

料中薬毒物の GC/MS 分析における固相抽出チップの開発と応用. 第 33 回日本医用マススペクトル学会年会. 抄録集. 2008; p38, 東京.

李 曉鵬, 熊澤武志, 佐藤啓造: ダイレクト注入 HPLC-MS/MS 法の生体試料中薬物及び代謝物分析への応用. 第 33 回日本医用マススペクトル学会年会. 抄録集. 2008; p41, 東京.

梅澤宏亘, 李 曉鵬, 有馬由子, 長谷川智華, 丸茂明美, 熊澤武志, 佐藤啓造: HPLC-MS/MS による尿中ジアゼパム及び関連代謝物の簡易分析法. 第 92 次日本法医学学会総会. 日本法医学雑誌. 2008; 62 (1): p57, 長崎.

長谷川智華, 熊澤武志, 李 曉鵬, 澤口聡子, 佐藤啓造: 特別刑法における医療関係者に対する処罰規定と問題点. 第 92 次日本法医学会総会. 日本法医学雑誌. 2008; 62 (1): p84, 長崎.

新免奈津子, 李 曉鵬, 佐藤啓造: ヘッドスペース SPME/GC によるヒト血中フェノチアジン系向精神薬の分析. 昭和医学会例会. 昭和医会誌. 2008; 68 (3): p204, 東京.

高野 恵, 藤城雅也, 新免奈津子, 佐藤啓造: 歯牙のピンク色着染現象に関する実験的研究. 昭和医学会総会. 昭和医会誌. 2008; 印刷中, 東京.

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

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

ブレインバンク制度運用に係る倫理的問題の検討及び考察

分担研究者 河原 直人 早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構 准教授

研究協力者 掛江 直子 国立成育医療センター研究所 成育保健政策科学研究室長

研究要旨

本研究は、検体資源の保存と配分をめぐる重要となる研究倫理上の課題、特に、データ収集や処理等における個人情報保護に係る手続きについて、関連省令・指針を参照し、倫理面・安全面の双方を担保しうる制度運用のあり方について考察を行ったものである。今後の制度運用の課題としては、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、ヘルシンキ宣言、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。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、問題発生時の連絡・報告体制についても整備しておくことが重要となるだろう。

A. 研究目的

生前同意による献脳ドナー登録制度運用の将来を見据え、検体およびデータ管理、個人情報保護に係る適正な運用のあり方について倫理的観点から吟味・検討を行うことで、当該ブレインバンクの制度推進に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

検体資源の保存と配分をめぐる重要となる研究倫理上の課題について検討を行った。特に、データ収集や処理等における個人情報保護に係る手続きについて、適正な制度運営を展望しつつ生命倫理学の見地から吟味・検討を行った。その上で、倫理面・安全面の双方を担保しうる制度運用のあり方に

ついて、関連省令・指針・ガイドライン、国内外の資料などから今後取り組むべき課題について考察を行った。

C. 研究結果と考察

1. 個人情報保護のための匿名化とその対応について

一般的に「匿名化」とは個人情報から個人を識別することができる情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことである。さらに、「連結可能匿名化」とは、必要な場合にその人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対照表を残す方法による匿名化であり、「非連結（連結不可能）匿名化」とは、その人を識別できないように、

その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化を指す。

当該ブレインバンク制度において、一層精度の高い医学研究の推進、そして、国民の健康増進に資する運用のあり方を考慮すれば、特に「連結可能匿名化」による厳重な検体管理、データマネジメントの管理体制が担保された上での個人情報保護のあり方が重要となると考えられる。

当該ブレインバンク制度における検体保存は、死体解剖保存法等を遵守して病理解剖を実施した病院の中でデジタルで厳重に管理され、個人名ではなく識別番号が付されたうえで保存される。

病理解剖実施病院では、正確な病理診断を期すために病理担当医に解剖される献脳ドナー登録者の氏名、年齢、病気の状態等について通知されるが、病理担当医を含む病理検査実施者は、病理検査から検体の保存まで、氏名を削除して識別番号で処理を行い、個人情報を含む書類は施錠キャビネットに保存される。

解剖された献脳ドナー登録者氏名と検体識別番号の対照表は、当該ブレインバンク事務局と病理解剖実施病院で施錠キャビネットに厳重に保管される（病理検査担当職員は職務上の守秘義務があるため個人情報は厳守される）。

その上で、死後脳を研究に用いるための準備として検体の精度管理が行われることになる。

2. 個人情報保護のための検体保存とデータマネジメントのあり方について

病理解剖実施病院では、病理診断終了後に保存された組織が当該ブレインバンクデー

タベースに登録されることになる。この際、病理検体はすべて当該ブレインバンクの識別番号で登録されるため、年齢、性別、臨床診断、病理診断、保存検体の内容等は登録されるが個人名は登録されない（後述するように、医学研究に提供される際は、さらに別の検体番号で整理され、二重匿名化が行われる）。

当該ブレインバンクの事務局員とコーディネーターは、職務上の守秘義務を負うことを誓約したうえで業務に従事している。当該ブレインバンクにおいて、献脳ドナー登録者の氏名、性別、生年月日、住所、電話番号、疾患名、同意登録の日時、同意の内容、家族の氏名及び家族の同意状況等の情報は、事務局で紙媒体の記録として保存され、事務局の施錠キャビネットに厳重に保管される。また、これらの情報は、電子データ化され、当該ブレインバンク専用サーバーの献脳ドナー登録者データベースに登録・保存される（当該サーバーは、ファイアウォールとアクセス制限、及び、暗号化通信等により、現時点で最善の個人情報保護漏洩対策がとられたものである）。

