

2025年01月07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：神経疾患における各種抗神経抗体の検索

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

藤田医科大学病院神経内科受診者で神経疾患の患者及び全国医療機関からの検索を依頼された患者を対象とします。

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1998年4月1日～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)

これまで、神経疾患の内神経免疫性疾患では神経細胞膜表面や細胞内の蛋白や糖脂質に対する自己抗体が検出されることが知られてきた。こうした中性糖脂質、酸性糖脂質、Aquaporin 4 (AQP4)、N-methyl-D-aspartate 受容体 (NMDAR)、Trk に対する抗体、傍腫瘍性神経症候群で検出される抗神経抗体などの抗体価は、病気の予後判定因子としてばかりでなく、病態発現に積極的役割を果たしている可能性が想定されています。本研究では、本院の外来又は入院された患者のうちインフォームドコンセント (IC) が得られた患者試料 (血清・髄液) を用いて、各種蛋白や糖脂質に対する抗体の存在を広く神経疾患患者についてスクリーニングし、疾患特異性を検定すると共に陽性検体での経時的変化も併せ測定する。更に患者検体 (血液・髄液) を用いて糖脂質や糖蛋白糖ペプチドの網羅的解析を行い、疾患特異的に出現する自己抗体を認識する抗原部位の構造を決定し、抗体産生機序の解明やバイオマーカーシーズとしての可能性を評価する。なお、研究展開いかんによっては今後共同研究を行う研究機関や研究分担者が追加される可能性があります。

#### (方法)

藤田医科大学病院神経内科受診者で神経疾患の患者及び全国医療機関からの検索を依頼された患者について、その診断過程で採取された血清・髄液を用いて下記の項目の測定を行い解析します。

(測定・解析項目)

抗 AQP4 抗体の解析: Aquaporin4 の subunit である M1 と M23 を The parent cell line used for the temperature sensitive cell line series of BN (BHK 細胞) に強制発現し 4 量体の受容体構造で細胞膜状に発現させる。患者血清・髄液を 1 次抗体とし、免疫染色で抗 AQP4 抗体の存在を確認します。

抗 NMDAR 抗体の解析: 4 量体構造をとる NMDAR の必須の subunit である NR1 蛋白を発現している pheochromocytoma cell line 12 (PC12 細胞) を培養し、その細胞溶解液から市販の抗 NR1 抗体で免疫沈降しサンプルを作成する。そのサンプルを SDS-Page で展開、患者血清・髄液を 1 次抗体としてウエスタンブロットを行い陽性バンドの検出を行います。

抗 Trk 抗体の解析: PC12 細胞に Trk の cDNA を導入した stable transfectant である PCT 細胞を用い、PCT 細胞の細胞溶解液から市販の抗 Trk 抗体を用いて免疫沈降し、サンプルを作成。そのサンプルを SDS-Page で展開、患者血清・髄液を 1 次抗体としてウエスタンブロットし、陽性バンドを判定します。

抗神経抗体の解析: ELISA の系を用い、患者血清及び髄液中の Hu、Yo、Ri、CV2、Ma1、Ma2、Amphiphysin に対する抗体を検出します。

抗酸性・中性糖脂質抗体の解析: Far-Eastern blot 法を用い、一部は surface plasmon resonance (SPR) 法を用い解析する。又、化学合成精製した中性糖脂質を抗原として ELISA の系で抗体の存否をスクリーニングをします。

患者試料での抗原糖脂質分析と糖蛋白質の網羅的定量解析: 質量分析計により患者血液・髄液に含まれる糖脂質及び N 型糖ペプチドの網羅的解析を行います。

自己抗体 - 抗原複合体の解析: 患者試料の IgG 画分を対象とした抗体 - 抗原複合体のオミクス解析を、質量分析計を用いて行います。こうした疾患特異的抗原 - 抗体反応を明らかにする事により、抗体産生機序を解明します。

抗 Glycine receptor 抗体の解析: 市販の glycine receptor 蛋白を抗原とし SDS-page で展開、患者血清・髄液を 1 次抗体としてウエスタンブロットし、陽性バンドを判定します。

抗 gephyrin 抗体の解析: 市販の gephyrin 蛋白を抗原とし SDS-page で展開、患者血清・髄液を 1 次抗体としてウエスタンブロットし、陽性バン

ドを判定します。

抗 NMDAR、AMPA1、AMPA2、CASPR-2、LGI-1、GABA receptor B1/B2 抗体の解析：各蛋白を EU90 細胞に高発現させた免疫染色用の EUROIMMUNE 社 Kit を用い、患者血清・髄液を 1 次抗体とし、免疫染色で各抗体の存在を確認染ます。

### (研究期間)

倫理審査委員会承認日～2029 年 07 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 1998 年 4 月 1 日～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

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東海国立大学機構 岐阜大学 糖鎖コア研究所・東海国立大学機構 岐阜大学 応用生物学部・国立研究開発法人理化学研究所 脳科学総合研究センター開拓研究北海道大学 大学院 先端生命科学研究所 産学連帯ユニット 脂質機能性解本部・明研究部門・国立感染研究所 細胞科学部・順天堂大学大学院医学研究科 人体の生命機能 神経学・順天堂大学 大学院 医療看護学研究科 医療看護学研究所へ、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・髄液を送付します。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）。

### 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

本学の研究責任者：

藤田医科大学病院 特命教授 武藤多津郎

共同研究機関

東海国立大学機構 岐阜大学 糖鎖コア研究所 准教授 中嶋和樹

東海国立大学機構 岐阜大学 応用生物学部 教授 今村彰宏

国立研究開発法人理化学研究所  
脳科学総合研究センター開拓研究本部  
客員主幹研究員 平林 義雄 研究室  
北海道大学 大学院 先端生命科学研究所  
産学連帯ユニット 脂質機能性解明研究部門  
客員教授 五十嵐 靖之 研究室  
国立感染研究所 細胞科学部 主任研究官 酒井 祥太 研究室  
順天堂大学大学院医学研究科 神経学  
主任教授 服部 信孝 研究室  
順天堂大学 大学院 医療看護学研究科 医療看護学研究所  
教授 岩淵 和久 研究室

## 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)