

## 長寿医療研究委託事業

### 総括研究報告書

長寿医療研究のための包括的バイオリソース（試料、データ等）バンク構築に関する研究

研究代表者 矢澤生 国立長寿医療センター研究資源有効利用室長

#### 研究要旨

高齢者が健やかな加齢(Aging Well)を享受するために、国立長寿医療センターは加齢に伴う疾患の克服研究の基盤として包括的なバイオリソースに関するバンクを構築する。本研究では、生体試料について連結不可能匿名化により効率的な活用研究をめざす「長寿バイオバンク」、病理解剖組織について連結可能匿名化により法律を遵守する研究を実施する「組織バンク」の2つのバイオリソースバンクの構築を進めた。各々のバンクでは試料収集の際に生命倫理だけでなく社会的なコンセンサスに充分配慮したインフォームドコンセントを作成した。さらに、バイオリソースの活用について活用指針や具体的な研究のあり方を検討した。バイオリソースの活用研究として、認知症等の原因となる神経変性に対する根本的な治療法開発などにより、明快な研究成果を国民に還元する研究を実施した。

#### 研究分担者

下方浩史 国立長寿医療センター 部長  
徳田治彦 国立長寿医療センター 部長  
橋詰良夫 愛知医科大学 教授  
佐々木良元 三重大学神経内科 助教

と共同で、高齢者のバイオリソースに関する研究を進める。長寿バイオリソースを活用する研究はヒト固有の病態や発症機序を解明するだけでなく、疾患の診断や治療法開発にとっても不可欠である。本研究では、国立長寿医療センターにおいて我が国固有の長寿医療研究のためのバイオリソースを国の財産として構築することをめざす。

#### A. 研究目的

高齢者が健やかな加齢(Aging Well)を享受するために、国立長寿医療センターは厚生労働省高度専門医療センター（ナショナルセンター）として加齢に伴う疾患を克服するための研究の実施を使命とする。本研究では、国立長寿医療センターにおいて実施されている長期縦断疫学研究（下方研究分担者）、長寿ドック（徳田研究分担者）及び診療活動等により集積されるヒト生体・死体試料（矢澤研究代表者）及び診療情報を、センター病院と研究所が一体となる包括的なバイオリソースシステム（長寿バイオリソース）として構築し、臨床研究に活用することにより研究成果を国民に提供することを目的とする。さらに、愛知医科大学加齢科学研究所ブレインバンク橋詰研究分担者と三重大学神経内科佐々木研究分担者の分担研究者

#### B. 研究方法

長寿医療研究のための包括的バイオリソースを構築するために、国立長寿医療センター及び関係機関において、長寿バイオリソースの収集に関するルールや基本理念を検討した。長寿バイオリソースは現行の法律や指針を遵守するために、研究資源を生体試料（長寿バイオバンク）と病理解剖の死体組織（国立長寿医療センター組織バンク）の2つに分けて検討を行った。最初に、適正に研究試料を統一的に収集するために国立長寿医療センターで現在個別に行われているバイオリソース研究のインフォームドコンセント（IFC）を検討し、包括的なIFCの策定に取り組んだ。IFCの策定にあたっては単に試料収集を目的とするのではなく高

齢者の疾患研究基盤の構築という理念のもとに行った。次に、包括的な IFC のもとに収集する研究試料と付帯する個人情報の内容を検討した。以上のバイオリソースの基本ルールの検討と並行して個別研究の活用研究を実施した。収集した研究試料を有効に活用し国民に分かりやすい研究成果をあげることはバイオリソースの蓄積と長期的な運営において最も重要であり、海外のブレインバンクなどで実証されている。具体的には、認知症等の原因となる神経変性に対する根本的な治療法の開発などにより明快に研究成果を国民に還元する研究を実施した。

**(倫理面への配慮)** 既に利益相反委員会や倫理委員会の承認を受けた研究分担者の課題は申請時の IFC に従って研究を行うが、課題が終了次第、生体試料については新しい IFC を用いて長寿バイオリソースへの登録を開始する。遺伝子研究に関してはヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、長寿バイオバンクへの登録の際には連結不可能な匿名化を行いバンクへの登録の同意を受ける。一方、病理解剖由来の死体組織に関する研究では病理解剖を受ける患者遺族から IFC を受け国立長寿医療センター組織バンクに登録する。病理解剖の承諾に加え、中枢神経組織等の保存及び疾病研究について説明を行う。組織バンクの登録時には連結可能匿名化を行い個人情報の管理を行う。組織バンクの活用研究は国立長寿医療センター倫理委員会の承認を得ることを前提とし、死体解剖保存法に規定される「遺族の返却要求」に対してすみやかに対応する。

## C. 研究結果

### (1) 長寿バイオバンクの構築

長寿バイオバンクは生体試料に関するバイオリソースバンクである。長期縦断疫学研究や長寿ドックなどの診療活動を担当する下方・徳田研究分担者が実施している個別のバイオリソース研究の IFC を再検討し、長寿医療研究のための目的を明確に示した包括的 IFC を策定した。包括的 IFC では活用研究を実施する研究者は試料を収集した個別の研究者だけではなく他の研究者も活用可能であることを示し、収集した研究資源を国民の財産として広く活用することを明らかにした。従って、国立長寿医療センター総長を責任者とし研究資源有効利用室

長を担当者として、長寿バイオバンクに登録することを明記した。次に、生体試料に付帯する個人情報を検討した。長寿バイオバンクでは付帯情報は連結不可能匿名化により複数の活用研究が実施できることを明確にした。長寿バイオバンクについてホームページ等を使って、広く国民に情報提供することを検討し、次年度からの試料収集の開始を計画した。

佐々木研究分担者はバイオリソースの活用する研究を推進する観点で、活用研究を実施するための生命倫理と情報公開の重要性について検討した。

### (2) 国立長寿医療センター組織バンクの構築と活用研究

矢澤研究代表者は組織バンクの病理解剖例の蓄積を推進するために、センター病院において臨床病理検討会 (CPC) を積極的に実施協力した。また、センター臨床医のために神経病理所見を提示するブレインカッティングを定期的で開催した。橋詰研究分担者はセンター症例の神経病理診断についての的確な診断支援を行った。

組織バンクの活用研究においては、高齢者の発病する神経変性に対する治療法の開発研究を行った。認知症などを発病するパーキンソン症候群のモデル動物に関する研究とヒト病理組織の研究を並行して行い、神経変性に対する治療法の開発の糸口をつかんだ。自らが開発した疾患モデルマウスから (Yazawa et al, Neuron, 2005)、患者病態を有する培養細胞を作製し疾患の原因として蓄積する  $\alpha$ -synuclein と相互作用する蛋白を見いだした。更に蛋白の機能を抑制する薬剤により  $\alpha$ -synuclein の蓄積を阻止する治療法を発見した (Nakayama et al, Am J Pathol, 2009)。以上の結果を培養細胞 *in vitro* 研究からモデルマウス *in vivo* の治療研究まで発展させ、最終目標である臨床応用をめざした。

下方研究分担者は長期縦断疫学調査において生体試料の活用研究を実践し、高血圧関連遺伝子多型などについて研究成果を発表した。徳田研究分担者は長寿ドックデータベースを用いてバイオリソースの活用研究を実施し、高齢者における潜在性の血栓症について検討した。

#### D. 考察

長寿医療研究のための包括的なバイオリソースバンクを構築するために、我が国に存在する法律や活用指針に従って研究資源となる試料を生体試料と死体組織である病理組織の2つに分けて試料収集する必要がある。本研究では各々の収集方法や収集・活用研究に関わる基本的ルールを明確にした。最初に、生体試料を収集する長寿バイオバンクでは国立長寿医療センターにおいて試料の収集に共通する包括的なインフォームドコンセント(IFC)を作成した。次年度からこのIFCにより長期縦断疫学研究と長寿ドックにおいて生体試料収集を開始する。長寿バイオバンクは活用研究推進の観点から生体試料バンクとしての役割を明確にした。長寿バイオバンクの活用研究では複数の研究者が活用できるシステムを構築するために試料は連結不可能匿名化を行う。このため、診断に必要な最低限の情報を付帯し活用研究の推進をはかる。一方、病理組織に関する組織バンクでは、死体解剖保存法を遵守する立場から病理組織は厳密かつ慎重に取り扱い、連結可能匿名化により病理組織を提供した遺族などの返却要求には速やかに対応できる体制を構築した。組織バンクのIFCは従来から行われている病理解剖の承諾に加えて、遺伝子研究を含む組織に関する研究目的を明確にしたIFCによる収集を行った。以上のように、長寿バイオバンクと国立長寿医療センター組織バンクでは異なるIFCにより研究資源を収集し、活用研究のあり方も異なることを示した。本研究では相違点を明確に示すことにより、社会に十分受け入れられるコンセンサスの形成をめざして、ホームページなどを活用して広く情報公開した。

#### E. 結論

長寿医療研究のための包括的なバイオリソースに関するバンクを構築するために、生体試料と病理解剖の死体組織の2つの研究試料についてバイオリソースの収集に関するルールや基本理念を検討した。バイオリソースの活用研究として認知症等の原因となる神経変性に対する根本的な治療法の開発により明快な研究成果を国民に還元する研究を実施した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nakayama K, Suzuki Y, Yazawa I. Microtubule depolymerization suppresses alpha-synuclein accumulation in a mouse model of multiple system atrophy. **Am J Pathol** 2009, 174, 1471-1480.

Sato T, Miura M, Yamada M, Yoshida T, Wood JD, Yazawa I, Masuda M, Suzuki T, Shin RM, Yau HJ, Liu FC, Shimohata T, Onodera O, Ross CA, Katsuki M, Takahashi H, Kano M, Aosaki T, Tsuji S. Severe neurological phenotypes of Q129 DRPLA transgenic mice serendipitously created by *en masse* expansion of CAG repeats in Q76 DRPLA mice. **Hum Mol Genet** 2009, 18, 723-736.

Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of polymorphisms of SORBS1, GCK, and WISP1 with hypertension in community-dwelling Japanese individual. **Hypertens Res** 2009, 32, 325-331.

Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Matsumoto H, Ando F, Shimokata H, Yano M. Synergistic interaction of cigarette smoking and alcohol drinking with serum carotenoid concentrations. **Br J Nutr** 2009, 102, 1211-1219.

Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, Ando F, Shimokata H. Endothelin-1 gene polymorphism and hearing impairment in elderly Japanese. **Laryngoscope** 2009, 119, 938-943.

Wakao N, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Shimokata H, Mizuno M, Ito M, Matsuyama Y, Ishiguro N. The effect of impact direction on the fracture load of osteoporotic proximal femurs. **Med Eng Phys** (in press).

Sugiura S, Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Shimokata H. The Association between Gene Polymorphisms in Uncoupling

Proteins and Hearing Impairment in Japanese Elderly. *Acta Otolaryngologica* (in press).

Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and sudden hearing loss. *Laryngoscope* (in press).

Tokuda H, Harada A, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Minamitani C, Mizutani J, Otsuka T, Kozawa O. Raloxifene enhances spontaneous microaggregation of platelets through upregulation of p44/p42 MAP kinase: a case report. *Osteoporos Int* 2010, 21, 189-193.

Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). *Neuropathology* 2009, 29, 63-67.

Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Sobue G, and Hashizume Y. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Accuracy based on analysis of autopsy-confirmed cases. *J Neurol Sci* 2009, 277, 119-123.

Yamamoto R, Iseki E, Higashi S, Murayama N, Minegishi M, Sato K, Hino H, Fujisawa K, Kosaka K, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Yoshida M, Hashizume Y, and Arai H. Neuropathological investigation of regions responsible for semantic aphasia in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009, 27, 214-223.

Yamanaka K, Yuta A, Kakeda M, Sasaki R, Kitagawa H, Gabazza EC, Okubo K, Kurokawa I, Mizutani H. Induction of IL-10-producing regulatory T cells with TCR diversity by epitope-specific immunotherapy in pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124, 842-845.

Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, Tsuji S. TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral

sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009, 153, 310-313.

Kubota T, Kinoshita M, Sasaki R, Aoike F, Takahashi MP, Sakoda S, Hirose K. New mutation of the Na channel in the severe form of potassium-aggravated myotonia. *Muscle Nerve* 2009, 39, 666-673.

Shindo A, Kagawa K, Ii Y, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-related grave but reversible encephalitis with ovarian teratoma in 2 Japanese women presenting with excellent recovery without tumor resection. *Eur Neurol* 2009, 61, 50-51.

大塚礼、玉腰浩司、下方浩史、豊嶋明、八谷寛. 職域中高年男性におけるメタボリックシンドローム発症に関連する食習慣の検討. 日本栄養・食糧学会誌 2009, 42(3), 123-129.

下方浩史、安藤富士子. サプリメントの有効性の疫学研究. 公衆衛生 2009, 73(1), 25-30.

吉田眞理, 三室マヤ, 橋詰良夫, 早川恵理, 平山幹生. 脳肉芽腫性血管炎とβアミロイド沈着. 神経内科 2009, 70(2), 181-187.

橋詰良夫, 吉田眞理, 三室マヤ. 球脊髄性筋萎縮症における脊髄の病理 (脊髄の変性疾患 Atlas 6). 脊椎脊髄ジャーナル 2009, 4(22), 341-344.

加藤博子, 吉田眞理, 安藤哲朗, 杉浦真, 橋詰良夫. 急速に進行する片麻痺を呈した Lissauer 型進行麻痺の1剖検例. 臨床神経学 2009, 6(49), 348-353.

岩崎靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 祖父江元, 橋詰良夫. 剖検例からみた孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の疫学的検討. 臨床神経学 2009, 8(49), 463-467.

## 2. 学会発表

中山貴美子、鈴木康子、矢澤生. Molecular mechanisms to form insoluble complex in a

mouse model of multiple system atrophy (MSA).  
多系統萎縮症の  $\alpha$ -synuclein 蓄積の分子機構.  
第 32 回日本神経科学大会、2009 年 9 月 18 日、  
名古屋

鈴木康予、中山貴美子、橋本有弘、矢澤生.  
Accumulation of C-terminal ATN1 fragment in  
DRPLA. 伸長ポリグルタミン鎖を含む DRPLA 蛋  
白の C 末ペプチドの蓄積. 第 32 回日本神経科  
学大会、2009 年 9 月 18 日、名古屋

竹村真理枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、  
下方浩史. 一般住民の骨粗鬆症有病率と治療  
適応率の調査. 第 82 回日本整形外科学会学術  
総会、2009 年 5 月 14 日、福岡

松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、  
下方浩史. 一般住民における膝関節痛一性・年  
代別保有率、および膝関節変形との関連. 第  
82 回日本整形外科学会学術総会、2009 年 5 月  
14 日、福岡

安藤富士子、北村伊都子、下方浩史. 一般地域  
住民における腹部肥満の動脈硬化促進作用. 第  
52 回日本老年医学会学術集会、2009 年 6 月 20  
日、横浜

加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下  
方浩史. 地域在住中高年者のアミノ酸摂取量  
の実態. 第 56 回日本栄養改善学会学術総会、  
2009 年 9 月 4 日、札幌

今井具子、大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下  
方浩史. 大学生の栄養補助食品に対する意識  
調査. 第 56 回日本栄養改善学会学術総会、2009  
年 9 月 4 日、札幌

大菅陽子、野尻佳克、岡村菊夫、大塚礼、加藤  
友紀、今井具子、下方浩史、安藤富士子. 地域  
住民における夜間頻尿の実態と水分及び塩分  
摂取量の影響. 第 59 回日本泌尿器科学会中部  
総会、2009 年 10 月 31 日、金沢

長谷川康博、新美由紀、山名知子、吉田真理、  
橋詰良夫. Lewy 小体型認知症と多系統萎縮症  
の合併例 自律神経不全が軽度でパーキンソ  
ン症候を主徴とした 1 剖検例. 第 62 回日本自  
律神経学会総会、2009 年 11 月 5 日、和歌山

吉田真理、櫻井信夫、三室マヤ、橋詰良夫、新  
井哲明、長谷川成人、新井誠、糸川昌成、秋山  
治彦. TDP-43 G298S 変異示す認知症を伴う家  
族性 ALS. 第 28 回日本認知症学会学術集会、

2009 年 11 月 20 日、仙台

佐々木良元、高島慎吾、小久保康昌、内藤寛、  
富本秀和. 弧発性封入体筋炎の診断に有用な筋  
画像検査. 第 50 回日本神経学会総会、2009 年  
5 月 22 日、仙台

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし