP)の同胞例の報告があるだけであった。本例は、このRDP例とは遺伝子変異が異なり症状も全く異なっていた。本例では、神経細胞脱落する部位がRDP例とは異なり、頭部MRI²⁾で萎縮が進行していた前頭葉、大脳基底核、小脳皮質などに顕著であった。視神経に異常を見るなどAHCに関する新たな知見が得られたので論文作成中である。

【結論】

今後は小児神経疾患のブレインバンク確立の意義や重要性について情報発信を積極的に行い、ブレインバンクに参加していただけるように小児科医あるいは神経小児科医に理解を深めていただく努力が必要である。

【参考文献】

1) Oblak AL, Hagen MC, Sweadner KJ, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism associated with the I758S mutation of the ATP1A3 gene: a neuropathologic and neuroanatomical study of four siblings. Acta Neuropathol. 2014; 128: 81-98.

2) Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Hirose S. Progressive brain atrophy in alternating hemiplegia of childhood. *Mov Disord Clin Pract.* 2017 ;4: 406-411.

(分担課題名) 精神疾患ブレインバンクの推進

分担研究者

女屋光基 国立病院機構 下総精神医療センター
院長

協力研究者

鈴木寿臣 国立病院機構 下総精神医療センター
臨床検査科長

【緒言】

日本でも、ブレインバンクの推進が欧米諸国に比し、宗教的な考え方の違いもあり、遅れ気味であったが、最近やっと少しずつ、理解が進みつつある。しかしながら、精神疾患の脳の保存は、日本の精神神経科学が、精神疾患の神経病理学的研究で、明らかなエビデンスを研究者の中で共有できる成果が十分でなかったこともあり、神経学とは研究の方向が別の方向に進む傾向であった。このため、精神神経科学の研究者の中で、内因性精神病と以前言われていた、統合失調症や双極性障害などをはじめとする精神疾患の、脳をはじめとする、中枢神経系の蓄積の重要性を指摘する研究者が徐々に少なくなり、とりわけ本邦では非常に少なくなっている。その中で、当院では歴史的に上記の精神疾患を中心に、脳を含めた、中枢神経の保存・収集を行ってきた。今回、それらを含め、今一度バンクの構築に勤めることによって、将来の精神疾患の、基礎研究の一翼を担うことになるものとする。

【方法】

「幅広い疾患の質の高い剖検脳リソースの構築を本邦で行う」ことを目的とした、ブレインバンク事業の一環として、精神疾患患者からの検体収集を促進する活動を実施した。

【結果】

昨年度は、1件の解剖にとどまってしまった。その症例は、老年期精神病との診断が当初なされたが、そ

の後認知機能の低下が認められたアルツハイマー型認知症の症例である。その前の年は、統合失調症、てんかんを伴う器質性精神病、アルツハイマー型認知症と臨床診断されている症例である。

【考察】

昨年は、解剖が1例しかなく、当院としてもまことに少ない症例数しか、解剖できず、ブレインバンクの貢献に寄与できず、申し訳ない結果になった。解剖数が全国的に減少傾向であり、当院も280床に年間800人弱の入退院を数えるようになっており、従前の長期の入院により、患者・患者家族との信頼関係の延長線上で、解剖をお願いするということが難しくなっている。しかしながら、ブレインバンクの構築の必要性や、重要性を本人や、家族に丁寧に説明し、解剖を承諾してもらえるように努力するとともに、主治医にも、折に触れ、説明し機会を逃さず、症例を登録できるように努力していきたい。

【結論】

患者死後脳リソースを収集するシステムの構築は重要であり、精神疾患患者からの死後脳収集を行うための、方法を考察した。現在は、臨床診断による、中枢神経系のバンクが、構築されようとする段階であるが、この研究が、発展することにより、妄想の有無や、幻聴の種類による、バンクが構築されることや、また、死後脳と生前の放射線学的診断との関連を研究することにより、精神疾患の生物学的な解明がなされることが、期待されよう。

【参考文献】

High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. Kenji Tagai, Maiko Ono, Manabu Kubota et al, Neuron. 2021 Jan 6;109(1):42-58.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2020.09.042. Epub 2020 Oct 29

