

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・脳神経小児科診療部(R3-4年度)

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(R5年度)

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(R4-5年度)

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(R3-4年度)

木村大樹 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(R5年度)

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・脳神経小児科児神経診療部

石山昭彦 国立精神・神経医療研究センター病院・脳神経小児科診療部(R3年度)

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

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

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

山本薫 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

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
山下青葉 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
生田(石井)美佳 国立病院機構関門医療センター・検査科

見国真樹 国立病院機構関門医療センター・検査科
(R3-4 年度)

鈴木祐也 国立病院機構関門医療センター・検査科
(R3-4 年度)

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

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

奥村啓樹 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部・特
任助教 (R5 年度)

島さゆり 藤田医科大学医学部脳神経内科学

松本省二 藤田医科大学岡崎医療センター

金井弥栄 慶應義塾大学医学部病理学教

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神経研究の基盤であり（図 1）、日本ブレインバンクネット（18 施設）のハブとしても機能している。単施設では解剖数は少ないが、重要な神経系疾患を有する NHO 病院を支援・連携している。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（図 2）。

【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活動）

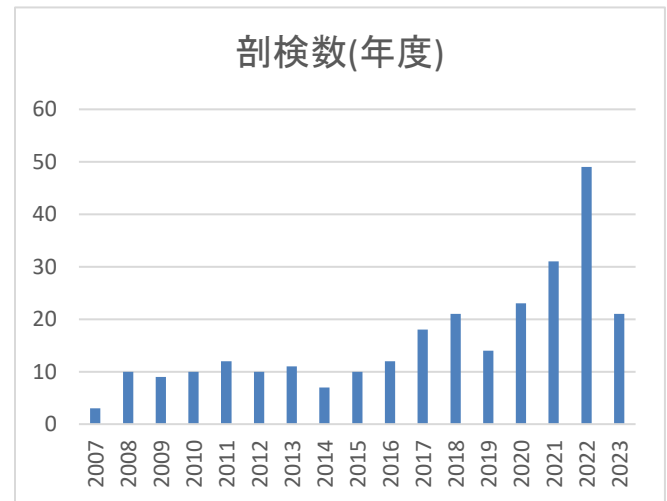
- ・ 日本にない prion pathology surveillance center の構築（分担施設）
- ・ センター病院各科との共同運営と協力施設（NHO ネットワーク）の拡充。生前同意、精神疾患レジストリ、慶應大学精神神経科ブレインバンクネットワークなどの支援のもと、精神疾患症例の充実、こども病院や患者会などへの協力依頼による小児疾患の充実。
- ・ 超百寿研究のための高齢者試料の蓄積
- ・ 頭部外傷（TBI）のバンク構築
- ・ 若手医師の育成
- ・ 国際化と国際協力。海外からの依頼に応えることのできる体制

- ・ 基礎研究者への試料提供・支援拡充と企業への提供推進
- ・ 弁護士参加による倫理・法的面の整備と対応
- ・ 死後の脳画像と病理研究
- ・ 保管方法の改革、アーカイブ試料のバンク登録移行
- ・ COVID-19 病理解剖および Long-COVID に関する研究

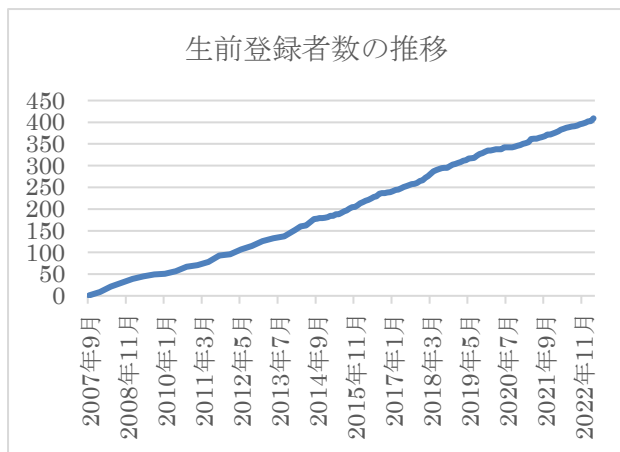
【研究成果】

（継続している活動）

- ・ 3 年間の病理解剖・バンク登録数、生前登録数
令和 3-5 年度、病理解剖・バンク登録数は 101 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、以前よりも多くの解剖を行ったことは、グラフ（図 3）からもよくわかる。生前登録例の解剖数は 31 例だった。現在までのバンク登録数：318 例（＝バンク同意の整備以降 2008～2022：213 例＋遡り同意取得など 2002～2007：105 例）であった。



生前登録制度の充実もすすみ、令和 3-5 年度の登録者数 77、撤回数 4 例（2007 年 9 月～2024 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 16 名；病理解剖症例数 42 例、病理解剖未施行例数 14 例）。精神科疾患の登録は累計で 47 例であった。



- ・ 精神疾患のブレインバンクの充実

3 年間（令和 3-5 年度）で 17 例の精神疾患のバンク登録を行うことができた。NCNP 入院中・外来通院の例が 6 例、精神科単科病院（分担研究者の慶應義塾大学精神科の関連病院の駒木野病院、木野崎病院と、日本ブレインバンクネットワークの都立松沢病院から 1 例）からの依頼剖検が 11 例であった。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今後行っていく。今後も精神疾患に関して、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 6 例の解剖が施行（国立刀根山医療センター、東京都健康長寿医療センター、新潟大学、相模原医療センター、山口大学病院、よしみず病院）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 18 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

3 年間（令和 3-5 年度）で、NCNP から 51 例（1 年目 19 例、2 年目 17 例、3 年目 21 例）、NCNP 以外の病院からは合計 30 例の試料提供を行った。企業への提供は、NCNP で 2 年目 1 例、3 年目 6 例行った。企業

