

ら glycoprotein や glycolipid のような細胞表面分子を modify している酵素 family の一つである。

fukutin の homologue である FKRП の遺伝子異常が MDC1C や LGMDII I の原因であることが明らかになった。MGMDII I はしばしば cardiomyopathy を伴い、UK では最も頻度の多い LGMD と考えられている。 $\alpha$ -dystroglycan は MEB、FCMD では欠損しているが、FKRП では減少しているが存在し疾患の重症度と相関している。

aberrant  $\alpha$ -dystroglycan glycosylation がこれらの疾患に共通していることは同時に laminin ( $\alpha 2$  chain) が著しく低下していることでも明らかである。同様の basal lamina の欠損が Walker-Warburg syndrome (WWS) でも認められる。WWS は筋ジストロフィーと中枢神経、及び眼球の形成異常を伴っており、POMT-1 という O-mannosyl glycan の生合成を initiate する酵素の欠損に由来すると考えられている。さらに、 $\alpha$ -dystroglycan の糖鎖異常は laminin  $\alpha 2$  のみでなく、 agrin や neurexin の結合も低下させる。つまり MEB、FCMD、WWS における neuronal migration defect も脳の  $\alpha$ -dystroglycan が laminin や neurexin と結合できない結果と考えられる。

骨格筋、脳における  $\alpha$ -dystroglycan の glycosylation の異常が脳には migration の異常を、骨格筋には筋ジストロフィーを生じると考えることができる。以上のことを考えると早急に“糖鎖と筋ジストロフィー”を新しい研究の柱とすることが必要と考える。

## 神経系の発達研究の現状と将来計画に関する研究

分担研究者 御子柴克彦 東京大学医科学研究所脳神経発生・分化分野教授

### 研究要旨

神経系の発達研究の現状と将来計画に関して検討を行い、1) 脳内神経回路形成期の遺伝子の発現パターンの解析、2) ゼブラフィッシュ等のモデル動物の解析、3) 神経成長円錐形成期の分子生物学的解析、4) 骨格タンパク質の形態形成における重要性、5) 生命現象のリアルタイムイメージング法の確立の重要性が明らかとなった。

### A. 研究目的

高次脳機能発現の分子的基盤を明らかにするためには、脳がどのような過程を経て作られるのかについての理解が不可欠である。精子と卵の受精現象に始まり、神経外胚葉の形成、神経板の部位特異化、皮質層構造の形成、神経回路網の形成といったいくつかの決定的な事象の流れのなかで脳神経系は形づくられる。これらの事象に系統的に取り組み、それぞれの過程で重要な役割を果たす分子群の構造・機能、それらの細胞、組織、個体レベルでの役割を明らかにすることにより、脳神経系に特徴的な多様性と特異性をうみだすメカニズムを明らかにすることが必要である。

### B. 研究方法

- 1) 分子生物学（遺伝子工学的手法を中心とする）
- 2) 細胞生物学（組織培養、細胞への遺伝子導入、免疫組織学的手法などをを用いる）

- 3) 生物物理学（細胞内での分子の動きを一分子イメージングの手法で観察、小胞体の動態の解析、エバネセント光による解析）
- 4) 有機化学（種々の有機化合物の合成を行い、カルシウム動態を調節する分子を合成する）
- 5) 生化学（組織よりタンパク質を種々の生化学的手法により精製する。また、精製タンパク質のリガンド結合性や酵素活性等についての生化学的解析）
- 6) 発生工学（種々の遺伝子欠損マウスの作製を行う）

（倫理面への配慮）

ヒトの遺伝子細胞は特に扱わない。マウス個体は生物を取り扱う倫理規定に従って行う。

### C. 研究結果及び考察

1. マウスの神経回路は生後三週間以内でスケジュール通りに起こる一連の細胞イベ

ント（細胞の増殖と移動、樹状突起形成、軸形成、シナプス形成など）を経て発達する。これらのイベントを制御するため、特異的な遺伝子が各発達ステージでタイミングよく発現されなければならない。しかしながら、脳形成にかかわる遺伝子的システムはいまのところ十分には理解されていない。ポスト・シーケンス時代において、脳発達期にどのような種類の遺伝子が特異的に発現するのか、これらすべての機能は何か、をゲノムワイドに解明できる時といえる。マウス脳形成に特異的な遺伝子発現を時空間的に体系化してこれらすべての情報を「脳形成トランスクリプトームデータベース」として統合する計画は重要である。これらの研究で同定される新規の脳形成遺伝子を分子、細胞レベルで明らかにして、脳形成の理解を深めることが出来る。

2. ゼブラフィッシュは、脊椎動物の発生メカニズムを研究するための優れたモデル実験動物として注目されている。胚は透明で比較的少数の細胞からできていること、世代時間も3ヶ月と短いなどの理由から、ゼブラフィッシュは細胞生物学や分子生物学における様々な研究に使われてきている。現在ゼブラフィッシュを用いて、個々の神経細胞を同定し操作を加えたり、系統的突然変異探索を行ったり、遺伝子導入技術を用いてトランスジェニック・フィッシュを作製したりすることが可能となってきた。このような技術を駆使することにより、脊椎動物の脳の発生を制御する仕組みを解

明することが可能となってきた。

3. 発生段階の神経系において、軸索先端部（成長円錐）はその周囲環境に存在する様々なガイダンス分子を認識しつつ標的に向かって移動し、神経軸索回路網を形成する。成長円錐には細胞接着分子をはじめとする多くの膜蛋白が発現し、これらは軸索ガイダンス分子の受容体として成長円錐移動を制御し、神経軸索路の発生過程に重要な役割を担っている。例えば、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子L1の遺伝子変異は、ヒトおよびマウスにおいて脳梁・錐体路といった神経軸索路の形成不全の原因となることが知られている。細胞間接着あるいは細胞—細胞外基質間の接着により活性化された細胞接着分子は、細胞内シグナル伝達あるいは細胞骨格との相互作用を介して成長円錐の運動を制御する。さらに、成長円錐における細胞接着分子そのものの細胞内輸送も、成長円錐の接着性および運動性を決定する重要な因子であると考えられている。成長円錐における細胞接着分子・細胞骨格・シグナル分子の部位特異的機能を明らかにし、軸索成長の分子機構の解明は重要である。

4. 最近の研究結果からは、細胞内骨格タンパク質の重要性が指摘されている。微小管は構造を支持するための単なる「細胞骨格」ではなく、ダイナミックに状態変化を行うことによって細胞内で情報を伝えている。微小管の状態変化にはATP依存性、長距離

協同性、異方性、秒オーダーの履歴等、興味深い特徴がある。これらの特徴は、微小管を情報の媒体として考えた時に期待される特性と、非常によく一致している。今後微小管をはじめとして、細胞内骨格タンパク質の解析が「細胞の形づくりおよびその機能」の面から重要となっている。