(分担課題名) 神経筋疾患のブレインバンクの推進

分担研究者

尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院・副院長

研究協力者

田村 拓久 国立病院機構東埼玉病院・難治性疾患部門部長

鈴木 幹也 国立病院機構東埼玉病院・神経内科医長

中山(谷田部) 可奈 国立病院機構東埼玉病院・神経内科医長

村上 てるみ 国立病院機構東埼玉病院・神経・筋・運動器研究室長

芳賀 孝之 国立病院機構東埼玉病院・臨床検査科長

重山 俊喜 国立病院機構東埼玉病院・循環器科医師

生田目 禎子 国立病院機構東埼玉病院・神経内科医師

高橋 由布子 国立病院機構東埼玉病院・神経内科医師

【緒言】

神経筋疾患の多くが希少疾病であり、その病態解明や新たな治療の開発には、患者組織を用いた研究が重要である。とくに、遺伝性筋疾患で欠損・変異をきたす蛋白は脳にも発現するものが多いが、脳における分子病態の解明は必ずしも進んでいない。一方で、てんかんや知的発達障害といった中枢神経系の症候を伴う遺伝性筋疾患が知られており、患者脳を用いた病態解明は、骨格筋にとどまらない新規治療開発をもたらす可能性を秘めている。

神経筋疾患患者のバイオリソースを効率的に構築するためには、その診療拠点において、適切な患者等の同意に基づき、診療情報、生検や剖検で得られる患者組織、ゲノム DNA を統合的に保存し利用する体制が望まれる。

以上の背景から、埼玉県における神経・筋疾患の難病診療分野別拠点病院である当院において、神経筋疾患のブレインバンクをはじめとするバイオリソースの構築推進を図った。

【方法】

剖検組織の凍結保存と研究利用について「神経・筋疾患の研究基盤としての病理検体の確保と保存に関する研究」(国立病院機構東埼玉病院 課題番号 19-23)として倫理委員会の承認に基づく院長の許可を得て実施した。プリオン病については「プリオン病の病理解析および病態解明に関する研究」(同 課題番号 19-24)において、他施設における組織保存を含め倫理委員会の承認に基づく院長の許可を得て実施した。

骨格筋組織は筋生検の際に、ゲノム DNA は遺伝学的検査の際に、保存と研究利用に関する同意を診療において取得した。

保存された組織の研究使用につき、共同研究を行った。

【結果】

コロナ禍のため、2021 年度に当院では神経筋疾患患者の剖検がなかった。また、プリオン病患者の死亡もなかった。

筋生検は 1 件行われ、骨格筋を当院で凍結保存するとともに、筋病理診断を目的に国立精神・神経医療研究センターへ送付した。

凍結組織を保存する超低温槽が老朽化しており、その保守管理を行った。

遺伝学的検査を行ったゲノム DNA 試料を保存した。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの中枢神経病態に関する研究に対する保存組織の提供依頼があり、共同研究として提供準備を進めている。

【考察】

2021 年度はコロナ禍のため新たな剖検がなく、筋生検の件数も少なかった。ポストコロナを見据えた体制整備が求められる。

バイオリソースは研究対象となる疾患群毎に構築されるのが運用の面で効率的と思われるが、三次医療圏毎に指定される難病医療分野別拠点病院の多くは医療機関であり、その保管管理を行うには人員の面でも設備・経費の面でも厳しい。バイオリソースの構築

と維持管理について、国を挙げた体制整備と支援が望まれる。

2022年4月の改正個人情報保護法施行に対し、必要の対応が必要である。

【結論】

神経筋疾患のブレインバンクをはじめとするバイオリソースの構築と運営を図った。今後、ポストコロナを見据えた体制整備を図る。

(分担課題名) NCNP 生前登録例の病理解剖やブレインバンク登録の推進

分担研究者

二村直伸 国立病院機構兵庫中央病院・脳神経内科
診療部長

協力研究者

西田勝也 国立病院機構兵庫中央病院・脳神経内科
医員

【緒言】

分担研究者の所属施設は神経難病患者の長期療養施設としての機能を兼ねそろえているため、プリオン病や運動失調症などの神経難病患者が多数入院している。これら神経難病患者のブレインバンク登録の推進や生前登録例の病理解剖を行っていく。合わせて、超百寿研究の病理解剖にも協力していく。

