

200911010B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

ゲノム研究，プロテオーム研究に適用可能な

「病理解剖組織バンク」の開発

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 沢辺 元司

平成22(2010)年 5月

## 目 次

### I. 総合研究報告

ゲノム研究，プロテオーム研究に適用可能な「病理解剖組織バンク」の開発-----1

沢辺元司

(資料2-1) 東京都健康長寿医療センター病理解剖バイオリソース機構設立趣意書----20

(資料2-2) 東京都健康長寿医療センター病理解剖バイオリソース機構規約-----22

(資料2-3) 病理解剖バイオリソース機構病理解剖バイオバンク運営指針-----26

(資料2-4) 病理解剖バイオリソース機構病理解剖バイオバンク研究計画審査会要綱--30

(資料2-5) 病理解剖バイオリソース機構病理解剖バイオバンク倫理委員会要綱-----32

(資料2-6) 病理解剖バイオバンクのご紹介-----35

(資料2-7) 病理解剖バイオバンクへの協力の同意書-----46

(資料2-8) 病理解剖バイオバンクへの協力同意の撤回書-----47

(資料2-9) 病理解剖バイオバンクポスター-----48

(資料2-10) 病理解剖バイオバンクパンフレット-----49

(資料2-11) 病理解剖バイオバンクホームページ-----53

(資料3-1) 高齢者ブレインバンク運用要綱-----63

(資料3-2) 病理解剖コラボレーション事業ポスター-----65

(資料3-3) 病理解剖コラボレーション事業パンフレット-----66

(資料3-4) 病理解剖コラボレーション事業ホームページ-----70

(資料4-1) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守した老人医療  
センター病理解剖試料のゲノム・遺伝子解析研究利用についての調査  
報告および今後の利用に関する指針」

(資料4-2) 病理解剖バイオバンクの倫理性について-----126

(資料4-3) 病理解剖コラボレーション事業の運用要綱について-----130

(資料4-4) 病理解剖コラボレーション事業のインターネット公開について-----133

II. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 136

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 147

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

総合研究報告書

ゲノム研究、プロテオーム研究に適用可能な「病理解剖組織バンク」の開発

研究代表者 沢辺 元司 東京都健康長寿医療センター病理診断科部長

研究要旨

我々は3年間の研究期間において、「病理解剖バイオバンク」、「病理解剖コラボレーション事業」の2つを構築した。

病理解剖バイオバンクは病理解剖時にご遺体より組織試料を採取し、研究者に無償で提供する事業である。一方、病理解剖コラボレーション事業は主にこれまでにセンターで保存された膨大な病理解剖資料、試料を元に共同研究を行うものである。いずれもインターネット上で公開しているオープンな病理解剖組織バンクである。前者は試料の提供が主体であり、後者は共同研究を前提としているものである。

病理解剖バイオバンクは2009年10月より試料採取を開始し、2010年3月末までに12症例、415組織を採取した。現在、継続的に試料を採取しており、平成22年度内に研究者への試料配付を開始する予定である。

病理解剖コラボレーション事業は2009年4月に開始した事業であり、現在、東京大学、東京医科歯科大学、理研など17の外部研究組織と共同研究を行っている。2009年の新規共同研究組織は東京慈恵会医科大学整形外科、獨協医科大学皮膚科である。2009年に発刊された英語原著論文は14件にのぼる。今後も継続的に事業を行い、順次、研究成果を公表していく。

研究分担者

新井富生	東京都健康長寿医療センター・病理診断科・副部長
清水孝彦	東京都健康長寿医療センター研究所・老化機構研究グループ・研究員
戸田年総	東京都健康長寿医療センター研究所・老化機構研究グループ・研究副部長
村山繁雄	東京都健康長寿医療センター

研究所・老年病理学研究チーム・研究部長
---------------------

A. 研究目的

本研究の目的はゲノム研究、プロテオーム研究に適用可能な「病理解剖組織バンク」を開発し、人由来試料の供給システムを開発する事にある。特に本研究では、進歩の著しいゲノム研究、プロテオーム研究に適用可能な試料を調製し供給するシステムを

構築する。

医学研究には人由来試料を供給するシステムが必須であるにもかかわらず、脳や筋肉などの特定の組織を除いて、人由来試料バンク開発の国内での取り組みは乏しい。本研究では3年間の研究期間内にゲノム研究、プロテオーム研究に適用可能な人由来試料を調製し、それを研究者に供給する体制を構築する。

研究の特色・独創的な点は人由来試料バンクとして病理解剖症例を用いる点、全身組織を対象としている点、高齢者症例を対象としている点である。

## B. 研究結果

### 1. 2つの事業

我々は3年間の研究期間において、「病理解剖バイオバンク（以下、バイオバンク）」、「病理解剖コラボレーション事業（以下、コラボ事業）」の2つを構築した。両者の差異を表1に示す：

表1. 病理解剖バイオバンクと病理解剖コラボレーション事業の差異

項目	バイオバンク	コラボ事業
試料の種類	病理解剖試料	病理解剖試料
試料の採取	前向きに採取	主にストック
ご遺族からの同意	バイオバンク同意書での同意	病理解剖承諾書での同意

匿名化	連結不可能匿名化	連結可能匿名化
研究者	大学、公的研究機関の研究者	大学、公的研究機関の研究者
研究者との関係	試料提供のみ	共同研究
知的所有権	研究者に所属	協議

## 2. 病理解剖バイオバンク

病理解剖バイオバンクを構築するためには、いくつかの段階が必要である。すなわち、バイオバンクの合法性についての法律的検討、日本における人由来試料バンクの調査、バイオバンクを運営する「高齢者バイオリソースセンター」の設立、バイオバンク運営のための規約・書式の整備、核酸・タンパク質試料の品質評価、患者・患者家族・研究者への広報活動である。

