

199800369A

厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)

剖検脳等を用いた精神・神経疾患の発生機序と治療法に関する研究

平成10年度研究報告書

平成11年3月

主任研究者 高 嶋 幸 男

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
総括研究報告書

剖検脳等を用いた精神・神経疾患の発生機序と治療法に関する研究

主任研究者 高嶋幸男 国立精神・神経センター神経研究所部長

研究要旨

コンピュータネットワークの作成（データベースの作成）、インフォームドコンセントの様式作成（診断と研究の承諾書・ガイドラインの作成）、ネットワークシステムの運用規定の作成、バンク組織の利用規約の作成（組織提供依頼書・誓約書・承諾書の作成、ガイドライン）を行い、剖検脳の蓄積と研究への利用を開始した。更に、欧米における脳組織バンクの現状研究、ネットワーク研究の拡大方策、精神疾患、てんかん、神経疾患の分子生物学的、分子病理学的研究も行った。収集標本の神経病理学的診断、標本処理の標準化、わが国の社会事情に適した脳収集方法と運用などの問題が今後の課題である

分担研究者

高嶋幸男 国立精神・神経センター神経研究所部長
矢島基美 上智大学法学部教授
藤田昌宏 国立札幌病院臨床検査科長
織田辰郎 国立下総療養所研究検査科長
白倉克之 国療久里浜病院院長
巻淵隆夫 国療犀潟病院臨床研究部長
松田一己 国療静岡東病院第二脳神経外科医長
武田明夫 国療中部病院副院長
饗場郁子 国療東名古屋病院神経内科医長
杠 岳文 国立肥前療養所神経科医長

協力研究者

吉野 英 国立精神・神経センター国府台病院神経内科医長
井原雄悦 国療南岡山病院神経内科医長
加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所精神薄弱部長
石川俊男 国立精神・神経センター精神保健研究所心身医学研究部長
稲田俊也 国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健室長

A. 研究の目的

急速に進歩しつつある基礎的な遺伝子・分子生物学的研究からヒトの精神・神経疾患の研究への発展・促進の際に、ヒトの剖検脳等は必要不可欠であるが、剖検例に限られるため、「精神・神経疾患の分子生物学的および分子遺伝学的」研究のヒトでの実施に非常な困難が生じている。そこで、複数の施設において剖検脳等の入手、保管、相互利用等を図って各種精神・神経疾患の発生機序と治療法に関する研究を行い、「脳を守る」疾病研究の大幅な進歩を図るものである。凍結組織の確保は研究基盤として不可欠であり、継続的に行い、システム化する必要がある。本リサーチリソースネットワークを継続することによって、年々資料は蓄積され、国立病院・療養所の活性化のみならず、難病の病態解明に役立つ。

B. 研究方法

主任、分担および協力研究者が所属する施設において、それぞれ「脳を守る」ための研究に必要な剖検脳等を積

極的に入手して集積・保管し、これらを相互に融通してそれぞれ精神・神経疾患の発生機序と治療法に関する研究を行う。

1. 剖検脳組織等のリサーチリソースネットワーク（脳バンク）を軌道に乗せ、問題点を改善し、有効に利用する。

1) 承諾、保存及び利用に関する承諾書は完成する。

2) リサーチリソースネットワーク（脳バンク）のデータベース等を作成する。

3) 運用のガイドラインを作成する。

4) 剖検脳等の収集を増やす。

平成10年度までに、上記1)の法的倫理的面、2)のネットワークの設立はできて、3)の研究利用の面も検討する。同時に、症例を集積し、リサーチリソースネットワーク（脳バンク）を確立、継続する。

2. 剖検脳組織等の資料を用いて、各施設の個別研究を増進させる。

1) 脳組織等バンクとネットワークの改善に関する研究、

2) 脳組織等バンクの有効利用に関する研究、

3) 倫理的面の研究、

4) 精神・神経疾患の分子生物学的、病理学的研究への応用に関する研究

C. 結果と考察

1) 剖検に際してのインフォームド・コンセントの検討と承諾書の作製
剖検脳組織等のバンクに際し、重要な問題であるインフォームド・コンセント等について、検討した。法医学者を加えた倫理小委員会を作り、剖検による診断、成因追求のための組織保存、組織を用いた研究に関する事項について、法的、倫理的な面を踏まえて、承諾書及びガイドライン（取り扱い指針）

を作成した（矢島）。また、組織バンクにおける保存組織の分譲及び使用に関する標準ガイドラインと組織使用契約書に関して、書式案を検討中である。

2) リサーチリソースネットワーク（脳バンク）のシステム化

施設間ネットワークの確立とデータベースの作成を、剖検と生検とともに、合同して行い、データの入力開始された。症例の入力と同時に、コンピュータネットワークの問題点を集め、数回にわたり修正し、改善した。剖検脳の症例は、既に360例が入力されており、平成10年度中に500例以上が登録される予定である。剖検症例の登録数は年々着実に増加しているが、剖検率が低下している現在、各施設が中心となって地域の病院から症例を収集することも奨励している。

3) 剖検診断と個別研究

脳バンクの保存と利用に関する個別研究が各国立病院療養所で進んでおり、各自の保存資料による研究が推進され、精神・神経疾患のリサーチリソースネットワークおよび脳組織バンクの構築に関して、改善策が練られた（巻渕、白倉）。また、小児脳バンキングも並行して進行した（高嶋）。各施設には非常に稀な症例の蓄積があることも分かり、多施設での症例の蓄積の重要性が再認識された。剖検脳を用いて、遺伝性神経疾患に対する遺伝子蛋白を用いた分子病理学的病態解析、変性疾患に対する研究から分子生物学や遺伝学的研究への貢献も可能であることが分かった（高嶋、藤田、織田、白倉、武田、饗場、杠、吉野、井原）。てんかん患者の手術組織を用いた発症機構の研究、血液を含めた資料バンクからの分裂病の発生機序

の研究もされた(松田、稲田)。

また、巻渕・川井班員は欧米の脳バンクの実体を視察し、剖検や脳バンクは国の法制度や習慣と密接な関係があるが、本国立病院療養所のネットワークの中での他施設で情報を共有して、脳バンクを運営する構想は世界で初めての画期的な試みであると報告した。収集標本の神経病理学的診断、標本処理の標準化、わが国の社会事情に適した脳収集方法と運用などの課題が今後の課題である。

E. 結論

コンピュータネットワークの作成(データベースの作成)、インフォームドコンセントの様式作成(診断と研究の承諾書・ガイドラインの作成)、ネットワークシステムの運用規定の作成、バンク組織の利用規約の作成(組織提供依頼書・誓約書・承諾書の作成、ガイドライン)を行い、剖検脳の蓄積と研究への利用した。更に、欧米における脳組織バンクの現状研究、ネットワーク研究の拡大方策、精神疾患、てんかん、神経疾患の分子生物学的、分子病理学的研究も行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takashima S., Meng S.Z., Deguchi K, Oka A, Iai M: Prenatal brain damage: early detection of axonal damage. The Proceeding of the 2nd World Congress on Labor and Delivery. 255-260, 1997
- 2) Itoh M, Watanabe Y, Watanabe M, Tanaka K, Wada K, Takashima S: Expression of a glutamate transporter subtype, EAAT4, in the developing human cerebellum. Brain Res 767:265-271, 1997

- 3) Oka A, Takashima S: Induction of cyclo-oxygenase 2 in brains of patients with Down's syndrome and dementia of Alzheimer type: specific localization in affected neurons and axons. NeuroReport 8:1161-1164, 1997
- 4) Mizuguchi M, Kato M, Yamanouchi H, Ikeda K, Takashima S: Tuberin immunohistochemistry in brain, kidneys and heart with or without tuberous sclerosis. Acta Neuropathol 94:525-531, 1997
- 5) Iai M, Yamamura T, Takashima S: Early expression of proteolipid protein in human fetal and infantile cerebri. Pediatr Neurol 17:235-239, 1997
- 6) Yamanouchi H, Yamanouchi Y, Jay V, Takashima S, Becker L.E.: Ubiquitin-immunoreactive granular inclusions in neuronal migration disorders. Acta Neuropathol. 93:528-531, 1997
- 7) Yamanouchi H, Jay V, Rutka J. T., Takashima S, Becker L.E.: Evidence of abnormal differentiation in giant cells of tuberous sclerosis. Neuropediatrics 17:49-53, 1997
- 8) Obonai T, Asanuma M, Mizuta R, Horie H, Tanaka J, Takashima S: Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome. Neuropediatrics 38:145-148, 1997
- 9) Arai Y, Suzuki A, Mizuguchi M, Takashima S: Developmental and aging changes in the

- expression of amyloid precursor protein in Down syndrome brains. Brain Dev 19:290-294, 1997
- 10) Arai Y, Uchida Y, Takashima S: Developmental immunohistochemistry of growth inhibitory factor in normal brains and brains of patients with Down syndrome. Pediatr Neurol 17:134-138, 1997
 - 11) Ozawa H, Fukuda T, Nishida A, Takashima S: Cu, Zn-superoxide dismutase reaction in neonatal pontosubicular neuron necrosis. Pediatr Neurol 16:126-130, 1997
 - 12) Tsuru A, Mizuguchi M, Uyemura K, Takashima S: Abnormal expression of cell adhesion molecule L1 in migration disorders: a developmental immunohistochemical study. Clinical Neuropathol 16:122-126, 1997
 - 13) Isumi H, Mizuguchi M, Takashima S: Differential development of the human cerebellar vermis: immunohistochemical and morphometrical evaluation. Brain Dev 19:254-257, 1997
 - 14) Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Kumai T, Takashima S, Imaoka S, Funae Y, Yabusaki Y, Kamataki T, Kobayashi S: A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. Life Science 61:2567-2574, 1997
 - 15) Obonai T, Yasuhara Y, Nakamura T, Takashima S: Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims. Pediatrics 101:285-288, 1998
 - 16) Ohyu J, Takashima S: Decreased expression of microtubule-associated protein 5 (MAP5) in the molecular layer of cerebellum in preterm infants with olivocerebellar lesions. Brain & Dev 20:22-26, 1998
 - 17) Obonai T, Mizuguchi M, Takashima S: Developmental and aging changes of Bak expression in the human brain. Brain Research 783:167-170, 1998
 - 18) Meng S.Z, Isumi H, Takashima S: Neuropathological characteristics and alteration of the dopamine D₂ receptor in hypoxic-ischemic basal ganglia necrosis. Brain & Dev 20:98-104, 1998
 - 19) Yamanouchi H, Jay V, Otsubo H, Kaga M, Becker L.E., Takashima S: Early forms of microtubule-associated protein are strongly expressed in cortical dysplasia. Acta Neuropathol 95:466-470, 1998
 - 20) Inage Y.W., Itoh M, Wada K, Takashima S: Expression of two glutamate transporters, GLAST and EAAT4, in the human cerebellum: their correlation in development and neonatal hypoxic-ischemic damage. J Neuropathol Exp Neurol 57: 554-562, 1998
 - 21) Kato M, Mizuguchi M, Hattori S, Nakamura S, Takashima S: Loss of neurofibromin in the leptomeningeal astroglial

heterotopia of NF-1.