への提供も含め、研究者への試料提供が促進され成果も見られる。（研究成果刊行一覧参照）

院内カンファレンス; R3-5 年度に約月 1 回のペースで剖検 CPC を 32 回、脳外科術後 CPC を 34 回開催した。対象は院内症例で、臨床、病理、放射線担当を若手医師とし教育をすすめた。また、外部症例についても WEB 等により解剖依頼施設での CPC に参加した。

市民公開講座：コロナ後に WEB へ移行、NCNP チャンネル（登録者数 4670 人、2024 年 4 月現在）で「web 市民講演会」で開催した [NCNPchannel - YouTube](https://www.ncnp.go.jp/channel/)。従来の会場形式よりも視聴される方は多く、第 21 回（3173 回視聴）、第 22 回（1736 回視聴）、第 23 回（810 回視聴）（2024 年 4 月現在）と堅調である。

2023 年 7 月に NCNP ブレインバンクの新しいロゴマークを定め、ホームページを刷新した (<https://brain-bank.ncnp.go.jp/>)。認知症学会、神経病理学会、日本病態生理学会の総会でブース、あるいはシンポジウムを企画しブレインバンク活動を紹介した。（下記は令和 5 年 3 月 17 日に開催した第 22 回市民公開講座



のパンフレット)。

- ・ Prion pathology surveillance center の構築

プリオン病の解剖は NCNP で 3 年間に 23 例を行った（日本の解剖数の 30~40%）（図 4）。院内死亡例は 1 例、他は全て、外部機関から依頼され当院に搬送後に解剖した。遠方からの例（北海道 1 例、大阪府 4 例、静岡県 1 例、岡山県 1 例）も増加し、生前からの相談件数が増加し、全国的に NCNP バンクのプリオン病解剖が全国に周知されつつある。班内で

は、美原記念病院で 16 例、兵庫中央病院で 1 例のプリオン病解剖が行われ、合計 40 例の解剖を施行（日本全体のプリオン病解剖の 45%）。センター化を目指し、東北大学病態神経学分野プリオン病研究体制の一部を NCNP へ移す準備を開始した。

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 4 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, 国立あきた病院 2 例）。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。我々が向いて協同で病理解剖を行い、ブレインバンクの意義の理解が広がった。

- ・ 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 31 例、院外からの搬送剖検が 18 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

令和 3 年度は、1 名が死体解剖資格を取得した。令和 4 年度に、神経病理学会第 1 回認定医試験を経て NCNP から 2 名が神経病理学会認定医となった。NCNP の研修要件は診断だけでなく、感染性疾患を含む頭部・全身解剖を単独でできること（脊髄、網膜を含む）、出張解剖を単独で行えることを必須とし達成できた。現在 3 名の若手医師が当院で研修を開始している。

- ・ 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

神経病理診断を国際標準のものにするため、NCNP を中心に神経変性疾患関連蛋白の脳内の拡がりを示すステージングに **National Alzheimer's Coordinating Center (NACC)**の方法を導入した。新規の剖検例を NACC の基準に合わせたデータフォーマットに記録した。現在、デジタルスライドを紐付けるデータベースを日本ブレインバンクネットの事業として開始している。

インディアナ大学、MRC、ワシントン大学等との連携により、Cryo-EM による **TMEM106B amyloid filaments** の発見 (*Nature*. 2022 May;605(7909):310-314)、ミクログリアの研究 (*Nat Immunol*. 2023 Mar;24(3):545-557)、SSPE 脳におけるタウ蛋白の Cryo-EM 解析 (*Acta Neuropathol Commun*. 2023 May 5;11(1):74.)、若年 Lewy 小体病における新規シヌクレインの構造解析 (*Acta Neuropathol*. 2023 May;145(5):561-572.)、single-cell atlas の研究 (bioRxiv) など多くの貢献ができ、とくにたった 1 症例でも **high quality** の雑誌に評価を受けたことはブレインバンクの重要性を示した良い例と考える。

- ・ 弁護士参加による倫理・法面的の整備と対応

検査部所属で医師・弁護士資格を有する大平を協力者として、ヒト死後脳を取り扱う上で問題が生じたときの対応などを含めた体制を築いた。これは、欧米とヒト死後脳に関する考え方が異なる点などから

も、今後のブレインバンクでは重要な体制であり、成果も報告された (JMA J. 2023;6(4):393-396.)。

- ・ 死後の脳画像と病理研究

剖検直後の検体を用いて MRI を撮像した (佐藤)。ホルマリン液から air を取り除き、十分に固定した状態で撮像して良好な画質の画像が得られた。撮像シーケンスは、3D-プロトン密度強調画像、3D-T1 強調画像、3D-FLAIR 画像、位相差画像が評価に適していると考え、撮像プロトコールとした。視覚評価では生前の 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。また、死後脳の画像研究は、京都大学との連携も進んでいる。

- ・ 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 例が未だバンクとしての登録はできていない。各症例を調査し、この中でも比較的最近の 1990 年以降の症例において、約 20 例が個別の研究 (筋強直性ジストロフィー、アルツハイマー病) で御遺族の研究同意は取得された。可能な範囲でバンク登録を勧めるが、倫理的な面からもオプトアウトなどの方法による研究使用を進める。

- ・ Long-COVID の研究

COVID-19 パンデミック後、頭部解剖が減少する中、COVID-19 急性期症例の病理解剖を日本で最初に行い、以降急性期 4 例、亜急性期 7 例の解剖を施行し、論文報告、学会発表を行い研究を継続中。さらに、代表者らで NCNP コロナ後遺症外来を開始し (R3 年 6 月～)、同時に後遺症の科学的検討が広がるなか、同疾患の研究者とともにコロナ後遺症の臨床研究を (R3 年 11 月～) 本研究体制に追加した (高尾、尾崎・木村、三村、渡辺)。臨床研究を中心に多くの学会発表、論文報告をした。本研究をベースに NCNP 専門疾病センター開設、および PSCORE-J レジストリとも連携をした。抗コロナウイルス抗体測定を継

