

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明
(英語) Development of biomarker and elucidation of natural history for progressive supranuclear palsy and related disorders by establishing multi-center collaborative cohort research
- 研究開発担当者 (日本語) 脳研究所・教授・池内 健
所属 役職 氏名： (英語) Brain Research Institute, Professor, Takeshi Ikeuchi
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明
開発課題名： (英語) Development of biomarker and elucidation of natural history for progressive supranuclear palsy and related disorders by establishing multi-center collaborative cohort research
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人新潟大学 脳研究所・教授・小野寺理
所属 役職 氏名： (英語) Brain Research Institute, Professor, Osamu Onodera
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人新潟大学 脳研究所・准教授・下畑享良
所属 役職 氏名： (英語) Brain Research Institute, Associate Professor, Takayoshi Shimohata
- 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構松江医療センター・院長・中島健二
所属 役職 氏名： (英語) Matsue Medical Center, President, Kenji Nakashima
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人鳥取大学・助教・瀧川洋史
所属 役職 氏名： (英語) Tottori University, Assistant Professor, Hiroshi Takigawa

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構東名古屋病院・部長・饗場郁子

所属 役職 氏名 : (英語) National Hospital Organization, Higashinagoya National Hospital, Director, Ikuko Aiba

研究開発分担者 (日本語) 京都府公立大学法人京都府立医科大学・教授・徳田隆彦

所属 役職 氏名 : (英語) Kyoto Prefectural University of Medicine, Professor, Takahiko Tokuda

研究開発分担者 (日本語) 学校法人自治医科大学・准教授・森田光哉

所属 役職 氏名 : (英語) Jichi Medical University, Associate Professor, Mitsuya Morita

研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・部長・村山繁雄

所属 役職 氏名 : (英語) Tokyo Metropolitan , Director, Shigeo Murayama

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

本研究開発は、進行性核上性麻痺及びその類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究：JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD) を展開し、患者レジストリに基づく自然歴の解明とバイオサンプル収集に基づく疾患バイオマーカー探索を行うことを目的としている。全国の41臨床サイトから専門医の診断に基づく症例のレジストリを実施し、平成28年度までに149例の被検者登録が完了した。被検者の組み入れ時の年齢は 72.6 ± 6.8 歳（平均±標準偏差）であった。被検者の病型別頻度は高いものから順に、PSP-RS (progressive supranuclear palsy-Richardson syndrome) 35%、CBD (corticobasal syndrome) 25%、PSP-P (parkinsonism) 8%、PSP-PAGF (pure akinesia with gait freeze) 8%、PSP-C (cerebellar ataxia) 6%であった。病型別の発症年齢は、PSP-RS 66.9歳、CBS 68.2歳、PSP-P 67.3歳、PSP-PAGF 62.0歳、PSP-C型 68.7歳であった。病型別に罹病期間とPSPRS (PSP rating scale)、Barthel indexの相関を検討した。生体試料の収集率はゲノムDNA 91%、血漿 93%、血清 98%、脳脊髄液 75%、リンパ芽球セルライン 91%であった。脳脊髄液サンプルは、Luminex AlzBio3キットを用いアミロイドβ42、総タウ、リン酸化タウの測定、MesoScale Discovery platformを用いたアミロイドβ38、β40、β42の測定を行った。ゲノムDNAを用いAPOE多型およびMAPT塩基配列を解析した。2年目の経年的評価を行った症例（n=36）についてPSPRSの年次変化を明らかにした。

英文

This project has operated a multicenter cohort study of Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD (JALPAC). In the JALPAC study, patients with progressive supranuclear palsy and related disorders have been registered through 41 clinical sites across Japan. Biofluids samples including genomic DNA, plasma, serum, cerebrospinal fluid (CSF), and lymphoblastoid cell lines have been collected to explore biomarkers for the diseases. The average age of registered patients was 72.6 ± 6.8 years (mean±SD). The most frequent subtype was PSP-RS (Richardson syndrome), followed by CBS (corticobasal syndrome), PSP-P (parkinsonism), PSP-PAGF (pure akinesia with gait freezing), PSP-C (cerebellar ataxia). The age at onset of patients of each of subtypes was as follows: PSP-RS 66.9 years, CBS 68.2 years, PSP-P 67.3 years, PSP-PAGF 62.0, and PSP-C 67.7 years. We determined the relationship between disease duration and PSPRS (PSP rating scale) in each of subtypes of PSP. The clinical samples were obtained from the participants with high rate as follows: genomic DNA 92%, plasma 94%, serum 81%, CSF 79%, and lymphoblastoid cell lines 92%. The biomarkers of amyloid-β30, 40, and 42, total tau, and phosphorylated tau were quantified. Genetic analyses were performed to determine APOE polymorphisms and MAPT sequence. The annual change of PSPRS was calculated for the participants who completed the 2nd visit (n=36)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立大学法人新潟大学・脳研究所・池内健 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 8 件、国際誌 14 件）

1. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Brain Pathology* 26:82-94, 2016
2. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Kitamura H, Hasegawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. *Brain Pathology* 26: 155-166, 2016
3. 池内 健. 脳脊髄液・血液バイオマーカー. *最新医学* 71, 608-616, 2016
4. 原 範和, 春日健作, 宮下哲典, 池内 健. ゲノム解析による認知症の臨床・病態解明. *臨床精神医学* 45:395-403, 2016
5. Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, Saito Y, Iwai K, Yasuda T, Inukai A, Takahashi H, Nishizawa M, Aiba I. Clinical and imaging findings of progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Mov Disord* 31:760-762, 2016
6. 下畑 享良. 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 臨床症候と病型分類. *Clinical Neuroscience*35 巻 3 号 Page313-316
7. 金澤 雅人, 下畑 享良, 小野寺 理. 小脳型進行性核上性麻痺 (PSP-C). *Clinical Neuroscience* 35 巻 3 号 Page299-301
8. Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav.* 2016 Oct 11;6(12):e00557.
9. Wada-Isoe K, Tanaka K, Uemura Y, Nakashita S, Tajiri Y, Tagashira S, Yamamoto M, Yamawaki M, Kishi M, Nakashima K. Longitudinal course of mild parkinsonian signs in elderly people: A population-based study in Japan. *J Neurol Sci.* 2016; 362: 7-13.
10. Ida M, Ando M, Adachi M, Tanaka A, Machida K, Hongo K, Mizobata T, Yamakawa MY, Watanabe Y, Nakashima K, Kawata Y. Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions. *J Biochem.* 2016; 159: 247-260.
11. Nakashita S, Wada-Isoe K, Uemura Y, Tanaka K, Yamamoto M, Yamawaki M, Nakashima K. Clinical assessment and prevalence of parkinsonism in Japanese elderly people. *Acta Neurol Scand.* 2016; 133; 373-379.
12. Yoshihara A, Fukatsu M, Hoshi K, Ito H, Yamaguchi Y, Ishii R, Tokuda T, Miyajima M, Arai H, Kato T, Furukawa K, Arai H, Kikuchi A, Takeda A, Ugawa Y, Hashimoto Y: Subgroup differences in "brain-type" transferrin and α -synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Biochem.* 2016; 160(2): 87-91.

