

from T cells decrease with aging [27]. Moreover, it has been demonstrated that cell cycle of T lymphocytes from elderly humans is arrested at an early phase of cell cycling (G0/G1 or G1/S) [28, 29]. Tuosto et al. demonstrated that addition of DEX to T lymphocytes blocks cells in the G1 phase, that susceptibility of T cell apoptosis to DEX is cell-cycle dependent, and that apoptosis occurs when cells are accumulated in the G1 phase [30, 31]. In light of these findings, our data imply that the obtained correlation between aging and T cell apoptosis may be more strongly related to G1/S arrest than is the case of the correlation between stressors and apoptosis.

Among those factors that can regulate apoptosis of lymphocytes, Fas and Fas ligand, Bcl-2, cell cycle, or IL-2/IL-2 R might be concerned in alteration of age-related and stress-induced apoptosis. Although there may be common pathways through which age and stress influence apoptosis of T lymphocytes, our results suggest that age and stress alter apoptosis of T cells in different ways.

In conclusion, we demonstrated that daily hassles increase human T cell apoptosis in vitro after 12h of culture. Future studies should overcome limitations in measuring apoptosis of other lymphocyte subpopulations and

assess altered gene expressions in investigating the underlying mechanisms.

## References

- 1 Nieman DC: Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med* 1997;18:S91-100.
- 2 Dhabhar FS, McEwen BS: Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav Immunol* 1997;11:286-306.
- 3 Dhabhar FS: Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity. The role of stress hormones and leukocyte trafficking. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:876-893.
- 4 Dhabhar FS, McEwen BS: Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J Immunol* 1996;156:2608-2615.
- 5 Kawamura N, Kim Y, Asukai N: Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:484-486.
- 6 Tsuboi H, Miyazawa H, Wenner M, Iimori H, Kawamura N: Lesions in lateral hypothalamic areas increase splenocyte apoptosis. *Neuroimmunomodulation* 2001;9:1-5.
- 7 Yin D, Tuthill D, Mufson RA, and Shi Y: Chronic restraint stress promotes lymphocytes apoptosis by modulating

- CD95 expression. *J Exp Med* 2000;191: 1423-1428.
- 8 Eliot E, Mendlovic S, Doron A, Zakuth V, Spirer Z; Increased apoptosis in patients with major depression: a preliminary study. *J Immunol* 1999;163: 533-534.
- 9 Lazarus RS, Folkman S: Stress, appraisal, and coping. Springer, New York, 1984.
- 10 Kannner AD, Coyne JC, Schaefer C, Lazarus RS: Comparison of two models of stress measurement: Daily Hassles and uplifts versus major life events. *J Behav Med* 1981;4:1-39.
- 11 Tomioka M, Kawamura N, Sugie M, Wenner M, Ishikawa T: Production of a Daily Hassles Scale for Workers (DHS-W) in the Report of Research Grant A from Ministry of Education "Analysis of Psychosocial Factors Influencing the Health Impairments and Development of Health Promotion Methods" (1996-1999 Grant Number 08407014) edited by Toshio Ishikawa, 2000 March pp59-75.
- 12 Dive C, Gregory CD, Phipps DJ, Evans DL, Milner AE, Wyllie AH: Analysis and discrimination of necrosis and apoptosis (programmed cell death) by multiparameter flow cytometry. *Biochimica et Biophysica Acta* 1992; 1133:275-285.
- 13 Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H, Reutelingsperger C: A novel assays for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled AnnexinV. *J Immunol Methods* 1995; 184:39-51.
- 14 Martin SJ, Reutelingsperger CPM, McGohon A, Rader JA, vanSchie RCAA, LaFace DM, Green DR: Early distribution of plasma membrane phosphatidylserine if a general feature of apoptosis regardless of the initiating stimulus: inhibition by overexpression of Bcl-2 and Ab1. *J Exp Med* 1995;182:1545-1556.
- 15 Koopman G, Reutelingsperger CPM, Kuijten GAM, Keelman RMJ, Pals ST, van Oers MHJ: Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. *Blood* 1994;84:1415-1420.
- 16 Verhoven, B, Schlegel RA, Williamson P: Mechanisms of phosphatidylserine exposure, a phagocyte recognition signal, on apoptotic T lymphocytes. *J Exp Med* 1995;182:1597-1601.
- 17 Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S, Yoshimura H, Ito K, Kanaji Y, Ohashi Y, Kuboki T, Suematsu H: Stressful life events and smoking were associated with Graves' disease in women, but not in men. *Psychosom Med* 1998;60:182-185.
- 18 Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA: Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:837-841.
- 19 Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S,

- Yoshimura H, Ito K, Kanaji Y, Kuboki T, Suematsu H: Psychosocial factors influencing the short-term outcome of antithyroid drug therapy in Graves' disease. *Psychosom Med* 1998;60:592-596.
- 20 Sorbi MJ, Maassen GH, Spierings EL: A time series analysis of daily hassles and mood changes in the 3 days before the migraine attack. *Behav Med* 1996;22:103-113.
- 21 Dancey CP, Taghavi M, Fox RJ: The relationship between daily stress and symptoms of irritable bowel: a time-series approach. *J Psychosom Res* 1998;44:537-545.
- 22 Potestio M, Caruso C, Gervasi F, Scialabba G, D'Anna C, Di Lorenzo G, Balistreri CR, Candore G, Romano GC: Apoptosis and ageing. *Mech Ageing Dev* 1998;102:221-237.
- 23 Schindowski K, Leutner S, Muller WE, Eckert A: Age-related changes of apoptotic cell death in human lymphocytes. *Neurobiol Aging* 2000; 102:661-670.
- 24 Phelouzat MA, Arbogast A, Laforge T, Quandri RA, Proust JJ: Excessive apoptosis of mature T lymphocytes is a characteristic feature of human immune senescence. *Mech Aging Dev* 1996; 88:25-38.
- 25 Aggarwal S, Gupta S: Increased apoptosis of T cell subsets in aging humans: Altered expression of Fas (CD95), Fas Ligand, Bcl-2, and Bax. *J Immunol* 1998;160:1627-1637.
- 26 Phelouzat MA, Laforge T, Arbogast A, Quandri RA, Boutet S, Proust JJ: Susceptibility to apoptosis of T lymphocytes from elderly humans is associated with increased in vivo expression of functional Fas receptors. *Mech Aging Dev* 1997;96:34-46.
- 27 Linton PJ, Thoman ML: T cell senescence. *Frontiers in Bioscience* 2001;6:D248-261.
- 28 Quandri RA, Arbogast A, Phelouzat MA, Boutet S, Plastre O, Proust JJ: Age-associated decline in cdk1 activity delays cell cycle progression of human T lymphocytes. *J Immunol* 1998;161:5203-5209.
- 29 Arbogast A, Boutet S, Phelouzat MA, Plastre O, Quandri RA, Proust JJ: Failure of T lymphocytes from elderly humans to enter the cell cycle is associated with low Cdk6 activity and impaired phosphorylation of Rb protein. *Cell Immunol* 1999;197:46-54.
- 30 Tuosto L, Cundari E, Montani MS, Piccolella E: Analysis of susceptibility of mature human T lymphocytes to dexamethasone-induced apoptosis. *Eur J Immunol* 1994;24:1061-1065.
- 31 Baghdassarian N, Catallo R, Mahly MA, Ffrench P, Chizat F, Bryon PA, Ffrench M: Glucocorticoids induce G1 as well as S-phase lengthening in normal human stimulated lymphocytes: differential effects on cell cycle regulatory proteins. *Exp Cell Res* 1998; 240:263-273.

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）  
（分担）研究報告書

“健康および慢性疾患概念における Allostasis”に関する研究

分担研究者 小牧 元 国立精神・神経センター 精神保健研究所  
心身医学研究部 部長

研究要旨 ストレス研究における新たな概念“アロスターシス allostasis”を紹介し、本研究への開発アドバイスとする。

最近、ストレス研究に新たな概念“アロスターシス allostasis”（内部環境を平衡に保つように変化する active process）という概念（Sterling & Eyer）が導入された（McEwen BS, 1998）。つまり、ストレス下で副腎皮質ホルモン、カテコラミン、サイトカイン、tissue mediators、さらには immediate early genes などの産生を通して生体が環境に能動的に適応する過程＝能力である。しかし、ストレスへの曝露が持続したり、繰り返しが生じたりすると、このアロスターシスは不適応反応あるいは組織障害を惹起するという。つまり、結果的にはライフスタイル（高脂肪食摂取、運動不足など）や生活リズムの障害（睡眠不足など）という現象を通して生体内の種々の tissue stress mediators への過剰な曝露が起こり、終局的には、いわゆる“生活習慣病”などが起きるメカニズムにこの過程が関与しているという仮説である。

この仮説は、Selye の “general stress

response”と対照的な、各個人の個別のストレス反応 “individual stress response” 概念（Selye）をより発展させたものと考えてよい。今回我々が目指す “order-made preventive strategy” 作成のための背景となる、鍵概念の一つと考えられる。

いわゆる“ストレス状態”とは、それまでの学習により条件付けられた、あるいは環境により演繹された予想 expectation が、現在の、あるいは予期された内的、外的環境の認知・知覚 perception と食い違った状態とも定義される（Goldstein DS, 1995）。特に、この expectation と perception の間の矛盾が、パターン化された代償的な反応を惹起し、それが持続すると疾患発症につながると予想される。この expectation は、一部にはおそらく遺伝的にプログラムされている可能性が高い（遺伝子多型）。

本研究では、個人の健康度の指標を確立するために、Exposure、Surrogate、および Outcome といったサブカテゴリーを最

も適切につなぐ数式・アルゴリズムの作成を試みるが、それが上記の各個人の expectation と perception の関係（あるいは矛盾）を適切に反映したものになるように各サブカテゴリー内の因子の適切な選択、精度の向上が図られるべきであろう。

McEwen BS. Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences* 840:33-44, 1998

Goldstein DS. Stress, Catecholamines, and Cardiovascular Disease. New York: Oxford University Press, 1995

III. IV. 研究成果の刊行に関する一覧表、研究成果の刊行物・別刷

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の<br>編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|---------------|-------|------|-----|-----|-----|
| なし   |         |               |       |      |     |     |     |
|      |         |               |       |      |     |     |     |
|      |         |               |       |      |     |     |     |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------|---------|------|----|-----|-----|
| なし    |         |      |    |     |     |
|       |         |      |    |     |     |
|       |         |      |    |     |     |

### 1. 研究の概要

過去4年の疫学的研究において、数千人の集団から、Exposureとして800項目の質問紙の情報(生育歴、ストレス、気質、性格、服薬歴、緩衝要因)、Surrogate(細胞性および液性免疫、健康診断データ)とOutcome(疾病休業日数、各種生活習慣病の発症)に関する情報を蓄積した。これらを用い、個人の健康度の指標を表現する目的で、Exposure、SurrogateとOutcomeのsubcategoryの関係を繋ぐ数式・アルゴリズムを、discriminant analysisとgeneral linear modelを用いて、非公開で作成した。

この数式・アルゴリズムが、今後の3年間で、同一集団および異なる集団にて、SurrogateとOutcomeのsubcategoryの予測に役立つか否かを検証し、適宜、修正を加え、簡略化し、実用に耐えうる、健康度の指標として確立することを目指す。

そのために、(1) Exposure、SurrogateとOutcomeの精度を高めること (2) Exposureに遺伝子多型の情報を含めること、(3) Exposureのうち主要なものに、簡便な介入を加え、SurrogateとOutcomeが、介入後も同一の数式・アルゴリズムで表現できるか否か検討すること (4) 非線形モデルを数式・アルゴリズムに活用すべきか否かの検討を行うこと、以上を4本柱として、予防医学の画期的指標となる健康度数式 アルゴリズムを開発する。

### 2. 研究の目的、必要性及び期待される成果

申請者は、The rise in medical care expenditures in Japan: 1977-81. Am J Public Health. 1985において、国民の2/3が罹患する、がんおよび循環器の死に至る病が日本の医療費の多くを消費することを示した。昨今では、これらを含む、生活習慣病の予防法の開発が急務となった。

本研究の最終的目的は、21世紀に望まれる order-made preventive medicineの構築である。その第一段階として、いかなる個人からも、簡便に得ることの出来る必要最小限の情報によって、疾患の発症を何処まで予測できるか、何を交えれば、発症しないかという帰納的知見を、日本人集団で構築する必要がある。

本研究では、健康度を、幾つかのサブカテゴリーにわけ、サブカテゴリー毎の健康度を、理想的には、ある一時点の個人の情報から、一定の計算式および、アルゴリズムで数値化し、それらサブカテゴリー毎の数値に基づき、個別の個人用の order-made preventive strategyを作成し、個人においては、QOLが高く、activeでvigorousな長寿命の達成を目指す。地域や国家のレベルにおいては、新しい予防医学ビジネスや雇用の創出、医療費の削減を目指す。

本研究の主なる成果である、健康度：数式・アルゴリズムは、厚生労働省の指導の元で、一般に公開するか、あるいは、特許化する。副次的なる成果として、Exposure、SurrogateとOutcomeの相互関係や因果関係に、関する新しい知見は、国際学術雑誌に投稿し、英文・日本語の書籍として刊行する。

### 3. 研究の特色・独創的な点

健康度という概念は、公衆衛生学分野では、20年以上の長きにわたり、議論が続いている。また、医療心理学、心身医学の分野でも、Social Readjustment Scale (Life Event)、Salutogenesis(健康増進)その他の幾多の概念を生んできた。

近年、国内においても国外においても、この概念をより一層具体化し、有用化する研究が進められているが、未だ、具体化した包括的なものは作成されていない。国内において、この課題の達成を困難にしている問題は、一つには、タイプA行動(欧米における攻撃性行動)と冠動脈疾患の発症との関連や、autonomy(自律性)と疾患との関連が、欧米と日本では異なるなど、欧米と我々日本人との、遺伝的、文化的な違いが存在していること、また、このようなinterdisciplinaryな課題は十分に意識されてこなかったからだろうか。申請者は、将来の予防医学の重要性をにらんで、Surrogateとしての免疫を、Exposureの情報で数式により予測することをすでに終えており、これを皮切りにがんや循環器疾患などの生活習慣病など大多数の個人が罹患する疾患を、一時点の個人の情報により予測することを念頭に置いた、数式とアルゴリズムによる健康度の作成を目指す点が独創的である。

#### 4. 現在までに行った研究状況

平成 8-11 年度文部省科研費「健康障害に及ぼす心理社会的因子の解明と健康の維持増進法の開発」において、5つの企業で、4000 人程度のストレスと生活習慣、免疫に関する情報を収集し、1-4 年フォローアップ調査をしている。その成果の一部は既に国際誌にも受理されており、研究協力者と共に、Exposure (生育歴, ストレッサー, 気質, 性格, 服薬歴, 緩衝要因) Surrogate (細胞性および液性免疫, 健康診断データ) と Outcome (疾病休業日数, 各種生活習慣病の発症) の関連についての論文作成ならびに、各種ストレス質問紙の翻訳および開発を行っている。

これらの知見を用いて、個人の健康度の指標を表現する目的で、Exposure, Surrogate と Outcome の subcategory の関係を繋ぐ数式・アルゴリズムを、discriminant analysis と general linear model を用いて、作成した。しかしまだ、これの実地への応用は手がけていない。

また、ある種の遺伝子は、肥満やアルコール摂取を決定づけるなど Exposure として、遺伝子多型の情報は重要であるために、これらの解析データを加えるべく、informed consent を取得し、遺伝子解析も進めており、国際誌に受理された。

なお、国立がんセンター東研究所支所疫学研究部厚生省コホートのデータのうち、性格とストレスと発がんに関するデータを用いて論文準備中である。

#### 5. 研究計画・方法及び倫理面への配慮

これまでに開発したのは、約 800 項目の質問紙から discriminant analysis と general linear model の独立要因として採用された項目 (尺度等の制約をはずして選択されている) によって、Surrogate として発がんやウイルスへの抵抗力の指標として有用な NK 活性の素点と順位数を説明する数式、同じく CD4 数を説明する数式、アレルギーの程度をあらわす I g E を説明する数式、老化の指標としても使用できる可能性を持つ Th 1 : Th 2 サイトカイン比を説明する数式、Outcome として風邪引き日数、疾病休業日数を説明する数式がある。本研究は、上記の健康度：数式アルゴリズムの検証と改良および統合の4つの側面からなる。

検証は以下のふたつの方法で行う。

1) これまでに数式を開発するためにデータを収集したのと同じ集団の内の一部と、それとは地域も職種も異なる別の集団において、cross sectional study を行い、cross validation にて数式の再現性を見る。

2) この2集団で、介入可能な独立要因に、何らかの介入を行い、2時点目での予測値に変化をおこし、Prospective に7つの数式と実測値との差異を見る。

改良は以下の3つの方法により行う。

- 1) これまでの discriminant analysis と general linear model に従った線形式に、非線形要素を取り入れる。
- 2) 項目の文言の変更や未測定概念の追加による独立変数の変更と、従属変数の増加。(肥満、血圧ほか)
- 3) 遺伝子多型の情報を取り入れる。遺伝子多型は、全血からゲノム DNA を抽出し、それを PCR 法によって増幅後、制限酵素で切断して、断片長から遺伝子変異を特定したり、PCR 産物の直接シーケンス法を用いて調べる。更に、将来は DNA アレイ法によって調べる予定である。

統合は以下のように行う

Outcome としての疾患の発症と Surrogate の免疫系の関係をあらわす数式が、コホートの年数を追うごとに作成される。Exposure→Surrogate→Outcome の流れや Exposure→Outcome の流れなどの幾つかのモデルを比較し、最も個人の値を示す式を作成し、最終的には、それを、高免疫、中免疫、低免疫のように単純化して表現する。

平成13年度の上半期は、これまでのデータベースを整理統合する。平成13、14、15年度に、毎年新たに一カ所以上の集団を増やし、それぞれ検証、改良、および統合を行う。その際に、数学者や統計学



者などの専門家との勉強会や討議を重ねる。

#### 倫理面への配慮

平成12年度に文部科学省・厚生労働省・経済産業省からヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針が作成され、それに準拠し、倫理委員会を経て、十分なインフォームドコンセントのもとに研究を遂行する。連結可能匿名化されたファイルの作成及び管理方法は以下のように行う。

協力を表明した企業及び地域に、個人識別情報管理者をおく。

実際には、企業であれば、安全衛生管理室や医務室の健康情報を把握している（人事課ではない）方、また、地域であれば、保健所等で健康情報を把握している方のうち、一人の方に個人識別情報管理者となっていていただく。

個人識別情報管理者は以下の作業及び義務を負う。

- (1) これまでおよび今後のストレス調査票データ、健康診断データ、病歴や通院歴、診療情報データをひとつのファイルに、ファイル化していただくこと。  
(健康情報ファイルと名づける)  
このファイルの項目立てや、形式は、研究者側で規定し、その形式に従って、情報を転記入力いただく。その際に個人の特特定が可能となるような情報は載せないように配慮する。(例：何病院にいつからいつまで通院しいかなる診断を受けたかなどの情報は、診断名と診断日のみの記載に変更し、入力形態も数値のみとする)
- (2) それらの情報は、施設内のみでは個人特定できるが、研究者には個人特定できないように、施設ごとに、TKID11223などの施設特有のID番号を個人に付して、(1)の情報が混乱しないように十分に管理していただくこと。(IDつき健康情報ファイルと名づける)この番号は、社員番号とは異なるように付していただくこと。
- (3) 採血管と施設固有の個人IDの照合が、後ほど研究者側で可能なように、採血管には採血日と採血番号を付し(例えば、採血日01.12.03、採血管番号123)、左記のこの番号と、施設固有の個人IDの照合ファイルを作成いただくこと。(採血管ファイルと名づける)
- (4) 協力の同意者のリストを個人識別情報管理者が作成し、(同意者リストファイルと名づける)、IDつき健康情報ファイル、採血管ファイルと、適切に合体させ、個人名住所等の情報がファイル内に残らないようにファイルを作成いただくこと。(統合健康情報ファイルと名づける)
- (5) 研究者からの要請を受けて、統合健康情報ファイルを研究者に手渡ししないしは、書留郵便で郵送する。
- (6) 年度等が変わることにより、情報が新しくなることがあれば、新しい情報を統合健康情報ファイルに付加し、研究者に提供すること。
- (7) 施設の長や人事課など、労務や報酬に影響を与える立場の方に、同意者リストファイル、採血管ファイル内の情報を漏らさないように厳重に管理すること。
- (8) ストレス調査票データ、健康診断データ、病歴や通院歴、診療情報データについては、どのような方法で得たかを、研究者の求めに応じて、教示すること。

## 説明文書（免疫研究）

病気の発症には、遺伝的な要因と環境的な要因が関係します。何かの病気になりやすいかどうかという生まれつきの素因は親からの遺伝によってある程度決まりますが、生まれてのちの、環境からのストレスや病気を引き起こす物質への曝露、地域特有の食事形態や、職業によっても左右される生活習慣など、いろいろな環境要因によっても決まります。

我々は、全国の20才から64才までの皆様に、アンケート調査、採血による免疫機能検査、また、これまでに受けた健康診断のデータ、病歴や通院歴なども調査し、遺伝的要因や環境的要因を調査して、それらを統計的に分析し、ある1時点の情報から、将来どのような病気が発症しうるか、どのくらい疾病休暇を取りそうか、あるいは、免疫機能に代表される一般的な健康状態はどの程度であるかを予測しうる健康度の数量化を目指しています。

この研究成果は、特許の取得などに結びつく場合もありますが、皆様個人個人の情報やプライバシーは充分に守られ、成果は、研究論文等に報告され、実質的な研究成果としての健康度の数量化の方法論は、国民の疾病予防、健康福祉等、公共の目的に合致した方法でのみ利用されます。

次の詳細な説明を十分ご考慮頂き、何卒、積極的にご協力いただけますようお願い申し上げます。

研究の全体像と研究協力によって得られる成果については、別添えの資料（説明補助資料）にて図解し、解説しています。

### 免疫機能と健康

免疫機能は、体の外部から侵入してくる異物や病原微生物から体を守るシステムです。この機能を測定することは、生体防御機能（体を外敵から守り、体の状態をいつも一定の健康状態に保つ役割を果たす能力）を測定することであり、健康状態の指標の中で、とりわけ重要なものであることが、多くの国際学会で承認されています。免疫は健康の代名詞ともいえます。

その中で、あなたの免疫系の力を測定して、それに影響を与える種々の要因（ストレス、生活習慣）との関係を明らかにして、健康度を数値化する方法を開発することを試みています。何卒、採血にご協力くださいますようお願い申し上げます。

### ご協力について

あなたの血液を他の情報の一部とともに、この研究に利用させていただきたいと思います。血液の採取は大きな危険を伴いません。

具体的には、まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたがこの説明をよく理解でき、あなたが研究に協力して血液を提供することに同意しても良いと考える場合には、同意書に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

(1) 研究協力のご自身の自由意志によってのみ決まり、協力表明後も撤回できること

この研究への協力の同意はあなたの自由意志でお決めください。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたがなんらかの不利益を受けることはなく、いつでもあなたの企業の医務室やあなたの所属する地域の保健所の個人情報識別管理者を通じて同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液やそれを調べた結果は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などの様に、免疫を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

(2) 研究内容

研究題目：健康度の測定法及び計算式の開発に関する研究

研究機関名、研究責任者氏名：国立精神神経センター 精神保健研究所心身医学研究部 室長 川村則行

{ただし、共同研究を行う研究者が追加される可能性があります。}

我々は、全国の20才から64才までの皆様に、アンケート調査、採血による免疫機能検査、また、これまでに受けた健康診断のデータ、病歴や通院歴なども調査し、遺伝的要因や環境的要因を調査して、それらを統計的に分析し、ある1時点の情報から、将来どのような病気が発症しうるか、どのくらい疾病休暇を取りそうか、あるいは、免疫機能に代表される一般的な健康状態はどの程度であるかを予測しうる健康度の数量化を目指しています。

この研究成果は、特許の取得などに結びつく場合もありますが、皆様個人個人の情報やプライバシーは充分に守られ、成果は、研究論文等に報告され、実質的な研究成果としての健康度の数量化の方法論は、国民の疾病予防、健康福祉等、公共の目的に合致した方法でのみ利用されます。

ただし、この研究のために使われるあなたの血液試料は、いかなる場合でも遺伝子研究には用いられず、免疫機能のみ測定いたします。

研究方法：

血液を通常の方法で約15ml採血します。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。血液に含まれる免疫力を調べます。調べる対象となる免疫機能は、種々あります。あなた自身の簡単な個人情報（生年月日、年齢、性別、ストレス調査、健康診断データ、病歴や通院歴、診療情報データ、面接データなど）と比較検討します。これらは、個人情報識別管理者（企業や地域の保健所の担当者）を通じて、研究者に届きます。

協力いただける場合、あなたの提供するデータ：

免疫情報、アンケート情報（ストレスや生活習慣）、個人情報（生年月日、年齢、性別）、健康診断データ、病歴や通院歴、診療情報データ、面接データ  
これらの情報の保護法とデータの流れについては後述します。

研究計画書等の開示：

希望があれば、この研究の研究計画書の内容を見ることができます。

(3) 試料提供者にもたらされる利益および不利益

本研究の結果がただちにあなたに有益な情報をもたらす可能性は非常に低いと考えられます。研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたの病気の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。

#### (4) 個人情報の保護

一連の情報のやりとりを別添えの図によって、どのように保護されるのか示します。

研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の関係する人にもれないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液などの試料や診療情報（病歴および身体・心理検査結果）は、提供機関から、住所、氏名は除いて（匿名化された形で）、国立精神・神経センター心身医学研究部（以下、心身医学研究部）に送られた後、そこで厳重に保管し、解析の際、各々が照合できるように符号化します。また、試料や診療情報を心身医学研究部以外の施設で解析する必要がある場合には、新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で試料を出します。こうした処置により、どこの誰の試料かが分からないようにしたことにより、あなたの分析結果は、分析を行う研究者には、あなたのものであると分からなくなります。ただし、結果の報告が必要な場合には、提供機関においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

こうして試料やデータの提供により得られた結果は研究者にのみ届き、個人情報識別管理者（企業や地域の保健所の担当者）のもとには残らないようになりますし、個人情報識別管理者には絶対開示されません。その他の方にも開示されませんので、ご安心ください。

#### (5) 試料提供によって得られた解析結果の開示

結果は原則として、開示しません。

本研究においては、直ちにあなたに有益な結果が出る可能性は極めて低く、あなたに解析結果を開示することは原則としてありません。それは、この研究の目的が、疾患の予防や健康の維持増進、健康状態の予測、治療（たとえば有効な薬の開発）に役立てることです。

#### (6) 研究成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、あなたの氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

#### (7) 研究から生じる知的財産権の帰属

研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたはこの特許権などを持つことができません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利があるとは言えません。これは、免疫機能の働きを調べることそのものがとてもむずかしいことであるからです。

#### (8) 研究終了後の試料等の取扱方針

あなたの血液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。しかし、もし、あなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきたいと思っております。この場合は、符号によってどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。もし、あなたが別の研究にあなたの血液を使うことに賛成しないのであれば、あなたの血液は誰のものかわからないようにして、

処分します。あなたの病気の情報や質問紙の回答結果の情報も今述べたあなたから提供された血液と同様に処分されます。

なお、将来、試料を別の研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。将来の研究においてわかった新たな情報については、その情報があなたに医学的に重大な影響を及ぼす場合に限り、倫理審査委員会における審査を経て、さらにあなたの知りたいという希望を確認した上で、報告致します。

(9) 費用負担に関する事項

ここで行われる免疫研究に必要な費用は、あなたが負担することはありません。また、交通費などの支給は行いません。しかし、この研究によって病気のかかりやすさが明らかとなり、その診断あるいは治療が必要となることがあります。この一般診療に要する費用のうち自己負担分については、あなたが負担せねばなりません。

以上、健康度の測定法及び計算式の開発に関する免疫研究への協力に関して、

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

(所属) \_\_\_\_\_

(氏名：自著) \_\_\_\_\_

が説明いたしました。

連絡先 国立精神・神経センター精神保健研究所  
心身医学研究部 心身症研究室長  
川村則行  
〒272-0827 千葉県市川市国府台 1-7-3  
電話 047-372-3501 (内線 1232 または 6412)  
ファックス 0427-371-2900

## 説明文書（遺伝子免疫研究）

病気の発症には、遺伝的な要因と環境的な要因が関係します。何かの病気になりやすいかどうかという生まれつきの素因は親からの遺伝によってある程度決まりますが、生まれてのちの、生活習慣、環境からのストレスや病気を引き起こす物質への曝露、地域特有の食事形態や、職業など、いろいろな環境要因によっても決まります。

我々は、全国の20才から64才までの皆様に、アンケート調査、採血による免疫機能検査、遺伝子の検査を行い、また、これまでに受けた健康診断のデータ、病歴や通院歴なども調査し、遺伝的要因や環境的要因を調査して、それらを統計的に分析し、ある1時点の情報から、将来どのような病気が発症しうるか、どのくらい疾病休暇を取りそうか、あるいは、免疫機能に代表される一般的な健康状態はどの程度であるかを予測しうる健康度の数量化を目指しています。

そのためには、後述するように、遺伝子の情報も必要と考えられるようになりました。

この研究成果は、特許の取得などに結びつく場合もありますが、皆様個人個人の情報やプライバシーは充分に守られ、成果は、研究論文等に報告され、実質的な研究成果としての健康度の数量化の方法論は、国民の疾病予防、健康福祉等、公共の目的に合致した方法で利用されます。本研究では、遺伝子も測定しますので、次の詳細な説明を十分ご考慮頂き、何卒、積極的にご協力いただけますようお願い申し上げます。

研究の全体像と研究協力によって得られる成果については、別添えの資料（説明補助資料）にて図解し、解説しています。

### 免疫機能と健康

免疫機能は、体の外部から侵入してくる異物や病原微生物から体を守るシステムです。この機能を測定することは、生体防御機能（体を外敵から守り、体の状態をいつも一定の健康状態に保つ役割を果たす能力）を測定することであり、健康状態の指標の中で、とりわけ重要なものであることが、多くの国際学会で承認されています。免疫は健康の代名詞ともいえます。

その中で、あなたの免疫系の力を測定して、それに影響を与える種々の要因（ストレス、生活習慣）との関係を明らかにして、健康度を数値化する方法を開発することを試みています。何卒、採血にご協力くださいますようお願い申し上げます。

遺伝子と病気には、ある程度の因果関係があります。

「遺伝」という言葉は、顔かたち、体つきのほか、性格や病気にかかりやすいことなどが、親から子へ引き継がれていくことをいいます。遺伝は「遺伝子」によって伝達されます。その本体は細胞に含まれる「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという4つの基本的構成要素の連続した鎖です。これらの4文字が、言葉におけるアルファベットの役割を果たしながら、精子と卵子の結合のち、細胞の分裂を繰り返して体を構成してゆく設計図の役割を果たし、成長してのちも、環境との相互作用のなかで、体や心の機能の大本になる働きを行っています。

遺伝子は、人によってすこし違いがあり、まれに、さまざまな病気の原因にもなります。生まれた時

点で、親から引き継いだ遺伝子の中に（例えばRbと呼ばれる遺伝子に異常があると網膜芽細胞腫になります）特異な違いがあると、病気を100%引き起こす場合もあり、また、何らかの病気の発症確率を少し高めるという場合もあります。また、成人して後、環境からの物質の曝露等で、遺伝子の変異が起きると、その細胞から病気が発生することがあります。

しかし、1人1人の顔や指紋が違っているのと同じように人によって生まれつき遺伝子に違いが見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る60兆個の細胞では頻繁に遺伝子の変化が起きていますがそのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子変異のごく一部の变化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気が付かれるのだと思われます。

それでは、遺伝子にまつわる研究を行って、いったいどのような意義があるのでしょうか。

ある病気の原因となる遺伝子に生まれつきの違いが生じている場合には、この2つの役割に応じた遺伝子免疫解析研究の有用性が考えられます。まず、原因となる遺伝子の生まれつきの違いを持つ人では、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに、病気を予防したり、早期発見をすることができます。また、患者さんの血縁者の中から患者さんを見つけだし、予防につとめ、また早期発見、早期治療により病気を治すことが可能となります。

しかし、健康な人に対し、将来病気になることを告げること、あるいは1人の患者さんの診療によって、その家族の遺伝病を予測してしまうということは従来の医療には見られなかったことです。この結果、新たな倫理的、法的、社会的問題が生じてきますが、これには、将来の発病に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での不安など、様々な問題が考えられます。

多くの疾病は、遺伝的な（生まれつきの）体質と環境（生まれたあとの）影響の両方が絡みあって生じる病気と考えられており、高血圧症などと同じく「多因子疾患」の1つと考えられています。そこで本遺伝子免疫解析研究では、あなたがなんらかの強い遺伝的素因を有してはいないと判断しており、倫理的・法的・社会的問題が生じる可能性はきわめて低いと考えられます。

この研究では、遺伝子の特定部位の違いを、0, 1, 2などの数字に置き換えて、健康度の指標を計算することを企画しています。

ご協力について

あなたの血液をストレス調査、健康診断データ、病歴や通院歴、診療情報データなどとともに、この研究に利用させていただきたいと思えます。血液の採取は大きな危険を伴いません。採血は、遺伝子と免疫機能あわせて20ml程度です。

具体的には、まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたがこの説明をよく理解でき、あなたが研究に協力して血液を提供することに同意しても良いと考える場合には、同意書に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

(1) 研究協力はご自身の自由意志によってのみ決まり、協力表明後も撤回できること

この研究への協力の同意はあなたの自由意志でお決めください。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたがなんらかの不利益を受けることはなく、いつでもあなたの企業の事務室やあなたの所属する地域の保健所の個人情報識別管理者を通じて同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられ

ることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などの様に、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

## (2) 研究内容

研究題目：健康度の測定法及び計算式の開発に関する研究

研究機関名、研究責任者氏名：国立精神神経センター 精神保健研究所心身医学研究部 室長 川村則行

{ただし、共同研究を行う研究者が追加される可能性があります。}

我々は、全国の20才から64才までの皆様に、アンケート調査、採血による免疫機能検査、遺伝子の検査を行い、また、これまでに受けた健康診断のデータ、病歴や通院歴なども調査し、遺伝的要因や環境的要因を調査して、それらを統計的に分析し、ある1時点の情報から、将来どのような病気が発症しうるか、どのくらい疾病休暇を取りそうか、あるいは、免疫機能に代表される一般的な健康状態はどの程度であるかを予測しうる健康度の数量化を目指しています。

この研究成果は、特許の取得などに結びつく場合もありますが、皆様個人個人の情報やプライバシーは充分に守られ、成果は、研究論文等に報告され、実質的な研究成果としての健康度の数量化の方法論は、国民の疾病予防、健康福祉等、公共の目的に合致した方法でのみ利用されます。

ただし、この研究のために使われるあなたの血液試料などは、医学の発展にともなって将来計画される別の研究にとっても貴重なものになる可能性が考えられますので、今回の試料提供について、あなたの同意がいただけるならば、将来、別の病気の遺伝子の研究のためにもできましたら使わせていただけるようお願いいたします。

## 研究方法：

血液を通常の方法で約20ml採血します。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。血液の中には多くの細胞があり、その中に核と呼ばれる構造があり、その主成分である遺伝子DNAを、化学的に抽出し、それを、PCRやシーケンスあるいは、DNAアレイと呼ばれる特殊な方法で分析して、遺伝子の情報を読み解きます。

調べる対象となる遺伝子は、現在明らかではありません。免疫機能は種々測ります。そこで、ストレスや、生活習慣、生活習慣病、などに関係する可能性のある数多くの遺伝子を対象とします。その後、あなた自身の簡単な個人情報（生年月日、年齢、性別、ストレス調査、健康診断データ、病歴や通院歴、診療情報データ、面接データなど）と比較検討します。これらは、個人情報識別管理者（企業や地域の保健所の担当者）を通じて、研究者に届きます。

血液の中には多くの細胞があり、その中に核と呼ばれる構造があり、その主成分である遺伝子DNAを、化学的に抽出し、それを、PCRやシーケンスあるいは、DNAアレイと呼ばれる特殊な方法で分析して、遺伝子の情報を読み解きます。

協力いただける場合、あなたの提供するデータ：

遺伝子情報、免疫情報、アンケート情報（ストレスや生活習慣）、個人情報（生年月日、年齢、性別）、健康診断データ、病歴や通院歴、診療情報データ、面接データ

これらの情報の保護法とデータの流れについては後述します。

研究計画書等の開示：

希望があれば、この研究の研究計画書の内容を見ることができます。また、免疫や遺伝子を調べる方



法等に関する資料が必要な場合も用意します。

### (3) 試料提供者にもたらされる利益および不利益

本遺伝子免疫解析研究の結果がただちにあなたに有益な情報をもたらす可能性は非常に低いと考えられます。研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたの病気の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。しかし、まれに、遺伝子の分析研究の結果、偶然に重大な病気との関係が見つかることがあります。あなたがその結果を知ることが医学上有益であると判断される場合は、そのとき最もふさわしい医師よりあなたに知らされることもあります。(5)に再度詳細を記します。

### (4) 個人情報の保護

一連の情報のやりとりを別添えの図によって、どのように保護されるのか示します。

遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の関係する人にもれないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液などの試料や診療情報（病歴および身体・心理検査結果）は、提供機関から、住所、氏名は除いて（匿名化された形で）、国立精神・神経センター心身医学研究部（以下、心身医学研究部）に送られた後、そこで厳重に保管します。遺伝子免疫解析の際、各々が照合できるように符号化します。また、試料や診療情報を心身医学研究部以外の施設で解析する必要が生じた場合には、新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で試料を出します。こうした処置により、どこの誰の試料かが分からないようにしたことにより、あなたの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者には、あなたのものであると分からなくなります。ただし、遺伝子免疫解析の結果、必要な場合には、提供機関においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

こうして試料やデータの提供により得られた結果は研究者にのみ届き、個人情報識別管理者（企業や地域の保健所の担当者）のもとには残らないようになりますし、個人情報識別管理者には絶対開示されません。その他の方にも開示されませんので、ご安心ください。

### (5) 試料提供により得られた遺伝子免疫解析結果の開示

結果は原則として、開示しません。

本遺伝子免疫解析研究においては、直ちにあなたに有益な結果が出る可能性は極めて低く、あなたに解析結果を開示することは原則としてありません。遺伝子について言えば、それは、この研究の目的が、病気へのかかりやすさやストレスに関係がある遺伝子を見つけだし、その作りや働きを調べ、疾患の予防や健康の維持増進、健康状態の予測、治療（たとえば有効な薬の開発）に役立てることであり、病気の原因となる遺伝子を解明することではないからです。ただし、将来、疾患と何らかの関係のある遺伝子が同定された場合、あなたが希望される場合には、その結果をお知らせします。また、偶然に他の重大な病気との関係が見つかり、あなたがその結果を知ることが医学上有益であると判断される場合は、倫理委員会の意見、研究機関の長の意見、研究者の意見を基に検討し、個人情報識別管理者（企業や地域の保健所の担当者）を介し、選定されたふさわしい医師を通じてあなたに知らされることがあります。

これらの場合の説明は、あなたに対してのみ行うか、あなたの家族（あなたが未成年の場合、あなたの保護者など）に対しても行なうか等、あなたの承諾または依頼に基づいて行ないます。

### (6) 研究成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、あなたの氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

#### (7) 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子免疫解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたはこの特許権などを持っていると断言することができません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれについても権利があるとは言えません。これは、遺伝子の働きや免疫の機能を調べることにそのものがとてもむずかしいことであるからです。

#### (8) 遺伝子免疫解析研究終了後の試料等の取扱方針

あなたの血液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。しかし、もし、あなたが同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきたいと思っております。この場合は、符号によってどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。もし、あなたが別の研究にあなたの血液を使うことに賛成しないのであれば、あなたの血液は誰のものかわからないようにして、処分します。あなたの病気の情報や質問紙の回答結果の情報も今述べたあなたから提供された血液と同様に処分されます。

なお、将来、試料を別の研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。将来の研究においてわかった遺伝子の新たな情報については、その情報があなたに医学的に重大な影響を及ぼす場合に限り、倫理審査委員会における審査を経て、さらにあなたの知りたいという希望を確認した上で、報告致します。

#### (9) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子免疫解析研究に必要な費用は、あなたが負担することはありません。また、交通費などの支給は行いません。しかし、この研究によって病気のかかりやすさが明らかとなり、その診断あるいは治療が必要となることがあります。この一般診療に要する費用のうち自己負担分については、あなたが負担せねばなりません。

#### (10) 遺伝カウンセリングの体制

あなたが、病気のことや遺伝子免疫解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合、心身医学研究部の担当者（もしくは共同研究機関）があなたの相談を受けることが可能です。下記の連絡先にお問い合わせの上、その旨申し出てください。

以上、健康度の測定法及び計算式の開発に関する遺伝子免疫解析研究への協力に関して、

平成 年 月 日

(所属) (氏名：自著) が説明いたしました。

連絡先 国立精神・神経センター精神保健研究所  
心身医学研究部 心身症研究室長  
川村則行

〒272-0827 千葉県市川市国府台 1-7-3  
電話 047-372-3501 (内線 1232 または 6412)  
ファックス 0427-371-2900

## 健康度の測定法および 計算式の開発に関する研究

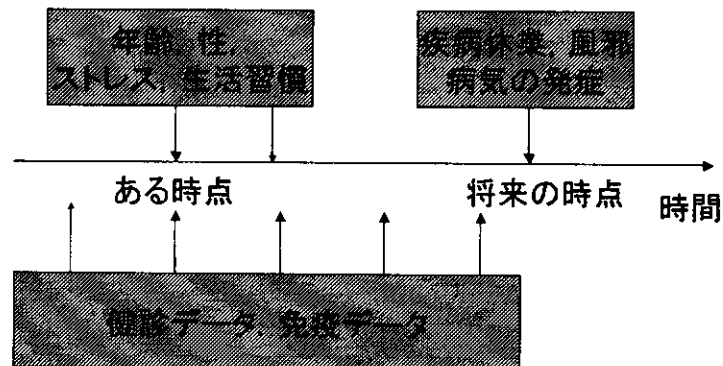
この研究で考える「健康」とは「病気がない」ことです。  
しかし、同じ健康でも、すぐに病気になるような健康と  
一向に病気ならない健康があり、  
病気へのなりにくさの確率において違いがあります

それを数学的に表現できないかどうか考えました  
もしそれを表現できる方法が見つければ  
病気の予防に役立ち医療経済にも貢献できます。

皆様のご協力が、少子化高齢化社会の医療問題の  
解決の糸口を開くきっかけとなるよう努力いたします  
ので、何卒ご協力お願いいたします。

1

## 免疫研究



2