また NCNP が推進するブレインバンクの地域拠点として活動するために、COVID-19 流行下での自施設、他施設症例の病理解剖を安全に行うための体制を整える必要があった。

【方法】

まず COVID-19 流行下での当院の病理解剖体制を整備した。次に自院のみならず他院依頼の病理解剖を実施できるようにするために、院内の会議で他部門と協議の上、院内で病理解剖を実施する基準を作成した。その結果、他施設由来のプリオン病の病理解剖も主任研究者に主導いただき、施設として協力できた。

【結果】

1) 剖検

本年度は1例の病理解剖にとどまった。70歳代の女性の遺伝性のクロイツフェルト・ヤコブ病 (V180I) 症例であった。隣県の施設において死亡され、主任研究者の剖検を補助した。1例院外から病理解剖の依頼があったが、PCR 検査試薬の枯渇のため当院では実施できなかった事例もあった。

2) 生前登録

該当症例なし。

3) COVID-19 流行下での剖検体制の構築

COVID-19 の流行に伴って、当院でも病理解剖の件数が大きく減少した。しかし、内科学会教育関連病院の施設基準の維持や関連学会の専門医取得に剖検症例が必要となることもあるため、COVID-19 流行下でも病理解剖を実施できるように病理解剖体制の構築を行った。具体的には、新型コロナウイルス感染症等に関する日本病理学会の病理解剖指針 (2020 年 5 月 27 日) ¹⁾ に準じて、臨床的に COVID-19 が疑われない患者については、その時期の感染状況も加味しながら、関係各所 (臨床医、感染対策室、検査科、看護部、医事課) と相談し、事前に PCR 検査を行った上で実施する方針とした。2020 年 10 月 6 日に当院の新型コロナウイルス感染対策委員会で承認されてから 2 例の病理解剖を行った。さらにもう 1 例院外施設から病理解剖の相談があったが、感染の爆発的な流行による PCR 試薬の枯渇のため当院での実施が困難であり、他施設に解剖を依頼したことがあった。

【考察】

COVID-19 流行により病理解剖が困難となった。試薬が不足しているときは自施設においても病理解剖用を使用することが難しく、他施設症例においてはなお困難である。現在は試薬が確保されていれば病理解剖用に使用可能である。

【結論】

COVID-19 流行下での当院の病理解剖体制を整備し、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の病理解剖に貢献できた。今後もブレインバンク登録の推進、運動失調症やプリオン病などの神経難病患者・超百寿研究の病理解剖にも協力していく。

【参考文献】

1) 新型コロナウイルス感染症等に関する日本病理学会の病理解剖指針 (2020 年 5 月 27 日)。

<https://www.pathology.or.jp/news/iryou-gyoumu/20200527info-2.html>

(分担課題名) 超百寿者(スーパーセンテナリアン)のブレインバンク

分担研究者

村田 建一郎 国立病院機構関門医療センター・病理診断科・医長

協力研究者

見国 真樹 国立病院機構関門医療センター・検査科・主任技師

鈴木 祐也 国立病院機構関門医療センター・検査科・技師

平野 真未 国立病院機構関門医療センター・検査科・技師

【緒言】

超高齢化社会の到来に向けて、健康長寿を維持することは、高齢者本人やその家族にとっても、また、社会にとっても重要な課題である。慶應義塾大学百寿総合研究センターとの共同研究で、110歳以上の超高齢者の病理解剖を分担し、真の健康長寿の機構を解明することを目指す。

【方法】

NCNP 生前登録症例の脳を含めた全身の病理解剖を実施し、病理組織標本を作製・検鏡して、全身諸臓器の疾患や病態を明らかにする。特に脳の病態と全身諸臓器の病態との関係について詳細に解析する。また、摘出した脳の一部はNCNPブレインバンクにて、凍結保存し、研究者に供出する。また、必要に応じて、各臓器の一部も凍結保存する。