13. Majbour NK, Vaikath NN, Eusebi P, Chiasserini D, Ardah M, Varghese S, Haque ME, Tokuda T, Auinger P, Calabresi P, Parnetti L, El-Agnaf OMA: Longitudinal changes in CSF alpha-synuclein species reflect Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2016; 31(10): 1535-1542.
14. Majbour NK, Chiasserini D, Vaikath NN, Eusebi P, Tokuda T, van de Berg W, Parnetti L, Calabresi P, El-Agnaf OM. Increased levels of CSF total but not oligomeric or phosphorylated forms of alpha-synuclein in patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017 Jan 10;7:40263.
15. 笠井高士, 徳田隆彦. 内科医がおさえておくべきパーキンソン病診療のポイント. パーキンソン病とパーキンソン症候群の鑑別のための検査. パーキンソン病およびパーキンソン症候群の診断バイオマーカー (血液・髄液). *内科* 2016; 118(2): 251-254.
16. 饗場郁子. 内科医がおさえておくべきパーキンソン病診療のポイント 代表的なパーキンソン病類縁疾患 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核症候群. *内科* 2016, 118, 2, 223-228.
17. Sakurai K, Imabayashi E, Tokumaru AM, Ito K, Shimoji K, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Ogawa M, Morimoto S, Aiba I, Matsukawa N, Shibamoto Y. Volume of Interest Analysis of Spatially Normalized PRESTO Imaging to Differentiate between Parkinson Disease and Atypical Parkinsonian Syndrome. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 2017, 16, 1, 16-22.
18. 饗場郁子. 進行性核上性麻痺 (PSP) リチャードソン症候群および特殊病型. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 2017, 35, 3, 285-290.
19. 村井敦子, 饗場郁子. 治療とケア PSP と CBD のケア. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 2017, 35, 3, 345-347.
20. Nogami A, Yamazaki M, Saito Y, Hatsuta H, Sakiyama Y, Takao M, Kimura K, Murayama S: Early Stage of Progressive Supranuclear Palsy: A Neuropathological Study of 324 Consecutive Autopsy Cases. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi* 2015, 82:266-73.
21. Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, Alafuzoff I, Attems J, Budka H, Cairns NJ, Crary JF, Duyckaerts C, Ghetti B, Halliday GM, Ironside JW, Love S, Mackenzie IR, Munoz DG, Murray ME, Nelson PT, Takahashi H, Trojanowski JQ, Ansorge O, Arzberger T, Baborie A, Beach TG, Bieniek KF, Bigio EH, Bodi I, Dugger BN, Feany M, Gelpi E, Gentleman SM, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Heale R, Hof PR, Hofer M, Hortobagyi T, Jellinger K, Jicha GA, Ince P, Kofler J, Kovari E, Kril JJ, Mann DM, Matej R, McKee AC, McLean C, Milenkovic I, Montine TJ, Murayama S, Lee EB, Rahimi J, Rodriguez RD, Rozemuller A, Schneider JA, Schultz C, Seeley W, Seilhean D, Smith C, Tagliavini F, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Tolnay M, Troncoso JC, Vinters HV, Weis S, Wharton SB, White CL, 3rd, Wisniewski T, Woulfe JM, Yamada M, Dickson DW: Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol* 2016, 131:87-102.
22. Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann DM, Iwatsubo T, Hasegawa M: Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol* 2016, 131:267-80.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 池内 健. ゲノム・遺伝子からみた認知症の病態解明. 口頭発表, 第 57 回 日本神経学会学術大会. 2016.5.19. 神戸国際会議場 (神戸市), 国内
2. 三浦 健, 青木賢樹, 高嶋修太郎, 真野篤, 堅田慎一, 目崎直実, 石黒敬信, 石黒舞乃, 畠野雄也, 相川あかね, 石澤伸, 竹内亮子, 田中英智, 豊島靖子, 春日健作, 三瓶一弘, 柿田明美, 高橋 均, 池内 健, 西澤正豊. Globular glial tauopathy の臨床的特徴. 自験例 2 例と既報例の比較. ポスター発表, 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016.5.21. 神戸市, 国内
3. 田中英智, 豊島靖子, 三浦健, 池内 健, 高橋均, 柿田明美. Globular glial tauopathy type II : 運動ニューロン徴候と不随意運動を示した一剖検例の臨床病理像. ポスター発表, 第 57 回日本神経病理学会. 2016.6.2. ホテルニューキャッスル (弘前市), 国内
4. 三浦 健, 目崎直実, 三瓶一弘, 青木賢樹, 竹内亮子, 田中英智, 豊島靖子, 柿田明美, 小野寺理, 池内 健. 病理診断された Globular Glial Tauopathy の臨床的特徴: 自験 2 例と既報 39 例のまとめ. 第 35 回日本認知症学会学術集会. ポスター発表, 2016.12.1. 東京フォーラム (東京), 国内
5. 下畑享良. CBD/PSP update. 第 10 回パーキンソン病運動障害疾患コンgres (京都) 2016 教育講演, 国内
6. 下畑享良. PSP/CBD. 第 34 回日本神経治療学会総会 (米子) 2016 教育講演, 国内
7. Tokuda T, Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K: A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD: the JALPAC project. The 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS), Berlin, Germany, 2016.6.20. 国外
8. Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K. A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD (the JALPAC project): Progression of milestones by clinical types. ポスター発表, CurePSP International Research Symposium, 2016.10.27-28. New York, 国外
9. 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. 進行性核上性麻痺の自然史と経腸栄養による治療介入についての検討. 口頭発表, 第 57 回日本神経学会学術集会. 2016.5.21. 神戸国際会議場 (神戸), 国内
10. 瀧川洋史, 池内 健, 森田光哉, 饗場郁子, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 中島健二, JALPAC 研究グループ. Barthel Index ならびに PSPRS-J による進行性核上性麻痺症例の ADL 評価に関する検討. 口頭発表, 第 34 回日本神経治療学会総会. 2016.11.3. 米子コンベンションセンター (米子), 国内
11. 瀧川洋史. JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD). 口頭発表, 第 34 回日本神経治療学会総会. 2016.11.4. 米子コンベンションセンター (米子), 国内