Pediatr Neurol 18:227-230,
1998

- 22) Oka A, Takashima S: Expression of the ataxia-telangiectasia gene(ATM) product in human cerebellar neurons during development.
Neuroscience Letters 252: 195-198, 1998
- 23) Oka A, Kurachi Y, Mizuguchi M, Hayashi M, Takashima S: Expression of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2) gene product in human brains.
Neuroscience Letters 256:1-3, 1998
- 24) Miyawaki T, Matsui K, Takashima S: Developmental characteristics of vessel density in the human fetal and infant brains.
Early Human development 53: 65-72, 1998

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

小児脳バンキングによる分子病理学的研究

主任研究者 高嶋幸男 国立精神・神経 センター神経研究所部長

研究要旨

承諾を得た胎児・新生児・小児の剖検に際し、脳および主要臓器の一部の新鮮生組織を凍結保存するシステムを作った。本システムは長期継続したい。生化学的、分子生物学的ならびに組織化学的な協同研究への利用も増加しつつある。これを利用して、「late-infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis の遺伝子蛋白(LINCL) 遺伝子蛋白のヒト臓器における発現と意義」について研究した。LINCL 例では発現の欠如を認めたことから、特異的抗体による蛋白レベルでの診断が可能であった。

分担研究者 高嶋幸男 国立精神・神経
センター神経研究所
協力研究者 倉地由季子 同上
伊藤雅之 同上
岡 明 鳥取大医学部
脳神経小児科
水口 雅 自治医科大学
小児科
林 雅晴 東京都神経科学
総合研究所

調べ、機能との関連を検討した。

B. 【方法】抗体作製：CLN2 の C-末端と N-末端の構造から特異性の高い 14 及び 13 アミノ酸基を選択し、これを抗原としてウサギ抗血清を作製した。ヒト脳の Western blotting では、CLN2 に相当する約 46kD の band が両抗体共に認められ、特異性が確認された。組織化学：NCL4 例、正常コントロール 3 例を対象とし、脳（大脳皮質、基底核、脳幹、脊髄、小脳）及び臓器（肝、腎、脾、副腎、小腸）のホルマリン固定、パラフィン切片を用い、ABC 法にて免疫組織化学を行った。

C. 【結果】両抗体でほぼ同様の所見が得られた。1 コントロールでは脳全体の神経細胞、グリア、ペリサイト、肝細胞、腎尿細管上皮細胞、ランゲルハンス島細胞、副腎皮質細胞、小腸神経節細胞の細胞質に、CLN2 の発現が認められた。2 CLN2 は貪食機能を持つ Kupffer 細胞やペリサイトに特に強く発現していた。3 LINCL2 例では、すべての細胞で CLN2 の発現は認められなかったが、他の 2 例（Juvenile Type を含む）では、部位による低下はあったが、

A. 【目的】Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) は常染色体性劣性の神経変性疾患で、病理所見は細胞内の lipopigment の異常蓄積を特徴とする。発症年齢、電顕上の形態学的特徴より subtype に分類され、各々の責任遺伝子が同定された。このうち LINCL の原因は、約 46k の lysosome 蛋白 (CLN2) の異常であるとされ (Sleat, 1997)、その構造から pepstatin-insensitive peptidase としての機能が想定されている。今回、CLN2 に対するポリクローナル抗体を作製し、この蛋白のヒトの脳や臓器での分布を

発現は認められた。

D. 【考察】 CLN2 蛋白の発現は各臓器に認められ、広範に分布していることが分かった。なかでも、食食機能を有する細胞に強く発現しており、lysosome 内での peptidase としての機能に合致するものであった。LINCL 例では発現の欠如を認めたことから、特異的抗体による蛋白レベルでの診断の可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ozawa H, Takashima S:
Immunocytochemical Development of transferrin and ferritin immunoreactivity in the human pons and cerebellum.
J. of Child Neurology 13:59-63, 1998
- 2) Obonai T, Mizuguchi M, Takashima S:
Developmental and aging changes of Bak expression in the human brain
Brain Research 783:167-170, 1998
- 3) Meng S.Z, Obonai T, Takashima S:
A developmental study of the dopamine D2R receptors in the human basal ganglia and thalamus
Harly Human Dev. 51:23-30, 1998
- 4) Ohyu J, Takashima S:
Developmental characteristics of neuronal nitric oxide synthase(nNOS) immunoreactive neurons in fetal to adolescent human brains
Dev Brain Res 110:193-202, 1998
- 5) Miyawaki T, Matsui K, Takashima S:
Developmental characteristics of vessel density in the human fetal and infant brains
Early Human Development 53:65-72, 1998
- 6) Obonai T, Yasuhara Y, Nakamura T, Takashima S:
Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims
Pediatrics 101:285-288, 1998
- 7) Obonai T, Takashima S:
In utero brain lesions in SIDS
Pediatr Neurol 19:23-25, 1998
- 8) Inage Y.W., Itoh M, Wada K, Takashima S:
Expression of two glutamate transporters, GLAST and EAAT4, in the human cerebellum:their correlation in development and neonatal hypoxic-ischemic damage
J Neuropathol Exp Neurol 57:554-562, 1998
- 9) Meng S.Z, Isumi H, Takashima S:
Neuropathological characteristics and alteration of the dopamine D₂ receptor in hypoxic-ischemic basal ganglia necrosis
Brain Dev 20:98-104, 1998
- 10) Ohyu J, Takashima S:
Decreased expression of microtubule-associated protein 5 (MAP5) in the molecular layer of cerebellum in preterm infants with olivocerebellar lesions
Brain Dev 20:22-26, 1998
- 11) Arai Y, Deguchi K, Takashima S:
Vascular endothelial growth factor in brains with periventricular leukomalacia
Pediatr Neurol 19:45-49, 1998
- 12) Kato M, Mizuguchi M, Hattori S, Nakamura S, Takashima S:
Loss of neurofibromin in the leptomenigeal astroglial heterotopia of NF-1
Pediatr Neurol 18:227-230, 1998
- 13) Isumi H, Takashima S, Ikeda K, Mizuguchi M:
Expression of a 45K subunit of platelet-activating factor acetyl-hydrolase in the developing mouse cerebellum
Anat Embryol 197:415-419, 1998
- 14) Oka A, Takashima S:
Expression of the ataxia-telangiectasia gene

(ATM) product in human cerebellar neurons during development

Neuroscience Letters 252:195-198, 1998

15) Oka A, Kurachi Y, Mizuguchi M, Hayashi M, Takashima S:

Expression of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2) gene product in human brains

Neuroscience Letters 256:1-3, 1998

16) Takashima S, Mizuguchi M, Arai N:

Neuronal migration disorder: expression of gene products in the neocortex

Neuropathology 18:427-432, 1998

17) Yamanouchi H, Jay V, Otsubo H, Kaga M, Becker L.E., Takashima S:

Early forms of microtubule-associated protein are strongly expressed in cortical dysplasia

Acta Neuropathol 95:466-470, 1998

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）分担研究報告書

研究課題 組織バンクに関連する問題の法的研究（1）

分担研究者 矢島基美 上智大学法学部教授

研究要旨：平成9年度厚生科学研究費（脳科学研究事業）における共同研究の一つとして、病理解剖および生検に関する承諾書の標準書式およびマニュアル（取扱指針またはガイドライン）を作成したところであるが、承諾書そのものが組織バンクのネットワーク化にとって極めて重要な意味を有していることにかんがみ、標準的承諾書の利用状況を把握すべくアンケート調査を行い、その利用上の課題ないし問題点を探ることとした。

A. 研究目的

組織バンクのネットワーク化にあたっては、検体の提供に関する一連の事項について、その対象となる者に対して十分かつ適切な説明を施し、その同意ないし承諾を得ておくこと、また、提供された検体の取扱いについて、プライバシーの保護、ひいては、人間の尊厳の確保の観点から十分に配慮することが要請されている、といわなければならない。そのような観点から、すでに平成9年度厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）における共同研究の一つとして、標準的な書式およびマニュアルの作成を試みた。そして、法的・倫理的な検討を十分に行いつつ、最終的に、「病理解剖に関する遺族の承諾書」（その「取扱指針」をも含む）および、「生検に関する承諾書」（その「ガイドライン」をも含む）の試案を得ることができた（『脳科学研究事業平成9年度研究報告書』「組織バンクに関連する問題の法的研究」参照）。

組織バンクのネットワーク化を念頭に置いた場合、いうまでもなく、統一的な承諾書が実際に用いられていくことが望ましいところであるし、必要でもあろう。そのような承諾書の試案としての標準的承諾書は、現在どのような利用状況にあるのであろうか。もとよりそれぞれの医療施設等の実情などにより、その利用のされ方も種々に及

びうるであろうが、そうした事情を考慮してもなお現に利用されていないとすれば、それはいかなる理由によるのか。また、その場合には、どのような承諾書が用いられているのか。他方、かりに利用されているとすれば、それはいかなる理由によってか。また、そこでは何らの問題も生じていないのか。こうした問題は、まさしく標準的承諾書の有用性そのものにかかわらざるをえないはずである。それゆえ、その利用状況を把握し、これに検討を加えることは、標準的承諾書のより有効かつ広範な利用を図っていく上で大いに役立つことになるはずであり、本研究の目的もまさにそこにある。

B. 研究方法

標準的承諾書が提示された後、病理解剖（剖検）および生検に関する承諾書の取扱いがどのようになされているかについて、アンケート調査を実施し、その回答結果を総合的に検討することとした。対象は、組織バンク・ネットワークに関わる医療施設、すなわち、当面は、本脳科学研究事業にかかる研究班構成員（班員）の所属する医療施設で足りるものと考え、右施設に限定した（ただし、本アンケートは、標準的承諾書の利用状況を右医療施設毎に個別に把握し、これを論評することを目的としているわけではないので、無記名による回答を認

めた)。具体的なアンケート項目等については、実際のアンケート用紙を末尾に添付したので、これを参照されたい。

C. 研究結果

全22医療施設のうち、19の医療施設から回答を得た。数値的な結果は、末尾のアンケート調査結果に掲げるとおりである。

ただし、アンケートは前記班員全員に送付したため、一つの医療施設から複数の回答があったり、医療施設によっては剖検と生検とで異なる利用状況にあるため、これを区分けした回答があったりして、必ずしも全体の数値と一致していないこと、また、回答者自身が当該医療施設において剖検または生検のいずれかに関与している場合、そのいずれかを必ずしも明らかにすることなく、かつ、関与しているものについてのみ回答している例があること、さらに、医療施設間にはこれまでに取り扱った症例数において大きな開きがあり、その点で回答内容の質には均一性を求め難い側面があることを付言しておく。

D. 考察

1 まず、現在各医療施設で用いられている承諾書についてであるが、回答のあった医療施設のうちの半数がなお従来からの承諾書を用いており(Q1)、しかも、資料として添付された承諾書、あるいはアンケートへの記述内容からすると、その大半は剖検に関する承諾書の場合である。このように、生検の場合と剖検の場合とでは、少なからぬ相違がみられることから、以下では個別に考察することにする。

2 剖検に関する承諾書について、従来のもことによっている理由としては、標準的承諾書の取扱いに関して施設内で合意が得られていないとするものが最も多い(Q2)。その背景には、施設内で必要となる

承諾書のすべてが必ずしも Brain Bank 研究に関わるものではないため、標準的承諾書の利用、さらには、それへの統一を施設全体に諮っていくことの困難さが存在するようである。すなわち、その働きかけを行うについては、これを行う側の時間的・労力的な負担の大きさがある一方で、①肉親ないし近親者の死亡という時期に、事細かな説明をし、承諾を得ることについての困難さ・ためらい、②そこまでの説明-承諾の手順を踏むことでかえって、承諾が得られない場合が生じるのではないかとする不安、さらには、③たとえば、これこれの組織をどこそこの施設に提供する可能性があるなどといったことまでの説明を行い、その承諾を得ることの必要性に対する疑問などが指摘されている。

なるほど、患者(その家族)-医師の間に十分な信頼関係が確立されていることこそが何よりも重要であり、そのような信頼関係さえ存在すれば、承諾書そのものにこだわる意味も必要もない、とする主張も首肯できないわけではない。しかし、従来の承諾書は、通例、死体解剖保存法施行規則における第2号書式に準拠したものであって、死者に関する必要事項のほかは、「当該死体が、死体解剖保存法の規定に基づいて解剖されることに異存ありません。」なる一文を掲げるのみである。その点で、そこで提供された組織ないし検体によって組織バンク・ネットワークが運営されていくことを踏まえるとき、はたしてそのような承諾書で十分であるといえるのかどうか、大きな疑問を覚えざるをえない。承諾書の至上主義、形式主義の弊に陥ることなく、それでもやはり承諾書の標準化を進めていくことが望ましいように思われる。

なお、剖検の標準的承諾書に関して、いくつかの施設が部分的手直しを行っている(Q4)。そのようなものとして、ア. 承

諾内容について、□内に「レ」を記入する方式ではなく、「I」および「II」の記号をそれぞれの項目に付し、いずれかであるときは承諾しない方を削除するものとする。イ．疾病の医学的研究のために組織等が保存され、用いられる他の施設について、「貴施設が了承した」なる限定句を付す（組織等の提供についてある程度の制限が必要であると考えため）、ウ．解剖の範囲について、部位の特定を行う部分を削除し（原則として頭部を含む全身解剖が必要なため）、あるいは、「頭部と指定して」を付け加える（最も多いケースを列挙する必要から）、などの例が見受けられる。

ア．およびウ．は、標準的承諾書の作成の段階においても異論がみられたもので、右のような修正はそれなりの意味があるといつてよい。イ．に関しては、その理由づけについて理解しえないものではなく、組織バンク・ネットワークの運営のあり方とも関わって、今後なお、議論を深めていく必要がある。

3 生検に関する承諾書については、施設全体での意思の統一の存否という、病理解剖に関する承諾書の場合と共通する問題が存在しないわけではないが、現状としては全般に利用される傾向にある。その理由としては、剖検について述べた前記①ないし③を踏まえて判断するとき、承諾ないし承諾書に関する、生検と剖検との間の性質上の相違が大きいように思われる。それゆえか、標準的承諾書に対する好意的な反応（Q3参照）が、そのまま利用のされ方にまで反映するところとなっている。

標準的承諾書を利用するうえで生ずる問題についても、単なる記入漏れの類のものにとどまり、必ずしも重要な部分に関する修正に迫られているわけではない（Q3-2）。わずかに、今後の使用例の蓄積にともなう修正の必要性が指摘され（Q3-

3）、「生検に関する承諾書」についてのガイドラインの「承諾書の保管」の項に関して、原本をカルテに添付し、複本（コピー）を検査実施者・患者に手交する方法によっている例がみられるだけである（Q4）。

4 剖検であれ、生検であれ、現在標準的承諾書を利用していない医療施設においても、環境・条件が整えば、これに切り替える意向を明らかにし、その時期として1年以内を挙げる場合が多い（Q2-2）。もっとも、生検の場合に比べ、剖検の場合には、すでに指摘したように、その性質上越えるべきハードルがより高いようにも思われる。その意味では、それをサポートするような方途が慎重に考慮されるべきところであろう。

また、標準的承諾書の使用例が増えるにともなって、その修正が必要とされることにもなるが、アンケートに個別に寄せられた意見には、その書式、取扱い指針・ガイドラインの頻繁な変更に対する懸念が示されている。なるほど、組織バンク・ネットワークの恒常的な運営、医療施設における実際的な便宜などを考慮した場合、それらの修正には慎重さを要しよう。

E. 結論

アンケート結果を全体としてみると、各医療施設の個別的な実情を反映して、標準的承諾書の利用のされ方一ひいては、承諾ないし承諾書そのものの認識一には少なからぬ開きが見受けられる。組織バンク・ネットワークの運営をより充実したものにしていくというのであれば、そのような開きは可能なかぎり調整されるべきはずのものであろう。とりわけ、剖検に関する承諾書については、医療施設内でどのように意思の統一を図っていくのか、各医療施設の個別の判断に委ねるのか、それとも全

体として何らかの指示に服するようにすべきであるように思われる。
きなのか、改めて慎重に検討を重ねて行く

(アンケート調査数値結果)

Q1 a. 10 b. 8 c. 3

Q2-1. a. 1 b. 0 c. 0 d. 0 e. 1 f. 7 g. 2

-2. a. 5 b. 2 c. 2

Q3-1. a. 0 b. 6 c. 2 d. 1 e. 0 (未記入1あり)

-2. a. 1 b. 6

-3. a. 1 b. 6

Q4-2. a. 0 b. 3

-3. a. 1 b. 2

(資料)

承諾書に関するアンケート

- ・施設名
- ・回答者職名
(無記名をご希望の場合ご記入不要です)

回答の方法

- ・ Q1～Q4については、いずれも該当する a. 以下のアルファベットに○をして下さい。
- ・ 具体的事項の記入欄については、箇条書きでも構いません。

アンケート項目

Q1 現在、どのような承諾書を用いていますか。

- a. 従来からの承諾書
 - b. 今回の承諾書(標準)
 - c. 今回の承諾書(標準)に修正を施したもの
- a. または c. と回答した場合、宜しければ、その承諾書(コピー可)を添付して下さい。

Q2 Q1で a. と回答した場合

1. 従来 of 承諾書を用いている理由は何ですか(複数回答可)。
 - a. 従来 of 承諾書で格別支障はない
 - b. 今回の承諾書(標準)は内容的にみて詳細すぎる
 - c. 今回の承諾書(標準)は理解しにくいし、説明もしにくい
 - d. 今回の承諾書(標準)を用いるほどの時間的な余裕がない
 - e. 承諾書そのものにこだわる意味ないし意義が理解しがたい
 - f. 当施設内において、承諾書につき、意思の統一が図られていない
 - g. その他 []

*具体的に補足するよう な事項がございましたら、ご記入下さい。
[]
2. 今後、承諾書を改める予定はありますか。
 - a. はい
 - b. 条件次第で
 - c. いいえ

→ a. と回答した場合、
その時期は []

→ b. と回答した場合、
その条件は []

Q3 Q1でb.と回答した場合

1. 今回の承諾書（標準）を用いることにした理由は何ですか（複数回答可）。

- a. 従来の承諾書で支障を生じていた
- b. 今回の承諾書（標準）は内容的にみて十分である
- c. 今回の承諾書（標準）は理解し易く、利用し易い
- d. 承諾書そのものの重要性を理解しうる
- e. その他〔

*具体的に補足するような事項がございましたら、ご記入下さい。特に、a.と回答された場合は、その具体例などを是非ご記入下さい。

〔

2. 今回の承諾書（標準）を用いてから、何か問題は生じましたか。

- a. はい
- b. いいえ

→a.と回答した場合、

具体的には〔

3. 手直しの必要はありますか。

- a. ある
- b. ない

→a.と回答した場合、

具体的には〔

Q4 Q1でc.と回答した場合

1. 修正を施した箇所および理由は何ですか。

箇所および理由

*修正を施した承諾書（コピー可）を添付していただいても構いません。

〔

2. 修正を施した承諾書を用いてから、何か問題は生じましたか。

- a. はい
- b. いいえ

→a.と回答した場合、

具体的には〔

3. 更なる手直しを検討していますか。

- a. はい
- b. いいえ

→a.と回答した場合、

具体的には〔

Q5 生検または剖検の承諾書（取扱い指針またはガイドラインを含む）に関しまして、何かご意見ご要望等ございましたら、自由にお書き下さい。

〔

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）分担研究報告書

研究課題 組織バンクに関連する問題の法的研究（2）

分担研究者 矢島基美 上智大学法学部教授

研究要旨：組織バンク・ネットワークにおける組織の利用について、必要とされる基本原則を定め、組織提供の標準的な手順を示した。

A. 研究目的

生検および剖検組織を利用した従来の研究は、検体の提供を受け、これを保存している施設もしくはその関連施設のみに限られていた。これに対して、組織バンクのネットワーク化によって、研究に利用できる組織の所在・保存状況等の情報が公開され、その研究の可能性は広くそのネットワーク内の医学研究者全体に及び、臨床的・基礎的な医学研究の一層広範かつ飛躍的な発展に寄与することになる。

しかし、医療従事者は組織の収集・保存に少なからざる努力ないし労力を払っており、場合によっては、そこで収集された組織の稀少性も相まって、その保存組織をネットワークに登録したり、あるいはこれを他の医学研究者に提供したりすることのためらいを覚えることも少なくない。また、科学研究にあっては、その本来的な性格のゆえに、科学上の新発見こそが最大の目標とされ、時に研究者の間でその先着性を主張し合うことすら起こりうる。

それゆえ、組織バンク・ネットワークの運営にあたっては、研究材料としての組織を医学研究者の共有財産として捉え、その利用を最大限有効に行うことを企図しつつも、提供者側の意思を最大限に尊重するとともに、組織の利用に伴う不測のトラブルを生ぜしめないことが何よりも要請されることになる。本研究の目的は、このような要請に応えうるような、組織の利用に関するルールを作成することにある。

B. 研究方法

医学研究者から多様な意見を聴取するとともに、国外（主としてアメリカ）における類似のリソース・ネットワークの利用ルール、あるいは、国内民間の細胞バンクの利用マニュアルを参照した。

C. 研究結果

組織バンク・ネットワーク上の組織の利用に関するルールとして、最終的に、「精神・神経疾患研究のためのリサーチ・リソース・ネットワークにおける組織の利用について」の試案を得た。本報告の末尾に、これを掲げるので参照されたい。

D. 考察

1 組織バンク・ネットワークにおいては、一般に、ネットワーク運営部門、組織の保存施設ないし研究者、および、組織の提供を受ける研究者の3者が登場する。その場合、ネットワーク運営部門が、その設立の当初から、機関としても主導性の点でも十分に確立しているというわけでは必ずしもない。

それゆえ、そのような段階においては、組織の利用に関する基本的な立場を確認しておくこと、また、組織の提供－利用をめぐる複雑かつ微妙な問題を手続的に規律しておくことが何よりも必要となる。組織バンク・ネットワークを運営するにあたっては、先にも触れたように、相反する要請――一方で、登録組織は医学研究者の共有財産であって、その利用が最大限有効に行わ

れるようにすべきであるといい、他方で、組織バンクに組織を登録し、これを提供する可能性のある組織の保存施設ないし研究者の立場に十分な配慮を加えるべきであるとする一が常に働いているからである。

そこで、組織の利用に関するルールにおいては、組織バンク・ネットワーク関係者にとってのわかり易さ、便宜に配慮して、まずはネットワーク上の組織の利用に関する基本原則を明らかにし、そのうえで組織の提供－利用に関する手順を具体的に説明することとした。

2 基本原則においては、第一に、ネットワーク運営上の基本的な立場として、組織の利用については、組織の保存施設ないし研究者の意思の尊重に比重を置きつつ、もっぱらその組織を提供する側と提供を受ける側との間の協議・合意に委ねることとした（いわば当事者主義）。これによって、ネットワーク運営部門の役割は、利用可能な組織の保有に関する情報の公開にとどまることになる。

この原則1に加えて、①組織の利用にともなって生じうる損害については、組織の提供を受けた側の自己責任とすること（利用者負担）、および、②組織の利用については金銭授受を認めないこと（無償原則）を掲げている。いずれも、この種のリソース・ネットワークにおいては共通のルールであって、異論の生じえないところである。

3 組織の提供－利用の手順に関しては、その流れに即して標準的なものを掲げ、それぞれの段階で協議・合意されるべき重要な事項について個別に言及し、さらに、そこで必要とされる書式については、それぞれ標準書式を添えることにした。

このうち、まず、標準的な手順の流れについては、組織の提供を依頼しようとする者から組織保存施設に対して「組織提供依頼書兼誓約書」を送付させ、そのうえで、

両当事者間で協議し合意に達した場合、保存施設から依頼者に対して「組織提供承諾書」を送付するとともに、その写しをネットワーク事務局に対して送付させる、という方式によることとした。やり取りの負担をできるだけ軽減し、手続上の煩雑さを回避するためである。

次に、重要事項としては、①組織の第3者分与の範囲、②研究実施体制およびその研究成果における、組織提供者－利用者間の関係、③倫理的問題を含む研究計画内容の取扱い、④組織の提供に関する必要経費の取扱い、さらに、⑤研究実施後における組織利用者の義務などがある。これらに関しては、個別的・具体的な事例毎に事情を異にする場合も多く、もっぱら当事者間の十分な協議に委ね、その結果としての合意事項を書面化しておくものとした。したがって、そこで必要となる書面が重要な意味をもつことにもなるため、必要最小限の事項を含む標準書式を示して参考に供することにした。

E. 結論

ここに試案として得られた組織の利用に関するルールは、他の類例を参考にしながら、本研究が念頭におく組織バンク・ネットワークの事情を踏まえつつ作成したものである。したがって、そこに掲げた基本原則1、個々の手順、さらには、参考に供すべく添えた標準書式のいずれについても、今後実際にネットワークが運用されていく過程で見直しを要するようになることも予想されうるが、少なくとも現時点においては、本ルールの趣意に添う方向で、組織バンク・ネットワーク上の組織の利用が行われていくべきであると考えられる。

(資料)

