



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18年度～20年度 総合研究報告書

主任研究者 久野貞子

目 次

I. 平成 18 年度～平成 20 年度総合総括研究報告書

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・神経センター武蔵病院	

II. 総合分担研究報告書

1. 剖検脳をもちいた神経変性疾患の研究と脳バンクのためのパーキンソン病患者の 臨床データベースの作成	9
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. Parkinson 病ブレインバンクの生前からの同意登録のあり方に関する研究	11
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養体制改善への貢献 の可能性に関する研究	17
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. 生前同意登録者の病理解剖実施と脳バンクへの集積についての法医学的検討	23
佐藤啓造 昭和大学医学部法医学教室	
5. ブレインバンク制度運用に係る倫理的考察の総括、及び、その将来的展望と課題 ..	31
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セキュリティ設計に 関する研究	37
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	43
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	47
—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	
<u>III. 主な関連業績の一覧</u>	50
<u>IV. 巻末資料</u>	57

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
総合総括研究報告書

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ー）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1日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、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・生命倫理学客員准教授（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”の創設が必要なの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1回パーキンソン病脳バンク運営委員会

平成19年2月6日 委員長 金澤一郎総長
第2回パーキンソン病脳バンク運営委員会を平成20年2月15日(金)13:00~15:00国立精神・神経センター武蔵病院応接室で、下記のメンバーで開催した。なお、第2回から、委員長は国立精神・神経センター総長から、外部委員の京都大学大学院法学研究科村中孝史教授に変更した。また、それに伴って、パーキンソン病および関連神経変性疾患脳バンク運営委員会規約の一部を変更した。

第3回を平成21年3月19日に開催予定

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 桒中征哉
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を3年間行った。

(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、およびドナー登録カードを作成した。

(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1号 平成19年1月 発行部数300部
- 第2号 平成19年3月 発行部数600部
- 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20年3月1日までの数は1820件であった。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3年間で6回開催した。参加者総数は380人である。

第1回 平成18年11月25日 13:00~17:00
秋葉原コンベンションホール (東京都千代田区外神田1-18-13) 参加者60名

第2回 平成19年2月24日 13:00~17:00
虎ノ門パストラル (東京都港区虎ノ門4-1-1) 参加者120名

第3回 平成19年10月27日 13:00~17:00
ベルサール神田 (東京都千代田区神田美土代町) 参加人数40名

第4回 平成20年2月16日 12:30~16:00
ベルサール神田 (東京都千代田区神田美土代町) 参加人数50名

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。

(8) その他

平成19年10月25日の産業経済新聞25面に、本研究班の活動が取り上げられ、普及啓蒙活動に大きな成果があった。

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日本神経病理学会ブレインバンク委員会 (平成20年2月2日)

②精神・神経疾患研究委託費RRN研究班会議 (平成20年1月11日)

③順天堂大学医学部脳神経内科会議

④日本神経病理学会第49回総会学術研究会

⑤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)

⑥BrainNet 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18年度は、生前同意登録者の病理解剖を妨げる因子について検討した。①外因による死亡 (自・他殺、災害、事故の別を問わない)、②外因による傷害の続発症あるいは後遺障害による死亡、③上記①または②の疑いがある死亡、④診療行為に関連した予期しない死亡 (過誤や過失の有無を問わない)、⑤死因が明らか

でない死亡、⑥明らかな外因の関与した神経変性疾患による死亡、の6項目が挙げられた。これらのうち④は東京都においては医療関連死の厚生労働省モデル事業の事務局へ届け出る。それ以外のケースは所轄警察署へ異状死届出をする。なお、異状死届出をした事例においても法医解剖が行われなかった事例では遺族の承諾のもと病理解剖を実施することが可能である。

平成19年度は、医療関連死モデル事業との関連を検討した。

医療関連死モデル事業の目的は①死因の究明、②医療過誤の有無の判定、③再発防止、④医療の透明性の確保、⑤他の医療機関への周知徹底、⑥犯罪との関係を示唆する異状を認めれば警察署長へ届け出る、等である。

