

### 第3章 役員

(役員)

第8条 機構に次の役員を置く。

- (1) 会長 1名
  - (2) 副会長 1名
  - (3) 幹事(会長、副会長を含む) 13名以内
- 2 幹事は、神奈川県病院事業管理者が委嘱する。
  - 3 会長及び副会長は、幹事の互選により定める。

(幹事の職務)

第9条 会長は機構を代表し、業務を統括する。

- 2 副会長は、会長を補佐して業務を掌理し、会長に事故があるときはその職務を代理し、会長が欠けたときはその職務を行う。

(幹事の任期)

第10条 幹事の任期は2年とする。ただし、欠員補充として選任された幹事の任期は前任者の残任期間とし、増員により選任された役員の任期は現任者の残任期間とする。

- 2 幹事は再任されることができる。

### 第4章 幹事会

(幹事会)

第11条 幹事会は、幹事をもって構成する。

- 2 幹事会は、この規約に別に定めるもののほか、この機構の運営に関する重要な事項について議決する。
- 3 幹事会は、会長が必要と認めたとき開催する。
- 4 幹事会は会長が招集する。
- 5 幹事会の議長は、会長がこれにあたる。
- 6 幹事会は、幹事の過半数が出席しなければ開催することができない。
- 7 幹事会の議事は、出席幹事の過半数の同意をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。

### 第5章 委員会

(研究計画審査会)

第12条 この機構に、研究計画審査会を置く。

- 2 研究計画審査会は、会員から申請された研究計画に関し、研究計画の科学的な妥当性等、必要な事項を審議する。
- 3 研究計画審査会の委員は会長が委嘱する。
- 4 研究計画審査会に必要な事項は、会長が別に定める。

(倫理委員会)

第13条 この機構に倫理委員会を置く。

- 2 倫理委員会は、会員から申請された研究計画に関し、倫理的な問題について必要な事項を審議する。
- 3 倫理委員会の委員は会長が委嘱する。
- 4 倫理委員会に必要な事項は、会長が別に定める。

(がん情報センター運営会議)

第14条 この機構にがん情報センター運営会議を置く。

- 2 がん情報センター運営会議は、がん情報センターの業務運営に関して、必要な事項を調査研究または審議する。
- 3 がん情報センター運営会議の委員は会長が委嘱する。
- 4 がん情報センター運営会議に必要な事項は会長が別に定める。

(委員会)

第15条 この機構に、幹事会の同意を得て、第12条から第14条に規定するほかに委員会を置くことができる。

- 2 委員会は、会長の諮問に応じて、業務運営に関して必要な事項を調査研究又は審議する。
- 3 委員会の委員は会長が委嘱する。
- 4 委員会の委員に関し、必要な事項は、会長が別に定める。

## 第6章 規約の変更

(規約の変更)

第16条 この規約の変更は、幹事会において出席幹事の3分の2以上の同意を得なければならない。

## 第7章 雑則

(委任)

第17条 この規約の施行に関し必要な事項は、会長が別に定める。

#### 附 則

- 1 この規約は、平成18年5月25日から施行する。
- 2 機構の設立当初の幹事は、別紙幹事名簿のとおりとし、その任期は第10条第1項の規定にかかわらず、平成20年3月31日までとする。
- 3 機構の設立当初の会員は、第6条の規定にかかわらず、神奈川県病院事業管理者が認めた団体、企業及び大学とする。

## 神奈川がん臨床研究・情報機構腫瘍組織センター運営指針

### (目的)

第1条 本運営指針は、神奈川がん臨床研究・情報機構(以下[機構]という。)に設置する腫瘍組織センターにおいて、腫瘍組織、正常組織等に由来する試料(以下[試料]という。)の取得、腫瘍組織センターでの保管等の処置及び研究機関への提供が適正に行われ、がんの臨床研究に適切に利用されることを目的として定める。

### (基本方針)

第2条 腫瘍組織センターにおける業務の遂行にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年3月29日付け文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号)に基づき取り扱うことを基本とする。

2 試料の取り扱いにあたっては、究極の個人情報である遺伝情報に関するものがあることを踏まえ、人間の尊厳の尊重と人権の保護を前提として、業務の公共性、透明性が確保され、作業に従事する者の安全性が確保されなければならない。

### (研究責任者)

第3条 腫瘍組織センターにセンター長を1名置き、機構の会長が任命する。

2 センター長は、次に掲げる事務を行う。

- ①試料の收受、保管、情報管理、品質管理、研究機関への提供及び廃棄の業務
- ②試料を保管する部屋、区域及び設備の安全管理
- ③試料を取り扱う職員に関する教育、指導及び助言

### (個人情報管理者)

第4条 腫瘍組織センターに個人情報管理者を1名置き、機構の会長が任命する

2 個人情報管理者は、試料に係る個人情報の収集及び保護管理を行う。

### (試料の受け入れ)

第5条 機構において行うがんの臨床研究に必要な試料は、この機構に参加する団体の設置する医療機関(以下[提供機関]という。)から受け入れることとする。ただし、当分の間は、神奈川県立がんセンター、神奈川県立こども医療センター及び神奈川県立循環器呼吸器病センターから試料を受け入れることとする。

2 腫瘍組織センターが提供機関から受け入れる試料は、次の条件を全て満たすものでなければならない。

- ①試料提供者に十分な説明がなされており、文書による同意が得られていること
- ②重篤な疾病の原因となる病原体の感染について陽性でないこと(肝臓がんにおける肝炎ウイルスは除く)

③腫瘍組織センターが管理する試料には、年齢、性別、がんの発生臓器、病理診断名、病期が付されるもの以外は、試料の匿名化がなされていること

第6条 腫瘍組織センターで取り扱う試料については、個人情報管理者は個人情報が連結可能匿名化されていることを確認した上で登録を行い、センター長が保管することとする。

2 試料を保管する部屋は、常に施錠することとし、部屋の鍵はセンター長が管理する。

第7条 腫瘍組織センターでは、試料の保管を-80度Cの超低温槽で行い、常時、槽内の温度をモニターし、記録に残すこととする。その他、試料の保管に関することはセンター長が別に定める。

第8条 センター長は、試料の取り扱いにおける安全対策に関して規則と手引き書を作成し、腫瘍組織センターでの組織の保管、管理、配布などの業務に関わる職員に遵守させなければならない。

第9条 センター長は、教育・訓練を通じ安全な試料の取り扱い業務を実施するよう努力しなければならない。

(試料の保管期間と廃棄)

