

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に関する研究)

平成11年度研究報告書

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

武蔵病院臨床検査部長

研究要旨

剖検及び切除脳組織等のバンクに際し、組織の迅速凍結と凍結保存の方法を決定し、重要な問題であるインフォームド・コンセントを考慮した承諾書等を作成し、施設間ネットワークの確立とデータベースの作成を生検組織等の研究（主任研究者：埜中）と合同して行った。ネットワークシステムの運用規定及びバンク組織の利用規約を作成し、生検筋・末梢神経、切除脳組織、剖検脳組織の蓄積と研究への利用を推進した。剖検・切除脳凍結組織例数は900例に達した。バンク組織を利用した研究は各施設の他に、大学や研究所との共同研究として、15課題が進行中である。研究成果として、本バンクは欧米にない特異的ネットワークであること、地域におけるネットワーク研究の拡大方策のモデル運用事業が進んでいること、各地域の周産期・小児病院との小児脳バンクネットワークが構築されていること、共同研究として剖検脳組織バンクを利用した精神・神経疾患の分子生物学的研究、遺伝性神経疾患の遺伝子産物と分子病理学的研究、痴呆に関する分子生物学的研究、てんかんの外科切除標本の分子病理学的研究、精神疾患のDNAマイクロサテライトマーカーと分裂病の研究を推進した。更に、他の脳科学研究にも資料を提供し、研究を援助した。

分担研究者

高嶋幸男 国立精神・神経センター神経研究所部長

矢島基美 上智大学法学部助教授

吉野英 国立精神・神経センター国府台病院神経内科医長

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

巻渕隆夫 国療犀潟病院研究検査科長

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

井原雄悦 国立療養所南岡山病院神経内科医長

藤田昌宏 国立札幌病院臨床検査科長

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

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

A. 研究目的

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。

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) 運用と利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)の研究利用の面検討できたので、平成11年からは、承諾書、データベース等ネットワークの改善・修正を重ね、利用を含めた運用のガイドラインを作成する。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. 研究成果

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・コンセント等の倫理的検討、施設間ネットワークの確立とデータベースの作成を生検組織等の研究（主任研究者：埜中）と合同して行い、データの入力が進ん

だ。生検組織バンクとの連携も緊密に進み、生検と剖検の2班の協力は相乗効果を生んだと考えられた。

バンク方式、承諾書、データベース等ネットワークの改善・修正を重ね、利用を含めた運用のガイドラインが完成した。要旨は次の通りである。

1. 組織の迅速凍結と凍結保存の方法

生検、手術および剖検時に、筋、末梢神経あるいは脳組織の一部を切除し、迅速凍結して、 -70°C 以下の超低温槽で保存する。

1) 生検筋の病理診断と凍結保存

生検筋を凍結、凍結切片およびパラフィン用に採取する。同時に、皮膚線維芽細胞や骨格筋の培養、およびDNA検査用にも採取する

2) 剖検脳組織の病理診断と凍結保存

剖検や外科手術に際し、血液、髄液、各種臓器の一部を採取し凍結保存する。同時に、皮膚線維芽細胞や臓器の培養、およびDNA検査用にも採取する。病理診断には、剖検組織診断ワーキンググループが参加し援助する。

2. インフォームド・コンセントを考慮した承諾書等の作成

生検と剖検に際して、診断と研究のための承諾書とガイドライン（手引き書）を作成し、各施設に適応した様式で利用する。

原則的には、生検、剖検共に、1) 診断のために行う行為の承諾、2) 研究を行うための保存に関する承諾が含まれる。

倫理的側面を考慮して検討されており、本書式が一般にも普及することを望む。

3. コンピューターネットワーク

HOSPnet を利用し、イントラネットとして、精神・神経疾患専門の21国立療養所・病院でネットワークを構築し、国立精神・神経センター病院にネットワーク用サーバーを設置し管理する。

生検の筋や末梢神経と、剖検や外科手術の脳組織のデータベースを作成し、

構成施設の HOS P n e t のユーザーにデータベースをオープンする。

4. ネットワークシステムの運用規定
ネットワークシステムの運用と管理はネットワーク委員会によってなされる。ネットワーク委員会の構成、運用体制、運用時間、機密保持、責任者や管理者の役割等を決め、運用規定を作成し、利用する。

5. バンク組織の利用規約の作成

各施設で保存しているバンク組織を、精神・神経疾患の撲滅を目的とした脳科学研究のために、共同利用することが、本 RRN の使命である。「バンク組織の提供」に関する規約を作成し、共同利用する。

組織提供の際の標準的な手順などのガイドラインを作成し、それに際して用いられる生検および剖検の組織提供依頼書兼誓約書、研究計画書および組織提供承諾書を作成している。用いられた書類は組織提供者と RRN 事務局で保管する。

6. 蓄積症例数と内容

剖検及び切除脳組織の症例数は900例に達し、内容は、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症等の変性疾患、分裂病等の精神疾患、海馬硬化や皮質形成異常等のでんかん性疾患、精神遅滞や脳性麻痺等の小児神経疾患、乳幼児突然死症候群や低酸素性虚血性脳症等の新生児疾患、及び胎児仮死等の胎児例が含まれており、年齢及び疾患分布は広範である。

7. 生検筋・末梢神経、外科的手術組織、剖検脳の蓄積と研究への利用

生検筋・末梢神経、外科的手術組織、剖検脳の蓄積は各構成施設内のみならず、地域の中心となって活動し拡大する。これは施設の活性化にもつながり重要である。さらに、資料の利用においても RRN 構成施設間にとどまらず、各構成施設が中心となって、全国の大学研究施設や研究所等の外部施設との共同研究の推進も活発に行われている。

8. 共同研究、個別研究の成果

バンク組織を利用した研究は各施設

の他に、大学や研究所との共同研究として、15課題が進行中である。研究成果として、2派遣研究者の報告から、本バンクは欧米にない特異的ネットワークであると考えられた。地域におけるネットワーク研究の拡大方策のモデル運用事業が分担研究者によって進められており、また、複数の地域の周産期・小児病院との小児脳バンクネットワークが構築されて集積された。共同・個別研究として、剖検脳組織バンクを利用した精神・神経疾患の分子生物学的研究、遺伝性神経疾患の遺伝子産物と分子病理学的研究、痴呆に関する分子生物学的研究、てんかんの外科切除標本の分子病理学的研究、精神疾患のDNA マイクロサテライトマーカーと分裂病の研究を推進した。更に、他の脳科学研究にも資料を提供し、研究を援助した。

