

加齢性疾患の発症進展に対する多面的 臨床分子遺伝学的解析の試み

成 田 一 衛

新潟大学医歯学総合研究科
腎・膠原病内科（第二内科）

An Endeavor to Establish the System for the Prospective, Comprehensive, and Genetic Investigation into Diseases with Aging

Ichiei NARITA

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology (Department of Medicine II),
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

加齢性疾患の重要な特性は、日常生活活動（ADL, Activities of daily living）の低下に寄与する因子（疾患）が単独ではなく、多様な疾患が重複し、それぞれの疾患群が相互に進行因子として影響し合っていることである。私共は佐渡島を定点観測地とする前向きゲノム疫学研究を、特に高齢者の寝たきり状態を起こす疾患群に焦点を当てて、主な診療科を担当する各分野での経験と技術を統合して行う。現実問題として存在する多くの困難な点を克服するべく検討を重ね、検体の収集を開始した。

キーワード：遺伝学, 加齢, 佐渡島

Abstract

An important characteristic of diseases in advanced aging population is that multiple factors and pathological conditions are involved in the progressive decline of ADL (Activities of daily living), and that each of them affects to other as a promoting and progression factor. The goal of this project is to establish a research system for a comprehensive, prospective, genetic, and epidemiological investigation of diseases, which involved in the occurrence of bedridden in older age in

Reprint requests to: Ichiei NARITA
Division of Clinical Nephrology and
Rheumatology (Department of Medicine II)
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科(第二内科)
成田 一 衛

Sado Island. In order to resolve many practical problems of this type of research, we organized an initiative team composed of several specialists of the relevant clinical and basic areas and the sampling has already been started.

Key words: genetics, aging, Sado island

目的と概要

中高年者における心血管疾患においては内臓肥満・インスリン抵抗性を基盤とするメタボリックシンドロームの概念が浸透し、その対策予防は特定検診などに反映され、成果が期待される。一方、地方市町村において、老年人口の大きな問題となっている“寝たきり”については、一部はメタボリックシンドロームを基盤とするものもあるが、その他の要因による認知症や骨折、慢性腎臓病(CKD)などが関与している可能性がある。しかしながら、その実態すら十分に調査されていない。加齢性疾患の重視すべき特性は、ADLの低下に寄与する因子(疾患)が単独ではなく、多様な疾患・病態が重複していることが多く、しかもそれぞれの疾患群が相互に進行・増悪因子として影響し合っていることである。

本プロジェクトの概要を図1に示す。私共は、人口の高齢化に伴う加齢性疾患の増加、医療・介護負担の経済的・人的負担の増加が問題となっている佐渡島を基点として、高齢者の認知症、脳心血管疾患、骨・関節疾患等の疾患の発症と進展に関し、ゲノム解析と共に、生活習慣、バイオマーカー等の包括的・多面的な解析を行うことを計画した。またその結果をもとに、適切な情報提供と最先端の予防介入の計画、具体化を行う。最終的な目標は、寝たきり、要介護状態の主要因となる諸疾患の有意な減少である。

本研究では、加齢性疾患に関するゲノムデータとともに、多面的な臨床所見(脳梗塞に関する最新の画像を含む脳心血管系疾患のデータ、腎機能、骨密度など)サイトカイン等の情報を包括的に調査・解析し、追跡調査を可能とする研究基盤、研究組織を構築し、良質な prospective な医療・ゲノムデータベースを作成・更新し解析する。遺伝

子解析、疫学調査はそれぞれ十分な倫理的配慮を払い、関係所属施設の倫理委員会の承認を得た上で進める。ゲノムDNAは文書による同意を得て、連結可能匿名化を行って解析する。各種バイオマーカーと加齢性疾患の関連、また各個別の疾患相互の関連、それらがADLや認知機能に及ぼす影響を包括的にとらえ明らかにする。それらの成果を基に島民ならびに地方自治体に情報を発信し、有効な予防策を提言する。最終的には認知症や心血管疾患、腎疾患、骨折などを原因とする“寝たきり”を減少させる。

