

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ものに対し、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

細胞・組織
レベル

シグナリング
のレベル

タンパク質
レベル

RNAレベル

DNAレベル

細胞・組織の形態・機能

信号伝達系のクロストーク

脂質・代謝物の濃度・活性

タンパク質間相互作用

翻訳後修飾・活性

タンパク質の発現量

RNA 編集

スプライシング

非翻訳RNA発現量

mRNA発現量

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

塩基配列多型情報

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

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

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каろ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ことを経た後に、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、急死にもなると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

われる。米国ではブレインバンク以外でも角膜バンクの職員が同様の趣旨説明・協力要請を行っている他、脳死者からの臓器提供が盛んに行われているなど、死後の臓器提供は一般に認知・受容されている。また、医学研究への協力に対する市民の関心が高く、市民団体が医学研究のための寄付金を募ったり、研究の対象となる血液や死後脳を集める組織を支援したりする習慣が根付いていることも、現行のブレインバンクの成立の背景にあると考えられる。

日本において検視制度に連携するブレインバンク制度のあり方を検討するにあたっては欧米の制度をそのまま導入するのではなく、日本の文化・実情にあった独自の工夫をすることが必要である。日本でも、近年、精神疾患への偏見は着実に軽減してきており、精神疾患への脳科学アプローチの必要性への認識も高まりつつある。今後、精神疾患罹患者や家族を含め社会のブレインバンクへの理解・関心が高まり、治療を受ける医療機関と遺族の間の信頼関係を超えて、社会とブレインバンクの間の信頼関係が形成されることが、検視制度と連携しての遺族同意に基づくブレインバンク制度を成立させる上で必須であると考えられる（図4）。

C. 長期間安定な経済的・人的側面、施設面の基盤の確保

ブレインバンクを運営するには、遺族との連絡、説明同意、臨床情報の集積と整理保管、病理解剖ないし同意解剖による脳の摘出と保管、研究の目的に応じた微細な脳部位の切り出しなどの工程が必要で、いずれの工程にも高度な知識・技能を要する人員とその多大な労力を要する。また、脳を適切に処置し安全に長期間保管するための設備・スペースが必要で、集積される脳の検体数が増えるに従って、より多くの設備・スペースが必要になり、これらの維持には経費を要する。尊い意思によって寄付された脳組織が人的・経済的状況が変わったからといって無為に破棄されたり、管理の品質が落ちたりすることは許されることではない。寄付して頂いた脳の尊厳を守り続ける意味でも倫理面・技術面での十分なトレーニングを受けた人員、設備・施設、そしてそれを支える経済的基盤を継続的に確保することはブレインバンク運営にとって重要な課題である。

当面、情報の共有やプロモーション、生前同意制度の拡充などで連携しながらも、死後脳の集積・保管に要する経済的・人的側面、施設面の基盤の確保は各施設の自助努力によりなされざるを得ないが、長期間に渡って各集積機関の運営が安定して行われるためには公的な助成金などの経済基盤の確保を行うことが望ましく、ネットワークとして取り組むべき課題と考えられる。また、本邦において長期的に安定して死後脳研究を推進できる環境を整備するためには、ゆくゆくはこれらのブレインバンクの機能を集約する中枢的機関が設立されることが望ましい。

5. おわりに

近年の技術革新に伴い精神疾患の死後脳研究により病態の解明やより有効な診断法・治療法の開発がなされ、将来、精神疾患罹患者の精神活動を含む健康面での困難さを減らし、有意義な人生を送ることを支援することができる可能性が広がってきている。本邦におけるブレインバンクの整備は欧米に比べて大幅に遅れをとってきたが、その分、欧米でのこれまでの経験を踏まえて、倫理面、技術面に配慮が行き届いたブレインバンク制度の整備・拡充を進めることができるものと期待される。ブレインバンクが社会にもたらす意義についてのヴィジョンを罹患者・家族・医療福祉従事

者・市民との間で共有していくための取り組みが重要になる。

謝辞：

本稿の文責は執筆者にあります。本稿の内容は生物学的精神医学会ブレインバンク設立委員会での検討に基づいたものです。本委員会の丹羽真一先生（委員長）、有馬邦正先生、池本桂子先生、石黒浩毅先生、石津秀樹先生、入谷修司先生、上里彰仁先生、尾崎紀夫先生、笠井清登先生、加藤忠史先生、神庭重信先生、國井泰人先生、齋藤利和先生、澤田健先生、白川治先生、新里和弘先生、西川徹先生、布村明彦先生、橋本恵理先生、橋本隆紀先生、橋本亮太先生、菱本明豊先生、水上勝義先生、本村啓介先生、和田明先生に謝意を表します。

文献：

- 1) Brown, A. L. and Smith, D. W.: Improved RNA preservation for immunolabeling and laser microdissection. *RNA/RNA* 15: 2364-2374, 2009
- 2) Martins-de-Souza, D., et al.: Alterations in oligodendrocyte proteins, calcium homeostasis and new potential markers in schizophrenia anterior temporal lobe are revealed by shotgun proteome analysis. *J Neural Transm/J Neural Transm* 116: 275-289, 2009
- 3) Morozova, O., et al.: Applications of new sequencing technologies for transcriptome analysis. *Annu Rev Genomics Hum Genet/Annu Rev Genomics Hum Genet* 10: 135-151, 2009
- 4) Service, R. F.: Proteomics. Proteomics ponders prime time. *Science/Science* 321: 1758-1761, 2008
- 5) Shendure, J. and Ji, H.: Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol/Nat Biotechnol* 26: 1135-1145, 2008
- 6) 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
- 7) Wang, W. Z., et al.: High quality RNA from multiple brain regions simultaneously acquired by laser capture microdissection. *BMC Mol Biol/BMC Mol Biol* 10: 69, 2009
- 8) リサーチリソースネットワーク: <http://www.brain-bank.org/>.
- 9) 加藤忠史: うつ病の脳科学—精神科医療の未来を切り拓く. 2009
- 10) 加藤忠史: 精神疾患の死後脳研究の歴史、現状、今後の展望. *脳と精神の医学/脳と精神の医学* 20: 1-4, 2009
- 11) 高齢者ブレインバンク: <http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>.
- 12) 水上勝義: 精神疾患ブレインバンクの必要性～本学会のアンケート結果から. *脳と精神の医学/脳と精神の医学* 20: 5-9, 2009
- 13) 富田博秋: 死後脳組織を使っ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
- 14) 富田博秋: 精神科ブレインバンク構築のための倫理的基盤. *分子精神医学/分子精神医学* 8: 69-72, 2008
- 15) 富田博秋、田中千晶: 精神疾患研究におけるミトコンドリア関連遺伝子の発現変

化 ～病態か、アーチファクトか？. 脳と精神の医学/脳と精神の医学 19: 97-106, 2008

16) 富田博秋、田中千晶、兪志前: 交絡因子に配慮した脳バンク構築の必要性. . 脳と精神の医学/脳と精神の医学 20: 17-24, 2009

17) 福島県立医科大学精神疾患死後脳バンク: <http://www.fmu-bb.jp/>.

18) 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. 脳と精神の医学/脳と精神の医学 20: 11-16, 2009

19) 國井泰人、池本桂子、楊巧会、和田明、丹羽真一: わが国における精神疾患死後脳バンクの現状と問題点. 分子精神医学/分子精神医学 6: 270-276, 2006

図のタイトル

図1: 現時点でのブレインバンク委員会メンバー所属機関と精神疾患死後脳集積機関

図2: 精神科領域の死後脳研究で今後取り組むべき課題

図3: 死後脳組織を対象とする分子遺伝学的研究においてデータへの影響を考慮すべき交絡因子

図4: 日米の死後脳研究体制の相違

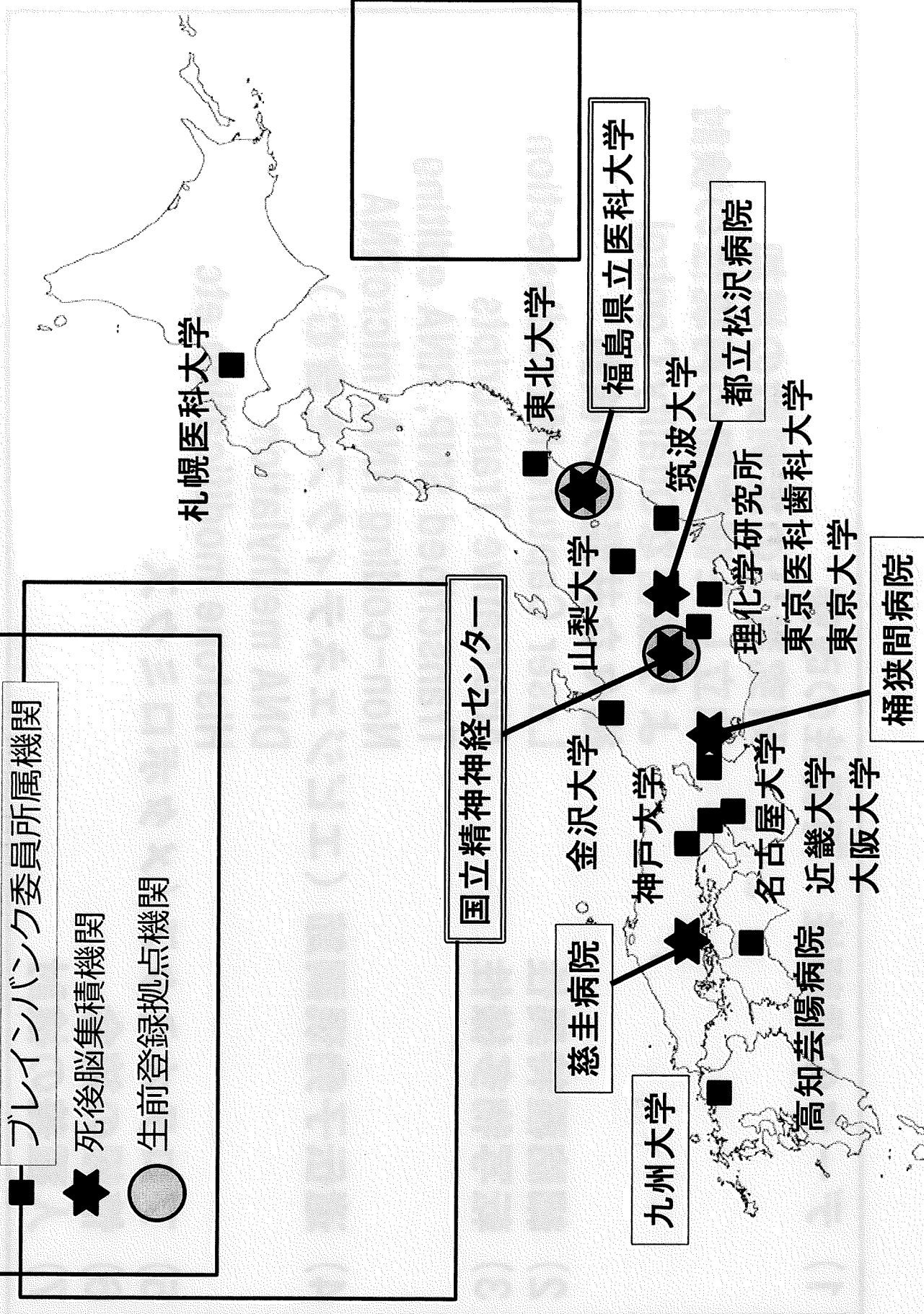
図5: ブレインバンク・ネットワークの当面のあり方の試案

■ブレインバンク委員所属機関

★死後脳集積機関

○生前登録拠点機関

国立精神神経センター



札幌医科大学

東北大学

福島県立医科大学

筑波大学

都立松沢病院

山梨大学

理化学研究所

東京医科歯科大学

東京大学

桶狭間病院

金沢大学

神戸大学

名古屋大学

近畿大学

大阪大学

慈圭病院

九州大学

高知芸陽病院

1) データの信頼性・再現性の改善

**研究当りの症例数の増加
独立した研究間の再現性の検討
より厳密なQuality Control
様々な共変量の検討**

2) 細胞種特異性

3) 転写物多様性

Laser Capture Microdissection

Alternative Transcripts

Transcribed SNP, RNA editing

Non-coding RNA, microRNA

4) 遺伝子発現調節（エピジェネティクスを含む）

DNA methylation

Histone modification etc

5) プロテオミクス/メタボロミクス

6) 情報の統合

7) 人種差の検討

一般情報

性別

生活歴（アルコール、喫煙、依存性薬物摂取歴を含む）

死亡時の年齢

死因、死亡時の状況 (Agonal Factor)

死亡後脳組織凍結までの時間 (Postmortem Intervals)

解剖に用いられるまで凍結されていた期間 (Freezer Time)

臨床情報

生前の病状の経過

死亡時の精神状態

治療歴

合併症の影響

従来の日本の死後脳研究

病理解剖時に遺族から
研究協力への説明同意

生前の医療機関と遺族との信頼関係

Slow Death

慢性の身体疾患・全身衰弱
呼吸機能・腎機能の低下
脳の低酸素・低糖・代謝の悪化
脳のアシドーシス(組織pHの低下)

大きい死戦期の交絡因子

分子の崩壊傾向顕著

精神疾患の病態解明に不利

欧米の死後脳研究

検視時に遺族から
研究協力への説明同意

ブレインバンクと遺族との信頼関係

Rapid Death

事故・自殺・急な身体疾患(心疾患等)
呼吸機能・腎機能は保全
脳の低酸素・低糖への暴露少ない
生理的な組織pH

小さい死戦期の交絡因子

分子の状態保全

精神疾患の病態解明に有利