【結果】

令和3年度から共同研究者が変更となり、本年度は登録症例の剖検はなかった。

【結論】

昨年度までに剖検したスーパーセンテナリアンの5

症例について、追加すべき知見はないが、「脳血管」だけに動脈硬化の少ない原因や、胃 GIST の発症が多い原因等、症例を蓄積して、検討することが重要と考える。

【参考文献】

スーパーセンテナリアンの医学生物学的研究 新井康通, 広瀬信義 日老医誌 2018 ; 55 : 578-583

百寿者の臨床病理学的特徴 新井康通, 高尾昌樹, 広瀬信義 病理と臨床 2018 Vol.36 No.2 116-122

認知症アンチリスク集団としての 百寿者と抗認知症遺伝子研究 佐々木貴史, 西本祥仁, 広瀬信義, 新井康通 RAIN and NERVE 71 (10) : 1061-1070, 2019

(分担課題名) プリオン病, 高齢者, 神経難病のブレインバンクの推進, 生前同意取得

分担研究者

美原 盤 美原記念病院・院長

【緒言】

現在, ヒト死後脳研究は増加していることから, 使用希望の研究者は増加しているが, 病理解剖数の減少からヒト死後脳を収集することが困難となっている. 当院はプリオン病をはじめ神経難病や高齢者の外部からの依頼解剖の受け入れを行っており症例を蓄積している. 今後も生前同意を含めた積極的な病理解剖の推進を行い NCNP ブレインバンクの継続活動の支援を行う.

【方法】

神経難病患者および家族に対し「解剖事前同意書」の承諾を得る.

当院ではプリオン病の解剖を積極的に行っており, 長年の活動により外部施設からプリオン病を含めた神経難病の解剖に関する相談および解剖を行っている

慶應義塾大学の百寿総合研究センターと協力し百寿者の解剖を行う.

【結果】

2021 年度は 7 件の解剖を行いプリオン病の解剖は 3 件でありいずれも外部施設からの依頼解剖であった. 神経難病症例はパーキンソン病の 3 件を行いその他の症例は 1 件であった.

当施設で死亡解剖を行った症例は生前同意を得ていた症例である.

【考察】

解剖件数は例年と比べ減少した. 原因としては COVID-19 流行により病棟面会に関して患者家族の

制限がり病院とのコミュニケーションの不足のためか解剖の同意が得られないことがあった. プリオン病解剖に関しては感染性の問題から自施設での解剖を行っていない病院や解剖設備自体のない施設などからの依頼であった. 当施設患者の解剖に関しては神経難病に関して COVID-19 流行前から長期にわたり関りがあった家族から解剖の同意を得ることができた.

【結論】

本開発費により, プリオン病など解剖が難しい症例の依頼解剖に対し積極的に受け入れる体制を整えることができた.

(分担課題名)COVID-19 罹患後の精神神経症状の包括的評価に基づく病態解明研究

分担研究者

尾崎紀夫 国立大学法人東海国立大学機構
名古屋大学大学院医学系研究科・教授

協力研究者

木村宏之 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授
森大輔 名古屋大学脳とこころの研究センター・特任准教授

岩本邦弘 名古屋大学大学院医学系研究科 発達老年精神医学・准教授

久島周 名古屋大学医学部附属病院 ゲノム医療センター・講師

木村大樹 名古屋大学大学院医学系研究科精神生物学・講師

有岡祐子 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・特任講師

【緒言】

COVID-19 罹患後に精神神経症状が出現するメカニズムとして、感染臓器から放出されるサイトカイン等による脳免疫相互作用を介した脳病態などが想定されている。しかし COVID-19 罹患後の精神神経症状に関するリスク因子、病態に関与する神経回路・分子指標については、十分には判明しておらず、発症リスク因子や病態に基づいた治療薬は存在せず、多くの患者が COVID-19 後の精神神経症状により、ADLの低下を余儀なくされており社会問題となっている。本研究では、患者臨床表現型の包括的評価を通じて、COVID-19 罹患後の精神神経症状のリスク因子同定と新規治療薬開発を企図した病態解明を目指す。

