

TOBIRA第11回研究交流フォーラム

セッション1: メディカルバイオバンクと健康長寿データベース

ブレインバンクと学際的共同研究

齊藤祐子

東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンク責任者

研究所老年病理学研究チーム神経病理学研究 研究部長
高齢者バイオリソースセンター部長(兼)

村山繁雄

高齢者ブレインバンク事務局長

研究所常勤特任研究員

大阪大学大学院連合小児発達学研究科・ブレインバンクバイオリソース部門
常勤特任教授(クロスアポイント)

2023年7月28日@ソラシティカンファレンスセンター ソラシティホール(東京・御茶ノ水)

COI (村山繁雄)

本発表に於ける営利企業とのCOIはありません。

教育:

(特任・兼任・臨床・客員)教授:

徳島大学・広島大学・鳥取大学・大阪公立大学・東京医科大学、同志社大学

診断:

神経病理コンサルタント(非常勤医員):

NHO大阪刀根山医療センター、静岡てんかん・神経医療センター、国立相模原病院、
広島西医療センター、沖縄病院、
北里大学附属病院、香川大学附属病院

国立国際医療研究センター、虎の門病院、亀田病院、横浜労災病院、NTT関東病院

学会活動 (医師免許:日本、米国)

国際神経病理学会副会長、米国神経病理学会誌(JNEN) Senior Editorial Board

国際パーキンソン病学会 α シヌクレイン基礎研究パネリスト

日本神経病理学会名誉会員 同ブレインバンク委員長(理事長特任)、

日本神経学会名誉会員、日本認知症学会名誉会員

病理コア

厚労省プリオン病サーベイランス、米国DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Disease)

ALZFORUM

Field Says Farewell to Neuropathologist Yasuo Ihara, 78



Yuko Saito

Tokyo Metropolitan Institute of Geriatrics and Gerontology



Shigeo Murayama

Osaka University

Posted: 22 Jun 2023

The late Professor Ihara was a great teacher to all neuroscientists and neuropathologists in Japan. He helped us build, from the ground up, the Brain Bank for Aging Research, the first and only brain bank dedicated to Alzheimer's disease and aging research in Japan. And, with his own living will, he donated his brain and body to the bank at the end of his life. Receiving his baton, we will continue the relay to find the cure for Alzheimer's disease. We express our sincere thanks to him, and pray for him to rest in peace.

World Brain Banks



Leaflet | Map data © Google



Leaflet | Map data © Google

ブレインバンクの運営20年



東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンクプロジェクト

地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター

Brain Bank for Aging Research
English

高齢者ブレインバンク
~次世代のために~

🏠 ホーム | ブレインバンクとは | 高齢者ブレインバンクの活動 | 事前ドナー登録 | 医学研究者の方へ

2022年度
ブレインバンク
公開講座のご案内
(オンデマンド配信中)

演者のご紹介
講演タイトル
「神経難病と関わって」
～パーキンソン病を中心に～
相模原病院 神経内科部長
長谷川 一子

お問い合わせ
高齢者ブレインバンク事務局
(東京都健康長寿医療センター内)
電話：03-3964-3241 (内線4417、4419)
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
e-mail: bbar@tmig.or.jp

※緊急のご連絡先※
(ドナーご家族様向け)

ニュース&トピックス
2023.4.28 **ドナー登録のご案内 NEW!**
ドナー登録者数を更新いたしました。

今回の講演内容は
Pdfをホームページ
掲載します。





高齢者ブレインバンク

高齢者コホート連続開頭剖検例 +
オールジャパン稀少神経疾患
(<https://www2.tmig.or.jp/brainbk/>)



ブレインバンクは、患者、医師、研究者による、疾患克服のための市民運動である。

今堀和友
第二代研究所長
東大名誉教授
2016年5月本登録

A. 東京都健康長寿医療センター例

1. 高齢者コホートリソース

連続開頭剖検例 (1972.5-) : 7,528例

臨床・画像・病理所見はデータベース化

>2. ゲノムリソース(1985.1-) : 2,525例

凍結部分脳・ゲノム研究への資源

>3. 凍結半脳リソース (2001.7-) : 1,211例

神経科学全般への資源

→臨床縦断研究と結合(アルツハイマー病・パーキンソン病パス)