D. 考察

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・コンセント等の倫理的検討、施設間ネットワークの確立とデータベースの作成、及び資料の利用に関する承諾書とガイドライン作成を生検組織等の研究と合同して行い、同時に、データの入力が進んだ。一方、各研究者は剖検脳組織を施設内にて収集し、凍結あるいは固定後の脳組織が保存された。

共同・個別研究として、ネットワーク内及び外において、保存資料を利用した研究が推進された。更に、精神・神経疾患のリサーチ・リソース・ネットワーク（脳バンク）の構築に関して改善策が練られた。各施設には非常に稀な症例の蓄積があることも分かり、分子生物学や遺伝学的研究への貢献も大きいと考えられた。生検組織バンクとの連携も緊密に進み、生検と剖検の2班の協力は相乗効果を生むと考えられた。

研究に必要な剖検脳等を積極的に入手して集積・保管をはじめ、承諾、保存及び利用に関する承諾書も完成した

ので、研究への利用の際の倫理と規約を作成する必要がある。この network のデータベース等はさらに修正・追加し、運用を改善したい。最近では、剖検例が少ないので、各施設を核とし、各施設周辺の協力者を増加する必要がある。さらに、ネットワーク施設の拡大についても検討するべきであろう。

今後の課題として、

1) 生検組織、外科手術おおび剖検脳組織バンクの集積例の増加のために、バンク組織の拡大―協力施設の増加が必要である。疾患の厳密な診断例と対照例の集積、バンク資料の信頼性と安全性の再検討、精度の高い資料の集積による継続的補充と管理、更に、RNA・DNA研究への拡大を進めたい。

2) コンピューターネットワークの前進として、データベースの改良、バンク情報の公開と資料の有効利用及び個人情報保護等を更に検討したい。

3) 倫理等の検討では、RNA, DNA 研究利用に対するインフォームドコンセント、バンク資料の共有化と事業化への倫理的問題検討を行う。

4) バンクを利用した研究成果の向上のために、ネットワーク内の共同研究の推進、ネットワーク外研究施設との共同研究の推進、外国の組織バンクとの交流を検討する必要がある。

5) ネットワークの長期継続と発展として、研究班から事業化の問題検討、全体的ガイドラインの改善も念頭において研究を進めたい。

E. 結論

剖検の承諾書、ネットワーク、バンク資料の利用及びそれらのガイドラインが完成し、脳組織バンキングも順調に行われた。このバンク資料を用いて、精神・神経疾患の分子生物学的研究、遺伝性神経疾患の遺伝子産物と分子病理学的研究、痴呆に関する分子生物学的研究、てんかんの外科切除標本の分子病理学的研究、精神疾患のDNA マイクロサテライトマーカーと分裂病の研究を推進した。他の脳科学研究にも資

料を提供し、研究を援助した。更に、バンクの拡大、症例の集積と資料の質の向上は継続して進めたい。

発表論文

- 1) Oka A, Takashima S: The up-regulation of metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) in Down syndrome brains. *Acta Neuropath (Berlin)* 97:275-278, 1999
- 2) Komaki H, Sasaki M, Yamamoto T, Iai M, Takashima S: Congenital Pelizaeus-Merzbacher disease associated with the *Jimpy^{mca4}* mice mutation. *Pediatr Neurol* 20:309-311, 1999
- 3) Sohma O, Mizuguchi M, Takashima S, Satake A, Itoh K, Sakuraba H, Suzuki Y, Oyanagi K: Expression of protective protein in human tissue. *Pediatr Neurol* 20:210-214, 1999
- 4) Saito Y, Ito M, Hanaoka S, Ohama E, Akaboshi S, Takashima S: Dopamine receptor upregulation in Lesch-Nyhan syndrome: a postmortem study. *Neuropediatrics* 30:66-71, 1999
- 5) Meng SZ, Oka A, Takashima S: Developmental expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the human cerebellum and brainstem. *Brain and Dev* 21:30-35, 1999
- 6) Ohya J, Marumo G, Ozawa H, Takashima S, Nakajima K, Kohsaka S, Hamai Y, Machida Y, Kobayashi K, Ryo E, Baba K, Kozuma S, Okai T, Taketani Y: Early axonal and glial pathology in fetal sheep brains with leukomalacia induced by repeated umbilical cord occlusion. *Brain Dev* 21:248-252, 1999
- 7) Iai M, Takashima S: Thalamocortical development of parvalbumin neurons in normal and periventricular leukomalacia brains. *Neuropediatrics* 30:14-18, 1999
- 8) Deguchi K, Oguchi K, Matsuura N, Armstrong DD, Takashima S: Periventricular leukomalacia: relation to gestational age and axonal injury. *Pediatr Neurol* 20:370-374, 1999
- 9) Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S: Catecholaminergic neurons in the diencephalon and basal ganglia of SIDS. *Pediatr Neurol* 21:471-475, 1999
- 10) Arii N, Mizuguchi M, Mori K, Takashima S: Developmental of telencephalin in the human cerebrum. *Microscopy Research and Technique* 46:18-23, 1999
- 11) Meng SZ, Takashima S: Expression of transforming growth factor- β 1 in periventricular leukomalacia. *J Child Neurol* 14:377-381, 1999
- 12) Itoh M, Suzuki Y, Takashima S: A novel peroxisomal enzyme, D-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase/D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase bifunctional protein: its expression in the developing human brain. *Microscopy Research and Technique* 45:383-388, 1999
- 13) Saito Y, Ito M, Ozawa Y, Obonai T, Kobayashi Y, Washizawa k, Ohson Y, Takami T, Oku K, Takashima S: Changes of neurotransmitters in the brain stem of patients with respiratory-pattern disorders during childhood. *Neuropediatrics* 30:133-140, 1999
- 14) Isumi H, Nunoue T, Nishida A, Takashima S: Fetal brain infection with human parvovirus B19. *Pediatr Neurol* 21:661-663, 1999
- 15) Meng SZ, Ozawa Y, Itoh M, Takashima S: Developmental and age-related

