

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

佐久間寛之 国立病院機構さいがた医療センター

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

宮崎泰 国立病院機構さいがた医療センター

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、事務員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

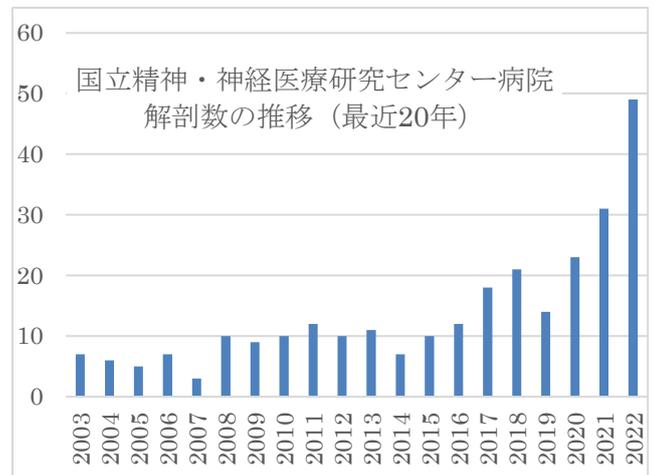
⑩保管方法の改革

⑪Long-COVID-に関する研究

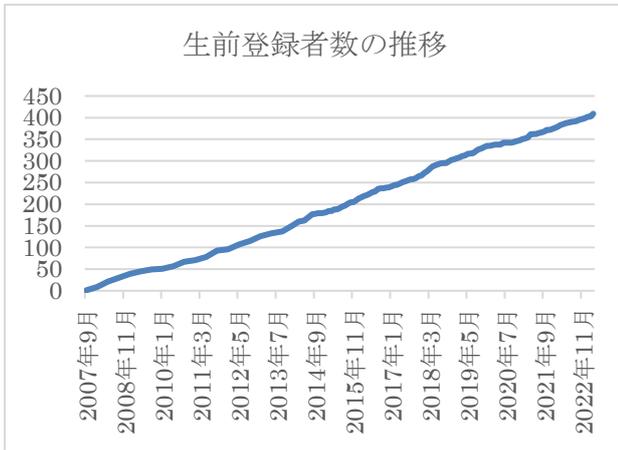
【研究成果】

(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4年度、病理解剖・バンク登録数は49例であった。昨年度は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年で最高数の解剖数31を行ったが、それをさらに大幅に上回る結果となった。生前登録例の解剖数は13例だった。現在までのバンク登録数:297例(=バンク同意の整備以降2008~2022:192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4年度の登録者数26、撤回数2例(2007年9月~2023年3月31日までの登録者数:生前登録409例。同期間の撤回者数17名;転帰を含め追跡困難例18名;病理解剖症例数55例、病理解剖未施行例数16例)。本年度26例の登録のうち、精神科疾患が4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14例で、本年度は5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(てんかん)1例、分担研究者の慶應義塾大学精神科の関連病院である駒木野病院から4例あった。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(国立刀根山医療センター、新潟大学、国立宇部医療センター)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(合計17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15件、NCNP内では5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年度以来、Web体制を整えて新たなCPC形式として継続している。

令和4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、地域との繋がりを目指した双方向の公開講座へ変更した。本年度も令和2年度から引き続き、完全動画としてyoutubeで公開を行った(下記にパンフレット)。



• 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。2022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13例の解剖を当院で行った。すべて院外からの搬送剖検であった。関東地方(東京・埼玉・神奈川)8例、他に大阪府3例、北海道1例、岡山県1例の搬送剖検を行った。連携している美原記念病院バンクで10例の解剖・登録があり、合計23例のプリオン病剖検が当方で施行されたことになる。プリオン病センターとしての役割を担っている。

さらに外部施設からのプリオン病のブレインカッティングの依頼が2例あり、当院で行った(横浜市立大学附属病院、甲府市立病院)。感染対策による解剖手技を共有し、解剖可能施設の確認と症例増加に繋がった。

• 関係施設の拡充

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を新たに得ることとなった。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、令和4年度に国立病院機構宇部医療センターで病理解剖を行った。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。

- ・ センター病院各科との共同運営（剖検に関して）
院内各科（精神科・小児科・脳神経内科・総合内科・脳神経外科・外科）の診療を経た例の剖検は20例あった。院内死亡例が14例、院外からの搬送剖検が6例であった。

- ・ 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。令和4年度は分担施設の関門医療センターにおいて110歳以上の女性病理解剖1件施行した。

- ・ 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。

令和4年度は、神経病理学会第1回認定医試験に当方から2名が挑み、2名とも合格し認定医となった。

- ・ 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年度から支援頂いていた医師かつ弁護士が令和3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ている。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、本年度から、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4年度に6例追加され、2023年4月現在、14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．後遺症外来を継続して，その成果を論文として公開し，後遺症外来における罹患後症状の特性を明らかにした．令和3年度に研究分担者として加わった，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からの研究成果も目覚ましい．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，今年度は41名であった．9例についてはブレインバンク医師（水谷）が実際に面接（電話含む）を行い，主治医の承諾を得た上で，2名がブレインバンク生前登録に至った．今年度の精神疾患を主とする解剖人数は，7名であった．7例の疾患内訳は，Alzheimer型認知症3例，てんかん2名，統合失調症1例，混合性認知症1名である．また，他院通院中の患者16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患者の剖検実施は7例であった．内訳は，大脳皮質基底核変性症2例，脊髄小脳変性症2例(SCA6, MJD/SCA3)，核内封入体病1例，筋萎縮性側索硬化症1例，白質脳症1例であった．大脳皮質基底核変性症の剖検例2例に関しては，(18)F-THK5351 PETと比較して画像病理連関を検討して論文発表した．脳神経内科の上級専門修練医1名が病理研究を継続し，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．さらに，MIBG心筋シンチグラムでH/M比の低下を認めた進行性核上性麻痺の詳細な病理学的検討を行い，心臓交感神経には病

理的に脱落を認めないことを明らかにした．現在論文執筆中である．

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し，ブレインバンク登録に向けた環境の整備を進めた．

2022年4月1日～2023年3月31日まで総手術件数は130件あり，高齢者の正常圧水頭症に対するシャント術が1件，不随意運動疾患に対するDBS植え込みが6件，同疾患の電池交換術が12件あった．65歳以上の患者は，全手術中30件（23.1%）であった．R4年度のブレインバンク生前登録患者はいなかった．