これらの手続きは、研究倫理の観点からもよくふまえて検討された制度構築のための研究活動の成果であり、既に当該ブレインバンクのパンフレットにも明示され、登録者、その遺族側はもとより、当制度に関心を抱く一般市民にも周知の徹底がはかられている。

3. 検体資源の公正な配分と利用に係る透明性の確保について

当該ブレインバンク内には「試料提供審査委員会」が設置され、研究計画の意義、倫理

的問題等について公正に審査された上で、検体が研究者に提供される制度が構築された。

医学研究に提供される際は、さらに別の検体番号で整理され、二重匿名化が行われることで個人情報保護に努め、研究の公正性の向上に資する体制が構築された。

ドナー登録者本人と遺族からあらかじめ公正な審査を経た研究であれば使用しても良いとする同意を得るプロセスが担保されているため、個別の研究計画について遺族側に問い合わせはなされない。

さらに、同意書に署名した遺族は、病理解剖が実施され、検体が当該ブレインバンク検体データベースに登録された後も、「ブレインバンクへの寄託の撤回と研究使用の中止」を要求することが保証されている。この場合、病理解剖実施施設では病理学的診断に必須である顕微鏡標本とパラフィンブロックは診療情報として一定の期間保存するが、検体の大部分の保存は中止され丁寧に火葬される。

一方、検体を研究に用いている場合は、その研究を新たな研究に用いることは中止される。但し、研究者は既に行った実験結果を一定期間保存する必要があるため、データ等は一定期間保存されることになるが、その後は処分される。

4. 制度の推進と個人情報の取り扱いをめぐる法と倫理

個人情報保護の基本的な主旨を示したOECD8原則（経済協力開発機構、1980年）では、1）収集制限の原則（適正な手段により、情報の主体に通知又は同意を得て収集されるべきこと）、2）データ内容の原則（収集されるデータは、利用目的に沿ったもので、

正確、完全、最新であるべきこと）、3）目的明確化の原則（収集の目的を明確にし、データ利用は、当該目的に合致するべきこと）、4）利用制限の原則（情報の主体の同意がある場合や法律の規定による場合を除いて、収集したデータを目的以外に利用してはならないこと）、5）安全保護の原則（合理的な安全保護措置を講じ、紛失・破壊・使用・修正・開示等から保護されるべきこと）、6）公開の原則（データの収集の実施方針等を公開し、当該データの存在、利用目的、管理者等を明示するべきこと）、7）個人参加の原則（情報の主体に対して、自己に関するデータの所在及び内容を確認させ、または異議申立を保証するべきこと）、8）責任の原則（データの管理者は諸原則実施の責任を有すること）が定められた。

当該ブレインバンクにおける個人情報保護施策は、基本的に上記のすべての原則で求められていることをふまえたものと考えられる。

なお、わが国においても、厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」（平成16年12月24日）が規定されているが、当該ブレインバンクでは、同ガイドラインの主旨を遵守した施策が実施されている。

同ガイドラインにおいて、特に留意すべき事項としては、その第1章「本ガイドラインの趣旨、目的、基本的考え方」第4項「個人情報の範囲」として、当該患者・利用者が死亡した後においても、医療・介護関係事業者が当該患者・利用者の情報を保存している場合には、漏洩、滅失又は毀損等の防止のため、個人情報と同等の安全措置を講ずることが求められていることが挙げられる。

また、同章第8項「遺族への診療情報の提供の取扱い」では、患者・利用者が死亡した際に、遺族から診療経過、診療情報や介護関係の諸記録について照会が行われた場合、医療・介護関係事業者は、患者・利用者本人の生前の意思、名誉等を十分に尊重しつつ、特段の配慮が求められていることも重要と考えられる。

さらに、同章第9項「個人情報研究に活用される場合の取扱い」では、これらの場合においても、法第50条第3項により、当該機関等は、自主的に個人情報の適正な取扱いを確保するための措置を講ずることが求められており、これに当たっては、医学研究分野の関連指針とともに当該ガイドラインの内容についても留意することが期待されていることも重視されねばならない。

5. 今後の課題

当該ブレインバンクの制度推進を展望すれば、特に研究者側の倫理的行動の継続のあり方が重要となるだろう。特に、個人情報保護に係る施策の徹底、検体資源の公正な配分と利用に係る透明性の確保、献脳ドナー登録者やその家族はもとより社会に向けた説明責任のあり方も引き続き検討される必要がある。

また、上記を適正に遂行するためのマネジメント、及び、各研究機関における検体資源の取り扱いをめぐっては、1) 人材の確保、2) 役割分担と責任の所在、3) 安全管理のための組織整備、4) データ漏洩等、想定されるリスクの想定とその対応方針、5) 問題が発生した場合における報告連絡体制の整備やマニュアルの策定、6) 関係者への教育研修、想定される業務委託先の監督体制、7)

献脳ドナー登録者側から個人情報に関して開示請求があった場合の対応について、さらに具体的に検討していくことが重要である。

結論

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、臨床現場と基礎研究者らの連携、それを適正に支えるマネジメント体制の推進のあり方が重要となる。

また、研究の透明性と研究者の説明責任の重要性に鑑みて、科学研究に携わる者の専門的職務のあり方にも留意しておくことが重要となる。また、それを担保しうる、安全・倫理的側面に配慮した制度の充実をはかり、臨床と研究、双方の実情を反映した、実効性のある規定・ガイドラインなどの検討が重要となる。

参考文献

- 1) OECD, "OECD Guidelines on the Protection of Privacy and Transborder Flows of Personal Data", 2001
- 2) 木村利人・掛江直子・河原直人: 『いのちのバイオエシックス — 環境・こども・生死の決断 —』, コロナ社, 2008
- 3) 「死体解剖保存法」(昭24 法204)
- 4) 「個人情報の保護に関する法律(平15 法57)」
- 5) 医道審議会死体解剖資格審査部会「病理解剖指針」(昭和63年11月7日)
- 6) 日本医師会「診療情報の提供に関する指針・第2版」(日本医師会雑誌第128巻第10号平成14年11月15日発行・付録)
- 7) 内閣府「個人情報保護に関する世論調査」

(平成15年9月調査)

- 8) 文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年3月29日/平成16年12月28日全部改正)
- 9) 文部科学省・厚生労働省「遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針」(平成14年3月27日/平成16年12月28日全部改正)
- 10) 文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日/平成16年12月28日全部改正)
- 11) 厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日/平成16年12月28日全部改正/平成20年7月31日全部改正)
- 12) 厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」(平成16年12月24日)
- 13) 厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドラインに関するQ&A」(平成17年3月/平成17年5月20日改訂)

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

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）

分担研究者 塚本 忠 国立精神・神経センター病院

研究要旨

“Parkinson 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”を構築するために必要な生前同意登録者データベースの設計は初年度に行われ、二年目には脳バンク構築事業の啓蒙活動に必要なネット上の Web アプリケーションとしてのアンケート収集システムの構築について検討した。今年度は、ホームページよりさらに広報活動として現時点で秀でていると考えられるブログ(blog)の構築について検討した。

A. 研究目的

“Parkinson 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”と略す）を構築するためには、その対象であるパーキンソン病および関連神経変性疾患に罹患した患者および健常者に、パーキンソン病ブレインバンクの存在、意義、問題点とその解決法などについて広く広報・啓発し、彼らの中からブレインバンクに登録する者の数を増加させる必要がある。

研究班主催の市民講演会による広報活動の他に、インターネット上にパーキンソン病ブレインバンクのホームページを設置して、市民講演会の告知やブレインバンクの広報をする試みはすでに行っている。

一方、現在の我が国のネット上のコミュ

ニケーションツールとしては、経時的に記事を付加して公表していくタイプのブログ (blog:web+log)が注目を集めている。そこで研究班の広報の up to date を迅速にするため、およびブレインバンクに興味を持った人たちとの交流を滑らかにするためにブログ形式での広報も行うこととした。

ブログは管理者が記事を投稿する他に、記事を読んだ読者のコメントやトラックバックと呼ばれる参照手続きの機能を持っているが、こうした情報の出入り口は情報の漏洩やハッキングの出入り口にもなりうるものであり、情報セキュリティの考慮が重要である。以下、ブログ構築に関して情報セキュリティ面を重視して検討する。

B. 研究方法

情報セキュリティに考慮するうえで、独

立行政法人情報処理推進機構 (IPA) の情報セキュリティに関する指針を参考にした。

すなわち、インターネット上に設置するログシステム構築に関して、情報セキュリティマネジメントシステムの枠組みで考察を行い、リスクアセスメントを行った。次に、リスクコントロールを考え、認証・アクセス制御の必要性などについて考察した。ネットワークインフラセキュリティの面からは、どのようなデータベースを置くべきかを考慮した。また、運用時のバックアップ等の対策についても考察した。

C. 研究成果

1. ログシステム構築に当たって注意が必要な点として、記事や写真・図などに対して一つ一つアクセス制限を設定することなどが多くのシステムではできないことである。また、商業用ログシステムの中には、エントリー (記事) の投稿者が、読者を選べるタイプのものもあるが、今回のログシステムでもこのような設定が可能であることが望まれる。
2. コメントやトラックバックを無制限に受け付けることで、スパムメールなどの攻撃を受けることがある。これを回避するための工夫が必要である。例えば、コメント (コメントを希望する人) を承認制にすることで、いやがらせや繰り返しコメントを防ぐことができるログシステムが望まれる。
3. ウェブサーバに対して、以下のような攻撃を受ける場合がある。すなわち、SQL インジェクション、OS コマンド・インジェクション、ディレクトリ・トラバーサル、クロスサイト・スクリプティング、その他であ

る。これらの攻撃に対するデータベースの脆弱性としては、特に SQL インジェクションなどが知られている。エスケープ処理などの各種処理を行えることが必要である。

4. エントリー (記事) の登録に関しては認証の手続きをきちんとすることが必要である。
5. Web アプリケーションの選択に際して、プログラミング言語としてよく見かける PHP は言語の構造が柔らかく便利であるが、脆弱性を多く含んでおり、また上記の要請より、当研究班のログシステム構築にあたっては、Movable Type 4 を選択した (商用およびオープンソース版が存在する)。これにより、PHP や JavaScript といったスクリプト言語や、プラグインに依存していた処理を、Movable Type 4 のみで行うことが可能である。
6. ログ (どのような読者のアクセスがあったのかを記録したファイル) 記録は、読者の IP、アクセス時間などを記録し、サーバー上のハードディスクに記録することが必要である。時間の記録はコンピュータの時間もしくは Time server と同期させる。
7. ユーザインタフェース設計に関して、読者にブログサイトが本物であることを提示する必要がある。フレームを簡潔にし、パーキンソン病ブレインバンクのマークを表示することが求められる。
8. 上記システムの維持を国立精神・神経センター内で行なうのは場所的にも人的にも技術的にも困難であることから、外部業者を選定し、構築・維持を依頼するのが良策と考えられる。

D. 結論

上記のような諸条件を考えると、ログ

ツールとしては、Movable Type 4 が候補の一つとして挙げられた。Movable Type はすでに歴史をもったツールであり、これによって初めてトラックバックの仕組みも提唱され、現在広く使用されている。また、エントリー毎にアクセス制限をかけることも可能である。データベースとしては、MySQL 4.0以降、PostgreSQL 8以降、SQLite、Berkley DB などが必要であるが、このデータベースの維持も外部業者に依頼するのが最良策である。

今後、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。

参考論文：Webコミュニケーションツールとしてのイントラブログの構築 「誰に見せる」「誰に見せない」を選べるブログ、宮崎 真，IPA ホームページ内資料 (<http://www.ipa.go.jp/about/jigyoseika/07fy-pro/mito/2007-0356d.pdf>)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

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

末梢血からのミクログリア様細胞の分化培養法の確立

分担研究者 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
研究協力者 三宅 幸子 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部

研究要旨

ミクログリアは、神経における免疫反応において中核となる細胞であるばかりでなく、中枢神経系の恒常性の維持や、神経変性疾患の病態形成にも重要な役割を果たすことが明らかになってきた。現在では、様々な神経疾患治療薬の標的としても注目を集めているが、機能研究は容易ではない。一方、炎症などによって中枢神経に何らかの損傷がおこった場合、末梢から単球が移行しミクログリアになることが報告されている。そこで、本研究では、末梢血単球を *in vitro* でミクログリアに分化させる培養系について検討したので報告する。

A. 研究目的

ミクログリアは、神経における免疫反応において中核となる細胞であることが知られている。近年では、中枢神経系の恒常性の維持や、神経変性疾患の病態形成にも重要な役割を果たすことが報告され、様々な神経疾患治療薬の標的としても注目を集めているが、*in vitro* での解析には新生仔脳を用いる一次混合培養があるのみで、機能研究は容易ではない。

一方、中枢神経に炎症などによって何らかの損傷がおこった場合、末梢から単球が移行し、ミクログリアになることが報告された。そこで、本研究では、末梢血単球を *in vitro* でミクログリアに分化させる培養系を確立し、その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旨とする。

B. 研究方法

GFP マウス骨髄細胞から lineage negative 細胞(CD3⁻CD4⁻CD5⁻CD8⁻)

CD11b⁺CD45R⁺CD49b⁺Gr1⁺Ter119⁺)をセルソーターを用いて分離後、新生仔脳の一次混合培養上で培養することによって、TREM2 陽性のミクログリア様細胞に分化させる。また、マウス末梢血から CD11b 陽性単球をセルソーターを用いて分離後、新生仔脳の一次混合培養上で培養することによって、ミクログリア様細胞に分化させる。また、新生仔脳の一次混合培養と同様に、培養アストロサイト上でミクログリア様細胞に分化させる。

C. 研究結果

骨髄細胞由来の lineage negative 細胞をセルソーターを用いて分離後、新生仔脳の一次混合培養上で培養すると、TREM2 陽性のミクログリア様細胞がみられた。また、マウス末梢血から CD11b 陽性単球をセルソーターを用いて分離後、新生仔脳の一次混合培養上で培養することによっても同様にミクログリア様細胞がみられた。また、培養アストロサイト上においても、骨髄由来

細胞、末梢血由来単核球は、ミクログリア様細胞になることがわかった。

D. 考察

ミクログリアの誘導が *in vitro* において、末梢血からなされれば、様々な神経疾患におけるミクログリアの機能の解析が可能になるばかりか、薬剤の効果についての検討など応用範囲が広い。さらに今後は、これらのミクログリア様細胞と、末梢単核球の遺伝子プロファイルを比較し、ミクログリアに特異的に発現する遺伝子があるかどうかについて検討してより特異的マーカーを探索するとともに、ミクログリア様細胞に分化させる因子の同定を行うことも重要と考えられる。

E. 結論

末梢血由来単核球を *in vitro* においてミクログリア様細胞に分化させる培養系を確立した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Doi, Y., S. Oki, T. Ozawa, H. Hohjoh, S. Miyake, and T. Yamamura: Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 8381-8386, 2008

Satoh, J-i., T. Misawa, H. Tabunoki, and T. Yamamura: Molecular network analysis of T-cell transcriptome suggests aberrant regulation of

gene expression by NF- κ B as a biomarker for relapse of multiple sclerosis. *Dis Markers* 25: 27-35, 2008

Shimamura, M., Y-Y. Huang, R. Migishima, M. Yokoyama, T. Saitoh, and T. Yamamura: Localization of NK1.1⁺ invariant Va19 TCR⁺ cells in the liver with potential to promptly respond to TCR stimulation. *Immunol. Lett.* 121: 38-44, 2008

Yokote, H., S. Miyake, J.L. Croxford, S. Oki, H. Mizusawa, and T. Yamamura: NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J. Pathol.* 173: 1714-1723, 2008

Aranami, T. and T. Yamamura: Th17 cells and autoimmune encephalomyelitis (EAE/MS). *Allergol. Int.* 57 115-120, 2008

Okamoto, T., M. Ogawa, Y. Lin, M. Murata, S. Miyake, and T. Yamamura: Treatment of Neuromyelitis Optica: Current Debate. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 1: 43-52, 2008

Araki, M., S. Miyake, and T. Yamamura: Synthetic glycolipid ligands for human iNKT cells as potential therapeutic agents for immunotherapy. *Curr. Medicinal. Chem.* 15: 2337-2345, 2008

2. 学会発表

Yokote H, Miyake S, Croxford J, Mizusawa H, Yamamura T: Alteration of gut flora ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in association with contraction of inflammatory Th17 cells. FOCiS 2008, Boston, June 6, 2008

Aranami T, Sato W, Yamamura T: Abnormally differentiated CD28 null TIM-3⁻ Th1 cells specifically respond to alpha B-crystalline. FOCiS 2008, Boston, June 7, 2008

Satoh J-i, Misawa T, Obayashi S, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, and Konno H: Gene expression profile of neuromyelitis optica brain lesions. 9th International Congress of Neuroimmunology, 10.26, 2008

Aranami T, Sato W, and Yamamura T: Abnormally differentiated CD28 null Th1 cells specifically respond to aB-crystalline in multiple sclerosis. 9th International Congress of Neuroimmunology, 10.26, 2008

Klemann C, Oki S, Klemann AK, Ozawa T, Doi Y, Shudo K, and Yamamura T: Synthetic retinoid AM80 ameliorates EAE by attenuating TH17-mediated inflammation. 9th International Congress of Neuroimmunology, 10.29, 2008

Lin Y, Miyake S, and Yamamura T: The dominance of encephalitogenic peptide correlates to its ability to induce potent regulatory T cells. 9th International Congress of Neuroimmunology, 10.29, 2008

山村 隆: 特別講演 V. 免疫制御システムと神経免疫疾患. 第20回日本神経免疫学会, 新潟, 4.17, 2008

山村 隆: 免疫疾患としての多発性硬化症. シンポジウムSY-4-1「多発性硬化症の病態と治療: 臨

床と基礎の最前線」第49回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2008

山村 隆: 多発性硬化症の分子病態と治療標的. シンポジウム「疾患の病態と分子医学」日本臨床分子医学会, 神戸, 7.24, 2008

山村 隆: 多発性硬化症の病態解析から治療標的の同定へ. シンポジウム3「疾患の制御 - 臨床から免疫へ」, 日本臨床免疫学会, 東京, 10.18, 2008

Yamamura, T: Orphan nuclear receptor NR4A2 and inflammatory cascade of MS/EAE. Plenary Session. Effector Mechanisms, IXth International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, USA, October 29, 2008

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

特になし

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
—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

分担研究者 秋口一郎 康生会武田病院 神経脳血管センター

〔研究要旨〕

老年神経疾患を対象としたオーストリア VITA 縦断的地域研究のデザインと脳バンクに関するシステム構築を紹介した。さらに、実際に VITA 研究に参加し、パーキンソン病に該当する原症 (PD) や血管性パーキンソニズム・水頭症性パーキンソニズムに該当する MR 画像 (BD-MRI・iNPH-MRI) を示す登録住民についてベースラインから 30 ヶ月毎に運動 (UPDRS)・認知 (MMSE) 検査と MRI 検査を行い、症候進展・予後についての縦断的研究を開始した。また、この間の死亡者に関して原則として剖検を行い、半脳を病理診断と神経病理用脳バンクに、残りの半脳を DNA/RNA/生化学検索用脳バンクに保存した。その結果、ベースライン評価で BD-MRI や iNPH-MRI では、UPDRS や MMSE が画像所見なしと比べ有意に低下し、両者ともパーキンソニズムを高率に認め、それぞれ BD/血管性パーキンソニズム、および iNPH/水頭症性パーキンソニズムの予備軍と考えられた。しかし、広範白質病変のみや多発ラクナのみでの症例は画像所見なしと比べ、UPDRS や MMSE は同等か、むしろ良好であった。BD-MRI の 30 ヶ月評価では、その予後は広範白質病変・多発ラクナ・iNPH-MRI・PD に比べて悪く、36%が死亡、43%が脱落し、MRI の追跡ができたのはわずかに 21%であった。なお、本研究における 30 ヶ月評価時の脳バンクによる臨床・病理診断一致率は 67%であった。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ニズムの臨床データと脳病理の照合研究が必要である。今後も 60 ヶ月評価、90 ヶ月評価、対象脳の病理学的検索を進める予定である。

〔目的〕 オーストリアにおける VITA 研究のデザインとその脳バンクに関するシステム構築、これまでの成果を紹介する。さらに、実際に VITA 研究に参加し、パーキンソン病 (PD) や血管性パーキンソニズム、正常圧水頭症の臨床、画像、病理学的所見を明らかにし、早期診断・予防・転帰についての縦断的研究を行う。VITA 研究の脳バンク構築における我々のプロジェクトの目的は、1) MR 画像上の多発ラクナと虚血性白質病変は血管性パーキンソニズム/軽度認知障害 (MCI) の候補か？、2) ビンスワンガー病 (BD)

的な MR 画像はパーキンソニズムないし MCI を臨床的に示すのか？、3) 特発性正常圧水頭症 (iNPH) に特徴的な MR 画像は水頭症性パーキンソニズム (hydrocephalic parkinsonism) /MCI を臨床的に示すのか？それらの頻度は？、4) それらを縦断的に追いかけた場合、各群の予後、臨床像と病理所見の整合性はどうか？を明らかにすることである。この目的のために、①上記 MR 画像の有所見者、②Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) 上のパーキンソニズムや歩行障害を示す者、③PD やアルツハイ