【方法】

本研究では、1) 名古屋大学医学部附属病院精神

科・親と子どもの心療科を受診した患者で COVID-19 や COVID-19 ワクチン接種の既往がある患者、2) 1)により名古屋大学医学部附属病院で診療を受け、何らかの精神医学的な検討を実施した患者を対象とする。対象患者に対して、心理社会的背景、身体/精神疾患の既往歴の取得に加え、精神症状/認知機能評価を実施する。可能な場合は、脳画像検査、脳波、睡眠ポリグラフ検査、髄液/血漿中のサイトカイン測定、ゲノム解析を実施する。精神レジストリへも登録する。さらに病態への関与を示唆される変異が得られれば、患者由来 iPS 細胞の樹立やモデルマウス作製を通じて、COVID-19 後遺症に関与しうる神経回路・分子指標の同定を目指す。以上から、COVID-19 後遺症の病態の同定と共に、病態に基づく新規治療薬開発を目指す。

【結果】

COVID-19 患者が増加した 2020 年 4 月以降、COVID-19 罹患後に精神神経症状を呈した患者の外來治療、入院精査・治療、院内他科コンサルテーション対応を実施した結果、COVID-19 の呼吸器症状が改善後に、1) 脳波徐波化で確認される意識障害を伴う精神運動興奮状態を呈し、長期にわたり、ふらつきや集中力低下が持続し、就労困難となった症例、2) 原因不明の意欲低下が持続している睡眠時無呼吸症候群を併存する重度の肥満患者、を経験した。特に、1) の症例では、徐波成分の減少で確認される意識障害改善時における、髄液/血清中の IL-8 と FGF-2 といったサイトカインが意識障害時と比べて減少したことが示され、論文発表した(参考文献1)。これらの症例を中心として、全ゲノムシーケンスを実施し、COVID-19 罹患後の精神神経症状のリスク変異同定を試みている。

【考察】

COVID-19 後の精神神経症状に対して、包括的に

臨床情報を取得することで、精神神経症状のリスク因子同定や病態解明につながる可能性が示唆された。今後は、さらに COVID-19 後の精神神経症状の全ゲノムシーケンスを実施し、COVID-19 罹患後の精神神経症状に繋がる、脳免疫系相互作用に介して精神神経症状発現に関与し得るリスク変異の同定を試みることは有望であろう。同時に、脳免疫系相互作用を介した精神神経疾患の病態解明を進めていく必要がある。

【結論】

引き続き、基礎と臨床が一体となった COVID-19 後の精神神経症状を呈する患者の包括的な評価を行い、COVID-19 後の精神神経症状のリスク評価と病態解明を目指していく。

【参考文献】

1. Jozuka R, Kimura H, Uematsu T, Fujigaki H, Yamamoto Y, Kobayashi M, et al. Severe and long-lasting neuropsychiatric symptoms after mild respiratory symptoms caused by COVID-19: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022;42(1):114-9.

(分担課題名) COVID-19 感染に伴う精神・神経系の後遺症あるいは遷延する症候の調査

分担研究者

渡辺宏久 藤田医科大学医学部脳神経内科学・主任教授

協力研究者

島 さゆり 藤田医科大学医学部脳神経内科学・講師

松本省二 藤田医科大学医学部脳卒中科・教授

【緒言】

COVID-19 感染に伴う後遺症ならびに遷延症状の病態を解明するために、1) 藤田医科大学に入院、通院している COVID-19 症例を対象として、仔細な神経診察、アンケート、MRI をはじめとする脳画像、各種血液指標などを用いて神経系の後遺症や遷延症状の特徴を横断的に解明する。2) アンケートを中心として、入院後からの自然経過を後方視的に検討する。3) 今後の発症する新規症例を中心として、神経系の症状の臨床特徴と各種画像・血液マーカー（エネルギー代謝、免疫、炎症、軸索、シナプスなど）との関連を明らかにする。4) 横断的臨床像、後方視的縦断像、前方向的縦断像から、積極的な内科的治療介入が必要な症例と、自然経過で速やかに良くなる症例に分類し、特に、免疫治療をはじめとする内科的治療が必要な症例を検出できる脳画像・血液検査システムを構築する。