- changes of dopamine transporter, and dopamine D1 and D2 receptors in human basal ganglia. Brain Res 843:136-144, 1999
- 16) Mizuguchi M, Qin J, Yamada M, Ikeda K, Takashima S: High Expression of doublecortin and KIAA0369 protein in fetal brain suggests their specific role in neuronal migration. Am J Pathol 155:1713-1721, 1999
 - 17) Matsuishi T, Nagamitsu S, Shoji H, Itoh M, Takashima S, Iwaki T, Shida N, Yamashita Y, Sakai T, Kato H: Increased cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neural Transm 106:943-948, 1999
 - 18) Arai Y, Edwards V, Takashima S, Becker LE: Vascular pathology in galactosialidosis. Ultrastructural Pathol 23:369-374, 1999
 - 19) Matsuda K, Kubota Y, Kageyama M, et al: Neuropathological features of mesial temporal sclerosis. Histochemical studies of surgically resected specimens from patients with temporal lobe epilepsy. Neuropathology, 19:217-228, 1999.
 - 20) Obata T, Inada T: Protective effect of histidine on MPP+-induced hydroxyl radical generation in rat striatum. Brain Res 817: 206-208, 1999.
 - 21) Inada T, Arinami T, Yagi G: Association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in Japanese: replication and evaluation for antipsychotic-related features. Int J Neuropsychopharmacol 2 (3):181-186, 1999.
 - 22) Ihara Y., et al.: Hydroxyl radical and superoxide dismutase in blood of patients with Parkinson's disease: relationship to clinical data. J Neurol Sci 170:90-95, 1999.
 - 23) Higuchi M, Arai H, Higuchi S et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of Dementia with Lewy bodies. Exp Neurol, in press.
 - 24) 後藤敦子, 久米明人, 饗場郁子, 安田武司, 村上新之: 常染色体優性遺伝と考えられた典型的Melkersson-Rosenthal症候群の一例. 臨床神経39: 1020-1024, 1999.
 - 25) Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, Okawa Y, Katayama T, Yokokawa Y, Goto A, Ito Y: Cerebral atrophy in multiple system atrophy by MRI. J Neurol Sci 137: 109-112, 2000.
 - 26) Nagura E et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: 159 Nagoya case studies. Nagoya J Med Sci 62:135-144, 1999.
 - 27) Yoshino H, Harukawa H, Asano A. IgG anti-ganglioside antibodies in patients with Guillain-Barré syndrome with bulbar palsy. J Neuroimmunol, in press.
 - 28) Yoshino H, Harukawa H, Asano A. Abnormalities of the p53 gene in juvenile myelomonocytic leukemia. Br J Haematol 106:980-986, 1999.

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

小児脳組織バンキングと脳障害研究：Down 症候群の精神遅滞と早発痴呆

分担研究者 高嶋幸男 国立精神・神経センター武蔵病院
宮内 潤 国立小児病院
研究協力者：平山 文 国立精神・神経センター武蔵病院
斎藤義朗 同上
荒井康裕 同上
元永耕三 同 神経研究所
伊藤雅之 同上
二瓶健次 国立小児病院

研究要旨：胎児から思春期まで小児脳組織をバンクできるように、国立小児病院、公立小児病院、総合病院NICU、重症児施設や監察医務院等からなるネットワークを構築した。このバンクを用いて、Down症候群(DS)の脳の発達と加齢を検討してきた。DSでは、大脳皮質シナプス密度は少なく、加齢と共に減少するが、その機序は不明である。21番染色体、DS責任領域に遺伝子が確認されたDSCAM 蛋白はダウン症候群では若年では髄鞘に過剰発現し、DSにおける生後の精神運動発達遅滞やシナプス形成の低下に関与していると考えられた。

A. 研究目的

最近、大幅に減少した胎児・新生児・小児期剖検例の脳組織を共同して集積し、病理解的、生化学的および分子生物学的に検査することは、原因不明の脳性痲痺、精神薄弱や学習障害の成因の解明や予防法の開発に有益である。発達期の剖検例の組織を集積して凍結あるいは培養細胞をDNA保存し、これらをシステム化し、協同して臨床的ならびに基礎的研究の能率を上げる。とくに、胎児期から新生児期に生じる脳形成異常ならびに脳発達障害の病態を遺伝と環境の面から解明し、予防対策を検討し医療の向上をはかる。

精神遅滞の代表的疾患であるDown症候群(DS)の大脳皮質では、シナプス密度は胎児期には正常であるが、小児期には増加が少

なく、成人では20歳を過ぎると、急速に減少する。その機序は不明であるが、原因遺伝子は21番染色体DS責任領域にあると考えられ、この領域の遺伝子機能を観察し、精神遅滞の発生機序を追求してきた。本研究では、最近発見されたDS特有の細胞接着因子(DSCAM) (Yamakawa K, et al.)について、ヒト脳における発達と加齢的变化を観察し、同症候群に見られる精神遅滞や早発痴呆の病態形成におけるDSCAMの関与につき検討した。

B. 対象及び方法

1. 発達期脳組織バンキングのシステム化。
承諾を得た胎児・新生児・小児の剖検時に、脳および主要臓器の一部の新鮮生組織をできるだけ早期に液体窒素に凍結し、超

低温槽に保存登録し、互いに生化学的、分子生物学的ならびに組織化学的協同研究を行う。皮膚線維芽細胞培養やDNA保存などは並行して行う。さらに、これらをシステム化して長期継続に備える。

2. 発達期脳の生化学的、分子生物学的ならびに免疫組織化学的研究。

対象はDS23例(胎生19週-成人例)と対照18例(胎生35週-70歳)の脳の前頭葉および小脳半球の組織切片について、抗DSCAM抗体を用いて免疫組織化学的染色を施行した。そのうちDS1例(2歳)、対照4例の脳皮質および小脳皮質部を用いてwestern blottingウェスタンブロットを施行した。

C. 結果

1. 発達期脳組織バンキングのシステム化。

胎児から思春期まで小児脳組織を、国立小児病院、公立小児病院、総合病院NICU、重症児施設や監察医務院等の協力によって、集積し、ネットワークを構築した。これらを用いて各種の小児神経疾患の研究を行った。

