

長寿医療研究開発費 平成22年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

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 （21指 - 3）

主任研究者 矢澤生 国立長寿医療研究センター バイオリソース研究室長

研究要旨

2年間全体について

高齢者が健やかな加齢(Aging Well)を享受するために、国立長寿医療研究センターは加齢に伴う疾患を克服するための研究を行う。本研究では加齢疾患の研究基盤として包括的バイオリソースに関するバンクを構築する研究を行った。第一に、過去に国立長寿医療センターで実施されたバイオリソースに関する研究を調査し、調査結果をもとに国立長寿医療研究センターにおける包括的バイオリソースの在り方を検討した。第二に、包括的なバイオリソースを構築するために共通のインフォームドコンセントを収集者により策定し、試料収集では生命倫理だけでなく社会的コンセンサスについて配慮した。第三に、包括的インフォームドコンセントを使って連結不可能匿名化による生体試料収集（長寿バイオバンク）、効果的な活用研究をめざす連結可能匿名化による生体試料収集、及び病理解剖組織について法律を遵守する「病理組織バンク」に関する組織収集による3つのバイオリソースバンクの構築を行った。最後に、各々のバイオリソースの活用について活用指針や活用研究のあり方を検討した。活用研究の具体的方法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の研究を行い、研究成果を国民に還元することをめざした。

平成22年度について

国立長寿医療研究センターにおいてバイオリソースの収集を実施する研究者により策定したインフォームドコンセントによりバイオリソースバンクの収集を開始した。生体試料は研究目的と倫理面から2つのバイオリソースに区分し試料の収集を行った。第一は、効率的な研究のために電子カルテなどの患者情報と連結してバイオリソースの収集を行う連結可能匿名化型生体試料で、主として平成22年度に開所した「もの忘れセンター」のバイオリソースの構築を行った。第二は、過去に実績をあげた長期縦断疫学研究（下方分担研究者）及び長寿ドック（徳田分担研究者）による連結不可能匿名化試料について、包括的インフォームドコンセントにより長寿バイオバンクとして収集した。また、病理解剖組織については連結可能匿名化により死体解剖保存法を遵守する研究（坂田分担研究者）を実施する病理組織バンクの構築を行った。さらに、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に関する研究を実施し、明快な研究成果を国民に還元する研究を実施した。

主任研究者

矢澤 生 国立長寿医療研究センター 室長

分担研究者

下方浩史 国立長寿医療研究センター 部長

徳田治彦 国立長寿医療研究センター 部長

佐々木良元 三重大学神経内科 助教

坂田慶太 国立長寿医療研究センター 医長
(平成22年度のみ)

橋詰良夫 愛知医科大学 神経病理学教授
(平成21年度のみ)

吉田眞理 愛知医科大学 神経病理学教授
(平成22年度のみ)

研究期間 平成21年6月26日～

平成23年3月31日

A. 研究目的 (2年間全体)

高齢者が健やかな加齢(Aging Well)を享受するために、国立長寿医療研究センター(以下「センター」という)は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。本研究では加齢疾患の研究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研究を行った。センターにおいて実施されている長期縦断疫学研究、長寿ドック及び診療活動等により集積されるヒト生体・病理試料について、試料及び診療情報に関するデータベース化を行い、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として構築し、その資源を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した。さらに、愛知医科大学加齢科学研究所ブレインリソース(橋詰・吉田分担研究者)と三重大学神経内科(佐々木分担研究者)の分担研究者と共同で、高齢者のバイオリソースに関する研究を進めた。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を進める上でも不可欠である。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センターに構築することをめざす。

B. 研究方法

2年間全体について

(1) 国立長寿医療研究センター(センター)における過去のバイオリソース研究の分析

20年未までにセンターで実施されたバイオ

リソースに関する研究の実態を調査した。21年1月末で総数26,000のバイオリソースが収集保存された。本研究では個別の研究による試料の種類と調査方法、さらにそのインフォームドコンセント(IFC)について調査し、本研究の目的とする包括的IFCを検討した。

(2) 包括的IFCの策定とバイオリソースバンクの構築(21年度)

過去のバイオリソース研究の分析結果より、センターでは試料の保存方法、取り扱う法律や指針、更に研究承諾についてバイオリソース研究実施者により検討を行った。その結果、以下の3つの方法により試料の保存及び活用研究を実施することを決定した。