【方法】

目的：藤田医科大学に通院中で、COVID-19 感染後の神経症状を呈する症例の特徴を明らかにする。

必要性：COVID-19 後の神経系の遷延症状には、内科的側面からは、中枢神経系、末梢神経系、筋・骨格系、内臓系のいずれかもしくは複数の領域の病態が関与する。一方、精神的な側面が影響を考慮する必要がある。さらに、基礎疾患や精神疾患の既往など持病がある場合には、それらの増悪との鑑別が必要

である。COVID-19 の病態は多様であるため、神経系の遷延症状については、専門医が適切に臨床症状を評価するとともに、画像検査、更には免疫応答、血液凝固、血管透過性、脳血液関門などの破綻が症状に及ぼしている影響を評価しうる指標との対比を行い、ステロイドをはじめとする免疫治療などを行うべきか否かの客観的指標を確立していく必要がある。

そこで、1) 藤田医科大学に入院、通院している COVID-19 症例を対象として、神経系の後遺症や遷延症状の特徴を横断的に解明する、2) 自然経過を後方視的に検討する、3) 新規症例を中心として、臨床特徴と各種画像・血液マーカーとの関連を明らかにする。4) 積極的な内科的治療介入が必要な症例を検出できるシステムを構築する、以上を目的とし研究を推進している。

【結果】

COVID-19 感染症では、虚血性脳梗塞だけでなく出血性脳梗塞の発症リスクも高くなる。2020 年 2 月から 2021 年 5 月までの 17 カ月間に COVID-19 感染の治療のために当院に入院した 450 名を後方視的に検討した。6 例 (1.33%) に院内急性脳梗塞を発症した (4 例は虚血性脳梗塞、2 例は出血性脳梗塞)。この 6 名のうち、4 名は抗凝固療法中に脳梗塞を発症した。脳梗塞発症時の出血性脳梗塞患者 2 名の D-dimer 値は、ヘパリン投与中に 20.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と 27.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と極めて高い値であった。抗凝固療法を行わなかった脳梗塞は全例が虚血性脳卒中であり、いずれも D-dimer 値は 14.7 および 20.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と非常に高かったが、抗凝固療法開始後はすぐに 5.0 g/dl 以下に低下した。

また、COVID-19 感染症に伴い遷延する症状を呈する症例では、COVID-19 によるミトコンドリアの直接障害、あるいは低酸素によるミトコンドリア障害が遷延したエネルギー欠乏を起こす事が原因であるという説が多く提案されている。現在、原因も確定しておらず、有効な治療法のない COVID-19 遷延症状の原因究明と、治療法の確立は喫緊の課題である。我々

は神経変性疾患をベースとした知見から、全身の ATP 欠乏の程度を、ATP 産生のサルベージ回路における中心的な分子であるヒポキサンチン濃度と、IMP の代謝物であるイノシン濃度を血液ならびに髄液において測定することで評価しうることを見出した。今後、COVID-19 遷延症状を有する症例に対して検討をしていく体制が整備された。

【考察】

COVID-19 感染では、脳血管障害のリスクが上がり、後遺症、遷延症状の原因となる。我々の検討では、低分子ヘパリンを用いていても D-dimer の著明な上昇を伴う場合には、出血性梗塞を起こす可能性が示唆された。一方、抗凝固療法を行っていない症例における D-dimer の上昇は、虚血性脳卒中を生ずるリスクとなりうる事が併せて明らかとなった。適切な抗凝固療法を行う上で、D-dimer は良い指標になると期待される。

また、ミトコンドリア機能不全は、COVID-19 の危険因子である加齢の特徴の一つであり、ウイルス感染や慢性炎症に対する免疫学的反応の障害と関連している。我々は、ミトコンドリア機能障害によって引き起こされる慢性炎症が、COVID-19 患者の遷延症状に関与しているとの作業仮説の下、ヒポキサンチンとイノシンに着目したバイオマーカー開発にも着手している。

【結論】

藤田医科大学に入院した COVID-19 症例における虚血性ならびに出血性脳卒中の特徴を後方視的に示した。遷延症状の血液マーカー開発を開始した。

【参考文献】

Watanabe H, Bagarinao E, Maesawa S, Hara K, Kawabata K, Ogura A, Ohdake R, Shima S, Mizutani Y, Ueda A, Ito M, Katsuno M, Sobue G. Characteristics of Neural Network Changes in Normal Aging and Early Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2021 Nov 22;13:747359.

