

LSUHSC New Orleans ILL

ILLiad TN: 72001

LNO/LNM

SEP 15 '09

Borrower: LAUTUL
Lending String:

Patron: Cachat, Jonathan - TN; 62957

Journal Title: International review of
neurobiology

Volume: 85 **Issue:**
Month/Year: 2009 **Pages:** 29-33

Article Author: Sora I; Li B; Fumushima S; Fukui
A; Arime Y; Kasahara Y; Tomita H;

Article Title: Monoamine transporter as a target
molecule for psy

ILL Number: 27766328



Lending Library: LAULNO/LNM
Call #:
Location: pdf

Regular

Shipping Option: Ariel

EFTS: Yes
Charge:
MaxCost: \$15.00

Shipping Address:
Rudolph Matas Medical Library
Tulane University Medical Center
1430 Tulane Ave.
New Orleans, LA 70112-2699

Fax: 504-988-7417
Ariel: 129.81.7.204

Comments:

231 卷 10 号(2009 年 12 月 5 日) 精神医学 UPDATE-最新研究動向

第 1 土曜特集 008770

欧文タイトル: Advance in Postmortem Brain Studies for Elucidating Molecular Pathophysiology of Psychiatric Disorders

欧文著者名: HIROAKI TOMITA

和文所属名: 東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野

タイトル: 死後脳研究の現在と今後

著書名: 富田 博秋

キーワード: 死後脳、ブレインバンク、

著者氏名: 富田 博秋

所属: 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

東北大学 大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野

TEL: 022-717-7808

FAX: 022-717-7809

E-MAIL: htomita@mail.tains.tohoku.ac.jp

[サマリー]

統合失調症や気分障害などの内因性精神疾患の成因を解明する上で、臨床・画像・生理機能研究による精神活動や脳機能の解析、末梢血液ゲノム DNA から得られる情報とともに、脳の組織・細胞で特異的に分子レベル～細胞・組織レベルでおこる疾患病態を解明するためには死後脳研究の推進が必須である。近年の死後脳研究により各精神疾患の病態との関連が示唆される神経細胞やグリア細胞の密度や形態の変化についての知見が集積され、また、これらの変化の基盤となる遺伝子転写物やタンパク発現の変化が捉えられている。また、更にこれらの遺伝子発現変化を引き起こしている機序としてエピジェネティクス現象の解析もなされている。しかし、死後脳研究には今後解決されるべき課題は多く、精神疾患の死後脳研究はようやく端緒についたところといえる。特に本邦において遅れている精神疾患ブレインバンクの整備を進めることは重要な課題である。

【精神医学における死後脳研究の意義】

アルツハイマー型認知症や神経変性疾患などの顕著かつ特異的な神経病理学変化を来す器質性脳疾患は20世紀初頭からの神経病理学的研究手法の発展に伴って病態の解明が行われた。更に、客観的に評価し得る臨床症状を示す単一遺伝性家系を対象とする分子遺伝学的研究によって疾患の責任遺伝子の同定や分子遺伝学的病態の解明が飛躍的に進んでいる。これらの疾患は“脳疾患”という社会的コンセンサスが確立しており、長年に渡って病理解剖、病理診断や死後脳組織を対象とする研究が活発に行われ、研究のための死後脳集積の体制は国内外ともに整備されている。一方、統合失調症や気分障害などの内因性精神疾患を含むいわゆる機能性脳疾患は器質性疾患に比べて顕著な神経病理学的変化に乏しいことから、古典的神経病理学的手法により特異的な病態変化を捉えることはできなかった。このため、特に日本では病理解剖や死後脳を対象とする研究は限定的なもので、精神疾患が“脳疾患”であるという社会的コンセンサスにも乏しく、死後脳を対象として精神疾患の分子遺伝学的研究を進めるに必要な死後脳組織を集積する制度は不十分なものがある。

近年、欧米では精神疾患の脳内の病態を解明するべく精神疾患罹患者や健常者の死後脳組織を集積するブレインバンク制度の整備が進んでおり、死後脳を対照として組織・細胞レベル、あるいは分子レベルでの解析により、病態に関連すると考えられる知見が集積されてきている。組織、細胞レベルの形態的な変化を捉えることは病態解明の基本であるが、さらに近年、精神疾患罹患者と対照者の死後脳組織の転写物発現を全ゲノムレベルで網羅的に解析するマイクロアレイや転写制御のメカニズムの一つであるエピジェネティックな現象を解析する分子遺伝学的研究手法は、病態への新しい理解をもたらしてきている。

近年画像研究により精神疾患の脳の構造・機能の異常が検出されてきている一方で、血液などから抽出したジェノミックDNA (gDNA) を対象とする相関研究などにより、脳内で何らかの疾患特異的な役割を果たしている可能性のある候補遺伝子が特定されてきている。遺伝子はgDNAの塩基配列情報が一旦メッセンジャーRNA (mRNA) に転写され、その転写物（すなわちmRNA）が蛋白に翻訳され、翻訳後修飾を受け、他の分子と相互作用することで細胞・組織の機能・形態を形作り、生体内でさまざまな生理機能を発現するもので、死後脳研究は臨床・画像・生理研究や遺伝子相関研究から得られる情報の間をつなぎ、死後脳研究によってしか得られない脳の組織・細胞特異的な分子レベル～細胞・組織の形態レベルの疾患病態を解明する上で必須なアプローチである（図1）。

本稿では、主要な内因性疾患である統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害について、組織・細胞の形態レベル、転写・タンパク質発現・シグナリングのレベル、エピジェネティックスのレベルでこれまでに集積されてきた知見を概説し、今後の課題について検討を行う。

[死後脳研究で分かってきたこと]

1. 統合失調症

A. 組織・細胞の形態レベル

統合失調症の臨床・画像・生理研究などにより、脳容積の減少や認知機能障害と認知機能課題施行時の脳血流賦活の障害などが示唆されてきているが、組織・細胞の形態レベルでどのような変化が起きているのであろうか。統合失調症の死後脳研究により、脳内各領域において神経細胞やグリア細胞の密度や形態の変化を示唆する報告がなされて来ている。特に背外側前頭前野背外側部の GABA 神経細胞の減少は複数の研究グループにより確認されており、統合失調症に見られる認知機能障害の少なくとも原因の一部となっていると考えられる¹⁾。GABA 神経細胞は形態や発現するタンパク（パルブアルブミン、カルレチニン、ソマトスタチン、コレストキニンなど）によっていくつかのサブタイプに分けられるが、このうち統合失調症の病態に関連して障害されていると考えているのは、パルブアルブミン、ソマトスタチン、コレストキニンを発現する GABA 細胞であり、カルレチニン発現細胞の変化は少ないようである²⁾。この他、情動や社会行動の制御に重要な扁桃核外側基底部からの投射を受ける帯状回第 II 層における錐体細胞や GABA 神経細胞の減少、海馬 CA2/CA3 領域の GABA 神経細胞の障害を示す報告がなされている³⁾。また、神経細胞の形態上も、神経網(neuropil：ニューロン突起とグリアが混み合った網状組織)の減少、樹状突起の長さや樹状突起棘 Dendritic Spine の減少などが報告されている³⁾。

統合失調症死後脳においては神経細胞とともにグリア細胞の変化も報告されている。アストロサイト、ミクログリアの異常を指摘する報告もなされているが⁴⁾、近年、統合失調症のオリゴデンドロサイトおよびミエリンの障害に注目が集まったのは死後脳のマイクロアレイ研究の大きな成果のひとつといえるであろう。多くのデータが共通してオリゴデンドロサイト特異的な遺伝子発現の現象を一致して報告したことに並行して、近年、改めてオリゴデンドロサイトの形態の研究がなされている。これまでに統合失調症罹患者の前頭前野や帯状回でオリゴデンドロサイトの密度の低下が報告され、また、電子顕微鏡によりオリゴデンドロサイトのミトコンドリアの形態変化やミエリンの障害が観察されている⁵⁾。

また、統合失調症罹患者の一群では前頭葉皮質や帯状回皮質の白質層に異所性の神経細胞が多く分布することが知られ、発生過程の神経細胞の遊走の障害、もしくは、異所性細胞に本来おこるはずのアポトーシスの障害と考えられている。これらの異所性細胞所見は統合失調症の脳内神経細胞や回路の発達への障害を示唆し、また、異所性細胞自体も皮質や視床と回路を形成していることが知られており、病態との関連で興味深い⁶⁾。

B. 転写物・タンパク質・シグナリングのレベル

統合失調症の臨床症状そのもの、あるいはその基盤となると考えられる上記の神経細胞、グリア細胞の密度や形態の変化を説明するメカニズムとして、ミトコンドリア機能障害や酸化ストレス亢進^{7) 8)}、炎症・免疫系システムの機能変化⁹⁾、神経栄養因子シグナリング

など中枢神経発達に関わるシステムの機能低下¹⁾、アポトーシス関連のシステム³⁾、シナプス形成・維持に関わるシステム^{7,10)}、グルタミン酸、GABA 神経伝達に関わるシステム^{1,11)} やオリゴデンドロサイト¹²⁾ の形成、維持の障害が想定されるが、これらに関わる遺伝子やタンパクの発現変化は、マイクロアレイ解析による網羅的遺伝子発現解析や定量 PCR や免疫組織化学などを用いての個別の分子を標的にした解析で明らかになってきている。

例えば、統合失調症にみられる神経細胞密度の減少には酸化ストレス亢進による細胞死がそのメカニズムとして想定されているが、統合失調症の死後脳では抗酸化酵素であるグルタチオンが減少しているという報告や、酸化ストレス亢進による脂質過酸化産物 4-hydroxynonenal (HNE) の増加が認められる⁸⁾。

統合失調症死後脳組織において GABA 神経細胞やオリゴデンドロサイトに特異的な遺伝子発現が低下しているのは前述の通りであるが、GABA 細胞に発現する脳由来神経栄養因子 BDNF の受容体である *trkB* ニューロトロフィンの受容体の発現が低下していることが報告され、GABA 神経細胞の減少を引き起こしている原因のひとつとして示唆されている¹⁾。統合失調症の前頭葉で顕著に変化がみられる GABA 神経細胞や神経細胞周囲のオリゴデンドロサイトの数と有意に関連して死後脳組織の前頭葉で発現量を示す遺伝子をマイクロアレイでスクリーニングする試みもなされ、分泌小胞に関わる遺伝子、中枢神経発達、アポトーシスに関わる遺伝子が検出されている¹³⁾。

C. エピジェネティクスのレベル

前節のような遺伝子発現変化に関わるプライマリーな変化を捉える試みの一つとして遺伝子発現の調節機構であるゲノム DNA のメチル化とヒストンの修飾などのエピジェネティックな現象が上記の遺伝子発現に影響していることを想定した死後脳研究も行われてきており、今後、益々活発に行われると思われる。DNA メチル化に関しては、これまでに、*Reelin* 遺伝子、*COMT* 遺伝子、*SOX10* 遺伝子など限られた数の遺伝子の転写調節領域の DNA メチル化の状態が解析されているが、少なくとも *Reelin* と *COMT* についてなされた複数の研究で結果は一致しておらず、このような研究は端緒についたところといえる。統合失調症死後脳の DNA メチル化の状態を全ゲノムレベルで解析した研究では、全般にメチル化の変化は少なく全か無かというような大きな変化は期待できないようである。最も大きな変化を示していた *WDR18* 遺伝子の領域で健常者 25% に対し罹患者 17% という程度の変化であった。これは脳の細胞種の多様性によるもので病態に関連する細胞の割合が少ない可能性を示唆する¹⁴⁾。

ヒストン修飾に関しては、統合失調症の前頭前野から抽出したクロマチンをまとめて解析したところ、4 種のコアとなるヒストンタンパク質のうちヒストン H3 タンパク質の 17 番目のアルギニン残基のメチル化が顕著に現象していたという報告がなされている。また、ヒストン H3 の 4 番目のリジン残基の 3 重メチル化はその領域に局在する遺伝子の発現を促進するが、女性統合失調症罹患者の前頭前野では先述の GABA 合成酵素 *GAD67* の発現

が減少するのと相関して、GAD67 領域のヒストン H3 の 4 番目のリジン残基の 3 重メチル化も減少していることが観察されている¹⁴⁾。

2. 双極性障害

A. 組織・細胞レベル

双極性障害では情動や認知を司る神経回路を構成している脳領域の神経細胞とグリア細胞の脱落と萎縮が認められることから、これらの形態変化が疾患病態の基盤となっているものが想定される。背外側前頭前野においては、第 III 層と第 V 層のグルタミン酸作動性錐体細胞の細胞密度の減少、第 V 層と第 VI 層における神経細胞の大きさの減少が報告されている。前頭葉ではグリア細胞の密度の減少とそれにもなってグリア細胞の核の大きさが増加していることが観察され、また、この傾向は遺伝負因の大きい症例に顕著である。双極性障害の前頭葉では GFAP 陽性のアストロサイトのみならず、オリゴデンドロサイトの数の減少も観察されている。帯状回においては第 III~VI 層における神経細胞密度の減少と第 V 層における神経細胞の大きさの増加、帯状回の第 II 層における非錐体細胞の密度の減少と大きさの増加、また、帯状回の GABA 作動性介在神経細胞のサブタイプの解析から、カルビンディン陽性細胞とパルブアルブミン陽性細胞が減少していることが報告されている。海馬 CA1 領域の錐体細胞の大きさの減少などが報告されている。扁桃体のうち外側扁桃核などで神経細胞の大きさの減少が認められている¹⁵⁾。

B. 転写物・タンパク質発現レベル

気分障害の病態に神経の可塑性の障害が関与している証拠が蓄積されてきている。樹状突起やシナプス終末に豊富で、酸素消費、活性酸素種の産生、酸化ストレスなどに関与するミトコンドリアの機能障害の関与も示唆されてきている。マイクロアレイ解析によりミトコンドリア電子伝達系複合体をコードする遺伝子発現変化や一酸化窒素活性の増加、Thiobarbituric acid reactive substance (TBARS)、脂質過酸化産物 4-hydroxynonenal (HNE)の増加、すなわち酸化ストレス亢進などが認められる¹⁶⁾。

双極性障害でも統合失調症と同様にミエリンを形成するオリゴデンドロサイトに関連する遺伝子発現の低下が観察されている¹⁷⁾。また、双極性障害ではミトコンドリア機能¹⁸⁻²¹⁾、受容体・チャネル^{22, 23)}、ストレス・免疫反応^{22, 23)}、シャペロン機能²²⁾、ユビキチン系²³⁾、糖代謝^{24, 25)}に関連する遺伝子発現変化や、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸の低下など脂質代謝の障害も報告されている。これまでのところ双極性障害の死後脳研究はスタンレー脳バンクが世界の研究施設に供給している死後脳を対象とした研究が多いが、スタンレー脳バンクの脳に基づく 12 の双極性障害死後脳マイクロアレイ研究の生データを統合したメタ解析が行われ、酸化的リン酸化、ユビキチン-プロテアソームシステム、メッセンジャーRNA スプライシング、細胞内タンパク輸送、熱ショックタンパク質、主要組織適合遺伝子複合体クラス II 受容体活性、メタロチオネインなどの遺伝子カテゴリが最

も大きく発現調節を受けていることが報告された²⁶⁾。

C. エピジェネティクスレベル

双極性障害の病態へのエピジェネティックな機序は遺伝研究や治療薬であるバルプロ酸がHDAC抑制効果を持つことなどから推測され、双極性障害罹患者の死後脳におけるエピジェネティック研究はCOMT遺伝子の転写調節領域のメチル化の状態についての研究が報告されているなど限られた研究しかなされておらず、今後の課題として残されている²⁷⁾。

3. 大うつ病障害

A. 組織・細胞レベル

大うつ病性障害において神経細胞は帯状回膝上領域と背外側前頭前野では大きさの減少、眼窩前頭野では密度と大きさの減少、海馬では密度の増加と大きさの減少の報告がある。GABA作動性神経に関しては背外側前頭前野、眼窩前頭野、上側頭回、海馬における密度の増加を認める報告がなされている。GABA神経のサブクラスでみるとカルビンディン陽性のGABA作動性神経細胞が背外側前頭前野を含む前頭前野、眼窩前頭野で密度、大きさともに減少している。グリア細胞は帯状回、背外側前頭前野、眼窩前頭野、扁桃核で密度の減少、海馬で密度の増加が報告されている。オリゴデンドロサイトの密度は他の内因性精神疾患と同様、背外側前頭前野で減少しているという報告がある^{28, 29)}。

B. 転写物・タンパク質発現レベル

大うつ病性障害死後脳を対象としたマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現研究はスタンレー財団の他、カリフォルニア大学アーバイン校、エール大学、コロンビア大学、カナダのマギル大学等の複数の脳バンクで集積された死後脳を対象として行われている。これまでにGABA神経伝達^{30, 31)}、グルタミン酸神経伝達³⁰⁾、繊維芽細胞成長因子システム³²⁾、ミエリン関連遺伝子の減少³³⁾、ポリアミン代謝^{34, 35)}、細胞増殖^{13, 32, 36)}、細胞代謝^{13, 31)}、ストレス反応³⁷⁾、転写^{31, 37)}に関する遺伝子群が大うつ病性障害、または、大うつ病性障害に伴う自殺の影響により発現変化を受ける遺伝子群として報告されている。大うつ病性障害の病態特異的な発現変化として報告される遺伝子群が双極性障害以上に論文毎に異なる傾向にあるのは、本質的に大うつ病性障害の成因の異質性が高いと考えられること、実質的に準拠する脳バンクの数が多いことなども要因として考えられ、今後、各地検の妥当性や各システム相互間の影響についてなどの検討を行う必要がある。

C. エピジェネティクスレベル

大うつ病性障害は統合失調症や双極性障害に比べてより環境因子の占める割合が高く、動物実験によりストレスへの脆弱性や抗うつ剤の奏功機序へのエピジェネティックな機序の関与が示されており²⁷⁾、大うつ病性障害罹患者の死後脳にも何らかのエピジェネティックな変化があると予想されるが、今までの所、解析はなされておらず今後取り組む

べき課題として残されている。

[死後脳研究で今後解明されなければならないこと]

これまでの死後脳研究から疾患病態に関わる細胞の密度や形態レベルから転写調節に至るまでの知見が集積されてきているが、今後の課題として残されているところは多く今後の研究の展開が期待される。死後脳研究には、罹患者の病型、病歴、死亡時の病勢、合併症等の多様性に加え、罹患者、健常者ともに共通する問題として、喫煙、飲酒、薬剤服用歴、死亡時の年齢、死亡時の状況、死後の脳の摘出、保管状況の多様性などの問題が大きいのに対し、各脳バンクで集積しうる症例数の数が現在までのところ少ないことから、これまでの研究結果は未だ病態の成因を検出するためには、今後、交絡因子に関する詳細な情報とともにより多くの死後脳の集積を可能にする脳バンク制度の充実を急ぐ必要がある^{38, 39)}。今後、より多くの検体を用いて、より有効に交絡因子を考慮に入れた解析を行うことを可能にするような研究体制の拡充が望まれる。また、これまでの死後脳研究は主に欧米の脳バンクで集積された白人からの死後脳提供によるところが多く、アジア人、日本人との遺伝学的バックグラウンドの相違を考えると日本独自の脳バンク制度の整備が望まれる。

技術的にも今後、次世代シーケンサーが普及し、より詳細かつ多様な遺伝子転写制御に関わる現象の評価が可能になって来ることが期待される。また、脳は様々な種類の神経細胞やグリア細胞の複合体であり、これまでの研究の多くが組織ブロックから抽出されたRNAを解析したものであるが、組織ブロック細胞種の混合の比率のばらつきに起因する偽陽性や、特定の細胞種で起きている重要な変化が他の細胞種の減少に埋もれて検出されない偽陰性が生じている可能性があり、細胞種特異的な解析が必要となると考えられる。

欧米の既存の各ブレインバンクは更なる症例数の集積に向けて活発に活動しており、欧米やアジア諸国でブレインバンク設立が更に新設されてきている。日本でも死後脳バンク体制構築の必要性についての認識が広まり、日本生物学的精神医学会にブレインバンク設立委員会が設けられるなど複数の施設で連携して組織的に倫理的にも技術的にも信頼に足るブレインバンクの制度を構築する準備を進めて来ている。ブレインバンク制度の整備を進めるためには倫理面、経済面、人的要員の確保の面など解決すべき問題が多いが、精神疾患の成因解明のためには是非とも取り組んで行く必要があるものと考えられる。

文 献

- 1) Lewis, D. A., et al.: Cell and receptor type-specific alterations in markers of GABA neurotransmission in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Neurotox Res/Neurotox Res*, **14**: 237-248, 2008.
- 2) Benes, F. M.: Amygdalocortical Circuitry in Schizophrenia: From Circuits to Molecules. *Neuropsychopharmacology/Neuropsychopharmacology*, 2009.
- 3) Glantz, L. A., et al.: Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res/Schizophr Res*, **81**: 47-63, 2006.
- 4) Bernstein, H. G., et al.: Glial cells in schizophrenia: pathophysiological significance and possible consequences for therapy. *Expert Rev Neurother/Expert Rev Neurother*, **9**: 1059-1071, 2009.
- 5) Hoistad, M., et al.: Linking white and grey matter in schizophrenia: oligodendrocyte and neuron pathology in the prefrontal cortex. *Front Neuroanat/Front Neuroanat*, **3**: 9, 2009.
- 6) Connor, C. M., et al.: Cingulate white matter neurons in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry/Biol Psychiatry*, **66**: 486-493, 2009.
- 7) Altar, C. A., et al.: Deficient hippocampal neuron expression of proteasome, ubiquitin, and mitochondrial genes in multiple schizophrenia cohorts. *Biol Psychiatry/Biol Psychiatry*, **58**: 85-96, 2005.
- 8) Wang, J. F., et al.: Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord/Bipolar Disord*, **11**: 523-529, 2009.
- 9) Arion, D., et al.: Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry/Biol Psychiatry*, **62**: 711-721, 2007.
- 10) Mirnics, K., et al.: Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci/Trends Neurosci*, **24**: 479-486, 2001.
- 11) Woo, T. U., et al.: N-methyl-D-aspartate receptor and calbindin-containing neurons in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry/Biol Psychiatry*, **64**: 803-809, 2008.
- 12) Haroutunian, V., et al.: Variations in oligodendrocyte-related gene expression across multiple cortical regions: implications for the pathophysiology of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol/Int J Neuropsychopharmacol*, **10**: 565-573, 2007.
- 13) Kim, S. and Webster, M. J.: Correlation analysis between genome-wide expression profiles and cytoarchitectural abnormalities in the prefrontal cortex of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry/Mol Psychiatry*, 2008.
- 14) Akbarian, S. and Huang, H. S.: Epigenetic regulation in human brain-focus on histone

lysine methylation. *Biol Psychiatry/Biol Psychiatry*, **65**: 198-203, 2009.

15) Schloesser, R. J., et al.: Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology/Neuropsychopharmacology*, **33**: 110-133, 2008.

16) Andreazza, A. C., et al.: Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord/J Affect Disord*, **111**: 135-144, 2008.

17) Tkachev, D., et al.: Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet/Lancet*, **362**: 798-805, 2003.

18) Iwamoto, K., et al.: Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet/Hum Mol Genet*, **14**: 241-253, 2005.

19) Quiroz, J. A., et al.: Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology/Neuropsychopharmacology*, **33**: 2551-2565, 2008.

20) Kato, T., et al.: Comprehensive gene expression analysis in bipolar disorder. *Can J Psychiatry/Can J Psychiatry*, **52**: 763-771, 2007.

21) Vawter, M. P., et al.: Mitochondrial-related gene expression changes are sensitive to agonal-pH state: implications for brain disorders. *Mol Psychiatry/Mol Psychiatry*, **11**: 615, 663-679, 2006.

22) Iwamoto, K., et al.: Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders. *Mol Psychiatry/Mol Psychiatry*, **9**: 406-416, 2004.

23) Ryan, M. M., et al.: Gene expression analysis of bipolar disorder reveals downregulation of the ubiquitin cycle and alterations in synaptic genes. *Mol Psychiatry/Mol Psychiatry*, **11**: 965-978, 2006.

24) Bezchlibnyk, Y. B., et al.: Decreased expression of insulin-like growth factor binding protein 2 in the prefrontal cortex of subjects with bipolar disorder and its regulation by lithium treatment. *Brain Res/Brain Res*, **1147**: 213-217, 2007.

25) Sun, X., et al.: Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci/J Psychiatry Neurosci*, **31**: 189-196, 2006.

26) Elashoff, M., et al.: Meta-analysis of 12 genomic studies in bipolar disorder. *J Mol Neurosci/J Mol Neurosci*, **31**: 221-243, 2007.

27) McGowan, P. O. and Kato, T.: Epigenetics in mood disorders. *Environ Health Prev Med/Environ Health Prev Med*, **13**: 16-24, 2008.

28) Khundakar, A. A. and Thomas, A. J.: Morphometric changes in early- and late-life major

depressive disorder: evidence from postmortem studies. *Int Psychogeriatr/Int Psychogeriatr*, **21**: 844-854, 2009.

29) Hercher, C., et al.: Through the looking glass: examining neuroanatomical evidence for cellular alterations in major depression. *J Psychiatr Res/J Psychiatr Res*, **43**: 947-961, 2009.

30) Choudary, P. V., et al.: Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A/Proc Natl Acad Sci U S A*, **102**: 15653-15658, 2005.

31) Sequeira, A., et al.: Patterns of gene expression in the limbic system of suicides with and without major depression. *Mol Psychiatry/Mol Psychiatry*, **12**: 640-655, 2007.

32) Evans, S. J., et al.: Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A/Proc Natl Acad Sci U S A*, **101**: 15506-15511, 2004.

33) Aston, C., et al.: Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry/Mol Psychiatry*, 2004.

34) Klempan, T. A., et al.: Profiling brain expression of the spermidine/spermine N(1)-acetyltransferase 1 (SAT1) gene in suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet/Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009.

35) Sequeira, A., et al.: Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression. *Arch Gen Psychiatry/Arch Gen Psychiatry*, **63**: 35-48, 2006.

36) Tochigi, M., et al.: Gene expression profiling of major depression and suicide in the prefrontal cortex of postmortem brains. *Neurosci Res/Neurosci Res*, **60**: 184-191, 2008.

37) Kang, H. J., et al.: Gene expression profiling in postmortem prefrontal cortex of major depressive disorder. *J Neurosci/J Neurosci*, **27**: 13329-13340, 2007.

38) Tomita, H., et al.: Effect of agonal and postmortem factors on gene expression profile: quality control in microarray analyses of postmortem human brain. *Biol Psychiatry/Biol Psychiatry*, **55**: 346-352, 2004.

39) 富田博秋: 【DNA マイクロアレイと脳バンク】 死後脳組織を対象とした分子遺伝学的研究の実際. *分子精神医学/分子精神医学*, **6**: 243-250, 2006.

精神機能
脳機能

精神活動

脳の生理活動

画像研究・生理学研究・臨床研究等で得られる情報

細胞・組織
レベル

細胞・組織の形態・機能

シグナリング
のレベル

信号伝達系のクロストーク

タンパク質
レベル

タンパク質間相互作用

タンパク質
レベル

翻訳後修飾・活性

RNA
レベル

タンパク質の発現量

RNA
レベル

RNA 編集
スプライシング

非翻訳RNA発現量

mRNA発現量

DNA
レベル

エピジェネティクス

DNAメチレーション
各種ヒストン修飾など

死後脳研究で得られる情報

- ・神経細胞・グリア細胞の密度・形態異常
- ・シナプス形成・維持の障害
- ・ミエリン形成・維持の障害
- ・神経伝達障害

・酸化ストレスの障害

・ミトコンドリア機能の障害

・炎症・免疫系機能の障害

・神経栄養因子の障害

・遺伝子転写・翻訳の障害

など

塩基配列多型情報

末梢血ゲノムDNAから得られる情報

精神疾患死後脳研究の展望とブレインバンク

富田博秋^{1), 2)}

- 1) 東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野
- 2) 日本生物学的精神医学会ブレインバンク設立委員会

Running Title: Perspectives on postmortem brain studies and brain bankings of psychiatric diseases in Japan

住所 : 980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

電話 : 022-717-7808

ファックス : 022-717-7809

e-mail : htomita@mail.tains.tohoku.ac.jp

キーワード: 死後脳研究、ブレインバンク、精神疾患、交絡因子、死戦期

Key words: postmortem brain study, brain bank, psychiatric disease, confounding factor, agonal state

1. はじめに

近年の画像研究・死後脳研究から統合失調症・気分障害などの精神疾患に神経細胞やグリア細胞における分子遺伝学的変化を伴う何らかの変性とそれに伴う脳構造の変化を示唆する所見が集積されてきている。精神疾患の成因に関連する脳内細胞の形態・機能変化や分子遺伝学的なメカニズムについては今後、究明が進むことが望まれるところである。従来の組織病理学的アプローチに加え、近年、一度に多数の遺伝子転写物、タンパク質、代謝物の発現量・含有量や分子遺伝学的性状を網羅的に解析するハイスループット解析技術が急速な進歩を遂げてきており、これらの技術を用いて精神疾患罹患者と健常対象者の死後脳を解析し相違を検討することで、精神疾患の病態に関連する分子遺伝学的現象を特定できる可能性が広がってきた。欧米では精神疾患を対象とするブレインバンクが既に多数運営され、死後脳の集積が行われてきていることから、今後、新技術を駆使した研究が益々盛んになると考えられるのに対して、本邦ではブレインバンクの整備が大幅に遅れている^{9, 10, 12, 13, 19}。このような背景から日本生物学的精神医学会の中にブレインバンク設立委員会が結成され、より多くの日本の施設でブレインバンクを設立・拡充させ、また、互いに有効に連携できる体制の整備に着手している(図1)。本稿では本邦におけるブレインバンクのシステムのあり方に関して本委員会で議論されている案件を中心に、今後の死後脳研究とブレインバンクの展望についての検討を行いたい。

2. 精神疾患成因解明に向けて今後の死後脳研究に期待されること

1) 交絡因子のコントロールによるデータの信頼性向上への期待

これまでに複数の施設で独立して行われた死後脳のマイクロアレイ解析などから、統合失調症罹患者などの死後脳におけるミエリン形成に関係する遺伝子発現の低下など施設間での一致をみる所見もあるが、施設間の一致をみない知見が多いのが現状である。これらの不一致は死後脳の分子遺伝学的性状を特徴づける因子として精神疾患への罹患の有無以外にも多くの因子があることによると考えられる。これまでの知見には交絡因子に由来する擬陽性が含まれている可能性や、症例数の不足や交絡因子の大きさのために見過ごされている知見も多くあると考えられる^{6, 13, 15, 16}。

死後脳研究において考慮しなければならない交絡因子として、性差や様々な生活環境、飲酒・喫煙の習慣、死亡時の年齢など一般的な多様性に関わる因子や、精神疾患への罹患の状況の多様性に関わるものとして、発症年齢、病状の程度や病相再燃の回数、治療歴、死亡時の病相などの因子があげられる。更に死亡に直結する病態の始まりから死亡に至るまで期間で、生命をかりうじて維持する程度の循環動態が保たれているものの脳機能を維持するには不十分な状態を死戦期状態 (Agonal State) と呼ぶが、これまでの研究から、死戦期におこる現象による因子 (Agonal Factor) は取り分け死後脳の分子の状態に大きな影響を及ぼす因子であることが示されている。また、死戦期の低酸素暴露や代謝異常に密接に関連すると考えられる現象として死後脳組織の pH の低下と多数の RNA 分子の退縮が知られ、これらの因子は客観的に定量可能で脳組織の分子遺伝学的現象に大きな影響を有する交絡因子となる。死後、脳が摘出され、保管期間を経て解析されるまでの過程に関わる多様性も交絡因子として検討される必要がある。死亡した時点から脳が摘出され、冷凍庫に凍結されるまでの時間は一般に死後経過時間 (Postmortem Interval: PMI)、凍結後、解析に使用されるまで冷凍庫に保管される期間は冷凍保存期間 (Freezer Storage Time) と呼ばれ、死後脳研究に

特有な交絡因子として重視される^{6, 13, 15, 16)}。

今後、これらの因子を注意深く評価し、交絡因子の顕著な影響を受ける症例を解析の対象から除外した上で、より多くの脳組織が解析されることで、精神疾患の病態に関する信頼性の高いデータが得られるようになると期待される。今後、各研究において解析の対象となる症例数が増えていくとともに、各知見が複数の独立した研究間で再現され、精神医学・脳科学の領域全体でコンセンサスの得られる確かな知見が集積されていくことが重要である。これまでのところ、欧米のブレインバンクは各々独自の運営プロトコルや交絡因子の評価基準を使用し、施設間の相違が大きいことは研究の再現性を低くしている大きな要因であると考えられるが、長年運用しているプロトコルを変えることは難しい側面がある。その点では、本邦ではブレインバンクの整備が遅れている分、これまでの交絡因子などに関する知見を考慮して統一した基準を設置して死後脳の集積を開始しやすい状況にある。一方、死後脳研究において死戦期の交絡因子の影響を最小限に抑えることができた場合でも、なお、死亡時の年齢、治療歴などの因子に症例毎の相違が大きいことは本質に避けられない。この問題は将来、解析対象となる症例数が十分増えれば、これらの交絡因子を共変量としてコントロールした解析を行うことでより信頼性の高いデータが得られるようになると期待される。

本邦にブレインバンクを整備することが必要な理由の一つに人種差の問題がある。欧米のブレインバンクでこれまでに集積されている死後脳は白人のものが大半であり、これらの組織を元に得られたデータが、遺伝的バックグラウンドが異なるアジア人、日本人に当てはまるとは限らない。治療反応性など病態を修飾する因子に関わる分子病態には人種差が存在すると考えられ、人種差の問題に対応する意味でも日本独自のブレインバンク制度を整備することが望まれる（図 2, 3, 4）。

2) 技術の進歩により解明が期待されること

本邦のブレインバンク制度が充実することにより交絡因子が厳しくコントロールされた死後脳組織が多数集積されれば、精神医学全体の進歩に大きく貢献することが可能になる。例えば、全ゲノム相関研究や基礎的な分子機能研究などの他の研究手法で注目される分子が、精神疾患の病態と関連して脳内で転写のレベルやタンパク質の発現や修飾のレベルなどでどのように変化しているかを検討する必要が生じた際に、ブレインバンクに集積された組織を対象とする研究をすることで、信頼性の高い結論を導くことが可能になる。更に近年めざましく開発が進んでいる下記のような技術を死後脳研究に応用することにより病態に関わる分子機構が特定されることが期待される（図 2）。

A. 多様な転写様態の把握

ここ数年で組織内に発現する数万に及ぶ遺伝子転写物の発現量を同時に調べることができるマイクロアレイ技術が死後脳研究に応用され一定の成果をおさめてきていることは先述の通りである。マイクロアレイとはこれまでに特定されている数万種類の遺伝子のうち代表的な一部分についての情報を元にデザインされた“プローブ”を基盤に固定してあるものを指す。しかし、近年、組織・細胞における転写物の発現の様態はマイクロアレイで捉えることができるよりはるかに複雑であることが知られてきている。遺伝子の多くは複数の“エクソン”の組み合わせによって1つの

遺伝子につき多種の転写物型を持つことが知られているが、特定の“エクソン”上にデザインされるプローブでは型まで含めた全貌を把握することはできない。また、転写される DNA 領域に DNA 多型がある場合や、転写された RNA 分子の特定塩基が転写後に他の塩基に置き換わる“RNA 編集”が起きる場合、既存のプローブでは正確に検出できない。また、ゲノム DNA 上の既知の遺伝子がコードされている箇所以外の領域からも様々な長さのタンパク質に翻訳されない RNA 断片が多種転写され、他の遺伝子転写物の発現の調節など何らかの細胞内機能を有していることが示唆されるが、これらの現象も現行のマイクロアレイで捉えることは困難である。

しかし、現在、国内外の研究機関への導入が進んでいる次世代シーケンサーを用いれば、プローブのデザインによらず上記の多様性を有する転写物全てのシーケンスを確定することが可能になり、マイクロアレイで捉えることができるより遙かに詳細な転写情報をもとに病態に関わるメカニズムを検討することができるようにになると期待される^{3,5)}。

B. 転写制御機構の把握

近年、転写物の発現量の変化についての関心と並行して、転写物の発現調節に関わるエピジェネティクスという現象の解析が行われるようになってきている。エピジェネティクスとは DNA の 4 種の塩基でコードされる情報そのものではなく、DNA や DNA が折りたたまれているヒストンタンパク質などの修飾によって細胞・組織特異的に DNA からの転写を制御する機構を指す。具体的なエピジェネティクスのメカニズムとして DNA 上の遺伝子発現を調節する領域でシトシンに続いてグアニンが連続する配列が密集する箇所 (CpG アイランド) のシトシンがメチル基で修飾されているか否か、また、染色体のクロマチン構造内で DNA が巻き付いているヒストンタンパク質がメチル基やアセチル基で修飾されているか否かが、DNA の転写の効率に大きく影響することなどが知られている。近年、死後脳組織においても候補遺伝子の発現調節領域を中心にこれらの現象を解析する研究が増えてきており、マイクロアレイを用いて全ゲノムのメチル化状態を解析する研究も端緒についている。今後、先述の次世代シーケンサーが普及するとこれらのエピジェネティック研究は大きく加速すると予想される。

また、転写物の発現量はエピジェネティック現象などによる転写活性と転写物を分解する機構の活性とのバランスによるものである。これまでのところ分解機構の方には余り注意が払われてきていないが、転写物分解機構の中にも精神疾患の病態に関連する転写物発現異常を引き起こす因子が潜んでいる可能性も想定され、精神医学においても大きなテーマとなりうる^{3,5)}。

C. タンパク質や代謝物の発現様態の把握

生体内において転写物はそのままの形で機能することもあるが、多くはタンパク質に翻訳され、様々な修飾を受ける。多様なタンパク質は単独で、あるいは他の分子と相互作用しながら、脳内の機能に影響を及ぼす。更にタンパク質の一部は脂質を始めとする様々な分子を代謝する酵素活性を有し、代謝された多様な分子も生体機能の調節に関与する。いわゆるプロテオミクスやメタボロミクス技術を用いて死後脳組織でのタンパク質や代謝物の発現様態の全体像を直接解析できれば、効率よく病態に直結する知見を得ることができるようになるものと予想される。現在、転写物の解析に

比して、タンパク質や代謝物の網羅的解析がそれ程行われていないのは実験系の技術的制約による理由も大きいと考えられる。この先、タンパク質発現量や代謝物含量のハイスループット解析技術が改良・普及してくれば、精神疾患の病態を把握する上で強力なアプローチとなると予想される^{2,4)}。

D. 細胞特異性の把握

これまでの死後脳研究の多くは組織ブロックから抽出された RNA 検体を対象にした解析であるが、脳は様々な種類の神経細胞やグリア細胞などから構成されている。組織ブロック内の細胞種の比率のばらつきに起因する偽陽性や、特定の細胞種で起きている重要な変化が他の細胞種の現象に埋もれて検出されない可能性があり、細胞種特異的な解析は今後の課題である。レーザー・マイクロディセクション技術を用いると組織から特定の種類の細胞を打ち抜くことが可能である。打ち抜いた細胞から抽出された微量の RNA を増幅してマイクロアレイ解析を行う試みもなされてきている。この方法は細胞を打ち抜く行程で細胞内の RNA やタンパク質の退縮が生じやすいという点で慎重な検討を要することなどから、現在のところ多くの研究はなされていないのが現状である。現在、組織・細胞の分子の性状を安定な状態で打ち抜くための手技の改善がなされてきており、ブレインバンクの充実とともに細胞特異的な解析の発展にも期待がもたれる^{1,7)}。

3. 日米の精神疾患ブレインバンク整備状況

1) 日本と欧米のブレインバンク整備の現状と日本生物学的精神医学会ブレインバンク設立委員会の取り組み

米国では統合失調症、気分障害を中心とする精神疾患を対象にしたブレインバンクとして、スタンレー財団が全世界の研究者に脳組織を提供してきた他、ハーバード大学、カリフォルニア大学ロサンゼルス校、カリフォルニア大学アーバイン校、ピッツバーグ大学、マウント・サイナイ医学校、コロンビア大学、ペンシルベニア大学、マイアミ大学、国立精神保健研究所等でブレインバンクの運営がなされ、欧州各国、オーストラリアでも長年精神疾患を対象とするブレインバンクが活動している。米国では更に他の複数の大学でも精神疾患ブレインバンクの新設を行っている。このことは、死後脳研究が精神疾患病態解明の中で益々重要な位置を占めてくることを反映している。

日本でも認知症や神経疾患は従来から脳の器質的な疾患であるという認識が確立され、剖検による病理診断が臨床のレベルで行われていることもあり、病理診断と並行した研究のための死後脳組織の集積も東京都老人総合研究所・老人医療センターの高齢者ブレインバンク¹¹⁾、国立精神・神経センターと国立病院機構が共同して運営する Research Resource Network (RRN)^{8,18)}などで活発に行われてきている。

しかし、精神疾患を対象とするブレインバンクに関して日本のおかれている状況は欧米に比べて大幅に立ち遅れている。従来から精神科医療機関においては剖検による病理診断を行う習慣があることは稀であり、また、精神疾患のための死後脳研究の必要性についての一般の精神科医や社会の理解も低いという状況が続いた。このような状況の中、東京都立松沢病院、国立精神神経センター、桶狭間病院、慈圭病院などでは病理解剖資格を取得した精神科医が遺族同意を得て医学研究用に死後脳の集積を行ってきた。更に、1997年福島県立医科大学において精神疾患を対象とする福島医

大ブレインバンクが設立され、遺族同意による死後脳研究と自らの死後、脳を医学研究目的で寄付することを表明し登録を行う生前同意制度の運営を行ってきており、成果を収めて来ている^{17,19)}。これらの精神疾患の死後脳研究への尽力は賞賛に値するものと思われる。しかし、欧米のように十分な経済的・人的基盤に基づいたブレインバンク運営を行い、また、医学研究への協力や移植などのための死後の臓器提供が活発な文化背景を持つ社会と異なり、現状の日本において欧米と同等のレベルで死後脳研究を行うに必要な死後脳を集積することは困難な面がある。

このような状況下、本邦におけるブレインバンクの体制を整備・拡充することを目指して日本生物学的精神医学会の中にブレインバンク設立委員会（丹羽真一委員長）が結成され、現在の所、図1に示す17の施設の精神医学研究者が活動を行っている。本邦にブレインバンクを整備する上では、技術的、倫理的な問題、社会的認知度・コンセンサスの問題、経済的問題など解決すべき課題が多く、本委員会では技術・システム部会、倫理部会、臨床事項評価部会、リエゾン部会、健常対照収集部会、研究費部会、広報部会の7部会を設置して、委員会内外の死後脳を対象とする研究を行っている研究者の他、病理学、解剖学、法医学、法学、倫理学など様々な領域の専門家や、当事者、家族と情報・意見の交換を行いながら各課題に取り組んでいる。

2) 日米の死後脳研究の体制の相違

日米の死後脳研究のあり方については経済的・人的側面、施設面での充実と社会的コンセンサスの問題以外に、もう一点重要な点が上げられる。従来、日本での死後脳研究は医療機関で死亡した罹患者の遺族から研究の主旨に賛同が得られた場合に死後脳を寄付して頂くという医療機関と連携する体制が主流である。これに対し、米国の多くのブレインバンクは、事故、自殺または心疾患などの急性疾患による病院外での急死事例につき事件性の有無を調べるために検視官事務所に登録された罹患者または健常者の遺族の賛同を得られた場合に死後脳を寄付して頂くという検視制度に連携する体制で行われている。検視官事務所にブレインバンクの専属職員が常駐し、研究の対象となりうる精神疾患罹患者および健常者を選別し、遺族に電話などで研究の趣旨、方法などの概要を説明し、脳の寄付と生前の情報を研究に用いることに関しての協力を打診し、協力への同意が得られた親族に研究の詳細を説明して文書で同意を得るという手続きをとる。そのため、結果として、米国のブレインバンクでは、先述の死戦期状況の影響が少ない脳組織が集積される傾向にある。近年、死戦期の影響が死後脳の分子様態の性状に大きな影響を及ぼすことが疾患病態の解析を困難にしていることが明らかになるにつれて、長時間の死戦期を経た症例を集積の対象から除外するブレインバンクも出てきている。また、米国では検視の対象となる健常者にも同様のアプローチを行い健常者からの寄付も多くなされることから、死後脳研究において罹患者と健常対照者とを比較することが可能になっている。従来日本の死後脳研究において慢性の身体疾患との闘病の末に医療機関で亡くなった精神疾患罹患者の遺族の同意による死後脳の寄付が多いことは、結果として死戦期状況の影響が大きい症例が集積されやすい傾向に繋がり、死後脳における疾患病態の因子を特定することを困難にする。また、現行の日本の死後脳研究の体制では健常対照者の死後脳を集積することは困難である。これらのことは、本邦のブレインバンクに寄付を行う人々の意思に応じて、将来のより有効な精神医療技術の開発や罹患者の将来の福利に結びつく医学研究を進める上で、今後検討を進めるべき重要な課題である（図4）。

4. 本邦のブレインバンク・システムの展望

1) 短期的展望

本邦のブレインバンク・ネットワークの短期的な達成の目標として、現在死後脳の集積を行っている施設間の情報を共有化して可能な限り施設間の運営プロトコルを標準化すること、コンセンサスプロトコルを作成して新規に死後脳の集積を開始する施設を支援できる体制を作ること、ブレインバンクの活動の市民へのプロモーションを行いながら生前同意制度を全国的な活動に拡大することなどがあげられる(図5)。

A. 既存の死後脳集積機関間の情報の共有化

短期的に目指すブレインバンク・ネットワークの体制としては、既存の各死後脳集積機関の取り組みを土台として、各集積機関が独立して倫理申請や説明・同意の手続き、脳の集積・保管、第三者研究機関からの提供依頼の受付・審査、提供を行い、ネットワークとしては各手続きのプロトコル情報の共有を行うという体制を目指すことが現実的であると考えられる。プロトコルは各機関の経済的・人的側面、施設面での制約などと結びついている面が大きく、現時点でプロトコルを統一することは難しい面があるもののネットワークとして可能な限りプロトコルを標準化することが望ましい。死後脳組織を対象とする研究を希望する第三者研究機関は従来通り、直接各集積機関に打診・研究申請を行う形をとり、ネットワークとしては、第三者機関に現時点での本邦のブレインバンク運営と死後脳研究の状況に関する情報の提供を行うとともに、第三者機関が各死後脳集積機関に提出する申請書類のフォーマット・手続きを可能な限り画一化することで申請者の負担を減らすことを短期的に目指すことが望ましい(図5)。

B. ブレインバンク運営のコンセンサスプロトコルの作成と新規死後脳集積機関設立の支援

今後新たに死後脳の集積を開始する施設のために、ブレインバンク・ネットワークとして、倫理面・技術面で望ましく、また、日本の実情において現実的な倫理申請や説明・同意の手続き、脳の集積・保管の手技などに関するコンセンサスプロトコルを作成し、新規集積機関の立ち上げのサポートを行うことは重要な課題である。このことと関連して、若手の精神科医が死後脳研究に関心を持つ機会となるようなセミナー・研修プログラムの企画・運営や、精神科医が病理資格を取得することを支援する体制づくりなども必要と考えられる。

C. 市民へのプロモーションと生前同意制度の普及

ブレインバンクへの死後脳の寄付は最終的には遺族のブレインバンクへの理解と同意に基づいてなされる。親族が亡くなった後、始めてその遺族がブレインバンクのことを聞かされ、比較的短時間のうちに死後脳を寄付することに対する理解・同意を求められるよりは、普段からブレインバンクに関する情報に触れ、考える機会を持つというを経た後に、本人の生前の判断と遺族のより主体的な判断に基づいてブレインバンクへの脳の寄付が行なわれることが理想的である。そのためには普段から精神医学・医療の情報を積極的に市民に広報し、将来の精神医学・医療の発展にとって重要なシステムとしてブレインバンクを紹介していくことは大事な課題である。

ブレインバンクへの死後の脳を寄付する旨を生前登録する生前同意制度はブレインバンクの存在意義を罹患者・家族・市民と共有し、その共通認識を広げていく上で重要である。精神疾患ブレインバンクへの生前同意制度は福島県立大学精神疾患ブレインバンクでは既に運営されており、生前同意制度のプロモーション活動や登録を行った会員を対象とするセミナー開催や会報の送付などが行われている。国立精神神経センターでも神経疾患を中心とする生前同意制度の運営がなされており、今後、精神疾患についても活動を広げる方向で検討が行われている。今後、ブレインバンク・ネットワークの構成機関を窓口として精神疾患の生前登録制度を全国的な活動にする体制作りと社会へのプロモーションに取り組む必要がある。

2) 長期的展望

上記の短期的目標に向けての体制作りを行う一方、法整備などを通してブレインバンク活動をより一層活発化すること、検視となる事例の遺族にブレインバンクへの協力呼びかけを行う体制作りや長期間の安定したブレインバンク運営を行うための経済的・人的側面、施設面の整備などの長期的目標に向けても、今から取り組んでいく必要があると考えられる。

A. 法整備と生前同意制度の更なる拡充

ブレインバンク活動を行うことには死体解剖保存法などの現行法上、特に支障はないものの、死体解剖保存法は昭和24年に成立したもので、今日の医学・医療の実情を想定して策定されたものではない。医学教育のための献体に関しては長らく献体数が少なく医学教育に窮する時代が続いたが、1955年医学教育のための献体の重要性を認識し献体を希望する篤志家の集まりとして東京大学に白菊会が結成され、その後、献体希望者の生前の登録機関が他大学にも次々と設置されるに至った。さらに、各機関の連絡組織として篤志解剖全国連合会が結成され、1983年『医学及び歯学教育のための献体に関する法律』（献体法）が制定されるに至った。現在では全国の白菊会の献体登録者の総数は21万人を超え、献体者・遺族の尊厳を遵守して運営されている。医学教育とともに医学研究の推進により将来の医療環境の改善を図るためにも、ブレインバンク制度を含め医学研究の発展のための死後臓器の寄付とそれに基づく研究活動が適正に行われることを促すような法を整備して、ブレインバンク活動の活性化を図ることは今後の課題である¹⁴⁾。

B. 病理解剖から検視登録者を対象とする同意解剖へ

短期的には従来の本邦の死後脳研究の体制に従って医療機関における病理解剖に基づいたブレインバンク制度を充実させることを目指すことが現実的である。その際、生前の生活や健康状態などに関する詳しい情報と組織 pH や分子の退縮を詳しく吟味して、これらの因子の死後脳の分子様態への影響を考慮しながら、精神疾患の病態による影響を見極めていく必要がある。

一方、死後脳の分子様態への死戦期の影響を抑えて精神疾患病態による因子を正確に捉え、医学・医療の発展に繋げることを目指す上では、先述のような検視制度と連携したブレインバンク制度を確立することが望まれ、長期的目標として検討することが必要である。現在の日本の状況では、急死にともなって検視が必要な状況下で遺族にブレインバンクの説明や打診を行うということは唐突な印象を与えるものと思