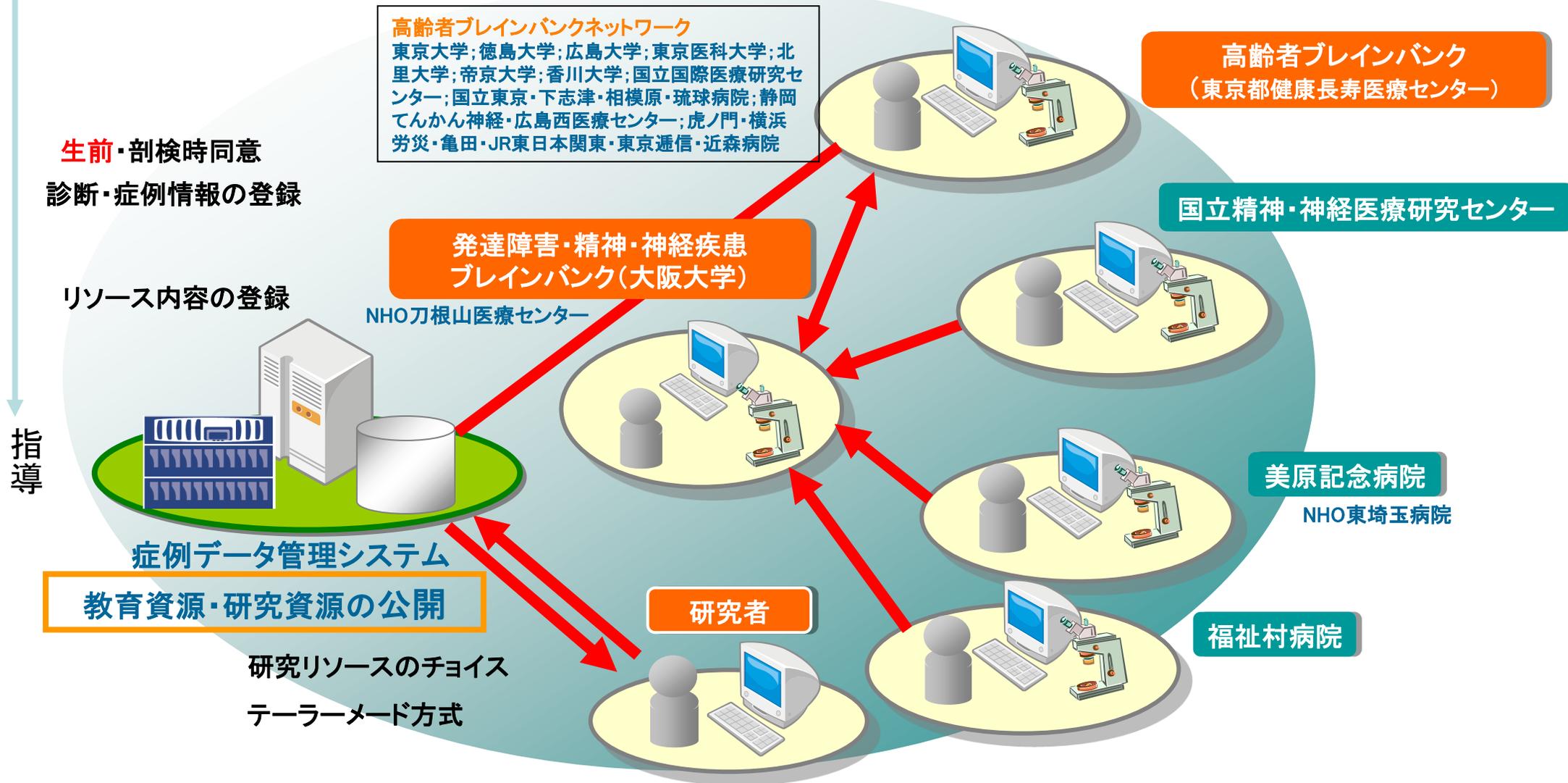
B. 外部登録例

オールジャパン稀少疾患デポジトリー 120例

日本神経科学ブレインバンクネットワーク

日本神経病理学会ブレインバンク委員会

推進



井原康夫東大名誉教授

高齢者ブレインバンク

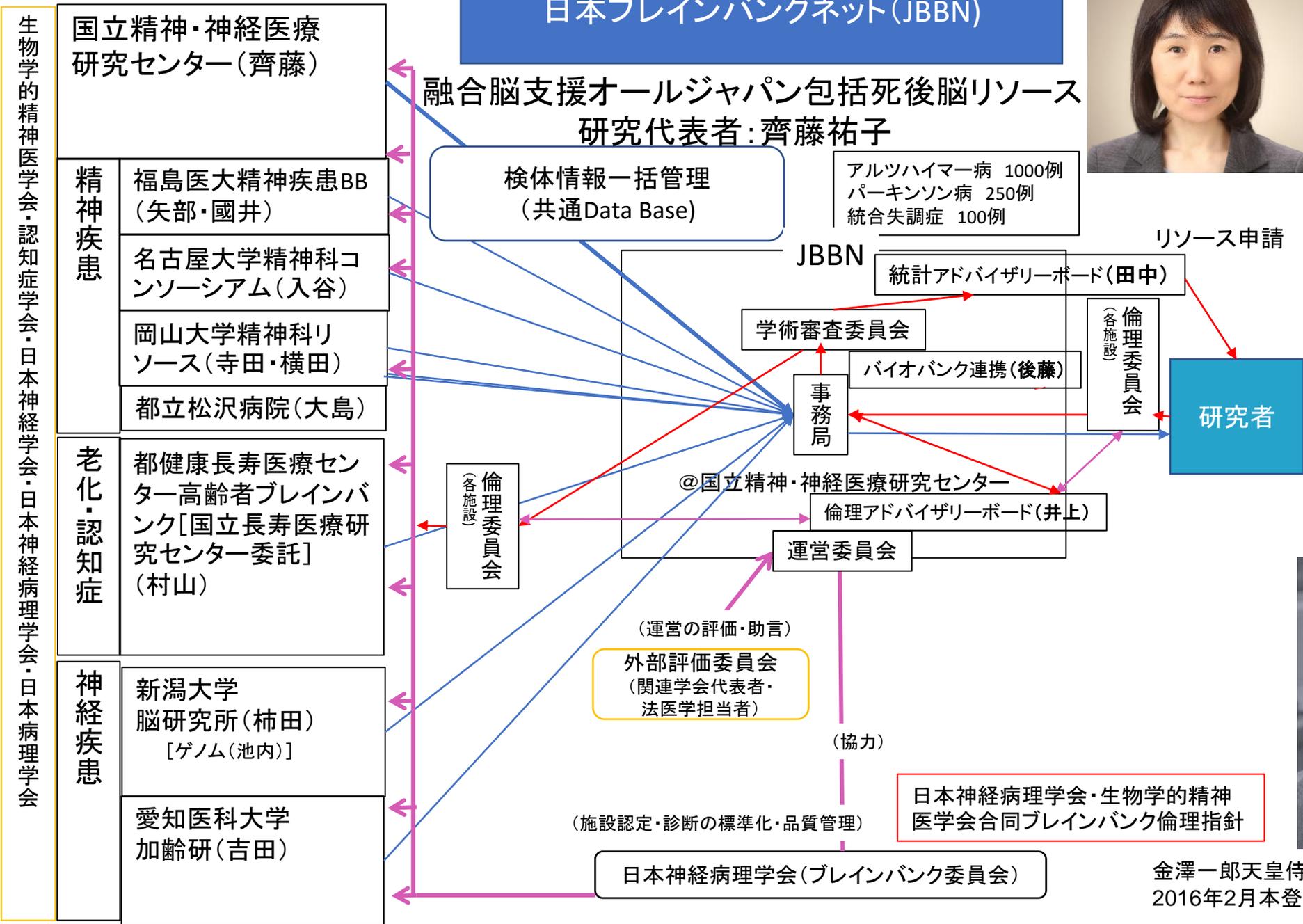
生前献脳同意登録者 2023年6月本登録

日本ブレインバンクネット (JBBN)

融合脳支援オールジャパン包括死後脳リソース
研究代表者: 齊藤祐子



AMED融合脳
2016- 2020



第二期
2021- 2024
PI: 高尾昌樹
精神疾患脳の蓄積



金澤一郎 天皇侍医、東大名誉教授
2016年2月本登録

生物学的精神医学会・認知症学会・日本神経学会・日本神経病理学会・日本病理学会

ブレインバンクとは

- アルツハイマー病やパーキンソン病などの老化性変性疾患は、脳や脊髄の神経細胞がうまく働かなくなるために起こる。
- このような疾患の原因や病態は未だ解明途上であり、発症メカニズムを明らかにし治療法開発へつなげるために、死後脳研究は必須である。
- ブレインバンクは、ヒト死後脳を系統的に蓄積し、疾患の病院解明を目標とする医学研究者へ提供することにより、根治療法の開発に貢献することを目的とする。

ブレインバンクの必要性

- 老年性疾患のみならず、精神疾患や発達障害の病態解明は始まったばかり。ヒト脳疾患の最終診断には、罹患された患者様の脳組織診断が不可欠。
- ヒト脳に起こっていることを解明するには、ヒト脳を直接調べることを欠かすことができず、研究によって病態を明らかにし、治療や創薬につなげていく。

高齢者ブレインバンクの特徴と役割

- 健常脳と疾患脳だけでなく、健常と疾患の途中段階の脳を多数含む。高齢であっても正常な脳から、病的な脳までを連続的に研究することにより、脳を正常に保ち、長寿を全うする秘訣の解明に繋がるリソースを構築している。
- ヒト死後脳、脊髄、末梢神経、筋、主要臓器を、正確な病理診断の元に系統的に蓄積した、総合的老化研究リソースを基に、倫理委員会承認の元、国内外の研究者と共同研究を行っている。

三つの柱

- ひとりひとりの方の病気の症状や変化、バイオマーカー、MRI、SPECT、PETなどの放射線画像所見と、最終病理と比較し解析し、全てをデータベース化する、ADNI型を基本とする。
- 疾患根治療法開発のために、国際的に一流のリソースを構築する。病理検索法は、国際的プリオン病サーベイランス(臨床・画像・髄液バイオマーカー・免疫組織・遺伝子・凍結脳Western blot、Seeding)に準拠する。
- 後を継ぐ、若手ブレインバンクプロジェクト医師、技師の教育、育成を行う。

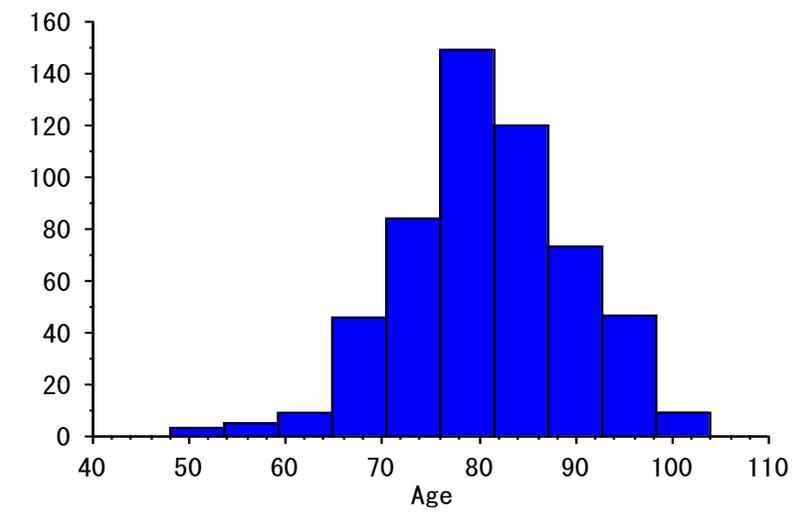
【都市在住の高齢者対象の急性期総合病院】 における連続開頭剖検例

① 1997-2006年 : 545例

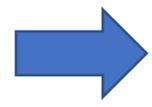
男 : 女 = 324 : 221 48 ~ 104歳 (平均 80.7歳)

② 2009年~2019年 : 429例

男 : 女 = 262 : 168 26 ~ 111歳 (平均 81.0歳)



