

パーキンソン病ブレインバンク

GIFT OF HOPE

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

パーキンソン病および 関連神経変性疾患の 生前同意に基づく 脳バンクの構築に 関する研究

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 久野貞子

平成21(2009)年3月

目次

I. 総括研究報告書

- パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究 1
久野貞子
国立精神・神経センター病院

II. 分担研究報告書

1. パーキンソン病患者の臨床データベース：神経精神医学的側面の調査から 7
森 秀生
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科
2. 生前同意登録制ブレインバンクのあり方に関する研究 9
-ブレインバンク ドナー登録の推進と今後の課題-
有馬邦正
国立精神・神経センター病院
3. 生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療育体制改善への貢献の可能性に関する研究 11
村山繁雄
東京都老人総合研究所、高齢者ブレインバンク
4. 法医学からみた生前同意脳バンクの倫理性についての検討 15
佐藤啓造
昭和大学医学部法医学教室
5. ブレインバンクにおける生前同意に関する生命倫理の観点からの研究 21
河原直人
早稲田大学先端医学・健康医療融合研究機構
6. 登録者データベースの作成と生前同意に基づく脳バンクの情報セキュリティ設計に関する研究（その3） 27
塚本 忠
国立精神・神経センター病院
7. 末梢血からのミクログリア様細胞の分化培養法の確立 31
山村 隆
国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部
8. VITA 縦断的地域研究（Vienna Trans-Danube Aging Study）における脳バンク構築とその成果 35
-特にパーキンソン病、血管性パーキンソニズム、水頭症性パーキンソニズムについて
秋口一郎
康生会武田病院 神経脳血管センター

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）
パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
総括研究報告書

主任研究者 久野 貞子 国立精神・神経センター病院 副院長

研究要旨

パーキンソン病および関連神経変性疾患は生前の臨床診断の精度が十分ではなく、治療法の開発の上からも剖検による診断確定が必須である。パーキンソン病等の病態解明と根本的治療法の開発のために必須の研究資源である死後脳を医学研究者に提供するために、パーキンソン病および関連神経変性疾患を主要な対象とする“パーキンソン病ブレインバンク”を死体解剖保存法と各種倫理指針を遵守して構築することが本研究の目的である。

患者の生前からの同意登録が重要であることから、患者団体（日本パーキンソン病友の会東京支部など）と協力して、生前同意登録（ドナー登録）を基盤とするブレインバンクを組織した。生前同意登録システムの根幹である、登録のためのインフォームド・コンセント書式を作成し倫理委員会の承認を得、登録者データベースを構築した。また、解剖と剖検凍結脳の保存（バンク化）のために協力病院（国立精神・神経センター病院、順天堂大学順天堂医院、東京都老人医療センターの3病院）を組織し、凍結脳保存庫（パーキンソン病脳デポジトリ）を開設した。剖検凍結脳を研究に使用するためのご遺族向けのインフォームド・コンセント書式を作成し、倫理委員会の承認を得た。市民講演会、ニュースレターの発送、ホームページの開設、ブログの開設などの多様な普及活動を実施した。

平成19年度からブレインバンクの献脳同意登録者の登録を開始し、平成21年3月時点でパーキンソン病21名、パーキンソン症候群1名、その他の病気及び健常者18名の登録者を得た。登録者の剖検例はまだない。

本ブレインバンクは、患者団体との連携、倫理基準を厳密に守り参加者の自律性を尊重した生前同意登録（ドナー登録）の実施、全国展開可能なシステム構築など、欧米のブレインバンクの水準を目指したモデル事業として実施され、3年間の活動によりシステム自体には法的倫理的な問題がないことが実証された。ブレインバンクの性格上、長期的に運用され、バンク化された剖検凍結脳を用いた研究が実施されることが待たれる。

研究組織（分担研究者）

森秀生（順天堂大学越谷病院・脳神経内科・神経学講座、准教授）
有馬邦正（国立精神・神経センター病院、第一病棟部長）
村山繁雄（東京都老人医学総合研究所・神経病理、神経内科（参事研究員））
佐藤啓造（昭和大学医学部・法医学部、教授）
河原直人（早稲田大学 先端科学・健康医療融合研究機構生命医療工学研究所・生命倫理学客准教授（専任扱い））
塚本忠（国立精神・神経センター病院・神経内科、在宅医療支援室室長・医長）
山村隆（国立精神・神経センター神経研究所、免疫研究部・部長）
秋口一郎（康生会武田病院神経脳血管センター所長）

A. 研究目的

難治性神経疾患などに対する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者、神経病研究者の共通の認識であるが、わが国にはブレインバンクを公称する機構は極めて僅かであり、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。

「自分の死後に脳を研究の為に寄贈する意志を登録すること」（献脳の生前同意登録制、ドナー登録制）は欧米ではブレインバンク運営の基礎となっている。研究倫理の基盤である研究参加者の自律性の尊重とインフォームド・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少なく

ない。

患者本人の生前からの同意を基盤とした“生前同意に基づく脳バンク”の創設が必要なことは多くの研究者の一致する所であるが、日本ではこのような脳バンクの構築が遅れており、本邦では唯一福島県立医科大学が生前同意登録制の精神疾患死後ブレインバンクを創設したが、生前同意登録制は一般には広がってはいない。

本研究班が開設する脳バンクでは、患者団体などと連携し講演会を開催し、患者会の機関紙などを通じて、“医療の進歩のためには人の脳を直接研究する過程が不可欠であること”を訴え、患者および家族から生前同意の登録者を募る。不幸にして患者が死亡したときは、協力病院で、死体解剖保存法に従って病理解剖を行い、共通のプロトコールに従い脳をブロック化し凍結保存しブレインバンクを構築する。“病気の脳”という貴重な研究資源を得ることにより、病態解明研究は着実に進行することが期待される。

本ブレインバンクが軌道にのり剖検脳を医学研究者に提供できるようになれば、日本の神経科学および神経精神疾患病態研究が量的および質的に飛躍的に発展することが期待される。

また、啓発活動を通じて、“医学・医療の進歩のためには人の脳を直接研究する過程が不可欠であること”が国民に理解されれば、生前同意に基づかない病理解剖への同意も得やすくなると期待される。

本研究班は、死体解剖保存法、病理解剖指針、各種倫理指針、医学研究に関する基本的倫理原則などを周到に検討した上で、生前同意登録システムを構築した。国内では従来着手できなかった領域であり、画期的な企画である。

B. 研究方法

死体解剖保存法、病理解剖指針、各種の倫理指針を遵守することを条件としてブレインバンク組織を構築した。本研究は基盤整備研究であり、研究方法と研究成果は重複する部分が多いため、本項では略記にとどめる。

1. 献脳生前同意登録(Gift of Hope)事務局を開設し、運営委員会、献脳同意登録(ドナー登録)受付、献脳同意登録(ドナー登録)コーディネーター、ブレインバンク運営委員会を組織した。

2. 生前同意に基づくブレインバンクへのドナー登録に関するパンフレット等を作成し、患者団体及び病院窓口経由で患者に配布している。また啓発を目的とする講演会等を定期的に開催している。