佐藤典子（国立精神・神経医療研究センター病院放射線科）：現在までに計14例（PD3例，CBD3例，以下各1例；LATE+PART, HDLS, SSPE, Pompe病, NIID, 白質脳症，痙攣後脳症，ALS）の剖検脳MRI撮像を行った．撮像シークエンスについて検討した結果，T1強調画像では基底核や視床は生前とは異なり高信号を呈し，死後変化が示唆された．プロトン密度強調画像では生前のプロトン密度強調画像と類似した画像が得られ，皮髄境界や基底核の評価に適すると考えられた．FLAIR画像では白質の信号は低下し，白質の異常信号の評価に適すると考えられた．位相差画像は生前と同様に鉄沈着は低信号を呈し，また，病理標本のKB染色と類似した画像が得られU-fiberの描出にも優れていた．生前脳と剖検脳のMRIを比較したところ，以下の結果が得られた．①生前脳でみられた脳室周囲の高信号域は剖検脳では縮小し，虚血や梗塞ではなく非特異的な高信号が示唆された．一方で陳旧性小梗塞のサイズは生前脳と剖検脳で著変なく，剖検脳では生前脳より明瞭にみられた．②生前脳と剖検脳で脳梁の萎縮の程度に乖離がみられる症例とみられない症例を認めた．

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）：当センター脳神経小児科では，この1年間で4例の病理解剖を実施することができた．ま

たこれ以外に当科と当院脳神経外科に通院中だった患者が他院で死亡した際に、担当病院より当院へ解剖依頼があり実施してもらうことができた。当科の関連した病理解剖はこの2年間で合計7例となった。女屋光基（下総精神医療センター）：

本年度は、4件を解剖することができた。その症例は、①68歳の妄想性障害の女性、②75歳の脳血管性認知症の女性、③69歳の前頭側頭型認知症に筋萎縮性側索硬化症を合併した症例、④70歳の右脳出血後の脳血管性認知症の症例である。昨年はアルツハイマー型認知症の症例1例のみであり、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3症例を解剖した。

尾方克久（東埼玉病院）：2022年度に当院では神経筋疾患患者の剖検が2件行われ、いずれも遺族の同意に基づき脳等の一部を超低温槽に凍結保存した。プリオン病患者の剖検はなかった。筋生検は3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樞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た。

二村直伸（兵庫中央病院）：1）剖検；本年度は残念ながら該当症例がなかった。クロイツフェルト・ヤコブ病の剖検依頼が数例あったが受け入れできなかった。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。

村田健一郎（関門医療センター）：令和4年度は病理解剖1件施行した。当時世界最高齢の119歳の女性であった。既往に膵癌・大腸癌が指摘されていたが、再発所見はなかった。腫瘍性疾患として、肺癌・肺原発の低悪性度B細胞性リンパ腫・胃のGISTを認め

た。大血管の動脈硬化は軽度で、脳血管も同様であった。心室心筋層に、軽度であるが、トランスサイレチン由来のアミロイド沈着を認めた。以前、剖検した5症例について、心臓にDFS染色を追加して、内4症例にアミロイド沈着を認めた。

美原盤（美原記念病院）：2022年度は12症例の解剖を行い9症例は依頼解剖であった。プリオン病の解剖は10件、慶應義塾大学の百寿総合研究センターと協力し超百寿者の解剖を1件、脳出血後後遺症を1件行った。解剖は行ったが家族の希望によりブレインバンクへの登録ができなかった症例が1件あった。解剖事前同意に関して、当院の活動が評価され紹介の形で県外からの希望者本人より問い合わせをいただいた。

佐久間寛之（さいがた医療センター）：新規の生前同意登録は該当者なしであり、実施されなかった。また死後脳提供についても同様であり、実績は得られなかった。当分担研究班では全体449例、凍結283例という多大な保有症例を有しており、当面はこれらの補完、整備を行っている。

尾崎紀夫（名古屋大学）：研究分担者の研究室では、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来治療、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てきた。今年度は、COVID-19感染後に摂食障害症状を呈した小児例、を経験した。昨年度までに経験したCOVID-19患者（参考文献1）を含めてCOVID-19後遺症患者を4例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のリスクバリエーション同定の試みを継続している。病態解明研究としては、COVID-19後遺症に関与しうる炎症性サイトカインの存在下で、健常者iPS細胞由来神経細胞の突起伸長の低下を認めた。また健常者及び22q.11.2欠失患者由来リンパ芽球様細胞株に対するリポポリサッカライド刺激後の炎症性サイトカインmRNA発現量変化を確認した。

渡辺宏久 (藤田医科大学医学部脳神経内科学): 2022年度は、オミクロン株による Long COVID もしくはワクチン接種後に新たに出現した神経系に関連した症状への対応が主体となった。ワクチン接種後に一部の症例で急性散在性脳脊髄炎をはじめとする免疫療法を必要とする症例が存在した。Long COVID を疑う症例で免疫療法を行った症例は無かった。一方、複数の危険因子を有する脳梗塞後遺症や進行期パーキンソン病症例で、COVID-19に伴う感染は改善したにもかかわらず、自己免疫性脳炎の合併や、全身状態の悪化で死亡した2例を経験した。1例は剖検を取得した。さらに、functional neurological disorder (FND) と診断した症例も複数認めた。明らかにFNDのみの症例から、来院時に立ちくらみ、眩暈感、羞明を含めた複数の身体症状を訴え、臨床的に postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) を満たし、補液と水分摂取で起立時の頻脈症状が改善後、他の症状はPOTSを契機に、過剰なネット情報の収集や、周囲からの助言が重なった結果生じたFNDとし、認知行動療法的なアプローチを行うことで復職や復学に至った症例も存在した。また、集中治療室における身体抑制とその後の複数の対症療法による副作用と考えられる症状を Long COVID と考えて来院した症例もあり、適切な神経学的評価に基づいた病状説明により改善した症例も認めた。データベースに関しては、COVID-19に非感染の健常者ならびに、オミクロン株による Long COVID もしくはワクチン接種後症例の血清ならびに血漿を高品質に保管するとともに、疾患関連血液マーカーの開発を推進した。

三村将 (慶應義塾大学医学部精神神経科学教室)
当教室の関連精神科病院より4例、NCNPへの搬送並びに解剖が実施された。また下総精神医療センターにおいて4例(前頭側頭型認知症1例、前頭側頭型認知症+筋萎縮性側索硬化症1例、意味性認知症1例、血管性認知症1例)が、病理解剖の上ブレインバンクに組み入れられた。