5. 細胞内の様々な事象を、同時に生きたままリアルタイムで可視化する技術を開発することは脳の構造と機能を対応づける上で大切である。可視化は、主に蛍光（標識）分子などで作製した機能プローブを細胞内に送り込み、受け取った情報（例えば蛍光の強度）を画像化することで達成される。GFP (Green Fluorescent Protein)は自ら発色団を形成して蛍光を発する蛋白質である。遺伝子工学的手法により、蛍光分子を自由自在に細胞内に創り出すことが可能である。GFP の物理化学的特性を利用すれば、微小環境プローブが開発できる。また異なる色の GFP を組み合わせ、蛍光エネルギー移動 (FRET) を実現すれば、タンパク質-タンパク質相互作用や、タンパク質構造変化を生きた細胞でリアルタイムで追跡することができる。GFP をベースにした指示薬の蛍光シグナルを最大限に検出するべき顕微鏡光学系の開発も重要である。近年の新しい遺伝子導入技術、画像処理技術を駆使することで、単一細胞内イメージング技術は飛躍的に進歩してきている。細胞内情報伝達機構を、より局所的に、より個体に近い生理的状況で解析することができる。こうした

細胞内機能イメージング技術に、生物の形態をリアルタイムにイメージングする光干渉技術を融合するなどの技術開発も重要となる。

## E. 結論

ゲノム研究が一段落し、ゲノム情報が我々の身近なものとして手に入るようになった。また、発生工学的手法により、容易に遺伝子欠損マウスを作製出来るようになり、遺伝子と個体（行動等、高次機能を含む）とを容易に結びつけることが可能となってきた。また、多くの生物物理学的手法により、分子レベルや細胞レベルでの動態を容易に視覚化することや、新しい視覚化の為の有機化合物の合成も可能となり、これから神経科学が中心となり、生命科学を推し進めることが可能となってきたと考える。

## F. 健康危険情報

基礎研究を進める上で、疾患モデル動物の意義は重要であり、ヒトにおける健康危険レベルの把握をモデル動物を用いて解析すべきである。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Zhang, S., Mizutani, A., Hisatsune, C., Higo, T., Bannai, H., Nakayama, T., Hattori, M. & Mikoshiba, K.: Protein 4.1N is required for translocation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 to the basolateral membrane domain in polarized madin-darby canine

- kidney cells. **J.Biol.Chem.** 278(6), 4048-4056 (2003)
- 2) Ando,H., Mizutani,A., Matsu-ura, T. & Mikoshiba,K.: IRBIT, a novel inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>) receptor binding protein, is released from the IP<sub>3</sub> receptor upon IP<sub>3</sub> binding to the receptor. **J.Biol. Chem.** 278 10602-10612 (2003)
- 3) Yasuda,H., Higashi,H., Kudo,Y., Inoue,T., Hata,Y., Mikoshiba,K. & Tsumoto, T.: Imaging of calcineurin activated by long-term depression-inducing synaptic inputs in living neurons of rat visual cortex. **European Journal of Neuroscience** 17 287-297 (2003)
- 4) Saneyoshi,T.,Kume,S.,&Mikoshiba,K.: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase I in *Xenopus laevis*. **Comparative Biochemistry and Physiology** 134 499-507 (2003)
- 5) Nakayama, T., Mikoshiba, K., Yamamoto, T. & Akagawa, K.: Expression of syntaxin 1C, an alternative splice variant of HPC-1/syntaxin 1A, is enhanced by phorbol-ester stimulation in astroglia: participation of the PKC signaling pathway. **FEBS Letters** 536 209-214 (2003)
- 6) Park, T.-J., Hamanaka, H., Ohshima, T., Watanabe, N., Mikoshiba, K. & Nukina, N.: Inhibition of ubiquitin ligase Siah-1A by disabled-1. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 302 671-678 (2003)
- 7) Shiraishi, Y., Mizutani, A., Mikoshiba, K. & Furuichi, T.: Coincidence in dendritic clustering and synaptic targeting of homer proteins and NMDA receptor complex proteins NR2B and PSD95 during development of cultured hippocampal neurons. **Mol.Cell. Neuro.** 22 188-201 (2003)
- 8) Aruga, J. & Mikoshiba, K.: Identification and characterization of Slitrk, a novel neuronal transmembrane protein family controlling neurite outgrowth. **Mol.Cell.Neuro.** 24 117-129 (2003)
- 9) Nagase, T., Ito, K.-I., Kato, K., Kaneko, K., Kohda, K., Matsumoto, M., Hoshino, A., Inoue, T., Fujii, S., Kato, H., & Mikoshiba, K.: Long-term potentiation and long-term depression in hippocampal CA1 neurons of mice lacking the IP<sub>3</sub> type 1 receptor. **Neuroscience** 117 821-830 (2003)
- 10) Fukami, K., Yoshida, M., Inoue, T., Kurosawa, M., Rafael A.F., Yoshida, N., Mikoshiba, K. & Takenawa, T.: Phospholipase C  $\delta$  4 is required for Ca<sup>2+</sup> mobilization essential for acrosome reaction in sperm. **J.Cell Biology** 161 79-88 (2003)
- 12) Yamamoto, T., Sakakibara, S., Mikoshiba, K. & Terashima, T.: Ectopic corticospinal tract and corticothalamic tract neurons in the cerebral cortex of *yotari* and *reeler* mice. **J.Comp.Neurol.** 461 61-75 (2003)
- 13) Uchida, K., Miyauchi, H., Furuichi, T., Michikawa, T. & Mikoshiba, K.: Critical

- regions for activation gating of the inositol 1,4,5-Trisphosphate receptor **J.Biol. Chem.** 278(19) 16551-16560 (2003)
- 14) Hirota, J., Ando, H., Hamada, K. & Mikoshiba, K.: Carbonic anhydrase-related protein is a novel binding protein for inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 **Biochem. J.** 372 435-441 (2003)
- 15) Sandona D., Scolari, A., Mikoshiba, K. & Volpe, P.: Subcellular distribution of Homer 1b/c in relation to endoplasmic reticulum and plasma membrane proteins in Purkinje neurons. **Neurochem Res.** 28(8) 1151-1158 (2003)
- 16) Fujii, S., Mikoshiba, K., Kuroda, Y., Taufiq, M. A. & Kato, H.: Cooperativity between activation of metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in the induction of LTP in hippocampal CA1 neurons. **Neurosci. Res.** 46 509-521 (2003)
- 17) Herrera, E., Brown, L., Aruga, J., Rachel, R.A., Dolen, G., Mikoshiba, K., Brown, S. & Mason, C.A.: Zic2 patterns binocular vision by specifying the uncrossed retinal projection. **Cell** 114 545-557 (2003)
- 18) Kuruma, A., Inoue, T. & Mikoshiba, K.: Dynamics of Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup> in the dendrites of mouse cerebellar purkinje cells evoked by parallel fiber stimulation. **Euro. J. Neurosci.** 18 2677-2689 (2003)
- 19) Hamada, K., Terauchi, A. & Mikoshiba, K.: Three-dimensional rearrangements within inositol 1,4,5-trisphosphate receptor by calcium. **J. Biol. Chem.** 278 (52) 52881-52889 (2003)
- 20) Hashimoto, M. & Mikoshiba, K.: Mediolateral compartment of the cerebellum is determined on the "British Cells" of purkinje cells. **J. Neurosci.** 23 11342-11351 (2003)
- 21) Fujii, S., Sasaki, H., Mikoshiba, K., Kuroda, Y., Yamazaki, Y., Taufiq, A.M. & Kato, H.: A chemical LTP induced by co-activation of metabotropic and N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in hippocampal CA1 neurons. **Brain Research** (in press) (2003)
- 22) Miyakawa-Naitou, A., Uhlen, P., Lal, M., Aizuman, O., Mikoshiba, K., Brismar, H., Zelenin, S. & Aperia, A.: Cell signaling microdomain with Na, K-ATPase and inositol 1,4,5-trisphosphate receptor generates calcium oscillations. **J. Bio. Chem.** 278 (50) 50355-50361 (2003)
- 23) Hoshino, J., Agura, J. & Mikoshiba, K., : Doz1, a novel gene expressed in differentiating cerebellar granule neurons, is down regulated in Zic1-deficient mouse. **Brain Res. Mol. Brain. Res.** 120 57-64 (2003)
- 24) Aruga, J., Yokota, N. & Mikoshiba, K., : Human SLITRK family genes, genomic organization and expression profiling in normal brain tumor tissue. **Gene.** 315