(分担課題名) COVID-19 既感染精神・神経疾患患者の死後脳収集

分担研究者

三村将 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室教授

協力研究者

金井弥栄 慶應義塾大学医学部病理学教室 教授
女屋光基 下総精神医療研究センター 院長
鈴木寿臣 下総精神医療研究センター 医長
菊地俊暁 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室講師
久保健一郎 東京慈恵会医科大学解剖学講座 教授
吉永怜史 東京慈恵会医科大学解剖学講座 助教
大角梓 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室研究員
南紀子 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室臨時職員
滝上紘之 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室助教

【緒言】

精神疾患の病態解明や根治的治療法の開発には、ヒト脳を用いた研究が重要である。脳を直接用いるためには、患者死後脳のリソース構築が必須となるが、精神疾患を対象としたブレインバンクの数は本邦では少ない。この背景には、複雑な歴史的経緯もあり、我が国の精神疾患患者が亡くなる際に、病理解剖に繋がるルートが乏しい現実がある。主として精神科病院において看取られる患者について、倫理的な問題に最大限配慮しつつ、国立精神神経医療研究センター(NCNP)などの解剖施設に搬送して病理解剖を行う枠組みを構築し、死後脳リソース構築を推進することを目的とする。さらに COVID-19 感染症対策において、精神科病院における感染が問題となっており、精神疾患患者における COVID-19 感染の解明のためにも死後脳リソース構築は重要である。

【方法】

「幅広い疾患の質の高い剖検脳リソースの構築を本邦で行う」ことを目的とした、NCNP ブレインバンク事業の一環として、慶應義塾大学医学部精神神経科学教室の関連精神科病院において亡くなる精神疾患患者からの検体収集を促進する活動を実施した。具体的には、東京都ならびに群馬県にある複数の精神科病院より、NCNP もしくは美原記念病院にご遺体を搬送するのに必要な連絡体制を確立し、当該精神科病院における自然死あるいは身体疾患による病死が見込まれる入院患者について、可能な場合は生前同意を取得し（同意能力に障害がある患者が少なくないため、生前同意を必須とはしていない）、かつご遺族から研究参加への承諾が得られた場合に、上記の連絡体制を用いて病理解剖及び検体収集を実施した（身寄りのない患者や自死患者については、上記の条件を満たせないため対象外とした）。

【結果】

令和3年度から、当教室の関連精神科病院より7例、NCNP への搬送並びに解剖が実施された。そのうち、3例が入院中に COVID-PCR 陽性が確認された例であった。

【考察】

精神科病院において看取られる精神疾患患者について、解剖施設に搬送し病理解剖を行なう枠組みを構築した。本分担課題において最も重要な点は、言うまでもなく倫理的な配慮に関するものである。患者本人による同意は本来、研究参加において極めて重要な位置を占める。しかし重症化／慢性化して退院困難となった精神疾患患者に生前同意を必須とすると、重症例（即ち、同意能力にも障害がある患者）の脳組織ほど収集できなくなり、その病態解明や根治的治療法の開発に支障をきたしかねないというジレンマがある。かつては精神科病院における病理解剖が現在よりも盛んに行われていた。その中において、誰の同意もないままに解剖が実施されてしまう事態の存在はどうやら例外的なものではなく、一部は国