1) 生体試料(連結不可能匿名化): 試料に付帯する個人情報制限する一方で、IFCに指定しない研究者も活用できる方法、「長寿バイオバンク」を開始した。包括的なIFCを策定し、長期縦断疫学研究及び長寿ドック等の生体試料を連結不可能匿名化により長寿バイオバンクに登録した。長寿バイオバンクは、活用研究において正常コントロールを主な目的とし、長期的な視点に立って公的バンクとして構築することをめざした。

2) 生体試料(連結可能匿名化): 平成22年10月に発足する「もの忘れセンター」からの患者生体試料について、電子カルテに連結する連結可能匿名化により収集した。

3) 病理解剖組織(連結可能匿名化): センターにおいて実施される病理解剖の中枢神経組織を認知症等の治療研究に活用するために収集保存する。死体解剖保存法を遵守するために、患者遺族への組織の返還が可能な連結可能匿名化による収集を実施した。

(3) バイオリソースの活用の在り方に関する検討

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、国立長寿医療研究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(国立長寿医療研究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研究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が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。

平成 22 年度について

バイオリソースの収集は、包括的 IFC に基づき生体試料を連結不可能匿名化により収集する「長寿バイオバンク」と連結可能匿名化による生体試料収集（主として病院「もの忘れセンター」に関する試料）、また死体試料については「病理組織バンク」の 3 つのリソースに分けて実施した。これらのバイオリソースバンクの活用研究では新たに倫理に関する審査を必要とする。包括的 IFC に基づく試料収集について、センター施設内倫理・利益相反委員会において、バイオリソースバンクの収集に関する倫理審査を受けた。次に、活用研究を推進し、収集者自らが実施する個別の活用研究を実施し、加齢性疾患の治療法開発などの研究を行った。これらの研究成果は、治療として患者に届けるだけでなく、研究成果をホームページ等で公開し積極的な情報公開を行った。

1) 長寿関連蛋白及び遺伝子に関する研究

下方及び徳田分担研究者は長期縦断疫学研究と長寿ドックから、適正なインフォームドコンセントのもとに長寿バイオリソースの研究資源となる血液を収集した。収集された遺伝子・血清などの試料は矢澤主任研究者が被検者の匿名化を行い、遺伝子精製等により研究応用可能な試料として長寿バイオバンクに登録した。集積した試料は倫理・利益相反委員会の審査で承認が得られる活用研究を実施した。また、神経変性に関する臨床情報（遺伝情報含む）の研究を三重大学佐々木分担研究者と行った。

2) 病理組織バンクによる加齢疾患の神経変性に関する研究

病理解剖が確定診断となる神経変性疾患では発病機構の解明や治療法開発を行う上で中枢神経系の病理組織は不可欠な研究資源となる。一方、病理組織の活用研究は研究資源が死体組織であり死体解剖保存法を遵守することや日本全体の病理解剖が減少し病理組織が個別の施設に偏ることなどの課題が存在する（H21 年厚生労働省難治性疾患克服研究事業「生体試料等の収集に関する研究」報告書、研究代表者矢澤生）。本研究では課題の解決に向けて、国立長寿医療研究センターと愛知医科大学が連携する新しい研究事業を実施した。東海地域の神経病理解剖及び診断は吉田分担研究者の愛知医科大学が主として担当し、総数 4000 症例を超える国内有数の脳リソースに発展した。国立長寿医療研究センターの前身、国立療養所中部病院は愛知医科大学の協力施設として参加し病理解剖組織の集約化に努力した（ナショナルセンター化された平成 17 年以降は独自の組織バンクを開始した）。本研究では病理組織の活用研究を推進するために国立長寿医療研究センター・愛知医科大学間の共同研究事業として病理組織に関するシステム「病理組織バンク」の構築を検討した。死体解剖保存法の観点から死体病理組織の移動は行わず、研究者が相互に移動して病理診断や活用研究を実施することを原則とした。2 施設の情報ネットワークの管理を国立長寿医療研究センターバイオリソース研究室が担当し、病理組織の活用研究を相互に行い、新しい病理組織のあり方を検討した。

