

長寿医療研究開発費 平成23年度 総括研究報告

長寿医療研究のためのバイオリソースに関する研究（23-11）

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

国立長寿医療研究センター（以下、センターという）で実施されている長期縦断疫学研究等の研究及び診療活動等により集積されるヒト生体・死体試料と診療情報を臨床研究に活用するために、本研究は包括的な長寿バイオリソースを構築し研究成果を国民に提供することを目的とする。昨年度までに包括的インフォームドコンセントの基にセンターの生体試料バイオリソースを集約し保存するシステムを確立し、生体試料の保存数は3,000になった。本研究では収集保存したバイオリソースの有用性を高め、試料の活用研究を推進し自らも実施した。具体的には生体試料の有効な研究活用を推進するために病理解剖による確定診断を行いより正確な診断情報を生体試料に連結させ、認知症診断の精度を上げることにより生体試料の有効な活用をめざす。同時に病理解剖由来の死体組織について積極的に蓄積した。センター病院単独施設では病理解剖症例が少ないことを考え、病理解剖組織については他施設との共同事業について検討を行う。認知症等の老年病に対する根本的治療法の確立等の活用研究により成果を国民に還元する。

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

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、国立長寿医療研究センターは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。国立長寿医療研究センターはナショナルセンター(NC)として、加齢に伴う疾患の克服に関する研究のためのバイオリソースを整備し集積した資源を有効に活用することが重要な研究課題である。本研究では国立長寿医療研究センターの診療活動で生じる診療情報を連結するバイオリソース（病理解剖組織を含む）、及び長期縦断疫学研究により集積される生体試料を包括的インフォームドコンセントにより長寿バイオリソースとして収集保存し研究成果を国民に提供することを目的とする。長寿バイオリソースを活用する研究は臨床診断やヒト固有の病態を分類するだけでなく、認知症等の発病機序の解明や治療法開発にとっても大きな成果をもたらす。諸外国ではバイオリソース研究は積極的に展開され成果を上げているのに対して、日本ではバイオリソースに関する基盤整備は充分ではなく、研究者は研究試料を外国のバイオリソー

スや脳バンクに依存している。日本のバイオリソース研究は患者等の試料を収集する病院を併設する NC である国立長寿医療研究センターが長寿医療におけるバイオリソースを整備することが重要である。既にもの忘れセンター患者に関するバイオリソース等の試料の収集が効率的に実施できたことから、認知症の病理診断や遺伝子診断により価値あるバイオリソースに発展させる。さらに、長期縦断疫学研究との共同研究を通じて得られた生体試料は連結不可能匿名化されたバイオリソースとし、正常対照群の生体試料として活用する。有限な資源の効果的な活用研究の実施のために我が国における長寿医療研究のためのバイオリソースの在り方を示す。本研究は2つの特色がある。第1は適切なインフォームドコンセントに基づいた研究試料を収集することである。本研究では情報連結型研究と非連結型の長寿バイオリソースの2つを明確に区別して行う。第2は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の特徴とする。具体的には、加齢性疾患の神経変性に対する根本的な治療法開発により明快に研究成果を国民に還元する。ヒト試料活用研究を疾患モデル研究と並行して行い、効率的な治療法開発研究を実施することができる。

B. 研究方法

国立長寿医療研究センターにおいて臨床情報が連結する（連結可能匿名化）生体試料と病理解剖組織、及び連結不可能匿名化の生体試料に関する研究を実施した。連結可能匿名化により収集する生体試料に関連する診療情報として病理解剖や遺伝子診断等により精度の高い臨床情報を付加し効果的なバイオリソースとした。合わせて、病理解剖から生じる脳等のヒト病理組織の収集も行い、認知症等の神経変性に対する根本的な治療法開発研究の研究基盤を整備した。センターでは病理解剖症例数が限定されるために、連結可能匿名化の生体試料バイオリソースに関する症例の蓄積を重点的に行った。基盤整備と活用研究のためのセンター共通のルールを検討し、バイオリソースの活用研究を推進し研究成果を国民に還元する。22年度に開始した生体試料収集に関する実績は23年度までに総計3,000例を収集することを目標とした。24年度においてはバイオリソースの価値を高め有効性を示す研究に重点を置いた。加齢性疾患の治療法開発研究などの長寿バイオリソース活用研究を推進し、研究成果はホームページ等で公開した。

以下の方法で研究を進めた。

- 1) 連結可能匿名化による生体試料の収集。主にもの忘れセンターに関する症例の血液および髄液と電子カルテに連結する患者情報を収集する（研究活用等の倫理審査は承認済）。もの忘れセンター臨床部門で患者からインフォームドコンセントを得た症例について試料の保存管理を行った。
- 2) 連結不可能匿名化による生体試料収集。22年度に策定した包括的インフォームドコンセントにより、センターで実施している長期縦断疫学研究から生体試料を収集しバイオリソ

ース研究室で連結不可能匿名化を行った。

3) 収集した生体試料の活用。インフォームドコンセントに明示された研究者、及び長寿バイオリソースの活用を行う不特定の研究者のすべてに対して、有限の生体試料を永続的に提供できない。科学的妥当性や具体的な試料提供（使用量の決定等）により活用研究を効率的に実施する体制とした。

4) 病理解剖に由来する病理組織の収集及び活用研究。センターで実施する病理解剖症例の脳組織に関して長寿組織バンクに登録する。特に、もの忘れセンターの生体試料収集例については積極的に神経病理解剖を行う体制を整え、生体試料と連続する病理組織試料の収集及び神経病理診断を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究では連結不可能匿名化による長寿バイオリソースについて国立長寿医療研究センター（以下「センター」という）倫理・利益相反委員会の承認を受けた。また、もの忘れセンターに関する生体試料による連結可能匿名化研究についても同委員会の承認を得た。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、長寿バイオリソースへの登録の際には連結不可能な匿名化を行い患者等の同意を受ける。

病理解剖由来のヒト死体組織に関するバイオリソース研究では、病理解剖を受ける患者遺族から病理解剖と病理組織の活用研究を明示したインフォームドコンセントを受け長寿バイオリソースに登録する。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の説明を十分に行う。組織バンクでは連結可能匿名化を行い個人情報保護を行う。組織バンクの活用研究で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する。病理組織の活用研究についてはセンター倫理・利益相反委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

1. 包括的インフォームドコンセントによる生体試料収集

22年度に策定した包括的インフォームドコンセント(IFC)をもとに、もの忘れセンター、長期縦断疫学研究及び長寿ドックの試料について収集保存を行った。特に、センター病院もの忘れセンターの症例の試料について連結可能匿名化を行い、試料の提供に関するシステムの研究、試料の品質に関する研究及び活用に関する研究を実施した。

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を行った。包括的なIFCを策定し、長期縦断疫学研究や長寿ドック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。24年3月

31日現在、1,848件の収集を行った。

2) 生体試料（連結可能匿名化）：IFCにより指定された研究者が個人情報（例：患者診療情報）をフル活用して研究を進める方法で、22年に開設された「もの忘れセンター」の外来受診者の生体試料を対象として実施した。患者情報の連結可能匿名化によりバイオリソースを効率的に活用できる体制を構築した。24年3月31日現在1,115件収集した(図1)。さらに、もの忘れセンターの臨床情報について検討し、認知症スコアによる試料提供者の動向などを調査した(図2)。

2. もの忘れセンター生体試料活用における有効性の強化

もの忘れセンター生体試料収集は順調に推移しバイオリソースの数も順調に伸びている。一方、活用研究についても生体試料の提供についてはセンター内研究者との共同研究により提供方法など確立し既に2件の活用研究が実施されている。しかし、活用研究は臨床情報の整理や疫学的研究に関する研究であり、認知症発病機構や治療研究を目的とする応用的な基礎研究では試料活用として充分ではない。もの忘れセンターの生体試料については臨床診断だけでなく、病理診断による正確な確定診断により疾患分類を明確にした生体試料が、より効果的な有効活用を期待できる。本研究では臨床研究を更に進めるために、生体試料収集に加えて病理解剖情報の連結を試みる。23年度は正確な認知症診断の具体例を示すために、センター病院にて臨床病理検討会(CPC)を定期的実施した。また、もの忘れセンターで実施される診断カンファレンスにも積極的に参加し、認知症患者に関する臨床情報（感染症等）を収集する体制を実施した。病理解剖組織の活用研究についてはセンターでは病理解剖は実施数が少ないために、他施設とも共同研究について検討を行った。