2. Western blottingでは、ヒトの脳と小脳で190kDa, 130kDa, 100kDaの3本のバンドが検出された。対照例では190kDaのバンドは胎生30週では見られず、加齢に伴って次第に増強した。2歳DSの脳および小脳で、190kDa, 130kDaのバンドは対照に比べ強く発現していた。

3. 対照の抗DSCAM免疫組織化学では乳児期以降の脳および小脳の白質に免疫反応性が見られた。その発現部位の発達的变化は、髄鞘化と強く関係しており、内包、基底核、一次運動野および小脳白質等に新生児期より分布し、乳児期後期には脳白質にびまん性に発現していた。年長例および成人では、小脳皮質顆粒層および脳皮質内の線維にも免疫反応性が見られた。円形またはrail road track様の、軸索を縁取る形の免疫反

応性が見られた。また、主として乳児期に、Purkinje細胞や脳皮質錐体神経細胞の一部の胞体に免疫反応性が見られたが、年長例では消失していた。

4. DSでは、前頭葉皮質内のDSCAM免疫反応性線維も対照と同様に発達したが、前頭葉皮質の神経細胞は成人期に、Purkinje細胞は新生児期から成人期まで一貫して、対照に比べ強い免疫反応性を呈した。また、小脳顆粒細胞層では乳幼児期に対照よりも速い発達を示した。老人斑では、DSCAM免疫反応性はしばしば老人斑の周辺の神経突起に認められ、また時には、そのcoreの中心部やcore内部に認められた。

D. 考察

小児脳組織バンクは世界的にも極めて少ないが、我々のバンクは多くの施設の協力によって発展してきた。剖検例は今も減少しており、長期継続は重要である。

髄鞘形成は神経伝達を促進し、知的発達にも大きく関与するが、過剰発現の研究はほとんどない。発達期の虚血性壊死のあとに、髄鞘の過剰形成が起こり、大理石斑紋が知られている。DSにおける髄鞘形成の異常を詳細に調べた研究はない。21番染色体DS責任領域にあるDSCAMが髄鞘形成に関与するということはDSの発達障害に重要な意味をもつ。

Western blottingの3本のバンドは、ヒトのみならず、マウスやラット脳では、いずれもDSCAM遺伝子産物と考えられた。190kDaのバンドは加齢とともに強くなり、免疫組織化学における白質の免疫反応性の変化と一致している。成熟に伴い発現が増強するDSCAM分子の主成分と推測された。白質および皮質内線維における発現は軸索周囲に存在し、髄鞘形成と共に増加した。このDSCAMの軸索周囲局在はtorpedoやspheroidでも確認された。DS脳における発現の

増強, また老人斑とのトポグラフィカルな関係が確認され, DSにおける精神遅滞の病態にDSCAM が関与していることが示唆された。今後, 軸索伸展, シナプス形成や軸索修復, 老人斑形成における同分子の役割の解明が期待される。

E. 結論

発達期脳組織バンキングを樹立し, 共同研究を行うのに有益であった。21番染色体, DS責任領域に遺伝子が確認されたDSCAM 蛋白はダウン症候群では若年では髄鞘に過剰発現し, DSにおける生後の精神運動発達遅滞やシナプス形成の低下に関与していると考えられた。

F. 研究発表

- 1) Oka A, Takashima S: The up-regulation of metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) in Down syndrome brains. *Acta Neuropath (Berlin)* 97:275-278, 1999
- 2) Komaki H, Sasaki M, Yamamoto T, Iai M, Takashima S: Connatal Pelizaeus-Merzbacher disease associated with the Jimpy^{msd} mice mutation. *Pediatr Neurol* 20:309-311, 1999
- 3) Sohma O, Mizuguchi M, Takashima S, Satake A, Itoh K, Sakuraba H, Suzuki Y, Oyanagi K: Expression of protective protein in human tissue. *Pediatr Neurol* 20:210-214, 1999
- 4) Saito Y, Ito M, Hanaoka S, Ohama E, Akaboshi S, Takashima S: Dopamine receptor upregulation in Lesch-Nyhan syndrome: a postmortem study. *Neuropediatrics* 30:66-71, 1999
- 5) Meng SZ, Oka A, Takashima S: Developmental expression of mono-cyte chemoattractant protein-1 in the human cerebellum and brainstem. *Brain and Dev* 21:30-35, 1999
- 6) Ohyu J, Marumo G, Ozawa H, et al.: Early axonal and glial pathology in fetal sheep brains with leukomalacia induced by repeated umbilical cord occlusion. *Brain Dev* 21:248-252, 1999
- 7) Iai M, Takashima S: Thalamocortical development of parvalbumin neurons in normal and periventricular leukomalacia brains. *Neuropediatrics* 30:14-18, 1999
- 8) Deguchi K, Oguchi K, Matsuura N, Armstrong DD, Takashima S: Periventricular leukomalacia: relation to gestational age and axonal injury. *Pediatr Neurol* 20:370-374, 1999
- 9) Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S: Catecholaminergic neurons in the diencephalon and basal ganglia of SIDS. *Pediatr Neurol* 21:471-475, 1999
- 10) Arai N, Mizuguchi M, Mori K, Takashima S: Developmental of telencephalin in the human cerebrum. *Microscopy Research and Technique* 46:18-23, 1999
- 11) Meng SZ, Takashima S: Expression of transforming growth factor- β 1 in periventricular leukomalacia. *J Child Neurol* 14:377-381, 1999
- 12) Itoh M, Suzuki Y, Takashima S: A novel peroxisomal enzyme, D-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase/D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase bifunctional protein: its expression in the

developing human brain. *Microscopy Research and Technique* 45:383-388, 1999

- 13) Saito Y, Ito M, Ozawa Y, Obonai T, Kobayashi Y, Washizawa k, Ohstone Y, Takami T, Oku K, Takashima S:
Changes of neurotransmitters in the brainstem of patients with respiratory-pattern disorders during childhood. *Neuropediatrics* 30:133-140, 1999
- 14) Isumi H, Nunoue T, Nishida A, Takashima S: Fetal brain infection with human parvovirus B19. *Pediatr Neurol* 21:661-663, 1999
- 15) Meng SZ, Ozawa Y, Itoh M, Takashima S: Developmental and age-related changes of dopamine transporter, and dopamine D1 and D2 receptors in human basal ganglia. *Brain Res* 843:136-144, 1999
- 16) Mizuguchi M, Qin J, Yamada M, Ikeda K, Takashima S: High Expression of doublecortin and KIAA0369 protein in fetal brain suggests their specific role in neuronal migration. *Am J Pathol* 155:1713-1721, 1999
- 17) Matsuishi T, Nagamitsu S, Shoji H, Itoh M, Takashima S, Iwaki T, Shida N, Yamashita Y, Sakai T, Kato H: Increased cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm* 106:943-948, 1999
- 18) Arai Y, Edwards V, Takashima S, Becker LE: Vascular pathology in galactosialidosis. *Ultrastructural Pathol* 23:369-374, 1999