12. 近藤正樹, 徳田隆彦, 大道卓摩, 松島成典, 山田恵, 中川正法, 水野敏樹. PIB/FDDNP-PET による特発性正常圧水頭症と PSP およびアルツハイマー型認知症の比較. 日本神経学会学術大会(第57回), ポスター(日本語). 2016年5月19日, 神戸
13. 教育コース 25 (生涯教育) PSP, CBD, MSA の臨床診断を病理からふりかえる, 口頭, 饗場 郁子, 第57回日本神経学会学術大会, 2016.5.20, 国内
14. Tau imaging in patients with ALS/PDC in the Kii Peninsula, 口頭, 篠遠 仁, 島田 斉, 小久保康昌, 丹羽文俊, 佐々木良元, 森本 悟, 遠藤浩信, 北村聡一郎, 平野成樹, 饗場郁子, 宮村正典, 佐原成彦, 葛原茂樹, 樋口真人, 須原哲也, 第57回日本神経学会学術大会, 2016.5.20, 国内
15. 進行性核上性麻痺における timed up and go test に影響を与える要因, ポスター, 松田直美, 森野 陽, 高松泰行, 饗場郁子, 第57回日本神経学会学術大会 メディカルスタッフポスターセッション, 2016.5.20, 国内
16. 進行性核上性麻痺患者の自宅における FIM 運動項目に影響を与える要因, ポスター, 森野 陽, 松田直美, 高松泰行, 饗場郁子, 第57回日本神経学会学術大会 メディカルスタッフポスターセッション, 2016.5.21, 国内
17. 病理診断された PSP/CBD の臨床像, 口頭, 饗場郁子, 第57回日本神経学会学術大会, 2016.5.21, 国内
18. 進行性核上性麻痺患者に対する運動療法介入前後のバランス能力ならびに歩行能力の比較, ポスター, 松田直美, 高松泰行, 森野陽, 饗場郁子, 第51回日本理学療法学術大会, 2016.5.28, 国内
19. 進行性核上性麻痺患者の静的・動的バランスと歩行の特徴—パーキンソン病患者との比較—, 口頭, 高松泰行, 松田直美, 森野陽, 饗場郁子, 第51回日本理学療法学術大会, 2016.5.29, 国内
20. 進行性核上性麻痺の臨床像を示した globular glial tauopathy の1剖検例, ポスター, 岩崎 靖, 三室マヤ, 饗場郁子, 奥田 聡, 吉田眞理, 第57回日本神経病理学会総会学術研究会, 2016.6.2, 国内
21. 不規則頻呼吸を特徴とした全経過15年の進行性核上性麻痺 PSP の1剖検例, ポスター, 齋藤由扶子, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 饗場郁子, 犬飼 晃, 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理, 第57回日本神経病理学会総会学術研究会, 2016.6.2, 国内
22. Clinical predictors of progressive supranuclear palsy (PSP) pathology in PSP syndrome, ポスター, Aiba I, Saito Y, Yokokawa Y, Kenjo M, Katayama T, Hashimoto R, Sakakibara S, Inukai A, Mimuro M, Iwasaki Y, Yoshida M, 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2016.6.19-23, 国外
23. 進行性核上性麻痺の臨床像を示した globular glial tauopathy の1剖検例, 口頭, 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 饗場郁子, 奥田 聡, 第145回日本神経学会東海北陸地方会, 2016.6.25, 国内
24. 左右差の著明なパーキンソニズムを呈した進行性核上性麻痺の DaT SPECT 所見と病理所見の関連, ポスター, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 橋本里奈, 榊原聡子, 犬飼 晃, 櫻井圭太, 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 第10回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2016.10.6, 国内

25. リチャードソン症候群の背景疾患および進行性核上性麻痺を予測する所見の検討, 口頭, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 見城昌邦, 橋本里奈, 犬飼晃, 吉田眞理, 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016.11.4, 国内
26. 進行性核上性麻痺患者における姿勢保持障害と重心動揺の関連, ポスター, 高松泰行, 松田直美, 饗場郁子, 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016.11.5. 国内
27. Murayama S, Saito Y. And the members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil, 国外
28. Murayama S, Obata M, Saito Y, Akatsu H, Takao M: Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. AAIC 2015, Washington D. C., 2015.7.18-23, 国外
29. Murayama S, Sengoku R, Kaneda D, Kanamearu K, Fujigasakai J, Saito Y: The establishment of Brain Bank-Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. 92nd American Association of Neuropathologists. Baltimore USA. 2016.6.16-19

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 池内 健. 脳の病気と遺伝子の関係. 柏崎高校 SSH 新潟大学脳研究所研修. 2016.8.22. 新潟大学 (新潟市), 国内
2. 池内 健. 認知症治療のいま. みどり病院 認知症セミナー. 2016.10.29. ユニゾンプラザ (新潟市), 国内
3. 池内 健. 物忘れと記憶の脳内メカニズム. 三条市成人大学講座. 2016.12.8. 三条市中央公民館, 三条市, 国内
4. 講演Ⅱ 障害を持っててもその人らしく！一チームで支えるリハビリテーションー, 饗場郁子, 市民公開講座 潜むリスクとその予防, 2016.7.2, 国内
5. 村山繁雄, ブレインバンク都民公開講座 東京都健康長寿医療センター、2017年1月28日、国内

(4) 特許出願

該当ありません