

学 校 名	日 本 医 科 大 学	研究所名等	
研 究 課 題	新規バイオバンクによる老化実態解明のための疾患横断的基盤研究 ーゲノム疫学研究を用いた老化による疾患発症機序の解明ー	研 究 分 野	医 学
キ ー ワ ー ド	①老化、②ゲノム解析、③疫学研究、④疾患関連遺伝子多型、⑤遺伝子変異		

○研究代表者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
山 口 博 樹	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究代表者・研究統括

○研究分担者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
桑 名 正 隆	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
木 村 和 美	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
岩 切 勝 彦	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
清 家 正 博	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
岩 崎 雄 樹	日本医科大学医学部	准 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
酒 井 行 直	日本医科大学医学部	准 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
長 尾 元 嗣	日本医科大学医学部	准 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
舘 野 周	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
村 井 保 夫	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
吉 田 寛	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
山 田 岳 史	日本医科大学医学部	准 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
小 川 令	日本医科大学大学院 医学研究科	大学院教授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者

武 井 寛 幸	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
岡 本 史 樹	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
眞 島 任 史	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
佐 伯 秀 久	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
近 藤 幸 尋	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
杉 谷 巖	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
臼 田 実 男	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
大 久 保 公 裕	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
鈴 木 俊 治	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
仁 藤 智 香 子	日 本 医 科 大 学 医 学 部	教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
森 田 林 平	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
本 田 一 文	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
福 田 い ず み	日 本 医 科 大 学 医 学 部	教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
石 井 庸 介	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
汲 田 伸 一 郎	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
岩 部 真 人	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
浅 井 邦 也	日 本 医 科 大 学 大 学 院 科 医 学 研 究 科	大 学 院 教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者
松 田 浩 一	東 京 大 学 大 学 院 新 領 域 創 成 科 学 研 究 科	教 授	研究分担者・検体収集・個別研究責任者

新規バイオバンクによる老化実態解明のための疾患横断的基盤研究 ーゲノム疫学研究を用いた老化による疾患発症機序の解明ー

1. 研究の目的

我が国の高齢化は、先進国の中でもっとも進んでおり、世界一の健康長寿国である。この世界一の健康長寿国であることを生かして医療や介護の分野の革新、いわゆる「ライフ・イノベーション」を強力に推し進めることで「高齢化の先進モデル」を構築していく必要がある。「高齢化の先進モデル」を構築するためには「老化」の実態を解明する必要があるが、この解明には疫学とゲノム研究が融合したゲノム疫学は大きな役割を果たしてきた。例えば Genome-Wide Association Studies (GWAS) などのよって高血圧などの加齢によって発症する疾患の危険因子が同定され、これらは「老化」の遺伝因子の一つの要因であることも明らかにされつつある。

しかしこうしたゲノム疫学研究の成果は、1 回の検体採取の解析結果より得られたものがほとんどで、体細胞変異の蓄積やエピゲノム変化、ミトコンドリアの機能不全などといった後天的な因子を解析するには、同一研究対象者において経時的な検体採取によるゲノム疫学研究を行う必要がある。

我々は、2003 年より「ゲノム研究バイオバンク事業-利活用を目的とした日本疾患バイオバンクの運営・管理-」の共同研究施設として検体バンキングを行ってきた。これまでに日本医科大学グループ全体で 2003 年からの第一コホートでは 47 疾患 33,081 人を、2013 年からの第二コホートでは 38 疾患 18,289 人を登録し収集した。そこで、本研究は、以下の 4 つのことを目的としている。

- (1) 疾患横断的な同一研究対象者からの 5-20 年の間隔で検体と臨床情報を再収集し、「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築する。
- (2) ゲノム研究バイオバンク事業などで明らかになった疾患関連遺伝的変異を有する研究対象者が 5-20 年の経過でそれぞれの疾患をどの程度発症するのかを明らかにする。
- (3) 「老化」によって体細胞モザイクや後天性遺伝子変異などのゲノム変化がどのように発生しているのかを明らかにする。
- (4) 「老化」が「がん」「自己免疫疾患」「生活習慣病」の発症にどのようにかかわっているのかを明らかにする。

2. 研究の計画

(1) 「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築

ゲノム研究バイオバンク事業に登録をして現在も日本医科大学グループの 4 病院を受診している約 7,500 人の研究対象者に関して、経時的な検体採取を目的に検体の再収集を行う。

(2) 登録時のゲノム解析データを用いたゲノム疫学研究

ゲノム研究バイオバンク事業では 2018 年度を最後に臨床情報の更新が行われていない。そこで日本医科大学グループから登録をした 51,370 人に関しては 2022 年 3 月 31 日までの臨床情報の更新を行う。

ゲノム研究バイオバンク事業に日本医科大学が登録をした 51,370 症例に関しては、全症例で SNP 解析が、約 35%程度の症例で全ゲノム解析が終了している。現在通院をしていない症例の臨床情報の更新をおこない下記研究をすすめる。

- ① 体細胞モザイクと白血病の病的特徴に関わる研究(血液内科)
- ② 新たな遺伝学的異常を用いた造血器腫瘍発症メカニズムの探索(血液内科)
- ③ 日本人脳梗塞関連遺伝子座と臨床的意義(脳神経内科)
- ④ 家族性大腸腫瘍症の遺伝子変異解析(消化器外科)
- ⑤ 糖尿病合併症における発症リスク遺伝子変異の探索(糖尿病内分泌代謝内科)

(3) 再収集した検体のゲノム解析データを用いたゲノム変化の解析

「ゲノム研究バイオバンク事業」にて収集した検体と今回「橘桜プロジェクト」で収集した検体のペア検体として、全ゲノムシーケンシングを開始する。また収集したペア検体に関して、血清解析で成果が見込まれる NASH/NAFLD、自己免疫・アレルギー疾患、認知症、心血管疾患、感染症の 1000 症例を解析対象としてオミックス解析を行う。また自己免疫疾患

100 症例に関してはシングルセルマルチオーム解析を行う。これらの解析で体細胞モザイクの進展のがん化や自己免疫疾患への関与、2 型糖尿病発症、 β 細胞機能低下を予測するジェネティックリスクスコアを開発する。

3. 研究の成果

(1) 「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築

2022 年 7 月に日本医科大学中央倫理審査委員会にて日本医科大学グループ 4 病院での検体の再収集の承認が得られた (M-2022-046)。8 月に生命科学研究センター BF1 に検体再収集の核酸抽出や細胞保存のための実験室と学術振興資金にて超低温冷凍庫と液体窒素タンク 2 台を購入し整備をした。各病院の診療科の検体再収集の研究対象者の抽出や、電子カルテによるオーダーシステムも構築が終了し、2022 年 11 月より付属病院、2023 年 2 月より千葉北総病院、3 月より武蔵小杉病院、5 月より多摩永山病院にて検体の再収集が開始された。2025 年 3 月 31 日時点で、**付属病院 3,181 検体、千葉北総病院 1,288 検体、武蔵小杉病院 1022 検体、多摩永山病院 501 検体の合計 5992 検体(目標 6,000 検体の約 99%)が収集できた。**

(2) 登録時のゲノム解析データを用いたゲノム疫学研究

①日本医科大学グループから登録をした 51,370 人に関する臨床情報の更新をすることに関して倫理審査の承認が得られ(日本医科大学大学倫理審査委員会 A-2019-017)、**すべての症例の臨床情報の更新が終了した。また SNP アレイで解析されていない頻度が低い遺伝子多型も下記研究をするうえで解析する必要性があり、連鎖解析法にてこれらの遺伝子多型の判定もすべて終了をした。**

②新たな遺伝学的異常を用いた造血器腫瘍発症メカニズムの探索(血液内科)

日本医科大学グループから登録され全 exon 解析を行った 11,090 症例を対象に、これまでに造血器腫瘍の発症に関与をしている胚細胞由来変異 25 遺伝子に関して、症例登録時からの造血器関連腫瘍の発症割合、化学療法の奏功性、予後の解析を行った。25 遺伝子の中でも遺伝子 A と B は他の遺伝子と比較して、若年で高率に造血器関連腫瘍を発症させ、予後不良であることが明らかになった(現在投稿中)。

③日本人脳梗塞関連遺伝子座と臨床的意義(脳神経内科)

19,702 人の日本人虚血性脳卒中患者における悪性腫瘍の危険因子と性特異的相違に関する検討を行い、男性の虚血性脳卒中患者は有意に悪性腫瘍の発症が多いことや(現在 Stroke 投稿中)、日本人脳梗塞症例において MEGASTROKE で特定された 32 の脳卒中関連遺伝子セットのうち 19 の有意な関連遺伝子を使用して作成したポリジェニックリスクスコアは心房細動、心原性脳塞栓症、脳卒中および心血管死亡と有意に関連をしていることを明らかにした(現在投稿中)。

