

2 佐渡プロジェクト (PROST) 研究目標と現状

横関 明男

新潟大学大学院医歯学総合研究科
臓器連関学寄附講座

Project in Sado for Total Health (PROST): Research Objectives and Current Situation

Akio YOKOSEKI

*Department of Inter-organ Communication Research,
Graduate School of Medical and Dental Science,
Niigata University*

要 旨

新潟大学医学部、歯学部、脳研究所の研究者が中心となり、2008年から佐渡総合病院に通院中の患者を対象とした佐渡プロジェクト (PROject in Sado for Total health, PROST) を実施している。本プロジェクトは、高齢化社会を迎えた本邦の大きな課題となっている、加齢性疾患の病態解明を臓器連関の視点から解明することを目的として開始された。現在まで約3,200人の方に研究同意をいただき、臨床データ、検査・画像データ、保存検体(血清、血漿、ゲノムDNA、尿)を収集している。本プロジェクトで収集した各種データ、検体を用いた研究結果が、国際誌に報告されており、現在も投稿中の論文も存在する。今後は、佐渡市民に1人でも多くの方に研究参加していただき、研究推進していきたいと考えている。

キーワード：佐渡プロジェクト、PROST、加齢性疾患、臓器連関

はじめに

日本は、高齢化社会を迎え、非常に多くの医療費を必要としている。医療水準の向上、先進医療の増加などが、医療費増加の要因であるが、最も大きな要因は、医療を必要としている高齢者の増加である。この大きな課題を解決するためには、加齢性疾患の病態解明が必須である。

高齢者の疾患の特徴は、全身の多臓器の機能低下、機能障害を有し、様々な疾患を合併する点で

ある。さらに、全身に合併する疾患は相互に影響を与える「臓器連関」が、高齢者の疾患に大きな影響を与えている。そのため、加齢性疾患の病態を理解するには、臓器連関の視点での病態解明が必要である。

加齢性疾患を臓器連関の視点で解明することを目的として、2008年から佐渡をフィールドとした佐渡プロジェクトを開始した。今回のシンポジウムでは、佐渡プロジェクトの概要を発表した。

Reprint requests to: Akio YOKOSEKI
Department of Inter-Organ Communication Research,
Graduate school of Medical and Dental science,
Niigata University,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-Ku,
Niigata 951-8585, Japan.

別刷請求先：〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
臓器連関学寄附講座

横関 明男

佐渡プロジェクト開始までの経緯

佐渡プロジェクトは、加齢性疾患を臓器連関の視点から解明することを目的として、佐渡で実施している臨床、疫学研究である。PROject in Sado for Total healthの頭文字を取り、「PROST」と命名している。本研究は、佐渡総合病院に通院している患者を対象として、同院で実施した診療記録、検査や画像データ、患者より提供いただいた生体資料をもとにして、疾患研究を行っている。

本研究を、佐渡で実施するのは、下記の三つの要因がある。一つ目は、佐渡市は、高齢化が著しく進行している点である。現在佐渡市の人口分布は、65歳以上の高齢者の割合が40%を超えている。つまり、佐渡市は、高齢化する日本の10年、20年の未来を予測する人口分布を示していると言える。二つ目は、佐渡は離島であり、高齢者の人口移動が少ない点である。疾患の予後追跡を行うには、人口移動が少ないことは、大きなメリットである。三つ目は、佐渡総合病院が存在する点である。同院は、佐渡市の急性期医療を支える中心であり、佐渡市民の多くが、同院に通院している。また、一部の科を除きほぼ全科がそろっている総合病院であることから、良質な医療情報を収集できる。以上の点から、加齢性疾患の研究を行うにあたり、佐渡市で行うことは大きな利点があるといえる。

佐渡プロジェクトの現状

2008年から、佐渡総合病院での研究同意の取得を開始し、2017年7月の時点で3,200名以上の方から同意を取得している。研究同意までの大きな流れは、外来で各科の医師より患者へ佐渡プロジェクトの話をしていただき、興味を持って頂いた方は、佐渡プロジェクトのコーディネーターより、別室で研究の詳細を説明し、最終的に書面による同意を取得している。同意取得後は、日常生活に関するアンケート、残歯数の確認、歩数計による1日の歩行数の確認、mini mental state examination (MMSE) を行い、日常診療で採血

を行う時に合わせて、保存用の血液（血清、血漿、ゲノムDNA用）、尿を採取している。保存検体は、適宜新潟大学に送ってもらい、大学の-80度冷蔵庫で保管している。佐渡総合病院の診療で実施した各種検査データは、佐渡プロジェクト専用の端末に入力し、データは佐渡総合病院と新潟大学を結ぶNTTの専用回線を使って接続しており、大学に設置した端末から閲覧が可能となっている。現在、研究利用できるデータは、前述の血液、尿の検査データ、心電図、画像データ（心臓エコー、骨X線、頭部MRI、歯科パノラマ撮影）、エントリー時の内服している薬剤名、イベントデータ（入院、死亡の有無、死因）などであり、これらのデータは、エクセルファイルでまとめて出力が可能である。また、保存検体については、血清、血漿、ゲノムDNA、尿が利用可能であり、ゲノムDNAの一部は、10ng/μlの濃度で96穴プレートに分注してあり、TaqManでのSNP解析も可能である。

佐渡プロジェクトの研究結果

これまでに、多くの研究結果を、様々な分野の先生から発表して頂いており、現在も投稿中の論文も存在する¹¹⁻¹⁵⁾。研究内容は、慢性腎臓病、骨折、脳小血管病、認知機能障害であり、いずれも加齢性疾患に関する研究である。また、ゲノムDNAと心電図を使用した、致死性不整脈の国際研究にも参加している。本項では字数の制約もあるため、本研究に興味のある方は、ぜひ参考文献の項より論文に当たって頂きたい。

佐渡プロジェクトの今後の方針

佐渡プロジェクトが、より多くの成果を出すためには、九州大学で実施している久山町研究のように、何世代に渡って研究継続が必要である。本プロジェクトは、開始当初は文部科学省の概算要求の予算で開始し、2016年からはJA新潟県厚生農業協同組合連合会からのご支援による寄附講座「臓器連関学寄附講座」の設置の上で、研究活

動を行っている。本プロジェクトをさらに発展させるためには、佐渡市民からの同意の取得の継続、大学内での本プロジェクトの広報活動と研究参加の推進が必須であると考え。また大学院に進学される前後の比較的若い医師に対して、佐渡プロジェクトのデータを利用した研究のサポート体制も構築したいと考えている。

謝 辞

本プロジェクトは、新潟大学医学部、歯学部、脳研究所の各先生方、新潟大学医学部の総務課の職員の方々、佐渡総合病院の医師、看護師、リハビリテーションスタッフ、医事課の方々のご協力の下に成り立っている研究です。またJA新潟県厚生農業協同組合連合会の多大なるご厚意により、本プロジェクト遂行のための臓器連関学寄附講座の開設しております。本プロジェクトを支援してくださる多くの皆様に、この場を借りて改めて御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Endo E, Yazawa T, Watanabe K and Watanabe S: Incidence and outcome of osteoporotic fractures in 2004 in Sado City, Niigata Prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab* 26: 373-378, 2008.
- 2) Oinuma T, Sakuma M and Endo N: Secular change of the incidence of four fracture types associated with senile osteoporosis in Sado, Japan: the results of a 3-year survey. *J Bone Miner Metab* 28: 55-59, 2010.
- 3) Shiga A, Nozaki H, Yokoseki A, Nihonmatsu M, Kawata H, Kato T, Koyama A, Arima K, Ikeda M, Katada S, Toyoshima Y, Takahashi H, Tanaka A, Nakano I, Ikeuchi T, Nishizawa M and Onodera O: Cerebral small-vessel disease protein HTRA1 controls the amount of TGF-beta1 via cleavage of proTGF-beta1. *Hum Mol Genet* 20: 1800-1810, 2011.
- 4) Wakasugi M, Kazama J J and Narita I: Differences in the local and national prevalences of chronic kidney disease based on annual health check program data. *Clin Exp Nephrol* 16: 749-754, 2012.
- 5) Wakasugi M, Kazama J J and Narita I: Use of Japanese Society for Dialysis Therapy dialysis tables to compare the local and national incidence of dialysis. *Ther Apher Dial* 16: 63-67, 2012.
- 6) Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes C N, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ohno S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N and Kihara Y: A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. *PLoS Genet* 9: e1003364, 2013.
- 7) Wakasugi M, Kazama J J, Yamamoto S, Kawamura K and Narita I: A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Hypertens Res* 36: 328-333, 2013.
- 8) Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson C N, Beckmann B M, Roh M S, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr E R, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz P J, Meitinger T, Kaab S, Guicheney P, Shimizu W, Bhuiyan Z A, Watanabe H, Chazin W J and George A L, Jr.: Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet* 7: 466-474, 2014.
- 9) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Miyasaka D, Oguma Y, Imao K, Koga H and Tanabe N: Incidence of osteoporotic fractures in Sado, Japan in 2010. *J Bone Miner Metab* 32: 200-205, 2014.
- 10) Watanabe H, Goto S, Miyashita A, Maruyama H, Wakasugi M, Yokoseki A, Kuwano R and Narita I: Role of the p.E66Q variant of GLA in the progression of chronic kidney disease. *Clin Exp*

- Nephrol 19: 225-230, 2015.
- 11) Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I and Endo N: Modifiable Factors Associated with Cognitive Impairment in 1,143 Japanese Outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 6: 341-349, 2016.
- 12) Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Saito Y, Mizuta I, Noda T, Koike R, Miyazaki K, Kaito M, Ito S, Makino M, Koyama A, Shiga A, Uemura M, Sekine Y, Murakami A, Moritani S, Hara K, Yokoseki A, Kuwano R, Endo N, Momotsu T, Yoshida M, Nishizawa M, Mizuno T and Onodera O: Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology* 86: 1964-1974, 2016.
- 13) Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Kabasawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I and Endo N: Association between dialysis treatment and cognitive decline: A study from the Project in Sado for Total Health (PROST), Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2016.
- 14) Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I and Endo N: Elevated C-Reactive Protein Is Associated with Cognitive Decline in Outpatients of a General Hospital: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 6: 10-19, 2016.
- 15) Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas A C, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott J J, Probst V, Koopmann T T, Bezzina C R, Wilde A A, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue B S, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden D M and Makita N: Variants in the SCN5A Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes. *J Am Heart Assoc* 5: 2016.

3 医療ビッグデータを活用した新潟発の臨床疫学研究

藤原 和哉¹・曾根 博仁²

¹ 新潟大学医学部 健康寿命延伸・生活習慣病予防治療医学講座

² 新潟大学医学部 血液・内分泌・代謝内科学講座

Big Data Applications for Our Epidemiological Study

Kazuya FUJIHARA¹ and Hirohito SONE²

¹ Department of Health Sciences for Prevention and Management of Non-communicable Diseases

² Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism

はじめに

一般的に大規模臨床研究では、1. 膨大なコスト、2. 多くの労力、3. 被験者の協力、が不可欠であることがしばしば問題となっており、今後は従来

のような大規模臨床試験を含めた臨床研究を実施するのが非常に難しい時代となってきている。それらの課題を克服するため、すでに医療ビッグデータを使用した研究がわが国を含め、数多く実施されている。つまり、1. 既存のデータが使用可