東京都老人医療センター

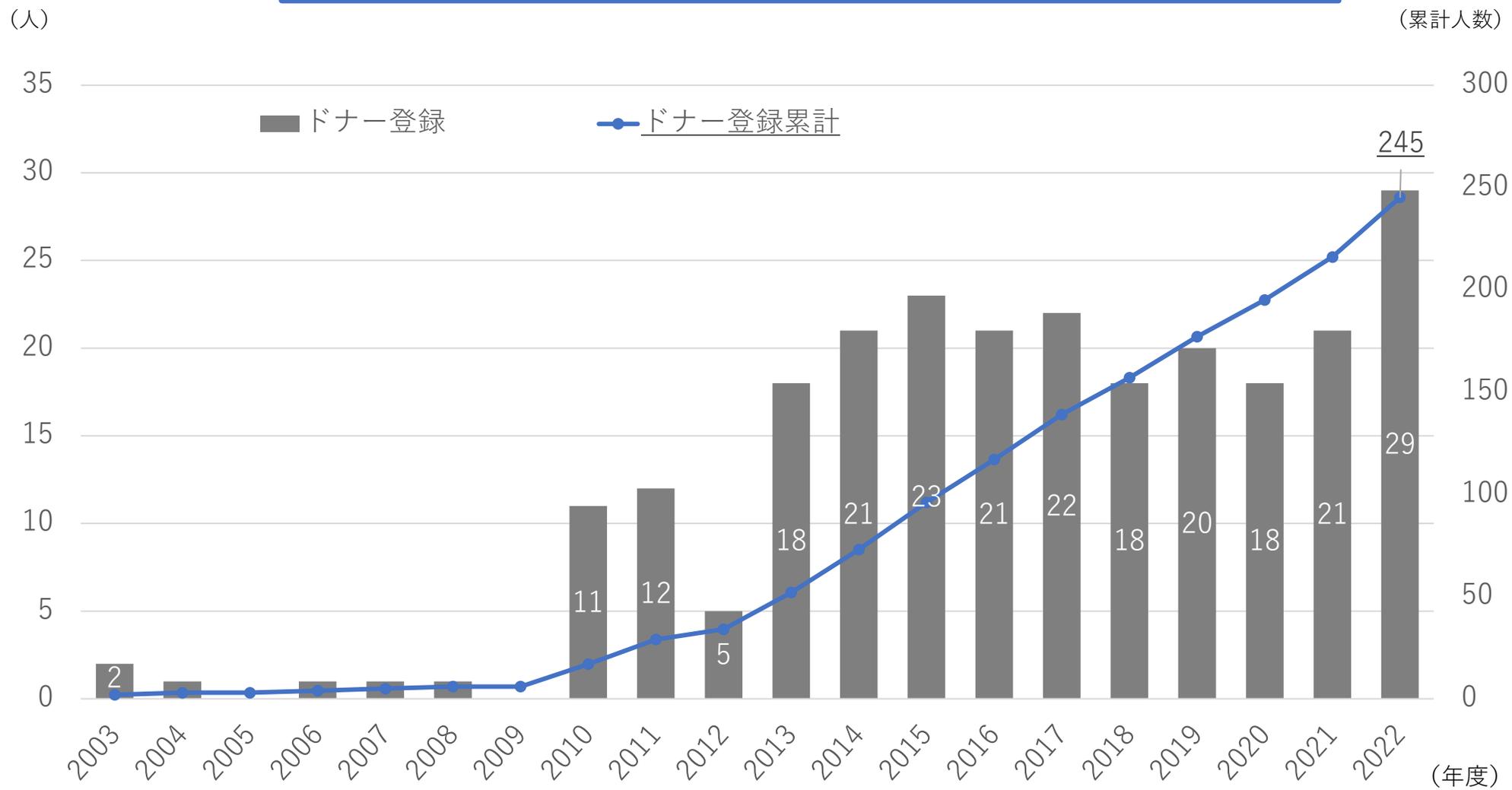


東京都健康長寿医療センター

高齢者ブレインバンク運用状況概要 2021

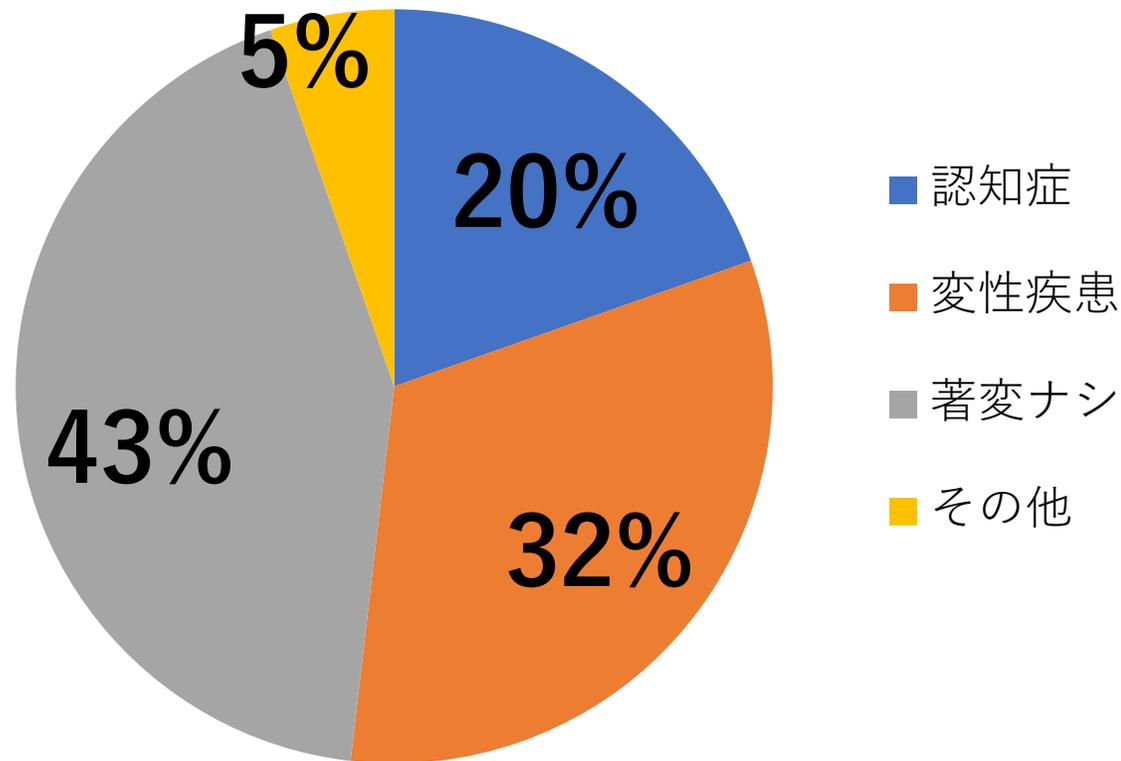
		～2020年度	2021年度	2022年度
凍結半脳	センター内	1279	32	42
	外部受託	151	11	5
凍結脊髄（全髄節）		470	32	42
本登録（ドナー登録）		78 (180)	9 (16)	10 (29)
髄液（採取）		148 (2100)	1 (109)	N/S
超低温槽	センター内	25	25	25
	NCNP	2 (JBBNによる)	2	2
MRI（VSRAD）		108	7	N/S
MIBG 本登録		56	N/S	N/S
PET 本登録		84	2	
バイオバンクジャパン		72	N/S	
共同研究			48件（海外1施設）	49(海外3施設)
英文原著論文			33件（Nature 1, Nature Gen 1）	33件（Nature 1, Cell 1）

事前登録システムの運用（ドナー登録者推移）



脳疾患なしが多いのがポイント
[リタイア後の高齢者（身体疾患あり）、介護者など家族が多い]

