

慶應義塾大学医学部が行う「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加いただいた方へ、頭部 MRI 画像解析方法、レジリエンス解析方法、GWAS 統計量公開、自己抗体解析、海外 scRNAseq、共同研究機関の追加、および健康サービスの開発等の事業化への利用、に対するご協力をお願い

研究責任者 所属 百寿総合研究センター 職名 教授

氏名 新井 康通

実務責任者 所属 百寿総合研究センター 職名 特任准教授

氏名 佐々木 貴史

連絡先電話番号 0352692468

このたび当院では、「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」の研究にご参加された皆様へ、1) 医学部倫理委員会の承認ならびに病院長の許可のもと、頭部 MRI の解析方法とそのため共同研究機関の追加、2) レジリエンス (resilience: 回復力) とは困難な環境にもかかわらずうまく適応する過程・能力・結果と定義される幅広い概念で、高齢者での健康維持に関連する機能として身体的及び精神的レジリエンスが注目されており、レジリエンス研究のために日本国の共同研究機関の追加 3) 高齢者集団の表現型と遺伝多型と相関解析を genome wide association study (GWAS) 法を用いて行った GWAS 統計量を長寿研究の発展のために公共データベースに公開、4) タンパク質マイクロアレイによる自己抗体解析、5) 1 細胞 RNA 発現解析及びゲノム解析を含む高度なオミクス解析、6) 尿プロテオミクス解析、7) T 細胞受容体、B 細胞受容体及び HLA 解析、8) エクソソーム解析、9) FoodSeq 解析をさせていただきます。さらに、江崎グリコ株式会社との共同研究を行い、エピゲノム解析、メチル化解析と関連する運動習慣、生活習慣について解析を、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社メディカルカンパニーとの共同研究を行い、疾患情報に基づいたフレイル高齢者のスクリーニング方法の開発を、広島大学大学院医系科学研究科小児科学との共同研究によりインターフェロン α に対する自己抗体の測定を行い、The Rockefeller University Jean-Laurent Casanova との共同研究により解析した測定結果を他施設との比較研究をさせていただきます。また、健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究における東京都荒川区における認知症コホート研究 (承認番号 20160214) で得られた頭部 MRI データの構造学的特徴を比較解析させていただきます。また、マルチオミクスデータ (ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メチローム) やレセプトデータは、慶應義塾大学内の共同研究者及び理化学研究所生

命医科学研究センター システム遺伝学チーム・東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学・大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学と共有し高度な解析を行います。Simon Fraser University の Sylvain Moreno と認知機能の時間的推移と生活習慣・社会的因子の関連から、認知レジリエンス (認知症のなりにくさ) の解析を行います。また、これら、本研究で得られた知見を高齢者の健康の延伸に資する健康サービスの開発等の事業化に利用させていただきます。

倫理指針および法令を遵守して実施しますので、ご協力をお願いいたします。

この研究を実施することによる、研究参加者の皆様への新たな負担は一切ありません。また研究参加者の皆様のプライバシー保護については最善を尽くします。

本研究への協力を望まれない方は、その旨を「8 お問い合わせ」に示しました連絡先までお申し出下さいますようお願いいたします。

1 対象となる方

- 1) 頭部 MRI 解析：西暦 2021 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただいた方のうち、頭部 MRI 検査を受けられた方。
- 2) レジリエンス解析、尿プロテオミクス解析：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただいた方。
- 3) GWAS 統計量公開、T 細胞受容体、B 細胞受容体及び HLA 解析：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただき、遺伝子解析に同意いただいた方。
- 4) 自己抗体解析：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただき、血液 (血漿) サンプルをご提供いただいた方。
- 5) 高度なオミクス解析：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただき、血液サンプルをご提供いただき、遺伝子解析に同意いただいた方。
- 6) エピゲノム解析、メチル化解析：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただき、血液サンプルをご提供いただき、遺伝子解析に同意いただいた方。
- 7) エクソソーム解析：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただき、血液サンプルをご提供いただき、遺伝子解析に同意いただいた方。
- 8) FoodSeq 解析：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただき、便サンプルをご提供いただき、遺伝子解析に同意いただいた方。
- 9) DNA メチル化測定に基づくエピジェネティッククロックの開発と性能評価：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただき、血液サンプルをご提供いただき、遺

