2025 年 03 月 22 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さん。
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さん。
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さん。
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さん。
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さん。
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さん。

上記 1-6 のいずれかに該当する患者さんを対象とします。

上記の研究対象に該当する患者さん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します。

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す。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ますが、解析対象症例の多くは進行例、がん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す。また、その感度や特異度も診断に資する水準には達していません。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すが、他の変性疾患では未だ開発途上です。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します。また、PET でスクリーニングを行うことは、被ばくの面や医療経済的な面からも非現実的であり、髄液検査を頻回に行って病的タンパク質の測定をすることも侵襲が大きいです。臨床症状に着目することはいまだに診断のゴールドスタンダードとされていますが、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には、既存の診断基準を満たさないことがほとんどであり（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します。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ります。

一方で、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が寄与することが明らかになりつつあります。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ます。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ことなどから、「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ます。

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・便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、腸内細菌叢、腸内代謝物の情報や、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 を用いて解析を行います。

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により、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します。一連の研究を通じて、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を目的としています。

(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きましては、本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 アッセイキットを用いて実施いたします。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います。血中リンパ球サブセット分布パターンの特定には、フローサイトメトリーによる解析を行います。血清中リソソーム水解酵素活性の測定については、人工基質である 4-MU 誘導体を用いて実施いたします。

また、共同利用研究設備サポートセンターの受託サービスを活用して 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って各種神経変性疾患の新規診断マーカーの同定や、SNP 解析を通じて多因子遺伝性疾患に関するゲノムワイドな疾患感受性遺伝子の同定を行います。加えて、パーキンソン病に関しては、Global Parkinson's Genetics Program (The Michael J Fox Foundation) において、ジェノタイピング、全ゲノム解析、ロングリードシーケンス解析を実施いたします。

そのうえで、疾患群ごとに血液や髄液中の病的タンパク質と、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、リソソーム関連項目などとの関係性、さらに臨床スコア、臨床ステージ、神経回路との関連性について、必要に応じて AI 技術を取り入れながら、数理モデルを構築して解析を進めてまいります（たとえば、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］などを活用します)。

また、便については、研究協力者である消化器内科学講座および医学部医科プレ・プロバイオティクス講座の研究室にて、次世代シークエンサー、リアルタイム PCR、またはデジタル PCR を用いて、DNA レベルで腸内細菌叢の測定を行います。さらに、短鎖脂肪酸や胆汁酸などの腸内代謝物についてはメタボローム解析を行います。これらの腸内細菌叢や腸内代謝物の解析結果をもとに、臨床症状との関連を検討することで、腸内細菌叢が患者に及ぼす影響を推定いたします。

神経変性疾患においては、パーキンソン病および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およびタウ (4 リピートおよび 3 リピート)、進行性核上性麻痺や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および前頭側頭葉変性症では TDP-43 など、疾患ごとに特異的なタンパク質が蓄積することが知られております。これらの病的タンパク質

については、共同研究機関である量子科学技術研究開発機構において、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）を用いて測定いたします。さらに、金沢大学においても、体液中のアミロイドβおよびタウタンパクなどの病的タンパク質について、ELISA 法を用いて測定を行います。

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の情報を、他の研究者の成果も含めて将来的に新たな知見の獲得に活用するとともに、それらを検証しながらレベルごとに新たな数理モデルを作成し、レベル間の関係性を明らかにしてまいります。

経時的な評価が可能な外来通院中の症例については、1 年ごとを目安として、認知機能、神経精神徴候、ADL 評価を外来にて実施し、その変化を検討いたします。観察期間は、研究期間の終了日まで継続する予定です。

(研究期間)

倫理審査委員会承認日～2030 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します。）

３．研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液・髄液・尿・皮脂・便

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します）

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)を送付します。用紙の記載項目は次の通りです（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量子科学技術研究開発機構・金沢大学・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）を送付します。用紙の記載項目は次の通りです（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）を送付します。用紙の記載項目は次の通りです（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ます。

共同研究機関に記載のあるインスブルック医科大学（オーストリア）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）を送付します。用紙の記載項目は次の通りです（生年月・年齢・性別・内服薬・認知機能検査結果など）。インスブルック医科大学では本学で開発した脳 MRI 解析システムの再検証を行い、その妥当性を確認します。

共同研究機関に記載のある Global Parkinson’s Genetics Program（The Michael J Fox Foundation）へは、本研究の計画書に基づき、匿名化された患者 DNA(全血試料から抽出したもの)を送付します。併せて、臨床情報（診断名・年齢・性別・臨床スコア・臨床ステージなど）を証明書などを利用したセキュアなネットワーク環境上のデータ通信を用いて送付します。

５．研究組織

研究機関名：藤田医科大学医学部　脳神経内科学教室

本学の研究機関の長：藤田医科大学　学長　湯澤　由紀夫

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

共同研究機関

国立大学法人　名古屋工業大学　情報工学専攻

教授　　加藤　昇平

役割　臨床スコア・各種生体サンプルの解析データ・画像データに関して AI、特にディープラーニング（畳み込みニューラルネットワーク）解析

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構、量子医科学研究所、脳機能イメージング研究部

医長　　徳田　隆彦

役割　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）を用いた疾患関連異常タンパク質の測定

学習院大学、理学部生命科学学科
教授　　高島　明彦
役割　　ナビゲーションタスクの開発とデータ解析

東京都立大学　健康福祉学部 放射線学科　人間健康科学研究科 放射線科学域
講師　　畑　純一
役割　　ＭＲＩ実験、画像解析

名古屋大学　脳とこころの研究センター
准教授　　バガリナオ　エピファニオ
役割　　脳神経回路解析、数理モデル解析

大阪公立大学　大学院工学研究科　教授/細胞工学研究所
代表取締役　立花　太郎
役割　　抗 tau 抗体による tau 蛋白の測定

株式会社　Splink
代表取締役　青山　裕紀
役割　　AI による脳 MRI 画像解析

中部大学 創発学術院
大学院 工学研究科 創造エネルギー理工学専攻
AI 数理データサイエンスセンター
教授　津田　一郎
准教授　塚田　啓道
役割　画像および生体情報に関する数理モデル構築

金沢大学 医薬保健研究域 医学系 脳神経内科学
教授　小野　賢二郎
役割　体液のアミロイドβバイオマーカーの測定

インスブルック医科大学, Department of Neurology
教授　Werner Poewe
役割　脳 MRI 解析システムの再検証

Global Parkinson ’s Genetics Program（The Michael J Fox Foundation）
Senior Associate Director　Justin C. Solle
役割　パーキンソン病患者の遺伝子解析

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　脳神経内科外来
Tel：0562-93-2201（診療時間内のみ）