

医療法人さわらび会 福祉村病院長寿医学研究所

福祉村病院長寿医学研究所 副所長 赤津裕康



福祉村病院および研究所 設立の経緯

福祉村病院(院長 小阪憲司:横浜市立大学名誉教授)は医療法人さわらび会(理事長 山本孝之)の一員として、1982年3月に開設された高齢者医療・痴呆症専門の487床の病院である。福祉村内には、特別養護老人ホーム、軽費老人ホーム、介護老人保健施設の高齢者施設に加え、身体障害者療護施設、障害者デイサービスセンター、知的障害者更正施設、知的障害者授産施設を抱え、病院はその中心的役割を果たしている(図1)。

研究所(所長 岡田秀親:名古屋市立大学名誉教授)は、若手医師の老年医学への参画の推進と痴呆症および生体防御、老化の医学研究を目的として、1991年に免疫病理研究室から発足し

た。1993年5月にはアイソトープ(RI)実験施設を擁する研究所本館1階部分が完成し、1996年5月に実験動物施設を増設、1997年8月には本館が3階建施設となり、本格的な神経病理学、神経科学、免疫学、分子生物学的研究が可能となった。また、2004年10月22日に科学研究費補助金取扱規程(文部科学省告示)第2条に規定される研究機関となった。民間病院がRI実験施設(図2)を擁した研究施設を運営している点、きわめてまれな施設といえる。

福祉村病院

1. 痴呆症およびリハビリ専門病院としての位置づけ

病院には「物忘れ相談」の専門外来と一般外来があり、病棟は医療保険病棟、介護保険病棟がほぼ半数ずつの構成となっている。入院患者構成は脳血

管障害と痴呆性疾患が大半で、入院患者に対しては従来の医学・薬物療法のほか、理学療法、作業療法、言語療法といったリハビリテーションを行っている。痴呆症に対しては、医学・薬物療法に加えて、音楽療法(図3)、散歩療法(図4)、回想法、園芸療法といった手法を用い、介入研究が伊莉弘之副院長を中心に精力的に行われている。

2. 高齢者栄養管理

1992年より経管栄養に対し、経内視鏡的胃瘻造設術を導入した。寒天での栄養剤半固形化法も早期に臨床応用し、nutrition support team(NST)の立ち上げ、経管栄養管理での臨床研究も行っている。

3. 自己リンパ球活性化療法

研究所内クリーンルームにおいて、



図1 福祉村病院外観



図2 RI実験施設



図3 音楽療法風景



図4 散歩療法風景

専属薬剤師が癌患者のリンパ球培養を行い(図5)、実際に癌患者に対する活性化自己リンパ球の臨床投与を行っている。臨床経過追跡とともにリンパ球膜表面抗原の検索を行っている。

研究体制

1. 器機および技術員制度

設立時から機器・試薬などの購入はすべて病院からの持ち出しであった。しかし、1999年2月からビーエフ研究所(所長 澤田 徹先生:厚生労働省医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構)との共同研究が始まり、2003年度より日本学術振興会未来開拓学術研究

推進事業生命科学領域ゲノム研究アルツハイマー病部会(班長 武田雅俊先生:大阪大学大学院医学研究科教授)に加えていただき、研究機器・試薬の購入が可能となり、病院経費負担も軽減した。開設目的が若手医師の老年医学への参画推進でもあり、研究者は臨床医・薬剤師としても勤務している。臨床は一般病院ほどではないため、研究はやる気次第である。しかし研究時間は十分ではなく、病院側の配慮で1997年より欧米なみのテクニシャン制度が導入された。現在、4名の研究技術員が病院職員として従事している(図6)。これにより臨床に忙殺されて

いても、実験立案がなされれば結果を出すことも可能となった。

2. 臨床神経病理学とデータベース

臨床・研究の合間をぬって年間30例程度の病理解剖を行っている。全例、大脳半切大切片ブロック包埋、ルーチンおよび特殊染色(図7)、凍結切片作成、免疫染色を病理技術員が日常的に行っている。

神経病理検索は1例目から院長による確定診断が付いている。特にレビー小体病に関しては症例数としても国内有数である。臨床病理学的検索を中心に数々の業績が出始め、今後も重要な

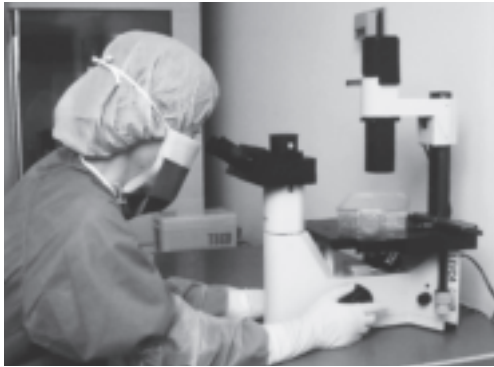


図5 自己リンパ球活性化療法

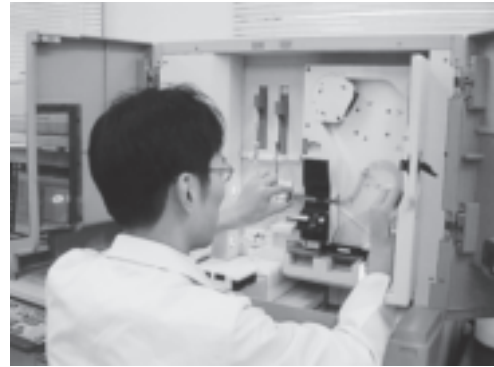


図6 DNA塩基配列解析を行う当病院の研究技術員



図7 病理解剖における特殊染色



図8 -80℃超低温冷凍庫

研究テーマである。全身解剖は1999年から体制が整い、小島清秀病理顧問(名古屋大学名誉教授)のご指導のもと、肉眼・組織検索を行っている。いずれも月に1~2回のペースで臨床病理検討会を行っている。

臨床・病理学的情報は、個人情報管理室に付設されているオフラインコンピュータにデータベース化していくシステムが稼働している。臨床カルテからの詳細な情報、画像データ、病理所見、さらには独自および共同研究により得られた遺伝子情報や発現蛋白質・遺伝子情報も順次加える予定である。将来、疾患集団検索のほか、1症例での多因子検索も可能になり、またその情報を付与しての共同研究先へのサン

プル提供が可能となれば、ユニークなブレインバンクシステムになると確信している。

3. 神経科学

病理解剖は、24時間体制で臨床医(剖検医)が死後速やかに行っている。1993年に当時千葉大学神経内科の山田達夫講師(現:福岡大学第5内科教授)のご指導で、採取部位を細分化し分子生物学、生化学的検索にも耐えられるように液体窒素で瞬間凍結する体制をつくりあげた。現在-80℃超低温冷凍庫が8台稼働し(図8)、蛋白質・mRNAの部位・症例ごとの検索が可能となった。免疫染色などの形態学的情報に加え、遺伝子、蛋白質、脂質などの検索

も可能な体制で、疾患ごとに多角的な研究を行っている。

また、神経系の細胞株も保有し、パッチクランプシステムの稼働により電気生理学的解析でも成果を出している。近年では、胎仔肝細胞からの神経系細胞への分化誘導に成功した。

実験動物を用いての研究では、インフルエンザウイルスとパーキンソン病との関連性に対して、高橋三津雄前副院長(現:福岡大学薬学部教授)が示唆的な報告を行った。動物実験施設の開設(1996年)と実験動物技術師2級資格者の配置により、施設整備も進んでいる。

リスク遺伝子研究は、ヒトサンプルを保有するわれわれにとっては重要な

テーマであり、アルツハイマー病、レビー小体病、脳血管障害のリスク遺伝子の検討を行っている。共同研究が中心であるが、疾患群での統計学的検索とともに、1症例に対しての多面的な遺伝子情報が蓄積しつつある。

4. 免疫細胞学

免疫学は所長が補体の専門でもあり、開設当初からの重要なテーマである。本施設の特徴も取り入れ、補体膜制御因子や補体成分の中核での発現解析を行ってきた。Carboxypeptidase R(CPR)は共同研究先の名古屋市立大学分子医学研究所で発見された、アナフィラトキシン(C3a, C5a)を切断する酵素である。CPRはthrombin activatable fibrinolysis inhibitor(TAFI)の別名をもち、血栓溶解にも関与している。この多型が酵素活性に影響するとの報告を受け、遺伝子多型と脳血管障害との関連性の研究を行っている。

ブレインバンクほか

1993年脳サンプルの共同研究利用を前提とした体制の確立に伴い、福祉村ブレインバンクを設立した。1994年4月に、共同研究を行っていた施設を中心に第1回福祉村シンポジウムを開催し、公平・有効なブレインバンクサンプルの共同研究利用の体制を整えた。2000年12月にはビーエフ研究所からの指導を仰ぎ、福祉村病院長寿医学研究所倫理委員会を発足させ、2003年11月

に福祉村病院倫理委員会として改組し、すべてのヒト試料の研究使用に対し外部委員を交えて審査がなされている。1990年から病理解剖に伴い研究用脳サンプルのストックを始めていたが、当時の承諾書は不備が多く、2001年に改訂を行った。そこには解剖の目的として病理診断のほか、遺伝子解析、分子生物学的・生化学的解析にも使用し、国内外へのサンプルの提供、知的所有権発生時の対応、個人情報管理体制とデータ公開の規定、遺族への情報公開などを明記した。過去の症例に対しても、倫理指針を充たす新規の承諾書を説明書とともに再度遺族に送付し、大半の遺族から新規承諾書での了承をとり、ヒト試料の研究利用体制を整えた。

この経験から、患者遺族との連絡体制の重要性を認識し、2001年4月に「りんどうの会」を発足させた。これは、ブレインバンクに協力いただいた遺族や将来協力いただける意志のある方に対し、毎年の研究報告、毎月の方人機関誌の送付を行うことにより常に研究活動を伝え、家系調査など、必要な場合の協力体制を念頭に、恒久的に連絡先を把握する体制をとっている。

情報管理面では、2004年10月より個人情報管理室を設け、看護師長が兼任で個人情報管理者となっている。入室は個人情報管理者のみが鍵を保有し、内部にはブレインバンクサンプルのカルテ、画像が保管され、特例を除き同

室でしか閲覧できない。保管サンプルは、二次元バーコードシステムを導入し、サンプル・標本はID番号とともにバーコードが貼られ、サンプルの取り違えが発生しない体制とした。

現時点において、本施設およびブレインバンクでは、生命倫理面・個人情報管理面ではヘルシンキ宣言、遺伝学的検査に関するガイドライン(遺伝医学関連学会等10学会および研究会、2003年8月)、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省、2001年4月1日施行)、および疫学研究に関する倫理指針(3省、2002年7月1日施行)に準拠していると考えている。

さいごに

われわれの施設は、私立の発展途上の研究所である。この10年で研究所としての体制はなんとか整ってきたと思う。中核は福祉村ブレインバンクであり、症例の蓄積には多くの方々の努力と遺族・患者の理解・協力があってこそと感謝している。各症例で臨床・病理・生命科学検索が1本につながった研究ができるのは、医学研究としては理想的な状況である。また、部署も細分化されておらず小回りが効くのも長所と考えている。しかし、臨床と研究に精力的に取り組む医師数は十分とはいえず、この施設とブレインバンクの試料を活用する若手医師が参集して有効に利用されることを期待している。