際的な視座からの告発をも招くこととなった。このような経緯に鑑みると、倫理的側面に関するトラブルの発生が本研究全体を危地に陥れかねないことは論を俟たない。重症例の死後脳組織を収集可能になるようにしつつ、誰の同意もないまま剖検脳リソースへの組み入れがなされる事態を避けるため、ご遺族の同意を必須とした。裏を返せば、患者本人の同意があればご遺族の同意がない場合、あるいは身寄りがない場合は、組み入れは行われない。このことは、同意能力の不確かな患者本人から、不適切な形で同意取得がなされるリスクを回避するという点でも有用と考えられる。

このような倫理的配慮に基づき、3例のCOVID-19感染症に関わる精神疾患の剖検例が得られたことは非常に有意義なことと考える。

【結論】

患者死後脳リソースを収集するシステムの構築は重要であり、精神疾患患者からの死後脳収集を行うために、精神科病院において亡くなる患者を解剖施設に搬送して病理解剖を行う枠組みを構築する取り組みの現状と、COVID-19感染症に関わる剖検例に関して報告した。以上の活動は、精神疾患の根治的治療法開発、精神疾患におけるCOVID-19感染症治療の促進につながると期待される。

【参考文献】

- 八木剛平, 田辺英『日本精神病治療史』金原出版, P177-178, 2002
- 中谷陽二『危険な人間の系譜 選別と排除の思想』弘文堂, P199-231, 2020

3-8 NCNP Brain bank and promotion of pre-life registration system

Principal Investigator: Masaki Takao

Department of Clinical Laboratory

NCNP Brain Bank has contributed to development of medicine and neuroscience since 2008. Due to the increase of demanding human brain tissues for neuroscience research, the role of brain bank is important. We have a multi-disciplinary systems including doctors, researchers, engineers, coordinators, and secretaries to keep our brain bank. The following three subjects are considered to be important for our brain bank.

- Promotion of autopsy and registration of brain bank including pre-life consent
- International level for neuropathological diagnosis
- Continuing activities as a hub for the Japan Brain Bank Network's hospitals
- Rapid preparation of human nervous system samples and contribution to medical science

After the PI was replaced in 2020, the following purposes were started:

- 1) The prion pathology survey center
- 2) Collaborating departments, psychiatry, neurology, neurosurgery, neuroradiology, and pediatrics, in the NCNP and collaborating affiliated hospitals for autopsy. Constructing psychiatry brain bank, supported by Keio university psychiatric group and pediatric brain bank.
- 3) Super-centenarian research
- 4) Traumatic brain injury research
- 5) Training of junior doctors

- 6) International cooperation and internationalization of diagnostic guidelines
- 7) Supporting and providing brain tissues for basic researchers
- 8) Improvement in ethics
- 9) Postmortem brain image and pathology
- 10) Utilizing the preserved brain, postmortem brain
- 11) Long-COVID research

Number of brain bank registrations in 2021 was 31. The number of autopsy in the pre-registration case was 9 cases. The number of autopsy from psychiatric hospital was 12. As to the prion diseases, 5 cases in 2021. In addition, 3 cases were obtained and registered at Mihara Memorial Hospital brain bank supported by PI. Pre-registration for brain bank were 383 individuals from 2007. In 2021, 29 cases were registered and 2 cases were withdrawn. We provided web-based CPC 11 times in 2021. Epilepsy pathology CPC were also carried for 11 times. In collaboration with the Center for Supercentenarian Medical Research of Keio University, we have started a pathological anatomical collaboration system for people over 110 years old in 2020. National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) method for neuropathology was introduced to clarify the neuropathologic diagnosis. Cooperation with the Japan Brain bank network (JBBN) has been continued. We have expanded the affiliated facilities (over 10 hospitals) in order to increase the brain bank registered cases. In order to improve technical aspects of autopsy of junior doctors, we set the following goals for

them; dissecting brain, retina and spinal cord without any supports. One doctor received qualification of autopsy in 2021. As to the long-COVID research, we have started clinical, pathological, and molecular analyses. Besides the establishment of brain bank system, we have provided many samples to neuroscientist that published many papers using the human brain tissues. We must improve and develop our brain bank in terms of increasing variety of diseases such as prions, aging, pediatrics, psychiatric, and COVID-19 ones as well as to educate junior doctors to support the brain bank in future.