- 87-94 (2003)
- 25) Mikoshiba, K., Inoue, T., Futatsugi, A., Fujii, S. & Kato, H. : Role of IP<sub>3</sub> receptor in neural plasticity. **International Congress Series** 1250, 461-472 (2003)
- 26) Sadakata, T., Mizoguchi, A., Sato, Y., Katoh-Semba, R., Fukuda, M., Mikoshiba, K. & Furuichi, T.: The secretory granule-associated protein CAPS2 regulates neurotrophin release and cell survival. **J. Neurosci.** 24(1) 43-52 (2004)
- 27) Hashimoto, M. & Mikoshiba, K.: Neuronal birthdate-specific gene transfer with adenoviral vectors. **J. Neurosci.** 24 (1) 286-296 (2004)
- 28) Hattori, M., Suzuki, A.Z., Higo, T., Miyauchi, H., Michikawa, T., Nakamura, T., Inoue, T. and Mikoshiba, K.: Distinct roles of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor types 1 and 3 in Ca<sup>2+</sup> signaling. **J. Biol. Chem** (in press)(2004)
- 29) Bannai, H., Inoue, T., Nakamura, T., Hattori, M., Mikoshiba, K., : Kinesin dependent, rapid , dendrites of neurous. **J. Cell Sci.** 117, 163-175 (2004)
- 30) Nakayama, T., Hattori, M., Uchida, K., Nakamura, T., Tateishi, Y., Bannai, H., Iwai, M., Michikawa, T., Inoue, T. & Mikoshiba, K.: The regulatory domain of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is necessary to maintain the channel domain closed – Possible physiological significance of specific cleavage by caspase-3. **Biochem. J.** 377 299-307(2004)

## 神経系に発現する遺伝子研究の現状と今後の方向に関する研究

分担研究者 鍋島陽一 京都大学医学研究科教授

### 研究要旨

本研究は「こころの健康科学」の基礎となる脳で発現、機能している遺伝子に関する情報を広く解析、あるいは収集して精神・神経疾患研究の新たな展開を促進することを目的としている。脳で発現する遺伝子の正確な発現地図の作製、脳への効率的な遺伝子導入法としての子宮内エレクトロポレーション法の検討、更に生命科学の急速な進歩をもたらした RNAi 技術について、取りまとめた。また、昨年アメリカの神経科学会の動向から、精神・神経疾患研究の新たな展開を考察した。

### A. 研究目的

本研究は「こころの健康科学」の基礎となる脳で発現、機能している遺伝子に関する情報を広く解析、収集して心の健康科学研究の新たな展開を促進することを目的としている。この目的を達成するために各種のデータベースより脳で発現する遺伝子情報を解析した。また、遺伝子改変動物の情報収集と神経疾患モデル動物の開発に関する情報を収集した。更に、新しい解析技術に関する情報として子宮内エレクトロポレーション法、RNAi 技術についての現状を取りまとめ、神経疾患研究の発展に役立つ方途を探ることとした。

### B. 研究方法

各種臓器、組織、細胞における発現遺伝子のカタログ化、発生過程における遺伝子発現プロファイルのカタログ化が各種の生物で行われており、データベースを解析した。また、BAC トランスジェニックマウスの作成により脳で発現する遺伝子の発現マップが作成されており、公開されているホ

ームページを検索した。更にシグナル伝達制御分子については当研究室において、発現プロファイルを詳細に検討した。個体レベルで遺伝子機能を改変する技術として普及し始めた子宮内電気穿孔法、RNAi 技術については、その技術的側面を検討した。最後にアメリカ神経科学会の発表から最近の研究動向を検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 神経系研究の最近の動向

現在の神経科学のトレンドを一言でいうならば、「分子の発見からメカニズムの解明へ」ということである。1990年代のクローニング競争の時代を経て、神経科学のどの分野においても、キープレイヤーとおぼしき分子は、かなり同定されてきている。しかしながら、分子をリストアップして表にしてみたところで、どのように神経回路が形成され、機能を発現しているのかわかるわけではない。現在は、それらの分子がどのようなメカニズムで、神経系の発生および機能に関わっているのかが、急速に

明らかになりつつある。しかしながら、多くの神経科学者の究極の興味は、脳高次機能を発現する分子機構の解明というところにあるものの、分子神経生物学が一足飛びに高次機能にアプローチしていける状況にはなっていない。現在の神経科学の緊急の課題は、「神経細胞の機能発現を細胞生物学の言葉で明らかにすること」にある。特に、細胞体・樹状突起・軸索・シナプスという、構造的にも位置的にも極端に異なる細胞内コンパートメントを持つという神経細胞の特性のバックグラウンドにおいて、細胞生物学的にどのような現象が起こっているのかを解明することが重要な課題である。

## 2. 技術的進歩による実験の高速化、高度化

ヒトゲノムをはじめとする多数のモデル生物の遺伝子の解読が進み、その成果の上に新しい試みが始まり、また、新しい領域が立ち上がってきた。ゲノムデータベースには当初の目標であった配列情報のみならず、個々の遺伝子の発現情報、構造に基づく機能予測情報が付け加えられた。そして、最近では、これらの網羅的情報を基盤として、遺伝子相互の関係、蛋白間の相互作用などについての情報も日々、付け加えられており、神経研究の急速な進展を後押ししている。特にデータベースを活用することによって、網羅的、俯瞰的な視点を持ちやすくなったこと、さらにこの情報に基づいて実験計画を立案、遂行できるようになった。時間軸に添った遺伝子の発現パターンの解析などはその典型である。細胞、臓器、個体を対象として、システムとしてどのようなことが起こっているかを推定する研究領域が立ち上がり、まさに、ポストゲノム時代に対応した方向に進んでいるといえる。