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

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・ネットワークに登録された組織の利用のあり方について、組織の共有化の可能性を視野に置きつつ検討を加え、そこでの課題を摘示した。

A. 研究目的

組織バンクのネットワーク化は、医学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し、ネットワーク内のすべての医学研究者に研究の可能性を開き、その結果として、臨床的・基礎的な医学研究のより広範かつ飛躍的な発展に寄与することを目的とするものである。

もともと、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、その有効利用を企図しつつも、提供者側の意思を最大限に尊重することが求められる。いうまでもなく、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、そこで収集された組織の稀少性のいかによっては、保存組織のネットワークへの登録や他の医学研究者への提供をためらう場合も少なくない。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、とき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からである。

したがって、ネットワークそれ自体、当面は、情報の公開のみにとどまり、組織の提供そのものは組織の保存施設ないし研究者の判断に委ねられざるをえない。すでに試案として提示した組織の利用に関する標準的なルール、「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」（平成10年度厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）分担研究報告書「組織バンクに関連する問題の法的研究（2）」）も、そのような趣旨を踏まえてのものであった。

その後、リサーチ・リソース・ネットワークに登録されるに至った組織は、剖検データベースおよび生検データベースともに1千件近くに及び（2000年1月6日現在で、それぞれ893件、910件）、公開される情報は日増しに充実しつつある。そのかぎりでは、ネットワーク設立の第一の使命は十分達成されているといってよい。その反面で、前記ルールに準じて実際に供与された検体数は、剖検バンクおよび生検バンクともに10ないし20例程度にすぎず、また、その供与先もネットワーク内の研究機関ないし研究者である場合は半数程度にとどまっている。

もとより組織バンク・ネットワーク設立の本来的な目的からすれば、ネットワークを通じた組織の提供が積極的かつ活発に行われ、それによって数多くの貴重な研究成果がもたらされることが期待されていたはずである。そうであれば、このような期待によく応えうるためにも、組織提供のどのようなあり方が追求されるべきなのか、とりわけ、現状において組織のいわゆる共有化を図ることは可能なのか、関心を集めることになる。

本研究は、以上のような問題意識のもとで、前記ルールを踏まえつつ、組織の提供のあり方について再検討を行い、克服されるべき課題を摘示するものである。

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、ヒト組織の利用に関する欧米各国の文献資料にあたり、さらには、国外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も参照した。

C. 考察

1 組織の提供が積極的かつ活発に行われるための一つの方途として、組織バンク・ネットワークの運営にあたって、ネットワークに登録された組織を医学研究者の共有財産として捉え、組織の共有化を図っていくことが考えられる。もっとも、ここで共有化というとき、それがいかなることを意味するのか、明らかにしておく必要がある。その場合、次元を異にする二つの事柄がある。

一つは、そこでいう共有の態様である。共有の本来の意味からすれば、組織バンク・ネットワークに登録された組織は、ネットワークにアクセスしうる何人に対しても、当然かつ無条件に、利用可能な状態に置かれることになる。もっとも、そこまで徹底することは、組織を収集し、これを保存する研究者のすべてにとって、直ちに受け入れられるものではない。それゆえ、組織の所有権について何がしかの留保を認めつつも、可能なかぎり組織の提供を行う方向で取り扱うことが考えうる。それはいわば「共有」的なものではあるが、組織の提供に際して条件を加えなければ加えないほど、共有それ自体に近づくことになる。

もう一つは、いわゆる共有の主体である。

いうまでもなく、組織バンク・ネットワークは、ネットワーク設立に参画した国立医療機関によって構成されている。その意味では、その範囲をこれら構成員に限ることが極く自然であるように思われる。しかし、医学研究のより広範かつ飛躍的な発展を考慮に入れるならば、そのような限定を緩和していくことが要請されなくもない。その結果、ネットワーク外の研究グループについても、ネットワーク内の少なくとも一構成員（一研究者）さえ含んでいけば、さらには、これをまったく含んでいない場合であっても、認められることにすらなるのである。

2 このように、組織の共有化といっても、極めて多様な意味合いを含んでいる。しかし、そのいずれの意味の共有化を試みるにせよ、前記ルールの骨子に大なり小なり抵触することは明らかである。すなわち、前記ルールの「基本原則1」は、ネットワーク内の研究者に対する関係においてさえ、組織の提供がもつばら組織の保存施設の裁量的判断によることを確認するものであった。それは、ネットワーク運営部門が、現段階で、独立の機関としても主導性の点でも十分に確立しているわけではないこと、そして何よりも、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ことを考慮したからにほかならない。

それだけに、組織バンク・ネットワークにおける組織のいわゆる共有化を検討するとき、この基本原則をどの程度改めるべきか、それが最も重要な問題となる。それは、組織の保存施設ないし研究者のプライオリティをどこまで確保すべきかという問題にほかならず、また、組織の収集・保存という労多き作業をどのように評価するかという問題とも密接にかかわってくる。すなわち、いわゆる共有化の結果としてプライオ

リティが大きく損なわれるのであれば、組織バンクへの登録が敬遠されるようになることは容易に予想しうるところである。また、組織の収集を行いつつも、必ずしも自らが医学研究に参画しない場合には、研究の成果にあずかることもないまま、組織を提供するだけの地位に置かしめられ、結果的に、組織収集の意欲がそがれることになりかねないのである。

それゆえ、これら組織の収集・保存、さらには登録・提供を行う側に対して、何らかのインセンティブを用意することが求められる。たとえば、組織の収集・保存についていえば、そのような作業それ自体が医学研究の成果のなかでも反映されるようなシステムを構築する必要がある。また、組織の提供については、提供者側の意向がある程度反映されるようなルールを用意することが必要となろう。

3　そこで、上記の問題とも関連して、組織提供の判断が重要になる。すなわち、組織のいわゆる共有化が実現すれば、その組織の利用は極めて多くの研究者に開かれることになる。したがって、ここでは、①組織の提供を依頼する研究者が多数存在する場合、どのような基準によってその提供を行うべきか、②かりに提供するにせよ、それにとまっていかなる条件を付けうるのか、という問題が生じてくるのである。

この点で、②については、すでに前記ルールにおいても、組織の保存施設と依頼者との間の協議事項として論及しているところである（「組織提供の標準的な手順」2. 参照）。基本的には、これが維持されてしかるべきであると考えられるが、とりわけいわゆる共有化の範囲をネットワーク外にまで広げる場合には、より一層十分な協議を行い、その結論を詳細かつ明確な文書によって記録しておく必要がある。

次に、①に関しては、公平性からいえば

先着順にすべきであり、他方、組織の有効利用の観点に立てば、当該組織の価値（稀少性等々の）と依頼者側の研究計画あるいは研究実績とを考慮して決定することが考えられる。もともと、後者の場合、研究計画の内容に立ち入って実質審査せざるをえず、研究者の側からは敬遠される可能性が高い。また、どのような観点に立つかによって組織の価値は異なるであろうし、そもそも組織バンクである以上、組織は補充されていくものであるという考え方も成り立つ。そのような意味において、提供する側も提供を受ける側も納得しうるような判断基準をあらかじめ設定しておくべきであるといわざるをえない。

4　さらに、組織バンクに登録され、提供されることとなる組織について指摘しておくかなければならない。いうまでもなく、組織のいわゆる共有化は研究目的による組織の利用を一段と広げるものである。それだけに、当該組織の採取については、剖検の場合であれ、生検の場合であれ、本人もしくはその遺族に対して十分なインフォームド・コンセントが行われ、その結果得られた承諾に基づいていることが最低限必要となる。

同時にまた、保存施設における組織の管理、ネットワークへの登録（データベース化）、依頼者への提供、さらには、研究成果の公表など、いずれの段階においても、プライバシーの保護に最大の関心が払われなければならない。

5　最後に、ネットワーク運営部門の確立という問題がある。すなわち、組織バンク・ネットワークにおいては、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依頼する研究者の3者が存在する。この点で、前記ルールにおけるネットワーク運営部門（事務局）の主たる役割は、すでに述べたところからも明らか

かなように、利用可能な組織の保有に関する情報の公開にとどめていた(「組織提供の標準的な手順」1.で、組織提供依頼書兼誓約書の送付先を保存施設とし、また、同3.で組織提供承諾書を依頼者宛に、その写しをネットワーク事務局宛にそれぞれ送付することとしていたのも、そのあらわれにほかならない)。

しかし、組織のいわゆる共有化を進めていけばいくほど、組織の提供依頼がより広範かつ頻繁になり、組織の稀少性いかによっては、それが集中することさえ起こりうる。そのような段階においてなお、組織提供の可否、提供にともなう条件等について、保存施設ないし研究者を窓口とし、しかもそのアドホックな判断に委ね続けることは煩雑であり、非効率的でもあろう。むしろ、一元的な窓口機関を用意し、一定の組織については、保存施設ないし研究者があらかじめ提示した条件に従って機械的に処理することも考えられてよい。また、組織バンクの提供組織を利用した研究成果について、客観的に評価し、これを組織バンクに蓄積していく作業が、これまで以上に大量となり、かつ、必須になるはずである。

さらに、組織のいわゆる共有化の議論と必ずしも直接結びつくわけではないが、組織バンク・ネットワークの実質を高めるうえで、将来的には、組織バンクに登録された組織の在庫管理のみならず、需要者側のニーズを反映した組織の収集・保存をも広く働きかけ、双方向的な機能を担っていくことが期待されることにもなる。

それゆえ、これらの業務を適正かつ迅速に処理するためには、保存施設ないし研究者と組織の提供を受ける研究者との連結役として、また、それ自体公正な独立機関として活動する母体が必要不可欠となる。ネットワーク運営部門に、まさにそのような母体としての機能を求めるのであれば、人

的にも財政的にもそれなりに十分な措置が講じられるべきであろう。

D. 結論

組織バンク・ネットワークを設立し、バンキングの充実に努めた結果、すでに相應の成果が得られている。それだけに、ネットワークを通じた組織の提供が積極的かつ活発に行われ、確実な成果を上げていくことが求められることになる。その場合、組織のいわゆる共有化も一方途であるといえるが、そこには、すでに指摘したように、①組織の収集・保存、さらには、登録・提供する側に対して、どのような配慮を加えるべきか、②組織提供の判断基準をどのように設定すべきか、③提供者本人の自己決定の尊重およびプライバシーの保護を十分かつ適切に行う用意がなされているか、さらに、④ネットワーク運営部門をどのような機関として確立しうるか、といった問題が残されている。

こうした問題を解決していくうえで、ネットワーク構成員のコンセンサスが何よりも重要となる。ある意味で、①こそが議論の出発点であり、かつ、終着点でもあるといつてよいからである。したがって、②の問題をも念頭に置きつつ、①について十分に討議し、何らかの合意を形成しておくことが要請されよう。そして、その合意内容のいかに応じて、前記ルールにおける基本原則および組織提供の標準的な手順に必要な修正を施していくことになろう。

いうまでもないことではあるが、組織バンク・ネットワークの設立の経緯に立ち返ると、そもそもネットワーク内において、組織の提供、ひいては、それをを用いた医学研究の活性化が現出できれば、それに越したことはないし、また、何よりもそれが望ましいはずである。そうであるとすれば、組織のいわゆる共有化に向けた議論を積み

重ねていく一方で、そのような活性化を困難ならしめている要因についても、率直かつ客観的に検討していくべきではなかろうか。

「精神分裂病青斑核の形態学的研究」

分担研究者 織田辰郎 国立下総療養所研究検査科長
研究協力者 秋山治彦、富永格、池田研二、堀宏治

研究要旨

おもにtyrosine hydroxylaseに対する抗体（抗TH抗体）を用いた免疫組織学的方法により、精神分裂病および対照例の青斑核ニューロンおよび神経線維の形態を観察した。抗TH染色では精神分裂病群で神経細胞および神経突起が濃く染色される傾向を認め、症例間のばらつきがあり、有意な結論には至らなかった。一部の症例はβ-Amyloid Precursor Protein (APP) C-terminal fragmentに対する抗体で染色したが、精神分裂病群ではコントロールよりも神経細胞は濃く染色された。