伝子解析に同意いただいた方。

10) 認知レジリエンス解析：西暦 2017 年より 2023 年までの間に、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが行った「川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査」にご参加をいただき、認知機能評価を受けていただいた方。

2 研究課題名

承認番号 20160297

研究課題名 【川崎市における高齢者の健康と暮らし方に関する学術調査】

3 研究実施機関

慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター

情報の提供機関・提供者（責任者）

一般財団法人脳神経疾患研究所附属南東北創薬・サイクロトロン研究センター・松田博史（所長）

社会医療法人友愛会・仁井田明（医師）

慶應義塾大学・医学部・生理学教室 岡野 栄之（教授）

慶應義塾大学・医学部・微生物学・免疫学教室 本田 賢也（教授）

慶應義塾大学・医学部・微生物学・免疫学教室 石垣和慶（教授）

理化学研究所生命医科学研究センター ヒト免疫遺伝研究チーム 石垣 和慶（チームリーダー）

理化学研究所脳神経科学研究センター 認知症病態連携研究ユニット 笹栗弘貴（ユニットリーダー）

九州大学生体防御医学研究所 附属高深度オミクスサイエンスセンター 増田 隆博（教授）

国立大学法人京都大学大学院医学研究科 大学院医学研究科消化器内科学講座 塩川 雅広（助教）

理化学研究所生命医科学研究センター システム遺伝学チーム 岡田随象（チームリーダー）

江崎グリコ株式会社 井ノ岡 博（基礎研究室室長）

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社メディカルカンパニー 清水 英治（チーフメディカルオフィサー）

広島大学大学院医系科学研究科小児科学 岡田 賢（教授）

St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University Jean-Laurent Casanova (professor)

名古屋市立大学大学院医学研究科医学統計学（データ統計解析）中谷 英仁（准教授）

新潟大学医歯学総合研究科生体液バイオマーカーセンター（尿プロテオミクス解析）山本格（研究リーダー）

順天堂大学創造長寿医学講座（バイオマーカー解析）八谷 剛史（客員准教授）

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School（バイオマーカー解析）Mahdi Moqri (Faculty, Instructor in Medicine)

東京大学 先端科学技術研究センター 細胞関連医科学分野（エクソソーム解析）星野 歩子（教授）

Duke Microbiome Center, Duke University (FoodSeq) Lawrence David (Associate Professor)
Epigenetic AI 株式会社(エピジェネティック解析) 八谷 剛史 (チーフサイエンティスト)
School of Interactive Arts and Technology, Simon Fraser University(認知レジリエンス解析),
Sylvain Moreno (教授)

4 本研究の意義、目的、方法

- 1) 頭部 MRI 解析：頭部 MRI 画像は、出血や梗塞、萎縮を検出するだけではなく様々な解析方法によって、脳の構造学的特徴、機能的特徴を評価することが可能です。VSRAD (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease) は、早期アルツハイマー型認知症診断支援システムと言われ、脳の萎縮を数値で表すことで、アルツハイマー型認知症などの診断の客観的な指標となる検査システムです。本研究で撮影された頭部 MRI 画像は、90 歳以上の健常高齢者の方のデータベースとして VSRAD の解析・照合に用いられます。これにより、90 歳以上の方の脳萎縮をより同年代の正常標準値との比較に基づいて評価することが可能となります。また、拡散テンソル画像解析を追加することで、脳の神経線維の走行を評価することができ、認知機能障害を持つ方や精神疾患を持つ方の脳の局所構造間を連結する神経線維の異常を検知することが可能となります。これらの解析には、特殊な解析ソフトや解析システムが必要とされるため、慶應義塾大学医学部では、VSRAD の開発に携わられた一般財団法人脳神経疾患研究所附属南東北創薬・サイクロトロン研究センターの松田博史先生、および、わが国における拡散テンソル画像解析の第一人者である社会医療法人友愛会の仁井田明先生を共同研究者に加え、頭部 MRI 画像解析を行い、脳画像指標と認知機能や精神症状、フレイルなどの健康指標との関係を検証する研究に取り組むこととなりました。また、健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究における東京都荒川区における認知症コホート研究（承認番号 20160214）で得られた頭部 MRI データと本研究で得られた頭部 MRI データの構造学的特徴を比較解析させていただきます。
- 2) レジリエンス解析：レジリエンス (resilience:回復力)とは困難な環境にもかかわらずうまく適応する過程・能力・結果と定義される幅広い概念で、高齢者での健康維持に関連する機能として身体的及び精神的レジリエンスが注目されています。慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターは、理化学研究所、九州大学と共同して米国非営利公益法人 Wellcome Leap (WL) の Dynamic Resilience プログラムからの助成研究を受け、日本国内の研究チームとレジリエンス関連バイオマーカー・遺伝子探索を行う研究に取り組むこととなりました。
- 3) GWAS 統計量公開：高齢者集団の表現型と遺伝多型と相関解析を genome wide association study (GWAS)法を用いて行った結果、飲酒に関わる遺伝多型や認知機能に関わる遺伝多型候補などを同定することができました。これらの情報は、長寿研究の発展のために NDBC データベースなどの公共データベースから公開させていただきます。GWAS 統計量には解析対象集団の全体の解析値しか含まないため個人を同定できる情報は含まれていません。
- 4) 自己抗体解析：令和 6 年 4 月の国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的医療技術研究開発推進事業 (産学官共同型, 代表京都大学 塩川雅広) の採択を受け、健康な高齢者 (本研究参加者)、百寿者の血漿中の自己抗体をタンパク質マイクロアレイにより網羅的に測定し、様々な疾患患者、若年健常者と比較することにより、健康長寿に関する自己抗体群を同定します。

- 5) 高度なオミクス解析：すでに解析を行っているゲノム解析に加え、1 細胞 RNA 発現解析などのオミクスデータを新たに解析・統合し、高度なオミクス解析を行います。1 細胞 RNA 発現解析用のサンプルは慶應義塾大及び理化学研究所で行い、サンプルを混合後、シンガポール大で解読を行います。このデータ解析には高度な知識・解析が要求されるために、理化学研究所、東京大学、大阪大学、シンガポール大学などの様々な研究機関と共同研究としてデータ共有、解析を行うことになりました。
- 6) エピゲノム解析、メチル化解析を行い、関連する運動習慣、生活習慣について江崎グリコ株式会社と共同研究を行こととなりました。
- 7) 疾患情報に基づいたフレイル高齢者のスクリーニング方法の開発についてジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社メディカルカンパニーと共同研究を行こととなりました。
- 8) インターフェロン α に対する自己抗体の測定について、広島大学大学院医系科学研究科小児科学・The Rockefeller University との共同研究を行うこととなりました。
- 9) 尿プロテオミクス解析：すでに提供いただいた尿検体を新潟大学 医歯学総合研究科 生体液バイオマーカーセンターに送付し、尿プロテオミクス解析を行い、百寿者の方と対照群の尿たんぱく質を網羅的に解析することにより長寿に関わるたんぱく質の発見を目的とします。
- 10) T 細胞受容体、B 細胞受容体及び HLA 解析：すでに提供いただいた血液から精製したゲノム DNA を慶應義塾大学及び理化学研究所で T 細胞受容体、B 細胞受容体及び HLA 解析を行い、長寿に関わる T 細胞受容体、B 細胞受容体及び HLA を探すことを目的とします。
- 11) 高齢者の老化表現型と相関するバイオマーカーや生物学的年齢指標 (Aging clock) を解明するために、主に血液由来 DNA、RNA、メチル化 DNA、タンパク質の網羅的解析を行います。
- 12) 最近の研究により血液に含まれる小胞であるエクソソームは様々な生命現象と関連していることが明らかになってきたことから、高齢者の老化表現型とエクソソームとの関連を解明するために、主に血漿中のエクソソーム解析を行います。
- 13) 高齢者の老化表現型と食事との関連を解明するために、便中に含まれる食物の gDNA を解析する FoodSeq を行います。
- 14) DNA メチル化アレイによって測定されたメチル化頻度情報を用いて、全身生物学的年齢や老化速度や臓器ごとの生物学的年齢を推定する「生物学的老化時計 (エピジェネティッククロック)」を Epigenetic AI 株式会社 と共同開発し、85 歳以上の元気な高齢者においても生物学的老化度の予測が有効であるかを検証します。
- 15) 認知レジリエンス解析：ベースライン調査と追跡調査の認知機能の推移と、職歴・教育歴、趣味活動、身体活動、社会参加との関連から、脳レジリエンス (認知症のなりにくさ) を検証します。

5 協力をお願いする内容

- 1) 頭部 MRI 解析：この研究では、皆様がすでに撮影された MRI データの解析のみを行いますので、今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。皆様からいただいた頭部 MRI データを一般財団法人脳神経疾患研究所附属南東北創薬・サイクロトロン研究センター、社会医療法人友愛会へ提供し、VSRAD 解析に必要な健常データベース作成、拡散テンソル画像解析を行い

ます。その結果を認知機能などの高齢者の健康指標との関連性を検証します。MRI 解析を行う際には、氏名、生年月日、住所、電話番号などはすべて削除し、番号管理（匿名化と言います）した上で行います。

- 2) レジリエンス解析：この研究では、皆様からすでに収集したデータ及び遺伝子解析結果を用いた解析のみを行いますので、今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。収集したデータを理化学研究所及び九州大学と共有し、レジリエンスに関する検査結果を抽出し指標との関連性を検証します。データ共有の際には、氏名、生年月日、住所、電話番号などはすべて削除し、番号管理（匿名化と言います）した上で行います。
- 3) GWAS 統計量公開：この研究では、皆様からすでに収集したデータ及び遺伝子解析結果を用いた解析のみを行いますので、今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。収集したデータを解析後、統計量として集計し、長寿研究の発展のために NDBC データベースなどの公共データベースから公開させていただきます。GWAS 統計量には個人を同定できる情報は含まれていません。
- 4) 自己抗体解析：この研究では、皆様からすでにご提供いただいた血液（血漿）の一部を京都大学塩川雅広を研究代表者とする共同研究コンソーシアムに提供し、タンパク質マイクロアレイによる自己抗体解析を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 5) 高度なオミクス解析：この研究では、皆様からすでにご提供いただいた血液を用いて、1 細胞 RNA 発現解析を行い、すでに解析済みのゲノム解析などのオミクスデータを解析・統合し、高度なオミクス解析を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 6) エピゲノム解析、メチル化解析：この研究では、皆様からすでにご提供いただいた血液を用いて、エピゲノム解析、メチル化解析を行い、関連する運動習慣、生活習慣について解析を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 7) 疾患情報に基づいたフレイル高齢者のスクリーニング方法の開発：この研究では、皆様からすでにご提供いただいた血液を用いて、エピゲノム解析、メチル化解析を行い、関連する運動習慣、生活習慣について解析を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 8) インターフェロン α に対する自己抗体の測定：この研究では、皆様からすでにご提供いただいた血液を用いて、共同研究機関である広島大学大学院医系科学研究科小児科学に提供し、インターフェロン α に対する自己抗体の測定を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 9) 尿プロテオミクス解析：すでに提供いただいた尿検体を新潟大学医歯学総合研究科生体液バイオマーカーセンターに送付し、尿プロテオミクス解析を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 10) T 細胞受容体、B 細胞受容体及び HLA 解析：すでに提供いただいた血液から精製したゲノム DNA を慶應義塾大学及び理化学研究所で T 細胞受容体、B 細胞受容体及び HLA 解析を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 11) 高齢者の老化表現型と相関するバイオマーカーや生物学的年齢指標 (Aging clock) を解明するために、主に血液由来 DNA、RNA、メチル化 DNA、タンパク質の網羅的解析を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 12) 高齢者の老化表現型とエクソソームとの関連を解明するために、主に血漿中のエクソソーム解

析を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。

- 13) 高齢者の老化表現型と食事との関連を解明するために、便中に含まれる食物の gDNA を解析する FoodSeq を行います。今回改めて皆様にご協力をお願いすることはありません。
- 14) 皆様からすでにご提供いただいた血液を用いて、DNA メチル化アレイによるメチル化頻度解析を行い、それらの情報と暦年齢、性別、疾患歴情報などを解析目的に限って Epigenetic AI 株式会社 と共有されます。共有されるデータは、個人が特定できないよう匿名化（または符号化）された情報のみであり、個人情報企業が提供されることはありません。また、本研究への参加によって新たな採血や検査が行われることはありません。
- 15) 皆様からすでにご提供いただいた認知機能、生活習慣、社会参加等についての情報を、個人を特定し得ない形に匿名化した上で Sylvain Morano 教授の研究グループと共有して解析を行います。集団としての解析結果（平均値、相関など）については、高齢者の認知トレーニング等のサービス開発に二次利用される可能性があります。また、本研究への参加によって新たな検査が行われることはありません。

6 本研究の実施期間

研究実施許可日～2035 年 3 月 31 日

7 プライバシーの保護について

本研究にご参加いただいた方の氏名、生年月日、住所、電話番号などは一切取り扱いません。本研究で取り扱う頭部 MRI 情報は、氏名、生年月日、住所、電話番号などはすべて削除し、第 3 者にはどなたのものか一切わからない形で使用します。対象者の方の氏名、生年月日、住所、電話番号などと、頭部 MRI 解析情報を結びつける情報（連結情報）及び解析データ（連結情報）は、本研究の個人情報管理者が研究終了まで厳重に管理し、研究の実施に必要な場合のみに参照します。また研究計画書に記載された所定の時点で完全に抹消し、破棄します。なお連結情報は当院内のみで管理し、他の共同研究機関等には一切公開いたしません。サンプル、個人情報、個人関連情報及び個人識別符号は WL Dynamic Resilience プログラムに参加する国外のグループ、自己抗体解析グループ、高度なオミクス解析、江崎グリコ株式会社、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社メディカルカンパニー、広島大学大学院医系科学研究科小児科学、The Rockefeller University, Epigenetic AI 株式会社、Simon Frazer University とは共有しません。

8 お問い合わせ

本研究に関する質問や確認のご依頼は、下記へご連絡下さい。また本研究の対象となる方またはその代理人（ご本人より本研究に関する委任を受けた方など）より、頭部 MRI 画像データの一般財団法人脳神経疾患研究所附属南東北創薬・サイクロトロン研究センター、社会医療法人友愛会への提供の停止を求める旨のお申し出があった場合は、頭部 MRI 画像データの一般財団法人脳神経疾患研究所附属南東北創薬・サイクロトロン研究センター、社会医療法人友愛会への提供はいたしません。またすでに提供している場合は、提供先である一般財団法人脳神経疾患研究所附属南東北創薬・サイクロトロン研究センター、社会医療法人友愛会において、頭部 MRI 画像データから、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じた上で廃棄し、その旨をご本人また

は代諾者の方等に文書により通知いたします。また、本研究の対象となる方またはその代理人（ご本人より本研究に関する委任を受けた方など）より、理化学研究所、東京大学、大阪大学、シンガポール大学及び九州大学への提供の停止を求める旨のお申し出があった場合は、データの提供はいたしません。またすでに提供している場合は、提供先で適切な措置を講じた上で廃棄し、その旨をご本人または代諾者の方等に文書により通知いたします。また、ご本人または代諾者の方等が廃棄以外の処置を希望する場合にもご要望に可能な限り応えられるよう対応いたします。その場合も下記へお電話、ファックス、Eメールにてご連絡をお願いいたします。

東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター 佐々木 貴史
03-5269-2468 (直通電話およびファックス)

*お電話は月曜－金曜の午前 10 時から午後 5 時をお願いいたします。