最近の技術革新には目をみはるものがある。新たなイメージングシステム法、子宮

内電気穿孔法などの新たな遺伝子導入法、RNAi 技術の適応範囲の拡大、マススペクトロメトリーなどを応用した分子の同定技術などの進展により、神経科学は飛躍的進歩を遂げている。その進歩は量的、あるいはスピードの速さにとどまらず、質的な進歩を伴っている。

特に神経系では多数の遺伝子が発現している。また、その細胞の種類、細胞間ネットワーク、発生プロセスは極めて複雑である。神経系では多数の機能の同定されていない遺伝子が発現しており、その機能解明にとって、正確な発現プロファイルを解析することは重要である。Heintz らの壮大なプロジェクトがその形を見せ始めている (Nature 425, 917-925, 2003)。数千に及ぶ遺伝子をコードする BAC クローンに相同組み替えにより正確に GFP 遺伝子を挿入し、それを発現するマウスを作成し、遺伝子発現を詳細に解析し、データベース化する試みである。ポストゲノム時代の神経研究を象徴するものである。

## 3. 神経疾患研究、特に変性疾患、精神疾患

疾患研究においても、ゲノムプロジェクトの終了や、ポジショナルクローニングの成功を経て、主な役者は概ね揃いつつあり、やはり、いかにして病気が引き起こされるかというメカニズムの解析段階に入った。とはいえ、多くの場合、諸説紛々とした中で様々なデータが錯綜している状況にあり、この中から如何にして共通の基盤となるメカニズムへと収斂させるかが課題である。アルツハイマー病の原因に関しては、シナプスの異常であるという説、軸索輸送の異常であるという説、また、蛋白質凝集体が核に作用するという説などがある。APP のC端部分が、切断され、核に移行して、毒性を示すという報告もある。他の変性疾

患においても、神経細胞内のどこで起きるイベントが最もクリティカルな病因であるのかがよくわからない。このような状況の中で、培養細胞系を使った研究には限界があり、今後はモデル生物の個体を使った研究が重要になってくるだろうと思われる。変性疾患研究の大御所である UCSD の Goldstein 教授が、マウスとショウジョウバエの遺伝学を自在に使って目覚ましい成果を挙げているのは好例かもしれない。

神経疾患研究の第2の特徴は『神経疾患の研究』から『精神疾患の研究』へとだんだん移りつつあることである。もちろん演題数は圧倒的に前者が多いが、後者がいよいよ分子生物学の俎上に乗ってきている。統合失調症（分裂病）も従来の function の病気という考えかたから、発生異常という視点も大きな勢力になってきている。発生とその後の神経機能の両者がほんの少しずつ異常になって、その結果として表現型が現れるという方向にコンセンサスが進んで行くのではないかと感じられた。

#### D. 考察

「分子の発見」は長足の進歩をとげた。しかし、キープレイヤーがとり揃っているとは言えない。ゲノムプロジェクトで同定された遺伝子のうちの半数以上の機能は全く未解析であり、その中に、未同定の重要なキープレイヤーが埋もれていると考えるべきである。また、これまで、解析されている遺伝子についても、その真の機能や詳細な発現細胞の解析などは、多くのケースで不十分であると言わざるを得ない。基本的な機能に関わる分子については解析がストレートで解りやすいが、複数のシステムを相互に調節する機構に関わる分子については、多くのものが未解明であると推定さ

れる。「細胞生物学」ベースの神経科学研究は、長足の勢いで進んでいるため、近い将来に次のステージに進むべき状況を迎えるかもしれない。一つの神経細胞の中で起きるイベントの輪郭が明らかになれば、次に問題になってくるのは、神経細胞どうし、あるいは神経細胞とグリア細胞がどう相互作用して、回路を形成していくかという問題になる。このより困難な問題にアプローチしていくためには、何らかの技術革新あるいは発想の転換が必要かもしれない。もしかしたら、回路形成の問題をスキップして、個体の遺伝学を用いて、分子から高次機能あるいは行動に直接アプローチしていく方が現実的なものかもしれない。

神経科学は急速に進歩しており、その進歩に引っ張られて精神・神経疾患の解明が進むものと期待される。システムとしての神経系の理解、遺伝子の網羅的解析、解析技術の進歩、異分野の連携、融合などが重要となると推定されるが、これらの事柄は、我が国の研究体制が抱えるいわば弱点であり、抜本的な解決が強く望まれる。

#### E. 結論

脳で発現、機能している遺伝子に関する情報を広く解析、あるいは収集して精神・神経疾患研究の新たな展開を促進することを目的としており、脳で発現する遺伝子の正確な発現地図の作製、脳への効率的な遺伝子導入法としての子宮内エレクトロポレーション法の検討、更に生命科学の急速な進歩をもたらした RNAi 技術について、取りまとめた。また、昨年のアメリカの神経科学会の動向から、精神・神経疾患研究の新たな展開を考察した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nagai T., Yamada K., Kim H-C. Kim Y-S. Noda Y., Imura A., Nabeshima Y., Nabeshima T. Cognition impairment in the genetic model of aging, klotho gene mutant mice: A role of oxidative stress. *Faseb J.* 17(1) 50-52, (2003)
- 2) Yoshizawa M., Sone M., Matsuo N., Nagase T., Ohara O., Nabeshima Y., Hoshino M. Dynamic and coordinated expression profile of dbl-family guanine nucleotide exchange factors in the developing mouse brain. *Gene Expr. Patterns* 3(3): 375-381, (2003)
- 3) Kawauchi T, Chihama K, Nabeshima YI, Hoshino M. The in vivo roles of STEF/Tiam1, Rac1 and JNK in cortical neuronal migration. *EMBO J.* 2003 Aug 15;22(16):4190-4201.
- 4) Matsuo N., Terao M., Nabeshima Y., Hoshino M. Roles of STEF/Tiam1, guanine nucleotide exchange factors for Rac1, in regeneration of growth cone morphology. *Mol. Cell. Neurosci.* 24: 69-81 (2003)
- 5) Tsujikawa H., Kurotaki Y., Fujimori T., Fukuda K., Nabeshima Y. *Klotho*, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Molecular Endocrinology* 17(12) 2393-2403 (2003)
- 6) Tohyama O., Imura A., Iwano A., Jean Noel Freund, Henrissat B. Fujimori T., Nabeshima Y. *Klotho* is a novel  $\beta$ -glucuronidase capable of hydrolyzing steroid  $\beta$ -glucuronides. *J. Biol. Chem.* in press
- 7) K Takeshita, T Fujimori, Y Kurotaki, H Honjo, Hiroshi Tsujikawa, K Yasui, J-K Lee, K Kamiya, K Kitaichi, K Yamamoto, M Ito, T Kondo, S Iino, Y Inden, M Hirai, T Murohara, I Kodama, Y. Nabeshima Sinoatrial Node Dysfunction and Early Unexpected Death of Mice with a Defect of *Klotho* Gene Expression. *Circulation* in press
- 8) Matsuo N., Hoshino M., Yoshizawa M., Nabeshima Y. Characterization of STEF, a guanine nucleotide exchange factor for Rac1, required for neurite growth. *J. Biol. Chem.* 272, 2860-2868 (2002)
- 9) Yoshida T., Fujimori T., Nabeshima Y. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in homozygous *klotho* mutant mice by increased expression of renal 1 $\alpha$ -hydroxylase gene. *Endocrinology* 143, 683-689 (2002)
- 10) Takebayashi H., Nabeshima Y., Yoshida S., Chisaka O., Ikenaka K. and Nabeshima Y. The basic helix-loop-helix factor *Olig2* is essential for development of motoneuron and oligodendrocyte lineages. *Current Biology*, 12 1157-1163, 2002
- 11) Takebayashi H., Ohtsuki T., Uchida T., Kawamoto S., Okubo K., Ikenaka K., Takeichi M., Chisaka O., Nabeshima Y. Non-overlapping expression of *Olig3* and *Olig2* in the embryonic neural tube. *Mechan. of Develop.* 113, 169-174 (2002)
- 12) Manya H., Fujimori T. Nabeshima Y., Endo