A. 研究目的

青斑核は脳のルアルト^レナリン(Nad)系ニューロン(A1-A7)の中心であり、パ^ラキンソン病や老年痴呆での神経細胞脱落が知られ、また近年では中枢Nad系神経の機能異常が精神分裂病、躁鬱病などの各種精神疾患の病態に関連することが明らかになってきている。しかし免疫学的方法を用いた神経病理学的な研究は少なく、精神分裂病脳を対象に抗TH抗体を用いて検討することとした。

B. 研究方法

精神分裂病9例、正常コントロール4例および老年痴呆等中枢神経系に病変のある9例の青斑核に抗TH抗体による免疫染色を行った。さらにpilot studyとして精神分裂病3例およびコントロール3例にはLRP/α2MR、SMI-32(neurofilaments)、βAPP、Acetylcholine-esteraseによる免疫染色を行った。抗TH抗体は永津郁子教授（藤田保健衛生大）作成のpolyclonal抗体を用いた。

C. 研究結果

抗TH抗体を用いた染色では、精神分裂病群では他の群に比較して神経細胞の染色性が強く神経突起が濃く染色される傾向を認め、コントロールや老年痴呆においても神経細胞が強染される症例も見られた。抗βAPP抗体による染

色では分裂病の3例がともにコントロールよりも強く染色された。

D. 考察

精神分裂病脳の組織形態学的研究の歴史は長い、現在に至るまで統一した見解を得るに至っていない。これには方法論的な問題もあると考えられ、今回我々はより信頼できる手段として免疫染色を用いて観察した。今回の抗TH抗体による結果は立津(1960)らが、かつて鍍銀染色で精神分裂病脳の海馬回および扁桃核において見出した所見、すなわち対照例に比較して軸索が太く黒染し神経細胞においても樹状突起が太く黒染するなどの所見に類似したものであったが、死亡前後の条件で染色性が変化することもあり、その評価には慎重であるべきである。またβAPP抗体を用いた染色の結果は、分裂病脳が形態学的に差違を示す可能性を示唆するものである。

E. 結論

抗TH染色では精神分裂病群青斑核で神経細胞および神経突起が濃く染色される傾向を認め、抗βAPP抗体を用いた染色では分裂病症例で神経細胞は濃く染色された。症例数を増やしこれらの結果をさらに検討したい。

網膜の発達過程におけるカルシニューリンの局在について

分担研究者 白倉 克之 国立療養所久里浜病院長

研究要旨 網膜におけるカルシニューリン (CN) の局在を免疫組織化学および *in situ hybridization* 法で検討した。ラットの胎生 18 日から生後 2 週間、成体の網膜組織を *paraformaldehyde* で固定し、脳に発現する CN の 2 種類の isoform の A subunit である $A\alpha$ と $A\beta$ に対する非特異的および特異的抗体で免疫染色し、結果を牛・ヒトの網膜と比較検討した。CN は主に神経節細胞に発現されており、内顆粒層では主にアマクリン細胞に発現していた。いずれの種でも $A\alpha$ 、 $A\beta$ は神経節細胞のそれぞれ、核、細胞質に局在していた。発達過程にあるラット網膜においても、CN 抗体に対して、神経節細胞は常に染色されることなどから、網膜においては主にこの細胞に CN が局在していることが明らかになった。

A. 研究目的

カルシニューリン (CN) は Ca^{++} /calmodulin 依存性の蛋白質脱磷酸化酵素である¹⁾。CN は catalytic subunit である A subunit と regulatory subunit である B subunit となる。A subunit には、 $A\alpha$ 、 $A\beta$ 、 $A\gamma$ と 3 種類の isoform が存在するが、前二者は主に中枢神経に発現されている^{2) 3)}。

CN は免疫や中枢神経における種々の細胞・組織機能において重要な役割を果たしていることが知られている。免疫抑制剤の作用機序への関与⁴⁾、 Ca^{++} -induced apoptosis の調節⁵⁾、種々の受容体機能の調節⁶⁾ などはそのよい例である。

中枢神経における CN 機能は最近少しずつ明らかにされてきているが、CN の網膜や視機能への影響はほとんど明らかにされていない。本研究では、CN のこれらの組織における局在と網膜の発達過程における変化を検討した。

B. 研究方法

胎生 18 日、生後 1 日、4 日、7 日、14 日および成体ラットの網膜および牛、ヒト剖検網膜を本実験に使用した。

抗体はウサギに各 CN に対応する合成 polypeptide を接種し抗体を作成した。 $A\alpha$ 、 $A\beta$ をともに認識する抗体 (Amino-X)、それ

ぞれを特異的に認識する抗体 (それぞれ ACN-2、ACN-3) という 3 種類の抗体を用意した⁷⁾。RT-PCR で増幅した digoxigenin 標識の $A\alpha$ 、 $A\beta$ に対応した DNA プローブを、*in situ hybridization* に使用した。

Western blotting、*in situ hybridization* は、定法に従って行なった⁸⁾。光顕免疫組織染色は ABC 法を用いて行なったが、感度を上げるために電子レンジによる前処置を脱パラフィン後に行なった。

C. 結果および考察

Amino-X 抗体を用いた Western blotting では、ラット脳、ラット眼球、牛・ヒト網膜いずれにも、CN $A\alpha$ 、 $A\beta$ を確認した。 $A\alpha$ に比べて $A\beta$ がやや MW で大きく、両方を認識すると、2 本の近接したバンドとなって現れる。しかし、サンプル量の関係か、牛・ヒトでは、 $A\alpha$ に対応するバンドがわずかに確認できるにとどまった。発達過程のラット眼球ではいずれの段階でも CN を確認できたが、むしろ胎生 18 週の方が生後より強く認識されていた。これらの結果から、CN $A\alpha$ 、 $A\beta$ はともに網膜に発現されており、しかも発達過程のかなり早い段階で出現していることが明らかになった。

Amino-X、ACN-2、ACN-3 抗体による免疫染色によると、CN は網膜のすべての神経

細胞に一様に発現されているわけではないことが明らかになった。最もよく発現されているのは、神経節細胞であり、内顆粒層の双極細胞や Amacrine 細胞にも反応が認められた。しかし、視細胞にはほとんど発現が認められなかった。また、神経細胞以外には発現が全く認められなかった。

ラットの発達過程でも、胎生 18 日では、その局在がはっきりせず、網膜の内側半分が全体的に染まっているだけであるが、生後 4 日以降は成体と同じような局在を示すようになった。これらの免疫染色結果は、*in situ* hybridization の結果からも確認された。

最もよく発現されていた神経節細胞の細胞内局在をみると、CNA α が核、A β が細胞質と明らかにその発現場所に差が認められた。同様の傾向は、双極細胞や Amacrine 細胞でも認められた。以前に我々が報告したように⁷⁾、この isoform に特異的な細胞内局在は、ヒトや牛の中樞神経の神経細胞にも認められている。神経細胞内で、CN α isoform、 β isoform がそれぞれ別の機能を持っていることをこれらの結果は強く示唆している。

CN は、Ca²⁺/calmodulin 依存性の蛋白質脱リン酸化酵素である。神経細胞には、これ以外にも数多くの Ca²⁺結合蛋白が存在する。不思議なことに、calmodulin、calbindin などをはじめとするこれらのほとんどが、CN とほぼ同様の細胞局在を示している（神経節細胞、双極細胞、Amacrine 細胞に発現し視細胞には発現されない）^{9) 10)}。また、CN は、Ca²⁺/calmodulin 依存性の蛋白質リン酸化酵素と協調しながら細胞内機能を営んでいることが示唆されている。これらの酵素、protein kinase C や CaM kinase II の細胞局在も CN のそれと同じ傾向を示している^{11) 12)}。今回の結果も合わせて考えると、Ca²⁺や calmodulin が関係している細胞内のシグナル伝達やその他の機能がこれらの神経細胞で行われていることが強く示唆される。

E. 結論

CN は網膜の神経節細胞、双極細胞、Amacrine 細胞等で、isoform 特異的な機能を

営んでおり、視機能に対して重要な役割を果たしていることが示唆された。

文献

- 1) Klee CB, Ren H, Wang X. *J Biol Chem* 273:13367-13370, 1998.
- 2) Kincaid RL, Giri PR, Higuchi S et al. *J Biol Chem* 265:11312-11319, 1990.
- 3) Muramatsu T, Giri PR, Higuchi S et al. *BBRC* 188:265-271, 1992.
- 4) O'Keefe SJ, Tamaura J, Kincaid RL et al. *Nature* 357:692-694, 1992.
- 5) Wang H, Pathan N, Ethell I et al. *Science* 284:339-343, 1999.
- 6) Mansuy IM, Mayford M, Jacob B et al. *Cell* 92:39-49, 1998.
- 7) Usuda N, Arai H, Higuchi S et al. *J Histochem Cytochem* 44:13-18, 1996.
- 8) Moorman AFM, de Boer PAJ, Greets WJC et al. *J Histochem Cytochem* 36:751-755, 1992
- 9) Uesugi R, Yamada M, Mizoguchi M et al. *Exp Eye Res* 54:491-499, 1992.
- 10) Bastianelli E, Takamatsu K, Okazaki K et al. *Exp Eye Res* 60:257-266, 1995
- 11) Usuda N, Kong Y, Hagiwara M et al. *J Cell Biol* 112:1241-1247.
- 12) Oonishi T, Terashima T, Sugiura H et al. *Brain Res* 634:257-265, 1994.

F. 研究発表

論文準備中。

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

精神・神経疾患の剖検脳組織のバンクシステムに関する研究

分担研究者 卷淵 隆夫 国立療養所犀潟病院臨床研究部長

研究要旨

ブレインバンクの構築と運用に関し、一昨年度および昨年度の研究で得られたデータを更に解析して研究した。ネットワーク上に運用するブレインバンクの本質として、ばらつきの有るものを集めて量の効果を得る、点を指摘し、それから派生する問題点とその解決方法を検討した。

A. 研究目的

最近の脳・神経・筋疾患の研究の加速的進歩に対応すべく、国立病院療養所のネットワークの中で剖検脳と生検筋のバンクを設立する研究が開始された。

ネットワーク上でブレインバンクを運用することは、世界でも初めての試みであり、様々な問題が存在する可能性が考えられる。そこで、今まで得られたデータを更に解析し、問題点とその解決方法を検討した。

B. 研究方法

一昨年度試験的にインターネット上に構築した当院のブレインバンクの問題点と、昨年度の研究で得られた欧米のブレインバンクのデータを更に解析し、問題点とその解決方法を検討した。

C. 研究結果

我々が運用しようとしているネットワーク上のブレインバンクの特徴は、様々な施設で様々な状況で採取された脳組織を集めて稀な研究試料の数を揃え、研究の精度を上げることである。言い換えれば、異質あるいはばらつきの有る可能性があるものを集めて量の効果を得る、という事を指摘し、それから派生する問題点とその解決方法を検討した。

異質あるいはばらつきの有る点に関しては「標準化」が必要であるが、現実には施設により解剖体制、人員、疾患に対する関心と知識に差が有り得る。これに対しては、本研究を専門化することによる人員の確保、

診断基準や標本処理の標準化の為にワークショップなどの定期的な開催、病理診断コンサルテーションシステムの確立など様々な方策を継続的にとる必要がある。また、本研究班としてプロスペクティブな研究計画を採用し、それに沿った標本処理を標準的に行えるような体制を整備してゆく必要がある。

D. 考察

ネットワーク上のブレインバンクの機能を構築する試みは世界でも初めての試みであり、未知の問題点を含んでいる可能性が高い。このプロジェクトを成功させるには、実質的に機能するような組織体制と運用を柔軟に考えると同時に、このブレインバンクを利用して研究成果を上げることが必要である。

E. 結論

複数の施設でネットワーク上にブレインバンクを運用するには、異質あるいはばらつきの有る可能性がある試料を集めて量の効果を得るというリスクが有るので、様々な方法による「標準化」の継続的努力が必須である。