マー病 (AD) の臨床診断基準を満たす者について、脳バンクシステムを構築し、それらを 30 ヶ月ごとに follow up し、長期的かつ縦断的に研究する。

〔方法〕ウィーン市 21 区および 22 区在住の 75 歳地域住民 1920 人のうち約 1/3 がこの縦断的 VITA 研究に参加した。ベースラインと 30 ヶ月ごとの問診・診察、MRI、UPDRS、Mini Mental State Examination (MMSE) 検査などがすべての被験者に実施され、死亡者のうちで同意を得られたすべての脳に関し、病理学的検索が行われた。本報告では、これらのデータのうち、①PD と診断された 12 名 (PD)、②MRI 上の多発と広範白質病変を示した 14 名 (BD-MRI)、③MRI 上、特発性正常圧水頭症に相当する画像を示す 8 名 (iNPH-MRI)、④それらのいずれの所見も示さない 75 名 (NC) を中心にその有病率、MR 画像、UPDRS によるパーキンソンニズムの有無、MMSE スコア、30 ヶ月後の予後、剖検所見を検討した。BD、多発ラクナ状態のみ、広範白質病変のみ、iNPH の MR 画像診断基準については、以下の通りとした。多発ラクナ状態は、グレード 1 (ラクナ 1~2 個)、グレード 2 (ラクナ 3~4 個)、グレード 3 (ラクナ 5 個以上)。広範白質病変は、深部白質および傍脳室部の 2 箇所に分けて評価した。深部白質病変のグレード 1 は punctate、2 は early confluent、3 は large confluent、4 は diffuse とした。傍脳室部白質病変のグレード 1 は caps、2 は bands、3 は irregular、4 は diffuse とした。iNPH は 1) Evans Index 0.3 以上、2) シルビウス裂高度開大、3) 高位円蓋部脳溝狭小化の 3 つを伴うものとした。

〔結果〕1) 75 歳地域住民の主要神経疾患の有病率は、BD-MRI が 2.8%、AD が約 3%、iNPH-MRI が 1.6%、PD が約 2%、広範白質病変のみ、多発ラクナのみは各々 4~5% であった。2) BD-MRI や iNPH-MRI では、UPDRS や MMSE が画像所見なしと比べ有意に低下し、両者ともパーキンソニ

ズムを高率に認めた。3) しかし、広範白質病変のみや多発ラクナのみは画像所見なしと比べ、UPDRS や MMSE は同等か、むしろ良好であった。4) BD-MRI の 30 ヶ月予後は PD、広範白質病変・多発ラクナ・iNPH-MRI と比べて有意に悪く、36% が死亡、43% が脱落し、MRI の追跡調査ができたのはわずかに 21% であった。5) 30 ヶ月追跡中の BD-MRI の死亡は 5 例 (全体の 36%)、多発ラクナ 5 例 (23%)、広範白質病変 1 例 (5%)、PD 1 例 (8.3%)、AD 0 例、iNPH-MRI 0 例、コントロール 3 例 (4%) であった。すなわち水頭症性パーキンソニズムの死亡例はなかった。全体の死亡 15 例のうち 6 例 (剖検率 40%) の半脳で病理検索が行われたが、その結果は以下のごとくであった。残りの半脳はすべて生化学研究や遺伝子診断のための凍結保存に供された。症例 1. BD-MRI : 肺炎・心不全; 血管性脳症と AD 病理の疑い (CERAD・Braak・NIA-Reagan 各評価)。症例 2. BD-MRI : 肺水腫・心拡大; 血管性脳症、高度の高血圧性小血管病。症例 3. 多発ラクナ : 肺ガン・肺炎; 多発ラクナ、中大脳動脈領域梗塞。症例 4. コントロール : 敗血症、虚血性腸炎、多臓器不全; 脳に特記所見なし。症例 5. コントロール : 肺炎・心不全; 低酸素脳症 (反対脳に悪性グリオーマ)。症例 6. PD : 誤嚥性肺炎; 新旧多発皮質下出血、広範脳アミロイド血管症、レビー小体病理なし、CERAD・Braak 診断基準で AD 疑い。以上から、血管性パーキンソニズム/BD-MRI については臨床・病理診断がよく一致したが、PD については 1 例のみであるが臨床・病理診断は一致しなかった。

〔考察および結論〕ベースライン評価で BD-MRI や iNPH-MRI では、UPDRS や MMSE が画像所見なしと比べ有意に低下し、両者ともパーキンソニズムを高率に認め、それぞれ BD/血管性パーキンソニズム、および iNPH/水頭症性パーキンソニズムの予備軍と考えられた。しかし、広範白質病変のみや多発ラクナのみは画像所見なしと比べ、UPDRS や MMSE は同等か、むしろ良

好であった。BD-MRI の 30 ヶ月評価では、その予後は広範白質病変・多発ラクナ・iNPH-MRI・PD・AD に比べて悪く、36%が死亡、43%が脱落し、MRI の追跡ができたのはわずかに 21%であった。本研究における 30 ヶ月評価時の脳バンクによる臨床・病理診断一致率は 67%であった。以上のごとく PD および PD 関連神経変性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、地域住民を基にした前向き集団調査におけるパーキンソニズムの臨床データと脳病理の照合研究が必要である。PD および血管性/水頭症性パーキンソニズムは高齢化と多様化を示し、脳バンク研究は不可欠である。今後も我々は VITA 研究を引き続き進める予定である。

資料目次

1. 市民公開講座 プログラム

1) 第5回 市民公開講座

「パーキンソン病の治療法開発と脳バンクの役割」

平成20年 7月26日 於：京王プラザホテル 多摩

2) 第6回 市民公開講座

「パーキンソン病の治療法開発と脳バンクの役割」

平成21年1月24日 於：中野サンプラザ

2. パーキンソン病脳バンクニュースレター

Wish 第3号 平成20年7月発行

Wish 第4号 平成20年11月発行

Wish 第5号 平成21年3月発行

3. 脳バンクの献脳生前同意登録に関するFAQパンフレット

4. マグネットステッカー



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
 「パーキンソン病及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」班
 主任研究者 久野貞子 (国立精神・神経センター病院)