④体細胞モザイクと白血病の病的特徴に関わる研究(血液内科)、家族性大腸腫瘍症の遺伝子変異解析(消化器外科)、糖尿病合併症における発症リスク遺伝子変異の探索(糖尿病内分泌代謝内科)に関しては現在解析を行っている。これらの研究以外にも ALDH2 遺伝子多型による飲酒と心房細動との関連(循環器内科)、心房細動リスク遺伝子と心房細動発症および持続化との関係(循環器内科)、循環器疾患罹患者の遺伝子型と表現型との相関に関する研究(循環器内科)、HCV 排除後の C 型慢性肝炎患者における TLL1 SNP のリスクアレル別の肝発癌の検討(消化器内科)、消化器癌リスク遺伝子多型とその発症率(消化器内科)、骨粗しょう症における発症リスク SNP の探索(整形外科)、変形性膝関節症の発症および人工膝関節手術後の静脈血栓塞栓症発生の大規模疫学調査(整形外科)、脳動脈瘤と甲状腺機能障害における RNF213 の機能解析(脳神経外科)、放射線画像検査による発がんリスク SNP の探索(放射線科)、薬疹発症に関与するリスク SNP の探索(皮膚科)など 20 の個別研究が立案され解析を行っている。

(3) 再収集した検体のゲノム解析データを用いたゲノム変化の解析

「ゲノム研究バイオバンク事業」にて収集した検体と今回「橘桜プロジェクト」で収集した検体をペアー検体として、ゲノム研究バイオバンク事業との共同研究として血清も含めたオミックス解析を開始した(AMED 令和 5 年度「ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム(ゲノム研究バイオバンク)」利活用を目的とした日本疾患バイオバンクの運営・管理(令和 5 年度～令和 9 年度)研究分担者)。収集したペアー検体に関して、血清解析で成果が見込まれる NASH/NAFLD、自己免疫・アレルギー疾患、認知症、心血管疾患、感染症の 1,000 症例

を解析対象としてオミックス解析を行っている。また自己免疫疾患 100 症例に関してはシングルセルマルチオーム解析を行っている。本研究で収集した凍結細胞検体に関してシングルセル解析を行ったところ、一部の検体において生細胞が少なく解析に不適格であることが判明した。そこで検体採取後の保存を室温にする、採血後の処理時間の短縮、凍結保存剤の変更など細胞凍結保存のプロトコルを変更することで凍結細胞検体の生細胞の割合の増加が認められた。現在新たな細胞凍結保存プロトコルで保存された検体をシングルセル解析することをすすめている。

4. 研究の反省・考察

(1) 「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築

計画より約 1 年程度遅れたが目標であった 6000 検体の収集が完了した。すべての検体の臨床情報の更新も終了し「老化」の実態を解明する新たなバイオバンクを構築することが出来た。

(2) 登録時のゲノム解析データを用いたゲノム疫学研究

登録時のゲノム解析データを用いたゲノム疫学研究に関しては、SNPアレイで解析されていない頻度が低い遺伝子多型も解析する必要であった。連鎖解析法にてこれらの遺伝子多型の判定をするため時間を要した。このため各個別研究の開始が遅れ、学会発表や論文発表も遅れている。現在各個別研究が進捗しており今後学会発表や論文発表が行われる予定である。

(3) 再収集した検体のゲノム解析データを用いたゲノム変化の解析

自己免疫疾患100症例に関しては、シングルセルマルチオーム解析に関して一部の検体において生細胞が少なく解析に不適格であることが判明した。新たに細胞凍結保存のプロトコルを変更する必要があったため研究の進捗が遅くなった。また新たな細胞凍結保存プロトコルで保存された検体は解析に問題はないが、これまで保存をした検体に関しては、検体の再収集も含めて検討をする。

5. 研究発表

(1) 学会誌等

①Takashi Shimoyama, Koichi Matsuda, Yoichiro Kamatani, Hiroki Yamaguchi, Kazumi Kimura. Genetic risk impacts stroke mortality and pathogenesis in patients with ischaemic stroke: a cohort study of BioBank Japan participants. 投稿中.

② Takashi Shimoyama, Koichi Matsuda, Yoichiro Kamatani, Yasunobu Nagata, Hiroki Yamaguchi, Kazumi Kimura. Sex differences in subtypes and risk profile for cancer among 19,702 Japanese patients with ischemic stroke: a cohort of the BioBank Japan. JAMA投稿中.

(2) 口頭発表

①下山 隆、松田浩一、鎌谷洋一郎、山口博樹、木村和美：日本人脳梗塞患者におけるPITX2 遺伝子と心房細動および心原性脳塞栓症との関連性。第65回日本神経学会学術大会。2024年5月。東京。国内。口頭

②下山 隆、松田浩一、鎌谷洋一郎、山口博樹、青木淳哉、木村和美：日本人脳梗塞患者におけるゲノム及びAI頭部画像解析による病態解明への試み：バイオバンクジャパン登録事業。第50回日本脳卒中学会学術集会 STROKE2025。2025年3月。大阪。国内。口頭

(3) 出版物

なし