

平成17年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-
死後脳の研究利用のあり方について:欧州のブレインバンクの運営状況の検討

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 堀 映 福祉村長寿医学研究所 所長

A.研究目的

ブレインバンクは剖検時に得られた脳組織を凍結保存し、神経変性疾患や慢性精神疾患の病態解明と治療法の開発を目指す研究に提供するための機構である。病理部門担当者が、患者、神経・精神医学領域の臨床担当医と基礎脳科学研究者を結びつける役割を果たす。

神経変性疾患や統合失調症などの慢性神経・精神疾患の治療法の開発には、中枢神経系における分子細胞病理学的病態機序の解明が欠かせない。近年の神経科学の進歩により、これらの疾患の病態の鍵となる分子が発見されており、培養細胞系、ついでモデル動物を用いて研究が行われている。ヒトの中枢神経疾患では、疾患の脳組織を用いる研究過程が必須である。慢性神経・精神疾患の研究資源は、脳外科手術組織に比べると死後変化のため質的な制約はあるが、剖検時に得られる脳組織が重要な供給源である。

欧米では、1961年の National Neurological Research Specimen Bank, VA Medical Center, Los Angeles をはじめ、1980年代以降に多くのブレインバンクが創設された。

日本では大学や病院の神経病理研究部門で凍結脳組織の蓄積が続けられているが、ブレインバンクを公称する組織は僅かであり、系統的な作業とはなっていない。

本年度は欧州のブレインバンクの運営状況とその問題点を調査し、日本でブレインバンクを運営する場合の資料とする。

B.研究方法

欧州のブレインバンクの活動を、出版物、各機関のホームページ、個別の聞き取りをもとに調査研究した。¹⁻³

C.研究結果

1. ブレインバンク活動とネットワーク化の沿革
欧州のブレインバンクの早期の活動は 1984年の Parkinson's Disease Society Brain Bank, Institute of Neurology, London であり、1985年に Netherlands Institute for Brain Research に開設された Netherlands Brain Bank である。1989年には King's College Brain Bank, Institute of Psychiatry, London が開設された。英国では Medical Research Council が 1991年から準備を開始し、1993年以降 MRC-funded Brain Bank が組織された。ドイツでは 1994年に国家財政でまかなわれるブレインバンクが Institute of Neuropathology, Ludwig-Maximilians-University Munich に開設された。

ブレインバンク ネットワークは 1992年に Prof. Cruz-Sanchez (Neurological Tissue Bank, University of Barcelona) と Dr. Ravid (Netherlands Brain Bank)の呼びかけで、European Brain Banking Network (EBBN)が形成され西欧諸国が参加した。また、ドイツ国内では教育研究省の予算措置により、国内 9カ所の Brain Bank Center を連携する BrainNet Germany が作られた。

2001年3月に、EUの研究費を得てBrainNet Europeが設立され、Center for Neuropathology and Prion Research, Ludwig-Maximilians-University Munichがコーディネートしている。ここには欧州の19のブレインバンクが参加している。

BrainNet Europeの目的は以下のとおりである。

- ① 神経科学の基礎的研究のために質のよい死後脳組織を集め、提供する
- ② 神経・精神疾患の臨床および疫学的側面を取り扱う欧州研究技術開発計画に対して基盤とquality control systemを提供する
- ③ 欧州内の神経病理学的診断の標準化
- ④ 欧州レベルでの神経・精神医学領域の神経病理と臨床診断の標準化の認識を高める
- ⑤ 網羅的発現解析やプロテオミクスなどの新しい研究技術を用いるヒト死後脳の使用に組織の取り扱い、安全管理, quality control, 倫理問題の標準を開発する
- ⑥ 神経科学研究者への訓練と研究者の交流
- ⑦ 最新の情報技術によりネットワーク内でデータを交換し、一般市民に情報を提供する

2. 脳組織の収集とdonationの生前登録制度

(1) オーストリアでは病理解剖には同意を必要としないため、高い剖検率を維持している。しかし、オーストリアを除いては剖検率の低下が深刻な問題となっている。剖検の実施と脳などの組織全体の保存には独立した十分なインフォームドコンセントを必要とするかどうかの一致した見解は得られてはいない。

(2) 剖検率の低下に対してbrain donor programの実施が有効と考えられる。

Netherlands Brain Bankは早くから生前に献脳の同意を登録するNational Donor Programを開始した。ここでは、①脳の剖検を実施する、②脳組織を医学研究に使用する、③donorの病歴を入手する、の3項目について本人と近親者

(next-of-kin)の同意を得ている。このプログラムの登録者は180名である。コーディネーターのDr. RavidはDonor Programの説明のために小さな集会での講演をかつては繰り返し行ったという。

ドイツのBrainNetセンターでのdonor登録受付も、連邦教育研究省がパンフレットを発行する国家認定のプロジェクトとして実施されている。Donorに対しては登録証を発行し、常時携帯してもらう。

オランダもドイツも国家の臓器・組織移植コーディネーターと連携を取っていることが注目される。

医学研究においては非疾患対照例が必要である。donation programには家族や一般市民などの対照者が参加することから、対照例の確保の点でも意義が大きい。

(3) 病理解剖の実施と組織保存

死後の解剖の実施にいたる時間は法律および他の事項に規制されるため、mRNA測定などの特定の目的には適さないことが起こりうる。基本的に、迅速解剖(rapid autopsy)が重要である。Netherlands Brain Bankでは死後2-6時間以内に実施している。BrainNet Germanyでは、組織提供者の連絡を24時間体制のBrainNet Centerが受け、国内9ヶ所のBrain Bank Centerで迅速剖検を行っている。脳脊髄液のpHの測定が組織の品質管理標準化に有用である。

3. 現在の課題

(1) 倫理的課題

EUでは国により法規制が異なる。遺伝子検査はバンク検体の精度管理(quality control)の点で重要であるが、剖検の実施とは独立した同意が必要である。オーストリアのように剖検の実施には同意が要らない国においても遺伝子検査には同意を必要とする。また家族メンバーに対する遺伝カウンセリング体制が必要である。

臨床情報の収集と保存は必須であるが、個人情報

報は厳重に保存され、情報漏洩のリスクは最小にされなければならない。

剖検組織に対する尊厳の念を持った取り扱いが必要であることを周知徹底する必要がある。

(2) 財政的課題

国家の財政支援により運営経費を得てブレインバンクが設立されていることが多い。欧州諸国ではブレインバンク活動が軌道に乗っている現在では運営経費の支援が縮減される傾向にある。運営経費の確保は重要な課題となっている。

(3) その他の問題

ブレインバンクにおける感染防御体制(HIVやprion病など)の樹立が重要な課題となっている。

D. 考察

日本だけでなく欧州においても剖検率の低下が脳組織の保存に深刻な影響を及ぼしていることが明らかになった。生前からの同意によるdonation programの導入は、ブレインバンクの運営において多くの点で改善となる：ドナー登録により剖検率の低下を補うことができる、非疾患対照例を入手することができる、死後同意に比べて研究参加の自律性の点で望ましい、本人同意を得ることにより他施設からの臨床情報の提供を得やすい、などである。オランダとドイツではDonation programは国家事業として行われたため普及したと考えられる。またブレインバンクの運営経費を国家が負担している。科学研究水準維持のために必須の研究基盤整備であること、法的倫理的課題を伴う計画であることから国家の保証が必要であること、など戦略的な位置づけをもって取り組んでいると考えられる。

また一方で、遺伝子診断のための同意や個人情報の管理に関して議論があることが明らかになった。

E. 結論

欧州におけるブレインバンクとブレインバン

ク ネットワークの運営と課題について調査研究を行った。

ブレインバンクの安定した運営のためには、国あるいは研究・保健行政を掌握する機関が主導するnational brain donation programの導入、国が運営経費を負担する24時間体制のブレインバンクセンターの運営、複数の地域ブレインバンクの設立が必要である。生前同意登録制脳バンク⁴⁵は個人情報保護などの課題を含むが、日本においても国家の戦略的プロジェクトとして取り組む必要があると考える。その上で国民の理解と協力を求める必要がある。

参考文献

- 1) 新井信隆ほか, 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 日本神経病理学会発行 平成11年6月
- 2) 堀 映, 小西吉裕, 欧米におけるリサーチリソース確保(とくにブレインバンク)と運用の実情-わが国でのその効率的運用の為に-, 精神・神経疾患研究委託費 「神経・筋疾患と慢性精神疾患等のリサーチ リソース(剖検脳等の組織)の確保とそのシステム整備に関する研究」(主任研究者 有馬邦正) H17年度分担研究報告書
- 3) Ravid R, Swaab DF, Berg van den, Netherlands Brain Bank, Progress report 1996/1997, Netherlands Institute for Brain research, Amsterdam
- 4) 有馬邦正, 生前同意性ブレインバンクの運営に関する法的・倫理的問題の研究. 厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業) こころの健康科学研究事業に係る企画及び評価に関する研究(主任研究者 高橋清久) 平成15年度総括・分担研究報告書. 平成16年3月
- 5) 有馬邦正, 日本におけるブレインバンクの現状と課題. こころの健康科学研究-現状と課題-高橋清久編, 財団法人精神・神経科学振興財団, 東京, 2004

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

なし

平成 17 年度厚生労働科学研究（こころの健康科学研究事業）報告書
こころの健康科学研究のあり方に関する研究（久野貞子主任研究者）

東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経センター武蔵病院
（久野貞子）

事務局担当：沢村香苗