【第5回 市民講演会】

パーキンソン病の 治療法開発と 脳バンクの役割



プログラム

- 13:00-13:30 開会の挨拶
久野貞子 [主任研究者 国立精神・神経センター病院]
- 13:30-14:30 パーキンソン病の病理学:これまで明らかにされたことと将来の課題
若林孝一 [弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座]
- 14:30-14:50 休憩
- 14:50-15:50 パーキンソン病の治療
横地房子 [東京国立神経病院 神経内科]
- 15:50-16:10 休憩
- 16:10-16:40 パーキンソン病の献脳生前同意登録による脳バンクの運営
有馬邦正 [国立精神・神経センター病院 臨床検査部]

Gift of Hope

平成20年 **7/26** [土] 13:30-16:40
京王プラザホテル多摩

東京都多摩市落合1-43
 京王プラザホテル多摩 白黒Bの間

「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」研究班事務局
 国立精神・神経センター内
 FAX:042-346-1889
 E-mail:lect@brain-bank.org
 http://www.brain-bank.org

先着120名、事前予約も可能です
 FAX又はE-mailにてお申し込みください



access
 京王多摩センター、小田急多摩センター駅より徒歩1分



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「パーキンソン病及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」班

主任研究者 久野貞子 (国立精神・神経センター病院)

第6回 市民講演会

パーキンソン病の 治療法開発と 脳バンクの役割

プログラム

- 13:00-13:30 主任研究者挨拶
久野貞子
[国立精神・神経センター病院 副院長]
- 13:30-14:30 パーキンソン病の病理
吉田眞理
[愛知医科大学加齢医学研究所
神経病理学講座 准教授]
- 14:30-14:50 休憩
- 14:50-15:50 パーキンソン病の最新治療
村田美穂
[国立精神・神経センター病院 第2病棟部長]
- 15:50-16:10 休憩
- 16:10-16:40 パーキンソン病の献脳
生前同意登録による脳バンクの運営
有馬邦正
[国立精神・神経センター病院 第一病棟部長]

Gift of Hope

平成 21年 1/24 [土] 13:00-16:30

中野サンプラザ

東京都中野区中野4-1-1

お問い合わせ

「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」
研究班事務局

国立精神・神経センター内
FAX:042-346-1889
E-mail:lect@brain-bank.org
http://www.brain-bank.org/

お申し込み

先着90名、事前予約も可能です
FAX又はE-mailにてお申し込みください



access

JR中央線中野駅、東京メトロ東西線中野駅下車徒歩1分

献脳ドナー登録を希望される方へ

ドナー登録の手続き、ならびに病理解剖にいたるまでの流れを説明いたします。
当バンクの活動にご賛同いただける方、あるいは興味を持たれた方は
お気軽にお問い合わせください。

ドナー登録するには

下記までお名前・ご住所・電話番号をお知らせください。資料を送付させていただきます。
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
国立精神・神経センター内
パーキンソン病および関連神経変性疾患
ブレインバンク研究班事務局
TEL 042-346-1868 FAX 042-346-1889
e-mail: info@brain-bank.org

資料請求

検討・相談

同意・承諾

登録書発送

登録完了

ご不明な点があれば事務局までお問い合わせ下さい。担当のコーディネーター・医師が電話、もしくは直接お会いして説明いたします。



必要事項を同意登録書にご記入ください。ドナー登録はご自身の意思表示ですのでご家族の承認は必須ではありませんが、十分相談されることをお勧めします。



登録者の情報がデータベースに記録され、献脳ドナー登録カードが発行されます。カード裏面にご本人がご署名ください。

病理解剖にいたるまで

ドナー登録者が亡くなられた場合は、ご遺族から事務局にご連絡ください。コーディネーターがご遺族の同意を確認したうえで、ご遺体の搬送の準備をします。

登録者の死亡を確認

事務局へ通報

ご遺体の搬送

病理解剖

保存庫にて保存

病理解剖には通常、3~4時間かかります。とくに指示のない場合は全身解剖を行います。脳のみ解剖も選択できます。終了後はご遺体を死亡病院やご自宅等（搬送経費に上限があります）まで搬送いたします。

同意していただいた場合は、ご遺体を病理解剖実施病院へ搬送します。ご遺族にもご同行いただき、同意文書に署名していただきます。

摘出された脳と脊髄は所定の処置を経て、保存庫で丁寧に保管されます。
・凍結し超低温槽で保存
・ホルマリンなどの固定液に入れて保存
・パラフィンなどの組織ブロックにして保存
・顕微鏡標本などにして保存

△ドナー登録者の年齢は20歳以上に限定させていただきます。
△登録後、同意を撤回したい方のために同意撤回書もお送りしています。
△ドナー登録者の個人情報、関係法律や指針に従って細心の注意を払って保護します。

現在の登録者数



2008年7月1日現在で **0,025**人

Wish

Vol. 03

平成20年7月号
July 2008

<http://www.brain-bank.org/>

発行/パーキンソン病および
関連神経変性疾患
ブレインバンク研究班事務局
〒187-8551
東京都小平市小川東町4-1-1
国立精神・神経センター内
☎042-346-1868 FAX042-346-1889
e-mail: info@brain-bank.org

心のこもった貧者の一灯は 医学の未来を明るく照らす

[献脳ドナー登録者インタビュー]

永野俊広さん

献脳ドナー登録に関心はあるが、実際にドナーになった人の声を聞いてみたい……。そう思っている方々のために、今回は2008年3月にドナー登録をされた永野俊広さんに登録のきっかけや現在のお気持ちをインタビューしました。

自分がパーキンソン病だとわかり まず、ホッとしました

——最初に、当バンクに登録することになった経緯を教えてください。

永野さん 1年前の6月に自分がパーキンソン病であることが判明しました。以前から、さまざまな症状が出ていたため「もしや」と思い、X線CT、MRI、PETなどさまざまな検査を徹底的に行い、その結果、この病気だということがわかったのです。

