

平成 18 年度 研究リソース開発 成果報告書

平成 19 年 2 月 28 日提出

ふりがな	むらやま しげお	所属・職	財団法人東京都高齢者
開発代表者名	村山繁雄		研究・福祉振興財団、 東京都老人総合研究所、研究部長
開発課題名	ゲノム研究リソースとしての高齢者ブレインバンクの構築		

開発経過及び成果（開発目標に対する成果を計画書に記載した内容に対応させて記載すること）

開発目的の今年度の達成度

高齢者ブレインバンクは、ハーバードブレインバンクの哲学、「篤志によるものは公共のドメインに属し、公共の福祉に役立てなければならない」を共有し、死体解剖保存法18条と、剖検時承諾書、高齢者ブレインバンク運用規定に基づき、本邦のパイオニアとして、神経科学のインフラストラクチャーとしての活動を継続している（www.mci.gr.jp/BrainBank/）。本年度、ホームページを立ち上げ、書類申請の円滑化に努めた。またこれまでの26施設に加え、京大神経内科をはじめ3施設が加わった。

剖検数の減少に対応するために、欧米のブレインバンクの基準である生前同意システムの導入が課題であるが、今年度生前同意者のブレインバンク登録3件を果たすことが出来た。これまで豊倉康夫東大名誉教授と、開発代表者の長期経過患者の一名ずつであったのが、認知症専門医からの紹介が本年度は3件中2件を占め、高齢者ブレインバンクの知名度と関心の高まりを示すものととらえられる。

本年度の開発計画の達成度

1. 前方視的・後方視的研究の遂行：臨床・画像の縦断的検討と、最終病理所見の対応（動的神経病理）および、ゲノムプロファイルとの厳密な対比（分子神経病理）のため、認知症に加え、パーキンソン症候群の短期入院クリニカルパスを新設した。これは、標準的認知機能検査、髄液バイオマーカー（tau、リン酸化 tau、A β 、HVA、5HIAA）、MRI Voxel based morphometry (VBM)、脳血流シンチ統計画像、MIBG 心筋シンチ、PET (FDG を標準、Dopamine 系、Pittsburgh Compound B : PIB を選択) より構成される。神経病理学的には、今年度新たに 3 リピート、4 リピート tau 特異抗体をスクリーニングに採用した結果、神経原線維変化と嗜銀顆粒の鑑別が容易となった。また PIB で注目されてきた、後部帯状回と基底核を、抗 A β 抗体免疫染色検索部位に追加した結果、A β の in vivo 蓄積過程を、相応する死後脳の検討で明らかにできる可能性を持つ資源を構築できた。

3. ヒト老化全体の研究資源の確保：人口 100 万のカバーエリア内で、在宅高齢者急性期総合病院として、開頭剖検率の確保を試みた。本年度は剖検率 25%、開頭率 75%で、ブレインバンク登録例は 80 例であった。さらに当施設が神経病理診断に責任をとるかたちで、東京大学医学部附属病院、国立国際医療センター、横浜労災病院、亀田総合病院、独立行政法人国立病院機構、東京病院・静岡てんかん神経医療センターとネットワークを組み、追加資源 74 例を確保できた。ヒト老化の研究には、バイアスのかからない連続剖検例の検索が不可欠であり、ネットワーク構築は必須である。

4. 共同研究への積極的関与：個別の症例の臨床病理情報に精通した責任者が、守秘義務下に国内の優れた研究者よりなる外部委員の助言を取り入れ、個々の研究に対し、最適な試料の選別、研究法の改良を提言し、研究の成功に積極的に協力する当ブレインバンクの独自性に関しては、本年度の共同研究全てに行うことができ、英文論文 13 編の発表に積極的関与が出来た。

開発成果を踏まえた今後の展開

開発目的の今後

剖検数の減少と、ブレインバンクを巡る倫理面の多くをクリアするためには、欧米のブレインバンクの基準である、患者団体主導の生前同意システムの導入が必須であると考えてきた。この点においては、さらにもうひとつ、重要な意義があることが、明らかとなった。

欧米では患者団体が寄付を募り、研究費を研究者に配ることで、死後脳研究を促進している実態がある。死後脳研究は、細胞培養や動物実験に比べると業績を出すことが大変であるので、近視眼的研究の場合は当然避けることになる。日本の場合、本年度病態脳研究発表でも明らかであるが、死後脳を使った欧米の独自研究の成果を、細胞や動物実験により、短期的に業績をあげるかたちをとっている発表が大部分であり、疾患概念をかえるような大きな研究成果が得られる可能性は少ない。

これらの点については、本年度より、英国パーキンソン病患者協会ブレインバンクとの共同研究がスタート予定であり、社会体制の違いを超えて、患者団体主導の生前同意システムを日本に根付かすことが可能であるかの検討を行う予定である。医学教育のための献体である白菊会は、むしろ過剰供給の状況である点を考慮すると、適切な情報交流により、欧米型の、患者、研究者、疾患専門医主導のブレインバンクよりなる、神経科学研究共同体制を、本邦でも構築できる可能性がある。

一方、今年度の欧米の多くのブレインバンクの調査より、監察医との連携が重要である実態が、明らかとなった。この実態は、本年5月神経病理学会シンポジウムで明らかにする予定である。

現在東京都においても監察医の検案数は上昇を続けており、そこには多くの在宅神経疾患が含まれている。一方、精神疾患の場合、生前同意システムがあっても、監察医との協力がなければ、現実には死後脳を手に入れることが困難であることが、欧米の経験から示されている。高齢者ブレインバンクとしては、東京都監察医務院との連携を強めていくことを、これからの課題とする。

本年度開発計画の今後：

1. 前方視的・後方視的研究の遂行：

前方視的縦断研究については、米国で Alzheimer Disease Neuroimage Initiative (ADNI) が一定のプロトコルを決め、データの蓄積と公表を開始した。しかし、ADNI は、ブレインバンクとの連携は考慮していない。高齢者ブレインバンクの立場としては、ADNI の要求水準をクリアした前方視的臨床縦断研究を行いながら、後方視的病理研究との結合をめざすことを本年度の目標としたい。

ADNI が対象としていないパーキンソン病については、UPDRS (Universal Parkinson Disease Rating Scale)、現在パーキンソン病の診断に本邦で重視されている MIBG 心筋シンチグラフィと、Dopamine の節前 (CFT) ・節後 (raclopride) 機能評価 PET を加えることで、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症研究に対応できる体制を構築していきたい。

さらに、今年度死後脳研究が大きなブレイクとなった、筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉型認知症に関しては、当施設の該当例を、抗 TDP43 抗体免疫染色と、progranulin 遺伝子のシーケンスを決めることで、関連研究の発展に対応できる資源を構築予定である。

3. ヒト老化全体の研究資源の確保：

神経病理学的診断を高齢者ブレインバンクが引き受けることを条件に、研究資源として蓄積してもらい、それをネットワーク化することが最も現実的であり、今後施行予定である。

4. 共同研究への積極的関与：

当施設でのセミナーと、その後の実際の討論を継続することで、資源の最良の活用法を得ていく努力を、今年度も継続する予定である。