### （法律的検討）

病理解剖材料に由来する組織バンクは個々の研究者ないし病院、施設単位で行われており、他施設との共同研究を目的とした組織バンクは少数である。われわれの知る限りでは一般の研究者に開かれた完全にオープンな病理解剖由来の組織バンク（狭義の組織バンク）は見あたらない。従ってわれわれの構築する「病理解剖バイオバンク」の合法性について検討する必要がある。人由来試料の法的側面に精通している東海

大学法科大学院教授 宇都木 伸教授に法的検討を依頼した。われわれの「病理解剖バイオバンク」について概要を説明した上で、われわれのバンクの合法性に関する検討をお願いし以下の報告を得た：

- 病理・行政・司法解剖など死因究明のための解剖の際に採取されたものの残余については、死体解剖保存法 18 条が、「標本」としての保存を認めるが、遺族から請求のあった場合には返還することを命じている。
- その他の死体の全部又は一部を研究・教育用「標本」として大学・大病院で保存するには遺族の承諾を要するものとされている（同法 17 条）。
- 同法 19 条は、目的も態様も指定することなく死体の（一部の）保存を、遺族の承諾と知事の許可を条件として認めている。
- このようにして、死体から研究用に組織を採取することについては現在のところ法規定はない。研究用組織の利用の必要性和適正さの条件を説得的に提示できれば、その範囲で適法と考えることができる。

従って、研究班では、「われわれの構築する病理解剖バイオバンクを規定する法律はなく、研究用組織の利用の必要性和適正さの条件を説得的に提示できればその範囲で適法と考えることができる」との結論に達

した。

#### （人由来試料バンクの調査）

「病理解剖バイオバンク」を構築するにあたって、現在、国内で運営されている以下の人由来試料バンクを調査し、参考にした。

- ヒューマンサイエンス研究資源バンク
- HAB 研究機構
- 理化学研究所バイオリソースセンター(BRC)
- 臨床研究・教育支援センター(SCCRE)「ヒト組織バンク」
- 神奈川がん臨床研究・情報機構 腫瘍組織センター
- パーキンソン病ブレインバンク

詳細は平成 19 年度分担研究報告書「人由来試料バンクの国内における活動調査」を参考にしてください。

#### （高齢者バイオリソースセンターの設立）

病理解剖バイオバンクや病理解剖コラボレーション事業は公的事业であり、単年度や複数年度で終了する事業ではなく、5 年や 10 年を超える運営を前提とする。このためには、センター内でこの事業を運営する恒常的組織を設立し、施設、設備、人、運営資金などの基盤を確保する必要がある。東京都老人医療センターが平成 21 年度から独立行政法人化し東京都健康長寿医療センターにかわった際に、臨床研究部門内に

「高齢者バイオリソースセンター」を設立した。高齢者バイオリソースセンターでは病理解剖バイオバンク、病理解剖コラボレーション事業などの事業を行っている。

#### (規約・書式の整備)

病理解剖バイオバンクを運営するには明確なルールが必要であり、運営に必要な書式を整備しなければならない。そこで、神奈川県がんセンター「腫瘍組織センター」をモデルとして、研究班でルールについて検討し、以下の規約、書式を整備した。

- 機構設立趣意書 (資料 2-1)
- 病理解剖バイオリソース機構規約 (資料 2-2)
- 病理解剖バイオリソース機構運営指針 (資料 2-3)
- 研究計画審査会要綱 (資料 2-4)
- 倫理委員会要綱 (資料 2-5)
- バイオバンク紹介用の小冊子 (資料 2-6)
- 同意書 (資料 2-7)
- 同意撤回書 (資料 2-8)

#### (試料の品質評価)

病理解剖試料を研究者に配布するにあたっては、試料の品質を評価する必要がある。

剖検時採取した組織から抽出した DNA については、死後 90 時間以内であれば良好な品質を保持していることが明らかになった。抽出した DNA は $-80^{\circ}\text{C}$ 凍結保存でも、 $4^{\circ}\text{C}$ 冷蔵保存でも polymerase chain reaction

(PCR)に耐えうる品質を保持していることが確認された。詳細は平成 19 年度分担研究報告書「剖検組織から抽出した DNA の精度に関する研究」を参考にして下さい。

剖検時採取した組織から抽出した RNA については、剖検時凍結保存された組織から RNA を抽出して電気泳動し、RNA の分解の程度を調べ、品質管理を行った。その結果、死後時間および組織の違いに関わらず、いずれの RNA も分解が進んでいた。詳細については平成 21 年度分担研究報告書「遺伝子発現研究に利用可能な病理解剖バイオバンクの品質管理に関する研究」を参考にして下さい。

剖検時採取した組織から抽出したタンパク質については、死後直ちに低温室に移し 1 時間以内に組織を採取して凍結保存すれば、タンパク質のパターンには大きな変化が見られなかった。またカルボニル化タンパク質を標的にしたプロテオーム解析が可能であった。詳細については平成 19 年度分担研究報告書「タンパク質抽出・管理、品質管理、供給体制確立、およびプロテオーム解析に関する研究」、平成 20 年度分担研究報告書「プロテオーム研究に利用可能な病理解剖バイオリソースの品質管理に関する研究」、平成 21 年度分担研究報告書「病理解剖バイオリソースのプロテオーム研究における有用性に関する研究」を参考にして下さい。

#### (広報活動)

病理解剖バイオバンクの枠組みを作っても、患者さん、患者さんの家族、一般の方々の理解や協力が得られなければ、試料が集まらない。また試料が集まっても、研究者にその存在が知られなければ、バイオバンクが活用されないことになる。そのため患者さん、患者さんの家族、一般の方々を対象としてポスター、パンフレットを用いた院内広報活動・インターネット紹介を行い、研究者を対象として学会での広報活動を行った。

病理解剖バイオバンクの運営にあたっては、患者さんやそのご家族の方に病理解剖バイオバンクについて、十分な理解を得ることが前提となる。しかし、患者さんが亡くなられ、悲しみに暮れているご家族の方に、その場でバイオバンクについて説明し、理解を得るのは難しい。そこで、患者さんやご家族の方に病理解剖バイオバンクについて、事前に知っていただくために、センター病院の外来玄関の目立つ場所に、ポスターを掲示している(資料2-9)。また同じ趣旨で、パンフレットを作成し、配付している(資料2-10)。

現在、公的な事業の内容を一般や患者さんに紹介するには、インターネットでのホームページ公開が大変有用である。そこで、病理解剖バイオバンクのホームページを作成した。このホームページは「ホーム」、「倫

理的配慮」、「規約・運営指針」、「一般の方々へ」、「バイオバンクの利用を希望される研究者の方へ」、「お問い合わせ」、「このホームページについて」、「リンク」の各ページから出来ている。ホームページの詳細を資料2-11に示す。

研究者を対象としたバイオバンクの紹介としては、2010年3月に東京BIネットでポスター発表を行った。また2010年6月に日本老年医学会でポスター発表を行う。

#### (試料採取状況)

病理解剖バイオバンクの開設にあたっては、臨床担当医への周知が必須である。そこで、院内メール、文書、幹部会を通じて周知を図った。そして、臨床担当医から病理解剖の依頼が病理に連絡される際に、病理スタッフが病棟に赴いて、ご家族の方にバイオバンク事業について十分に説明した上でバイオバンク同意書により書面で承諾を得た。

病理解剖が行われると、病理医師、臨床検査技師、各1名が解剖室に赴き、試料の採取、冷蔵保存を行った。採取後ラボで、組織を細切し、-80℃の超低温槽で保存している。全例で腎臓よりDNAを抽出している。

男性で33組織、女性で35組織を採取している(心左室壁、左心耳、上行大動脈、下大静脈、肺末梢、喉頭、気管、食道、顎下腺、肝臓、胆嚢、膵臓、腎皮質、腎髄質、尿管、前立腺、子宮頸部、子宮体部、精巣、

卵巣、大腿骨髄、脾臓、リンパ節、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、腹部皮膚、女性乳腺、大腿四頭筋、横隔膜、腸間膜脂肪、皮下脂肪、腰椎椎体、腰椎椎間板、肋軟骨、腕神経叢)。

バイオバンクは2009年10月1日に試料採取を開始したが、2010年3月31日までにバイオバンク登録ができたのは12例であり、合計415組織を採取した。該当する期間には48例の病理解剖を行っており、12例(25%)のご遺族の方にバイオバンクに関する説明を行い全例で承諾が得られた。2010年4月以降も継続的に試料を採取している。

#### (研究者への試料配付状況)

2010年5月の現在時点では採取試料数が十分でないので、平成22年度末までに研究者への試料配付を開始する予定である。

### 3. 病理解剖コラボレーション事業

東京都健康長寿医療センター病理部門では、これまでに9,000例を超える病理解剖を実施しており、病理解剖所見をデータベースに登録し、試料を管理してきた。病理解剖資料の概要を表2に示す。

表2. 病理解剖ストック試料の概要

種類	症例数	付記
DNA 試料	2,200 例	主に腎より抽出
血清	1,800 例	死亡前採取

パラフィン 9,000 例

ロック

スライドガラ 6,000 例

ス

写真資料 9,000 例

凍結臓器試料 2,200 例 心、肝、腎など

我々はこれらの資料を用いて、これまでにセンター内部および外部の大学・研究機関と共に、多くの臨床病理学的研究、医学研究を行ってきた。そして今回、これまでに蓄積されたセンター病理解剖資料を用いて行う共同研究を「病理解剖コラボレーション事業」として新たに位置づけ、共同研究を公募することにした。

病理解剖コラボレーション事業を開始するに当たっては、運用要綱の作成、患者さん、患者さんの家族、一般の方々、研究者を対象とした広報活動が必要となる

#### (運用要綱の作成)

病理解剖コラボレーション事業の運用要綱は老人総合研究所「高齢者ブレインバンク」の運用要綱を参考に作成した(資料3-1)。その特徴としては共同研究を無償で行う点、大学や公的研究機関に属している研究者を共同研究者としている点、知的財産権を協議で決める点があげられる。

#### (広報活動)

病理解剖コラボレーション事業の広報活動として、患者さん、患者さんの家族、一般の方々を対象としたポスター、パンフレ



ットによる院内広報活動・インターネット紹介と、研究者を対象とした学会での広報活動を行った。

病理解剖コラボレーション事業の運営にあたっては、患者さんやご家族の方にこの事業について、十分な理解を得ることが倫理的に重要である。そこで、センター病院の外来玄関の目立つ場所に、ポスターを掲示している(資料3-2)。また同じ趣旨で、パンフレットを作成し、配付している(資料3-3)。

病理解剖コラボレーション事業では、これまでの共同研究成果を紹介し、新たな共同研究を募る場所が必要である。そこでインターネットホームページを作成することにした。インターネットホームページは「ホーム」、「研究の紹介」、「倫理的配慮及び関連法規」、「病理解剖を承諾されたご遺族の皆様へ」、「病理解剖例の特徴」、「共同研究を希望される研究者の方へ」、「共同研究事業運用要綱」、「お問い合わせ」、「このホームページについて」、「リンク」の各ページよりなる(資料3-4)。インターネット公開は2009年4月1日に開始された。

病理解剖コラボレーション事業は、センターにこれまでに蓄積、整理された病理解剖資料を用いた共同研究を公募するものであるから、医学研究者に対する広報活動が重要である。そこで、日本病理学会総会、日本老年医学会総会、日本人類遺伝学会総

会、国際生物環境資源学会、国際老年学会、生物資源啓発普及セミナーなどで口演発表、ポスター発表を行った。ポスター発表の際にはパンフレットの配布も行った。

#### (共同研究成果)

病理解剖コラボレーション事業として、現在、東京大学、東京医科歯科大学、理研など17の外部研究組織と共同研究を行っている。2009年に新規に共同研究を開始したのは東京慈恵会医科大学整形外科、獨協医科大学皮膚科の2組織である。2009年に発刊された英語原著論文は14件にのぼる。

#### 4. 倫理面への配慮

病理解剖は1949年に公布された死体解剖保存法に基づいて行われている。しかし、センターが設立した1972年以来既に36年の歳月が経ち、医学研究に人材料を用いる場合には十分な倫理的配慮が必要となってきた。また2001年には「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が策定された。このような動向に対して、センター病理部では病理解剖承諾書の変更、病理解剖の啓蒙、研究成果の公開などに取り組み、また研究者は個別にセンター及び所属の倫理委員会で研究内容を審査されることにより、研究の倫理性を確保してきた。今回、我々はセンター病理解剖例をゲノム・遺伝子解析研究に用いる際の倫理性を高める一環として、実態を調査し、法律専門家と共

に検討し、同解剖例の使用のあり方を改善するための方策に関する報告・指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守した老人医療センター病理解剖試料のゲノム・遺伝子解析研究利用についての調査報告および今後の利用に関する指針」を作成した(資料4-1)。この指針はセンター倫理委員会で既に承認されている。

2009年6月9日に病理解剖バイオバンク事業の倫理性について(資料4-2)、2008年9月10日、12月22日に病理解剖コラボレーション事業の運用要綱・インターネット公開について(資料4-3、4-4)、それぞれ個別にセンター倫理委員会で審議され承認を得ている。

### C. 結論

我々は3年間の研究期間において、「病理解剖バイオバンク」、「病理解剖コラボレーション事業」の2つを構築した。共に高齢者バイオリソースセンターの事業として位置づけられている。

病理解剖バイオバンクは2009年10月より試料を開始しており、2010年3月末までに12症例、415組織を採取した。本研究補助金の終了後も継続して登録が続けられ、同時に研究者への広報、配付を行っていく。

病理解剖コラボレーション事業は2009年4月に開始した共同研究を前提とした「病理解剖組織バンク」事業であり、現在、

17の大学、研究機関と共同研究を行っている。この事業により2009年に発表された英語原著論文は14編にのぼり、大きな成果を挙げている。

### D. 健康危険情報

なし

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Suzuki M, Kurosaki T, Arai T, Sawabe M, 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.* 2007;14:800-804.
2. Oda K, Tanaka N, Arai T, Araki J, Song Y, Zhang L, Kuchiba A, Hosoi T, Shirasawa T, Muramatsu M, Sawabe M. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. *Hum Mol Genet.* 2007;16:592-599.
3. Nakano N, Hori H, Abe M, Shibata H, Arimura T, Sasaoka T, Sawabe M, Chida K, Arai T, 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.* 2007;293:H3396-3403.
4. Nakamura K, Takubo K, Izumiyama-Shimomura N, Sawabe M, Arai T, Kishimoto H, Fujiwara M, Kato M, Oshimura M, Ishii A, Ishikawa N. Telomeric DNA length in cerebral gray and white matter is associated with longevity in individuals aged 70 years or older. *Exp Gerontol.* 2007;42:944-950.
  5. Kimura Y, Kubo S, Koda H, Noguchi Y, Sawabe M, Maruyama N, Kitamura K. Quantitative analysis of mRNA in human temporal bones. *Acta Otolaryngol.* 2007;127:1024-1030.
  6. Kimura A, Takahashi M, Choi BY, Bae SW, Hohta S, Sasaoka T, Nakahara KI, Chida K, Sawabe M, 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.* 2007;69:265-269.
  7. Honma N, Takubo K, Akiyama F, Kasumi F, Sawabe M, Arai T, Hosoi T, Yoshimura N, Harada N, Younes M, Sakamoto G. Expression of oestrogen receptor-beta in apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology.* 2007;50:425-433.
  8. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66:354-362.
  9. Arai T, Kasahara I, Sawabe M, 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.* 2007;57:205-212.
  10. Naito T, Sawabe M, Arai T, 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.* 2007;7:229-237.
  11. Tamura Y, Adachi J, Chiba Y, Mori S, Takeda K, Kasuya Y, Murayama T, Sawabe

- M, Sasano H, Araki A, Ito H, Horiuchi T. Primary aldosteronism due to unilateral adrenal microadenoma in an elderly patient: efficacy of selective adrenal venous sampling. *Intern Med.* 2008;47(1):37-42.
12. Takubo K, Aida J, Sawabe M, Arai T, Kato H, Pech O, Arima M. The normal anatomy around the oesophagogastric junction: a histopathologic view and its correlation with endoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(4):569-583.
13. Takei K, Ikeda S, Arai T, Tanaka N, Muramatsu M, Sawabe M. Lymphotoxin-alpha polymorphisms and presence of cancer in 1,536 consecutive autopsy cases. *BMC Cancer.* 2008;8:235.
14. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Hatsuta H, Sakiyama Y, Kanemaru K, Arai T, Sawabe M, Tanaka N, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S. Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67(11):1072-1083.
15. Sawabe M, Hamamatsu A, Chida K, Arai T, Harada K, Ozawa T, Tanaka N. Elderly patients with minimal common carotid atherosclerosis not infrequently have severe coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Circ J.* 2008;72(12):1946-1952.
16. Osajima Y, Sawabe M, Hashimoto R, Tsutsumi H, Arai T, Ohta M, Miyakoshi S. Analysis of multiple cancers in autopsy cases of elderly hematological malignancies. *Rinsho Ketsueki.* 2008;49(12):1599-1603.
17. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67(10):945-953.
18. Hinohara K, Nakajima T, Takahashi M, Hohda S, Sasaoka T, Nakahara K, Chida K, Sawabe M, 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.* 2008;53(4):357-359.
19. Harihara S, Nakamura K, Fujiwara M, Arai T, Sawabe M, Takeuchi F, Takubo K. Markedly different clinical

- features in 2 diabetes mellitus patients with extremely high tissue levels of the mitochondrial DNA A3243G mutation. *Gerontology*. 2008; 54(3):168-172.
20. Fukui N, Miyamoto Y, Nakajima M, Ikeda Y, Hikita A, Furukawa H, Mitomi H, Tanaka N, Katsuragawa Y, Yamamoto S, Sawabe M, Juji T, Mori T, Suzuki R, Ikegawa S. Zonal gene expression of chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3843-3853.
21. Fukui N, Ikeda Y, Ohnuki T, Tanaka N, Hikita A, Mitomi H, Mori T, Juji T, Katsuragawa Y, Yamamoto S, Sawabe M, Yamane S, Suzuki R, Sandell LJ, Ochi T. Regional differences in chondrocyte metabolism in osteoarthritis: a detailed analysis by laser capture microdissection. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(1):154-163.
22. Fujimoto K, Sawabe M, Sasaki M, Kino K, Arai T. Undiagnosed cirrhosis occurs frequently in the elderly and requires periodic follow ups and medical treatments. *Geriatr Gerontol Int*. 2008;8(3):198-203.
23. Arai T, Sawabe M, Hosoi T, Tanaka N. Role of DNA repair systems in malignant tumor development in the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2008;8(2):65-72.
24. Aida J, Izumiyama-Shimomura N, Nakamura K, Ishikawa N, Poon SS, Kammori M, Sawabe M, Arai T, Matsuura M, Fujiwara M, Kishimoto H, Takubo K. Basal cells have longest telomeres measured by tissue Q-FISH method in lingual epithelium. *Exp Gerontol*. 2008;43(9):833-839.
25. Takubo K, Aida J, Naomoto Y, Sawabe M, Arai T, Shiraishi H, Matsuura M, Ell C, May A, Pech O, Stolte M, Vieth M. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2009;40:65-74.
26. Yamada Y, Fuku N, Tanaka M, Aoyagi Y, Sawabe M, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Kato K, Watanabe S, Nozawa Y, Hasegawa A, Kojima T. Identification of CELSR1 as a susceptibility gene for ischemic stroke in Japanese individuals by a genome-wide association study. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):144-149.

27. Tsuda Y, Noguchi T, Mochizuki H, Makino F, Nanjo Y, Sawabe M, Takahashi H. Patients with mild-to-moderate asthma may develop clinically significant chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2009;14(4):529-536.
28. Takubo K, Vieth M, Aida J, Sawabe M, Kumagai Y, Hoshihara Y, Arai T. Differences in the Definitions Used for Esophageal and Gastric Diseases in Different Countries. Endoscopic Definition of the Esophagogastric Junction, the Precursor of Barrett's Adenocarcinoma, the Definition of Barrett's Esophagus, and Histologic Criteria for Mucosal Adenocarcinoma or High-Grade Dysplasia. *Digestion*. 2009; 80(4):248-257.
29. Sebastiani P, Montano M, Puca A, Solovieff N, Kojima T, Wang MC, Melista E, Meltzer M, Fischer SE, Andersen S, Hartley SH, Sedgewick A, Arai Y, Bergman A, Barzilai N, Terry DF, Riva A, Anselmi CV, Malovini A, Kitamoto A, Sawabe M, Arai T, Gondo Y, Steinberg MH, Hirose N, Atzmon G, Ruvkun G, Baldwin CT, Perls TT. RNA editing genes associated with extreme old age in humans and with lifespan in *C. elegans*. *PLoS One*. 2009;4(12): e8210.
30. Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K, Hamamatsu A, Chida K, Arai T, Harada K, Inamatsu T, Ozawa T, Naka MM, Matsushita S. High lipoprotein(a) level promotes both coronary atherosclerosis and myocardial infarction: a path analysis using a large number of autopsy cases. *Heart*. 2009;95(24):1997-2002.
31. Liu M, Kurosaki T, Suzuki M, Enomoto Y, Nishimatsu H, Arai T, Sawabe M, Hosoi T, Homma Y, Kitamura T. Significance of common variants on human chromosome 8q24 in relation to the risk of prostate cancer in native Japanese men. *BMC Genet*. 2009;10:37.
32. Kurosaki T, Suzuki M, Enomoto Y, Arai T, Sawabe M, Hosoi T, Homma Y, Kitamura T. Polymorphism of cytochrome P450 2B6 and prostate cancer risk: a significant association in a Japanese population. *Int J Urol*. 2009;16(4):364-368.
33. Kato T, Kimura Y, Sawabe M, Masuda Y, Kitamura K. Cervical tuberculous

- lymphadenitis in the elderly:  
comparative diagnostic findings. *J Laryngol Otol.* 2009;123(12):1343-1347.
34. Hoshikawa M, Mochizuki H, Saito M, Noguchi T, Sawabe M, Takahashi H. Contralateral cervicomedial lymph node metastases from clinically occult adenocarcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer.* 2009;10(4):249-251.
35. Honma N, Takubo K, Sawabe M, Arai T, Akiyama F, Sakamoto G, Utsumi T, Yoshimura N, Harada N. Alternative use of multiple exons 1 of aromatase gene in cancerous and normal breast tissues from women over the age of 80 years. *Breast Cancer Res.* 2009;11(4):R48.
36. Hinohara K, Ohtani H, Nakajima T, Sasaoka T, Sawabe M, Lee BS, Ban J, Park JE, Izumi T, Kimura A. Validation of eight genetic risk factors in East Asian populations replicated the association of BRAP with coronary artery disease. *J Hum Genet.* 2009; 54(11):642-646.
37. Hinohara K, Nakajima T, Yasunami M, Houda S, Sasaoka T, Yamamoto K, Lee BS, Shibata H, Tanaka-Takahashi Y, Takahashi M, Arimura T, Sato A, Naruse T, Ban J, Inoko H, Yamada Y, Sawabe M, Park JE, Izumi T, Kimura A. Megakaryoblastic leukemia factor-1 gene in the susceptibility to coronary artery disease. *Hum Genet.* 2009; 126(4):539-547.
38. Hinohara K, Nakajima T, Sasaoka T, Sawabe M, Lee BS, Ban JM, Park JE, Izumi T, Kimura A. Validation of the association between AGTRL1 polymorphism and coronary artery disease in the Japanese and Korean populations. *J Hum Genet.* 2009; 54(9):554-556.
39. Fukuda M, Kanou F, Shimada N, Sawabe M, Saito Y, Murayama S, Hashimoto M, Maruyama N, Ishigami A. Elevated levels of 4-hydroxynonenal -histidine Michael adduct in the hippocampi of patients with Alzheimer's disease. *Biomed Res.* 2009;30(4):227-233.
40. 荻原唯子, 森聖二郎, 金原嘉之, 田村嘉章, 荒木厚, 井藤英喜, 岩間水輝, 沢辺元司, 金澤伸郎, 古田光 原因不明の低血糖発作を頻発し脾臓サルコイド結節摘除により低血糖発作が消失した1例 *日本内科学会雑誌* 2009; 98: 2882-2884.

## 2. 学会発表

1. Motoji Sawabe, Akihiko Hamamatsu, Kouji Chida, Kazumasa Harada, Toshio Ozawa, Takahiro Naito, Kanae Oda, Masaaki Muramatsu, Noriko Tanaka. Discordance between carotid and coronary atherosclerosis: a potential pitfall of carotid ultrasonography. The 76th Congress of the European Atherosclerosis Society (Helsinki, Finland). June 10, 2007.
2. 齋藤祐子、新井富生、沢辺元司、村山繁雄。副腎を用いたレビュー小体病の末梢神経系の病理学的検討。第49回日本老年医学会学術集会（札幌）。2007年6月20日。
3. 沢辺元司、濱松晶彦、小澤利男。大動脈拡張は血管老化の指標であり、粥状硬化症危険因子の寄与は小さい。第49回日本老年医学会学術集会（札幌）。2007年6月21日。
4. 新井富生、笠原一郎、沢辺元司、黒岩厚二郎、本間尚子、相田順子、田久保海誉。マイクロサテライト不安定性を示す高齢者胃癌の臨床病理学的特徴。第49回日本老年医学会学術集会（札幌）。2007年6月22日。
5. 沢辺元司、新井富生、細井孝之、池田仁子、村松正明、田中紀子。老年病SNPデータベース(JG-SNP)：病理解剖症例を対象として作成された遺伝子多型データベース。第52回日本人類遺伝学会大会。2007年9月14日(東京)。
6. Takahiro Naito, Kouji Chida, Akihiko Hamamatsu, Kazumasa Harada, Toshio Ozawa, Noriko Tanaka, Motoji Sawabe. Hypercholesteremia is the strongest risk factor for autopsy-verified coronary stenosis in the elderly women. 第72回日本循環器学会総会・学術集会（福岡）。2008年3月29日。
7. Motoji Sawabe, Kouji Chida, Noriko Tanaka. Mitochondrial haplogroup M7a confers a genetic risk for coronary atherosclerosis in the elderly: an autopsy study of 1,536 patients. 第72回日本循環器学会総会・学術集会（福岡）。2008年3月30日。
8. Motoji Sawabe, Noriko Tanaka, Takahiro Naito, Kanae Oda, Masaaki Muramatsu. Smoking confers a MTHFR 677c>t genotype-dependent risk for systemic atherosclerosis. 第72回日本循環器学会総会・学術集会（福岡）。2008年3月30日。
9. Kouji Chida, Motoji Sawabe, Toru Taniguchi, Akihiko Hamamatsu, Shin-ichiro Ohkawa. Severe stenosis and erosion of infarct-related coronary artery is frequent among



- elderly patients with AMI:  
histopathological study using serial  
sections. 第72回日本循環器学会総  
会・学術集会 (福岡)。2008年3月30日。
10. Akihiko Hamamatsu, Motoji Sawabe,  
Koji Chida, Takahiro Naito, Toshio  
Ozawa. History of cerebrovascular  
disease is a definite risk factor for  
left main trunk disease among  
administrative autopsy cases. 第72回  
日本循環器学会総会・学術集会 (福岡)。  
2008年3月30日。
  11. 笠原一郎, 田久保海誉, 相田順子, 岸本宏  
志, 沢辺元司, 新井富生, 前処置を工夫し  
た組織Q-FISH法によるヒト表皮細胞テ  
ロメア長加齢変化の解析、第97回日本病  
理学会総会 (金沢)、2008. 5. 15。
  12. 新井富生, 笠原一郎, 沢辺元司, 本間尚子,  
相田順子, 田久保海誉、マイクロサテラ  
イト不安定性を示す高齢者胃癌の臨床  
病理学的特徴、第97回日本病理学会総会  
(金沢)、2008. 5. 16。
  13. 石川文隆, 新井富生, 沢辺元司, 笠原一郎,  
金井佐恵子, 宇津健太, 種田積子, 本田一  
穂, 相田順子, 田久保海誉, 小田秀明、多  
彩な像を示す顎下腺癌の1例、第97回日  
本病理学会総会 (金沢)、2008. 5. 16。
  14. 石川文隆, 新井富生, 沢辺元司, 笠原一郎,  
金井佐恵子, 宇津健太, 種田積子, 本田一  
穂, 相田順子, 田久保海誉, 小田秀明、ヒ  
ト下垂体の加齢に伴うテロメア短縮: 第  
2報、第97回日本病理学会総会 (金沢)、  
2008. 5. 16。
  15. 池村雅子, 齊藤祐子, 新井富生, 沢辺元  
司, 村山繁雄、レビー小体病の外科病理  
診断、第97回日本病理学会総会 (金沢)、  
2008. 5. 17。
  16. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Saito  
Y, Shimizu T, Toda T, Murayama S,  
Tanaka M, Shirasawa T, Naka M, Tanaka  
N、Development of autopsy bioresource  
for medical research, The 52th ISBER  
2008 Annual Meeting & Exhibits  
(Bethesda, USA)、2008. 5. 19。
  17. 佐々木美奈, 藤本耕一, 戸張真紀, 上垣佐  
登子, 新井富生, 紀 健二, 沢辺元司、当  
院の剖検例における肝硬変症例の検討、  
第44回日本肝臓学会 (松山)、2008. 6. 6。
  18. 齋藤祐子, 新井富生, 沢辺元司, 村山繁  
雄、副腎を用いたレヴィー小体病の末梢  
自律神経系の病理学的検討、第49回日本  
老年医学会学術集会 (札幌)、2008. 6. 20。
  19. 沢辺元司, 千田宏司, 笠原一郎, 新井富  
生, 西垣 裕、ミトコンドリアハプログ  
ループM7aは冠状動脈粥状硬化症の危険  
因子となりうる: 1, 536高齢者連続剖検  
例での検討、第50回日本老年医学会学術  
集会 (千葉)、2008. 6. 20。
  20. 沢辺元司, 濱松晶彦, 千田宏司, 新井富  
生, 原田和昌, 稲松孝思, 小澤利男、村

- 山繁雄、中原賢一、松下 哲、血清リポ  
 プロテイン(a)値は全身動脈の粥状硬化  
 症、冠動脈疾患に対して高いリスクを  
 示す： 高齢者病理解剖例を用いた全身  
 動脈の検討、第50回日本老年医学会学術  
 集会 (千葉)、2008. 6. 20。
21. 齊藤祐子, 金丸和富, 沢辺元司, 新井冨  
生、村山繁雄、皮膚を用いたレヴィー小  
 体病の末梢自律神経病理の検討、第50回  
 日本老年医学会学術集会 (千葉)、  
 2008. 6. 21。
22. Sawabe M, Arai T, Ikeda S, Muramatsu  
M, Mieno Naka M, Tanaka T. Phenome scan  
 (genotype/dense phenotype  
 association studies) of a  
 comprehensive clinicopathological  
 database derived from large numbers of  
 autopsy, The 13rd Human Genome Meeting  
 2008 (Hyderabad, India), 2008. 9. 27-30。
23. Gomita K, Sato K, Kitamura K, Sawabe  
M, Hagiwara N, PSGL-1 expressed cd4 t  
 cells in the culprit lesion of acute  
 coronary syndrome、第73回日本循環器  
 学会学術集会 (大阪)、2009. 3. 20。
24. Chida K, Sawabe M, Taniguchi T,  
Hamamatsu A, Ishikawa K, Seki A,  
Ishikawa T, Ohkawa S、Extensive and  
 infiltrative amyloid deposition  
 confers poorer prognosis in primary or  
 myeloma-associated cardiac  
 amyloidosis than senile amyloidosis  
 in the elderly、第73回日本循環器学会  
 学術集会 (大阪)、2009. 3. 21。
25. Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K,  
Matsushita S, Hamamatsu A, Chida K,  
Harada K, Ozawa T、High lipoprotein(a)  
 level has equal positive effects on  
 coronary atherosclerosis and  
 myocardial infarction: A path  
 analysis using 1,062 autopsy cases、  
 第73回日本循環器学会学術集会 (大阪)、  
 2009. 3. 22。
26. Hamamatsu A, Sawabe M, Chida K, Ozawa  
T、Double-peaked circadian pattern of  
 death time in ischemic heart attack、  
 第73回日本循環器学会学術集会 (大阪)、  
 2009. 3. 22。
27. 鈴木基文, 劉びょう, 黒崎剛之, 新  
井冨生, 沢辺元司, 榎本裕, 西松寛明,  
北村唯一, 本間之夫 ラテント前立  
 腺癌における 8q24 遺伝子多型の遺伝  
 子型分布 前立腺癌待機療法との接  
 点について 第 97 回日本泌尿器科学  
 会総会 (岡山) 2009. 4. 16-19。
28. 本間尚子, 堀井理絵, 倉林理恵, 新井冨  
生, 沢辺元司, 田久保海誉, 秋山太 乳  
 癌における bcl-2 の臨床病理学的意義に  
 ついての検討 第98回日本病理学会総  
 会 (京都) 2009. 5. 1-3
29. 飯塚利彦, 新井冨生, 沢辺元司, 田久保

- 海誉 テロメラーゼ遺伝子hTERTのプロモーター領域多型と発がんリスクの関連についての検討 第98回日本病理学会総会（京都） 2009. 5. 1-3
30. 田久保海誉, 相田順子, 藤田昌宏, 仲村賢一, 石川直, 笠原一郎, 新井富生, 沢辺元司, 泉山七生貴 癌はテロメアの短縮した上皮に発生する 食道上皮の組織Q-FISH法によるテロメア長測定と染色体不安定化 第98回日本病理学会総会（京都） 2009. 5. 1-3.
31. 沢辺元司, 笠原一郎, 齊藤祐子, 新井富生, 相田順子, 本間尚子, 田久保海誉, 村山繁雄 病理解剖例を用いた医学研究のインターネットでの公開について(病理解剖コラボレーション事業) 第98回日本病理学会総会（京都） 2009. 5. 1-3.
32. 相田順子, 沢辺元司, 新井富生, 田久保海誉 EMR検体を用いた小型Barrett腺癌の発生母地の検討 噴門腺型粘膜の重要性 第98回日本病理学会総会（京都） 2009. 5. 1-3.
33. 相田順子, 出雲俊之, 泉山七生貴, 仲村賢一, 石川直, 笠原一郎, 新井富生, 沢辺元司, 田久保海誉 癌はテロメアの短縮した上皮に発生する 舌粘膜の組織Q-FISH法によるテロメア長測定と染色体不安定性 第98回日本病理学会総会（京都） 2009. 5. 1-3.
34. 新井富生, 沢辺元司, 笠原一郎, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉 1503連続剖検例における39種の遺伝子多型と悪性腫瘍数との関連解析 第98回日本病理学会総会（京都） 2009. 5. 1-3.
35. 新井富生, 玉橋うらら, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉 予後、原因、および特定の遺伝子変化と関連した、癌の特徴的組織像 マイクロサテライト不安定性を示す大腸癌の臨床病理学的特徴 第98回日本病理学会総会（京都） 2009. 5. 1-3.
36. 山本浩平, 石橋史明, 倉田盛人, 中川靖章, 沢辺元司, 北川昌伸 血管免疫芽球型T細胞性リンパ腫における血管新生調節因子発現細胞の同定 第98回日本病理学会総会（京都） 2009. 5. 1-3.
37. Sawabe M, Arai T, Saito Y, Shimizu T, Toda T, Murayama S, Tanaka M, Takubo K, Mieno M, Tanaka N Release of New Web Site for Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital Autopsy Resource (TMGH-AR). ISBER 2009 Annual Meeting & Exhibits (Oregon, USA) 2009. 5. 12-15.
38. 木村百合香, 久保幸穂, 古宇田寛子, 加藤智史, 高橋正時, 重本和宏, 沢辺元司, 喜多村健 レーザーマイクロダイセクション法による保存側頭骨

- 切片からのmRNA解析 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会(東京)  
2009. 5. 14-16
39. 足立正, 齊藤祐子, 徳丸阿耶, 金丸和富, 石井賢二, 沢辺元司, 中島健二, 村山繁雄 嗜銀顆粒性疾患の左右差と臨床画像診断 第50回日本神経学会総会(仙台) 2009. 5. 20-22.
40. 濱松晶彦, 沢辺元司, 新井富生, 小澤利男 老年者における虚血性心疾患死例の死亡曜日・時刻の特徴 第51回日本老年医学会学術集会(横浜)  
2009. 6. 18-20.
41. 沢辺元司, 笠原一郎, 齊藤祐子, 千田宏司, 新井富生, 相田順子, 本間尚子, 田久保海誉, 村山繁雄 病理解剖コラボレーション事業 病理解剖例を用いた老年医学・老化共同研究事業の開設 第51回日本老年医学会学術集会(横浜) 2009. 6. 18-20.
42. 沢辺元司 Lifelong diseaseとしての動脈硬化 大動脈中膜変性症の病理 第51回日本老年医学会学術集会(横浜) 2009. 6. 18-20.
43. Sawabe M, Arai T, Saito Y, Shimizu T, Toda T, Murayama S, Tanaka M, Takubo K, Mieno M, Tanaka N Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital Autopsy Resource (TMGH-AR). 19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics (Paris) 2009. 7. 5-9.
44. 沢辺元司, 新井富生, 清水孝彦, 戸田年総, 村山繁雄 老年病と遺伝子多型の関連解析への応用が可能な病理解剖コラボレーション(共同研究)事業の開始 第54回日本人類遺伝学会総会(東京)  
2009. 9. 23-26.
45. 箴島裕子, 沢辺元司, 橋本亮, 堤久, 中江吉希, 森岡健彦, 小島理絵, 大田雅嗣, 宮腰重三郎 高齢者に発症し化学療法により完全寛解に到達したランゲルハンス細胞組織球症 第71回日本血液学会総会(京都) 2009. 10. 23-25.
46. 北沢敏男, 沼田ますみ, 遠藤隆, 横倉弓恵, 山下幸作, 楳清美, 笠原一郎, 沢辺元司, 遠藤久子, 吉見直己 ラオス国での細胞診普及を目指した母国語教科書作成の試み 第48回日本臨床細胞学会秋期(福岡) 2009. 10. 30-31.
47. Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K, Hamamatsu A, Chida K, Arai T, Harada K, Inamatsu T, Ozawa T, Mieno M, Matsushita S High Lipoprotein(a) Level Promotes Both Coronary Atherosclerosis and Myocardial Infarction: A Path Analysis Using a Large Number of Autopsy Cases American Heart Association Scientific Session 2009(Florida, USA)