

2024年07月19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：アルツハイマー病最初期病変のスクリーニングツールとしての
VR ナビゲーションタスクによる経路統合能評価の有用性

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

これまでに本学において、研究課題名「脳内回路の加齢変化・空間ナビ機能・認知機能との関係ならびに病態の解明研究」または「多施設連携プラットフォーム (MABB) を基盤にした各種認知症性疾患に対する日本発の包括的な診断・層別化バイオマーカーシステムの確立」に参加し、既に脳神経内科専門医による神経診察が行われ、脳 MRI、血漿 AD 関連バイオマーカー、APOE 遺伝子の遺伝子多型が確認された方を対象とする。

除外基準

研究課題名「脳内回路の加齢変化・空間ナビ機能・認知機能との関係ならびに病態の解明研究」または「多施設連携プラットフォーム (MABB) を基盤にした各種認知症性疾患に対する日本発の包括的な診断・層別化バイオマーカーシステムの確立」に参加した時点から、新規に以下の状況があった方

1. 重篤な頭部外傷
2. 重篤なうつ病をはじめ精神疾患の罹患
3. 脳神経内科疾患の罹患
4. 被験者の身体内部や表面の MR 非対応金属の植え込み
5. 妊娠中
6. 閉所恐怖症
7. その他、MR 検査の禁忌事項がある方

2. 研究目的・方法・研究期間

(目的)

我々は、ヒトとマウスを対象として、アルツハイマー病（AD）において最も早期に病変が出現する「嗅内野」の担う能力である「周囲の情報を用いずに自分の位置を把握するナビゲーション機能（経路統合能）」を評価するタスクの開発を進めている。ヒトでは、バーチャルリアリティ（VR）ゴーグルを用い、視覚情報の限られた環境内において特定の目的地へ移動し、再び出発点に戻るといった課題を開発し、この課題の成績が、血液中のADを示すタンパク質（アミロイドβ（Aβ）やタウ）、嗅内野皮質の厚さ、嗅内野と関連する回路と関係することを見出した。マウスモデルでも嗅内野のタウ沈着が経路統合能を障害することも明らかにした。これらの結果に基づき、嗅内野におけるタウの蓄積を可視化するタウPET製剤を用いて経路統合能異常との関連を示し、アミロイドPET、糖代謝PET、他のバイオマーカーとの関係も明示する。この提案で得られる結果は、世界が望んでいるADの最初期診断法のproof of conceptとなり、その開発を加速すると期待される。

（方法）

【基本情報、高次脳機能、その他臨床情報】

自己記入式の質問紙（生年月、年齢、性別、身長、体重、教育年数、利き手、身体疾患の合併・既往歴、精神疾患の合併・既往歴、家族歴、同意取得日）記載、うつ病の自己評価シート（老年期うつ病評価尺度（Geriatric depression scale 15；GDS15）・自律神経機能障害の質問票（SCOPA-Aut）・REM睡眠行動障害のスクリーニング問診票（RBDSQ-J））の記入、さらに嗅覚機能検査としてOSIT-Jを確認する。高次脳機能検査として、それぞれ15分程度の時間で終了するACE-RとMoCA-Jを行う（別紙参照）。適宜脳神経内科医より10分ほどの神経学的診察を行う。

ナビゲーションタスクは脳神経内科外来のVRシステム・PCを用いて測定を行い、後日本学で解析を行う。

【PET検査】

PET検査は、低侵襲画像診断・治療センター核医学フロアのPET装置を使用し、3日間連日で3種類の放射性検査薬（ $[18F]$ MK-6240、 $[18F]$ flutemetamol（ビザミル®静注）、 $[18F]$ FDG）を使用して行う。解析の際は、PET画像は小脳対照比とした定性画像を主な指標とする。 $[18F]$ flutemetamolについては、半定量値である、SUVr及びCentiloid scaleを算出する。さらに、頭部MRI画像をもとにPET画像の空間的標準化と平滑化を行う。解析・統計ソフトウェアを用いて、Aβおよびタウの集積の分布・程度やと糖代謝の変化を評価する。

【MRI】

脳容積画像 (voxel based morphometry, VBM) は、脳全体を 10 万以上の小さな 3 次元の小さな立方体 (ボクセル) 単位に分割し、標準脳テンプレートを用いて標準脳座標に変換し、各ボクセルの持つ信号強度の情報と、そのボクセルの位置情報から推測される灰白質である確率を基に、灰白質、白質、脳脊髄液を区分し、濃度の差を統計解析することで、自動的に全脳の形態学的解析を行う方法である。

拡散画像は、脳における水分子の挙動を数値化する撮像方法である。空間的制限が無い水分子はランダムにブラウン運動を行うが、脳の白質を主に構成する軸索に存在する水分子は、軸索の方向に動きが制限される。拡散画像では、この水分子の動きの制限の強さや、水分子の動きの方向性を評価することで、軸索の破綻の程度や、軸索の走行を評価する方法である。評価指標としては、幅広く使われている拡散異方性を示す Fractional anisotropy (FA) 値と拡散の強さを示す Mean diffusivity (MD) 値を用いる。TBSS や、Fixel based analysis、Rich Club Hub analysis など、有用性が確立されており、本研究目的に合致した解析手法を用いる。解析には、我々の有するハイスペック PC を用い、世界的に汎用されているソフトである Statistical Parametric Mapping (SPM) 12、Voxel Based Morphometry (VBM) 8、Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)、FMRIB Software Library (FSL) などを駆使して解析を行う。

【生体サンプル測定】

血漿・血清中の各種病的タンパク質 ($A\beta 40$, $A\beta 42$, タウ蛋白など) について、共同研究施設である量子科学技術研究開発機構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。血漿・血清中の炎症関連分子や神経栄養因子類・エネルギー媒介物質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。

(研究期間)

倫理審査委員会承認日～2028 年 03 月 31 日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液 25ml

情報：ナビゲーションタスクデータ、PET イメージング情報、脳 MRI 情報、生年月、年齢、性別、身長、体重、教育年数、利き手、身体疾患の合併・既往歴、精

神疾患の合併・既往歴、家族歴、同意取得日、うつ病の自己評価シート（老年期うつ病評価尺度 (Geriatric depression scale 15; GDS15)）、SCOPA-Aut、RBDSQ-J、CDR、OSIT-J、高次脳機能検査として ACE-R、MoCA-J、WAB

4. 外部への試料・情報の提供

共同研究機関に記載のある量子科学技術研究開発機構へ、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・血漿などの生体サンプル（全 30 名分）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）

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. お問い合わせ先

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: 0562-93-9295（診療時間内のみ）