第10条 試料は原則として使い切るまで保管するが、試料提供者から同意取り消しの申し込みがあった場合、若しくは臨床研究事業が終了した場合には、付帯する連結可能情報を含めて試料を廃棄する。

(研究計画の申請・受付)

第11条 腫瘍組織センターの管理する試料を利用して、がんの臨床研究を行おうとする団体(以下[研究機関]という。)は、機構の会長に研究計画申請書(様式1)提出しなければならない。

第12条 センター長は、提出された研究計画申請書について必要事項の確認を行い、申請を受理するものとする。

2 提出された研究計画申請書の記載に不備があるとき、センター長は、この申請を不受理とするものとする。

3 センター長は、受理した研究計画申請書を研究計画審査会に送付するものとする。

(研究計画審査会の審査)

第 13 条 研究機関から提出された研究計画が、この機構の設置目的に添った研究計画であり、科学的に妥当で実施可能な研究計画であるなどの審査を行うため、研究計画審査会を設置する。

2 研究計画審査会に関する事項は機構の会長が別に定める。

(倫理委員会の審査)

第 14 条 研究計画審査会で承認された研究計画の倫理的妥当性について意見を聴くため、倫理委員会を設置する。

2 倫理委員会に関する事項は、機構の会長が別に定める。

(研究計画の承認)

第 15 条 研究機関から申請のあった研究計画について承認、不承認の決定する場合、研究計画審査会及び倫理委員会の意見を尊重しなければならない。

2 研究計画を承認、不承認を決定したときは、その内容を研究機関に通知するものとする。

(契約の締結)

第 16 条 研究計画の承認を受けた研究機関は、機構の会長に試料配布契約申込書(様式 2)を提出し、契約を締結しなければならない。

2 試料の配付は、無料とする。ただし、試料の配付にかかる送料等の実費については研究機関の負担とする。

(試料の目的外使用の禁止)

第 17 条 試料の提供を受けた研究機関は、承認を受けた研究計画以外に試料を活用してはならない。

(診療情報の提供)

第 18 条 研究機関からがんの臨床研究に係る診療情報の提供の申し出を受けた場合には、センター長は、試料の受け入れ施設から必要な情報の提供を受け、研究機関には申し出の範囲で情報提供を行うこととする。

(違反処理)

第 19 条 研究機関において、申請内容と異なる研究を実施するなどの違反が認められた場合に、機構の会長は、当該研究機関に対し書面による再発防止策の提出を求めるとともに提供した試料の返還請求を行うことが出来る。また、以後の試料の提供の停止などを行うことが出来る。

(研究結果の報告)

第 20 条 腫瘍組織センターから試料の提供を受けた研究機関は研究終了後、速やかに機構の会長に報告しなければならない。研究実施機関が1年を超える場合は毎年度末に研究実施経過報告書(様式3)を機構の会長に報告するものとする。

2 配付した試料により実施した研究の成果を学会、学術誌などに発表する場合には、研究機関はその論文等にこの機構から配付された試料を利用したことを記載することとする。

(試料の廃棄と管理、保存)

第 21 条 研究の終了に伴い、提供した試料に残余分がある場合には、研究機関において全て処分するものとする。ただし、研究の必要から試料の残余分を保存することを、機構の会長から承認されている研究計画については、研究機関において厳重に管理、保存するものとし、新たな研究に用いる場合は、改めて機構の会長へ研究計画申請書を提出しなければならない。

2 研究機関は、研究終了後速やかにセンター長に対し試料の廃棄または管理、保存について報告を行うものとする。

(知的財産権)

第 22 条 研究により生じる全ての知的財産権は、当該研究を実施した研究機関に帰属するものとする。なお、機構に参加する団体間で共同研究する場合には、当事者間の契約によるものとする。

(委任)

第 23 条 この運営指針に定めるもののほか、腫瘍組織センターの運営に関し必要な事項は、センター長が別に定める。

附則 この指針は、平成18年5月25日から施行する。

附則 この指針は、平成19年4月23日から施行する。

## 神奈川県立がんセンターでの訪問調査結果

日時：2007年8月28日(16:00-17:30)

場所：神奈川県立がんセンター臨床研究所長室

出席者：臨床研究所長 土屋永寿，がん臨床研究情報機構会長 武宮省治，事務官 岩村美津子，センター事務局長 長沼君夫，病理部長 沢辺元司

腫瘍組織センター案内：がん分子病態研究部門長 宮城洋平

### 1. 神奈川がん臨床研究・情報機構について

#### 組織

機構は神奈川県の組織であるが、組織図には記載がない。NPO 法人ではない  
平成18年5月に発足しており武宮会長が代表となっている  
県知事の産学公共共同プロジェクト「がんへの挑戦・10 年戦略」の一環として生まれた

#### 予算

神奈川県が機構に対して年間、機器購入費として約700万、消耗品費ほかとして200万円出資している。県以外の収入源なし

#### 会員

県内の大学，研究所，製薬会社が会員として参加している。  
会員は規約第3条の目的に賛同して入会した団体、企業又は大学とする（規約5条）  
会社定款の提出をお願いし、入会審査を行っている  
個人としての参加は認めない  
入会費，年会費なし  
年1回の総会を開いている

### 2. 腫瘍組織センターについて

#### 人員

統括：医師，宮城先生  
事務：事務官，岩村さん  
検体処理：臨床検査技師，1名  
コーディネーター・情報管理：看護師，1名（もう1名必要とのこと）  
計4名，全て常勤

#### 備品

-80度超低温槽 大型2台(本年度1台追加購入予定)、小型1台  
クリオスタット 1台

共同研究・知的財産



共同研究として行っていない

知的財産権は放棄

#### 研究計画審査会

試料使用をがん研究に限定

現在までに４件を認可，東大医科研と横浜市大が２件ずつ，企業への提供なし

研究内容を機密にしておきたい場合は書類での記載は最低限にとどめ，研究計画審査会で内容を説明する

書類審査のみではなく口頭審査も必要

#### 倫理委員会

研究機関，企業内での倫理委員会による承認が前提となる

６名の外部委員よりなる

書類審査のみではなく口頭審査も必要

#### 患者の承諾

担当医，コーディネーターによる承諾の依頼

ほぼ 100%承諾が得られている

センター内に３台の TV を設置し，オーダーメイド医療のビデオを流している．効果あり

包括同意であるが，試料の利用ががん研究に限定しており問題はない

#### 広報

インターネット，県庁でのプレス発表，新聞による報道のみ

#### 匿名化

連結可能匿名化としており，試料配布後も情報の追加を行う

連結可能匿名化の点、会員のみを試料を提供する点でバンクの名称を用いず，組織センターとしている

### ３．試料について

#### 検体

年間 500-600 件の検体あり． 10 年計画で 6,000 件を目指す

腫瘍と非腫瘍部を採取

主な対象疾患は肺癌，消化器癌，骨軟部腫瘍，他乳癌など

早期癌は採取できないことも多い

1 部位より OCT 用材料，凍結用材料 6 個（3 個はがんセンター内使用分，3 個はセンター外使用分で，チューブ保存），全て採取できないこともある

#### 検体処理・品質管理

コンタミンを防ぐためと RNA 分解を防ぐために手術室から運ばれてきた検体は洗浄し RNase 失活物質で処理されたガラス板の上で写真撮影

ディスポのメスを用いて検体採取

OCT 包埋しクリオスタット標本を作製，腫瘍組織の確認

試料より DNA, RNA を抽出し品質管理

#### 超低温槽

超低温槽は別室にあり事務官をのぞく 3 名のみがアクセス可能

超低温槽は 24 時間温度管理されており，異常があると 3 名にメールで通知

超低温槽での試料の管理は日本ブレイディ社 Freezer-Manager を使用．使用しやすい

#### 4. その他

腫瘍組織センター開始に当たっては，がんセンターの倫理委員会ではなく，県の倫理委員会により審議し承認を得た．老人医療センター組織バンクの開設に当たっても同様の上位機関の倫理委員会の審査を得ることが望ましい．

報告者：センター病理部長 沢辺元司

報告日：2007 年 8 月 30 日



## パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンクへの 献脳同意登録のお願い (ドナー登録用、PDBB IC1-1)

### 「献脳生前同意登録ブレインバンク」の概要

パーキンソン病や関連神経変性疾患(進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症)は、脳の中の神経細胞の働きが異常になり発症します。医学の進歩の結果、病気の症状を改善し治療する各種の薬ができましたが、病気の根本的な治療法はまだありません。このような神経難病では、マウスなどの実験動物を使って病気のモデルを作り、治療法を開発する努力が続けられています。しかし、患者様の死後脳を試料として研究し、脳で起こっている異常を明らかにすることが、治療法を開発する上で必須です。たとえば、パーキンソン病の脳の黒質という場所でドーパミンという情報伝達を担う物質が健康人と比べて少ないという発見が、L-Dopa という薬剤による治療法を導きました。

さて、ブレインバンク (Brain Bank、脳バンク)では、患者様が不幸にして死亡された時に、死体解剖保存法という法律に従ってご遺族の同意を得て病理解剖します。この際、患者様の病気を最終的に診断することへの同意に加えて、“診断後に残された脳などを長期に保存し、医学研究に使う”という同意をご遺族から頂いています。ブレインバンクは、神経疾患や精神疾患の原因解明と治療法の開発を目指す研究に提供することを前提として、人の脳組織を系統的に保存しています。神経細胞の機能をなうタンパク質やその基となる RNA を保存することが必要ですので、死後脳を凍結して保存することが最も重要です。医学研究者から脳を医学研究に使いたいという希望があった場合は、研究の意義や倫理的問題がないかどうかについて研究計画を公正に審査した上で脳を提供しています。

ブレインバンクは脳の病気を研究するためには必須の機構ですが、日本では十分に組織化されていません。欧米では、“自分が死んだあとに自分の脳をブレインバンクに提供するので医学研究に使う”という、生前からの献脳同意登録(ドナー登録)が広く実施されています。私たちはパーキンソン病などの神経変性疾患を克服することを目標に、献脳生前同意登録制ブレインバンク(“パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンク”とよびます、以下に“パーキンソン病ブレインバンク”と略します)を開設しました。これは、患者様とご遺族の双方に、パーキンソン病および関連神経変性疾患の研究を進める上では死後脳を用いた研究が重要であることおよびブレインバンクの活動を十分理解していただいた上で、死後にその脳をブレインバンクに“提供(寄託)”していただくことが重要であると考えからです。このブレインバンクは厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)により実施されます。この活動にご理解を頂き、ご賛同いただける場合は献脳生前同意登録(献脳ドナー登録)をしていただきますようお願いいたします。研究には比較のための病気でない脳も必要ですから、献脳ドナー登録はパーキンソン病および関連神経変性疾患を持っておられる患者様だけでなく、この病気でない広く一般の方にもお願いしています。なお、献脳ドナー登録は臓器移植のドナー登録とは異なりますのでご注意ください。

パーキンソン病ブレインバンクは、献脳ドナー登録から病理解剖の実施、検体の保存、医学研究への提供のすべての段階で国立精神・神経センター倫理委員会の審査承認を得ており、適正に運営されているかどうかなどについても倫理委員会の監督下にあります。

## 1. 目的

パーキンソン病やパーキンソン症状を示す神経変性疾患の原因を解明し、治療法を開発することを支援することを最終目的としています。患者様の死後に病理解剖により脳組織を取り出しますが、ブレインバンクでは、医学研究の基礎試料として使用することを前提に死後脳組織を系統的に凍結保存などで保存します。ブレインバンクでの死後脳の保存は、現行の死体解剖保存法、病理解剖指針(昭和63年)、および医学研究に関する各種の倫理指針を厳守して行われます。

献脳生前同意登録(献脳ドナー登録)は、患者様や一般の方が熟慮し判断できる時点で、「自分が死んだ後は自分の脳をブレインバンクに寄託するので、医学研究に使ってよい」という意思表示をし、その篤志を登録していただくシステムです。献脳ドナー登録していただいた方(献脳ドナー登録者)が死亡された時には、ご遺族が同意して下されば、死体解剖保存法等に従って、死後脳を“パーキンソン病ブレインバンク”に保存し医学研究に使わせていただきます。

## 2. 方法

### (1) 献脳生前同意登録(献脳ドナー登録)に関して

パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録とブレインバンクの目的と意義、献脳ドナー登録の方法、献脳ドナー登録者が死亡された時の病理解剖の実施手順などに関する説明文(この文書です)をあらかじめ読んでいただきます。ご質問があれば説明担当者(コーディネーターまたは医師)が、電話あるいは直接お会いした上で説明します。献脳ドナー登録していただける方はご家族と十分にご相談いただき、登録に同意していただける場合は、別紙の献脳生前同意登録の同意文書に必要事項をご記入いただき、ご署名いただきます。なお、献脳ドナー登録は、登録者ご自身の意思表示ですので、ご家族の承認は必須ではありません。しかし、ご家族と十分相談されることをお勧めします。パーキンソン病および関連神経変性疾患 献脳生前同意登録事務局(以下、事務局と略)に献脳ドナー登録同意書を郵送していただくと、事務局で“献脳ドナー登録カード”を発行します。なお、登録者の年齢は20歳以上に限らせていただきます。

パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録の趣旨は、ご自分の将来について熟慮できる間に献脳ドナー登録をしていただくことです。献脳ドナー登録書(PDBB IC1-2)を用いて同意登録していただきます。また、この病気でない一般の方も献脳ドナー登録書(PDBB IC1-2)を用いて同意登録していただきます。ご本人の同意の登録ですので、原則として家族と医師の署名は不要です。

一方、パーキンソン病や関連疾患の患者様では長い年月の間には、思考力や判断力に障害が起こり、結果として、研究に協力する判断や同意を与える能力に障害が起こりえます。献脳ドナー登録ではこのように同意能力に障害がある場合は残念ながら登録していただくことはできません。認知障害のために日常生活において自立困難な場合は同意能力に障害があると考えられます。同意能力に障害があるかもしれないと考えられる場合は、かかりつけ医(または専門医)にご相談ください。

献脳ドナー登録者のお名前、性別、生年月日、ご住所、電話番号などの情報は事務局で紙に書かれた記録として保存するとともに、コンピュータ上の“献脳ドナー登録者データベース”に登録します。なお、個人情報の保護の方法については別項をご覧ください。

### (2) 献脳ドナー登録者が死亡された場合の手順

献脳ドナー登録者が亡くなられた場合は、ご遺族から事務局コーディネーターに連絡していただきます。コーディネーターはご遺族が病理解剖に同意し、また死後脳などの組織をパーキンソン病ブレインバンクに寄託することに同意していただけることを口頭で確認したうえで、病理解剖を実施する病院を決定し、病理解剖のためのご遺体の搬送などを準備します。なお、死亡診断書は献脳ドナー登録者が死亡された病院あるいは診療所などで発行していただきます。

献脳ドナー登録がある場合でも、ご遺族が病理解剖と病理検体の保存、および病理検体をパーキンソン病ブレインバンクへの寄託に同意していただけない場合は病理解剖を行いません。これは、死体解剖保存法の規定により病理解剖と検体の保存を行うためにはご遺族の同意が必要であるからです。

なお、同意していただくご遺族の範囲とは、「原則として、配偶者、子、父母、孫、祖父母及び同居の親族」が相当し、「喪主又は祭祀主宰者となるべき者において、前記『遺族』の総意を取りまとめるものとするのが適当である」(「臓器の移植に関する法律の運用に関する指針」より)とされています。

また、夜間や休日などは病理解剖が困難なことがありますのでご理解いただきますようお願いいたします。

病理解剖の実施と検体の保存は「死体解剖保存法」に従ってご遺族の同意を根拠に行われますので、ドナー登録時あるいはその後、ご家族と十分話し合いをされることをお勧めします。本説明文書の下記の説明のほかに、ドナー登録者死亡後の手順についての説明文書を準備していますので、ご家族と検討される際の資料として下さい。ご不明の点は電話等でお問い合わせいただければ、ブレインバンクのコーディネーターがご説明いたします。

### (3) 病理解剖について

病理解剖とそれにより得られた脳組織などの病理検体の保存は、死体解剖保存法の規定に従って、ご遺族の同意を根拠に行われます。献脳ドナー登録の意思表示は病理解剖の実施と病理検体の保存の正式な根拠ではありません。

病理解剖等についてご遺族が同意して下さった場合は、ご遺族が必ず病理解剖実施病院に行っていたら病理解剖等について文書で同意をしていただくことが必要です。文書での同意が得られた後に病理解剖を開始します。病理解剖実施病院はパーキンソン病ブレインバンクと研究協力関係を結び、その活動について倫理委員会で承認された特定の病院であり、国立精神・神経センター武蔵病院(東京都小平市)のほかに都内の病院を予定しています。

病理解剖は、特にご指定のない場合は、全身解剖を行います。しかし、脳のみを解剖を選択することができます。全身の解剖では頭の最上部と胸から腹にかけて糸で縫った傷跡が残ります。この傷は服を着ただくと外からは目立ちません。脳と脊髄は原則としてすべて摘出されパーキンソン病ブレインバンクに保存されます。このほかに、心臓、肺、肝臓などの臓器や血液、脳脊髄液などの体液なども必要に応じて解剖実施病院に保存されます。これらの病理解剖時に得られた組織試料を剖検病理検体(略して検体)と総称します。

病理解剖には通常は3-4時間かかります。病理解剖終了後はご遺体をご自宅等まで搬送いたします(第3項をご覧ください)。病理学的診断結果は後ほどご遺族宛お知らせします。

注意事項:パーキンソン病ブレインバンクの協力病院以外の病院で死亡された場合に、死亡された病院で病理解剖を受けることが可能です。この場合は病理診断と病理検体の保存はその病院の規定に従って実施され、パーキンソン病ブレインバンクの検体に提供(寄託)されることはありません。

#### 病理解剖の範囲に関する補足説明

病理解剖は上記のとおり、特にご指定のない場合は、全身解剖を行います。しかし、脳のみを解剖を選択することができます。これは以下の理由によります。

病理解剖の第一の目的は患者様がお亡くなりになった直接の原因を最終診断することにあります。パーキンソン病では死亡の直接原因は肺炎、心疾患、偶然合併した癌、脳血管障害などです。これらの病気を見逃さないために、通常は脳だけでなく肺・心臓・肝臓・腎臓・腸などの内臓全般を検査しています。また、パーキンソン病では、起立性低血圧と慢性便秘などの自律神経系の障害が高頻度で見られますので、脊髄と交感神経節を摘出し、更に心臓などに分布している交感神経線維などを検査する必要があります。

脳のみを解剖を選択される場合には、例えば“パーキンソン病”という神経疾患の臨床診断(生前の診断)が正しかったのかどうか、偶然に合併する脳の病気がなかったのか、という問題にこたえることはできませんが、脳以外の病気を確定診断することはできません。

パーキンソン病ブレインバンクでは、解剖時に摘出した脳と脊髄のみを専用の“パーキンソン病ブレインバンク デポジトリ(保存庫)”に保存します(第(5)項をご参照ください)。全身解剖にご同意いただいた場合は、心臓などの内臓諸臓器も重要な研究試料ですので、ご遺族の同意を得られればその一部を解剖実施病院の病理部門で保存させていただきます。

### (4) 臨床情報の収集について

臨床病名・直接死因・治療薬の内容などの臨床情報が、病理診断と研究使用に際して必要です。献脳ドナー登録者およびご遺族が予め同意していただければ、治療していた医療機関などに病状に関して問い合わせをすることがあります。

### (5) パーキンソン病ブレインバンクでの死後脳等の検体の保存について

病理解剖により摘出された脳と脊髄は、死体解剖保存法等を遵守して病理解剖を実施した病院の中の“パーキンソン病ブレインバンク デポジトリ(保存庫)”に丁寧に保存されます。保存方法は、凍結し超低温槽で保存する、ホルマリンなどの固定液に入れて保存する、パラフィンなどの組織ブロックにして保存する、顕

微鏡標本などにして保存する、などのいくつかの方法を用います。個人名ではなく症例識別番号をつけて保存されます(匿名化と呼びます)。

症例識別番号と検体の情報はパーキンソン病ブレインバンクの検体データベースに保存されます。個人名は登録されません。

### 3. 病理解剖のためのご遺体搬送の地理的な範囲について

パーキンソン病ブレインバンクではH18年の時点では、病理解剖実施協力病院を東京都内に選定しました。献脳ドナー登録者が死亡された場合は、ご遺体を死亡された病院から病理解剖実施病院に搬送し、病理解剖終了後はご自宅等に搬送する必要があります。ブレインバンクの運営経費は当面公的研究費から支出されますので、予算に制限があります。そこで、病理解剖に関連して生じるご遺体の搬送費は、死亡病院と病理解剖実施病院を往復搬送するに要する経費を上限としてブレインバンク事務局が負担させていただきます。また、献脳ドナー登録に基づいた病理解剖に際するご遺体の搬送の範囲は東京都およびその近県(島嶼部を除きます。具体的には事務局にお尋ねください)に限らせていただきます。従って、献脳ドナー登録者が死亡されても、遠方の場合には病理解剖が行えないことがあります。

### 4. 個人情報の保護方針について

#### (1) 献脳ドナー登録に関して

事務局員とコーディネーターは職務上の守秘義務を負うことを誓約したうえで業務に従事しています。

献脳ドナー登録者のお名前、性別、生年月日、ご住所、電話番号、疾患名、同意登録の日時、同意の内容、ご家族のお名前とご家族の同意の状況などの情報は事務局で紙に書かれた記録として保存され、またコンピュータ上の“献脳ドナー登録者データベース”に登録します。同意登録書などの紙に書かれた情報は事務局の鍵のかかるキャビネットに厳重に保管されます。

また、献脳ドナー登録者データベースはパーキンソン病ブレインバンク専用サーバーに保存されます。このサーバーはファイアーウォールとアクセス制限および暗号化通信などにより厳重に保護されています。現時点で最善の個人情報漏洩対策を採っており、今後も対策を追加していく予定です。しかし、第三者の侵入を完全に阻止できないことがあります。

#### (2) 病理解剖に関して

病理解剖実施病院では、正確な病理診断を行うために病理担当医に解剖される方のお名前、年齢、病気の状態などについて通知します。しかし、病理担当医を含む病理検査実施者は病理検査から検体の保存まで、お名前を削除し番号で処理します。個人情報を含む書類は鍵のかかるキャビネットに保存されます。また、解剖された方のお名前とパーキンソン病ブレインバンク検体番号の対照表は事務局と病理解剖実施病院で鍵のかかるキャビネットに厳重に保管されます。

病理検査を担当する職員は職務上の守秘義務がありますので、個人情報は厳重に守られます。

#### (3) パーキンソン病ブレインバンクに登録された検体に関して

病理解剖実施病院では、病理診断終了後に保存された組織をパーキンソン病ブレインバンク検体データベースに登録します。この際は、病理検体はすべてブレインバンク検体番号で登録されます。年齢、性別、臨床診断、病理診断、保存される検体の内容などは登録されますが、個人名は登録しません。従って、パーキンソン病ブレインバンク検体データベースからは個人情報が漏洩する危険性はありません。また、ブレインバンクに寄託された検体を医学研究者に提供する際は更に別の検体番号をつけて提供します(二重匿名化と呼びます)。

### 5. 予想される不利益・利益とそれへの対処について

個人情報の漏洩の危険性があること、およびその防止対策については前項でご説明しました。ここではそれ以外についてご説明します。

#### (1) 献脳ドナー登録に関して

献脳ドナー登録自体は、篤志の登録であり、登録はいつでも撤回できますので、特に不利益はありません。また、生前からの同意があっても、ご遺族が同意されない場合は病理解剖を行いませんので、実質的な不利益はありません。

#### (2) 病理解剖に関して

病理解剖は専門の病理医が死体解剖保存法に従って実施する法律で定められた行為です。献脳ドナー登録者の死亡後に行われますので、直接の危害はなく不利益はありません。病理解剖を行うため、3-4時間

の時間がかかること、ご遺体の頭の最上部と胸腹部に縫合の傷跡が残る事をご理解ください。病理診断の結果、予期しなかった病気や遺伝性の病気が明らかになる事があります。この場合は必要があれば臨床担当医に相談していただきます。またご希望により遺伝カウンセリングを行い、必要以上の不安を取り除くようにいたしますが、経費はご遺族の自己負担となります。

献脳ドナー登録したが同意を撤回した方が、撤回の意思に反して病理解剖される危険性がないように以下のような仕組みとなっています。献脳同意登録をしていただいた方が同意を撤回する場合は、まず同意撤回書を郵送していただくことにより、事務局ではデータベースを修正し同意撤回を記録します。登録者が亡くなられ、ご遺族から事務局コーディネーターに連絡があると、コーディネーターは同意撤回の有無を確認します。また、献脳ドナー登録カードの裏面にも同意撤回の意思表示ができるように欄を作っています。この2段階の同意撤回の有無の確認により、同意撤回の意思は正しく伝わると考えています。

ご遺族の意思に反して病理解剖される危険性はありません。ご本人が献脳ドナー登録していても、ご遺族がこれに同意しない場合は、(イ)事務局コーディネーターに電話をしてこない、あるいは(ロ)事務局コーディネーターの電話での病理解剖に対する意思確認に際して不同意が明らかとなれば、当然病理解剖は実施されません。また、病理解剖実施病院ではご遺族から直接病理解剖に関する文書同意を得ることから、遺族の意思に反して病理解剖が行われることは起こりません。

### (3) パーキンソン病ブレインバンクに登録された検体に関して

パーキンソン病ブレインバンクに提供(寄託)された検体はすべて匿名化した上で保存され、研究に使用されます。患者様およびご遺族ともに直接の不利益をこうむることはありません。

ご本人およびご遺族への直接の利益はありません。しかし、ご本人が生前に「社会への貢献、医学への貢献」を希望しておられた場合はブレインバンクを通じてその篤志が実現するわけですから、ご本人の利益になるといえます。

## 6. 同意しない場合も不利益を受けないこと、および同意の撤回について

献脳ドナー登録は個人の自由意志によります。同意しない場合も、同意した後で撤回した場合も、診療上のいかなる不利益も受けません。いったん同意書を提出した後で、その同意を撤回する場合は、献脳生前同意登録撤回書(PDBB IC1-3)を事務局に必ず郵送してください。また、献脳ドナー登録カードの裏面の第2項(「2. 私はいったん献脳ドナー登録をしましたが、脳を提供しないことに決めました。」)に丸をつけることによって献脳中止を表明することができます。

献脳ドナー登録がある場合も、ご遺族の病理解剖と検体の保存およびブレインバンクへの寄託についての同意がない場合は病理解剖を行いません。

病理解剖が実施され、検体がパーキンソン病ブレインバンク検体データベースに登録された後も、「ブレインバンクへの寄託の撤回と研究使用の中止」を同意書に署名したご遺族が要求できます。この場合、病理解剖実施施設では、病理学的診断に必須である顕微鏡標本とパラフィンブロックは診療情報として一定の期間保存しますが、検体の大部分の保存を中止し丁寧に火葬します。パーキンソン病ブレインバンクでは、検体を研究に用いている場合は、その検体を新たな研究に用いることは中止します。しかし、研究者は既に行った実験結果を一定の期間保存する必要がありますので、データを一定の期間保存し、その後適切に処分します。

## 7. パーキンソン病ブレインバンクに保存された死後脳等の研究使用について

### (1) パーキンソン病ブレインバンクでの検体の精度管理

パーキンソン病ブレインバンクでは、死後脳を研究に用いるための準備として“検体の精度管理”を行います。これは、個々の死後脳組織が実際の研究に使えるかどうかを調べる(pH測定、mRNAの保存状態など)ほか、遺伝子診断や遺伝子解析を行います。これらの結果はご遺族にお知らせしません。

### (2) 医学研究への検体の提供の可否の決定

パーキンソン病ブレインバンクの最終的な目的は、医学研究を推進し、パーキンソン病および関連神経変性疾患などの治療法を開発し、国民の健康の増進に資することです。ブレインバンク内に“試料提供審査委員会”を設置し、研究計画の意義、倫理的問題の有無などを公正に審査した上で、検体を研究者に提供します。一定の条件のもとに営利企業に検体を提供することもあります。ご本人とご遺族から、予め研究に使ってよいという同意をいただいていますので、個別の研究計画についてご遺族に問い合わせる事はありません。

ん。

### (3) 医学研究実施に際しての検体の尊厳ある取り扱いと研究方法

検体を提供する場合は、死体解剖保存法等に従い研究の実施に際して、検体は「ご遺体の一部であること」、「尊厳ある取り扱いが必要であること」、「保存に適しなくなったときは礼意を失しないよう火葬する必要があること」を徹底させます。研究中に生じる小さな組織片などは研究実施者が回収し焼却します。研究が終了した場合にはパーキンソン病ブレインバンクが余剰検体を回収します。

病気の脳で起こっている機能異常を明らかにするために、脳組織を用いたタンパク質や mRNA や DNA の分析などを行います。研究の内容はヒトのゲノム解析研究を含みますので、「ヒトゲノム解析に関する倫理指針」を遵守して研究が行われます。

### (4) 研究内容などのホームページでの公開

寄託していただいた死後脳などの検体の医学研究への提供状況と、得られた研究成果はパーキンソン病ブレインバンク研究班のホームページ上 (<http://www.brain-bank.org>) で公開します。

パーキンソン病ブレインバンクでは、ご遺族から検体を医学研究に用いることについてあらかじめ同意を得ています。そのため、倫理委員会から特別な指示がない限りは個別の研究計画については、ご遺族に連絡いたしません。

## 8. 知的財産権の帰属について

パーキンソン病ブレインバンクに寄託された検体をもとにした研究により、特許権などおよびそれに基づく経済的利益が生じることがありますが、その権利はパーキンソン病ブレインバンク、研究機関、および研究遂行者などに属します。

## 9. ブレインバンクの将来の機構の変更の可能性と検体の将来の保存について

パーキンソン病ブレインバンクの機構は将来変更される可能性があります。

パーキンソン病ブレインバンクを設立し、献脳ドナー登録を開始する平成 18 年の時点では、病理解剖により摘出され、ご遺族から寄託された検体は解剖実施病院に保存されます。

しかし、将来、関係法令などが改正された場合、寄託された検体の一部あるいは全部が中央で一括保存されることがありますのでご理解いただきますようお願いいたします。

## 10. 費用について

パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンク運営に必要な費用は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究」から支出されます。献脳ドナー登録者などの費用負担はありません。

## 11. 問い合わせ先

お問い合わせなどは、パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンク事務局にご連絡ください。

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1  
国立精神・神経センター武蔵病院内  
パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンク研究班  
献脳生前同意登録事務局  
E-mail : [info@brain-bank.org](mailto:info@brain-bank.org)  
電話 042-346-1868、ファックス 042-346-1889



## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 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
Hinohara K, Nakajima T, Takahashi M, Hohda S, Sasaoka T, Nakahara KI, Chida K, <u>Sawabe M</u> , Arimura T, Sato A, Lee BS, Ban JM, Yasunami M, Park JE, Izumi T, Kimura A	Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations	J Hum Genet		(in press)	
Nakano N, Hori H, Abe M, Shibata H, Arimura T, Sasaoka T, <u>Sawabe M</u> , Chida K, <u>Arai T</u> , Nakahara K, Kubo T, Sugimoto K, Katsuya T, Ogihara T, Doi Y, Izumi T, Kimura A	Interaction of BMP10 with Tcap may modulate the course of hypertensive cardiac hypertrophy	Am J Physiol Heart Circ Physiol	293	H3396-3403	2007
Kimura A, Takahashi M, Choi BY, Bae SW, Hohta S, Sasaoka T, Nakahara KI, Chida K, <u>Sawabe M</u> , Yasunami M, Naruse T, Izumi T, Park JE	Lack of association between LTA and LGALS2 polymorphisms and myocardial infarction in Japanese and Korean populations	Tissue Antigens	69	265-269	2007
Naito T, <u>Sawabe M</u> , <u>Arai T</u> , Chida K, Hamamatsu A, Harada K, Ozawa T, Murayama S, Muramatsu M	Dyslipidemia is a major determinant of systemic atherosclerosis in the elderly: An autopsy study	Geriatr Gerontol Int	7	229-237	2007
<u>Arai T</u> , Kasahara I, <u>Sawabe M</u> , Kanazawa N, Kuroiwa K, Honma N, Aida J, Takubo K	Microsatellite-unstable mucinous colorectal carcinoma occurring in the elderly. Comparison with medullary type poorly differentiated adenocarcinoma	Pathol Int	57	205-212	2007
Oda K, Tanaka N, <u>Arai T</u> , Araki J, Song Y, Zhang L, Kuchiba A, Hosoi T, <u>Shirasawa T</u> , Muramatsu M, <u>Sawabe M</u>	Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases	Hum Mol Genet	16	592-599	2007

Suzuki M, Kurosaki T, <u>Arai T</u> , <u>Sawabe M</u> , Hosoi T, Kitamura T	The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is not associated with the risk of sporadic or latent prostate cancer in Japanese men	Int J Urol	14	800-804	2007
<u>Arai T</u> , Takubo K	Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and colorectal carcinomas in the elderly	Pathol Int	57	303-314	2007
<u>Arai T</u> , <u>Sawabe M</u> , Hosoi T, Tanaka N	Role of DNA repair systems in malignant tumor development in the elderly	Geriatr Gerontol Int	8	65-72	2008
Nakahara M, Saeki K, Yogiashi Y, Kimura A, Horiuchi A, Nakamura N, Yoneda A, Saeki K, Matsuyama S, Nakamura M, <u>Toda T</u> , Kondo Y, Kaburagi Y, Yuo A	The protein expression profile of cynomolgus monkey embryonic stem cells in two-dimensional gel electrophoresis: a successful identification of multiple proteins using human databases	Journal of Electrophoresis	51	1-8	2007
Hashimoto R, <u>Toda T</u> , Tsutsumi H, Ohta M, Mori M	Abnormal N-Glycosylation of the Immunoglobulin G $\kappa$ Chain in a Multiple Myeloma Patient with Crystalglobulinemia	International Journal of Hematology	85	203-206	2007
<u>Toda T</u> , Nakamura M, Morisawa H, Hirota M.	Proteomic identification of oxidative-stress-reporting biomarkers differentially secreted from human neuroblastoma SH-SY5Y cells	Journal of Electrophoresis	51	21-26	2007
Kurosaki H, Kazuki Y, Hiratsuka M, Inoue T, Matsui Y, Wang, CC, Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T, <u>Toda T</u> ., Oshimura M.	A comparison study in the proteomic signatures of multipotent germline stem cells, embryonic stem cells, and germline stem cells	Biochem. Biophys. Res. Comm.	353	259-267	2007

# Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases

Kanae Oda<sup>1</sup>, Noriko Tanaka<sup>2</sup>, Tomio Arai<sup>3</sup>, Jungo Araki<sup>1</sup>, Yixuan Song<sup>1</sup>, Ling Zhang<sup>1</sup>, Aya Kuchiba<sup>2</sup>, Takayuki Hosoi<sup>4</sup>, Takuji Shirasawa<sup>5</sup>, Masaaki Muramatsu<sup>1,\*</sup> and Motoji Sawabe<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kandasurugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan, <sup>2</sup>Department of Clinical Bioinformatics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan, <sup>3</sup>Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo 173-0015, Japan, <sup>4</sup>Department of Advanced Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi 474-8511, Japan and <sup>5</sup>Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan

Received October 28, 2006; Revised December 22, 2006; Accepted December 28, 2006

**Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease in the intima of the arterial wall, where cytokines play a crucial role in the pathogenesis of this disease. However, the question of whether or not genetic variations in the cytokine genes could influence the development of atherosclerosis has been poorly investigated. We investigated the relationship of nine common single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-10, IL-4 and transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 with the atherosclerotic severity in 10 different arteries based on 1503 consecutive autopsies of elderly Japanese subjects registered in the Japanese SNPs for geriatric research (JG-SNP) study. The -1031C allele of TNF- $\alpha$  was a significant protective factor for atherogenesis in the carotid, femoral and intracranial arteries [odds ratio (OR): 0.72, 0.73 and 0.70, respectively]. The -511T of IL-1 $\beta$  and the +29T of TGF- $\beta$ 1 were significant risk factors for atherogenesis in the subclavian and intracranial arteries (OR: 1.35 and 1.48, respectively). In contrast, conventional risk factors for atherogenesis, such as hypertension and diabetes mellitus, conferred independent risks for almost all arteries. Functional SNPs in TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and TGF- $\beta$ 1 genes play a role in atherogenesis, although their influences are less pronounced than those of conventional risk factors and appear to be limited to specific arteries in the Japanese elderly.**

## INTRODUCTION

Atherosclerosis, which is one of the leading causes of ischemic heart disease and cerebrovascular disease, is now widely accepted to be a chronic inflammatory disease that is characterized by lipid accumulation in the arterial wall (1–5). In the early stage of the disease, immunocompetent cells, such as monocyte-derived macrophages and T-lymphocytes, infiltrate the arterial intima, and the immune responses evoked in the lesion may play a pivotal role in the progression of atherogenesis. The expression of

pro-inflammatory cytokines is observed predominantly in atherosclerotic lesions, whereas the expression of anti-inflammatory cytokines in these lesions is rare (6). Thus, it is likely that both pro- and anti-inflammatory mediators produced by activated immunocompetent cells, endothelia and vascular smooth-muscle cells in the lesion are important for the development of atherosclerosis (7). However, it remains to be seen whether or not the genetic factors for these inflammation-related mediators underlie atherogenesis.

The heritability of atherosclerosis is around 40%, according to studies measuring the intima-media thickness, which is a

\*To whom correspondence should be addressed. Tel: +81 03 5280 8060; Fax: +81 03 5280 8061; Email: muramatsu.epi@mri.tmd.ac.jp

**Table 1.** Allele frequencies and primer pairs for the genotyping of each SNP

Gene	SNP (dbSNP ID)	Frequency (n)	Primer pairs (5'-3')
TNF- $\alpha$	-857C/T (rs1799724)	0.84/0.16 (1498)	F: GGCTCTGAGGAATGGGTTAC R: AGTGTGTGGCCATATCTTCTTAAA
	-863C/A (rs1800630)	0.83/0.17 (1498)	
	-1031T/C (rs1799964)	0.82/0.18 (1451)	F: CTTCAGGGATATGTGATGGAC R: TTCCTCAGAGCCCGCTAC
IL-1 $\beta$	-511C/T (rs16944)	0.54/0.46 (1498)	F: CTTCCCACTTACAGATGGATA R: GAAAGGTCAATTTTCTCCTCAG
	-592A/C (rs1800872)	0.66/0.34 (1480)	F: AGCTGAAGAGGTGGAAAC R: GGGGGTGGGCTAAATATC
IL-10	-819T/C (rs1800871)	0.66/0.34 (1491)	F: TAGACTCCAGCCACAGAAG R: ACCCCTACCGTCTCTATT
	-1082A/G (rs1800896)	0.95/0.05 (1497)	F: CACACACACACACACAAAT R: TGGGGTGAAGAAGTTGAAATA
IL-4	-589T/C (rs2243250)	0.68/0.32 (1492)	F: CTGCTGGGACCCAAACTA R: GAAAAGCTGATCTGGGGC
TGF- $\beta$ 1	C29T (Pro10Leu) (rs1982073)	0.52/0.48 (1482)	F: TCCCCATGCCGCCTCC R: GGATAGTCCCGGCGCGG

clinical measure of atherosclerosis (8,9). Pathological investigations have also been carried out, such as the Helsinki Sudden Death Study (HSDS) and the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY). These studies investigated the autopsies of sudden death cases and put forward several candidate polymorphisms for atherosclerosis (10–16). However, there are very few reports about cytokine genetic polymorphisms.

To this end, we determined the relationship between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of pro- and anti-inflammatory cytokines and atherosclerotic severity in 10 different arteries based on 1503 consecutive autopsies of elderly Japanese subjects. We examined nine common functional SNPs in the cytokine genes that are known to be related to atherosclerosis: -1031T/C, -863C/A and -857C/T in the promoter of the tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gene, -511C/T in the promoter of the interleukin (IL)-1 $\beta$  gene, -1082A/G, -819T/C and -592A/C in the promoter of the IL-10 gene, -589T/C in the promoter of the IL-4 gene, and C29T (with a proline to leucine amino-acid change in codon 10) in the transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 gene (7). These SNPs have been previously associated with many inflammatory diseases such as Crohn's disease (17), and with some atherosclerosis-related diseases such as myocardial infarction (18) and diabetes mellitus (19). However, the question of whether or not they are related to atherosclerosis itself has been poorly investigated. Only SNPs in the IL-10 genes, to our knowledge, have been shown to be associated with atherosclerotic renal artery stenosis in a small population (20) and with the carotid artery intima-media thickness in hemodialysis patients (21).

In the present study, we showed for the first time that functional SNPs in TNF- $\alpha$  (-1031T/C), IL-1 $\beta$  (-511C/T) and TGF- $\beta$ 1 (C29T) play a role in atherogenesis at specific arteries in the Japanese elderly. We also demonstrated that conventional risk factors, such as hypertension and diabetes mellitus, are associated with atherogenesis at almost all arteries, suggesting that the genetic variants would affect atherogenesis less than the conventional risk factors, at least in the elderly.

## RESULTS

### Allele frequency and linkage disequilibrium

Tables 1 and 2 show the distributions of the allele and haplotype frequencies observed for the 1503 autopsy cases, respectively. The allele frequencies of the SNPs were similar to those

previously reported in Japanese subjects or to the information in the database for Japanese SNPs (JSNP database) (22–26). All of the SNPs were in Hardy–Weinberg equilibrium. Strong linkage disequilibrium was observed between the -1031T/C and -863C/A SNPs of the TNF- $\alpha$  gene ( $r^2 = 0.71$ ,  $|D'| = 1$ ) and between the -819T/C and -592A/C SNPs of the IL-10 gene ( $r^2 = 1$ ,  $|D'| = 1$ ). These results are consistent with the results of previous studies on Japanese subjects (27,28).

### Association of individual minor alleles of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 and TGF- $\beta$ 1 with atherosclerotic severity

Table 3 shows the results of multiple logistic regression analysis for the individual minor alleles of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10 and TGF- $\beta$ 1 and the atherosclerotic severity.

The -1031C allele of TNF- $\alpha$ , the -511T allele of IL-1 $\beta$  and the +29T allele of TGF- $\beta$ 1 were found to be significantly associated with atherosclerotic severity in the intracranial, carotid and femoral arteries [ $P < 0.05$ ; odds ratio (OR): 0.70, 0.72 and 0.73, respectively], the subclavian artery ( $P < 0.05$ ; OR: 1.35), and the intracranial arteries ( $P < 0.05$ ; OR: 1.48) (Table 3).

No significant association was observed between the -863A and -857T alleles of TNF- $\alpha$ , the -1082G, -819C and -592C alleles of IL-10, and the -589C allele of IL-4, and atherosclerotic severity. No SNPs that affect atherogenesis in the aorta, coronary, splenic, superior mesenteric and common iliac arteries were identified.

These results imply that the -1031C (TNF- $\alpha$ ) SNP has an inhibitory effect on atherogenesis in each artery, while the -511T (IL-1 $\beta$ ) and +29T (TGF- $\beta$ 1) SNPs promote atherogenesis.

### Lack of association of TNF- $\alpha$ and IL-10 haplotypes with atherosclerotic severity

To analyze the association of the haplotypes of TNF- $\alpha$  and IL-10 with atherosclerotic severity in each artery, multiple logistic regression analyses were performed. The conventional risk factors of atherogenesis, i.e. gender, age (at death), drinking status, smoking status, and histories of diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia, were included as explanatory variables. No significant association was observed between the haplotypes of TNF- $\alpha$  and IL-10 and atherosclerotic severity in any artery (data not shown).