（倫理面への配慮） 2 年間全体

最初にセンターにおいて一元的な生体・死体試料に関するインフォームドコンセント(IFC)を作成しセンターの包括的なシステムとして保存する方法について、矢澤主任研究者がセンター施設内の倫理・利益相反委員会に課題の申請を行った。過去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個別研究課題は申請時の IFC に従って研究を行うが、課題が終了次第、新しい IFC を活用し長寿バイオリソースへの登録を開始した。本研究では人権保護の立場からセンターで収集されたヒト試料に関してはセンター内で研究を行うことを原則とする。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、登録の際には匿名化を行い長寿バイオバンクへの登録の

同意を受けた。

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インフォームドコンセントを受け、長寿バイオリソースとして組織バンクに登録した。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った。組織バンクの登録時には匿名化を行い個人情報の管理を行った。組織バンクを活用する研究は死体解剖保存法を遵守し、18条「遺族の返却要求」に対してすみやかに対応する体制を構築した。

C. 研究結果

2年間全体について

(1) センターにおける過去のバイオリソース研究の分析 (21年度)

20年末までにセンターで実施されたバイオリソースに関する研究を調査した。21年1月末時点で総数 26,000 のバイオリソースが収集保存された。内訳は長期縦断疫学研究が最も多く、センター病院の実施する臨床研究が続いた。センターではバイオリソースは積極的に収集されたが、研究が終了した試料や活用できない試料は廃棄されている等の課題が明らかになった。インフォームドコンセント(IFC)を見直し、複数の研究における活用などの効率化の検討が本研究の主要課題であることが明確になった。

(2) 包括的インフォームドコンセントの策定とバイオリソースバンクの構築 (21年度)

1) 生体試料 (連結不可能匿名化) : 試料に付帯する個人情報を制限する一方で、インフォームドコンセント(IFC)に指定しない複数の研究者も活用できる方法、患者等の被検者の個人情報を連結不可能匿名化する「長寿バイオバンク」の構築を行った。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を検討した。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、国立長寿医療研究センター総長を責任者としバイオリソース研究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。包括的IFCを策定し、長期縦断疫学研究や長寿ドック等の生体試料を連結不可

能匿名化により長寿バイオバンクに登録を開始した。

2) 生体試料 (連結可能匿名化) : 生体試料に付帯する個人情報は重要な研究材料であり、生体試料はこれを付帯することにより価値の高い財産となる。一方、この方法では個人情報非連結匿名化の方法とは異なり、最初にIFCにより活用研究を行う研究者は試料提供者に対して研究者や研究内容を示す必要があり、研究者は指定をされる。本研究では第一に、平成22年10月に発足した「もの忘れセンター」からの患者生体試料について、電子カルテに連結する連結可能匿名化により収集を開始した。

3) 病理解剖組織 (連結可能匿名化) : センターにおいて実施される病理解剖の中枢神経組織を認知症等の治療研究に活用するために収集保存を行った。死体解剖保存法を遵守するために、患者遺族への組織の返還が可能な連結可能匿名化による収集を実施した。矢澤主任研究者は組織バンクの病理解剖例の蓄積を推進するために神経病理診断に積極的に関与し、国立長寿医療研究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に開催した。愛知医科大学橋詰・吉田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。23年度からセンターに病理医師が不在となることに対して、吉田分担研究者は病理解剖を実施担当する制度を確立した。

(3) バイオリソースの活用研究 (21・22年度)

本研究では自らがバイオリソースの活用研究を実施することに加えて、バイオリソースを必要とする研究者に試料提供するシステムを検討した。実際に連結可能匿名化の生体試料の提供を実施することにより、試料提供の具体的な課題が明らかになった。最も顕著な課題は、活用研究を実施するためのバイオリソース管理、主として研究者に提供するシステム(人員体制や管理スペース)の構築であった。本研究では研究に参与する研究員を管理担当に充てたために、研究者の研究に著しい支障をきたした。バイオリソースに参与する人員としては臨床検査技師などの専任の担当者が複数の担当(例えば収集、管理や提供)する必要がある。センターの共通の研究基盤として、収集した試料を適切に保存管理する人員と合わせて、試料提供するための人員を配備する必要があることが明らかになっ

た。

1) 生体試料（連結不可能匿名化）

長寿バイオバンクは活用研究において正常コントロールを主な目的とし、長期的な視点に立って公的バンクとして構築することをめざした。佐々木分担研究者はバイオリソースを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) 生体試料（連結可能匿名化）

「もの忘れセンター」患者生体試料について、倫理・利益相反委員会で承認された研究者によりバイオリソースの活用研究が実施された。

3) 病理解剖組織（連結可能匿名化）

矢澤主任研究者は組織バンクに登録した中枢神経系組織を有効に活用する研究を実施した。第一はセンター病院で実施した病理解剖症例の神経病理診断と組織形態学的な研究である。組織バンクの実施にあつては正確な神経病理診断は必須である。したがって、組織バンクではヘマトキシリン・エオシン等の通常の組織染色に加えて、免疫組織染色により神経変性の原因となる蓄積蛋白を明らかにすることにより診断の正確性を増した。特に、ベータアミロイド、タウ、サイヌクレインの3つのタンパク質は神経変性に関与する重要なタンパク質であり、特定のアミノ酸シーケンスに対する抗体の作製を行い神経病理診断に活用した。研究成果はセンター病院連携研究として日本神経病理学術会議などに症例報告を行った。

第二の組織バンクリソースの活用研究は、疾患治療法開発を目的とする発病メカニズムの解明するために、組織形態学だけでなく生化学や分子生物学等の手法により活用研究を進めることである。原因不明の難治性疾患等に関する治療法開発において、治療法を検討する生きた細胞・動物モデルの作製は重要である。そこで、組織バンクに関する研究では病理組織研究で得られた新しい知見を疾患モデルに生かす研究を実施した。具体的には、患者脳組織で異常なタンパク質の不溶化や凝集体形成を疾患モデル動物脳組織で再現し、疾患モデル動物に関する治療法を開発する戦略である。家族性アルツハイマー病やポリグルタミン病で成功した、従来の遺伝性の神経変性疾患で行われた発病機序の解析アプローチが、必ずしも非遺伝性の神経変性疾患の発病機構の解析方法となるわけではない。非遺伝性の神経変性疾患に関するモデル動物の

作製にあたっては、単に原因遺伝子を発現するだけでは患者脳に起こる病態を反映しているとは限らない。原因となるタンパク質が複数である可能性があり、特に非遺伝性の神経変性の発病機構の解析では患者脳組織は重要な手掛かりとなる。組織バンクの研究資源である患者脳等の病理組織について、形態学的及び生化学的に詳細な解析により臨床応用可能な治療法を開発できる神経変性に関するモデル動物が作製できる。したがって、本研究では組織バンクが神経変性疾患モデルの基本的な研究基盤となることを示した。

(4) バイオリソース研究の広報活動の実施（21・22年度）

バイオリソースを有効に活用し国民に成果を発信することは、次のバイオリソースの獲得につながる。バイオリソースバンクの運用とリソースの活用研究成果の広報活動は表裏一体の関係にある。したがって、本研究では以下の方法により広報活動を実施した。

1) インターネットによる広報

長寿バイオバンクや病理組織バンクに関するホームページを使って、広く国民に情報提供を行った。バイオリソースに関する広報活動は、収集することだけに留まらず、「バイオリソースがどのようにして国民に役立てられるのか」を明確にすることを主眼とした。

2) センターを訪れる患者等被検者の広報

センターを訪れ、採血などの検査を受ける患者向けの広報リーフレットを作成した（III. 資料）。高齢者の試料提供にあたっては、高齢者特有の課題が存在する。認知症等により試料提供の理解ができにくいこと、血管が脆弱なことが多く採血自体に時間がかかり高齢者には大きな負担となることをあらかじめ周知する必要がある。これは患者等の被検者だけではなく、研究を実施する側も理解する必要があり、不必要な試料の提供を求めないとする研究者教育の一環でもある。

3) 一般市民のための広報

一般の市民に向けた公開講座やセミナーの実施は重要な情報提供であることは言うまでもない。しかし、本研究では2年間という限られた時間の中で実施するには至らなかった。市民公開講座などを実施するには、外部のセミナー場所の確保や広報方法の検討などの広報活動全般を担当する専門的な広報官の存在は不可欠であり、バイオリソースの収集や管理、活用研究を

担当する実務者だけでは広報活動を行うことは困難であった。

平成22年度について

(1) バイオリソースの収集実績

生体試料の収集に際する包括的なインフォームドコンセントについて、センター倫理・利益相反委員会の承認を得た。平成22年11月からバイオリソースの収集を開始した。約5か月間という短い期間であったが、以下の表に示す試料数の収集を行った。特に、もの忘れセンターからの生体試料の収集は大きな成果を上げた。

試料	匿名化	保存様式	
		血清	遺伝子
生体	連結可能	371	371
	連結不可能	264	35
病理組織	連結可能	病理解剖 16	

(H22.3.31まで)