- T.  
Klotho protein deficiency leads to overactivation of (Mu)-calpain  
J.Biol. Chem. 277 (38) 35503-35508 (2002)
- 13) Yoshizawa M., Hoshino M., Sone M., Nabeshima Y. Expression of stef, an activator of Rac1, correlates with the stages of neuronal morphological development in the mouse brain. *Mechanisms of Development* 113(1), 65-68 (2002)
- 14) Uchida A., Komiya Y., Tashiro T., Yorifuji H., Kishimoto T., Nabeshima Y., Hisanaga S. Neurofilaments of Klotho, the mutant mouse prematurely displaying symptoms resembling human aging. *J. Neurosci. Res.* 64, 364-370 (2001)
- 15) Mizuguchi R., Sugimori M., Takebayashi H., Kosako H., Nagao M., Yoshida S., Nabeshima Y., Shimamura K., Nakafuku M. Combinational roles of Olig2 and Neurogenin2 in the coordinated induction of pan-neural and subtype-specific properties of motoneurons. *Neuron* 31, 757-771 (2001)
- 以下は参考文献である
- 1) Heintz N. BAC TO THE FUTURE: The use of BAC transgenic mice for neuroscience *Nature Review Neuroscience* 2, 861-870 (2001)
- 2) Gong S., Yang X.W., Li C., Heintz N., Highly efficient modification bacterial artificial chromosomes (BACs) using research. novel shuttle vectors containing the R6k  $\gamma$  origin of replication. *Genome Research* 12, 1992-1998 (2002)
- 3) Gong S., et al. A gene expression atlas of the central nervous system based on bacterial artificial chromosomes. *Nature* 425, 917-925 (2003)
- 4) <http://www.gensat.org/>. On line site to search gene expressions in brain analyzed by Heintz et al. by using BAC transgenic mice.
- 5) Zamote P.D., Tuschl T., Sharp P.A., Bartel D.P. RANi double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *Cell* 101, 25-33 (2000)
- 6) Bernstein E., Caudy A.A., Hammond S.M., Hannon G.J. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature* 409, 363-366 (2001)
- 7) Elbashir S.M., et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 411, 494-498 (2001)
- 8) Kamth et al. Systemic functional analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome using RNAi. *Nature* 421, 231-237 (2003)
- 9) Song E. et al. RNA interference targeting Fas protects mice from fulminant hepatitis. *Nature med.* 9, 347-351 (2003)
- 10) Dykxhoorn D.K. Novina C.D. Sharp P.A. Killing the messenger : Short RNAs that silence gene expression
- 11) Inoue, T and Krumlauf An impulse to the brain—using in vivo electroporation. *Nature Neurosci.* 4, 1156-1158 (2001)
- 12) Kawauchi T., Chihama K., Nabeshima Y., Hoshino M. The in vivo roles of

- STEF/Tiam1, Rac1 and JNK in cortical neuronal migration.  
EMBO J. 22, 4190-4201 (2003)
- 13) Fire A. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391, 806-811 (1998)
  - 14) Berry N. Jobanputra Y., Pal H. Molecular genetics of schizophrenia: a critical review. *J. psychiatry Neurosci.* 28; 415-429 (2003)
  - 15) Owen M.J., Williams NM., O'Donovan M.C. The molecular genetics of schizophrenia: New findings promise new insights.  
*Mol. Psychiatry* 9; 14-27 (2004)
  - 16) Lehmann E. e al. The use of microarrays to characterize neuropsychiatric disorders.  
*Curr. Mol.Med.* 3;437-446 (2003)
  - 17) Geschwind D.H. DAN microarrays: Translation of the genome from laboratory to clinic. *Lancet Neurol.* 2, 275-282 (2003)
  - 18) Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group  
Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese schizophrenia Sib-Pair Linkage Group (JSSLG) families. *Am. J. Med. Genet.* 120B: 22-28 (2003)
  - 19) Shastry B.S. SNP alleles in human disease and evolution. *J. Hum. Genet.* 47; 561-566 (2002)

## 生前同意制ブレインバンクの運営に際する法的・倫理的問題の研究

分担研究者 有馬 邦正 国立精神・神経センター武蔵病院 臨床検査部長

### 研究要旨

献脳の生前同意制によってブレインバンクを運営する場合の法的・倫理的問題を調査研究した。ブレインバンクの運営に当たっては、以下の事項が重要であると考えられる。

#### 生前同意制ブレインバンクの運営に際する基本的な考え方（私案）

##### （1）死体解剖保存法等の遵守

- ① 保存可能施設以外は「知事の許可」を得て保存する。
- ② 解剖の実施およびブレインバンクへの剖検組織の提供への遺族の同意が必須である。
- ③ 研究の実施に際して、剖検組織は「ご遺体の一部であること」、「尊厳ある取り扱いが必要であること」、「保存に適しなくなったときは礼意を失しないよう火葬する必要があること」等を関係者（研究者）に徹底する必要がある。

##### （2）「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する研究指針」、「臨床研究に関する倫理指針」の遵守

① 献脳の生前同意制は、試料（剖検組織）提供者本人の同意を得る点で改善である。しかし、同意能力や意思表示能力に制限がある人から同意を得る可能性があるため、同意能力の判定は一定の基準に従い、慎重に行う必要がある。また、同意しなくても診療上の不利益がないこと、および同意の撤回を周知する必要がある。

##### ② インフォームドコンセントに明示する事項のうち特に重要なもの

剖検組織を匿名化してブレインバンクに保存し、不特定の研究機関に貸与すること

剖検診断情報を匿名化してブレインバンクに保存し、不特定の研究機関に貸与すること

個人情報（診療情報）を外部の病院から収集すること

個人情報（診療情報）を要約し匿名化してブレインバンクに保存し、不特定の研究機関に提供すること

③ 個人情報の保護のため、剖検組織・剖検診断情報・個人情報は、第三者の参加する個人情報管理委員会で連結可能匿名化（二重匿名化）する。

④ ブレインバンクの剖検組織を用いる研究は、研究実施施設の倫理委員会の承認を得て実施する。

##### （3）運営に関するその他の事項

① ブレインバンクの剖検組織の提供にあたって、公平にかつ有意義な研究に提供する必要がある。このためには、第三者の参加する試料提供審査委員会により討議し、その結果を公表する必要がある。

② ブレインバンクを用いた研究成果は公開する必要がある。

③ 生前同意登録者の個人情報管理などの重要な課題が残る。

## 研究組織

### 分担研究者

有馬 邦正 国立精神・神経センター  
武蔵病院臨床検査部長

### 研究協力者

(病理学、神経病理学、ブレインバンク  
分野)

村上 俊一 国立精神・神経センター国  
府台病院臨床検査部長

後藤 雄一 国立精神・神経センター神  
経研究所疾病研究第二部長

伊藤 雅之 国立精神・神経センター神  
経研究所疾病研究第二部室長

新井 信隆 東京都医学研究機構東京都  
神経科学総合研究所臨床神経病理部門長

村山 繁雄 東京都老人総合研究所老化  
臨床神経科学研究グループリーダー

沢辺 元治 東京都老人医療センター剖  
検病理科医長

丹羽 真一 福島県立医科大学医学部神  
経精神医学講座教授

浜松 晶彦 東京都監察医務院監察医  
(精神医学研究分野)

功刀 浩 国立精神・神経センター神  
経研究所疾病研究第三部長

(法学、生命倫理分野)

矢島 基美 上智大学法学部地球環境法  
学科教授

掛江 直子 国立成育医療センター研究  
所成育政策科学研究部室長

瀬上 清貴 国立保健医療科学院公衆衛  
生政策部長

## A. 研究目的

死後脳を用いた研究には、ブレインバンクが必須である。ブレインバンクの必要性は神経病理学研究者・神経病研究者の共通の認識であり、日本でも病理部門ごとに凍結脳組織を保存する作業を継続してきた。

しかし、これまでブレインバンクに関する法的・倫理的な検討はなされてこなかった。このために、剖検脳の保存・管

理とその研究使用に際して本邦で時に混乱があった。

「自分の死後に脳を研究のために寄贈する意志」を生前に表明し登録すること(献脳の生前同意登録制)は欧米ではブレインバンク運営の基盤となっている<sup>1</sup>。研究倫理の基盤の一つであるインフォームドコンセントを徹底することからみて、生前からの献体(献脳)登録による同意を得ることが望ましいと考える研究者は日本にも多い。1997年に福島県立医大神経精神医学講座が生前登録制「精神疾患死後脳バンク」を創設した<sup>2</sup>。

今回、生前同意登録制に基づくブレインバンクを運営する場合の法的・倫理的な問題点とその解決策を明らかにすることを目的に調査研究を行った。

本研究は、生前同意登録を前提としたものである。しかし、遺族同意のみのブレインバンクにも該当する事柄が多いと思われる。

## B. 研究方法

生前同意登録制に基づくブレインバンクを運営する場合の死体解剖保存法に関連した法的問題と医学研究倫理に関する実務的な問題を、神経病理担当者、ブレインバンク運営者、監察医、法学者、生命倫理研究者、などの専門家による研究グループ組織し調査研究を行った。

(倫理面への配慮)

研究自体は調査研究であり、患者や患者検体を直接取り扱わない。しかし、研究に際しては、各種倫理規範を遵守することを最優先した。

## C. 研究結果

### 1. 死体解剖保存法等の検討

死体の解剖、保存、死因調査、および医学教育と研究への使用は、昭和24年に公布された死体解剖保存法(表1)に規定されている。また、昭和63年に病理解剖の円滑な実施のため病理解剖指針(表

2) が取りまとめられた。ブレインバンクの脳組織は患者の死亡の後、病理解剖によって摘出され保存されるのが一般的である。しかし、死体解剖保存法が公布された当時は、剖検組織がブレインバンクのような形で組織的に研究者に提供されることは想定されていなかった。従って死体解剖保存法と病理解剖指針には、剖検組織の保存についての一般的な規定はあるが、ブレインバンクについての直接的な言及はない。病理解剖によって得られた脳組織は死体解剖保存法に従って適切に保存されるべき“剖検病理検体”であり、組織の量の多寡にかかわらず“遺体の一部”であることをすべての関係者が認識する必要がある。

死体解剖保存法および病理解剖指針のうち、ブレインバンクの運営に直接かわるのは以下の4項目である。

(1) 剖検組織を「標本」として保存できるのは、医学に関する大学および法所定の病院の長(法第十七条)、死体を解剖することができる者(法第十八条)、および、管轄の都道府県知事の許可があるとき(法第十八条)である。法所定の病院以外では「知事の許可」によるブレインバンク保存(法第十八条)が現実的と思われる。

(2) 狭義の「標本」を保存することができる。不特定の研究機関に研究使用のために提供することを目的に保存している凍結組織を「標本」と解釈することは困難である。ブレインバンクでの保存は「改めて遺族の同意を得る」必要がある。

(3) 保存されている標本は「遺族への引渡し」に備える必要がある。ブレインバンクでの保存は遺族への引渡しに備えるため、連結不可能匿名化はできない。

(4) 死体解剖保存法では遺族の承諾が必須であり、本人の同意は問わない。本人の意思と合致しないことがありうる。

表1. 死体解剖保存法(昭和24年6月10日公布)の関連部分のみの抜粋

第一条 この法律は死体(妊娠四月以上の死胎を含む、以下同じ)の解剖及び保存並びに死因調査の適正を期することによって公衆衛生の向上を図るとともに、医学(歯学を含む、以下同じ)の教育または研究に資することを目的とする。

第二条 死体を解剖しようとする者は、あらかじめ、解剖をしようとする地の保健所長の許可を得なければならない。但し、左の各号の一に該当する場合は、この限りでない。

一 死体の解剖に関し相当の学識技能を有する医師、歯科医師その他の者であつて、厚生労働大臣が適当と認定したものが解剖する場合

二 医学に関する大学(大学の学部を含む、以下同じ)の解剖学、病理学又は法医学の教授又は助教授が解剖する場合

(三から六は省略)

第七条 死体を解剖しようとする者は、その遺族の承諾を受けなければならない。但し、左の各号の一に該当する場合は、この限りでない。

(一から五は省略)

第十七条 医学に関する大学又は医療法(昭和二十三年法律第二百五号)の規定による地域医療支援病院若しくは特定機能病院の長は、医学の教育又は研究のため特に必要があるときは、遺族の承諾を得て、死体の全部又は一部を標本として保存できる。

第十八条 第二条の規定により死体の解剖をすることができる者(筆者注;死体解剖資格認定医、解剖学・病理学・法医学の教授・助教授、監察医)は、医学の教育又は研究のため特に必要があるときは、解剖をした後その死体の一部を標本として保存することができる。但し、その遺族から引渡しの要求があったときは、この限りでない。

第十九条 前二条の規定により保存する場合を除き、死体の全部又は一部を保存しようとする者は、遺族の承諾を得、かつ、保存しようとする地の都道府県知事(地域保健法(昭和二十二年法律第一号)第五条第一項の政令で定める市または特別区にあっては、市長または区長。)の許可を得なければならない。

第二十条 死体の解剖を行い、またはその全部又は一部を保存する者は、死体の取り扱いに当たっては、特に礼意を失わないように注意しなければならない。

表2. 病理解剖指針 (S63年11月7日、医道審議会死体解剖資格審査部会申し合せ) の関連部分のみの抜粋

2. 病理解剖医の責務

(1) 病理解剖医は、病理解剖を行うことおよび標本の採取を行うことにつき遺族の同意があることを確認した後でなければ、解剖に着手してはならないこと。(以下略)

(7) 病理解剖医は、死体解剖保存法第十八条の規定により、死体の一部を標本として保存する場合には、標本が適切に保管されるように配慮しなければならないと共に、遺族から引渡しの要求があったときは、遅滞なく遺族に引き渡さなければならないこと。

但し、その標本が死体の僅少の部分に止まる場合においては、刑法の規定をも考慮し、一般社会通念に反せず、且つ、公衆衛生上遺憾のないように適宜処置して差し支えないこと。

3. 病院長等の責務

(略) また、死体の全体又は一部を標本として保存する場合には、標本が適切に保管されるように配慮しなければならないと共に、その標本が医学の教育または研究の用に供されなくなったとき又は、遺族から引き渡しの要求があったときは、遅滞なく遺族に引き渡さなければならないこと。ただし、遺族の承諾があったときは、病院長等は、その標本を礼意を失しないよう焼却等適切に処分することができること。

なお、標本を標本としての目的以外に使用しようとするときは、改めて遺族の同意を得なければならないこと。

2. 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」<sup>3</sup>、「疫学研究に関する倫理指針」<sup>4</sup>、「臨床研究に関する倫理指針」<sup>5</sup>などの倫理指針の検討

(1) ブレインバンクは保存剖検組織を用いたゲノム解析研究に備える必要があることから、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある。

(2) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」では、「試料等」は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物およびこれらから抽出した DNA 等の人の体の一部ならびに提供者の診療情報(死者から提供されたものを含む)をいう。」(第6-14など)と定義されている。「代

諾者等」では「提供者本人が死者である場合にあっては、遺族をいう。」とされている。以上から剖検組織を対象に含むと判断される。また、「ヒト細胞・遺伝子・組織バンク」は「提供されたヒトの細胞、遺伝子、組織等について、研究用資源として品質管理を実施して、不特定多数に分譲する非営利的事業をいう。」(第6-14-(22))とされている。従って、剖検組織の不特定の研究機関への供与は本指針を遵守することで可能である。(下線は筆者)

(3) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」ではインフォームドコンセントに際して、具体的な研究計画を明示して同意を得ることが求められている(第3-8-(2)、(3)、(4)、(6)など)。一方、生前同意および剖検時に得る同意は「包括的同意」である。ブレインバンクに保存する剖検組織を個別の研究に使用するたびに、遺族に新たに同意を求めることは現実的でない。ブレインバンクの剖検組織を用いた個別の研究計画の実施の可否は研究実施機関の倫理委員会の判断により行われるべきである。

### 3. 医学に関連した倫理原則からの検討

ブレインバンクの運営においては、各種の倫理指針のほか、医学に関する一般的な倫理原則(表3)を守ることが必要である。

#### (1) 自律性の尊重の原則

① 生前同意登録制では、十分な情報を提供され真に理解した上で同意することが可能であり、提供者本人の意思を反映できる。従って、「個人の自律に対する尊重の原則」の面で改善している。そのためには、ブレインバンクへの保存を明示したインフォームドコンセントが必要である。

本人同意と遺族同意の関係性を整理する必要がある。本人同意が前提であるが、遺族同意は剖検し組織を保存する上で必須である。

本人の同意能力と意思表示能力の判定が問題となる。精神疾患・神経疾患の患者の同意能力の判定は一定の基準を設け

るべきである。小児（例、15歳未満）は意志形成ができないので本人同意はできないという取り扱いも検討すべきである。

② リスク：剖検組織は死後の提供であるので、本人に大きな不利益はない。

（2）無危害の原則

① リスク：個人情報漏洩の危険性がある。ゲノム解析研究を認める場合は、提供者のプライバシーを侵害し、親族のプライバシーを暴露し、親族に心理的な侵害を与える可能性がある。（匿名化などの対策は別記）

（3）善行の原則

① リスク：身体的侵襲はない。本人の意思に反した剖検組織の提供は人間の尊厳を傷つける。個人情報漏洩の危険性がある。（匿名化などの対策は別記）。

② ベネフィット：本人への利益はない。本人が「社会への貢献、医学への貢献」を希望している場合は、剖検組織の提供は本人へのベネフィットになりうる。

（4）公正の原則

① 本人意思による自発的な参加が公正性を担保できる。

② ブレインバンクが、社会への貢献・医学への貢献の面で社会に安定して位置づけられることが必要である。

③ ブレインバンクの剖検組織を、有意義な研究に利用することをどのように保証するか。資料提供審査委員会で利用について審査し、その結果を公表することが必要である。

表3. 基本的倫理原則<sup>6</sup>

1.	自律性の尊重 (respect for the autonomy of persons) 自立的な個人の自己決定を尊重するとともに、自立性が十分でない個人を護ること
2.	無危害 (non-maleficence) 人に対する危害を回避する、もしくは最小化すること
3.	善行 (beneficence) 人の善を優先し、最善の利益を追求し、最大化すること
4.	公正 (justice) リスクとベネフィットの配分、ならびに手続きにおける公正さが保たれること

4. 個人情報（臨床情報）の収集と情報漏洩の防止

（1）個人情報（臨床情報）の必要性：ブレインバンクに同意を得て保存されている剖検組織を科学的に利用するためには、正確で詳細な個人情報（臨床情報）が必要となる。個人情報（臨床情報）は、不特定の研究機関へ提供されることを前提にブレインバンクに蓄積される。従って、「ブレインバンクが、他の病院に保存されている臨床情報を入手し、その要約を不特定の研究機関に提供すること」の同意を本人および遺族から得る必要がある。

（2）剖検組織は臨床情報とともに連結可能匿名化（二重匿名化）される必要がある。

（3）個人情報の漏洩の危険性を少なくするためには、以下の機構が推奨される。

① 収集された臨床情報は疾患毎に一定の様式で保存する。

② 剖検組織の剖検診断情報は一定の様式で保存する。

③ 臨床情報・剖検組織・剖検診断情報は、第三者の参加する個人情報管理委員会で二重匿名化し、ブレインバンク（本体）で保管する。

④ 遺族からの剖検組織の返還希望を除いて、匿名化を外すことはしない。

5. 病理解剖の一般的課題

多くの病院では、病理解剖に際して、①疾病の原因および死因の解明、を主要な目的として遺族を説得し、同意を得ている。②臨床医学研究、③研究資源としての長期保存と医学研究使用、は副次的目的と位置付けられている。