ドナー登録時の疾患

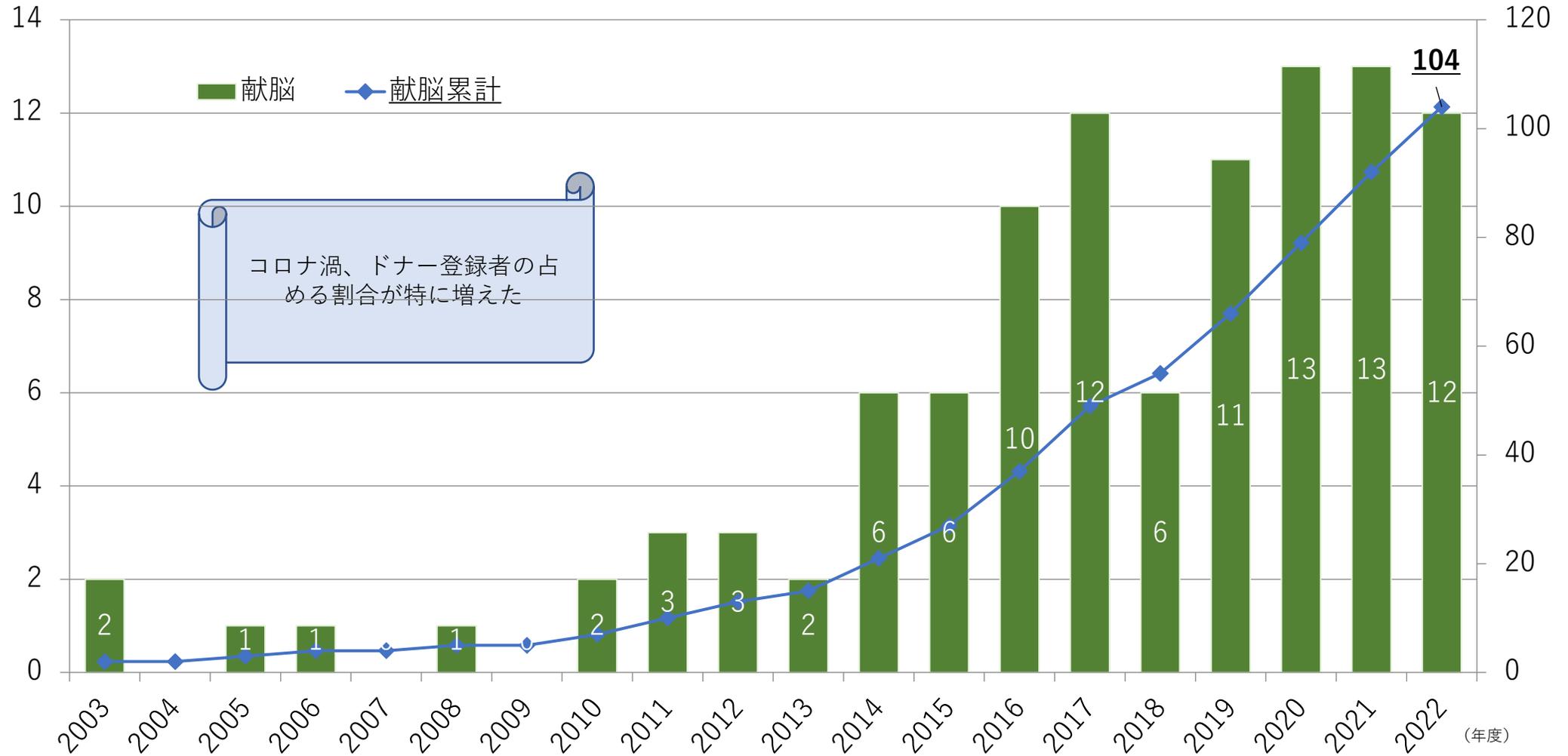


2023米国神経病理学会
高齢者コントロールデータの提供が、国際的独自貢献

登録者本登録の方々の数の推移

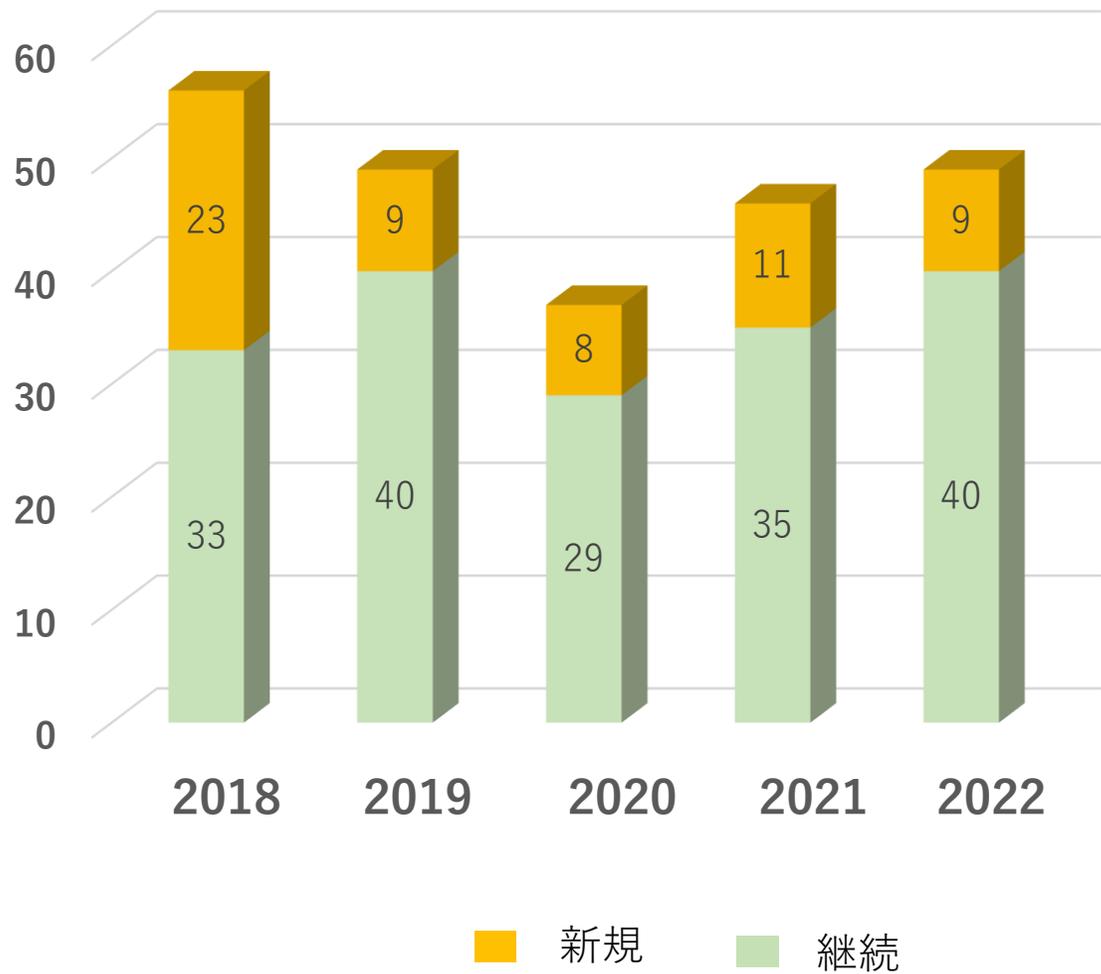
(人)

(累積人数)

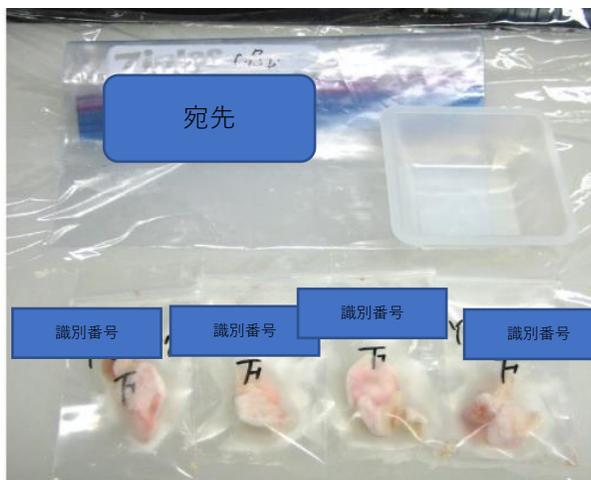


共同研究について

共同研究数

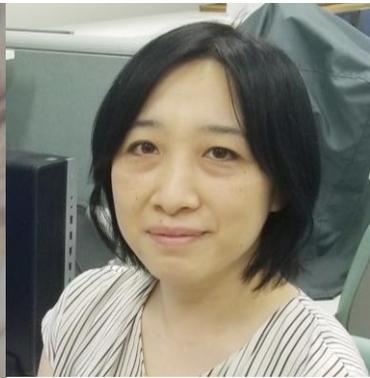
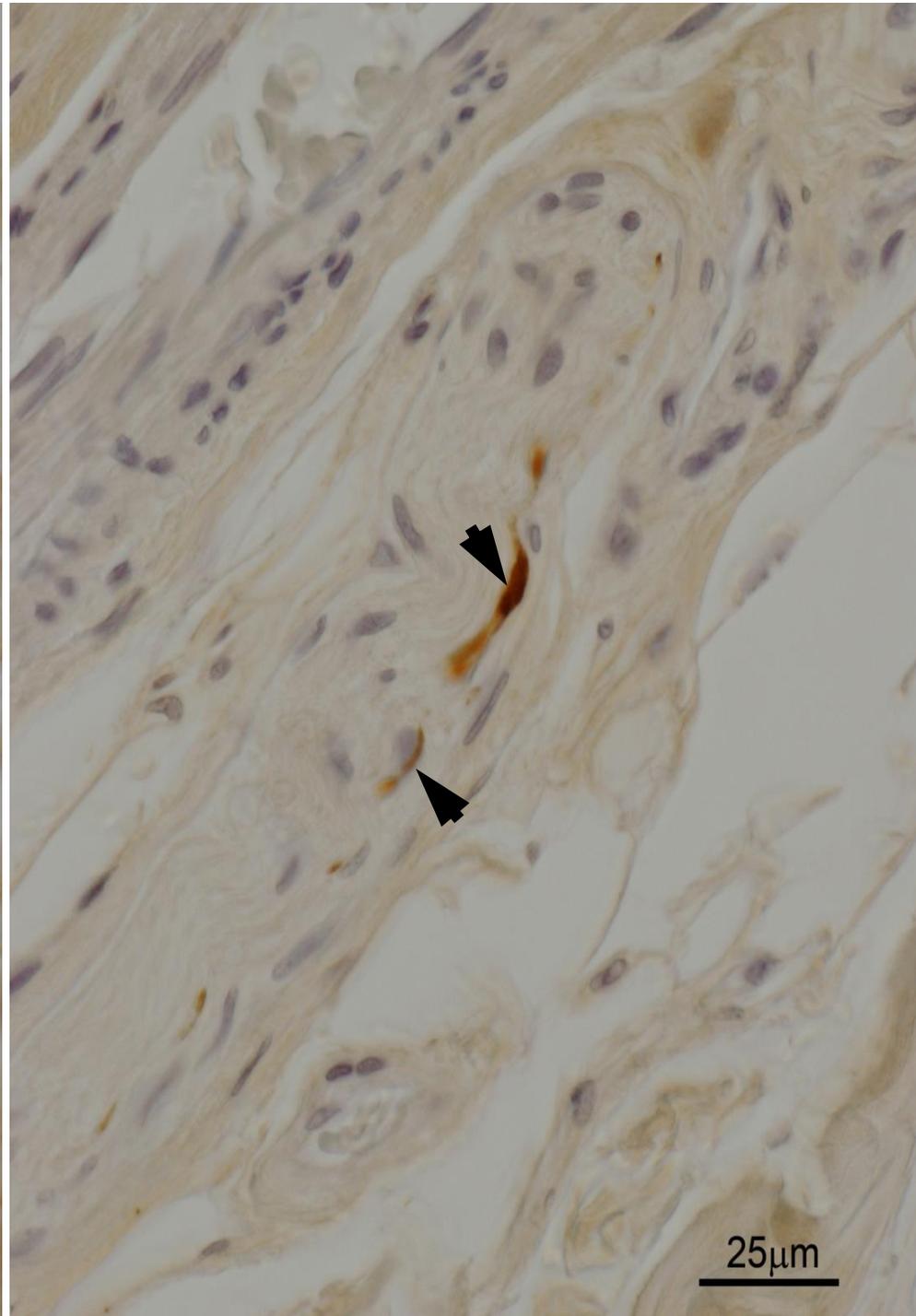
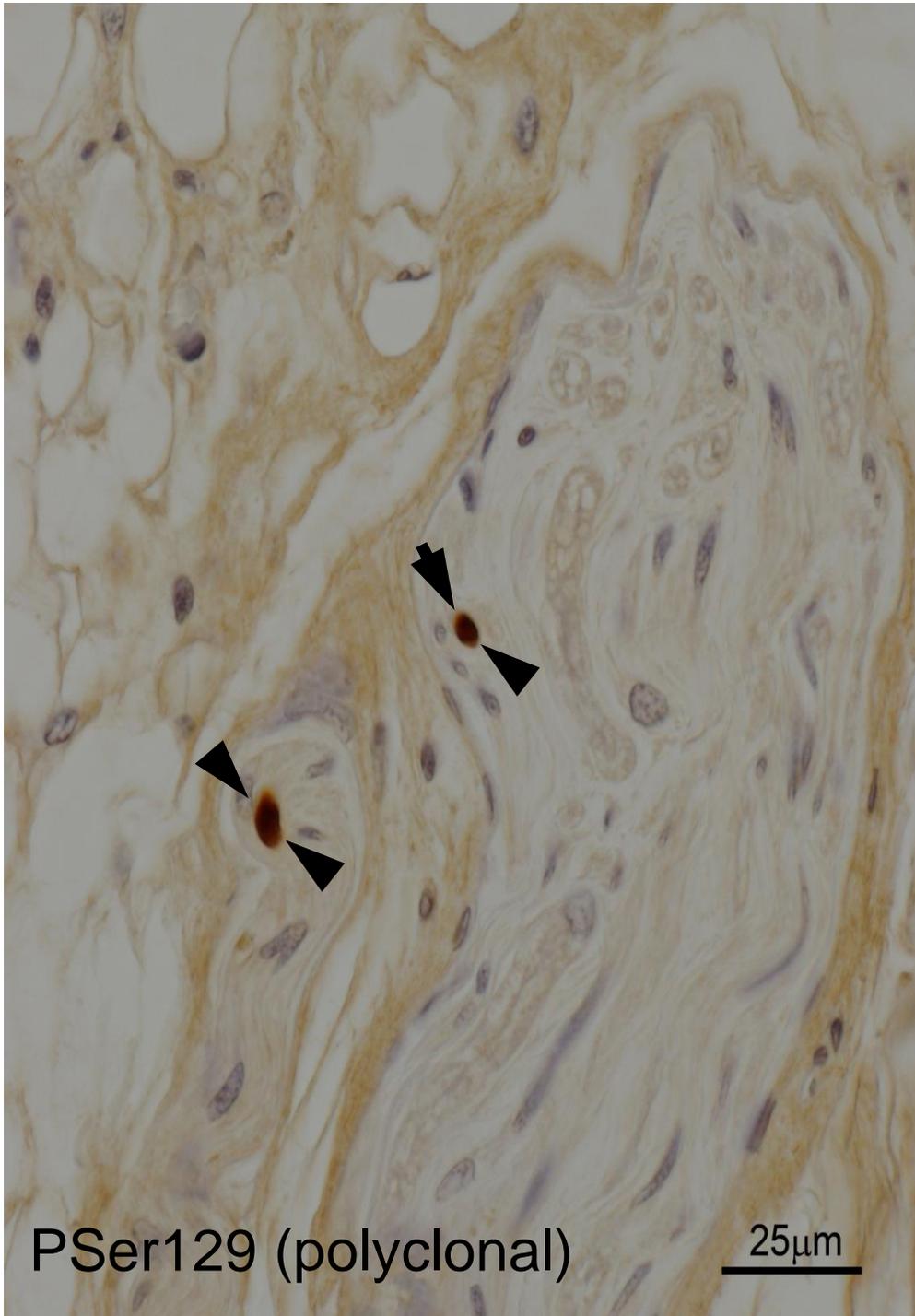