3. バイオリソースの活用研究

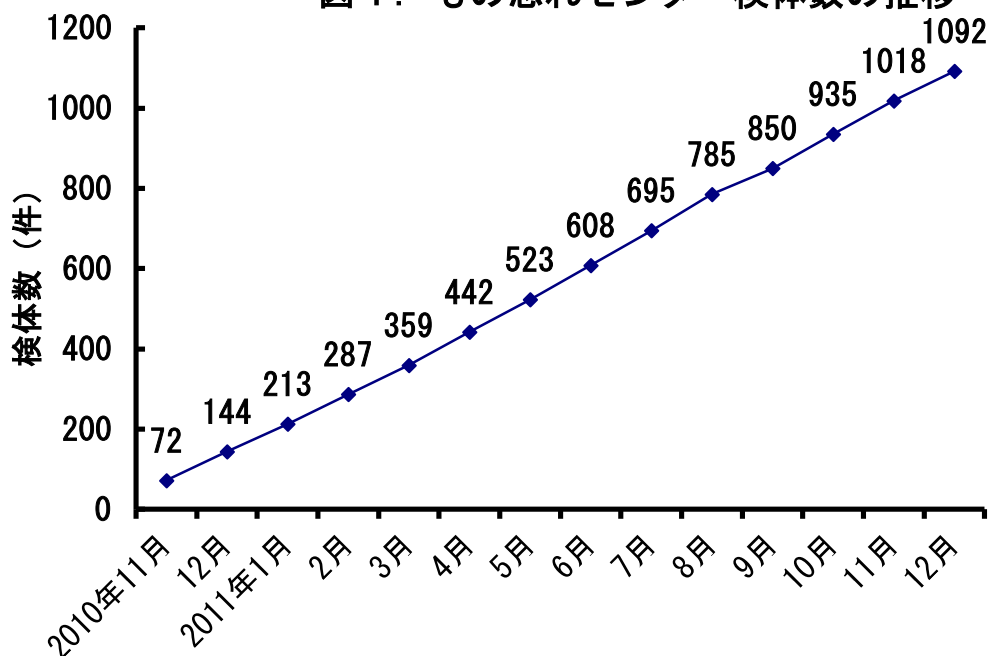
バイオリソースが収集された後に「どのように活用されたか」は、提供者にとって最大の関心事である。老年病の治療研究などにより国民に成果を届けることは我々の使命であり、インターネットや研究論文などを通じて国民に広く情報発信した。認知症を伴う神経変性疾患の神経変性機序に関する病理解剖の脳組織活用研究を実施し、バイオリソースの重要性を示した。具体的には、アルツハイマー病に次いで認知症におこす神経変性疾患であるレビー小体型認知症(DLB)や関連疾患であるサイヌクレノパシーの発病機構に関する研究を行った。病理組織研究に関しては本年度から病理解剖の在り方の検討を始めた。愛知医科大学と共同で実施するセンター病理解剖のシステムを確立した。さらに、病理解剖組織の活用についてもセンター病院において研究指針のための作業部会が設置された。これにより病理組織の活用に関する検討を進めることになった。また、病理組織活用研究に関する審査をセンター倫理・利益相反委員会に申請し承認された。

1) 幻覚や妄想など、社会的問題に発展しやすいDLBの病理解剖症例について病理組織学的に検討し、DLBに起こる臨床的特徴と脳萎縮の関係について日本神経病理学会等で報告した。今後さらに、サイヌクレインの蓄積の観点から、DLBの発病機構の解明を行い、サイヌクレイン過剰誘導の観点から生体試料等を活用することによりバイオマーカーの発

見につなげる研究を実施し成果を発信する。

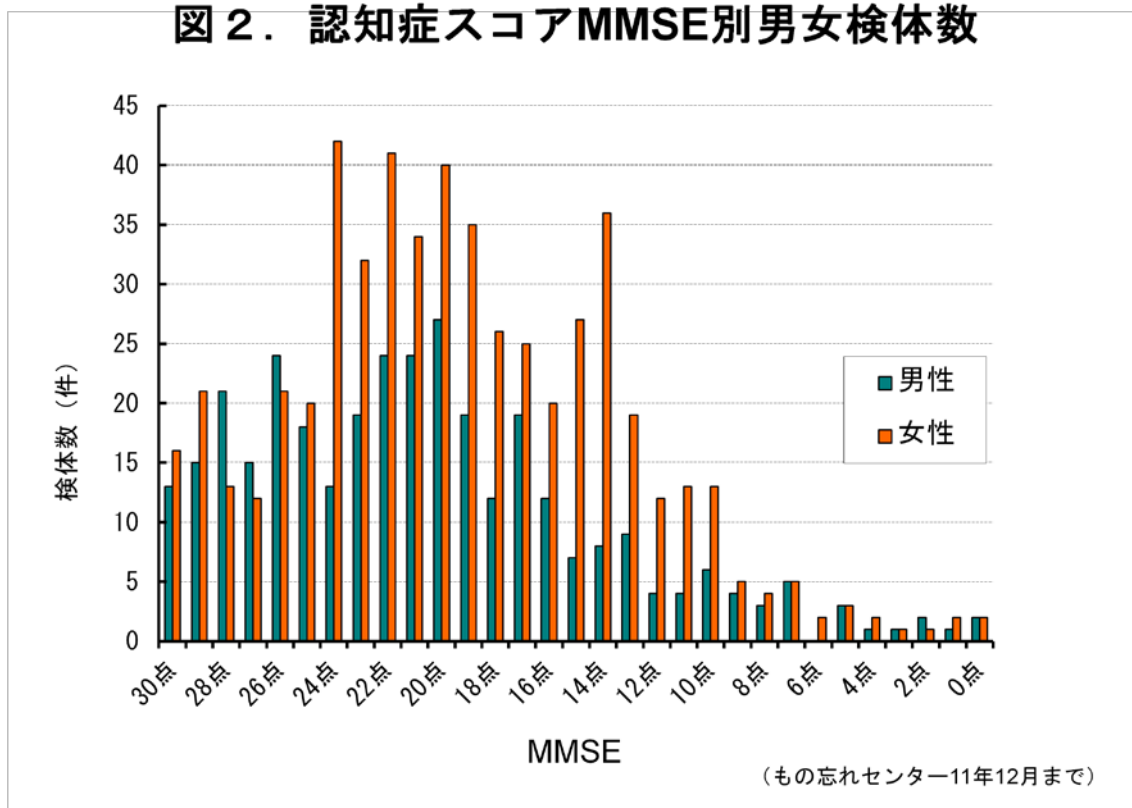
2) バイオリソース研究の最終的な目標は疾患治療に関する研究を行うことにより、バイオリソース提供者に成果を還元することである。しかし、病理組織や生体試料だけでは病態機序の解明や治療法開発研究は行えない。そこで、認知症を伴うパーキンソン症候群の病理解剖組織から得られた知見をもとに疾患モデルを開発し発病機構を解明した。本年度は、電気生理学的な手法を用いてパーキンソン症候群モデルの病態を解析し、神経終末であるシナプスの障害が神経変性に関与することを明らかにした。さらに、特定の神経伝達物質の作動性ニューロンの機能低下を報告した。成果について病理解剖組織により再度検討を加え、疾患モデルで明らかにした知見が患者脳病理組織についても同様に起こる事実を検証した。以上の研究方法は、病理解剖組織に関する研究が治療法開発に向かうバイオリソース研究の実例を示し、さらに神経変性疾患の脳病理組織を有効に活用し、他の研究方法による知見を病理組織で検証するという方法を具体的に示した。