生前同意に基づく脳バンクを構築する観点に立った場合においても医療関連死モデル事業に該当するケースは除外せざるをえないと判断される。

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ることが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18年度は、献脳ドナー登録者が、自身の剖検病理検体を「寄託」する際に、献脳生前同意登録の方法、個人情報の保護方針、保存された死後脳等の医学研究者への提供と配分のあり方に着眼して考察した。結果、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

への献脳同意登録の際の登録者本人用、遺族用、それぞれの〈説明文書〉、代諾者用も含めたく同意書〉、〈同意撤回書〉、〈献脳ドナー登録者用カード〉の起草に反映された。当該ブレインバンクに保存された死後脳等の研究利用に際して、検体資源の公正を期する配分のあり方、その手続きの管理運営体制について、国内外の関連組織の諸制度を参照しつつ、さらに検討していく必要がある。

平成19年度は、献脳ドナー登録者が、自身の剖検病理検体を「寄託」する際の生前同意のあり方 — 特に、ドナー本人と家族の関係性、ドナー本人の同意能力が疑わしい場合、個人情報の保護方針に着眼した上で、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への献脳同意登録の運用のあり方について、従前の臓器移植の関連動向も参照しつつ、生命倫理学の観点から文献学的研究を行った。今後の活動展開の課題として、本人の意思が尊重されることに併せて、家族の理解も促す社会活動の拡充、同意能力の疑わしい場合の対策も含めて、近時の小児医療の動向を注視しつつ検討していくべきこと、個人情報の保護方針については、そのデータ取り扱いに係る人的側面の整備、検体資源の公正を期する配分のあり方、その手続きの管理運営体制の整備が挙げられる。さらに、近い将来、献脳ドナー登録者用カードと、従来の臓器移植のためのドナーカードとの整合性についても検討される必要があると考えられる。

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。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18年度は、“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”を構築するための、現行法と倫理指針を遵守した同意登録のあり方について検討し、以下の条件設定が有用であると判断した。同意登録の対象者は20歳以上で同意能力に障害がない方に限るべきである。同意能力の判定基準は、“認知症状のために日常生活において自立困難な状態ではない”ことが現実的である。同意の撤回を容易にするための方策が必要である。同意登録時には家族の同意を条件としなくとも良い。

平成19年度は、患者・家族の献脳ドナー登録が、市民・患者・家族に実際に理解され心理的に受け入れられるかどうかを、市民講演会や説明会などの討論内容を検討し明らかにした。献脳ドナー登録は、まったく新しい課題であるが、繰り返し説明することにより市民・患者・家族に理解され、心理的に受け入れられる可能性が高い。病理解剖とブレインバンクの必要性を主要課題として市民講演会が開催されることは従来なかったが、献脳ドナー登録という設定によりブレインバンク担当者と市民・患者・家族が意見交換をすることが可能になった。今後は、市民講演会・説明会を繰り返し開催し丁寧に説明することにより、普及を図る必要があると結論された。

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イ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18年度は、生前同意登録者データベースの作成において、個人情報保護しつつ利用者が利用しやすいデータベースを作るために、現在流通しているデータベースシステムについて考察した結果、形式をあらかじめ定めた関係データベース(RDB)よりも構造が柔軟で非定型なデータベースが最適と判断した。剖検参加病院(施設)とコーディネーター、事務局の間の情報の交通を考えるとグループウェアの形式をとり、かつコーディネーターのコンピュータ(クライアント)にデータを残さないシステムが最適と考えた。

平成19年度は、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。

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18年度は、高齢者ブレインバンクの検体を用いて、末梢自律神経系を網羅的に検索し、副腎が交感神経節と同程度の特異度・感度を示すことを明らかにした。さらに、123II-MIBG心筋シンチグラフィ施行剖検例の心臓前壁左室無髄神経線維にLewy小体関連 α シヌクレイノパチーを認めることを確認した。これらの検討を通じ、末梢自律神経系の精査を行うことで、予後改善の試みを行うこととした。

平成19年度は、東京都老人医療センターでの倫理委員会での承認を得た。剖検者慰霊祭開

催時に本研究班のパンフレットを送ることとした。

パーキンソン病に関しては、皮膚生検、摘出臓器を用いた生前病理診断を可能にした。

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 18 年度は、剖検脳を用いて実際の研究にどのように利用できるかを検討するため、パーキンソン病関連疾患のタウ蛋白異常蓄積症（タウオパチー）で、免疫組織化学、ウエスタンブロット、DNA 解析を行った。タウ遺伝子変異の N279K 例では凍結脳からの DNA でも N279K の変異が確認され、ウエスタンブロットで不溶性 4R タウ蛋白の蓄積がみられた。可溶性タウ蛋白でも 4R タウ蛋白の増加がみられた。免疫組織化学でも神経細胞内とグリア細胞内（オリゴデンドロサイト）に 4R タウの蓄積がみられた。一方 Pick 病（Pick 球を伴う）の例ではタウ遺伝子の変異はみられずウエスタンブロットでは蓄積タウは 3R タウであった。免疫組織化学では神経細胞内に 3R タウの Pick 球がみられた。

平成 19 年度は、パーキンソン病の剖検例のシリーズを用いてパーキンソン病(PD)に伴う認知症(PDD)の病理学的背景を検討し、レビー小体型認知症(DLB)と共通することを明らかにした。また α -シヌクレイン遺伝子の duplication (二重化)で PDD を示した例の剖検例で神経病理学的検討も行い、 α -シヌクレイン遺伝子の triplication (三重化)の例と類似していることを明らかにした。このことは α -

シヌクレインの遺伝子のコピー数によって初期より認知症を示す DLB の表現型や PD の経過中に認知症を来す PDD の表現型をとることを示している。これらの研究から PDD と DLB は一つのスペクトラムの異なる表現型であると結論した。

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旨と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朗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、簡単な冊子や今までの講演会や院内説明会などで質問の多かった内容を FAQ として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るよう努力している。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等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基軸とし、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。

剖検脳をもちいた神経変性疾患の研究と脳バンクのためのパーキンソン病患者の
臨床データベースの作成

分担研究者 森 秀生 順天堂大学医学部脳神経内科 順天堂越谷病院・教授

研究要旨

剖検脳を用いて認知症を伴うパーキンソン病とレビー小体型認知症の病理学的背景が共通であることを明らかにした。パーキンソン病の神経精神医学的側面の臨床データベースを作成し、それに基づいて幻覚の発生要因の分析をおこなった。幻覚のみられた群では前頭葉機能が軽度だが有意に低下していた。

A. 研究目的

剖検脳の蓄積しそれを元にパーキンソン病(PD)などの神経変性疾患の病態解明の研究をおこなう。認知症を伴うPD(PDD)とレビー小体型認知症(DLB)の病理学的関係を明らかにする。また脳バンクのための臨床データの構築のためにパーキンソン病の神経精神医学的側面についてのデータベースを作成する。

B. 研究方法

剖検脳で病理学的にレビー小体病(LBD)と診断された37剖検例をDLBの国際病理解類に基づいて分類し臨床像との対応をおこなう。パーキンソン病の神経精神医学的側面のデータベースは面接による聞き取りと各種心理テストをおこなった。それをもとにパーキンソン病での幻覚の発生要因の探求をおこなった。

C. 研究結果

中等度以上の認知症を示したPDの10例のうち、7例はdiffuse typeのLBDであり、3例はtransitional typeのLBDであった。このうち、臨床病型でみるとPDDが7例、DLBが2例であった。 α -シヌクレイン遺伝子duplicationの家系で認知症を経過中に伴った例の病理所見はdiffuse typeのLBDを示した。214名の神経精神医学的側面のデータベースを作成した。そのうち72名で幻覚がみられた。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

PDDとDLBの病理学的基盤は共通しており、diffuseないしtransitional typeのLBDである。

α -シヌクレイン遺伝子duplicationによるPDDの病理学的変化はtriplificationの例でDLBを呈した例のものと同様であった。PDの幻覚については幻覚がみられた群では前頭葉評価バッテリー(FAB)の値がやや下がっており、前頭葉機能の低下がリスク要因となることが示唆される。

E. 結論

PDDとDLBは同一のスペクトラムの疾患であると考えられる。幻覚がみられる群では前頭葉機能の低下が疑われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(別紙)

1. 論文発表

2. 学会発表

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
総合分担研究報告書

Parkinson 病ブレインバンクの生前からの同意登録のあり方に関する研究

分担研究者 有馬 邦正 国立精神・神経センター病院 部長

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”を構築するためには、患者と健常者などの研究参加者の生前からの同意登録の具体的な条件を設定する必要がある。平成 18 年度は、現行法と倫理指針を遵守した同意登録のあり方について検討し、以下の条件設定が有用であると判断した。同意登録の対象者は 20 歳以上で同意能力に障害がない方に限るべきである。同意能力の判定基準は、“認知症状のために日常生活において自立困難な状態ではない”ことが現実的である。同意の撤回を容易にするための方策が必要である。同意登録時には家族の同意を条件としなくとも良い、とした。

平成 19 年度は、パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録が市民・患者・家族に理解され心理的に受け入れられるかどうかを、市民講演会や説明会などの討論内容から明らかにした。献脳ドナー登録はまったく新しい課題であるが、繰り返し説明することにより市民・患者・家族に理解されると判断された。病理解剖とブレインバンクの必要性を主要課題として市民講演会が開催されたことは従来なかったが、献脳ドナー登録という設定によりブレインバンク担当者と市民・患者・家族が意見交換をすることが可能になった。

平成 20 年度は、3 年間の活動を見直した。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

“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）を構築するためには、研究参加者の生前からの同意登録の具体的な諸条件を設定する必要がある。同意登録する場合の同意能力の判定基準、代諾者を認めるかどうかなどを定める必要がある。平成 18 年度は、現行法と倫理指針を遵守した同意登録のあり方について検討した。平成 19 年度は、献脳ドナー登録への市民・患者・家族の実際の理解と心理的な受け入れについて検討した。平成 20 年度は、3 年間のドナー登録推進活動を総括し、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生前からの同意登録の具体的な条件を設定するために、

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にのっとりて検討した。また、日本の先行例である精神疾患脳バンク（福島県立医大）、欧米のブレインバンクの同意登録の状況などを参考にした。

平成 19 年度は、パーキンソン病ブレインバンクの普及啓発活動である市民講演会と国立精神・神経センター武蔵病院内の説明会での討論やバンク事務局への問い合わせ内容を検討した。

平成 20 年度は、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）

現行法と倫理指針等の厳守を条件にブレインバンクの運営と同意登録基準を検討した。

C. 研究成果

1. パーキンソン病ブレインバンクの生前からの同意登録のあり方を研究し、以下の条件設定が合理的であると考えた。

(1) 同意登録の対象者は、“パーキンソン病”、“進行性核上性麻痺”、“皮質基底核変性症”、“パーキンソン症候群”、“その他、この病気以外の方”、の5カテゴリーとする。ブレインバンクの運営のためには非疾患対照である健常者の脳が必須であることから、健常者は“その他、この病気以外の方”として登録する。また、パーキンソン病以外の難治性疾患患者で登録希望がある場合も、“その他、この病気以外の方”とする。

(2) 同意登録の対象者は、同意能力に障害がない方に限る。生前同意登録の意義は、研究参加者の“自律性の尊重”にある。仮に同意能力に障害がある方を代諾者の同意により登録すると、パーキンソン病ブレインバンクが掲げる“自律性の尊重”が崩壊する事になる。同意能力に障害がある場合は、パーキンソン病ブレインバンクの範疇外として、従来のブレインバンクと同様に遺族同意のみで扱うことが適当であると考えられる。

(3) 同意登録の対象者は20歳以上とすることが適当である。これは未成年の場合は同意能力の有無が問題となるためである。パーキンソン病ブレインバンクの主対象者は中年期以降であることから、20歳以上の年齢設定は実質的な障害にはならない。

(4) 同意能力の判定基準として、“認知障害のために日常生活において自立困難な状態ではない”ことを採用するのが現実的である。パーキンソン病などの神経難病では、記憶・理解・判断などの認知機能に障害はなくとも、運動障害のため日常生活において援助介助を必要とする場合がある。この場合は同意能力に障害はない。そこで、“認知症症状のために日常生活において自立困難な状態の場合”は、同意能力に障害があると判断し対象外とすべきである。臨床医は、介護保険の審査のための意見書等で、認知症症状の有無を日常的に判断しているため、判断に苦慮する事は稀であるので、この基準は現実的である。

(5) 同意の撤回を容易にするための方策が必要である。同意撤回は文書処理を原則とするが、登録カードの裏面に同意撤回の欄を作成するなどの簡便法がある方が良いと思われる。

る。

(6) 同意登録時には、家族の同意を条件としなくとも良いと考える。患者あるいは健常者本人は同意登録を希望するが、当初は家族の理解が得られないことが予想される。病理解剖を実施するときには家族（遺族）の同意が必須条件であるので、家族の意思に反して病理解剖が行われることはない。同意登録後に登録者と家族の話し合いにより理解が進むことは期待できる。そこで、家族の同意がなくても同意登録を受け付けても不都合はないと考えられる。

2.

パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録のシステムとインフォームドコンセントなどが研究参加者（市民・患者・家族）に理解されるかどうか、心理的な受け入れ、付随する問題点の検討結果は以下の通りである。

(1) 一般的な医学研究への参加に際しての同意取得、検体の匿名化、などの意義についての理解は比較的容易であった。認知機能に障害がない時点で研究参加者が自分の意思で判断し同意登録するという、“研究参加者の自律性の尊重の原則”は十分に受け入れられた。また、同意登録の撤回方法についても理解された。

(2) 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。

病理解剖の手順は、研究参加者用の正式の説明文書と、「献脳生前同意登録性ブレインバンクへの登録のお願い」と題した簡略なパンフレットに紹介している。しかし、十分理解されていない。その原因は病理解剖やブレインバンクについて市民を対象に説明してこなかったことによる。以下の質問があったが、ブレインバンクへの肯定的感情を基盤とした質問と懸念の表明であった。

「解剖すると頭がなくなる？」

「全身解剖がなぜ必要か？」

「解剖後に遺体にはどのような傷痕が残るか？」

「健常者の脳がなぜ必要か？」

「脳をどのような研究に使うのか？」

「研究に使うためには脳を何時間以内に取出さないといけないのか？ 遺族が素早い決断をしてくれるかどうか心配である」

(3) ブレインバンクへの献脳ドナー登録をするが、その意思が自分の死後に生かされるかどうか懸念が表明された。これは、以下の4つの異なった水準の問題に分類された。

(ア) 運用上の課題：献脳ドナー登録をしても、死亡時に連絡すべきブレインバンクのコーディネーターの電話番号などの情報が遺族には伝わらないことを心配する。この対策として、コーディネーターの電話連絡先を明記した献脳ドナー登録カードを作成しているが、電話連絡先を明記したマグネットを作成し配布した。

(イ) 身寄りがいない方を病理解剖（承諾解剖）できるかどうか：将来、身寄りがなくなり解剖に同意する親族がいない場合、献脳ドナー登録していても解剖できるのかの質問があった。この対策として、成年後見人などが死体解剖保存法に基づく同意を与えることができるかどうか検討する必要がある。