現在の病理解剖の実施状況では以下の問題点があり、臨床医と病理担当者が協力し改善する必要がある。

（1）主目的の ①「死因の解明」の後、遺族に剖検検査結果を報告する義務が生じると考えられる。しかし、臨床医側は「不必要な誤解を避けたい」として、協力を得られないことがある。

(2) ②、③は十分に説明されていないことが危惧される。

ブレインバンクでは、剖検検査結果の報告と剖検組織の保存と研究使用について明確にする必要がある。

#### 6. 運営に関するその他の事項

(1) ブレインバンクの剖検組織の提供にあたって、公平にかつ有意義な研究に提供する必要がある。このためには、第三者の参加する試料提供審査委員会により討議し、その結果を公表する必要がある。

(2) ブレインバンクを用いた研究成果は公開する必要がある。

(3) 生前同意登録者の個人情報管理などの重要な課題が残る。

#### D. 考察

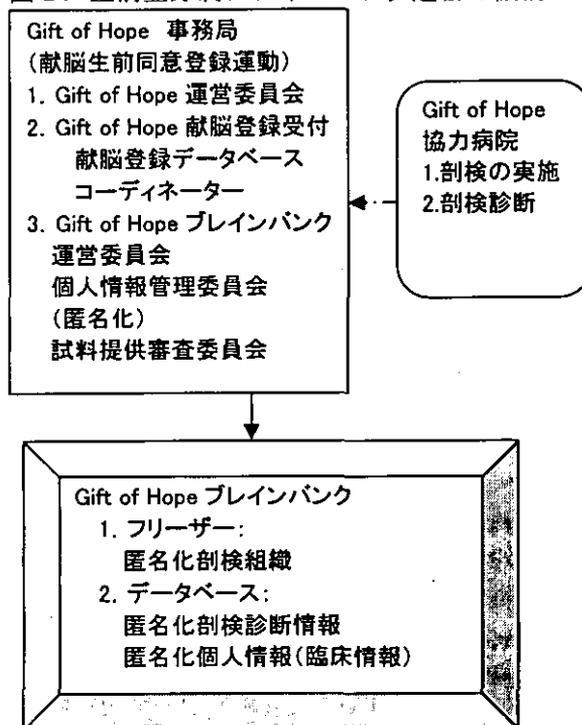
1. 生前同意制をとった場合には、インフォームドコンセントの徹底の点で大きな改善である。しかし、個人情報の保護など慎重にシステムを構築しなければならないことが多い。

一方、ブレインバンクのための生前同意登録運動は、ブレインバンクの必要性と国民の健康への貢献が社会に認知されるために必須の過程であると思われる。生前登録運動により、国民の病理解剖への理解が深まれば、副次的に剖検率が上昇することも期待できる。

#### 2. ブレインバンクの組織

生前登録運動事務局、ブレインバンクおよび関連組織を図1に示す。

図1. 生前登録制ブレインバンク運営の機構



#### 3. その他

ブレインバンクは人の神経・精神疾患の病態を解明し治療法を開発するためには必須の研究資源である。生前同意制による献体登録に早くから取り組んできた欧米でも、現在もなお剖検病理検体をめぐる法的・倫理的な問題が散発しその対応が急がれている<sup>7, 8, 9</sup>。本邦においては複数の倫理指針が施行され<sup>3, 4, 5</sup>、インフォームドコンセントがようやく整備されつつある。国民の幅広い支持と理解を得てブレインバンクが活発に運用され、神経・精神疾患の治療法が開発されることは神経病理担当者に課せられた課題である。

## E. 結論

### 1. ブレインバンクの運営に際する基本的な考え方

生前同意制のブレインバンクを運営する場合に以下の事柄が重要であると考えられる。

#### (1) 死体解剖保存法等の遵守

- ① 保存可能施設以外は「知事の許可」を得て保存する。
- ② 解剖の実施およびブレインバンクへの剖検組織の提供への遺族の同意が必須である。
- ③ 研究の実施に際して、剖検組織は「ご遺体の一部であること」、「尊厳ある取り扱いが必要であること」、「保存に適しなくなったときは礼意を失しないよう火葬する必要があること」を関係者（研究者）に徹底する必要がある。

(2) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する研究指針」、「臨床研究に関する倫理指針」の遵守

- ① 献脳の生前同意制は、試料（剖検組織）提供者本人の同意を得る点で改善である。しかし、同意能力や意思表示能力に制限がある人から同意を得る可能性があるため、同意能力の判定は一定の基準に従い、慎重に行う必要がある。また、同意しなくても診療上の不利益がないこと、および同意の撤回を周知する必要がある。
- ② インフォームドコンセントに明示する事項のうち特に重要なもの  
剖検組織を匿名化してブレインバンクに保存し、不特定の研究機関に貸与すること  
剖検診断情報を匿名化してブレインバンクに保存し、不特定の研究機関に貸与すること  
個人情報（診療情報）を外部の病院から収集すること  
個人情報（診療情報）を要約し匿名化してブレインバンクに保存し、不特定の研究機関に提供すること
- ③ 個人情報の保護のため、剖検組織・

剖検診断情報・個人情報、第三者の参加する個人情報管理委員会で連結可能匿名化（二重匿名化）する。

④ ブレインバンクの剖検組織を用いる研究は、研究実施施設の倫理委員会の承認を得て実施する。

## 引用文献

1. 新井信隆、他：日本神経病理学会ブレインバンク検討委員会調査報告書、諸外国のブレインバンクの運営状況、1999
2. 丹羽真一：精神疾患研究のための系統的ブレイン・バンクネットワークの設立。精神神経誌 104：152-157、2002
3. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、文部科学省、厚生労働省、経済産業省、平成13年4月1日施行。  
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1127-2h.html>)
4. 疫学研究に関する倫理指針、文部科学省、厚生労働省、平成14年7月1日施行。  
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1127-2f.html>)
5. 臨床研究に関する倫理指針、厚生労働省、平成15年7月30日施行。  
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2b.html>)
6. 掛江直子：疫学研究とバイオエシックス-プライバシー権をめぐって-。公正科学研究費補助金厚生科学特別研究事業、疫学的手法を用いた研究等における生命倫理問題及び個人情報保護の在り方に関する調査研究。平成12年度総括研究報告書（主任研究者 丸山英二）。追加資料。2001年4月  
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/0105/s0521-3a-10.html>)
7. The Royal College of Pathologists: Guidelines for the retention of the tissues and organs at post-mortem examination. March 2000
8. Isaacs Report, The investigation of events that followed the death of Cyril Mark Isaacs. The Department of Health, UK, May 2003,  
(<http://www.official-documents.co.uk/eps/isaacs00/isaacs00.html>)