

2022年02月11日

研究に関するホームページ上の情報公開文書

研究課題名：神経疾患における全身複雑ネットワークの数理モデル構築

本研究は藤田医科大学の医学研究倫理審査委員会で審査され、学長の許可を得て実施しています。

1. 研究の対象

1. 当院脳神経内科外来通院中、20歳以上で、Parkinson病の診断基準を満たす患者。
2. 当院脳神経内科外来通院中、20歳以上で、多系統萎縮症の診断基準を満たす患者。
3. 当院脳神経内科外来通院中、20歳以上で、上記以外のパーキンソン関連疾患の患者。
4. 当院脳神経内科外来通院中、20歳以上で、筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症の診断基準を満たす患者。
5. 当院脳神経内科外来通院中、20歳以上で、アルツハイマー病の診断基準を満たす患者。
6. 当院脳神経内科外来通院中、20歳以上で、その他主治医が研究の対象として望ましいと判断した患者。

上記1-6のいずれかに該当する患者を対象とする。

上記の研究対象に該当する患者において過去に当科で保存された検体（血液・髄液など）に対して解析を追加する場合は2011年1月～倫理審査委員会承認日までの検体を対象とする。

2. 研究目的・方法・研究期間

(目的)

パーキンソン病、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症/筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症をはじめとする神経変性疾患の早期鑑別診断方法はいまだに極めて困難である。血清や髄液から疾患関連異常タンパク質の検出が試みられているが、解析対象症例の多くは進行例、癌で言えば末期患者の診断が主体であり、

早期診断や超早期診断に用いることは困難である。またその感度や特異度も診断に資する水準ではない。より感度の高い PET を用いた異常タンパク質の蓄積の検出はアルツハイマー病では可能であるが、他の変性疾患では未だ開発途上である。さらに神経変性疾患では進行例を中心に複数の異常タンパク質を有するため、病的タンパク質の可視化が診断には直結しない症例も多く存在する。また PET でスクリーニングすることは被爆の面からも医療経済的にも非現実的で、髄液検査を頻回に行い病的タンパク質の測定をすることは侵襲が大きい。臨床症状に着目する事は未だに診断のゴールドスタンダードであるが、一般に診断基準は複数の症状の組み合わせによって構成されており（複数の系統（運動機能、認知機能、自律神経不全など）の障害が必要）、単一の症状のみを呈している場合が多い発症早期は既存の診断基準を満たさないことが殆どで（低感度の問題）正しい診断のためには一定期間の経過観察を必要とする状況がしばしば発生する。そのため治験を含めた早期からの治療介入の試みがなかなか進展しない現状がある。

一方、パーキンソン病やアルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患では、その発症や進行に、炎症や免疫の寄与することが明らかとなりつつある。またこれらの疾患において腸内細菌叢の変化が脳内微小環境や神経炎症に影響を及ぼすという「脳腸相関」という観点が近年重要視されている。さらに多くの神経変性疾患において、脳のみならず全身の諸臓器に病理学的な変化が広がり多彩な非運動症状を合併するなど「全身病」としての位置づけがされるようになってきており、その全身への病変進展機序を紐解く鍵としてエネルギー代謝に注目が集まっている。

今回の研究では孤発性神経変性疾患を対象として、運動機能、認知機能、自律神経不全、基礎代謝量などに関する臨床情報および髄液・血液・尿・皮脂などの生体サンプル中の疾患関連異常タンパク質・炎症関連分子・神経栄養因子類・栄養アセスメント蛋白・ATP やヒポキサンチンなどのエネルギー媒介物質類・リンパ球サブセット・神経伝達物質・遺伝子情報などのデータを収集し、脳 MRI などの画像情報とも組み合わせ、数理情報や AI を用いて解析を行う。その上で、1) 疾患群ごとの上記データの差異について検討するとともに、2) 疾患特異的病的タンパク質との関連性を検討し、さらには 3) 各次元の情報、ならびに次元間を数理モデル化して、それらの関連性を検討することで、生体サンプル中の変性疾患発症に関連するシグナルのクロストークやフィードバックを明らかにする。一連の研究により、早期診断や進行の指標に資する新たなバイオマーカーを探索・確立するとともに、病態関連分子を探索し、超早期診断・早期治療介入を可能にすることが目的である。

(方法)

血漿・全血から分離したリンパ球・髄液・尿・皮脂検体中の炎症関連分子や神経栄養因子類の定量については当大学の共同利用研究設備サポートセンターの質量分析計による解析やELISAのアッセイキットを利用して施行する。さらに神経伝達物質やその代謝産物についても測定を行う。血中リンパ球サブセット分布パターンを特定するためフローサイトメトリーによる解析を行う。また血清リソソーム水解酵素活性測定は、人工基質の4-MU誘導体を用いて行う。さらに共同利用研究設備サポートセンターの受託を利用してDNAを抽出保存し、マイクロアレイを用いた発現プロファイリングによる各種の神経変性疾患の新規診断マーカーの同定やSNP解析による多因子遺伝性疾患のゲノムワイドの疾患感受性遺伝子の同定を行う。そのうえで疾患群ごとに血液や髄液における病的タンパク質と、ゲノム・炎症関連分子・神経栄養因子・栄養アセスメント蛋白・エネルギー媒介物質類・神経伝達物質・リソソーム関連などとの関係、更には臨床スコア・臨床ステージ・神経回路などとの関係について必要に応じてAIを取り入れつつ、数理モデルを作りながら解析を行う（例えば、各種機械学習、グラフ理論、ディープラーニング（畳み込みニューラルネットワーク）を使うなど）。

神経変性疾患においては、パーキンソン病・レビー小体型認知症では α シヌクレイン、アルツハイマー病ではアミロイド β とタウ（4リピートと3リピート）、進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症では4リピートタウ、筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉変性症ではTDP-43など、疾患毎に特異的タンパク質が蓄積することが分かっている。上記検体中の病的タンパク質については、共同研究施設である放射線医学総合研究所で超高感度なデジタルアッセイ技術であるSimoa（Single molecular array; 米国Quanterix社）を用いて測定を行う。

また臨床データおよび検体を高品質で保存し、オミックス情報など各レベルで他の研究者の成果を含めて将来的に新たな知見を得るとともに、それを検証しながらレベル毎に新たな数理モデルを作成し、レベル間の関係を明らかにしていく。

経時的な評価が可能な外来通院中の症例は1年ごとを目安として認知機能・神経精神徴候・ADL評価を基本的に外来で施行し、その変化を検討する。観察期間としては研究期間終了日まで継続するものとする。

(研究期間)

倫理審査委員会承認日～2025年03月31日（上記の研究対象に該当する患者において過去に当科で保存された検体（血液・髄液など）に対して解析を追加する場合は2011年1月～倫理審査委員会承認日までの検体を対象とする。）

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液・髄液・尿・皮脂

情報：当院電子カルテ上の臨床情報（既往歴を含む病歴、家族歴、神経疾患の重症度・神経学的所見、神経放射線学的所見、一般生化学的所見、免疫学的検査所見を取得）

4. 外部への試料・情報の提供

共同研究機関に記載のある名古屋工業大学・学習院大学・東京都立大学・名古屋大学 脳とこころの研究センター・中部大学へ、本研究の計画書に基づき、匿名化された患者情報の記載された用紙（一回の送付につき30名分程度）を送付する。用紙の記載項目は次の通りである（診断名・年齢・性別・臨床スコア・臨床ステージ・生体サンプルの測定結果・ナビゲーションタスクの結果・神経回路等の画像情報など）

また共同研究機関に記載のある放射線医学総合研究所・細胞工学研究所へ、本研究の計画書に基づき、匿名化された患者情報の記載された用紙と血清・血漿・髄液・尿・皮脂などの生体サンプル（一回の送付につき30名分程度）を送付する。用紙の記載項目は次の通りである（診断名・年齢・性別・臨床スコア・臨床ステージなど）

共同研究機関に記載のある株式会社 Splink (<https://www.splinkns.com/>) へは、本研究の計画書に基づき、匿名化された患者情報の記載された用紙と匿名化された脳MRIの画像情報（3D T1画像、T2強調画像など）を送付する。用紙の記載項目は次の通りである（生年月・年齢・性別・内服薬・認知機能検査結果など）株式会社 Splink では脳MRI画像とAIを組み合わせることで脳健康に特化した新しいヘルスケア産業の構築を開始している。

5. 研究組織

本学の研究責任者：

藤田医科大学医学部 脳神経内科学教室 主任教授 渡辺 宏久

6. 除外の申出・お問い合わせ先

情報が本研究に用いられることについて研究の対象となる方もしくはその代諾者の方に
ご了承いただけない場合には、研究対象から除外させていただきます。下記の連絡先まで
お申し出ください。その場合でも、お申し出により、研究の対象となる方その他に不利益
が生じることはありません。

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

また、ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範
囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

藤田医科大学 医学部 脳神経内科学教室

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

Tel: 0562-93-9295、Fax: 0562-93-1856

藤田医科大学病院 神経内科外来

Tel: 0562-93-2201 (診療時間内のみ)