(ウ) 家族が病理解剖を承諾しない予測：献脳ドナー登録をするが、配偶者などの親族が解剖に明確に反対しているため、死後に解剖の同意を得ることが困難と予測される事例がある。これについては、死体解剖保存法を遵守するため、遺族の同意なしでは解剖できないことを伝えている。死体解剖保存法の遵守は当然であるが、パーキンソン病ブレインバンクの運営理念である研究参加者の自律性の尊重とは矛盾している。

(エ) 急死時の手順と病理解剖の可否：献脳ドナー登録者が急死したら家族はどう対処すればよいか。パーキンソン病を含む神経変性疾患では、自律神経障害に基づき不整脈や呼吸障害による突然死（内因性急死）が起こりうる。病院で死亡した場合はその状況により、警察への異状死の届出、医療関連死モデル事業への届出、病死と判断して病理解剖の実施が考えられる。また、自宅で死亡した場合は、警察へ届け出て死体検案が必要になる。異状死届出しても法医学解剖が行われなかった事例は病理解剖が可能であり、脳をブレインバンクに保存しうる。この項は今後の法医学的な検討を必要とする。

(4) 献脳ドナー登録者および死後脳をバンクに寄託した人の篤志に謝意を表し長く記

憶にとどめる方策について。

献脳ドナー登録者は健康者を含むが病気の患者が多数含まれる。献脳ドナー登録者の個人名をインターネットのホームページ上に掲載することは、相当の比率で病気である可能性を公表することになり、実行できない。献脳ドナー登録者の匿名性の確保と、篤志への謝意の表明をどのように解決するか今後の検討が必要である。

(5) 献脳ドナー登録を市民に説明する過程で、パーキンソン病ブレインバンクのシステム自体を修正する必要はなかった。

3. 3年間の実際の活動内容と、欧米のブレインバンクの比較検討の結果、以下の課題が明らかになった。

(1) 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に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。

(2) 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 *バンフレット* 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。

(3) 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

1. 死体解剖保存法と医学研究に関する倫理指針等を遵守して行うパーキンソン病ブレインバンクへの生前からの同意登録の条件設定を検討した。同意能力の判定基準、同意撤回を容易にする方法などを明らかにした。

2. パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録の啓発活動である市民講演会や病院内の説明会に参加する市民・患者・家族は献脳ドナー登録と研究参加への潜在的な協力者である。しかし、病理解剖とブレインバンクは一般には十分知られておらず、受け入れられるためには丁寧な説明と質疑応答が必要である。

海外のブレインバンクのドナー登録者数は、The Netherland Brain Bank (1985年創設)は1800名でAustralian Brain Bank Networkは1700名と報告されている。これらに匹敵するドナー登録数を確保するには年余にわたる活動が必要である。

病理解剖とブレインバンクはこれまで、市民講演会の形で普及啓発活動することが困難な課題であった。市民・患者・家族とブレインバンク担当者が将来の可能性として病理解剖とブレインバンクについて直接討論する機会を設定できたことは、病理解剖全般が市民に受け入れられる端緒となるもので画期的である。

3. 日本でブレインバンクの献脳ドナー登録を推進するためには、患者団体との連携を強化する必要がある。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

1. パーキンソン病ブレインバンクへの生前からの同意登録の条件設定について検討し、実行可能な同意能力の判定基準などを策定した。

2. 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。パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録を、市民・患者・家族に受け入れてもらうために、丁寧な説明と、粘り強い普及啓発活動が必要である。

3. ブレインバンクの推進には、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)

Oide T, Nakayama H, Yanagawa S, Ito N, Ikeda SI, Arima K. Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Neuropathology*. in press

Ryu MY, Kim DW, Arima K, Mouradian MM, Kim SU, Lee G. Localization of CKII beta subunits in Lewy bodies of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2008;266:9-12

Hirabayashi S, Wada T, Kondo Y, Arima K. Autosomal dominant leukoencephalopathy with mild clinical symptoms due to cerebrovascular dysfunctions: A new disease entity? *Brain Dev*. in press

Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, Konno H. Human astrocytes express aquaporin-1 and aquaporin-4 in vitro and in vivo. *Neuropathology*. 2007;27:245-56.

Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 9;31:873-7.

Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Itoh M, Nabekura J, Iinuma K,

Tsuchiya S. Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:837-44.

2. 学会発表

Arima K. Research Resource Network: a brain tissue repository network in Japan. BrainNet Europe International Conference on Human Brain Tissue Research. San Servolo, Venice, June 13, 2006

(Abstract in *J Neural Transm* 2006;113:XI)

有馬邦正 生前同意登録制ブレインバンクの構築を目指して 第48回日本神経病理学会総会学術研究会 シンポジウム. 2007年5月31日, 東京.

Arima K The Research Resource Network and a new brain donor registration program for Parkinson's Disease Brain Bank. Abstract in *Neuropathology* 2007; 27: 159

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 研究部長

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”において、登録患者のパーキンソン病療養体制について、バンカーがどのような貢献ができるかを検討した。

海外の検討で、Parkinson 病ブレインバンクが非常によく機能している、英国とオーストラリアの視察から明らかになったことは、バンカーにより登録者は、毎年専門医のコンサルトを受ける可能性が保障されることと、専門的情報を得られることが、貢献点である。本邦においては特定疾患にパーキンソン病が指定されているため、脳バンクに登録することで、バンカーが医療面で貢献できる点はほぼない。

高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援医療の伝統に基づいており、患者家族の生の声は、生きている間一生懸命もてもらったのだから、亡くなった後は研究に協力してもよいということであり、この場合、医療面への貢献で、承諾が得られるという点で共通している。

本邦における生前同意制を追求する場合、バンカーの登録者への貢献は、患者協会との協力関係の強化が、現実的解決策と考えられる。

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”（生前同意 PD ブレインバンク）を構築するにあたり、高齢者ブレインバンクにおける、剖検承諾時同意に基づく手法との比較において、生前同意登録者に療養上どのような貢献を、バンカーである医師がしうるのかを、検討した。平成 18 年度は、オーストラリアシドニー Prince of Wales (POW) 研究所 Halliday 教授の PD ブレインバンクとの比較を行った。平成 19 年度は、英国 PD 患者協会ブレインバンクとの比較を行った。平成 20 年度はメイヨークリニック、ハーバード大学ブレインバンクとの比較を行った。これらに基づき、剖検ベースのバンク、生前同意に基づくバンクの意義付けを検討した。

B. 研究方法

生前同意に基づく PD ブレインバンクに対し、高齢者ブレインバンク (BBAR) は、最終神経病理診断を引き受けている、東京大学医学部附属病院、国立国際医療センター、亀田総合病院、横浜労災病院、独立行政法人国立病院機構東京病院・下志津病院・静岡てんかん・

神経医療センターと、BBAR ネットワークを構築している。これらの施設で、剖検承諾に基づく PD 研究資源の構築を行い、平成 18 年から 20 年の間の 3 年間で、25 例の蓄積を得ることが出来た。これらの症例は、ネットワーク参加施設で最後まで看取った患者群であり、ご遺族の感謝の気持ちよりの資源への登録同意である。

これに対し、生前同意 PD ブレインバンクについて、完全な篤志でどの程度本邦で症例数が集まるかは、それによりどのような療養所の貢献を、バンカーが行えるかに尽きるのではないかと考えた。この仮定に基づき、諸外国の生前同意 PD ブレインバンクで、バンカーが登録者にどのように療養所の貢献をしているか？また、BBAR ネットワークのような、剖検同意に基づくバンクは国際的にどの程度の重要性を持っているかを検討した。

(倫理面への配慮)

BBAR 並びに BBAR ネットについては、関連施設全ての倫理委員会承認済みである。

C. 研究成果

1. 生前同意 PD ブレインバンクの運用が最も成功しているところのひとつである。POW PD ブレインバンクにおいて、一年一回の詳細なアンケート調査が、患者本人、一般医(GP)、並びに専門医に送付されており、この結果、非登録患者より医療上において、より手厚い診療が受けられる利点が明らかとなった。さらに、POW PD ブレインバンクより定期的に送付されるニュースが、新しい知識の提供をもたらしていることで、登録患者は大きな貢献を受けている実態が存在する。

また、英国 PD 患者協会ブレインバンクの場合も、POW PD バンクは基本的にそのスタンスを踏襲している訳だが、実際患者協会が 100% 寄付で運用しており、同様のメリットを背景としている点が明らかとなった。

本邦のような、国民皆保険に加え、特定疾患医療補助を受けている状況下で、生前同意 PD バンクにより、バンカーが登録者にどのような貢献ができるかについては、非登録患者との間に差がつくことは、あり得ないことにならざるを得ないことが予想される。

2. 生前同意ブレインバンクと剖検同意に基づくブレインバンクとの、死後脳研究における比重

当初ブレインバンクは全て生前同意に基づき、かつ連結不可能匿名化が行われていると考えており、そのため、高齢者ブレインバンクはあくまでハーバードブレインバンクが掲げている、「篤志に基づく資源は公的ドメインに属し、公共の福祉に貢献しなければならない」を共有することで、ブレインバンクの名を使うと宣言していた。しかし、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において、中核となっている症例群は、関連医療施設における剖検症例であり、臨床病歴は連結可能匿名化の元に保存されている。さらに、使用している主たる研究者は、それぞれブレインバンクを有する施設の研究者であることが明らかとなった。

これは、第一回ヨーロッパブレインネット会議で、我々の活動が、欧米のブレインバンクと必ずしも一致しないと発現した時、どこが一致しないのか分からないとの意見が寄せられたのと合致する。

さらに、自閉症のブレインバンクとして最大の、米国 Maryland 大学ブレインバンクは、監察医務院からの症例が大多数を占めており、これらは州法の正当化を受けている。さらに、アルコール中毒のバンクとして世界最大の、シドニー大学ブレインバンクは、基本的に

政解剖の検体を、事後文書同意で収集しており、これも州法で支持されている。

以上の点より、生前同意に基づく PD バンクの登録者に対し、バンカーが与えられる療養上の貢献は、ニュースによる情報提供にとどまる可能性が考えられた。

D. 考察

死後脳研究においては、症例の臨床情報がいかによく保存されているかが、極めて重要な点である。生前同意の取得は、精神疾患、特に自閉症等では極めて困難である。この二点に関して、欧米のブレインバンクはプラグマティックな対応を採用し、それがコンセンサスを獲得している状況が存在する。

本邦においては、これまで剖検同意に基づき、特定の施設が保存し、その施設での研究に用いる、institutional collection が基本であり、それなりに機能していた。高齢者ブレインバンクは、剖検同意に基づきつつも、老化研究を含むあらゆる脳研究へのオープンリソース化を目指した点では前進であると考えている。

一方、本邦で最も遅れているのが、生前同意のブレインバンクである。

現在白菊会という、死後医学教育に検体する希望者は、実際必要数以上に存在する。この点から、日本人の文化的背景が、生前同意に向かないという根拠はない。ただ、生前同意登録に対し、バンカーが登録者に何の貢献もできない状況であると、完全に篤志の状況で、患者団体の支持を受けられるかは疑問が残る。

もちろんこの試みはおそらく 20 年先を目指したものであり、重要であることは言うまでもないが、実際の PD 研究資源の構築には、医師主導、剖検承諾に基づくネットワーク構築が、より現実的な選択であると考えられる。

E. 結論

生前同意に基づく PD バンクの登録者への、バンカー側の貢献の可能性について検討した。本邦の事情を考えた時、療養上に貢献できる可能性は少なく、あくまで精神的支柱を提供するにとどまる可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (英文原著のみ)