3. 登録希望者には、コーディネーターが十分に説明している。認知機能に障害のない成人参加者の自律的な判断を尊重している。同意が得られた場合に、生前同意登録を受け付け、登録カードを発行する。

4. ブレインバンクニュースレターを定期的に発行し、パーキンソン病および関連神経変性疾患研究の進展、当ブレインバンクの果たしている意義についてのコミュニケーションを図っている。また、ホームページやブログを開設した。

5. 趣旨に賛同する首都圏の3病院で、パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンクネットワークを構築した。

6. 対象とする疾病や協力病院は将来容易に増加することができるように設計した。

7. 登録者の死亡時には、臨床担当医師が死亡診断書を発行する。その後、遺族が事務局に連絡し、コーディネーターが病理解剖実施まで調整する。病理解剖は死体解剖保存法に従い、遺族の同意により実施する。

8. 病理解剖により得られた脳組織は共通のプロトコールでブロック化し凍結保存する。保存される脳組織の部位と量、研究使用の状況、試料の残量をデータベースで一括管理する。脳組織の検体情報は事務局においてデータベースで管理・共有化し、提供希望に応じうる体制を整えた。

倫理面への配慮

生前同意登録の実施、登録者の臨床情報の収集、病理解剖の実施、脳バンク検体の保存、検体の研究使用などの全ての場面で、死体解剖保存法、病理解剖指針、各種倫理指針、医学研究に関する基本的倫理原則などの遵守を最優先するようシステムを構築した。この目的で法医学者と医学倫理研究者が分担研究者として参加した。患者および家族にはコーディネーターが十分に説明し同意を得ている。登録者の人権保護を優先課題としている。また、研究者の所属施設における倫理委員会での承認を得て実施している。

パーキンソン病脳バンク運営委員会は、公正さと透明性を確保するために、外部委員を

加え、患者を委員に加えるよう設計した。

第3回パーキンソン病脳バンク運営委員会を平成21年3月19日(木)13:00~15:00会場 国立精神・神経センター病院応接室で、下記のメンバーで開催の予定である。

パーキンソン病脳バンク運営委員会委員名簿(平成21年3月1日現在)

委員長 京都大学大学院法学研究科教授

村中孝史

全国パーキンソン病友の会東京支部長

清徳保雄

HOPE 東京会長 橋爪鈴男

順天堂大学老人性疾患病態治療・研究センター

一長・順天堂越谷病院院長

水野美邦

愛知医科大学加齢医学研究所神経病理学講座

准教授

吉田眞理

(財)精神・神経科学振興財団 理事

榎中征哉

国立精神・神経センター 総長

樋口輝彦

主任研究者、国立精神・神経センター病院

副院長

久野貞子

C. 研究成果

1. パーキンソン病ブレインバンクの全システムを構築した。

(1) 献脳生前同意登録システムの構築

平成18年度に、外部有識者委員が過半数を占めるパーキンソン病ブレインバンク運営委員会を組織した。また、生前同意登録者を受け付けるブレインバンク事務局を開設した。

生前同意登録のためのインフォームド・コンセント書式を作成し、国立精神・神経センター倫理委員会で承認を受けた。対象者は認知機能に障害のない成人に限った。ドナー登録者には常時携帯できる登録カードを発行することとした。

登録者データベースを作成し、高セキュリティのクローズドネットワーク上にサーバーを設置した。

登録者死亡時の連絡受けから、ご遺族の同意の確認、ご遺体搬送、病理解剖の実施にいたる手順を作成した。

(2) 剖検と検体保存システムの整備

平成18年度に剖検後のブレインバンクでの検体保存と医学研究使用についてのご遺

族用のインフォームド・コンセント書式を作成し、国立精神・神経センター倫理委員会で承認を受けた。

病理検体の凍結保存のための標準プロトコールを作成した。また、ブレインバンクの検体管理のための検体データベースを作成した。

(3) パーキンソン病ブレインバンクの解剖実施病院(協力病院)の選定とネットワーク構築

登録者死亡時の病理解剖実施病院(パーキンソン病ブレインバンク協力病院と呼ぶ)として平成18年度に国立精神・神経センター病院(小平市)を選定し、“パーキンソン病脳デポジトリ-1”と名づける超低温槽を設置した。

平成19年度には、順天堂大学順天堂医院(文京区)と東京都老人医療センター(板橋区)が、それぞれの施設の倫理委員会での承認を得てパーキンソン病ブレインバンク協力病院に参加した。これにより、病理解剖実施病院は、国立精神・神経センター病院、順天堂大学順天堂医院(検体保存場所の名称は、パーキンソン病脳バンク検体デポジトリ-2)、東京都老人医療センター(検体保存場所の名称は、パーキンソン病脳バンク検体デポジトリ-3)の3病院体制とした。

協力病院3病院で登録者データベースを閲覧し、剖検脳組織のデータベースの入力と編集ができるように、クローズドネットワークシステムを構築した。

2. パーキンソン病脳バンクの献脳生前同意登録の開始

献脳生前同意登録(ドナー登録)の受付を平成19年4月に開始した。平成21年3月1日時点でドナー登録者総数は40人となった。内訳は、パーキンソン病21人、パーキンソン症候群1人、その他(パーキンソン病以外の病気と健常者)18名である。地域別では、東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県などの首都圏が36人で、中部地方、近畿地方、中国地方が計4人である。

3. パーキンソン病ブレインバンクのドナー登録推進のために患者・家族・市民向けに各種の普及啓発活動下記のように行った。

(1) 平易な説明のパンフレット、FAQを掲載したハンドブックを作成した。

また、登録者からの要望で、家族にも連絡先を分かりやすく伝える為のマグネットシートを作成した。

(2) パーキンソン病脳バンク ニュースレターの発行;パーキンソン病および関連神経変性疾患研究の進展、パーキンソン病脳バンクの果たしている意義、脳バンクに関する各種インフォメーションのなどを通じてコミュニケーションを図るため定期的に発行し、患者会や神経内科関連病院、保健所、保健センターなどに配布した。

第3号 平成20年7月 発行部数1000部

第4号 平成20年11月 発行部数1000部

第5号 平成21年3月 発行部数1000部

(3) 同意登録を推進するために

Parkinson病ブレインバンクのホームページ

(URL, <http://www.brain-bank.org>)を作成した。平成21年3月1日までの訪問者数は1820件である。また、広報手段として、ブログを開設した。

(4) 市中の会場を用いて「パーキンソン病ブレインバンク市民公開講座」を開催した。第5回 平成20年7月26日 13:30~16:30 京王プラザホテル多摩(東京都多摩市落合1-43)

参加人数 50名

第6回 平成21年1月24日 13:00~16:30 中野サンプラザ(東京都中野区中野4-1-1)で参加人数 60名

(5) 国立精神・神経センター病院でパーキンソン病脳バンク説明会を定期的に開催した

国立精神・神経センター病院神経内科の外来患者を主対象に、パーキンソン病脳バンクの献体生前同意登録の説明会を月1回開催し、外来患者が気軽に質問できる機会を作った。

(6) パーキンソン病友の会の会合での講演やその他の会合で、普及啓発を図った。

(7) ブレインバンクが市民に受け入れられるために、アンケート調査をおこなった。

4. パーキンソン病ブレインバンクの認知を進めるために学会等で医師研究者向けに情報を発信した。

1. 順天堂大学医学部脳神経内科会議

2. 日本神経病理学会第49回総会学術研究会

3. 世界生物学的精神医学会アジア太平洋第二

回会議 シンポジウム ブレインバンク

2008年9月12日, 富山市

(Arima K. Establishing brain bank by Japanese Society of Neuropathology and by National Center of Neurology and Psychiatry. World Federation of Society of Biological Psychiatry 2nd Asia-Pacific Congress. Sept 12, 2008, Toyama)

4. BrainNet Europe 第2回国際会議 2008年12月11日, ミュンヘン

(Arima K et al. Establishment of the Parkinson's Disease Brain Bank based on donor registration in Japan. BrainNet Europe 2nd International Conference, Munich, Dec 11, 2008)

5. 分担研究者は、パーキンソン病ブレインバンクのシステム構築と運営に寄与するために以下の分担研究を行った。

(1) 生前同意登録者の病理解剖実施の可否に関する法医学的検討を佐藤啓造分担研究者が行った。

“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”を構築するためには生前同意登録者の病理解剖実施の可否を現行制度下で明確にする必要がある。

平成20年度は、生前同意ブレインバンクの倫理性についての検討を行った。遺族同意に基づく死体解剖保存法第17、18条に従ったブレインバンクは法律に抵触していない。しかし、現代の民主主義社会では、憲法第13条に規定されるように公共の福祉に反しない限り、個人の自己決定権が尊重されている。生前同意脳バンクは研究への参加を断っても、診療上何ら不利益を受けないことが保証された状態でインフォームド・コンセントが得られれば、憲法第13条の規定する自己決定権を尊重しているといえる。一般市民を対象とした生前同意脳バンクについての講演会は、真の自由意志からの同意を形成するうえで役に立っていると思われる。今後、同意を得る前に講演会を聴いていただくこととし、十分納得していただいたうえで、生前同意脳バンクに参加していただくことにするのが望ましいといえる。

(2) ブレインバンクにおける生前同意のあり方に関する生命倫理の観点からの研究を河原直人分担研究者が担当した。

平成 20 年度は、献脳ドナー登録制度運用に係る倫理的問題を総括し、その将来的展望と課題を検討した。すべての登録者の尊厳とプライバシーが守られることを期し、ヘルシキ宣言、ならびに、わが国の関連省令・指針に照らした、研究の透明性確保と説明責任のあり方が重要となる。登録者の人権擁護上の配慮に関して、当該ブレインバンクに係る各研究協力機関における倫理審査に関わる手続きとともに、近年の脳神経科学の倫理に関する諸議論の動向にも留意しつつ、制度を推進していく必要がある。また、検体資源の公正な配分に係る制度運営の課題として、それを適正に遂行する人材の確保、その役割分担と責任の所在、安全管理のための組織整備、さらに、想定される業務委託先の監督、当該ブレインバンクの検体資源の公正を期する配分のあり方、問題発生時の連絡・報告体制も整備しておくことが重要となる。当ブレインバンクの更なる充実をはかり、我が国におけるパーキンソン病及び関連神経変性疾患の研究展開の道筋を確立させていくためには、引き続き、倫理面でも齟齬のない研究実施体制を維持することが重要となると考えられる。そのため、臨床現場と基礎研究者らの連携、生命倫理・研究倫理等の専門家も含めた研究協力体制、移植医療の動向にも留意した倫理的・法的・社会的観点からの検討を適宜行っていくことで、適正な研究が常に実施されるようにはかっていく必要があると結論された。

(3) パーキンソン病ブレインバンクの同意登録とインフォームド・コンセントのあり方、および患者団体との連携に関する研究を有馬邦正分担研究者が担当した。

平成 20 年度は、パーキンソン病ブレインバンクの実際の活動を欧米のブレインバンクと比較し検証した。欧米のブレインバンクでは、ドナー登録から死亡時のご遺体の搬送などのコーディネート業務まで患者団体が運営の主体となっている。パーキンソン病ブレインバンクをはじめとする日本のブレインバンクは、患者団体との連携の点で大きく後れを取っている。また、パーキ

ンソン病ブレインバンクの効率的な運営のためには、対象疾患を広げることが望まれると結論された。

(4) 登録者データベースの作成とブレインバンクのセキュリティ設計に関する研究を塚本忠分担研究者が担当した。

平成 20 年度は、広報活動としてホームページより秀でていられると考えられるブログ (blog:web+log) の構築について検討し、Movable Type 4、またデータベースとしては、MySQL 4.0 以降、PostgreSQL 8 以降、SQLite、Berkley DB などを最適と判断した。同ブログシステムを使用して、さまざまな広報をインターネット上で行うことが可能となった。

(5) 生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療養体制改善への貢献の可能性に関する研究を村山 繁雄分担研究者が担当した。

平成 20 年度は 本研究班を追い風とし、来年度、東京都老人総合研究所・東京都老人医療センターが合併し、独立地方行政法人、東京都健康長寿医療センターとなるにあたり、これまでプロジェクトに過ぎなかった、高齢者ブレインバンクが、病院部門と研究所部門を橋渡しする機構として認められ、機構の中に組み込まれるという、大きな進歩を得ることができた。本年度、開頭剖検数の減少は下止まりとなり、やや上昇の傾向がみられた。当施設の検討からは、医師の努力による傾向が明らかであった。また本施設の RNA 品質を、死後脳凍結資源データに組み込むことで、共同研究への取り組みを強化した。次年度は、機構となった高齢者ブレインバンクとして、生前同意への取り組みをより主体的に推進していく予定である。

(6) 剖検脳の神経変性疾患の生化学的・分子生物学的研究への利用に関する研究を森秀生分担研究者が担当した。

平成 20 年度は、検体の精度管理上重要である臨床データの前方視的蓄積のために、神経心理学的検査 (Frontal assessment battery、Mini-Mental State Examination、Beck うつ評価尺度、Stroop Test) と臨床症状を検討した。その結果、前頭葉機能の低下

が幻覚の発生に関連していることが明らかになった。

(7) ブレインバンクの対象を神経免疫性疾患に拡張することを目指した予備的研究を山村隆分担研究者が行った。

平成20年度は、マウスの末梢血からミクログリア様細胞の分化培養法を確立した。これにより培養系を用いてミクログリア分化に重要な因子を同定することを可能となった。

(8) ウィーン大学神経学研究所のブレインバンクの活動との比較研究を秋口一郎分担研究者が行った。平成20年度はVienna Trans-Danube Aging Study (VITA 研究)における脳バンク構築について研究報告した。PDおよびPD関連老年神経疾患の研究に関しては、PDの臨床診断例を基にした脳バンク構築のみでなく、地域住民の前向き集団調査におけるパーキンソンニズムの臨床データと脳病理の照合研究が必要であることが明らかになった。