その時はまず、脳卒中のような重い脳の病気ではなくてよかったと思いました。ご存知のとおり、この病気は専門家のアドバイスのもとで上手にコントロールしていけば、十分に社会生活を営むことができるからです。事実、私も会社の理解を得て現在も勤務を継続しております。

その後、インターネットを中心に情報を集め、ブレインバンクの存在を知りました。死後脳を冷凍保

存して医学の研究発展のために役立てるなんて、SFのような世界だなと思い、最初は少々おどろきましたが、その理念に共鳴して今年の3月に夫婦そろって登録をしました。

登録後は以前にも増して 健康に留意するようになりました

——登録するときに、迷いや不安はありませんでしたか。

永野さん 登録にあたっては、担当の先生から丁寧



な説明を充分していただきましたし、手続きに関してもいってスムーズでした。

迷いや不安はまったくなかったとは言えませんが、私の場合、じつは99年に日本臓器移植ネットワークのドナー登録をすませており、献体・献脳という概念に対して先入観は少なかったのかも知れません。——ドナー登録をすませた今、何か精神面や生活面で変化はありましたか。

永野さん まず、今まで以上に健康に気を遣うようになりました。もちろん、パーキンソン病と向き合いながら生活していくわけですから、規則正しい生活習慣や十分な睡眠、バランスのよい食生活は欠かせません。ただ、最近では、“その時”が来たら、よりよい状態で提供したいと思うようになりました。そのためには、どうしたらいいか？ となると、やはり、必然的に生活態度は改まってきたのです。



献脳ドナー登録は 一市民として生きた証

——そうはいっても、なかなか決断の一步を踏み出せず、迷っている人は多いと思います。永野さんは献脳ドナー登録をすることをどうお考えですか。

永野さん インドの仏教説話に「貧者の一灯」というものがあります。

ある国の王様が、お釈迦様をもてなす際にたくさんの灯火を捧げたそうです。そして、国の人々もこれにならい、めいめいが灯火を持ちよったそうですが、ある貧しい一人の女性は、油を買うこともでき



ずしていました。

その女性は結局、自分の髪を売って油を買い、一本だけ灯火を捧げました。今にも消えそうな弱々しいものだったのですが、強い風が吹いても、この灯火だけが消えずにいたそうです。

「貧者の一灯」の説話に込められた主張は、ブレインバンクを支える理念と大いに共通するのではないのでしょうか。

私たち一人ひとりができることを考えると、大切なのは、行為の大きさや形式よりもそこに込められた真心、そして個人が実際に一歩踏み出して行動をおこすことだと思うのです。

名声や財産など、私の死後にこの世に残るものはありません。しかし、そのなかで献脳ドナー登録は、医学の発展に寄与できるという意味において、一市民として生きた証だと私は思うのです。

インタビューを終えて

終始おだやかな物腰で、時にユーモアを交えつつ献脳ドナー登録に関する思いを語ってくださった永野さん。その言葉の奥には社会貢献に対する強い気持ちが感じられました。

永野俊広さん
1953年生まれ（55歳）。現在も都内の会社で勤務中。2008年の3月に夫婦そろって献脳ドナー登録されました。



ブレインバンク・インフォメーション

第5回市民講演会のお知らせ

第5回市民講演会「パーキンソン病の治療法開発と脳バンクの役割」を下記の要項で開催します。事前予約も可能ですので、FAXまたはE-mailでお申し込みください。

開催日時：平成20年7月26日（土）13:00～16:40

開催場所：東京都多摩市落合1-43

京王プラザホテル多摩 白鳳Bの間



アクセス：

- ・京王線 京王多摩センター駅下車徒歩1分
 - ・小田急線 小田急多摩センター駅下車徒歩1分
 - ・多摩モノレール 多摩センター駅下車徒歩1分
- お申し込み：FAX 042-346-1889

E-mail info@brain-bank.org

講演内容：

- ・パーキンソン病の病理学：
これまで明らかにされたことと将来の課題
- ・パーキンソン病の治療
- ・パーキンソン病の献脳生前同意登録による
脳バンクの運営

院内説明会のお知らせ

パーキンソン病ブレインバンクでは「パーキンソン病脳バンクの説明会」を、国立精神・神経センター病院で毎月1回開催しています。おもな内容は下記のとおりです。

- 1.ドナー登録や脳の研究から何がわかってきたのか。
 - 2.ドナー登録から献脳までの実際の手順の紹介。
 - 3.ブレインバンクと聞いて不安に思ったことについての質疑応答。また、個別質問にも応じています。時間内にお越し頂ければ、担当のコーディネーター（医師）、神経内科専門医が対応いたします。
- ※次回開催は9月4日（木）です。詳細はブレインバンク事務局までお問い合わせください。

なお、8月の開催はありません。

ブレインバンク事務局への 連絡用マグネットシールを作製しました

3月に行われた「院内説明会」にて、当バンク事務局の連絡先を分かりやすく示したものがほしいとのご要望がありました。そこで、当バンクではこれを受け、連絡用マグネットシールを作製しました。冷蔵庫やドアなど、磁石がつく場所であればどこでも貼付けられますのでお気軽にご活用ください。



Gift of Hope

Gift of Hopeは英語圏の多くのブレインバンクで、生前同意登録の際に使われている言葉です。登録していただいた方が死亡された時に、脳などを研究に使わせていただくことにより、病気の原因が解明され予防と治療法が確立される可能性があります。「後の世代の同じ病気で苦しむ人たちに希望という

贈り物をする」という意味がこめられています。

パーキンソン病ブレインバンクは日本でこの運動を広げるためにGift of Hopeをロゴマークに採用しました。