続し高い感度、特異度が実臨床で確認された。COVID-19 後遺症例において IL-1 β が優位に高いことも示された。COVID-19 脳炎後の病理学的検討された。後遺症と機能性神経障害との関連は重要なテーマで研究継続中。

【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) : 2021-2023 年度において、当院通院中の精神疾患を主とする生前ブレインバンク登録希望者から、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、12 名がブレインバンク生前登録に至った。また、他院通院中で生前ブレインバンク登録希望者の患者 57 名に対し、福島県立医大のブレインバンクを案内した。2021-2023 年度の NCNP 精神科に入院中の患者の解剖人数は、6 名であった。6 例の疾患内訳は、認知症 2 例、てんかん 1 名、統合失調症 3 例であった。

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) : 研究期間内の脳神経内科における剖検数は 11 件であった。内訳は、パーキンソン病(PD) 2 件、クロイツフェルト・ヤコブ病 2 件、筋萎縮性側索硬化症(ALS) 1 件、認知症 1 件、進行性核上性麻痺(PSP)/ 大脳皮質基底核変性症(CBS) 1 件、神経核内封入体病 1 件、白質脳症 1 件、ベッカー型筋ジストロフィー 1 件、眼咽頭遠位型ミオパチー 1 件であった。2024 年 3 月時点で 526 名を iTRenD に登録した。内訳は、PD 230 例、ALS 40 例、PSP/CBS 58 例、多系統萎縮症(MSA) 80 件、脊髄小脳変性症 47 件、診断未確定例 71 例であった。これらの症例はバイオバンクにも登録を行った。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 計 3 名が 3 ヶ月の病理ローテーションを行った。

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し、

ブレインバンク登録に向けた環境の整備を進めた。総手術件数は 2021 年度 103 件、2022 年度 130 件、2023 年度は 11 月末で 66 件であった。65 歳以上の高齢者が占める割合は 2021 年度 21 件 (20.4%)、2022 年度 30 件 (23.1%)、2023 年度は現時点までで 10 件 (15.2%)であった。R5 年度 11 月末現在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 (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生前脳では脳室が拡大し, 脳梁が菲薄化していたが, 剖検脳ではそれらの所見は消失し, 脳梁の萎縮も認めなかった。

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) : 3 年間の研究成果は以下の通りであった。2021 年度は 2 例、2022 年度は 4 例、2023 年度は 2 例の入院患者の病理解剖を実施した。いずれも脳を含む全身解剖であった。当科および脳神経外科に通院してい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、当院に実施された。

女屋光基 (下総精神医療センター) : 3 年間で、計 8 件の解剖を行い、全ての症例で、大脳半球のホルマリン固定と、残りの半球を deep freeze の状態にして保存している。内訳は初年度がアルツハイマー型認知症の症例で、昨年度は臨床診断で前頭側頭型認知症と前頭側頭型認知症に筋萎縮性側索硬化症の合併した症例である。更に本年度は統合失調症 2 例、覚せい剤精神病、びまん性レビー小体型認知症、脳血管性認知症の症例の蓄積を行った。

尾方克久 (東埼玉病院) : 2021~2023 年度の 3 年間に当院では神経筋疾患患者の剖検が 4 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。

また、上記 3 年間に筋生検は 6 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。

剖検生前登録は、体制がまだ整っていない。

二村直伸 (兵庫中央病院) : 1) 剖検は本年度は院外よりクロイツフェルト・ヤコブ病の剖検依頼があり受け入れた。3 年間で病理解剖数は 2 件だった。プリオン病の解剖数は 1 件だった。2) 生前登録の該当症例はなかった。3) COVID-19 流行下での剖検体制の構築ができた。

村田健一郎 (関門医療センター) : 令和 3 年度からの 3 年間に、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、剖検時には再発所見はなかった。他の腫瘍性疾患として、肺腺癌、肺原発低悪性度 B 細胞性リンパ腫と胃 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、当院で剖検したスーパーセンチナリアン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）：2021年度から2023年度の間に25件の剖検を実施し、うち13件は外部施設からの依頼解剖であった。依頼解剖は関東近郊が主で、大阪から搬送しての解剖も1件あった。症例はプリオン病15件、パーキンソン病5件、超百寿者1件、那須ハコラ病1件、脳出血後遺症1件、多系統萎縮症1件、前頭側頭型認知症1件であり、プリオン病の1件に関して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。当院が積極的にプリオン病の解剖を受け入れてきた実績により、多くの施設から剖検に関する問い合わせや解剖依頼があった。

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。一方、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。

木村大樹（名古屋大学）：a) COVID-19 後遺症患者の3例の経過観察(うち一例は血漿及び髄液サイトカイン経過を確認した)、後遺症を呈した患者のWGSを実施した。現段階ではCOVID-19 後遺症に関与が示唆されたゲノムバリエントは同定されていない。b) 病態解明を目指し、1) 炎症性サイトカインが直接神経細胞に与える影響の評価、2) 脳と免疫系の相互作用評価系構築に向けリンパ芽球様細胞株(LCL)を用いた系を評価した。その結果、1) 健常者 iPS 細胞由来神経細胞に炎症性サイトカインを添加すると神経突起伸長の低下が確認された。2) LCL にリポポリサッカライド(LPS) 刺激したところ、炎症性サイトカイン遺伝子発現の増加が確認され、LPS 刺激に対する応答が認められた。c) COVID-19 後遺症の病態解明

に繋げるために、COVID-19 後遺症患者と健常者の血漿中炎症関連物質11項目の測定を実施した。その結果、既報でCOVID-19 後遺症との関連が示唆されているIL-1 β がCOVID-19 後遺症患者で統計学的に優位に高いことが示された。

渡辺宏久（藤田医科大学医学部脳神経内科学）：藤田医科大学において入院、通院しているCOVID-19 陽性ならびにワクチン接種後に神経症状を呈した症例の臨床的特徴、一部は病理学的特徴を検討した。

まず、剖検例は、39歳の男性で、既往歴として糖尿病(HbA1c:6.9-8.0%程度)があった。発熱で発症し、ラゲブリオの内服にもかかわらず、1週間に渡って発熱が持続し、体動困難となり当院搬送。来院時、JCS I-1、GCS E4V5M6、頸部硬直あり、左方向の水平性眼振を認め、炎症反応の上昇(WBC 12.8 $\times$ 103/ μ L、CRP 4.14 mg/dL)、高血糖(361 mg/dL)、HbA1cの上昇(10.0%)、低Na血症(123 mmol/L)、髄液細胞数 70/ μ L、髄液総タンパク量 132 mg/dL、髄液糖量 124 mg/dLであった。頭部MRIでは、脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号域を認め、ADC値は低下していた。レムデシビル、セフトリアキソン、ステロイドパルス療法を施行し、入院後第15病日の頭部MRIでは脳梁膨大部病変は消失したが、第15病日から血便が出現。食道胸部中部に潰瘍、上十二指腸角から下行部にかけて多発する潰瘍を認め、内視鏡による止血は困難で、輸血などで対応したが、状態は増悪。第20病日に急変され、ご家族の同意の下で剖検となった。

脳病理所見では、大脳皮質・白質、辺縁系、基底核、脳幹、小脳、脊髄に、多発性に小脱髄巣・不全軟化巣を認め、軟膜へ軽度の炎症細胞浸潤も伴っていた。脱髄巣の直径は20-300 μ m程度、比較的境界明瞭で白質の皮髄境界-深部白質まで散在性に認めた。グリオーススを認め、マクロファージの集簇、桿状ミクログリアの増生、軸索腫大があり、同部はMBPとSMI-31でも染色性の低下を認め、髄鞘の脱落とともに軸

索障害も加わっていると考えられた。CD3、CD20 はいずれも陰性であった。AQP4、MOG の染色性は保たれ、脳幹病変では経過時間が異なる病変の存在が示唆された。不全軟化巣も、直径は脱髄巣と同じ程度で、比較的境界明瞭であり、前頭葉から後頭葉の皮質に散在性に認めた。大脳皮質だけではなく、辺縁系や基底核、脳幹や小脳にも広く散在していた。髄鞘染色で染色性低下、軸索の debris を貪食するマクロファージの浸潤を認め、グリオシス、神経細胞脱落を伴っていた。軟膜にマクロファージを主体とする軽度の炎症細胞浸潤を認めたが、細菌、真菌、ウイルスなどを示唆する所見は認めず、髄膜炎、脳炎を示唆する所見は認めなかった。所見のまとめとして、病巣は髄鞘の障害がより優位で、血管支配とは一致せず、脳全体に多発性の脱髄病変を認め、急性散在性脳脊髄炎に類似した病態を考えるが、静脈に沿って細長く伸びている病変が乏しく、軸索障害が目立っていた。既報告 (Acta Neuropathol. 2020;140:1.) の COVID-19 罹患後の ADEM と同所見は異なっており、COVID-19 の中枢神経病変の多彩さを示唆する貴重な症例と考えられた。

非剖検例では、デルタ株時代には、血管支配に一致しない多発虚血性脳卒中を呈した症例を複数経験し報告したが (第 63 回日本神経学会学術大会)、オミクロン株以後は、そのような症例は減少した。

COVID-19 感染後の Guillain-Barre 症候群は 3 例経験し、全例抗グングリオシド抗体は陰性で、 γ グロブリン療法で軽快し退院となった。またワクチン接種後に生じ、意識レベルの変容や運動機能障害を呈した急性散在性脳脊髄炎は、ステロイドパルス療法と γ グロブリン大量療法で後遺症無く退院となった。

Long COVID やワクチン接種の後遺症と紹介された症例では、functional neurological disorder (FND) と診断し、その治療により軽快した症例を。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に加え、通院加療を希望した症例に対しては、認知行

動療法的なアプローチを継続的に行うことで復職や復学に至った。

データベースに関しては、100 例を超える COVID-19 非感染者のレジストリの構築に成功し、高品質な血液と高次脳機能のサンプルが蓄積しており、剖検例の経験に基づき、ミクログリアの指標である sTREM2、GFAP、NfLなどを測定していく基盤が整備された。

三村将 (慶應義塾大学予防医療センター特任教授) 当教室の関連精神科病院より 9 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 8 例 (統合失調症 2 例、覚醒剤精神病 1 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、レビー小体型認知症 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, Weihl 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. 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. *JMA J*. 2022 Jan 17;5(1):157-160. doi: 10.31662.
9. 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. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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
13. Qi C, Hasegawa M, Takao M, Sakai M, Sasaki M, Mizutani M, Akagi A, Iwasaki Y, Miyahara H, Yoshida M, Scheres SHW, Goedert M. Identical tau filaments in subacute sclerosing panencephalitis and chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*

Commun. 2023 May 5;11(1):74. doi:
10.1186/s40478-023-01565-2. 査読付き

(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.
4. 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.
5. 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

6. 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.
7. 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.
8. 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.
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.
10. 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)
11. 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

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. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2022;9(4):508-15. doi: <https://doi.org/10.1002/mdc3.13442>.
2. 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関与する因子. *機能的脳神経外科* 61: 97-102, 2022
3. 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.
4. 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.
5. 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)
2. Fujii H, Sato N, Kimura Y, Mizutani M, Kusama M, Sumitomo N, Chiba E, Shigemoto Y, Takao M, Takayama Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Mori H. MR Imaging Detection of CNS Lesions in Tuberous Sclerosis Complex: The Usefulness of T1WI with Chemical Shift Selective Images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022 Jul 14;43(8):1202-9.
（分担研究者）本橋裕子
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ー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) 木村大樹

1. 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, 114-119, doi: 10.1002/npr2.12222,

(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
4. 渡辺宏久, 高尾昌樹, 下畑亨良. 罹患後症状のマネジメント 編集委員会. *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 2 版. 2022 年 10 月 p25-29

(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

研究協力者

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。2021-2023 年度の活動を報告する。

【結果】

2021-2023 年度において、当院通院中の精神疾患を主とする生前ブレインバンク登録希望者から、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、12 名がブレインバンク生前

登録に至った。また、他院通院中で生前ブレインバンク登録希望者の患者 57 名に対し、福島県立医大のブレインバンクを案内した。2021-2023 年度の NCNP 精神科に入院中の患者の解剖人数は、6 名であった。6 例の疾患内訳は、認知症 2 例、てんかん 1 名、統合失調症 3 例であった。

【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】

研究の目的: 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。臨床研究と連動した形での生前同意取得を目指す。特に神経変性疾患の統合的レジストリ iTreND 登録患者において生前同意を取得することで、臨床データ・バイオリソースを前方視的に集積する疾患レジストリと、剖検脳を活用した病理学的研究が将来的に連結される体制を構築する。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。脳神経内科疾患のブレインバンクの充実、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。将来的には、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。iTReND 登録患者において生前同意を積極的に推進する。若手脳神経内科医が一定期間病理検査室にローテートする研修プログラムを実行し、教育機会を担保する。

【結果】 研究期間内の脳神経内科における剖検数は 11 件であった。内訳は、パーキンソン病(PD) 2 件、クロイツフェルト・ヤコブ病 2 件、筋萎縮性側索硬化症(ALS)1 件、認知症 1 件、進行性核上性麻痺(PSP)/大脳皮質基底核変性症(CBS) 1 件、神経核内封入体病 1 件、白質脳症 1 件、ベッカー型筋ジストロフィー 1 件、眼咽頭遠位型ミオパチー 1 件であった。2024 年 3 月時点で 526 名を iTReND に登録した。内訳は、

PD 230 例、ALS 40 例、PSP/CBS 58 例、多系統萎縮症(MSA) 80 件、脊髄小脳変性症 47 件、診断未確定例 71 例であった。これらの症例はバイオバンクにも登録を行った。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 計 3 名が 3 ヶ月の病理ローテートを行った。

【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。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。

また、臨床側で統合的疾患レジストリ iTReND を開始し、将来的に剖検を見据えて、構造化され漏れの無い臨床データと、バイオバンクリソースの確保を推進した。将来的にこれらの症例が剖検になった場合に、蓄積した情報・試料を活用した疾患研究の推進が期待できる。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, 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. 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.

(分担課題名) 脳神経外科疾患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・生化学的变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。総手術件数は2021年度103件、2022年度130件、2023年度は11月末で66件であった。65歳以上の高齢者が占める割合は2021年度21件(20.4%)、2022年度30件(23.1%)、2023年度は現時点までで10件(15.2%)で

あった。R5年度11月末現在のブレインバンク生前登録患者はいなかった。2021年度からの総計で高齢者の正常圧水頭症に対するシャント術が17件、DBSは1例、不随意運動疾患に対するDBS電池交換術が24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た。2019年5月から現在までに、パーキンソン病76件、その他の不随意運動症5件、トゥレット症候群25件、正常圧水頭症31件が登録された。

【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】

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, 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生前脳では脳室が拡大し、脳梁が菲薄化していたが、剖検脳ではそれらの所見は消失し、脳梁の萎縮も認めなかった。

【考察】

生前脳と剖検脳の MRI の比較から、

① プロトン密度強調画像はホルマリン液に浸した状態でも生前 MRI と類似した信号を示した。

また 位相差画像は KB 染色と類似した画像を得られた。

② 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。

③ 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、一見脳梁は菲薄化しているように見えることがある。しかし、剖検脳 MRI では脳脊髄液の流れの影響がなくなるため、脳室拡大は消失し、脳梁の萎縮は脳室拡大圧排による見かけ上の事象であったことは示唆された。

【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。

【参考文献】

Atar M, Kizmazoglu C, Kaya I, et al. 3.0 Tesla MRI scanner evaluation of supratentorial major white matter tracts and central core anatomical structures of postmortem human brain hemispheres fixed by Klingler method. Br J Neurosurg. 2021;35(2):186-190.doi:10.1080/02688697.2020. 1779179.

(分担課題名) 小児神経疾患のブレインバンク

分担研究者

本橋裕子 国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経小児科医長

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

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

山本薫 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】

3年間の研究成果は以下の通りであった。

2021年度は2例、2022年度は4例、2023年度は2例の入院患者の病理解剖を実施した。いずれも脳を含む全身解剖であった。当科および脳神経外科に通院してい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、当院に実施された。

【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る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】

日本では、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】**3年間で、計8件の解剖を行い、全ての症例で、大脳半球のホルマリン固定と、残りの半球を deep freeze の状態にして保存している。内訳は初年度がアルツハイマー型認知症の症例で、昨年度は臨床診断で前頭側頭型認知症と前頭側頭型認知症に筋萎縮性側索硬化症の合併した症例である。更に本年度は統合失調症2例、覚せい剤

精神病、びまん性レビー小体型認知症、脳血管性認知症の症例の蓄積を行った。

【考察】

解剖数が全国的に減少傾向であり、当院も280床に年間700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する。

現在ブレインバンクの維持、管理は少人数で家内工業的に細々としているが、研究補助員がいれば、ブレインバンクの運営がより円滑に行えると考えられる。

【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】

1. Tagai K, Ono M, Kubota M, Kitamura S, Onaya M, 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
2. Watanabe R, Kawakami I, Ikeuchi T, Murayama
S, Onaya M, 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: .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

鈴木 幹也 国立病院機構東埼玉病院・難治性疾患部門部長

田村 拓久 国立病院機構東埼玉病院・難治性疾患部門特任部長

中山(谷田部) 可奈 国立病院機構東埼玉病院・神経内科医長

重山 俊喜 国立病院機構東埼玉病院・循環器科医長

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

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・22-12)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・22-13)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】

2021～2023 年度の 3 年間に当院では神経筋疾患患者の剖検が 4 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。

また、上記 3 年間に筋生検は 6 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。引き続き、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・副院長・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 医長

【緒言】

分担研究者の施設はプリオン病やその他の神経難病患者が多数入院しているのでこれらの患者さんを対象にブレインバンク生前登録システムの推進や登録例の病理解剖を行っていく。合わせて、110 歳超者の脳研究の検体採取にも協力していく。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た。

【方法】

COVID-19 流行下での病理解剖体制を整備したので、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。院内症例はなかったが院外から病理解剖依頼があった。

【結果】

- 1) 剖検は本年度は院外よりクロイツフェルト・ヤコブ病の剖検依頼があったので受け入れた。3 年間の病理解剖数は 2 件だった。プリオン病の解剖数は 1 件、110 歳超者の解剖が 1 件だった。
- 2) 生前登録の該当症例はなかった。
- 3) COVID-19 流行下での剖検体制の構築ができた。

【考察】

COVID-19 流行下でも病理解剖を再開でき、患者さんやご家族の希望にこたえることができるようになった。当院保管の検体から協力研究機関への試料提供も行った。

【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・110 歳超者の脳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 (スーパーセンチナリアン) 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

山下 青葉 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

生田(石井)美佳 国立病院機構関門医療センター・検査科・技師

見国 真樹 元国立病院機構関門医療センター・検査科・主任技師 (現国立病院機構浜田医療センター・検査科・副技師長)

鈴木 祐也 元国立病院機構関門医療センター・検査科・技師 (現国立病院機構山口宇部医療センター・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年度からの3年間に、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、剖検時には再発所見はなかった。他の腫瘍性疾患として、肺腺癌、肺原発低悪性度B細胞性リンパ腫と胃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、当院で剖検したスーパーセンチナリアン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。

【考察】

スーパーセンチナリアンの脳の萎縮が軽度であるにも関わらず、6症例中5症例と高率に、アミロイド沈着を認めたことは、アミロイド沈着との観点から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。

【結論】

当院で経験した剖検症例の所見から、スーパーセンチナリアン脳の健常性は脳血管の動脈硬化の軽度なことが理由と考えられるが、一方、加齢に伴う認知症の原因疾患として Alzheimer 病が最多とされている。スーパーセンチナリアン脳に、Alzheimer 病に関連する変化が弱いとすれば、脳循環動態のみで説明できるのか検討が必要である。

症例を蓄積して、検討することが重要と考える。

【参考文献】

スーパーセンチ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

Alzheimer 病 石沢圭介 非腫瘍性疾患病理アトラス 中枢神経系 (文光堂) : 124-131, 2024

(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 (公財)脳血管研究所美原記念病院 院長

【緒言】

ヒト死後脳の研究が推進され, 病理標本の必要性が高まっている一方, 剖検例が減少しているためヒト死後脳の標本を収集することが困難となっている. 当院は NCNP ブレインバンクの活動を推進, 支援していくため, プリオン病をはじめ神経難病や高齢者の外部から剖検依頼の受け入れ, 対象疾患患者の剖検に対して生前同意を習得するなど, 積極的に病理解剖を実施している.

【取り組み】

当院かかりつけの神経難病患者およびその家族に対し, 剖検の事前同意の承諾を得るため「解剖意思表示書」の提出を依頼した.

外部施設からプリオン病を含めた神経難病患者の受け入れ, 剖検に関する相談, および解剖の依頼に対応した. 慶應義塾大学の百寿総合研究センターと協力し, 百寿者の解剖を実施した.

【結果】

2021 年度から 2023 年度の間に 25 件の剖検を実施し, うち 13 件は外部施設からの依頼解剖であった. 依頼解剖は関東近郊が主で, 大阪から搬送しての解剖も 1 件あった. 症例はプリオン病 15 件, パーキンソン病 5 件, 超百寿者 1 件, 那須ハコラ病 1 件, 脳出血後遺症 1 件, 多系統萎縮症 1 件, 前頭側頭型認知症 1 件であり, プリオン病の 1 件に関して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.

当院が積極的にプリオン病の解剖を受け入れてきた実績により, 多くの施設から剖検に関する問い合わせや解剖依頼があった.

【考察】

COVID-19 の流行は, ブレインバンクの運営に大きな影響を与えた印象がある. COVID-19 に関する感染対策により, 剖検の受け入れ, 剖検の方法に混乱が生じ, 依頼解剖が減少する結果となった.

剖検の生前同意を得られていた症例は, 当院および他の施設からの依頼も含めてすべて剖検を行ったが, 1 例がブレインバンク登録への協力が得られなかった. 原因は COVID-19 の流行により患者家族の面会時間が制限された, 病院職員とのコミュニケーションが少なくなり, 死亡確認後に行われる最終的な剖検の説明において同意が得られなかったと思われる.

【結論】

本開発費によりプリオン病など剖検が困難とされている症例や遠方の依頼解剖に対し費用負担を軽減できたため, 積極的に解剖を受け入れる体制を整えることができた.

【参考文献】

特になし

(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。

別表 1.

病名	全体	凍結
amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	42	35
Alzheimer's disease	22	20
schizophrenia	11	6
Parkinson disease	32	24
multiple system atrophy (MSA)	28	20
myotonic dystrophy	0	0
progressive supranuclear palsy (PSP)	8	7
Duchenne muscular dystrophy (DMD)	0	0
dementia with Lewy bodies (DLB)	9	8
Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)	16	12
spinocerebellar ataxia (SCA)	0	0
dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)	2	1
Machado-Joseph Disease (MJD)	7	7
cerebral thrombosis	0	0
cerebral hemorrhage	19	11
全症例(病理診断のついた症例数)	449	283

(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

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

協力研究者

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

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

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

奥村啓樹 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部・特

任助教

【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、COVID-19 罹患後の精神神経症状を呈する患者の臨床表現型評価、表現型に関与するゲノムバリエーションの同定及び、b)COVID-19 罹患後精神神経症状の病態解明に関連する神経回路・分子指標を同定する。

【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】 a)COVID-19 後遺症患者の 3 例の経過観察(うち一例は血漿及び髄液サイトカイン経過を確認した)、後遺症を呈した患者の WGS を実施した。現段階では COVID-19 後遺症に関与が示唆されたゲノムバリエーションは同定されていない。b)病態解明を目指し、1) 炎症性サイトカインが直接神経細胞に与える影響の評価、2)脳と免疫系の相互作用評価系構築に向けリンパ芽球様細胞株 (LCL) を用いた系を評価した。その結果、1)健康者 iPS 細胞由来神経細胞に炎症性サイトカインを添加すると神経突起伸長の低下が確認された。2)LCL にリボポリサッカ

ライド(LPS) 刺激したところ、炎症性サイトカイン遺伝子発現の増加が確認され、LPS 刺激に対する応答が認められた。c) COVID-19 後遺症の病態解明に繋げるために、COVID-19 後遺症患者と健常者の血漿中炎症関連物質 11 項目の測定を実施した。その結果、既報で COVID-19 後遺症との関連が示唆されている IL-1 β が COVID-19 後遺症患者で統計学的に優位に高いことが示された。

【考察】健常者 iPS 細胞由来神経細胞に炎症性サイトカインを添加した結果は、精神疾患発症リスクゲノムバリエーションを有する患者神経細胞の表現型と類似しており、炎症性サイトカインが精神神経症状発症に関与する可能性を示唆している。また、IL-1 β が COVID-19 後遺症に関与していることが示唆された。

【結論】a)引き続き、COVID-19 の精神神経症状を呈した患者の経過観察(末梢血を用いた解析)及び、全ゲノム解析により精神神経症状に関与するゲノムバリエーションの同定を試みる。b)-c)3 年間の研究を通じて、COVID-19 罹患後の精神神経症状に免疫系異常が関与していることが示唆されたため、今後の研究では、COVID-19 後遺症患者の血漿だけでなく PBMC (末梢血単核細胞) を取得し、免疫細胞や糖鎖機能を検討する。同時に、これまで炎症性サイトカインが直接的に神経細胞に与える影響を中心に検討を進めてきたが、脳と免疫系の細胞レベルの相互作用を検討するため、脳内の主要な免疫細胞であるミクログリアを iPS 細胞から作製し、ミクログリアと神経細胞、あるいはより生体脳に近い脳オルガノイドとの共培養を行い、脳免疫相互作用が中枢神経系に与える影響を検討する。また、LCL を用いた中枢神経系と末梢免疫系の相互作用評価も並行して実施する。以上から、COVID-19 の病態解明や新規治療薬開発に繋げていく。

【参考文献】

1. 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, 114-119, doi: 10.1002/npr2.12222, 査読有
2. 木村大樹、診断と治療社、よくわかる！精神疾患対応これ 1 冊「COVID-19 罹患後に持続する精神症状への対応」, 2024 年 3 月 26 日, p326-330

(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】

藤田医科大学において入院、通院している COVID-19 陽性ならびにワクチン接種後に神経症状を呈した症例の臨床的特徴、一部は病理学的特徴を検討した。

まず、剖検例は、39 歳の男性で、既往歴として糖尿病 (HbA1c:6.9-8.0%程度) があった。発熱で発症し、ラゲブリオの内服にもかかわらず、1 週間に渡って発熱が持続し、体動困難となり当院搬送。来院時、JCS I -1、GCS E4V5M6、頸部硬直あり、左方向の水平性眼振を認め、炎症反応の上昇 (WBC $12.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、CRP 4.14 mg/dL)、高血糖 (361mg/dL)、HbA1c の上昇 (10.0%)、低 Na 血症 (123mmol/L)、髄液細胞数 $70/\mu\text{L}$ 、髄液総タンパク量

132mg/dL、髄液糖量 124 mg/dL であった。頭部 MRI では、脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号域を認め、ADC 値は低下していた。レムデシビル、セフトリアキソン、ステロイドパルス療法を施行し、入院後第 15 病日の頭部 MRI では脳梁膨大部病変は消失したが、第 15 病日から血便が出現。食道胸部中部に潰瘍、上十二指腸角から下行部にかけて多発する潰瘍を認め、内視鏡による止血は困難で、輸血などで対応したが、状態は増悪。第 20 病日に急変され、ご家族の同意の下で剖検となった。

脳病理所見では、大脳皮質・白質、辺縁系、基底核、脳幹、小脳、脊髄に、多発性に小脱髄巣・不全軟化巣を認め、軟膜へ軽度の炎症細胞浸潤も伴っていた。脱髄巣の直径は 20-300 μ m 程度、比較的境界明瞭で白質の皮髄境界-深部白質まで散在性に認めた。グリオーススを認め、マクロファージの集簇、桿状ミクログリアの増生、軸索腫大があり、同部は MBP と SMI-31 でも染色性の低下を認め、髄鞘の脱落とともに軸索障害も加わっていると考えられた。CD3、CD20 はいずれも陰性であった。AQP4、MOG の染色性は保たれ、脳幹病変では経過時間が異なる病変の存在が示唆された。不全軟化巣も、直径は脱髄巣と同じ程度で、比較的境界明瞭であり、前頭葉から後頭葉の皮質に散在性に認めた。大脳皮質だけではなく、辺縁系や基底核、脳幹や小脳にも広く散在していた。髄鞘染色で染色性低下、軸索の debris を貪食するマクロファージの浸潤を認め、グリオースス、神経細胞脱落を伴っていた。軟膜にマクロファージを主体とする軽度の炎症細胞浸潤を認めたが、細菌、真菌、ウイルスなどを示唆する所見は認めず、髄膜炎、脳炎を示唆する所見は認めなかった。所見のまとめとして、病巣は髄鞘の障害がより優位で、血管支配とは一致せず、脳全体に多発性の脱髄病変を認め、急性散在性脳脊髄炎に類似した病態を考えるが、静脈に沿って細長く伸びている病変が乏しく、軸索障害が目立っていた。既報告 (Acta Neuropathol. 2020;140:1.) の COVID-19 罹患後の ADEM と同剖検所見は異なっており、COVID-19 の中枢神経病変の多彩さを示唆する貴重な症例と考えられた。

非剖検例では、デルタ株時代には、血管支配に一致しない多発虚血性脳卒中を呈した症例を複数経験し報告したが (第 63 回日本神経学会学術大会)、オミクロン株以後は、そのような症例は減少した。COVID-19 感染後の Guillain-Barre 症候群は 3 例経験し、全例抗ガングリオシド抗体は陰性で、 γ グロブリン療法で軽快し退院となった。またワクチン接種後に生じ、意識レベルの変容や運動機能障害を呈した急性散在性脳脊髄炎は、ステロイドパルス療法と γ グロブリン大量療法で後遺症無く退院となった。Long COVID やワクチン接種の後遺症と紹介された症例では、functional neurological disorder (FND) と診断し、その治療により軽快した症例を。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に加え、通院加療を希望した症例に対しては、認知行動療法的なアプローチを継続的に行うことで復職や復学に至った。

データベースに関しては、100 例を超える COVID-19 非感染者のレジストリの構築に成功し、高品質な血液と高次脳機能のサンプルが蓄積しており、剖検例の経験に基づき、ミクログリアの指標である sTREM2、GFAP、NfLなどを測定していく基盤が整備された。

【考察】

剖検例は、既報告に認めない病理学的な特徴を有しているため、現在、英文による症例報告を準備している。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。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。特に免疫系の治療が必要な症例を適切にピックアップ出来るよう、これまで構築したデータベースを基盤として解析を加え、バイオマーカー開発を進めたいと考えている。

【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】

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.

伊藤瑞規、渡辺宏久、植田晃広. COVID-19 の治療と予防 軽症例の対症療法. Clinical Neuroscience. 2021; 39; 338

渡辺宏久 新型コロナウイルス罹患後症状に関する現在の知見 2022 年名古屋医報 8 月号

渡辺宏久 改定版新型コロナウイルス感染症の罹患後症状のマネジメントについて 2023 年名古屋医報 2 月号

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.

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 3.0 版 2022/10/20

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. 中外医学社 2022 年 5 月

(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 慶應義塾大学予防医療センター 特任教授

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 准教授

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。本分担研究では、主として関連の精神科病院において亡くなる患者について、倫理的問題に配慮しつつ、国立精神神経医療研究センター(NCNP)などの剖検可能な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、上記の条件を満たせないため対象外とした）。開始時より 2024 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 9 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 8 例（統合失調症 2 例、覚醒剤精神病 1 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、レビー小体型認知症 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】

NCNP への搬送が継続的に実施され、また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ている。同意の問題は今後も議論が必要ではあるが、少なくとも組み入れられた方々やご家族のご厚意を無駄にしないよう、取り組んでいく必要がある。

【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。

【関連業績】

滝上紘之, 菊地俊暁, 三村 将: 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, 33(11): 1190-1193, 2022.



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 in demand for human brain tissues for neuroscience research, the role of the brain bank is important. We have a multi-disciplinary system including doctors, researchers, engineers, coordinators, and secretaries to maintain our brain bank. The following three subjects are considered important for our brain bank.

- Promotion of autopsy and registration of the brain bank including pre-life consent
- International-level neuropathological diagnosis
- Continuing activities as a hub for hospitals in the Japan Brain Bank Network
- Rapid preparation of human nervous system samples and contributions 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 a psychiatry brain bank, supported by Keio university psychiatric group, and a 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 preserved postmortem brains
- 11) Long-COVID research

The number of brain bank registrations in 2021-2023 was 101. The number of autopsies in the pre-registration case was 25 cases. The number of autopsies from psychiatric hospital was 17. As to the prion diseases, there were 23 cases in 2021-2023. Pre-registration for the brain bank were 409 individuals from 2007. In 2021-2023, 77 cases were registered and 4 cases were withdrawn. We provided web-based CPC 32 times in 2021-2023. Epilepsy pathology CPCs were also conducted 34 times. Both CPCs were conducted almost once a month. In collaboration with the Center for Supercentenarian Medical Research of Keio University, we started a pathological anatomical collaboration system for people over 110 years old in 2021-2023. In 2021-2023, the number of autopsies over 110 years old was 3. National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) method for neuropathology was introduced to clarify neuropathologic diagnoses. Cooperation with the Japan Brain bank network (JBBN) has been continued. We have expanded the affiliated facilities (over 10 hospitals) in order to increase 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 received qualifications as board certified doctor of the Japanese Society of Neuropathology in 2021-2023. As to the long-COVID research, we have carried out clinical, pathological, and molecular analyses. Besides the establishment of the brain bank system, we have provided many samples to neuroscientists who have published many papers using the human brain tissues. We need to improve and develop our brain bank in terms of increasing variety of diseases such as prion diseases, aging, pediatrics, psychiatric, and COVID-19, as well as educating junior neurologists and neuropathologists for the future brain banks.