凍結保存検体（切り出し・送付）



脳フリーザー室
(24台)

Skin



Ikemura, M.
JNEN 2008
東大病理講師

皮膚に
パーキンソン
病理が出現
することを
世界で初めて
記載

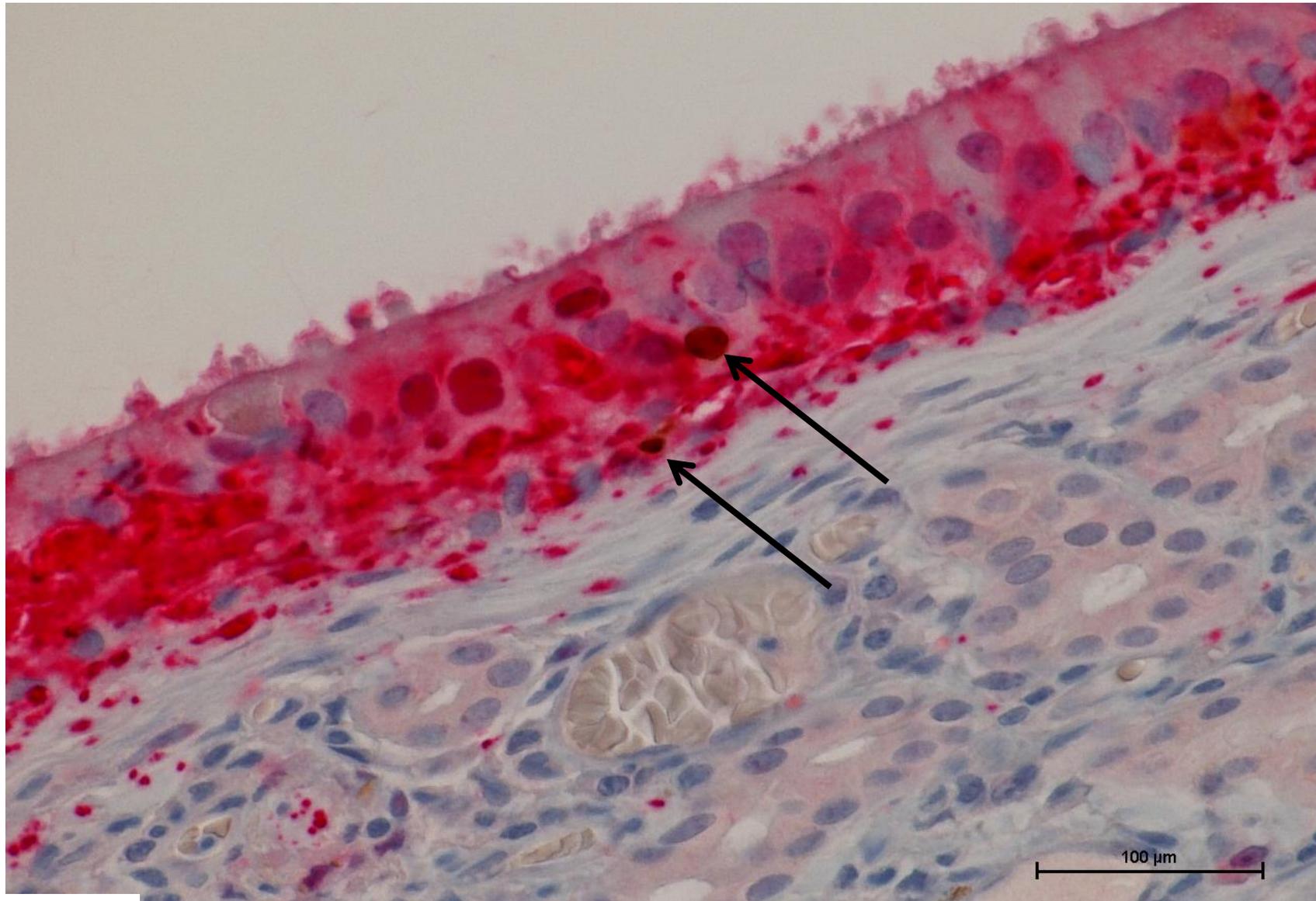
皮膚生検による
パーキンソン病
診断の根拠

Lewy body pathology in olfactory epithelium



Saito, Y.
Movement
Disorder
2020

嗅上皮に
パーキンソン
病理が出現する
ことを世界で初め
て記載



PD-MCI

red: PGP 9.5, brown: psyn#64

米国神経病理学会表彰
欧米以外では
高齢者ブレインバンク
のみ

American Association of Neuropathologists

Moore Award

Presented to

R. Sengoku, Y. Saito, M. Ikemura, H. Hatsuta, Y. Sakiyama, M. Sawabe,
K. Inoue, H. Mochizuki and S. Murayama

For the Best Paper on Clinico-Pathological Correlation

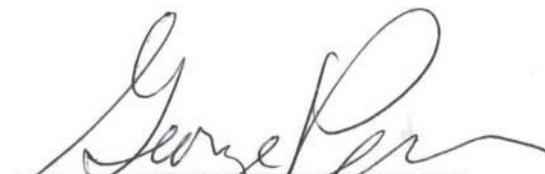
Incidence and Extent of Lewy Body-Related α -synucleinopathy in
Human Aging Olfactory Bulb

San Diego, California

7 April 2008


Ronald L. Hamilton
Awards Committee Chair

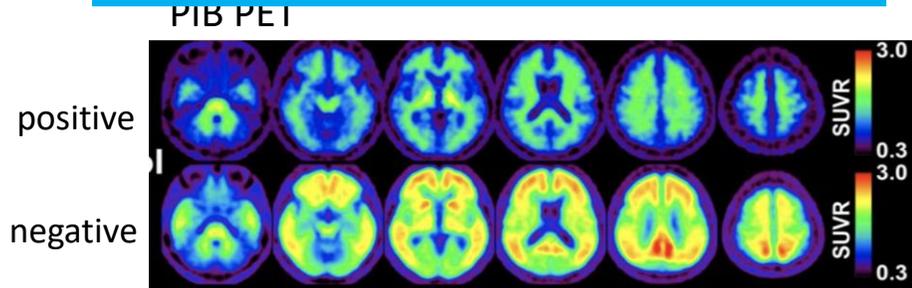

Jeffrey A. Golden
President


George Perry
Secretary-Treasurer

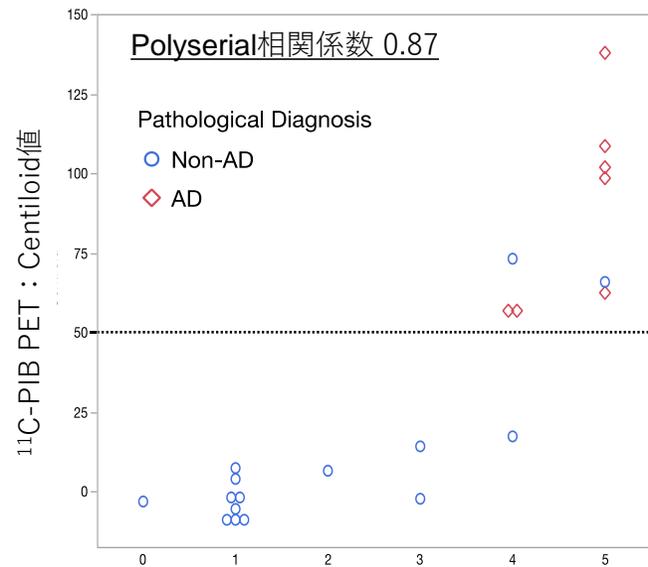
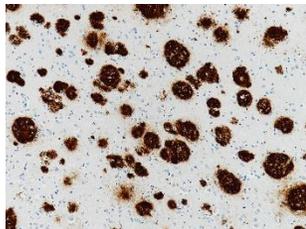


Sengoku R
JNEN 2008

アミロイドPET定量解析と神経病理の相関



Amyloid β 免疫染色

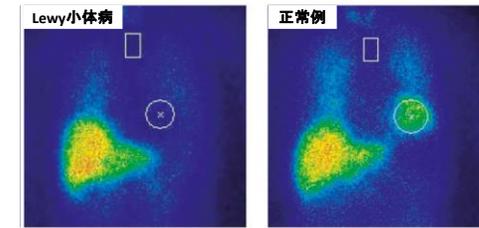


病理学的なAmyloid β の広がり (Thal phase)

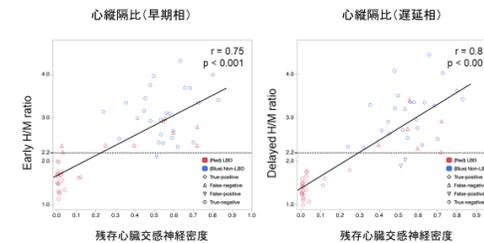
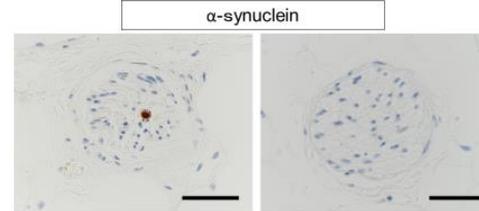
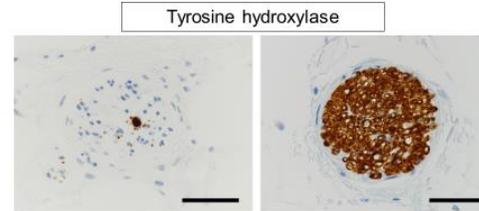
Amyloid PETの定量指標であるCentiloid値は、
Amyloid β 蓄積の広がり強い相関を示す

松原ら..2021年認知症学会学会奨励賞

^{123}I -MIBG心筋シンチの診断精度の検証と心臓交感神経密度との相関



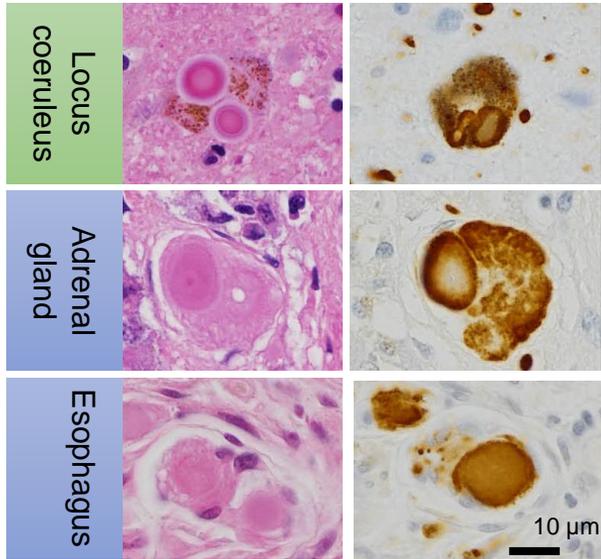
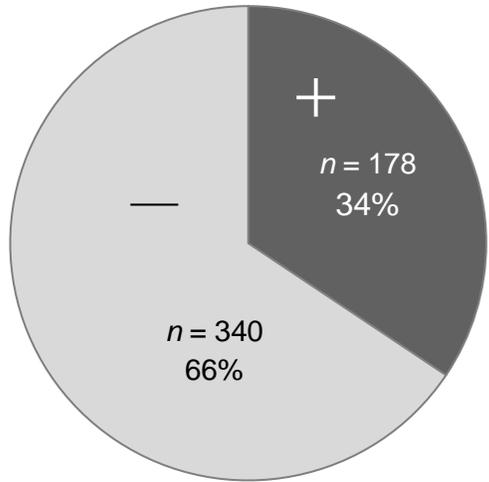
Lewy小体病 非Lewy小体病



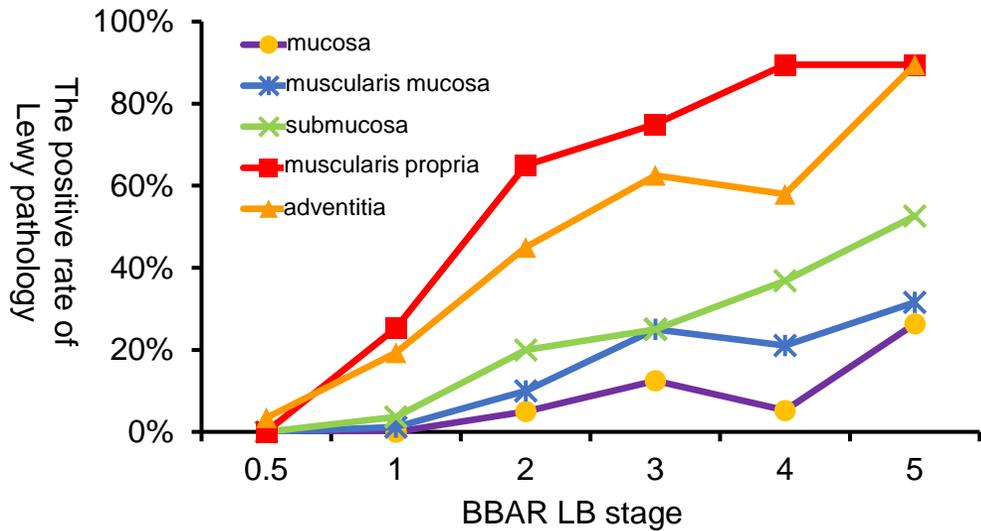
^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの心縦隔比
は心臓交感神経密度と強い相関を持つ

Matsubara et al: Neurology 2022

疫学神経病理学 (Epidemiological Neuropathology)



αシヌクレインは中枢神経系以外でも沈着



末梢と中枢のレビー病理は相関する

Tanei Z. et al., Acta Neuropathologica 2021

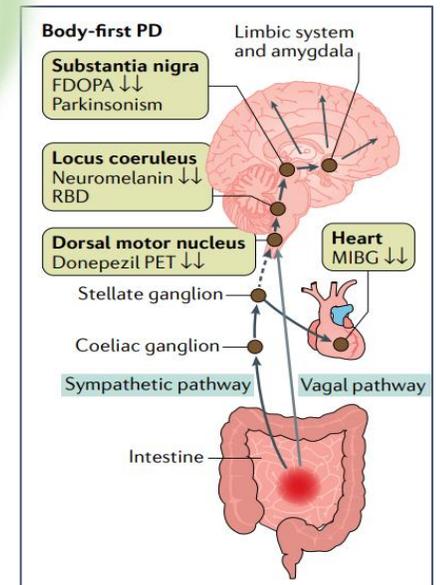
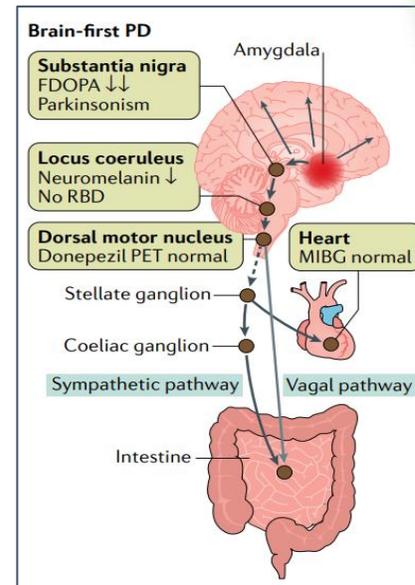
レビー病理は伝播により進展する？

Dementia with Lewy Bodies

Parkinson's disease

Autonomic nervous disorder

Denmark
との共同
研究



2つの経路がある？

Daniela Berg, Per Borghammer et al., Nat Rev Neurol. 2021;17:349-361.