図 1. もの忘れセンター検体数の推移



2011年12月まで

図 2. 認知症スコアMMSE別男女検体数



D. 考察と結論

国立長寿医療研究センターにおいて生体試料等のバイオリソースを保存し、高齢者の疾患研究の研究基盤を構築した。研究成果を国民に提供するためには、さらに、臨床情報等を効果的に活用し、効果的な研究成果が得られるようにする必要がある。病理解剖による診断情報を有効に活用し、認知症や神経変性疾患の治療法開発の研究に活用することをめざした。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakayama, K., Suzuki, Y., and Yazawa, I. Binding of neuronal α -synuclein to β -III tubulin and accumulation in a model of multiple system atrophy. **Biochemical and Biophysical Research Communications**; 2012, 417, 1170-1175.

2) Suzuki, Y. and Yazawa, I. Pathological accumulation of atrophin-1 in dentatorubral-pallidoluysonian atrophy. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology** 2011; 4, 378-384.

3) Yazawa, I. Perspectives on therapeutic target for multiple system atrophy. **Recent Patents on Regenerative Medicine** 2012; 2, 30-36.

4) Yazawa, I. Tubulin: Structure, Functions and Roles in Disease. Nova Science Publishers 2012; in press.

2. 学会発表

1) Yazawa, I. 4th International Congress on multiple system atrophy. Effect of microtubule depolymerization on alpha-synuclein accumulation. March 19, 2012. Toulouse, France (招待講演)

2) Suzuki, Y., Nakayama, K. and Yazawa, I. 4th International Congress on multiple system atrophy. Neuronal α -synuclein binds to β -III tubulin to accumulate in an MSA model. March 19, 2012. Toulouse, France (一般演題)

3) 金成花, 矢澤生, 武田章敬, 坂田慶太. 顕著な脳萎縮を示した全経過 23 年のレビー小体型認知症の一例 第 52 回日本神経病理学会総会 2011 年 6 月 3 日(京都府)

4) 金成花, 矢澤生, 鷺見幸彦, 橋詰良夫. 遺伝性白質ジストロフィーの一例. 第 3 回日本神経病理学会東海北陸地方会 2011 年 9 月 10 日, 愛知県, (一般演題)

5) 鈴木康予, 中山貴美子, 矢澤生. 多系統萎縮症における alpha-synuclein と beta-III tubulin の相互作用の分子機構. 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 15 日, パシフィコ横浜 (神奈川県) (一般演題)

6) 伊藤浩志, 金成花, 鈴木康予, 矢澤生. 多系統萎縮症モデルマウスではオリゴドンドロサイトの alpha-synuclein 蓄積によりシナプス機能低下が起こる. 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 16 日, パシフィコ横浜 (神奈川県) (一般演題)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし