

脳組織を超低温保存したい と思い立ってから

生田 房弘 (D30)

「新潟大学脳研究所」のホームページ「脳疾患標本資源解析学分野」¹⁾などによれば、1971年設置された「脳疾患標本センター」の発足以来、3,400例の病理解剖例や、脳神経外科などの手術生検20,000例から提供された膨大な数のヒト脳疾患標本がここに保管されており、その標本は、大略、光顕・電顕・固定標本と、培養細胞株、そして33,000点の超低温保存標本(図1)の3者からなり、第3者は化学、遺伝学、免疫、ウイルス学的研究などに活用されている、と紹介されている。ここで特に、第3の標本、超低温保存脳標本の



図1：現在2017年の超低温冷凍槽室

新潟大学脳研究所「脳疾患標本資源解析学分野」で、33,000点のヒトの新鮮凍結脳標本を収納している35台の-80℃と-150℃“超低温冷凍槽”群の一部。

(写真は新潟大学脳研究所 病理学分野と脳疾患標本資源解析学分野の提供)

起原・由来に就いて記録させて載きたい。

既に、50年余も昔のこととなった。当時NYCの北のブロンクスに、アインシュタイン大学付属で、脳疾患の為のモンテフィオーレと言う病院が在り、脳外科、神経内科と並んで、神経病理学のHM Zimmerman (ジンマーマン)の処にも世界中から若者達が集まって居た²⁻⁴⁾。私もそこで4年余を過ごし、1964年帰国する時には、幾つか、密かな「夢」も生まれていた。

そのラボでは、毎木曜日 朝9時、皆が自分の顕微鏡を持って待つ検討会室に、秒針の如くジン



図2：毎木曜朝のジンマーマン(中央)検討会1963年ここで脳組織超低温保存の必要性が説かれた。

マーマンが現れ、その週の生検例と剖検例診断の為のプレゼンテーションについて、厳しい検討会があった。ジンマーマンは屢々 死に至る迄の臨床経過を執拗に問うた。その姿勢から、また当時、世界中が熱病の様に研究して居た脳浮腫の研究が、実験的研究を含め、手術時や、死亡時と言うある一瞬に固定された脳組織の形態や化学だけを見て、云々していることにも、私は疑問を持っていた。そこで、「病態を経時的に検討し、病態の推移を見てゆく4次元の病理学でありたい」と言うことが第一の夢となった。これは後年、脳浮腫の電顕などによる継時的観察となり、脳浮腫は病巣修復の初期の一過程である、との考え方に至った。

ジンマーマンはまた、時々 症例とは一見何の関係もない事についての見方や、考え方を、よく力を込めて披露された。

その様な中に、2回 アインシュタイン大学の若い神経内科教授 Saul R Korey (コーレイ)⁵⁾の事に触れたことがあった。実は、アインシュタインに、彼の名を大学名に使う了承を得られた交渉人はジンマーマンであり、設立当初の学長でもあった。

初回は、“Dr. Koreyは患者を診る前の、朝は5時から、夜中も実験室で頑張っている！ 真にあるべき神経内科医だ”と。第2回目は、確か1963(昭38)年半ば、悲愴な態で“突然、彼は隣で亡くなった！ 惜しい！ 彼が求めて居たのはテサック病の「酵素」だ。それは「超低温」でしか保存出来ない！”と、縷々 コーレイの仕事に懸けた期待の大きさ、将来の脳研究に「酵素」研究も不可欠なことを強調された。

この時であった。私の脳に、日本に帰ったら

「レブコで脳を保存したい！」と第2の夢が生れたのは。当時、超低温槽の製作はレブコー社だけなので、皆そう呼んでいた。

帰国する前、私は主任教授 植木幸明先生のご意向に遂に添うことなく、「私が脳外科教室に帰るより、神経病理学だけに生きる方が・・・」と頑なに自分を通させて戴き、1964(昭39)年8月帰国した。当時、脳研は医学部の脳外科研究施設で、その施設長でもあった先生は、形態学部門に私の助手の席を作っておいて下さった。

当時の国立大学の講座(教室)経費は、全教室が平等で、校費と呼ばれる約150万円であった。ここから剖検用の器具、薬品、図書など何に使うかは自由であったが、使う程に底をついた。現在の“外部研究費”なるものは無く、当時は極めて特別な研究に対する文部省からの、ごく稀な“科学研究費”が全てと言って良かった。

帰国後、先ず欲しかったのが電顕で、初めて科学研究費を申請した。荻窪駅の地下で偶然、吉田肉腫の吉田富三に遭い、夢中で、駄駄をこねる様に訴えたりもした。幸い 翌1965年11月、当時としては破格的な1,300万円の科学研究費で、日立11B型電顕を、急きょ実験室に続くプレハブを建てて貰え(図2A、B)、其処に設置して戴けた。

様々な困難があった。例えば、電顕固定液を作るのにどうしてもpHメーターが欲しかった。が、教授に“リトマス試験紙では駄目なのですか？”と言はれ、その度、生化学教室に通った。

そうした環境で、一介の“病理屋”が「レブコが欲しい」などと口にするのが、どんなに非常識な事であったか解って戴けると思う。

当時、「新潟県立衛生研究所に一台レブコが在る」と、耳にし、行って、見せて貰うと、容器自体の大きさは10センチ四方にも満たなく、ほぼ一杯、とても剖検脳組織を容れさせて欲しいなどと、口に出せる状態ではなかった。

再び、挑戦のほかなし、と確かその翌1966年、思案と迷いの末、また科学研究費の脳外科領域に申請してみようと考えた。落ちて当然、正直に行こうと腹を括つた。「脳腫瘍の生物学的研究」のようなタイトルで、正直に“まだ具体的な特定酵素や物質名は決まっていらないが、超低温でしか維持されない物質の将来の研究の為、剖検時やバイオプシー脳組織の一部を保存して行くレブコがどうしても欲しい”と、必死で書いた。通る筈もなかったあの申請を、その時、拾って下さったレ



図3：超低温冷凍標本室の原点

実験室(A)に続くプレハブ電顕室(B)から、更に差し掛け屋根を掛けた部屋(矢印)に1966年最初のレブコを置いた。

「標本センター」着工の前、中央のヒマラヤ杉の左方に在った旧奉安殿改造の木造脳研究施設が撤去された1976(昭和51)年10月1日撮影。「標本センター」は同部に翌1977年3月落成。

フリーの何方かに、私は歳が過ぎる程に、今も感謝して居る。

ともあれ、その翌1967年であった。その科研費で一台の小さな縦型レブコが購入できた。それはプレハブ電顕室に、更に差し掛け屋根を大工さんに付けて貰って(図3矢印)、其処に置いた。この差し掛け屋根こそが、新潟の「超低温保存脳標本」の原点であった。

このレブコの標本も、木造研究室移転の度、屋根の差し掛けの下を求めて転々とした棚に置いた固定標本や、様々苦勞し保存して来た光顕標本類などと共に、その後ジンマーマンから移譲された全140例の多発性硬化症剖検標本保存の為に、文部省が1971年設置し、1977(昭52)年落成した「脳疾患標本センター」に、全て搬入する事が出来た。

然し、本当の問題と苦勞はその後にあった。蔭に、全国から集った多くの教室員や職員達の大変な努力が続いた。剖検の度、特に新潟での真冬の深夜、漸く剖検を終えたと思う間もなく、今度は、大急ぎで脳各処の疾患毎に予想される部の組織を、夫々光顕用、電顕用、超低温用等、夫々の溶液に処理し、納める、と言う大変な作業が続き、その後、更にそれらの記録が待って居た。

その様にして、ほぼ27年後、私が定年退官し、高橋均病理学分野教授らにバトンを渡した1995年の頃、レブコは未だ4～5台であった。

然し、その後の20余年の 絶えない「病理学分野」と、「脳疾患標本資源解析学分野」(柿田明美教授“兼”)など、多くの人々の昼夜の努力で、更に蓄積を重ね、現状(図1)に至った、と言う。

特にこの間、文部科学省により、これら標本を軸に、2003年に始まる21世紀COE(センターオブ エクセレンス)プログラムとして、全国の「脳神経病理学研究教育拠点形成」〔代表者(拠点リーダー):高橋 均〕に指定され、加えて学長(長谷川 彰)の指定と理解とに依って、2008年脳疾患標本資源解析学分野の増築と、自家発電装置を備えた超低温冷凍庫(-80℃:32台、-150℃:3台)が現状の如く整備されたと言う。また、最近その必要性が急に大きく叫ばれ始めた本邦ブレンバンク構想の中核拠点(担当:柿田)としての支援もあり、凍結標本は現在33,000点格納されている、との事である。

然し、何にも増して、これら標本の源点は、“23,000例を越えるヒトの剖検及び生検例から提供された脳標本”であるという点であろう。23,000人の一人、一人が、夫々、迫り来る己の死や、手術に対し、如何程の悩み、悲しみの未のことであった事か、添われたご家族の心情は、加えて生死を共に尽力された臨床医、看護、介護の方々の努力、それらの全てを背負い、死をかけて提供された 貴重な「標本」である事を、決して忘れまいと思う。これに加えての、術後の、剖検後の気の遠くなるような労力の結果である。

特に、これを活用しようとする研究者の方々は、このことに深く想い致して戴きたい、と思う。

それにしても、私は 新潟大学のホームページで、『高橋 均 理事(研究担当)へのインタビュー』⁶⁾を、極めて興味深く読んだ。高橋はそこで、『課題が発生した時点でスタートしたのでは遅いのではないのでしょうか、・・・研究者に求められるのは、独自の嗅覚を活かした先見的なモノの見方、考え方ができるかどうかであり、その研究に没頭できる無邪気な、健全な精神が大事だと・・・』、述べている。

この言葉と、研究者としては 高橋理事の 祖父に当たるジンマーマンが、あの遠い50余年前、コーレイを悼んでの 痛切な私共への言葉とが、私の脳裡で重なり、不思議な縁に思い致した。

文 献

- 1) 新潟大学 脳研究所 ホームページ, 研究分野紹介, 「脳疾患標本資源解析学分野」, 10月2017年現在
- 2) Ikuta F: Harry M. Zimmerman MD (1901-1995). *Neuropathology* 16: 157-158, 1996
- 3) 生田房弘: アインシュタインの脳標本の由来. *ミクروسコピア* 26: 330-333, 2009
- 4) 生田房弘: HE染色を入口とした神経病理学の始まり - ジンマーマン先生の無言の功績 -. *BRAIN MEDECAL* 26: 335-340, 2014
- 5) 鈴木邦彦: Saul R. Koreyと私 1960年代初めのNew Yorkでの思い出. *蛋白質 核酸 酵素* 48(9): 1296-1305, 2003
- 6) 新潟大学 ホームページ, 研究・産学連携, インタビュー『新潟大学の研究力』, 10月2017年現在

(敬称略、2017年10月12日記)