分子神経病理学 (Molecular Neuropathology)

クライオ電顕を用いた超微形態によるTauopathyの再分類

Article

Structure-based classification of tauopathies

Cambridge大学との共同研究

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7>

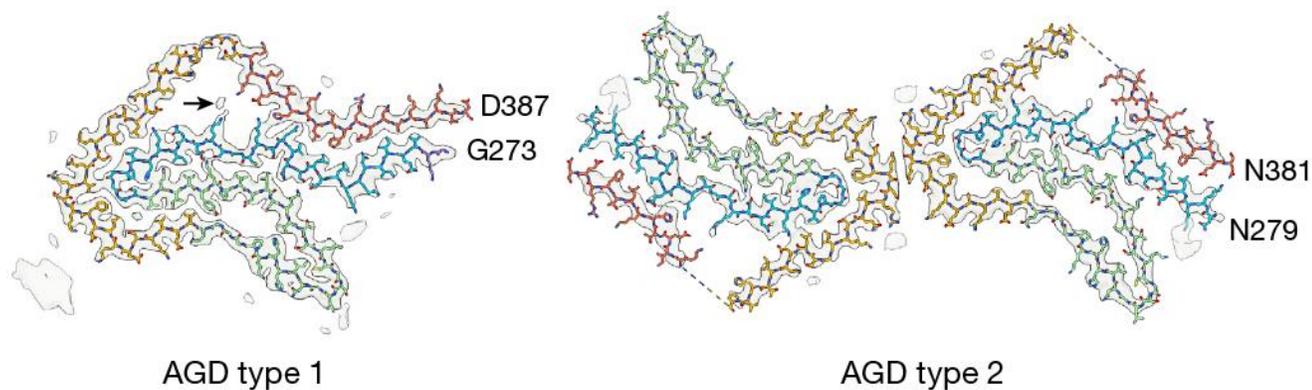
Received: 1 June 2021

Accepted: 13 August 2021

Published online: 29 September 2021

Yang Shi^{1,4}, Wenjuan Zhang^{1,4}, Yang Yang¹, Alexey G. Murzin¹, Benjamin Falcon¹, Abhay Kotecha², Mike van Beers², Airi Tarutani³, Fuyuki Kametani³, Holly J. Garringer⁴, Ruben Vidal⁴, Grace I. Hallinan⁴, Tammayn Lashley⁵, Yuko Saito⁶, Shigeo Murayama⁷, Mari Yoshida⁸, Hidetomo Tanaka⁹, Akiyoshi Kakita⁹, Takeshi Ikeuchi¹⁰, Andrew C. Robinson¹¹, David M. A. Mann¹¹, Gabor G. Kovacs^{12,13}, Tamas Revesz⁵, Bernardino Ghetti⁴, Masato Hasegawa³, Michel Goedert^{1,15,24} & Sjors H. W. Scheres^{1,15,25}

Nature | www.nature.com |

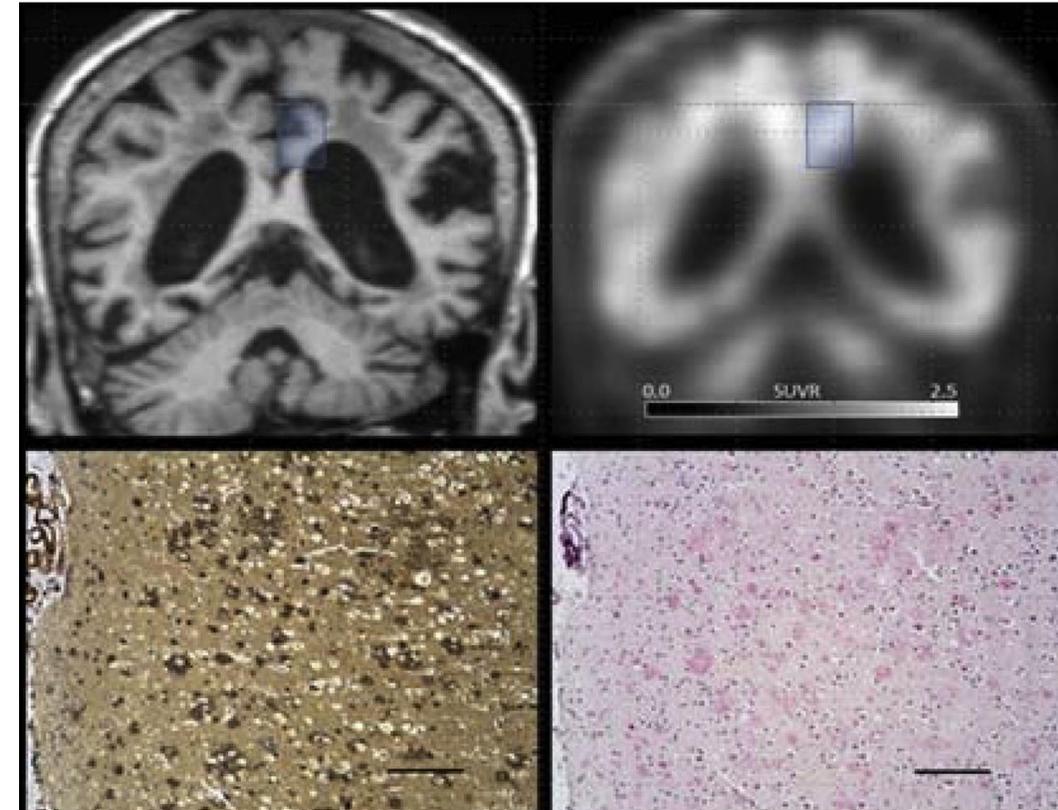
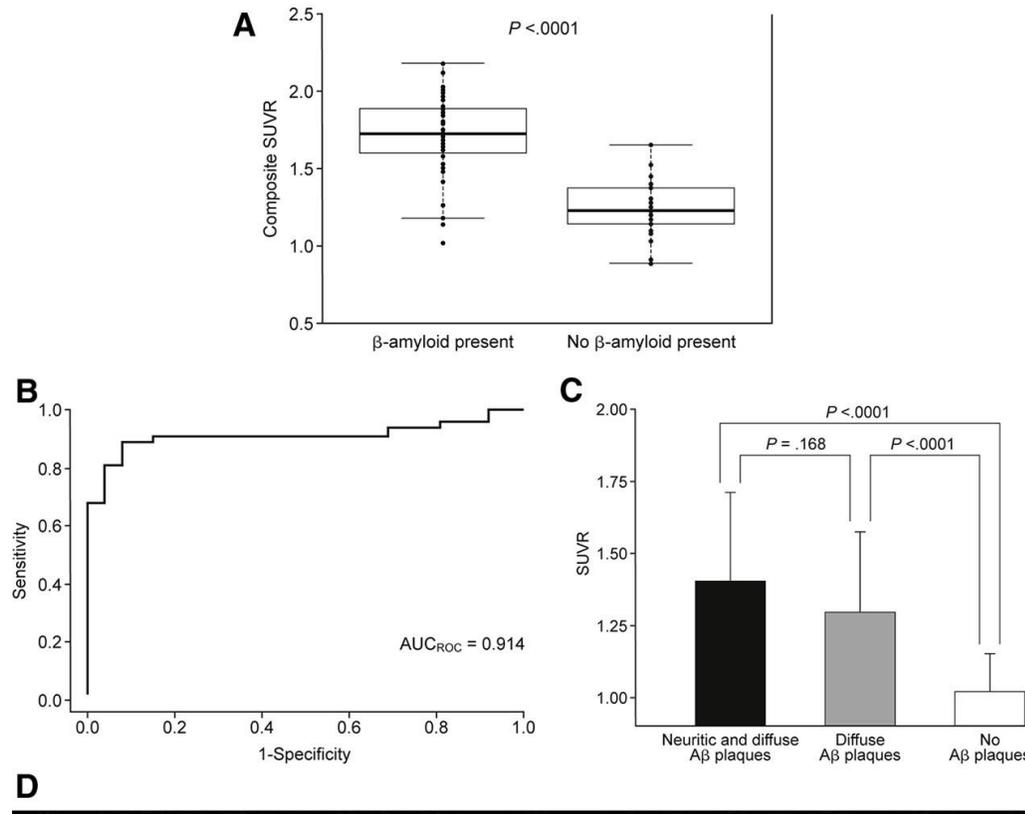


BBARから、嗜銀顆粒が単独に多数出現している側坐核を提供
光顕形態、免疫組織、WB、超微形態、タウ遺伝子変異無を確認

Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: Phase 3 study

Beyer社との共同研究治験
 JBBNNRで対応
 Brain Donorをリクルート
 24名が撮像後に本登録

Osama Sabri^{a,*}, Marwan N. Sabbagh^b, John Seibyl^c, Henryk Barthel^a, Hiroyasu Akatsu^{d,e,f},
 Yasuomi Ouchi^g, Kohei Senda^h, Shigeo Murayama^{i,j}, Kenji Ishiiⁱ, Masaki Takao^{i,k},
 Thomas G. Beach^b, Christopher C. Rowe^l, James B. Leverenz^{m,3}, Bernardino Ghettiⁿ,
 James W. Ironside^o, Ana M. Catafau^p, Andrew W. Stephens^p, Andre Mueller^p, Norman Koglin^p,
 Anja Hoffmann^q, Katrin Roth^q, Cornelia Reininger^{q,1}, Walter J. Schulz-Schaeffer^{r,1}, and for the
 Florbetaben Phase 3 Study Group²




文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究「学術研究支援基盤形成」
コホート・生体試料支援プラットフォーム

[ホーム](#) | [支援の全体像](#) | [内容](#) | [イベント情報](#) | [支援申請](#) | [支援の成果報告](#)

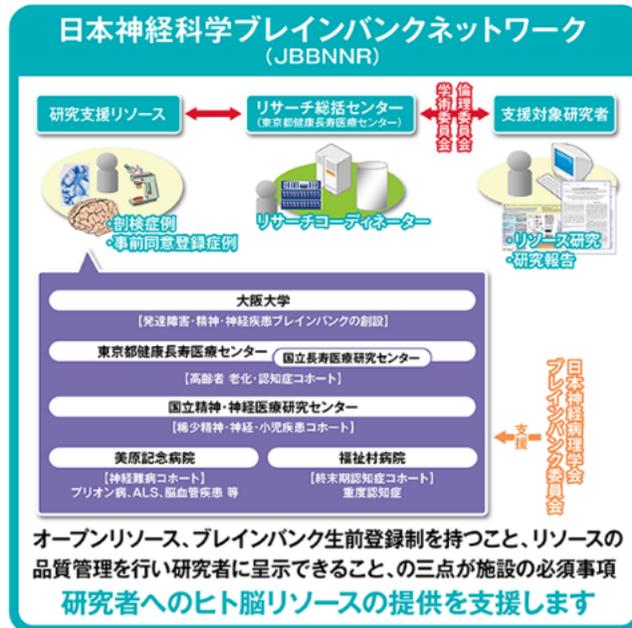
ホーム > 概要 > 研究支援実施計画 > B プレインリソースの整備と活用支援活動

B プレインリソースの整備と活用支援活動

- B-1 プレインリソースの構築支援
- B-2 プレインリソースの活用支援

概要

日本神経科学ブレインバンクネットワークを構築し運用中（文部科学省学術変革領域研究費）です。オープンリソース、ブレインバンク生前登録制を持つこと、リソースの品質管理を行い研究者に呈示できること、という三点を必須事項としています。死後脳リソースの提供を支援します。



リソース提供フロー

1. 各施設での研究倫理承認、研究継続証明（研究費獲得他）
2. JBBNNRへの研究申請（申請書・研究計画書・倫理承認書類）
3. 研究内容審査@学術委員会・倫理委員会
4. 研究プレゼンテーション&ディスカッション@リサーチ統括センター
5. リソース提供（共同研究スタート）

支援内容

ブレインリソースの構築支援	文部科学省学術変革領域研究『学術研究支援基盤形成』研究費受給ブレインバンクの連携に基づき、日本神経科学ブレインバンクネットワーク（Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research: JBBNNR）を構築しています。1)オープンリソースであること、2)ブレインバンク生前献脳同意登録制を持つこと、3)神経病理学的診断を含むリソースの品質管理を行い、研究者に呈示できること、の三点を必須事項としています。献脳同意登録者の希望に応え、日本全国の剖検・病理学的検索支援を行い、リソース構築と、後継者育成を行なっています。
ブレインリソースの活用支援	死後脳・脊髄リソースの提供支援を行います。当支援活動では、国際的に一流と評価されている本邦神経病理学的診断を共有し、米国NIHブレインバンクリソース基準を満たす、高品質の死後脳・脊髄リソースを蓄積しています。保存・管理・運用に関し、日本神経病理学会ブレインバンク委員会の指導下にあります。疾患脳に加え、正常コントロールが多数存在すること、全身剖検をベースにしたリソースが附随する点が、特徴です。申請研究者の研究に最適なリソース提供をオンライン協議の上決定することで、本邦神経科学研究の底支えを使命と考えています。
その他	ご相談・申請は随時受け付けております。脳以外の末梢組織についてもご相談下さい。研究期間につきましてもお相談に応じます。

お問い合わせ

お問い合わせはこちら >

申請書フォーム >>

支援を希望される方はこちら

ブレインバンクのまとめ

-  健康長寿医療センターの地域からの信頼がベース。
-  センター事業として、病院・研究所全構成員の協力の下に推進。
-  リソース構築、独自・共同研究成果は国際的に認知。
-  ヒトリソースを用いた研究についてのアウトリーチ活動が必須。
-  永続性のための後継者（医師・技師・パラメディカカル）育成努力を継続中。

International Standardization

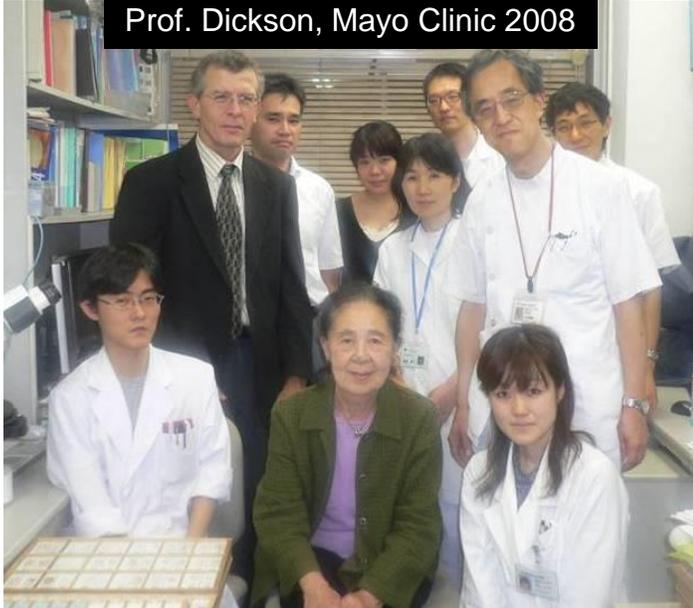
Prof. Graeber, Imperial College of London, 2007



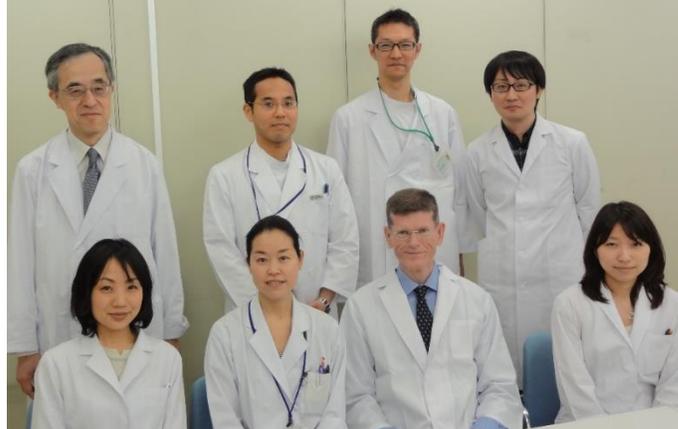
Prof. Hedley- Whyte, MGH 2010



Prof. Dickson, Mayo Clinic 2008

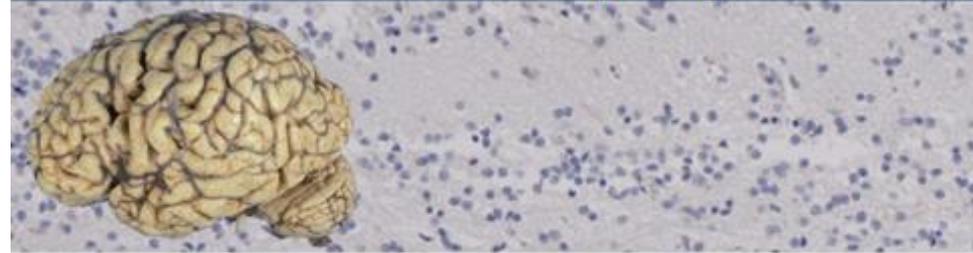


Prof. Cairns, Washington University 2013



The International Brain Bank Symposium

Post-ICN2018 conference



DATE September 28 (Fri.), 2018
13:00-16:30

VENUE Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital &
Institute of Gerontology (Japan)

Julie A. Schneider (Rush University Medical Center, USA)

Bradley T. Hyman (Mass. General Hospital, Harvard Medical School, USA)

Bernardino Ghetti (Indiana University, USA)

Colin L. Masters (The University of Melbourne, Australia)

Ingeborg Huitinga (Netherlands Institute for Neuroscience, The Netherlands)

Shigeo Murayama (Tokyo Met. Geriatric Hosp. & Inst. of Gerontology, Japan)



Areas—Platforms for Advanced Technologies and Research Resources Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan