

特集 2 ヒト検体・データを活用した基礎臨床連携**3. ヒト死後脳研究と日本ブレインバンクネットの紹介**

高尾 昌樹*

抄録：ヒトの神経疾患研究では、さまざまな新しい研究手法などによる多くの成果が生まれている。同時に、ヒトの疾患を研究するためには、ヒトの脳組織そのものの研究が不可欠であり、近年その需要が増加している。ブレインバンクはヒト死後脳研究を支える基盤であり、正確な神経病理診断をもとに、適切に保存された脳試料を提供するものである。近年、病理解剖数の減少によって、ヒト死後脳を集積することが難しいこともあるが、わが国のブレインバンクがネットワークを構成することで、多数例を用いたヒト死後脳研究を可能とし、研究者の要望に応えるとともに、神経科学研究がより一層発展できると思われる。ブレインバンクの基盤となる病理解剖には、患者や患者家族の理解が不可欠であり、patient and public involvement を推進することも重要である。

日本生物学的精神医学会誌 36 (4) : 149-152, 2025

Key words : brain bank, neuropathology, PPI, frozen tissue, JBBN**はじめに**

臨床にかかわる医師であれば、自らが治療にあたり最善を尽くした患者さんでも、最終的には亡くなられてしまった経験はたくさんある。臨床的に詳細な検討を行い、診断・治療が適切であったと考えていても、死に至る過程を生前にすべて理解することはできない。人体解剖にはさまざまな目的があるが、その中の病理解剖は、ヒトの死後に死亡の原因、あるいは生前の医療における診断、治療の正確さや効果の判定などの目的で行われる。近年は、autopsy imaging のように、死後に画像検査を行い検討をすることも行われ、さまざまな手法によって病理解剖自体を補完したうえでの総合的検討がされている。

病理解剖に限っていえば、解剖自体はその場限りのものであり、もちろん病理標本を作製して組織学的あるいは分子生物学的な検討も行われるが、いずれにしても個々の症例に対しての検討である。臨床医の立場からいえば、臨床病理カンファレンス (clinico-pathological conference : CPC) などは、個別例の検討に相当する。しかし、ある疾患を多数集積して研究をするといった場合、従来の病理解剖の

スタイルのままであれば、過去に病理解剖が施行された該当症例を探し集め検討することになる。実際、過去の医学研究はそうに行われてきた。ただ、病理解剖時の組織採取は系統立って行われているとは限らず部位も揃っていない、保管方法も統一されていないといったことから、系統立った研究には適さない可能性も高い。さらに、単施設の病理解剖症例の検討は、解剖が行われた施設だけ、あるいは関係者だけの研究になってしまい、さまざまな分野で世界に広がる研究者による研究に繋がらない。

病気で亡くなる患者やその家族が、病理解剖を受けることに同意をされる理由の中で、原因解明、治療法の開発といった希望は大きいと思われ、実際に病理解剖を行う際の臨床医の説明には、そういった内容も含まれて行われているはずである。したがって、病理解剖で採取されたヒト試料というのは、系統立って採取され、広く多くの研究者に活用され、病態解明などに繋がるのが理想である。このことは、採取される臓器全般にかかわることであるが、以降は神経組織を中心に進める。

Japan brain bank net

* 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部・総合内科 (〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1) Masaki Takao : Department of Clinical Laboratory and Internal Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-higashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo 187-8551, Japan

【高尾 昌樹 E-mail : msktakaobrb@ncnp.go.jp】

1. ブレインバンクによる死後脳研究

ブレインバンクに関しては、今までにも紹介をさせていただいたことがあり、内容が重複する部分がある⁴⁻⁹⁾。病理解剖によって試料を集積することは、短期間でできるはずもなく 10 年、20 年と時間がかかる。1 年間に 20 例を登録しても 10 年で 200 例であり、その中である疾患に限ってしまえば、たいした症例数にはならない。また、脳の解剖は複雑である。たとえば、肝臓を研究する際に、右葉と左葉の一部を組織学的に比較して違いを明確にすることは難しい。一方、脳組織は、前頭葉と後頭葉だけでも、その皮質構造は大きく異なる。後頭葉だけに限っても、細胞配列を顕微鏡で見ればわかるのだが、視野を少し動かすだけで、その構造は大きく変化する。すなわち、脳では解剖学的部位によって、組織学的構築が大きく異なるのである。同一疾患内でも病理変化は多彩で、たとえばアルツハイマー病に関連して重要な神経原線維変化は、脳の中で一様に出現するのではなく、臨床経過とともに、その分布や程度が変化する。要するに、脳組織は大まかな神経解剖学的部位の違いだけでなく、顕微鏡的なレベルでも、部位が異なれば、その組織学的構造は大きく異なる。形態が異なれば、その機能も当然異なることが想像されるので、脳の組織を使用して研究を行う際には、厳密に部位を一致させ、さらに脳内の変化（たとえば加齢による変化など）も考慮した組織を準備することが必要になる。したがって、病理解剖の際に、脳組織を系統立って保管することが大変重要になってくる。また、分子生物学的研究にも使用できるようにするために、凍結した組織も保管をする必要がある。ヒトの神経疾患を研究する手法はさまざまで、たとえば培養細胞、動物モデル、オルガノイド研究などによる素晴らしい成果が多数得られている。ただ、こういった研究で得られる成果が、ヒトの中樞神経系をそのまま反映していると結論することは難しい。実際、こういった研究で所得された結果が、ヒトの脳では実際にはどのように関連するのか、どのようなことが生じているか研究することも、病態解明、治療法開発といった疾患克服の目的に必須である。筆者の経験からも、30 年前と比べて、こういった最新の基礎研究が進むにつれて、ヒトの死後脳を用いた研究は飛躍的に増加し、また試料を希望する研究者も増加しているのではないと思う。そのような観点からも、ヒトの死後脳を系統立って保管することは重要で、その体制を含めブレインバンクとよぶ。以下に、ブレインバン

クで行われていることを解説する。

2. ブレインバンクで行われていること

欧米ではブレインバンクは以前からその重要性が指摘されているが、わが国では先進的な施設を中心に構築されてきた^{1, 2)}。ブレインバンクにヒト死後脳を保管する最初のステップは、病理解剖によって神経系組織を採取することである。病理解剖においては脳、小脳、脳幹、場合によっては網膜、脊髄を採取する。さらに、末梢神経系組織を採取することもある。一般臓器も研究対象となり、神経系組織と同様に採取することも多い。採取した臓器は、ホルマリン液で一定期間の固定を経て、病理学的検索が行われることは以前から変わらない。ただ、その方法では遺伝子、生化学的検索などが難しい。そこで、病理解剖時に一部の組織の凍結保管も行う。ブレインバンクによって多少の違いはあるものの、原則として大脳半球、脳幹、小脳を左右に分け、一側は凍結、対側はホルマリン固定とする³⁾。凍結するサイドは、0.5 ～ 1cm 程度の厚さにスライスし、液体窒素やドライアイスで急速凍結後、 -80°C の超低温槽で保管する。脊髄や一般臓器などの凍結保存も行う。ホルマリンで固定された脳組織は切り出しを行い、パラフィンブロックを作成する。この切り出し部位に医師による違いが生じると、必要な解剖学的部位の系統立った研究ができなくなる。そこで、ブレインバンクにかかわっている神経病理医は、診断、研究に必要な解剖学的部位を必ず標本にして保管をしている³⁾。この解剖学的部位は歴史的に積み上げられたものでもあり、世界的にも一定のルールが決まっている。さらに、神経系には、疾患関連タンパクだけでなく、正常加齢でも蓄積する異常タンパクもみられることから、さまざまな免疫染色を駆使して、古典的な神経病理学的観察だけでなく、疾患関連タンパクの脳内における評価も全例で行う。詳細は、後述する日本ブレインバンクネット (Japan brain bank net : JBBN) で出版したブレインバンクのマニュアルに記載している。ホームページから自由にダウンロードできるのでぜひ参照いただきたい (<https://jbbn.ncnp.go.jp/resource.php>)。そして、こういった病理学的情報を一定のフォーマットにしたがってデータ化をしている。このような体制によって、さまざまな解剖学的部位、そして同一の脳内の病理変化の脳を研究に使用することができる。具体的には、80 ～ 90 歳、後頭葉鳥距溝皮質を含むパラフィンスライド、厚さ 6 μm の未染色

スライドを 10 枚と凍結組織 100 mg, アミロイド β の沈着はステージ 4 ~ 5, 神経原線維変化の沈着ステージ 4 ~ 6 の症例からお願いしたいといった要望にも対応できるようになる。このようにブレインバンクでは, 正確な神経病理診断に基づき, 疾患や加齢に関連する主な病態をすべて評価し, 国際的かつ標準的な手法でステージングしたデータと, 凍結組織の保管・提供, それらを可能にする体制の構築・維持を行っている。

3. 日本ブレインバンクネット (JBBN)

保管された脳試料が, 日本でも海外でも, アカデミアでも製薬企業でも有効にかつ適切に使用され, 未来の人々の役に立つことは重要であり, 先にも述べたが, 病理解剖を同意された患者や患者家族の願いである。したがって, ブレインバンクとしても, 保管された試料は広く社会のために役立てることができるようにしなければならない。以前は, 単施設のブレインバンクでの活動も不可能ではなかった。しかし, 近年の病理解剖数の減少 (それには, 病理解剖の説明をする機会が減った, 患者が死亡される場所が病理解剖をできる施設から, できない施設や在宅になったことなどさまざまな要因が推察される), 逆に研究者による死後脳組織の需要の増大といったことから, 単施設のブレインバンクがわが国の神経研究を支えることは難しい。そのために, わが国の主立ったブレインバンクがネットワークを組み, 神経研究の基盤構築をめざしている。紙面の関係もあるので詳細はリニューアルしたホームページをご覧ください (<https://jbbn.ncnp.go.jp/>)。そこでは, JBBN のメンバー, ヒト死後脳組織の試料申請方法などの情報を提供している。ネットワークを構成する良い点が多い。たとえば研究者から稀少疾患について, ある程度まとまった症例数の希望があるときに, 単施設では希望の症例数に届かなくても, 複数施設が集まれば, 試料を提供できるといったこともある。施設によって, 症例が多い疾患例は異なるので, 全体で協力をして活動を行うことでお互いの弱い点を補完している。また, JBBN においては, 診断方法の統一, 病理標本作成における必要最低限の組織染色の統一や, 同一抗体を用いた基本的免疫染色の統一, 国際的に通用する神経病理診断におけるステージングの導入などを行っている。さらに, 標本作成自体における施設間の違いをなくすために, 自動免疫染色装置の導入などにより, 施設間で違いの生じない標本作成, 神経病理診断をめざ

してきた。さらなる取り組みもある。たとえば, 顕微鏡標本を研究者が直接鏡検したい場合, 個々の症例のガラス標本は多数あり重く, また貴重であることから, 研究者が各施設に出向いて顕微鏡を見ることが必要になる。一方で, COVID-19 以降, 各施設に外部者が入室する場合の制限が厳しく容易に入れないこと, 顕微鏡自体を見るよりも, デジタル画像を見るほうが容易という場合もある (実際, 顕微鏡の接眼部位を廃止した顕微鏡も出現した)。また, ガラス標本は保管場所の確保だけでなく, 退色や破損も生じるので恒久的に保存して使用することが難しい。そこで, JBBN では, 顕微鏡標本のデジタル化を進めており, 各施設で順次準備が進んでいる。現在の機器は, 顕微鏡と同一の対物レンズで標本をスキャンするので, かなり高品質の顕微鏡画像としてデジタル化できる。それによって, 病理情報含むデータベースに病理デジタル画像を連結させ, 研究申請が承認された研究者向けに公開することをめざしている。それが完成すれば, 自身のラボでデータにアクセス, あるいはデジタル画像を使った研究などもできるようになる。

おわりに

現在ブレインバンクは, 期間限定の公的研究費と, 個々の医師やスタッフの努力によって支えられている。ヒト死後脳試料が提供されてきた経緯や, 今後も医学研究に必要である限り, 一旦保管を開始した試料が研究費の期間終了によって維持困難となることは回避しなければならない。JBBN は過去 3 年半ほどで 800 例を超える病理解剖とバンク登録を行っており, わが国の病理解剖数の減少を考えれば素晴らしい成果である。また, これらの蓄積は疾患に苦しまれた患者や家族の思いの結果でもある。わが国として永続的にブレインバンクを継続・維持する体制を構築することは, 大変重要なことであり, 本稿を読んでブレインバンクへ少しでも興味をもていただければさいわいである。ブレインバンクの基盤となる病理解剖には, 患者や患者家族の理解が不可欠であり, patient and public involvement を推進することも重要である。ブレインバンクに関しては, 関連学会からの指針も参照いただきたい (https://www.jsbp.org/about/06_rules.html)。

日本ブレインバンクネットは日本医療研究開発機構 21wm0425019h0001 により支援されている。筆者が属するブレインバンクの一部は, 国立精神神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 3 - 8,

科研費 22H04923 により支援されている。本論文に記載した筆者らの研究に関して、すべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 柿田明美, 高橋均 (2010) ブレインリソースの現状 新潟大学脳研究所の取り組み. BRAIN and NERVE, 62 : 1019-1024.
- 2) 村山繁雄, 齊藤祐子 (2010) ブレインバンクの現状と展望. BRAIN and NERVE, 62 : 1013-1018.
- 3) 高尾昌樹 (2016) 剖検における神経病理診断 神経内科医の立場から. 診断病理, 33 : 267-282.
- 4) 高尾昌樹 (2021) 神経病理・ブレインバンク. Clinical Neuroscience, 39 : 1243-1246.
- 5) 高尾昌樹 (2022) 剖検脳からみた百寿者. 精神科, 40 : 459-465.
- 6) 高尾昌樹 (2022) ブレインバンクにおける脳神経内科と精神科の連携. 臨床精神医学, 51 : 549-554.
- 7) 高尾昌樹 (2023) ブレインバンク. 実験医学, 41 : 2047-2050.
- 8) 高尾昌樹 (2024) 精神疾患ブレインバンク. 診断と治療, 112 : 360-364.
- 9) 高尾昌樹 (2024) ブレインバンクとは その意義と実際の活動. SRL 宝函, 44 : 42-44.

■ ABSTRACT

Japan brain bank net

Masaki Takao

Department of Clinical Laboratory and Internal Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry

In the study of human neurological diseases, various new methodologies and techniques have produced many novel results. At the same time, research on human brain tissue itself is indispensable for the study of human diseases. In fact, the demand for human brain tissues from scientists has been increasing in recent years. Brain banks are the system for human postmortem brain research, providing appropriately preserved brain samples based on accurate neuropathological diagnosis. Recently, it has been difficult to accumulate human postmortem brains due to a decrease in the number of autopsies. Therefore, a network of brain banks in Japan will enable postmortem brain research using a large number of cases and will meet the needs of researchers and further promote neuroscience research. It is also important to promote patient and public involvement (PPI) in order to carry out autopsies and to maintain the brain bank.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (4) : 149-152, 2025)