D. 考察

1. パーキンソン病脳バンクの生前同意登録に際して、死体解剖保存法を遵守し、医学研究に関する諸倫理指針を遵守して、生前同意登録システムを構築し、献脳同意登録のインフォームド・コンセント書式を作成した。また、高セキュリティの登録者データベースを構築した。

2. 作成されたインフォームド・コンセント書式は、大部であり、難解な部分が含まれる。このため、簡単な冊子やFAQを掲載したハンドブックを作製した。市民講演会、病院内講演会や患者会との協力により普及活動を精力的に行い、同意登録者(研究参加者)を増やす活動を行っている。

これらの活動の結果、登録者数は40名。

3. 登録から登録者の死亡までは数年～十数年の時間経過がある。長年月にわたるブレインバンクの維持が必要である。

4. ブレインバンクの活動を推進するためには、ドナーの診療を担当する臨床医と、病理解剖を担当する病理医の協力を得る必要がある。関係学会などでブレインバンクに関して発表し、専門家からの支援を得よう努力している。また、日本で生前同意登録を基盤

とする本格的なブレインバンクが発足したことを、国際学会で発表し、日本の科学者が日本人のブレインバンクを構築するために努力していることを国際社会に向けて発信している。

5. 今後は患者団体との緊密に連携し、対象疾患をパーキンソン病及び関連疾患から、他の神経難病や精神疾患に広げることが必要である。また、病理解剖を実施する協力病院を増やし、全国規模のバンクネットワークに発展させることが必要である。6. 日本が日本人のブレインバンクを構築し、独立して研究を行うことは疾病研究のみでなく、科学技術政策上も極めて重要なことである。

E. 結論

現行法及び倫理指針等を遵守するパーキンソン病ブレインバンクの生前同意登録制度を構築し、同意登録を平成19年4月に開始した。平成21年3月1日現在で登録数は40名となった。

パーキンソン病ブレインバンクの組織機構自体は日本の法律と倫理指針に基づき最善のものと考えられる。今後も患者団体との連携を軸とし、透明性を確保して堅実に活動を進める必要がある。日本人のブレインバンクを構築し、独立して研究を行うことは疾病研究のみでなく、科学技術政策上も極めて重要なことであり、患者団体と連携しブレインバンクの対象となる対象疾患を広げることと、対象地域を日本全国に拡大することが今後の課題である。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

パーキンソン病患者の臨床データベース：神経精神医学的側面の調査から

分担研究者 森 秀生 順天堂大学医学部付属 順天堂越谷病院

研究要旨

パーキンソン病ブレイン・バンクの構築にあたって臨床情報の蓄積を行うために、神経精神学的データの系統だった収集を行っている。方法は面接による聞き取りと神経心理テストである。現在まで214名のパーキンソン病患者に対して実施した。そのデータベースを用いて幻覚の出現と認知機能、治療薬との関連を検討した。幻覚の出現には前頭葉機能の低下との関連が示唆された。

A. 研究目的

脳バンクでは生前の臨床データの蓄積、保存も重要である。パーキンソン病の臨床では運動障害に加えて最近では神経精神症状が注目されるようになってきた。前方視的にパーキンソン病の神経精神症状のデータベースを構築する。今回はそれを基にパーキンソン病での行動異常の実態、幻覚を起こす背景要因について明らかにする。

B. 研究方法

対面式のインタビューと以下のような神経心理テストを実施した。インタビューでは本人、付き添い家族に以下の点を質問した：1)日常生活での遂行機能障害の自覚(女性では料理という遂行機能の有無)、2)問題行動(衝動コントロール障害)の有無 3)幻覚・妄想の有無 4)付き添い家族へのインタビュー

神経心理テストでは Frontal assessment battery (FAB)、Mini-Mental State Examination (MMSE)

Beck うつ評価尺度、Stroop Test を実施した。

(倫理面への配慮) 文書にて説明、同意を得た患者のみを対象にした。発表にあたっては匿名化し、個人名が同定されないように配慮した。

C. 研究結果

これまでのところ外来通院患者のパーキンソン病患者 214 名で実施した(M112/F102, 発症年齢 58.3 ± 11.2 歳, 検査施行時年齢 67.3 ± 8.6 歳)。パーキンソン病 214 名中 72 名

(33.6%)に幻覚がみられた。幻覚の種類は幻視 69 例、幻聴(幻声・幻音・音楽性幻聴) 10 例、体感幻覚 3 例であった。経過年数は幻覚(+)群では 9.39 ± 5.35 年で(-)群

の 7.36 ± 5.48 年に比べて有意に長かった。MMSE では 幻覚(+)群では 24.41 ± 5.36 であるのに対し幻覚(-)群では 26.14 ± 3.42 で幻覚(-)群の方が高い傾向にあったが有意差はなかった。

Stroop 3 の時間や Beck のスコアでも両者に差がなかった。FAB は幻覚(+)群で 12.10 ± 3.95 、幻覚(-)群では 13.71 ± 2.90 で幻覚(+)群の方が有意に低かった。またパーキンソン病治療薬の量には差がなかった。

D. 考察

幻覚のリスク要因としては従来、年齢、経過年数、パーキンソン病治療薬、認知症などが指摘されている。今回の分析では有意差がみられたのは FAB の点数のみであった。全般的な認知機能低下やパーキンソン病治療薬の量とは関係なく幻覚が起こりえることが明らかになった。

E. 結論

パーキンソン病での幻覚の発生要因としては前頭葉機能の低下と関連している可能性がある。より関連が強い因子を探索する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

T. Obi, K. Nishioka, O. A. Ross, T. Terada, K. Yamazaki, A. Sugiura, M. Takanashi, K. Mizoguchi, H. Mori, Y. Mizuno and N. Hattori

Clinicopathologic study of a *SNCA* gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology* 2008;70:238-241

Fukae J, Sato S, Shiba K, et al. Programmed cell death-2 isoform is ubiquitinated by parkin and increased in the substantia nigra of patients with autosomal recessive Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2009;583(3):521-525.

2. 学会発表

Hideo Mori, Nobutaka Hattori and Yoshikuni Mizuno, Clinicopathologic study on a family with MSA and atypical parkinsonism
12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago June 22-26, 2008

Keiko Fusegi, Nobutaka Hattori, Yoshikuni Mizuno, Hideo Mori., Unintended parenthesis- An unreported behavioral abnormality in PD

6th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's disease
Dresden, Oct, 16-19, 2008

布施木景子、服部信孝、水野美邦、森 秀生：
パーキンソン病における行動異常 ―とくに
“意図しない文章の挿入”について―
第49回日本神経学会総会 2008/05/15 横浜

布施木 景子, 服部 信孝, 水野 美邦, 森 秀生：
パーキンソン病における幻覚の発症要因
第2回 Movement Disorders Society Japan
学術集会 2008, 10月2日~4日、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

生前同意登録制ブレインバンクのあり方に関する研究
-ブレインバンク ドナー登録の推進と今後の課題-

分担研究者 有馬 邦正 国立精神・神経センター病院

研究要旨

欧米のブレインバンクをモデルに、“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”を構築し、普及啓発活動と同意登録(献脳ドナー登録)の推進活動を3年間実施した。ドナー登録は、一般市民にとってまったく新しい課題であり、繰り返し説明することで理解をすすめてきた。その成果を欧米のブレインバンクの活動と比較した。欧米のブレインバンクでは、患者団体との連携がドナー登録者の確保から剖検の実施までの運営のすべての面で極めて重要と考えられている。いくつかのバンクでは、患者団体が運営を主導している。患者団体との協力は、ブレインバンクの運営時の説明責任を果たす上でも重要である。日本においても、効率的なバンク運営には、パーキンソン病と関連疾患に限らない複数の疾患領域におけるバンク活動が必要である。

A. 研究目的

“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”(以下、パーキンソン病ブレインバンク、と略)を発展させるためには、研究参加者(ブレインバンクへの生前同意登録者、以下“献脳ドナー登録者”)を増やす必要がある。パーキンソン病および関連疾患を対象としてブレインバンクシステムを構築し普及活動を行い、一定の成果を上げたが、今後の課題を検討した。

B. 研究方法

パーキンソン病ブレインバンクの市民公開講座と国立精神・神経センター病院内の説明会での討論と、ドナー登録状況と、欧州のブレインバンクの運営状況と比較検討した。(倫理面への配慮)

現行法である死体解剖保存法、病理解剖指針、医学研究に関する各種倫理指針、医学研究に関する倫理原則を遵守してブレインバンクを運営する。

C. 研究成果

1. 日本の一般市民におけるブレインバンクの理解度は高くはない。日本では病理解剖に

より死亡の原因を確定させることが、一般市民に十分理解されておらず、ブレインバンクは十分理解されてはいない。また、ブレインバンクのドナー登録が、医学教育のための献体や臓器移植のためのドナー登録と混同されている。今後も啓発活動が必要である。

2. 神経・精神疾患の患者団体とバンク側の連携が十分とは言えない。ブレインバンクの死後脳を研究に用いることにより、神経・精神疾患の病態解明研究が進み患者にメリットがあることを強調することで、協力関係を強化する必要がある。普及活動も患者団体が主催するほうが患者に受け入れやすいと思われる。フランスのGrupement d'interet economiqueでは、患者団体がドナー登録、死後のご遺体の搬送、脳検体の保存と配布に重要な役割を果たしている。

3. 欧州では、英国のパーキンソン病ブレインバンクや多発性硬化症ブレインバンクなどの疾患ごとのブレインバンクが多い。しかし、複数の疾患を対象としてブレインバンクを運営している国もある。ドイツBrain-Netでは、パーキンソン病、脳炎、アルツハイマー病、精神疾患、などの疾患ごとのパンフレットを作っているが、機構は一つである。2007年で

のオランダブレインバンク(The Netherland Brain Bank)のドナー登録(総数 1882)は対照 1075, 多発性硬化症 365, 精神疾患 104, パーキンソン病 76, 非アルツハイマー型認知症 62, アルツハイマー病 60, その他 140 である。ここでは, 2005-6 年のパーキンソン病新規登録数は 38 件であった。フランスの Grupement d' interet economique ではパーキンソン病, アルツハイマー病, 多発性硬化症の患者団体が組織している。

限られた疾患を対象とするドナープログラムではドナー数が少数にとどまる。複数の疾患を対象にするほうがドナー登録数を確保する上では効率的である。

4. 臨床研究プロジェクトとの連携

特定の疾患を対象とした臨床研究と連携し, 研究プロジェクトのオプションとしてドナー登録を組み込むことができれば, プロジェクト参加者, プロジェクト側, バンク側にとってメリットが大きい。

D. 考察

日本では, 病理解剖が市民に理解されておらず, ブレインバンクの献脳ドナー登録の啓発活動で, 丁寧な説明が必要である。今後一層患者団体との連携を強化する必要がある。

20 年の活動実績をもつオランダブレインバンク(The Netherland Brain Bank)でも 2005-6 年のパーキンソン病新規登録数は 38 件である。効率的な運営のためには, 協力可能な患者団体を増やし, 対照疾患を増やす必要がある。患者団体との協力は, ブレインバンクの運営時の説明責任を果たす上でも重要である。

E. 結論

病理解剖とブレインバンク全般は現時点では一般市民にほとんど知られていない。ブレインバンクのドナー登録を, 市民・患者・家族に受け入れてもらうためには, 患者団体と連携した普及啓発活動が必要である。また, 対照疾患を広げる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

有馬邦正 日本におけるブレインバンクの現状-日本神経病理学会と国立精神・神経センターのブレインバンク推進活動。脳と精神の科

学, 2009 (in press)

2. 学会発表

Arima K. Establishing Brain Bank by Japanese Society of Neuropathology and by National Center of Neurology and Psychiatry. World Federation of Society of Biological Psychiatry 2nd Asia-Pacific Congress. Symposium on Brain Bank. 2008. 9. 12. Toyama.

Arima K et al. Parkinson's disease brain bank based on donor registration in Japan. BrainNet Europe 2nd International Conference, 2008. 12. 11. Munich. Abstract in J Neural Transm. 115:1728, 2008

有馬邦正他 パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意登録に基づく脳バンクの開始。第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会。2008 年 5 月 22 日, 東京。Abstract in: Arima K et al. Establishment of the Parkinson's disease Brain bank based on donor registration in Japan. Neuropathology 2008; 28: 220.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)
パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療養体制改善への
貢献の可能性に関する研究

分担研究者 村山繁雄 東京都老人総合研究所、高齢者ブレインバンク
研究協力者 齊藤祐子 東京都老人医療センター剖検病理科

研究趣旨

本研究班を追い風とし、来年度、東京都老人総合研究所・東京都老人医療センターが合併し、独立地方行政法人、東京都健康長寿医療センターとなるにあたり、これまでプロジェクトに過ぎなかった、高齢者ブレインバンクが、病院部門と研究所部門を橋渡しする機構として認められ、機構の中に組み込まれるという、大きな進歩を得ることができた。

本年度、開頭剖検数の減少は下止まりとなり、やや上昇の傾向がみられた。当施設の検討からは、医師の努力による傾向が明らかであった。また本施設の RNA 品質を、死後脳凍結資源データに組み込むことで、共同研究への取り組みを強化した。次年度は、機構となった高齢者ブレインバンクとして、生前同意への取り組みをより主体的に推進していく予定である。

研究目的

1. パーキンソン病ブレインバンク登録患者療養体制改善への貢献の可能性

高齢者ブレインバンクは、認知症等介護者の剖検同意を前提としているため、本研究班の、生前本人同意、連結不可能匿名化とは基本的姿勢が異なる。

ただ、自閉症、前頭側頭型認知症という、現在欧米で最も問題となっている疾患群のブレインバンクは、介護者同意、あるいは監察医務院との連携を前提としているところが国際的にも大勢をしめる。これらはそれぞれ親の会、介護者の会が、海外では運営している。

本邦において、ブレインバンクへの理解がほとんど存在しない状況で、本研究班は大きな役割を担う可能性を持つが、日本の医療体系事態が、parenteral guidance と分析されており、患者主導のバンク構築にはかなり距離があることも事実である。

我々は、オーストラリアシドニープリンスオブウエールズ研究所の、研究者の主導による

臨床病理学的検索を主体とするブレインバンク、ドイツの、パーキンソン病専門医をインターネットで連ねたクラスターが主体となった、医師主導のパーキンソン病ブレインバンクのような形態の方が、日本の現状を考えるとより現実性が高いと考えられ、その試みも必要と考える。

本年度は、海外のブレインバンクの視察として、コロンビア大学ブレインバンク、ハーバード大学ブレインバンクの両方を見学した。また、北米神経科学会の時に、Maryland Developmental Brain Bank の情報を得た。さらに、高齢者ブレインバンクスタイルでのアプローチについて、国際視察を受けた。

Mayo Clinic PSP Brain Bank の Dickson 博士、Masachusetts General Hospital Alzheimer Disease Brain Bank の Tedely Whyte 教授の視察を受け、問題点を抽出した。

さらに、日本神経病理学会ブレインバンク委員会を通じてのアプローチを通じ、ブレインバンク活動が、患者療養体制にどのように貢献できるかについて、検討した。

A. 研究方法

1. 海外のブレインバンクの取材

今年度、コロンビア大学ブレインバンク (Vonsatel 教授)、Harvard 大学 McLean Hospital ブレインバンクの視察を行った。

2. 高齢者ブレインバンクの国際視察
Dickson 博士、Tedley·Whyte 博士について、高齢者ブレインバンクのシステムと概要を視察いただき、オリジナルな点と、改善すべき点への勧告をいただいた。

3. ドイツブレインネットへの対応
本年度、ドイツブレインバンク責任者の Kretschmer 博士より、Nature Medicine に、死後脳バンクが神経科学の発展に必須であるという Review に、国際比較を行おうとした時、日本において、国際的に対応したブレインバンクのホームページがないとの非難を受け、高齢者ブレインバンク、日本神経病理学会ブレインバンク委員会の双方で対応した。

4. 高齢者ブレインバンク資源の解析
開頭剖検数が今年度改善したことを受け、ブレインバンク活動の根底となる、剖検への意欲に影響する因子の検討を行った

C. 研究結果

1. 海外のブレインバンクの取材

1.1. コロンビア大学ブレインバンク

(Vonsatel 教授) の取材は、剖検、凍結、保管、運用の全ての過程を観察できた。凍結法は、液体窒素蒸気法であるが、スペースが限定されているので、関心領域 (黒質、青斑核、前頭極、前帯状回、尾状核頭部、基底核、扁桃核、扁桃核、海馬、側頭極、頭頂葉、後頭葉、齒状核) を thin slice し凍結保存すること、小脳皮質をパウダーにし DNA sample 用に凍結保存すること、頭頂葉の borderzone を、RNA 品質チェックに用いることが中核である。これらは Vonsatel 教授が常に改善をころがけている点で特筆すべきだが、本人の関与が必須であること、ひとつのプロセスに 4 時間程度を有する点が問題である。また、標本は全てバーコード管理し、かつひとつの症例が複数の超低温槽に分けて保存される等の security control がされている点も注目に値する。

1.2. ハーバード大学ブレインバンク

Vonsatel 教授が構築したため、基本的にコ

ロンビア大学ブレインバンクと同様のかたちであるが、半脳で採取以外の部位についても、ドライアイス内で凍結保存している点が異なる。累計蓄積する 6,000 例以上、現在約 3000 例を保存し、10 年以上経過した検体は茶罫に付しているとのことである。

この両者とも、中核となっているのは、前者はコロンビア大学附属病院症例群、後者はハーバード大学医療コンプレックス症例群で、これらは連結可能匿名化の元に運用されている。また、使用研究者も、主たるものはそれぞれの施設である。もちろん、ハーバード大学ブレインバンクは全米からの donation があり、実際資源としての研究もハーバード大学外にも出居っているが、業績を上げるためには、ブレインバンクを基盤とする研究が存在しないと意味がないことを示している。

また、高齢者ブレインバンクの形態が、必ずしも特異でないことを示している。

2. 国際視察

2.1. Mayo Clinic PSP Bank

Dickson 教授の視察を受けたが、我々の独自の点として、全身病理所見が附随していること、病院剖検例であるため臨床病歴が充実していること、さらに、高齢者コホートからの連続剖検例なので、疾患とコントロール以外に途中経過の全てを含むことが、ユニークであるとの評価であった。

2.2. MGH Alzheimer disease (AD) Brain Bank

Tedley·Whyte 教授の視察を受けたが、体制として、ドライアイスパウダーと液体窒素蒸気で、RNA 品質のどちらがよいかの検討が必要とのコメントを受けた。

最も問題となったのが AD の診断であり、MGH では CERAD の、Bielschowsky 鍍銀染色で neuritic plaque を数えて診断する手法の基準施設である。一方、Nun Study でも明らかになったように、Brain Net Europe で採用されている Braak の NFT Stage とは一致しない。高齢者ブレインバンクは Braak の Amyloid Stage に NFT Stage を組み合わせて用いているが、この診断が許容できないとの議論で、この点は既に大きな問題となっていることが確認できた。

3. ドイツブレインネットへの対応

ドイツブレインバンク責任者の Kretschmer

博士より、Nature Medicineに、死後脳バンクが神経科学の発展に必須であるというReviewで国際比較を行おうとした時、日本において、国際的に対応したブレインバンクのホームページがないとの非難を受け、日本神経病理学会ブレインバンク委員会として、委員に事情を伝えた。しかし、ブレインバンクの名称を持つ、福祉村ブレインバンク、福島医大精神疾患ブレインバンクは英文ホームページがなく、本研究班も英文ホームページの立ち上げは間に合わないとの解答であったので、懸案であった高齢者ブレインバンクの英文ホームページを立ち上げた

(www.mci.gr.jp/BrainBank/)。他の施設に関しては、いわゆる施設保存であり、ブレインバンクと総括されるのにはなじまないとの立場であった。

さらに、Krechmer博士より、1箇所しかホームページがないのは理解できないとの問い合わせがあったため、有馬博士が主導しているResearch Resource Network類似のかたちで対応すべく、日本神経病理学会ホームページの英文ページ内に、ブレインバンク委員会の項目を設け、死後脳研究を希望する研究者に、学会事務局を通じ、委員長に直接コンタクトをするシステムを構築した。もしその申請が許容できるものと委員長が判断した場合は、ブレインバンク委員に回覧し、共同研究を組む意志がある施設が手を挙げれば、研究者から直接連絡をとってもらったことで、承認を得た。

4. 高齢者ブレインバンク資源の解析

本年度、高齢者ブレインバンクネットを構成する中で、東京都老人医療センター、東京大学医学部附属病院、国立国際医療センターとも、昨年より剖検数が増加し、また開頭剖検数の増加も得られた。

東京大学医学部附属病院に関しては、autopsy imagingを本年度4月からは全例となるようになるので、開頭剖検数の増加が期待できるとの状況だが、昨年度の増加は説明が困難とのことであった。

国立国際医療センターについては、ブレインカッティングセッションを後期研究医教育に組み込んだ結果、神経内科以外の開頭剖検が増加した影響も考えられるが、これも不明

とのことであった。

この結果を受け、当施設の剖検数と開頭剖検数を検討してみた。

剖検数は年々減少傾向にあるが、開頭剖検数は、剖検に極めて積極的であった、神経内科を専門とする副院長の退職により、急減している実態が明らかになった(図1)。

今回の増加の原因は明瞭ではないが、次年度よりブレインバンクが正式な機構となること(図2)、精神科の権威が理事長に就任することなどが、追い風となる可能性が考えられる。

E. 結論

生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録例への貢献を考え、高齢者ブレインバンクの構築の努力を続け、一定の成果を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表(英文オリジナルのみ)

1. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. Acta Neuropath 2008; 115: 561-575

115. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K: Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. Neuroreport 2008; 19: 145-150

2. Tokumaru AM, Kakamura K, Terada H, Kobayashi O, Kanemaru K, Kato T, Murayama S, Yamakawa M, Mizuo M: Asymptomatic self-limiting diffuse white matter lesions in subacute to chronic stage of herpes simplex encephalitis. The Neurology Journal 2008; 21: 316-322

3. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T,

Fukayama M, Murayama S: Lewy body pathology involves cutaneous nerves. J Neuropath Exp Neurol 2008; 67: 945-953

4. Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto, J, Tsuji S: Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 2008; 65: 1326-1332

5. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S: The incidence and extent of Lewy- body related alpha- synucleinopathy in human aging olfactory bulb. J Neuropath Exp Neurol 2008; 67: 1072-1083

2. 口頭発表 (国際学会のみ)

01. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S: The incidence and extent of Lewy- body related alpha- synucleinopathy in human aging olfactory bulb. 2008 Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists, 2008.4. 8, SanDiego, U.S.A, JNEN 67: 443

02. Hatsuta H, Saito Y, Adachi T, Arai T, Sawabe M, Kuwano R, Mori H, Murayama S: Staging for Amyloid Angiopathy in Human Aging. 2008 Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.15, Washington D.C., U.S.A.

03. Ishibashi K, Murayama S, Ishii K, Mizusawa H: Correlative study of MIBG cardiac scintigraphy and Dopamin pet scan in diagnosis of Parkinson disease. 2008 Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.17, Washington D.C., U.S.A.

G. 知的資産の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

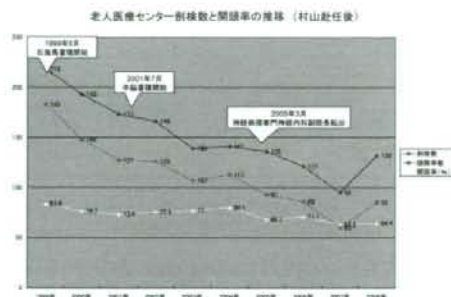


図 1. 剖検数と開頭剖検率の経過

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター機構図
(現 東京都老人医療センター・老人総合研究所)



図 2. 次年度高齢者ブレインバンクの位置づけ

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

法医学からみた生前同意脳バンクの倫理性についての検討

分担研究者 佐藤啓造 昭和大学医学部教授

研究要旨

生前同意脳バンクの倫理性を関係する法律を調べ直すと共に、一般臨床医、医学生、弁護士、法科大学院の学生および昭和大学公開講座を受講した品川区民に意見を求めることによって検討した。憲法第13条で保証される自己決定権の尊重は倫理的にも重要であるが、生前同意脳バンクを実施していくうえでは自己決定をすること自体が過酷な病状においては、かえって倫理に反することが明らかとなった。本研究班において久野らの進めるパーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクでは健康人や予後の長い疾病の患者を対象としており、自己決定権も尊重しているため、倫理に適しているといえる。予後の悪い疾病や統合失調症のように同意能力に問題のある疾病の脳も集積していく必要があるため、有馬らのブレインバンクも遺族の同意に基づいて進めていかざるをえないと思われる。なお、遺族のない症例については現在、有馬らのブレインバンクにも、本研究班において久野らの進める生前同意脳バンクにも脳の集積を行っていないが、死体が特に得がたいもので、研究・教育のために必要があると判断される場合には死体解剖保存法の趣旨および倫理性にみても、今後は集積していくのが倫理に適していると思われる。

A. 研究目的

生前に同意していただいた患者の病理解剖時に採取した脳を超低温に凍結保存し、必要に応じて保存した脳を研究者が相互利用する久野らの生前同意脳バンクには種々の倫理的な問題が発生する可能性がある。久野らに先立ち、有馬らが始めたリサーチ リソース ネットワークによるブレインバンクにも、また別な倫理的問題が発生する可能性がある。生前同意脳バンクあるいはブレインバンク開設時にネットワークに所属する各施設の倫理委員会で審査を受け、改善すべき点は改められ、現時点で生前同意脳バンクあ

るいはブレインバンクは最低限の倫理性を保有しているはずであるが、開設時より数年以上が経過し、法律も一部改正され、社会の倫理観も変化している可能性があるため、現時点での生前同意脳バンクあるいはブレインバンクの倫理性について改めて検討してみた。

B. 研究方法

死体解剖保存法の現時点での最終改正は平成17年法律83であり、その内容を再検討すると共に、憲法、刑法、民法や医事法規を生前同意脳バンクあるいはブレインバンクの

観点から見直してみた。また、弁護士や法科大学院の学生、医学部の学生、一般の臨床医、昭和大学の公開講座を受講した品川区民などからブレインバンクについて率直な意見を求めた。

C. 研究成果

脳バンクに密接な関係のある法律を列挙する。

死体解剖保存法第17条

「医学に関する大学又は医療法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することができる。」

2 「遺族の所在が不明のとき、及び第15条但書に該当するとき（死体が特に得がたいものである場合において、医学の教育又は研究のためその保存を必要とするとき）は、前項の承諾を得ることを要しない。」

死体解剖保存法第18条

「第2条の規定により死体の解剖をすることができる者は、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、その遺族から引渡の要求があったときは、この限りでない。」

臓器の移植に関する法律第6条

「医師は、死亡した者が生存中に臓器を移植術に使用されるために提供する意思を書面により表示している場合であって、その旨の告知を受けた遺族が当該臓器の摘出を拒まないとき又は遺族がないときは、この法律に

基づき、移植術に使用されるための臓器を、死体（脳死した者の身体を含む）から摘出することができる。」

刑法第190条

「死体、遺骨、遺髪又は棺に納めてある物を損壊し、遺棄し、又は領得した者は、3年以下の懲役に処する。」

憲法第13条

「すべて国民は、個人として尊重される。生命、自由及び幸福追求に対する国民の権利については、公共の福祉に反しない限り、立法その他の国政の上で、最大の尊重を必要とする。」

死体を解剖する場合、死体解剖保存法に則って行わないと、刑法第190条に規定する死体損壊罪で処罰される。この点、有馬らのブレインバンクも久野らの生前同意脳バンクも死体解剖保存法第2条で規定された解剖資格を有する医師が病理解剖を行い、死体解剖保存法第17条もしくは同法第18条の規定に基づき、遺族の承諾を得たうえで脳を標本として保存しているので、法律には抵触しない適法行為といえる。法律は最低限の倫理といわれ、倫理性について検討する場合、まず法律に抵触しないか検討する必要があるが、前に述べた理由から脳バンクあるいはブレインバンクは適法行為といえるので、この点は問題がない。また、各施設の倫理委員会で承認を得ているので、有馬らのブレインバンクも、久野らの生前同意脳バンクも最低限の倫理を満たしていると言える。」

しかし、臓器移植法第6条では死亡した者が生存中に臓器を移植術に使用されるために提供する意思を書面により表示している

場合でないと、死体（脳死した者の身体を含む）から臓器を摘出できないと定めている。また、現代の民主主義社会では憲法第13条に規定されるように公共の福祉に反しない限り、個人の自己決定権が尊重されている。有馬らのブレインバンクは本人の意思を確認しないまま家族の同意のみで運営されており、民主主義社会で最大限重視すべき個人の自己決定権を尊重していない。一方、久野らの生前同意脳バンクでは自己決定権を尊重し、家族の同意も得ているので、倫理に適っているといえる。

他方、ブレインバンクあるいは生前同意脳バンクについて一般の臨床医や昭和大学の公開講座を受講した品川区民に尋ねると、健康なときか、もしくはパーキンソン病のように予後の長い疾病ではブレインバンクへの登録を求められても応じる余地があるが、脳腫瘍や筋萎縮性側索硬化症のような予後の悪い疾病に罹患した際に脳バンクへの登録を求められたら怒りを覚えると同時に落ち込んでしまうという返答が多かった。弁護士や法科大学院の学生に同様の質問をしたところ、患者には病状の告知を拒否する権利もあるので、詳細なインフォームド・コンセントを必要とする生前同意脳バンクは予後の悪い疾病の患者には法的にみても、実施困難であるという意見が多かった。

D. 考察

我が国の現代社会では憲法第13条に規定されるように公共の福祉に反しない限り、個人の自己決定権が広く保証されている。最近の判例でも医学的にみても非合理的結果を招

く輸血拒否を最高裁は適法と判断し、パターナリズムを発揮して救命のために必須であった輸血を良心的輸血拒否者に行った大学病院に対し、自己決定権の侵害として慰謝料の支払いを命じている。有馬らのブレインバンクは本人の意思を確認しないまま家族の同意のみで運営されており、民主的社会で最大限尊重すべき個人の自己決定権を無視している。凍結保存されている脳自体は生前、死亡した後、研究のために凍結保存され、自分の診療については何もしてくれなかった全くの他人である研究者によって切片を作られ、病巣をこと細かに調べられるのは望んでいなかった可能性が十分にある。脳以外の臓器と取り扱いが違ってくるのではなからうか。

この点、本研究班において久野らの進める生前同意脳バンクは自己決定権を尊重しており、倫理に適っているといえる。しかし、死に直面させられる予後の悪い疾病を告知された後に、脳バンクへの登録を求められるのは耐えられないことであり、患者には病状の告知を拒否する権利もあるので、詳細なインフォームド・コンセントを必要とする生前同意脳バンクは予後の悪い疾病の患者には倫理に反するといえる。

なお、遺族のない症例については現在、有馬らのブレインバンクにも、久野らの生前同意脳バンクにも集積を行っていないが、死体が特に得がたいもので、研究・教育のために必要があると判断される場合には死体解剖保存法第17条の趣旨および倫理的にみても、今後は集積していくのが倫理に適っていると思われる。

E. 結論

自己決定権の尊重は倫理的にも重要であるが、自己決定をすること自体が過酷な状況では、かえって倫理を損することが明らかとなった。本研究班において久野らの進めるパーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクでは健康人や予後の長い疾病の患者を対象としており、自己決定権も尊重しているため、倫理に適っているといえる。予後の悪い疾病や脳も集積していく必要があるため、有馬らのブレインバンクも遺族の同意に基づいて進めていかざるをえないと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shinmen N, Lee X-P, Kumazawa T, Hasegawa C, Ishiwata Y, Sato K, Seno H, Suzuki O. Simultaneous determination of some phenothiazines derivatives in human blood by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J AOAC Int.* 2008; 91 (6): 13541362.

Ishiwata Y, Arima Y, Fujishiro M, Ohtawa T, Izawa H, Sobue H, Taira R, Umezawa H, Lee X-P, Sato K. Long-term storage of blood at freezing temperature for methemoglobin determination: Comparison of storage with a cryoprotectant and without any additions. *Showa Univ J Med Sci.* 2008; 20 (3): 123-129.

伊澤 光, 梅澤宏亘, 藤城雅也, 石渡康宏, 大多和威行, 有馬由子, 高橋良治, 李 曉鵬, 堤 肇, 佐藤啓造. 解離試験による血痕の ABO 式血液型判定法の半定量的解析. *昭医学会誌.* 2008; 68 (3): 162-174.

藤城雅也, 祖父江英明, 平 陸郎, 大多和威行, 梅澤宏亘, 伊澤 光, 李 曉鵬, 熊澤武志, 堤 肇, 佐藤啓造. 尿酸/クレア

チニン比と HPLC クロマトグラムを指標とするヒト尿斑証明法. *昭医学会誌.* 2008; 68 (3): 175-181.

Umezawa H, Lee X-P, Arima Y, Hasegawa C, Marumo A, Kumazawa T, Sato K. Determination of diazepam and its metabolites in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry using a hydrophilic polymer column. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008; 22 (15): 2333-2341.

Marumo A, Kumazawa T, Lee X-P, Hasegawa C, Osamu S, Sato K. Utility of disk solid-phase extraction for whole blood samples: analysis of some tetracyclic antidepressants by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *Forensic Toxicol.* 2008; 26 (1): 13-18.

Lee X-P, Hasegawa C, Kumazawa T, Shinmen N, Shoji Y, Seno H, Sato K. Determination of tricyclic antidepressants in human plasma using pipette tip solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Sep Sci.* 2008; 31(12): 2265-2271.

Umezawa H, Lee X-P, Arima Y, Hasegawa C, Izawa H, Kumazawa T, Sato K. Simultaneous determination of β -blockers in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2008; 22 (7): 702-711.

Hasegawa C, Kumazawa T, Lee X-P, Marumo A, Shimen N, Seno H, Sato K. Pipette tip solid-phase extraction and gas chromatography - mass spectrometry for the determination of methamphetamine and amphetamine in human whole blood. *Anal Bioanal Chem.* 2007; 389 (2): 563-570.

佐藤啓造: 医事法. NEW 法医学・医事法 (勝又義直, 鈴木 修, 編集), 南江堂. 2008.

2. 学会発表

長谷川智華, 熊澤武志, 佐藤啓造: 生体試