精神・神経疾患研究のための リサーチ・リソース・ネットワークにおける組織の利用について

リサーチ・リソース・ネットワーク（以下では、本ネットワークという）は、組織バンクのネットワーク化を通じて、研究に利用できる組織の所在・保存状況等の情報を広く公開するものです。生検および剖検組織を利用した従来の研究が、検体の提供を受け、これを保存している施設もしくはその関連施設のみに限られていたことからすれば、その研究の可能性は広く本ネットワーク内の医学研究者の全体に及び、臨床的・基礎的な医学研究の一層広範かつ飛躍的な発展に寄与することになります。

もともと、その一方で、医療従事者は組織の収集・保存に少なからざる努力ないし労力を払っており、場合によっては、そこで収集された組織の稀少性も相まって、その保存組織を本ネットワークに登録したり、あるいはこれを他の医学研究者に提供したりすることにためらいを覚えることも容易に理解できます。また、科学研究にあつては、その本来的な性格のゆえに、科学上の新発見こそが最大の目標とされ、時に研究者の間でその先着性を主張し合うことすらないわけではありません。

したがって、研究材料としての組織を医学研究者の共有財産として捉え、その利用を最大限有効に行うことを企図しつつも、提供者側の意思を最大限に尊重するとともに、組織の利用に伴う不測のトラブルを生ぜしめないことが何よりも要請されているものといわざるをえません。そこで、以下では、本ネットワークにおける組織の利用について、その基本原則を確認し、その標準的な手順を掲げることといたしました。

基本原則

1. 本ネットワークは、あくまでも利用可能な組織の保有に関する情報を公開することにとどまる。ネットワーク内の医学研究者といえども、組織の提供を必ず、かつ、無条件に受けうるわけではない。組織の提供の可否、提供にともなう条件等については、もっぱら組織を保存する施設の側の裁量的な判断に委ねられる。
2. 本ネットワークは、利用可能な組織の安全性を保証するものではない。組織を利用することによって生じた損害は、利用者の生命・健康に対する危害を含め、たとえそれがいかなるものであれ、その利用者の側において負うものとされる。
3. 本ネットワークは、組織の利用について、その輸送等にかかる必要経費を除き、一切の金銭授受を認めていない。

組織提供の標準的な手順

1. 組織の提供を依頼しようとする者（以下では、依頼者という）は、組織を保存する施設（以下では、保存施設という）の代表者（責任者もしくは担当者）に対して、組織提供依頼書兼誓約書（以下では、依頼書という。標準書式1を参照）を送付する。その際、

研究計画書（以下では、計画書という。標準書式2を参照）、および、必要に応じては、依頼者の所属する施設の倫理委員会等の承諾書（以下では、倫理承諾書という。書式は所属施設のもので差し支えない）を添付する。なお、これらの書類については、いずれもその写しを自ら保存しておく。

2.（1）保存施設は、依頼書を受領した後に、依頼者との間で、次のような事項について十分な協議を行う。

①研究計画の具体的内容について

留意を要すべき点として、次のような事項がある。

- ・組織の第三者分与の範囲
- ・研究内容のいかんによって倫理的問題が生じうると考えられるものの、倫理承諾書が添付されていない場合の取扱い（改めて倫理承諾書の提出が必要となろう）

②研究の実施とその成果について

研究の実施およびその成果に関して、保存施設が組織の提供を行う場合（以下では、提供施設という）、依頼者との間でどのような関係にたつのか。その関係としては、大要、次のような場合が考えられる。

- a. いかなる条件も加えない
- b. 単なる組織の提供—譲受のみで、成果の公表時に謝辞をあらわす程度
- c. 共同研究とするものの、権利（商業的権利を含む）・義務は伴わない
- d. 共同研究とし、権利・義務を伴う
- e. 研究の実施には常に密な連絡を取り、成果の公表等についても事前の合意を要する

③組織の輸送方法およびその必要経費の負担について

いかなる方法で組織を輸送するのか、また、依頼者または提供施設のいずれがその必要経費を負担するのか（一般的には、受益者負担の原則によることが考えられる）。

（2）保存施設においては、組織提供の可否、提供にともなう条件等を判断するため、内部の専門検討委員会を設けることが望まれる。右委員会において検討・決定される事項としては、たとえば次のようなことがある。

①複数の依頼者が競合した場合、いずれの依頼者に組織を提供するかについて（一般的には、研究計画内容、過去の実績等によることになろう）

②依頼者から送付された研究成果の管理および評価について（とりわけ、提供組織を利用した研究の結果が矛盾した場合、提供施設としていかなる態度を取るべきかが問題となろう）

3.（1）保存施設は、依頼者との間で合意が得られた場合、提供施設として組織提供承諾書（以下では、承諾書という。標準書式3を参照）を作成し、これを依頼者に送付する。併せて、その写しを本ネットワーク事務局に送付するとともに、自ら保存しておく。

（2）合意内容のうち、とりわけ上記2.にかかわって、両者の意思を明確にしておくべきであると判断される事項については、その旨を承諾書に付記しておく必要がある。ま

た、合意内容が当初の計画書と大きく異なる場合は、計画書の再提出を求めることが望ましい。

4. 依頼者は、研究を実施した後に、次のような義務を負う。

- ①提供施設に対して、研究結果を報告し、それを内容として公表した刊行物（学会発表等を含む）を送付すること
- ②研究成果の公表に際して、その研究が本ネットワークを通じて提供を受けた組織による旨を明示し、その成果を公表した刊行物等（1部）を本ネットワーク事務局に送付すること