本研究プロジェクトは、新潟大学超域研究機構「ヒトおよびモデル生物からの「ありふれた病気」への戦略的アプローチ」(木南凌リーダー)の中で行う研究項目の一つとしても位置づけられる。

進捗状況

加齢性疾患に対してゲノム医学的解析を行い、有効な予防介入を実現するためには、単一の疾患・医療分野からの視点・手法では十分な効果は期待できない。私共は、佐渡島を定点観測地とする前向きゲノム疫学研究を、特に高齢者の寝たきり状態を起こす疾患群に焦点を当てて、主な診療科を担当する各分野で培った経験と技術を統合して行うことを計画した。複数の大学等で構成される全国的な組織ではなく、単一の大学内の横のつながりと地域基幹病院との密接な連携を活かし、地域の医療・福祉に密着したチームを構成するのが本プロジェクトの特徴である。本研究の対象となる佐渡市(佐渡島)は、本邦で最も高齢化が進んでいる地域であり(2005年の老年人口比率は全国で17.3%、佐渡市では32.1%と報告されている。)、しかも中高年者の人口移動が殆ど無い地域である。また、医療圏としては一つの総合病院

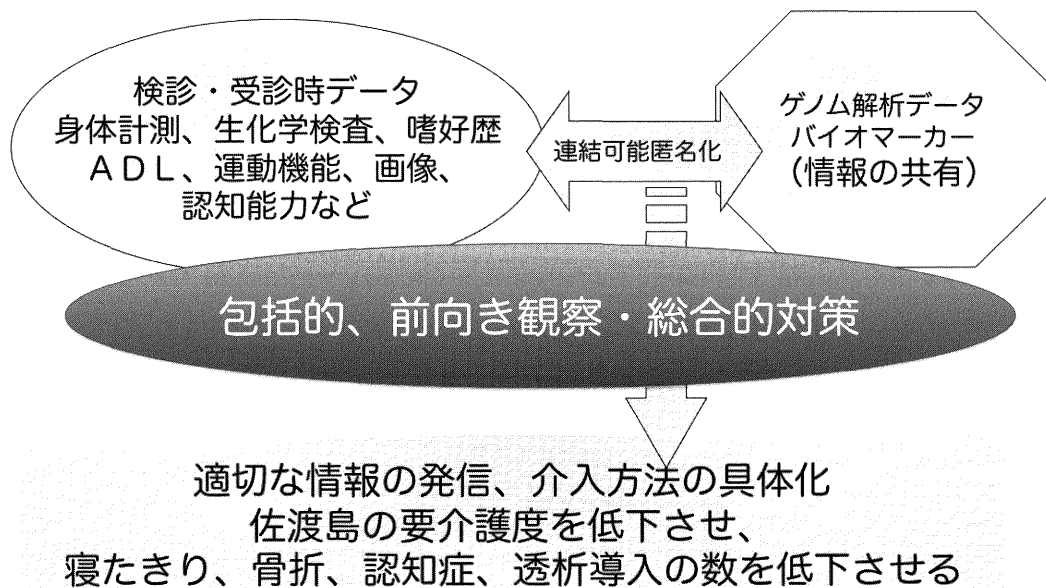


図1 プロジェクト概要

が単独で主体を担っている。しかもその医療を担う医師は、当大学と関連ある者が中心となっている。したがって、良質な臨床情報を収集し、前向きに追跡する基盤として有利なバックグラウンドを有しているといえる。

現在までの本プロジェクトのあゆみを表1にまとめた。2006年3月の第一回会合における学内関係者間の意思統一に始まり、佐渡市関係各所との意見交換、佐渡総合病院での検討会、市民公開セミナーなどを通して、時間をかけながら協力を得てきた。学内ではおよそ2週に1回のペースでミーティングを行い、意見交換会や検討会で明らかになった種々の問題点についての解決点を探りながら、研究計画策定、遺伝子倫理審査申請を行った。同時に現場での日常医療のなかで、どのようにこのプロジェクトを成立させることが出来るのか、検討を重ねたうえで、方法とマニュアルを作成した。また佐渡側で入力した臨床情報を、新潟大学内に設置された端末から個人識別情報を除いた形で閲覧することが可能なネットワークシステムを立ち上げた。現在の研究コアメンバーを表2

に示す。それぞれの専門分野の立場から本プロジェクトに参加しており、仕事を分担しながら進めてきたが、特に神経内科の小野寺准教授はミーティングの進行と取りまとめ、佐渡CRCとの連絡、遺伝子倫理審査など中心的な役割を果たしている。

2008年6月から2名のCRC (Clinical research coordinator) による同意取得と検体収集が開始されている。11月末時点で、すでに180名の症例から研究参加への同意を得ている。

今後の展望と課題

上記のように、このプロジェクトは横断的な調査研究ではなく、前向きゲノム疫学研究を包括的に行うことが可能な体制を構築することが当面の目標である。したがって、その成果は臨床資料(患者からの検体と臨床データ、生活習慣アンケートなど)の収集として評価することができ、この点に関しては一定の目標を達成したと考えても良い。現在の症例リクルートのペースが維持でき

表1 試料収集の開始までのあゆみ

年	月日	内容
2006	3月	第一回会合(学内関係者)
	12月	佐渡総合病院にて新潟県福祉保健部、佐渡市、佐渡総合病院などの関係者との意見交換
2007	5月	学長裁量経費ヒアリング 学内関係者のミーティング 2週毎
		研究計画、遺伝子倫理審査(佐渡・学内)調査項目、方法、マニュアルの策定
2008	3月	佐渡総合病院内関係者との検討会
	5月	2名のCRC雇用(9月GMRC取得)
	5/20	佐渡総合病院にて市民公開セミナー
	6/4	佐渡病院院内説明会
	6/9	同意取得・試料収集開始
	10/16	135名の同意取得
	10/26	佐渡総合病院祭

表2 現在の研究コアメンバー

新潟大学

脳研究所・神経内科学部門・小野寺 理
 医歯学総合研究科・公衆衛生学・田辺直仁
 医歯学総合病院・医療情報部・寺島健史
 医歯学総合病院(歯科)・総合診療部・小林哲夫
 医歯学総合研究科・腎膠原病内科学・成田一衛
 脳研究所・バイオリソース研究部門・桑野良三
 脳研究所・神経内科学部門・西澤正豊
 医歯学総合研究科・整形外科・遠藤直人
 医歯学総合研究科・歯科保存学・吉江弘正
 医歯学総合研究科・生化学第一・木南 凌(学内プロジェクトリーダー)

佐渡総合病院

院長・百都 健
 各診療科長
 プロジェクト説明室・西澤智恵子、春辺和子

協力：佐渡市医師会、佐渡市、新潟県福祉保健部

れば、3年で1,400例以上、5年で2500例以上の症例がエントリーすることになる。それらを継続的に前向きに観察し、エンドポイント(ADL低下)の発生をモニターすることになる。

大きな課題の一つは、マンパワーの不足である。現在2名の派遣職員がCRCとして献身的に患者リクルートを進めているが、さらに追跡データの入力や啓発活動等の面で拡充を図るには、人手は

十分ではない。派遣会社を通さないと CRC を雇用できないという当大学のシステムでは、もともと限られた研究予算を十分有効に活かしてはいない。

二つめの課題は、病院ベースから検診ベースへの転換である。病院ベースでは、比較的少数・短期間の観察で、一定以上のエンドポイントが観察できるというメリットはあるが、もともとの母集団に、疾患を持っている患者群を使っているため、その研究結果を一般住民の健康維持指導に敷衍することはできない。できれば、地方自治体の協力

を得て、特定検診や人間ドックデータなども取り入れた大規模な疫学研究が望ましい。

第三の課題は、それらを将来の医学研究や予防医学に如何に有効に活かすことができるかについて、今後の枠組み作りが重要である。今のところ、表 2 に示す研究コアメンバーが利用できる体制となっはいるが、データの 2 次利用や臨床試料の利用範囲など、今後種々の問題が浮かび上がることも予想される。むしろ、それらの問題が明らかになることこそ、本プロジェクトの成功を物語るともいえる。