【研究成果刊行一覧】

(主任研究者) 高尾昌樹

1. Zhou Y, Tada M, Cai Z, Andhey PS, Swain A, Miller KR, Gilfillan S, Artyomov MN, Takao M, Kakita A, Colonna M. Human early-onset dementia caused by DAP12 deficiency reveals a unique signature of dysregulated microglia. *Nat Immunol.* 2023 Mar;24(3):545-557. doi: 10.1038/s41590-022-01403-y.
2. Inoue M, Noguchi S, Inoue YU, Iida A, Ogawa M, Bengoechea R, Pittman SK, Hayashi S, Watanabe K, Hosoi Y, Sano T, Takao M, Oya Y, Takahashi Y, Miyajima H, Wehl CC, Inoue T, Nishino I. Distinctive chaperonopathy in skeletal muscle associated with the dominant variant in DNAJB4. *Acta Neuropathol.* 2023 Feb;145(2):235-255. doi: 10.1007/s00401-022-02530-4.
3. Mizutani M, Sano T, Ohira M, Takao M. Neuropathological studies of serotonergic and noradrenergic systems in Lewy body disease patients with delusion or depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Sep;76(9):459-467. doi: 10.1111/pcn.13436.
4. Handa T, Sasaki H, Takao M, Tano M, Uchida Y. Proteomics-based investigation of cerebrovascular molecular mechanisms in cerebral amyloid angiopathy by the FFPE-LMD-PCT-SWATH method. *Fluids Barriers CNS.* 2022 Jul 1;19(1):56. doi: 10.1186/s12987-022-00351-x.
5. 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.

6. Shimohama S, Iizuka T, Takizawa T, Watanabe N, Tezuka T, Matsuda K, Yamanoi K, Kanazawa N, Kawamura Y, Yoshikawa T, Suzuki T, Takao M, Nakahara J, Izawa Y. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with concurrent human herpes virus-6A deoxyribonucleic acid detection: An autopsy case. *Neuropathology*. 2022 Nov 8. doi: 10.1111/neup.12881.
7. 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 May;605(7909):310-314. doi: 10.1038/s41586-022-04650-z.
8. 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, Kumutpongnanich T, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Takao M, Nishino I. Intranuclear inclusions in skin biopsies are not limited to neuronal intranuclear inclusion disease but can also be seen in oculopharyngodistal myopathy *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2022 Apr;48(3):e12787. doi: 10.1111/nan.12787. Sano T, Ohira M, Sato W, Takao M. Longitudinally Extensive Spinal Lesion of Subacute Combined Degeneration. *Intern Med*. 2022 Jun 7. doi: 10.2169/internalmedicine.9497-22.
9. Takao M, Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Feb;77(2):72-83. doi: 10.1111/pcn.13481. Epub 2022 Oct 17.
10. Sano T, Ohira M, Mizutani M, Segawa K, Takao M. Brainstem Infarction Presenting with Trigeminal Neuralgia and Bell's Palsy. *Am J Med*. 2023 Jan;136(1):e9. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.08.036. Epub 2022 Sep 23.
11. Ohira M, Sano T, Takao M. Clinical features of patients who visited the outpatient clinic for long COVID in Japan. *eNeurologicalSci*. 2022 Sep;28:100418. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100418. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35919910
12. Saitoh Y, Iwasaki M, Mizutani M, Kimura Y, Hasegawa M, Sato N, Takao M, Takahashi Y. Pathologically Verified Corticobasal Degeneration Mimicking Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(4):508-15.
(分担研究者) 高橋祐二
1. Saitoh Y, Imabayashi E, Mizutani M, Tsukamoto T, Hasegawa M, Saito Y, Matsuda H, Takahashi Y. (18)F-THK5351 PET for visualizing predominant lesions of pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with frontal behavioral-spatial syndrome. *J Neurol*. 2022;269(9):5157-61.
2. Nishikawa N, Murata M, Hatano T, Mukai Y, Saitoh Y, Sakamoto T, Hanakawa T, Kamei Y, Tachimori H, Hatano K, Matsuda H, Taruno Y, Sawamoto N, Kajiyama Y, Ikenaka K, Kawabata K, Nakamura T, Iwaki H, Kadotani H, Sumi Y, Inoue Y, Hayashi T, Ikeuchi T, Shimo Y, Mochizuki H, Watanabe H, Hattori N, Takahashi Y, Takahashi R, Japan Parkinson's Progression Markers Initiative study g. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder in Japan: An observational study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;103:129-35.
3. Saitoh Y, Iwasaki M, Mizutani M, Kimura Y,

- Hasegawa M, Sato N, Takao M, Takahashi Y. Pathologically Verified Corticobasal Degeneration Mimicking Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(4):508-15.
- Hama Y, Date H, Fujimoto A, Matsui A, Ishiura H, Mitsui J, Yamamoto T, Tsuji S, Mizusawa H, Takahashi Y. A Novel de novo KIF1A Mutation in a Patient with Ataxia, Intellectual Disability and Mild Foot Deformity. *Cerebellum*. Online ahead of print.
 - Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, Morimoto Y, Tsukamoto T, Sato K, Kitamoto T, Mizusawa H, Matsuda H, Takahashi Y. (18)F-THK5351 positron emission tomography imaging for Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Journal of the neurological sciences*. 2022;441:120379
 - 高橋 祐二. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 脊髄小脳変性症, 多系統萎縮症. *日本医事新報*, no. 5145 (2022.12 2022): 42.
 - 高橋 祐二. 脊髄小脳変性症研究の進歩. *MDSJ Letters* 15, no. 1 (2022.06 2022): 1-3.
 - 高橋 祐二,水澤 英洋.精神・神経トピックス(10-6)運動失調症の全貌解明をめざす患者登録研究 J-CAT. *医療の広場* 62, no. 2 (2022.02 2022): 4-9.
 - 高橋 祐二. (Iii 章)運動系の障害 脊髄小脳変性症. *脳神経内科学レビュー 2022-'23* (2022.03 2022): p. 140-47.
 - 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)*
 - 高橋 祐二. Prodromal LBD J-PPMI から見えてくるもの.第 16 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (2022.07): 72.
- (分担研究者) 岩崎真樹
- Saitoh Y, Iwasaki M, Mizutani M, Kimura Y, Hasegawa M, Sato N, Takao M, Takahashi Y. Pathologically Verified Corticobasal Degeneration Mimicking Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2022;9(4):508-15. doi: <https://doi.org/10.1002/mdc3.13442>.
 - 木村唯子、大森まゆ、岡田俊、金生由紀子、開道貴信、梶田泰一、上村鋼平、岩崎真樹. 重度かつ難治のトゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の効果に關与する因子. *機能的脳神経外科* 61: 97-102, 2022
 - Kosugi K, Yoshitomi M, Takayama Y, Iijima K, Kimura Y, Kaneko Y, Toda M, Iwasaki M. Safety, Feasibility, and Efficacy of Additional Extraventricular Anterior Commissurotomy With Corpus Callosotomy. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2023 Feb 1;24(2):e68-e74. doi: 10.1227/ons.0000000000000478. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36637309.
 - Takayama Y, Ikegaya N, Iijima K, Kimura Y, Kosugi K, Yokosako S, Kaneko Y, Yamamoto T, Iwasaki M. Is Hippocampal Resection Necessary for Low-Grade Epilepsy-Associated Tumors in the Temporal Lobe? *Brain Sci*. 2022 Oct 12;12(10):1381. doi: 10.3390/brainsci12101381. PMID: 36291315; PMCID: PMC9599302.
 - Takayama Y, Kimura Y, Iijima K, Yokosako S, Kosugi K, Yamamoto K, Shimizu-Motohashi Y, Kaneko Y, Yamamoto T, Iwasaki M. Volume-Based Radiofrequency Thermocoagulation for Pediatric Insulo-Opercular Epilepsy: A Feasibility Study. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2022 Sep 1;23(3):241-249. doi: 10.1227/ons.0000000000000294. Epub 2022 Jun

14. PMID: 35972088.
6. Ikegaya N, Iwasaki M. Vascularization of the Insula: Key points for Safe Epilepsy Surgery. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P (eds.), *Insular Epilepsies*. Cambridge University Press, pp. 26-30, 2022.
 7. 岩崎真樹. 大脳半球切除術と大脳半球離断術. *脳神経外科* 51(1): 126-132, 2023
 8. 岩崎真樹. てんかんの外科治療. 福井次矢、高木誠、小室一成編: 今日の治療指針 2023 年版 医学書院 2023, pp. 973
 9. 池谷直樹、岩崎真樹. *Insula* の構造と機能. *Epilepsy* 16(2): 82-84, 2022
 10. 岩崎真樹. てんかんに対する定位的外科. 鈴木則宏、荒木信夫ら編: *Annual Review 神経* 2022 中外医学社 2022, pp. 319-325
 11. Iwasaki M, Takayama Y, Iijima K, Kimura Y. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for insulo-opercular focal cortical dysplasia. *International Society on Minimally Invasive Neurosurgery (ISMINS) Congress 2022*. Oct 28, 2022 (New Delhi)
 12. 木村唯子、飯島圭哉、吉富宗健、浮城一司、金子裕、向井洋平、岩崎真樹. 多様化するパーキンソン病治療をどのように選択するか. 日本脳神経外科学会第 81 回学術総会 (横浜) (一般口演) 2022 年 9 月 28 日
 13. 木村唯子、飯島圭哉、吉富宗健、浮城一司、金子裕、弓削田晃弘、岩崎真樹. 脳炎後 L-ドパ反応性不随意運動に対し淡蒼球 DBS を行った一例. 第 54 回関東機能的脳神経外科カンファレンス (飯田橋・web) (一般口演) 2022 年 9 月 10 日
 14. 木村唯子、飯島圭哉、吉富宗健、金子裕、向井洋平、岩崎真樹. Device aided therapy をどのようにに取捨選択をするか. 第 62 回日本定位・機能神経外科学会 (山口) 2023 年 1 月 27 日 (分担研究者) 佐藤典子
 1. Ota M, Sato N, Takahashi Y, Shigemoto Y, Kimura Y, Nakaya M, Chiba E, Matsuda H. Correlation between the regional brain volume and glymphatic system activity in progressive supranuclear palsy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2023 (in press) (分担研究者) 佐々木征行
 1. Sunaga Y, Takayama Y, Yokosako S, Mizuno T, Kouno M, Tashiro M, Iwasaki M, Sasaki M. Drug-resistant temporal lobe epilepsy due to middle fossa meningoencephalocele in a child: A surgical case report. *Brain Dev*. 2023 Jan;45(1):82-86. doi: 10.1016/j.braindev.2022.08.008. Epub 2022 Sep 14.
 2. 佐々木征行. てんかん. *神経疾患とゲノム医療*. *CLINICAL NEUROSCIENCE*. 2022;40:1109-1113.
 3. 佐々木征行. 運動異常症を主体とした神経難病. *脳神経内科医に求められる移行医療*. *Brain Nerve*. 2022;74:789-793.
 4. 佐々木征行. 脊髄小脳変性症、脊髄小脳失調症. *小児疾患診療のための病態生理 3*. 第 6 版 (小児内科増刊). 東京医学社. 東京. 2022.12 月 23 日. P370-4 (分担研究者) 女屋光基
 1. High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies : Kenji Tagai 1, Maiko Ono 2, Manabu Kubota 3, Soichiro Kitamura 4, Keisuke Takahata 5, Chie Seki 2, Yuhei Takado 6, Hitoshi Shinotoh 7, Yasunori Sano 5, Yasuharu Yamamoto 5, Kiwamu Matsuoka 4, Hiroyuki Takuwa 2, Masafumi Shimojo 2, Manami Takahashi 2, Kazunori Kawamura 2, Tatsuya Kikuchi 2, Maki Okada 2, Haruhiko Akiyama 8, Hisaomi Suzuki 9, Mitsumoto Onaya 10, et al: DOI: 10.1016/j.neuron.2020.09.042
 2. An autopsied FTDP-17 case with MAPT IVS 10 + 14C > T mutation presenting with frontotemporal dementia ; Ryohei Watanabe 1 2, Ito Kawakami 1, Takeshi Ikeuchi 3, Shigeo Murayama 4, Tetsuaki Arai

2, Haruhiko Akiyama 1 5, Mitsumoto Onaya 6, et al:
DOI: 10.1016/j.ensci.2021.100363

3. Comparison of Common and Disease-Specific Post-translational Modifications of Pathological Tau Associated With a Wide Range of Tauopathies : Fuyuki Kametani 1, Mari Yoshida 2, Tomoyasu Matsubara 3, Shigeo Murayama 2, Yuko Saito 4, Ito Kawakami 1, Mitsumoto Onaya 5, et al : *Front Neurosci.* 2020 Nov ;14:581936. DOI: 10.3389/fnins.2020.581936
4. Suicide and Microglia: Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies: Hisaomi Suzuki 1, Masahiro Ohgidani 2, Nobuki Kuwano 2, Fabrice Chrétien 3 4, Geoffroy Lorin de la Grandmaison 5, Mitsumoto Onaya 1, et al: *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. Okubo M, Noguchi S, Awaya T, Hosokawa M, Tsukui N, Ogawa M, Hayashi S, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Fukuyama T, Funato M, Hosokawa Y, Kinoshita S, Matsumura T, Nakamura S, Oshiro A, Terashima H, Nagasawa T, Sato T, Shimada Y, Tokita Y, Hagiwara M, Ogata K, Nishino I. RNA-seq analysis, targeted long-read sequencing and in silico prediction to unravel pathogenic intronic events and complicated splicing abnormalities in dystrophinopathy. *Hum Genet* 2023;142(1):59-71.
2. Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Doi H, Okubo M, Wada T, Hamanaka K, Ueda N, Kishida H, Minase G, Matsuno A, Kodaira M, Ogata K, Kato R, Sugiyama A, Sasaki A, Miyama T, Satoh M, Uchiyama Y, Tsuchida N, Hamanoue H, Misawa K, Hayasaka K, Sekijima Y, Adachi H, Yoshida K, Tanaka F, Mizuguchi T, Matsumoto N. Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat

expansion diseases using nanopore sequencing. *NPJ Genom Med* 2022;7(1):62.

3. 尾方克久, 筋ジストロフィー: その多様性と診断アルゴリズム. *医学と薬学* 2022;79(9):1149-1158.
4. 尾方克久. 神経系疾患における小児-成人移行医療の展望. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 2022年5月
5. 松岡彩之, 高橋由布子, 生田目禎子, 鈴木幹也, 尾方克久, 橋口昭大, 高嶋博. 末梢神経障害が前景に立った成人型 Krabbe 病の1例, 第677回日本内科学会関東地方会, 東京, 2022年5月
6. 高橋由布子, 穂積正迪, 生田目禎子, 村上てるみ, 谷田部可奈, 鈴木幹也, 後藤雄一, 西野一三, 尾方克久. 労作後の筋痛を主症状とし, CK 高値および脳萎縮を呈しミトコンドリア DNA に1塩基置換が同定された42歳女性例. 第244回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2023年3月.

(分担研究者) 二村尚伸

1. Sekiya H, Tsuji A, Hashimoto Y, Takata M, Koga S, Nishida K, Futamura N, Kawamoto M, Kohara N, Dickson DW, Kowa H, Toda T. Discrepancy between distribution of alpha-synuclein oligomers and Lewy-related pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2022 Sep 6;10(1):133.
2. Nishida K, Sakashita K, Yamasaki H, Futamura N. Impact of tracheostomy invasive ventilation on survival in Japanese patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Apr;97:107-111.

(分担研究者) 美原盤

1. 田野光敏、美原記念病院ブレインバンクからの年次報告(2021年度)、日本神経病理学会総会学術研究会、2022年6月25日
(分担研究者) 渡辺宏久
1. 渡辺宏久, 島さゆり, 水谷泰彰, 植田晃広, 伊藤瑞規. Long COVID ①- 病態と対策. *Brain Nerve.*

2022 Jul;74(7):879-884.

2. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 罹患後症状のマネジメント 第 2.0 版 2022/10/14
3. 渡辺宏久, 島さゆり, 植田晃広. Long COVID に対する脳神経内科的アプローチと課題. COVID-19 神経ハンドブック. 2022 年 5 月、中外医学社 (分担研究者) 三村將

1. 滝上紘之、菊地俊暁、三村將、ブレインバンクを通じた精神医学研究を推進するにあたって必要となる背景知識：倫理的側面を中心に、老年精神医学雑誌、2022 年 11 月 20 日、1190-1193、査読無

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・部長

協力研究者

水谷貴志 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場合が多い。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。2022年度の活動を報告する。

【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、今年度は41名であった。9例についてはブレインバンク医師（水谷）が実際に面接（電話含む）を行い、主治医の承諾を得た上で、2名がブレ

インバンク生前登録に至った。今年度の精神疾患を主とする解剖人数は、7名であった。7例の疾患内訳は、Alzheimer型認知症3例、てんかん2名、統合失調症1例、混合性認知症1名である。また、他院通院中の患者16名に対し、福島県立医大のブレインバンクを案内した。

【考察】

今年度も精神科医（水谷）が面接を行い、精神症状を評価したうえで生前同意を得た。また、福島県立医大のブレインバンクへの案内についても、混乱はなくスムーズに対応できた。

【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, Thompson PA, Meltzer HY. Dopamine D4 receptors and effects of guanine nucleotides on [3H]raclopride binding in postmortem caudate nucleus of subjects with schizophrenia or major depression. *Brain Res* 1995, 681: 109-116

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.: Specificity and continuity of schizophrenia and bipolar disorder: Relation to biomarkers. *Curr Pharm Des* 2020, 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患者の剖検実施は7例であった。
内訳は、大脳皮質基底核変性症2例、脊髄小脳変性
症2例(SCA6, MJD/SCA3)、核内封入体病1例、筋
萎縮性側索硬化症1例、白質脳症1例であった。

大脳皮質基底核変性症の剖検例2例に関しては、
(18)F-THK5351 PET と比較して画像病理連関を検討
して論文発表した(参考文献1, 2)

脳神経内科の上級専門修練医1名が病理研究を継続
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。

さらに、MIBG心筋シンチグラムでH/M比の低下を

認めた進行性核上性麻痺の詳細な病理学的検討を行
い、心臓交感神経には病理学的に脱落を認めないこ
とを明らかにした。現在論文執筆中である。

【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。本年度は
神経変性疾患・遺伝性疾患等、神経難病が主体であ
る一方で、核内封入体病や白質脳症など病態未解明・
病院未同定の疾患も含まれ、多様な疾患の剖検を取
得した。

人材育成に関しては、上級修練専門医が自発的に
病理研究を継続し、タウオパチーに関する臨床病理
学的な研究に発展し論文執筆にまで進捗した。以上、
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・剖検脳を活用した臨床研究、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】

1. Saitoh Y, Iwasaki M, Mizutani M, Kimura Y, Hasegawa M, Sato N, Takao M, Takahashi Y. Pathologically Verified Corticobasal Degeneration Mimicking Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(4):508-15.
2. Saitoh Y, Imabayashi E, Mizutani M, Tsukamoto T, Hasegawa M, Saito Y, Matsuda H, Takahashi Y. (18)F-THK5351 PET for visualizing predominant lesions of pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with frontal behavioral-spatial syndrome. *J Neurol.* 2022;269(9):5157-61.

(分担課題名) 脳神経外科疾患のブレインバンクの推進

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・生化学的変化を探索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。2022年4月1日～2023年3月31日まで総手術件数は130件あり、高齢者の正常圧水頭症に対するシャント術が1件、不随意運動疾患に対するDBS植え込みが6件、同疾患の電池交換術が12件あった。65歳以上の患

者は、全手術中30件(23.1%)であった。R4年度のブレインバンク生前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65件、その他の不随意運動症が5件、トゥレット症候群が20件、正常圧水頭症が27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(Saitoh et al, 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】

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, Kimura Y, Hasegawa M, et al: Pathologically Verified Corticobasal Degeneration Mimicking Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus. *Movement Disorders Clinical Practice* 9: 508-515, 2022

Kobayashi E, Kanno S, Kawakami N, Narita W, Saito M,

et al: Risk factors for unfavourable outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Sci Rep 12: 13921, 2022

(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・医師

【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、生前に CT または MRI が撮像され、かつ当院で剖検が行われたタウオパチーなどの神経変性疾患を対象とし、コントロールとして他疾患で剖検となった症例も含める。

本研究では、生前に取得した MRI 画像と剖検直後に取得した MRI 画像所見の比較および病理学的所見との関連を検討することを目的とする。

【方法】

剖検直後の検体をホルマリン液に浸した状態で容器に入れ air 抜きを行い、3T MRI (Philips) 機器で全脳の MRI を撮影する。

撮像シーケンスは、T1 強調画像、プロトン密度強調画像、FLAIR 画像、位相差画像 (いずれも 3D) が評価に適していると考えられ、今後の撮像プロトコールとした。

【結果】

現在までに計 14 例 (PD 3 例, CBD 3 例, 以下各 1 例; LATE+PART, HDLS, SSPE, Pompe 病, NIID, 白質脳症, 痙攣後脳症, ALS) の剖検脳 MRI 撮像を行った。

撮像シーケンスについて検討した結果、T1 強調画像では基底核や視床は生前とは異なり高信号を呈し、死後変化が示唆された。プロトン密度強調画像では生前のプロトン密度強調画像と類似した画像が得られ、皮髄境界や基底核の評価に適すると考えられた。FLAIR 画像では白質の信号は低下し、白質の異常信号の評価に適すると考えられた。位相差画像は生前と同様に鉄沈着は低信号を呈し、また、病理標本の KB 染色と類似した画像が得られ U-fiber の描出にも優れていた。

生前脳と剖検脳の MRI を比較したところ、以下の結果が得られた。①生前脳でみられた脳室周囲の高信号域は剖検脳では縮小し、虚血や梗塞ではなく非特異的な高信号が示唆された。一方で陳旧性小梗塞のサイズは生前脳と剖検脳で著変なく、剖検脳では生前脳より明瞭にみられた。②生前脳と剖検脳で脳梁の萎縮の程度に乖離がみられる症例とみられない症例を認めた。

【考察】

生前脳と剖検脳の MRI の比較から、

①剖検脳 MRI では、生前脳では時に鑑別が難しい非特異的な高信号域と陳旧性小梗塞の鑑別が可能となる。

②アミロイドやタウ蛋白などの異常蛋白蓄積によって脳脊髄液の流れが悪くなり、脳室拡大を認めることがある。しかし、剖検脳 MRI では脳脊髄液の流れの影響を考慮する必要がなくなるため、脳梁の萎縮と脳室拡大圧排による見かけ上の脳梁萎縮を鑑別できる可能性がある。

【結論】

生前 MRI と剖検後 MRI の対比は、神経変性疾患の病態解明に重要な情報を与えると考えられ、さらなる症例の蓄積および病理学所見との検討が望まれる。

(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
脳神経小児科診療部長

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
脳神経小児科診療部医長

本橋裕子 国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経小児科診療部医長

竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経小児科診療部医長

馬場信平 国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経小児科診療部医師

住友典子 国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経小児科診療部医師

【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】

2年度の研究成果は以下の通りであった。

当センター脳神経小児科では、この1年間で4例の病理解剖を実施することができた。またこれ以外に当科と当院脳神経外科に通院中だった患者が他院で死亡した際に、担当病院より当院へ解剖依頼があり実施してもらうことができた。当科の関連した病理解剖はこの2年間で合計7例となった。

【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。当院以外からも病理解剖を積極的に受け入れる体制ができていないことは非常にありがたいことであった。

近年は画像診断や遺伝子解析の技術が進み、生前に確定診断がなされる機会が増加している。また少子化の影響もあり、小児期での死亡例の減少も続いている。しかし診断確定のためだけでなく、病態研究や正確な病状評価を行う上で病理解剖の重要性は変わらない。今後も引き続き、小児期発症の小児神経疾患の病理解剖を実施できるよう、日ごろからの真摯な医療の実践と情報発信を継続する必要があると考える。

【結論】

今後も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継続的に必要である。

(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して、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考えている。

【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、4件を解剖することができた。その症例は、①68歳の妄想性障害の女性、②75歳の脳血管性認知症の女性、③69歳の前頭側頭型認知症に筋萎縮性側

索硬化症を合併した症例、④70歳の右脳出血後の脳血管性認知症の症例である。

昨年はアルツハイマー型認知症の症例1例のみであり、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3症例を解剖した。

【考察】

昨年は、解剖が1例しかなかったが、本年は4例の症例を解剖することができた。解剖した症例は、すべて左半球をホルマリン固定し、右半球を約1cmの厚さでスライスし氷点下80度に設定した deep freezer で保管している。

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の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。また、精神疾患の患者様の重篤な身体合併症の治療について、最近是一般病院への転院を家族が希望することも多く、当院での死亡数の減少も少なからず影響している。精神疾患の脳の蓄積を今まで以上に進めるためには、一般病院との連携がこの先重要になってくるものと考えている。

【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、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】

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

Ryohei Watanabe , Ito Kawakami, Takeshi Ikeuchi , Shigeo Murayama, Tetsuaki Arai , Haruhiko Akiyama , Mitsumoto Onaya.et al, An autopsied FTDP-17 case with MAPT IVS 10 + 14C > T mutation presenting with frontotemporal dementia. *eNeurologicalSci*. 2021 Jul 28;24:100363. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100363. eCollection 2021 Sep.

(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】

2022 年度に当院では神経筋疾患患者の剖検が 2 件行われ、いずれも遺族の同意に基づき脳等の一部を超低温槽に凍結保存した。プリオン病患者の剖検はなかった。

筋生検は 3 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た。

剖検生前登録は、体制がまだ整っていない。

【考察】

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。

研究目的で保存組織を提供する際は、2022年以降の改正個人情報保護法施行への対応を要する。

【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も実施している。そのため、プリオン病や運動失調症などの神経変性疾患患者が多数入院している。これら神経変性疾患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る。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昨年度整えた。

【方法】

COVID-19 流行下での病理解剖体制を整備したので、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した。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。院内症例・院外症例の病理解剖依頼を待っている

【結果】

1) 剖検

本年度は残念ながら該当症例がなかった。クロイツフェルト・ヤコブ病の剖検依頼が数例あったが受け入れできなかった。

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

【考察】

COVID-19 流行により COVID-19 患者対応が多忙で病理解剖が困難となった。COVID-19 に対する PCR 試薬は供給が不安定であったため不足しているときは他施設症例においては困難であった。現在は流行が収まりつつあり、試薬が確保されており病理解剖は可能である。

【結論】

COVID-19 流行下での当院の病理解剖体制を整備し、病理解剖できるようになった。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】

Sekiya H, Tsuji A, Hashimoto Y, Takata M, Koga S, Nishida K, Futamura N, Kawamoto M, Kohara N, Dickson DW, Kowa H, Toda T. Discrepancy between distribution of alpha-synuclein oligomers and Lewy-related pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2022 Sep 6;10(1):133.

Nishida K, Sakashita K, Yamasaki H, Futamura N. Impact of tracheostomy invasive ventilation on survival in Japanese patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Apr;97:107-111.

(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

平野 真未 国立病院機構関門医療センター・検査科・技師

石井 美佳 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4年度は病理解剖1件施行した。当時世界最高齢の119歳の女性であった。既往に膵癌・大腸癌が指摘されていたが、再発所見はなかった。腫瘍性疾患として、肺癌・肺原発の低悪性度B細胞性リンパ腫・胃のGISTを認めた。大血管の動脈硬化は軽度で、脳血管も同様であった。

心室心筋層に、軽度であるが、トランスサイレチン由来のアミロイド沈着を認めた。

以前、剖検した5症例について、心臓にDFS染色を追加して、内4症例にアミロイド沈着を認めた。

【結論】

スーパーセンテナリアンの脳の萎縮が軽度であったとしても、6症例の内5症例で、アミロイド沈着を認めたことは、身体の老化は年齢相応に進んでいたことを示唆すると思われる。

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
老人性アミロイドーシス 武井洋一 アミロイドーシスの基礎と臨床 (金原出版) : 186-191, 2005

(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「解剖意思表示書」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】

2022 年度は 12 症例の解剖を行い 9 症例は依頼解剖であった. プリオン病の解剖は 10 件、慶應義塾大学の百寿総合研究センターと協力し超百寿者の解剖を 1 件、脳出血後後遺症を 1 件行った。

解剖は行ったが家族の希望によりブレインバンクへの登録ができなかった症例が 1 件あった。

解剖事前同意に関して、当院の活動が評価され紹介の形で県外からの希望者本人より問い合わせをいただいた。

【考察】

昨年解剖数減少の原因となった COVID-19 の研究が進み、感染経路の究明や検査体制の確立、解剖に関するガイドライン等が知見として得られるようになり当院への解剖相談が増え依頼解剖数を増やすことができた。

【結論】

本開発費により、プリオン病など解剖が難しい症例や遠方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) 精神疾患ブレインバンクの推進

分担研究者

佐久間寛之 国立病院機構さいがた医療センター院長

協力研究者

宮崎泰 国立病院機構さいがた医療センター医長

【研究の概要】

当分担研究班は日本ブレインバンクネットワーク

(JBBN)に参加し、連携施設としてヒト死後脳神経系試料収集を実施し、研究者に遅滞なく提供することで、神経科学研究に貢献する。

また生前同意および生前登録を進め、日本ブレインバンクネットワークの連携施設として事業推進のための役割を担う。

加えて、現在保管している凍結試料を持続可能、利用可能な形で永続的な保管をするための体制整備、機器整備を行う。

【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、2023年3月末時点までの活動を報告する。

【結果】

新規の生前同意登録は該当者なしであり、実施されなかった。また死後脳提供についても同様であり、実績は得られなかった。

一方で別表1に示すとおり、当分担研究班では全体449例、凍結283例という多大な保有症例を有しており、当面はこれらの補完、整備に全力を挙げる予定である。【考察】

当院には過去、本ネットワークが整備される以前から患者・ご遺族の同意を得てブレインバンクの試料

作成を行ってきた。現在までは日本ブレインバンクネットワークとは連携しない形で保管を行ってきたが、今後はNCNPを中心としたJBBN事業整備の一環として当院もネットワークに参加する。本研究は脳組織データベースのさらなる蓄積およびそれによる脳神経系死後脳研究に必須である。今後は当院が補完するブレインバンクの保管、整備に全力を挙げるとともに、新規の生前登録をすすめ、ブレインバンクの登録数増加をめざす。

【結論】

患者死後脳リソースの維持、整備、台帳整理などはシステムの根幹となる重要性を持つ。当院が保管する死後脳を今後の研究に役立てるべく、引き続き保管整備機能の維持向上に努める。

【参考文献】

特になし。

(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・特任教授

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】

研究分担者の研究室では、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来治療、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てきた。今年度は、COVID-19 感染後に摂食障害症状を呈した小児例、を経験した。昨年度までに経験した COVID-19 患者(参考文献 1)を含めて COVID-19 後遺症患者を 4 例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のリスクバリエーション同定の試みを継続している。病態解明研究としては、COVID-19 後遺症に関与しうる炎症性サイトカインの存在下で、健常者 iPS 細胞由来神経細胞の突起伸長の低下を認めた。また健常者及び 22q.11.2 欠失患者由来リンパ芽球様細胞株に対するリポポリサッカライド刺激後の炎症性サイトカイン mRNA 発現量変化を確認した。

【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ている。新規治療薬開発のターゲットの同定のため、今後は、COVID-19 後の精神神経症状に関与するリスクバリエーションの同定に加えて、血中炎症関連物質、末梢血単核細胞（PBMC）の解析を検討する。

【結論】

今後も基礎と臨床が一体となった COVID-19 後精神神経症状患者の包括的評価を行い、COVID-19 後の精神神経症状のリスク評価と病態解明を目指す。

【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

植田晃広 藤田医科大学 岡崎医療センター・准教授

【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】

2022 年度は、オミクロン株による Long COVID もしくはワクチン接種後に新たに出現した神経系に関連した症状への対応が主体となった。ワクチン接種後に一部の症例で急性散在性脳脊髄炎をはじめとする免疫療法を必要とする症例が存在した。Long COVID を疑う症例で免疫療法を行った症例は無かった。一方、複数の危険因子を有する脳梗塞後遺症や進行期パーキンソン病症例で、COVID-19 に伴う感染は改善したにもかかわらず、自己免疫性脳炎の合併や、全身状態の改悪化で死亡した 2 例を経験した。1 例は剖検を取得しており、現在、持続感染の有無などを検討している。さらに、functional neurological disorder (FND) と診断した症例も複数認めた。明らかに FND のみの症例から、来院時に立ちくらみ、眩暈感、羞明を含めた複数の身体症状を訴え、臨床的に postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) を満たし、補液と水分摂取で起立時の頻脈症状が改善後、他の症状は POTS を契機に、過剰なネット情報の収集や、周囲からの助言が重なった結果生じた FND とし、認知行動療法的なアプローチを行うことで復職や復学

に至った症例も存在した。また、集中治療室における身体抑制とその後の複数の対症療法による副作用と考えられる症状を Long COVID と考えて来院した症例もあり、適切な神経学的評価に基づいた病状説明により改善した症例も認めた。

データベースに関しては、COVID-19 に非感染の健常者ならびに、オミクロン株による Long COVID もしくはワクチン接種後症例の血清ならびに血漿を高品質に保管するとともに、疾患関連血液マーカーの開発を推進した。

【考察】

COVID-19 のパンデミック後の経験例から、Long COVID もしくはワクチン接種後に新たに出現した神経系に関連した症状は、直接的な因果関係がある場合から FND の場合まで、連続して存在すると想定される。いずれの病態においても神経学的診察による客観的な評価は極めて重要で、FND であることを伝えること自体が治療につながる可能性もある。また、POTS と FND の合併例では、神経学的診察と検査所見に基づく両者の違いに関する病状説明に加え、患者が何を望んでいるのか、どのような問題があるのかの把握に努め、解決可能と思われる課題を設定し、患者が治療について責任を分担しながら課題協働体験を持てるように援助し、それが解決できると次の目標を設定するプロセスにより、治療同盟を強固にしていく多角的課題解決療法的アプローチが有用となる可能性が示唆された。

一方、COVID-19 感染後、ウイルス感染に伴う身体症状が改善した後も、別の感染症などに伴う全身症状の悪化や、パーキンソニズムの改善を認めず、最終的に合併症により死亡した症例も存在した。1 例は現在、剖検的な検討を加えているが、こうした症例がどの程度存在するのかを全国調査で把握すること、COVID-19 の持続感染が原因であるのか異なるのかを解明すること、COVID-19 に特異的であるのか、他のウイルス感染でも同様であるのかなどを今後解明

していく必要があると考えられる。

【結論】

Long COVID もしくはワクチン接種後に新たに出現した神経系に関連した症状は、直接的な因果関係が考えられる病態から、FND が考えられる病態まで連続して存在すると考えられる。その適切な評価のためには神経学的診察が重要であり、適切な治療アプローチの開発が望まれる。一方、脳神経内科的基礎疾患を有する症例では COVID-19 感染後に急激に悪化する場合もあり、その病態解明ならびにバイオマーカーの開発が待たれる。

【参考文献】

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 罹患後症状のマネジメント 第 2.0 版
2022/10/14

渡辺宏久, 島さゆり, 水谷泰彰, 植田晃広, 伊藤瑞規.
Long COVID ①- 病態と対策. Brain Nerve. 2022
Jul;74(7):879-884.

渡辺久雄. 多角的課題解決療法:成立のプロセスと
その実際.精神療法 28:53-60, 2002.

(分担課題名) 精神疾患の死後脳リソース等の収集体制の確立と運用

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。

【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た上で、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、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、上記の条件を満たさないため対象外とした)。今回、2023年3月31日時点までの活動を報告する。

【結果】

当教室の関連精神科病院より4例、NCNPへの搬送並びに解剖が実施された。また下総精神医療センターにおいて4例(前頭側頭型認知症1例、前頭側頭型認知症+筋萎縮性側索硬化症1例、意味性認知症1例、血管性認知症1例)が、病理解剖の上ブレインバンクに組み入れられた。

【考察】

昨年度に引き続き、NCNPへの搬送が継続的に実施され、また本年度は関連施設における解剖を実施することもできた。ブレインバンク組み入れの同意者に関する問題については、議論が発展途上にあり、種々の立場から異なる見解が提案されるという様相を呈している。将来の視座に耐えうる方法は何かという問いに答えるのは容易ではないが、少なくとも組み入れられた方々の鎮魂が果たされるよう、取り組んでいく必要があるものと言える。

【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】

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

滝上紘之、菊地俊暁、三村將 ブレインバンクを通
じた精神医学研究を推進するにあたって必要となる
背景知識：倫理的側面を中心に 老年精神医学雑誌
第33巻11号 2022年11月20日 1190-1193

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 system 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

We have continued our activity according to the research plan. Number of brain bank registrations in 2022 was 49. The number of autopsies in the pre-registration case was 9 cases. The number of autopsies from psychiatric hospital was 12. As to the prion diseases, 13 cases in 2022. In addition, 10 cases were obtained and registered at Mihara Memorial Hospital brain bank supported by PI. Pre-registration for brain bank were 409 individuals from 2007. In 2022, 26 cases were registered and 2 cases were withdrawn. We provided web-based CPC 11 times in 2022. Epilepsy pathology CPC were also carried for 11 times. In collaboration with the Center for Supercentenarian Medical Research of Keio University, we have continued 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 kept 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. Two doctors became board certified neuropathologists of the Japanese Society of Neuropathology in 2022. As to the long-COVID research, we have reported the results of clinical and pathological 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.