(2) バイオリソースの活用研究

「もの忘れセンター」患者生体試料について、倫理・利益相反委員会で承認された研究者により、認知症の病態に関して、包括的長寿バイオリソースの活用研究が行われた。以下に平成22年度に実施された本研究の主任・分担研究者の個別研究を示す。

矢澤主任研究者

第一に病理解剖組織の解析を実際に行い、インフォームドコンセントやリソースの活用の方法を示した。具体的には中枢神経の病理解剖についてインフォームドコンセントによる承諾から組織の活用研究までの手順を明示し、ヒト中枢神経組織の形態学的解析や生化学的解析方法を示した(Suzuki Y et al, FEBS J, 2010)。第二に、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 I et al, Neuron, 2005)、患者病態を有する培養細胞を複製し疾患の原因として蓄積する α -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 α -synucleinの蓄

積を阻止する治療法を発見した(Nakayama K et al, Am J Pathol, 2009)。さらに、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た。以上の結果をもとに最終目標である臨床応用をめざした。

下方分担研究者

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。

徳田分担研究者

平成22年度に長寿バイオバンクに提供された検体試料と付帯した検体情報について検討した。長寿ドック受診者では認知障害を疑う例及び骨量減少・骨粗鬆症とされた例は意外に多いことを示した。さらに、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。

坂田分担研究者

国立長寿医療研究センターの病理解剖症例から中枢神経組織を病理組織バンクとして保存する方法を検討した。病理組織バンクを構築する上で、病理診断は活用研究を行うために最も重要な個人情報である。研究に活用できる病理組織の数を十分確保可能にするためには、設備を整備し人材を確保して体制を整える必要がある。更に本研究では、ヒト病理組織の品質管理に関する検討を行い、病理組織より得られたRNAが病態解析に利用可能かどうかを検討し、新しい病理組織の研究方法について検討した。

吉田(橋詰)分担研究者

過去20年以上にわたり愛知医科大学加齢医科学研究所は愛知医科大学のみならず当地域の基幹病院の神経疾患の病理診断に携わり、多数の認知症を含む神経変性疾患や脳血管障害、感染性疾患などの蓄積を継続してきた。現在行っている試料収集の方法論や他施設との連携体制を再評価し、今後のブレインリソースの構築の問題点を整理した。さらに、国立長寿医療研究センターとの共同事業について検討した。

佐々木分担研究者

神経変性疾患の脳脊髄液バンク構築のため、診療で髄液検査が必要な患者に研究利用の同意を得た上で、脳脊髄液の収集を開始した。これ

らの生体試料を用いて、筋萎縮性側索硬化症患者の脳脊髄液のプロテオーム解析を行った。本研究で正常コントロールの脳脊髄液を得ることが困難であることが明らかになった。故にバイオリソースバンク構築のためには患者からの試料収集だけでなく、正常コントロールの試料収集が必要である。国立長寿医療研究センターで行っている一般住民からの試料収集は正常コントロールの試料収集という観点で重要である。

D. 考察

2年間全体について

国立長寿医療研究センターは国のナショナルセンターとして臨床研究の研究基盤となるバイオリソースバンクの構築に取り組んでいる。本研究の成果をふまえて、バイオリソースバンクの構築に向けて、バイオリソースに係る業務を研究からセンター事業として実施することを決定し、平成23年度から実施した。

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、依然として多くの課題が存在する。国立高度専門医療研究機関として妥当な包括的インフォームドコンセントの在り方や研究成果の到達度、内容の公表など更に研究を進める一方で、バイオリソースの収集を実際に行う必要がある。インフォームドコンセントの改定や改定前の試料の取り扱いなどは喫緊の課題である。研究は日進月歩しめまぐるしく方法が変化するが、インフォームドコンセントは承諾時から変更することは原則としてできない。状況の変化に対応するためのインフォームドコンセントは説明が足りず、かえって曖昧で混乱の原因となる。典型的な問題は病理組織の研究の在り方である。従来からある形態学中心の病理組織研究ではもはや研究成果は多くは望めない。難治性神経疾患や認知症の治療法開発まで踏み込んだ研究を実施するために、分子生物学的、生化学的な手法を用いた研究を実施する必要がある。我が国では死体解剖保存法が存在し、病理組織の取扱は慎重さが求められる。更に、患者遺族からのインフォームドコンセントは患者が死亡した直後に受けるという困難な環境で行われるだけに、十分な理解を得られるための時間や心の余裕がなく、インフォームドコンセントそのものの意義さえも問われる難しい課題である。本研究を通じ、日本人の死生観や文化にまでつながる本研究課題の根深さを痛感した。今後は

厚生労働省が主体となり、オープンな場で病理解剖や死体組織に関する研究の在り方を検討することが必要ではないかと考える。

平成22年度について

バイオリソースの収集や活用研究においては、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に分けて試料を収集した。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。初年度に生体試料を収集する長寿バイオバンクでは、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を策定した。22年度からこのインフォームドコンセントにより、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した。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、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った。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った。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。病理組織バンクのインフォームドコンセント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インフォームドコンセントによる収集を行った。以上のように、長寿バイオバンクと病理組織バンクでは異なるインフォームドコンセント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広く情報公開した。

E. 結論

2年間全体について

本研究は国立長寿医療研究センターにおける包括的バイオリソース研究の在り方を検討し、バイオリソースの収集及び活用研究を実施した。本研究の成果をもとに平成23年度から国立長寿医療研究センターでは長寿バイオリソースバンクは研究課題から事業化し、新しいバイオリ

ソース事業の展開に至った。

平成22年度について

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や難治性神経疾患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行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

矢澤生主任研究者

(H21年度)

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.

(H22年度)

Suzuki Y, Nakayama K, Hashimoto N, Yazawa I. Proteolytic processing regulates pathological accumulation in dentatorubral-pallidolusian atrophy. **FEBS J** 2010, 277, 4873-4887.

Hazeki-Taylor N, Yazawa I, Kanazawa I. Perspectives on the therapeutic targets for Huntington's disease in view of the structural and biochemical properties of polyglutamine aggregates. **International**

Journal of Medical and Biological Frontiers 2009, 15, 337-355.

矢澤生, 鈴木康予. 多系統萎縮症の動物モデル - 治療法開発に向けて -. **神経内科**, 73 巻 4号, 2010.

下方浩史分担研究者

(H21年度)

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.

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.

(H22年度)

下方浩史, 安藤富士子, 北村伊都子. 地域住民における潜在性甲状腺機能異常の頻度と実態. **日本内科学会雑誌** 99(4); 686-692, 2010.

Otsuka R, Imai T, Kato Y, Ando F, Shimokata H. Relationship between number of metabolic syndrome components and dietary factors in middle-aged and elderly Japanese subjects. **Hypertens Res** 2010, 33; 548-554.

Miyasaka K, Hosoya H, Tanaka Y, Uegaki S, Kino K, Shimokata H, Kawanami T,

Funakoshi A. Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with pancreatic cancer but not colon cancer. **Geriatr Gerontol Int** 2010, 10 (Supple 1); S120-S126.

Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Nakashima T, Shimokata H. Diabetes reduces auditory sensitivity in middle age listeners more than in elderly listeners: A population-based study of age-related hearing loss. **Med Sci Monit** 2010, 16(7); 63-68.

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** 2010, 130(4); 487-492.

Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and sudden hearing loss. **Laryngoscope** 2010, 120(4); 794-795.

Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, Ando F, Shimokata H. The Ala54Thr polymorphism in the fatty acid-binding protein 2 (FABP2) gene is associated with hearing impairment: A preliminary report. **Auris Nasus Larynx** 2010, 37; 496-499.

安藤富士子、北村伊都子、金興烈、李成喆、下方浩史. 潜在性慢性炎症と中高年者のサルコペニアに関する縦断的検討. **日本未病システム学会誌** (印刷中)

徳田治彦分担研究者
(H21 年度)

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.

(H22 年度)

Tokuda H, Adachi S, Matsushima-

Nishiwaki R, Hanai Y, Takai S, Harada A, Kozawa O. Inhibition by minodroate of basic fibroblast growth factor-stimulated vasucular endothelial growth factor synthesis in osteoblast-like cells. **Mol Med Rep** 2010, 3: 167-171.

Takai S, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Saio M, Takami T, Kozawa O. TGF- β superfamily enhances the antigen-induced IFN- γ production by effector/memory CD8+ T cells. **Intern. J Mol Med** 2010, 25: 105-111.

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. **Osteoporosis Int** 2010, 21: 189-193.

Natsume H, Tokuda H, Adachi S, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Kato K, Minamitani C, Niida S, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T. Rho-kinase limits FGF-2-stimulated VEGF release in osteoblasts. **Bone** 2010, 46: 1068-1074.

Minamitani C, Tokuda H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Yamauchi J, Kato K, Natsume H, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T. p70 S6 kinase limits tumor necrosis factor- α -induced interleukin-6 synthesis in osteoblast-like cells **Mol Cell Endocrinol** 2010, 315: 195-200.

Enomoto Y, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Doi T, Niwa M, Akamatsu S, Tokuda H, Ogura S, Yoshimura S, Iwama T, Kozawa O. Thromboxane A₂ promotes soluble CD40 ligand release from human platelets. **Atherosclerosis** 2010, 209: 415-421.

Kato H, Adachi S, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Minamitani C, Akamatsu S, Enomoto Y, Tokuda H, Otsuka T, Iwama T, Kozawa O, Ogura S. Mechanism of collagen-induced release of 5-HT, PDGF-AB

and sCD40L from human platelets: Role of HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAPK. **Thromb Res** 2010, 126: 39-43.

Natsume H, Tokuda H, Mizutani J, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Minamitani C, Kato K, Kozawa O, Otsuka T. Synergistic effect of vasoactive intestinal peptides on TNF-alpha-induced IL-6 synthesis in osteoblasts: amplification of p44/p42 MAP kinase activation. **Intern J Mol Med** 2010, 25: 813-817.

Kato K, Tokuda H, Natsume H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Minamitani C, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T. Rho-kinase regulates prostaglandin D₂-stimulated heat shock protein 27 induction in osteoblasts. **Exp Therapeut Med** 2010, 1: 579-583.

Doi T, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Kato H, Enomoto Y, Natsume H, Kato K, Mizutani J, Otsuka T, Tokuda H, Akamatsu S, Iwama T, Kozawa O, Ogura S. Antithrombin III reduces collagen-stimulated granule secretion of PDGF-AB and the release of soluble CD40 ligand from human platelets. **Intern. J Mol Med** 2010, 26: 387-392.

Kato K, Tokuda H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Yamakawa K, Gu Y, Otsuka T, Kozawa O. AMP-activated protein kinase positively regulates FGF-2-stimulated VEGF synthesis in osteoblasts. **Biochem Biophys Res Commun** 2010, 400: 123-127.

坂田分担研究者
(H22 年度)

Johnson F E, Sakata K, Sarkar S, Audisio R A, Kraybill W G, Gibbs J F, Beitler A L and Virgo K S. Patient surveillance after treatment for soft-tissue sarcoma **Int J Oncol** 2011, 38, 233-239.

橋詰分担研究者
(H21 年度)

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, 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, Arai H. Neuropathological investigation of regions responsible for semantic aphasia in frontotemporal lobar degeneration. **Dement Geriatr Cogn Disord** 2009, 27, 214-223.

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.

吉田眞理分担研究者
(H22 年度)

Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, Yokota O, Yoshida M, Shimomura Y, Kondo H, Haga C, Asaoka T, Onaya M, Ishizu H, Akiyama H, Mizusawa H. Clinicopathological characteristics of FTLD-TDP showing corticospinal tract degeneration but lacking lower motor neuron loss. **J Neurol Sci** 2010, 298, 1-2, 70-77.

Arai T, Hasegawa M, Nonoka T, Kametani F,

Yamashita M, Hosokawa M, Niizato K, Tsuchiya K, Kobayashi Z, Ikeda K, Yoshida M, Onaya M, Fujishiro H, Akiyama H. Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLN and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. **Neuropathology** 2010, 30, 2, 170-181.

Mimuro M, Yoshida M, Miyao S, Harada T, Ishiguro K, Hashizume Y. Neuronal and glial tau pathology in early frontotemporal lobar degeneration-tau, Pick's disease subtype. **J Neurol Sci** 2010, 290, 1-2, 177-182.

Yoshida T, Sasayama H, Mizuta I, Okamoto Y, Yoshida M, Riku Y, Hayashi Y, Yonezu T, Takata Y, Ohnari K, Okuda S, Aiba I, Nakagawa M. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: clinical features observed in 12 Japanese patients. **Acta Neurol Scand** 2010, Sep 16.

Yoshida M. AQP4 immunohistochemistry in neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a neuropathological review. **Brain Nerve** 2010, 62, 9, 961-974.

Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Deguchi A, Shiraishi T, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsy case of senile dementia suspected to be influenced by cerebral amyloid angiopathy with multiple cortical microinfarcts. **Rinsho Shinkeigaku**, 2010, 50, 9, 651-655.

佐々木良元分担研究者

(H21 年度)

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.

(H22 年度)

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** 2010, 153B: 310-313.

Li L, Funayama M, Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Mizuno Y, Hattori N. No evidence for pathogenic role of GIGYF2 mutation in Parkinson disease in Japanese patients. **Neurosci Lett** 2010 Aug 2, 479(3):245-248.

2. 学会発表

矢澤主任研究者

(H21 年度)

中山貴美子、鈴木康予、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 α -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

(H22 年度)

Nakayama Kimiko, Yasuyo Suzuki, Ikuru Yazawa. The role of beta-III tubulin for alpha-synuclein accumulation in multiple system atrophy (MSA) 多系統萎縮症の神経細胞 alpha-synuclein 蓄積における beta-III-tubulin の役割. Neuro2010 (第 33 回日本神経科学大会. 日本神経化学会大会・日本神経回路学会大会合同大会), 2010 年 9 月 2 日, 神戸

Yasuyo Suzuki, Ikuru Yazawa. Cytoplasmic aggregation of C-terminal ATN1 fragment in Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) 細胞質における DRPLA 蛋白 C 末ペプチドの凝集. Neuro2010 (日本神経科学大会. 日本神経化学会大会・日本神経回路学会大会合同大会), 2010 年 9 月 2 日, 神戸

金成花, 矢澤生, 服部英幸. TDP-43 陽性封入体を認めた FTL D43 の一剖検例 第 51 回日本神経病理学会総会 2010 年 4 月 23 日(東京都)

金成花, 矢澤生, 坂田慶太, 服部英幸. 統合失調症と臨床診断された AD の 1 剖検例. 第 2 回日本神経病理学会東海北陸地方会, 2010 年 9 月 4 日(三重県)

下方浩史分担研究者

(H21 年度)

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

(H22 年度)

安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の血清カロテノイドと骨密度に関する横断的検討. 第 32 回日本臨床栄養

橋詰良夫分担研究者

(H21 年度)

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

(H22 年度)

1) 陸雄一, 後藤洋二, 真野和夫, 吉田真理, 三室マヤ, 橋詰良夫. 長期生存した筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例: 全経過 31 年, 人工呼吸器管理 25 年. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日, 東京

2) 岩瀬環, 水野友之, 佐藤慎哉, 小鹿幸生, 三室マヤ, 吉田真理, 橋詰良夫. 百歳老人の進行性核上性麻痺の一剖検例. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日, 東京

3) 安井敬三, 長谷川康博, 柳努, 前田水子, 都築豊徳, 三室マヤ, 吉田真理, 橋詰良夫. 小字症, 同語反復, 転倒傾向で発症し, 経過中に

開眼施行を伴った、全経過 15 年のPSP. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日、東京

4) 今井和憲、鈴木淳一郎、辻裕丈、西田卓、伊藤泰広、安田武司、吉田眞理、橋詰良夫. Anarthriaで発症した前頭弁蓋部萎縮を伴うFTLD-TDPの剖検例. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日、東京

5) 長谷川康博、新美由紀、山名知子、吉田眞理、橋詰良夫. Lewy小体型認知症と多系統萎縮症の合併例-パーキンソン症候を主徴とした 1 剖検例. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日、東京

6) 横井風児、吉田眞理、橋詰良夫. TDP-43 proteinopathyと関連するパーキンソン症候群の 1 剖検例. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日、東京

7) 米山典孝、丹羽央佳、菱川望、中野智信、榊原聡子、原一洋、村上信之、木沢麻由紀、伊藤誠、三室マヤ、吉田眞理、橋詰良夫. 経過中に激しい幻覚・妄想状態を認めたパーキンソン病の 1 剖検例. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日、東京

佐々木良元分担研究者

(H21 年度)

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

(H22 年度)

田村麻子、賀川賢、佐々木良元、伊井裕一郎、富本秀和、中谷中. MRI FLAIR画像で後頭葉優位の白質および錐体路に高信号を呈し、ビタミン投与が有効であった、MTHFR欠損症によると考えられた白質脳症の 1 例. 第 127 回日本神経学会東海北陸地方会, 2010 年 6 月 26 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし