2026 年 05 月 02 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

1. 原則 60 歳以上で精神神経疾患の既往がない健常ボランティアの方。（藤田医科大学および豊田地域医療センターのみ）
2. 当院外来通院中、20 歳以上で、軽度認知障害の診断基準を満たす患者さん。
3. 当院外来通院中、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。
4. 当院外来通院中、20 歳以上で、アルツハイマー病以外の神経変性疾患の患者さん（パーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症候群を含む）。
5. 当院外来通院中、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。

上記いずれかに該当する方を対象とします。

除外基準

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ます。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う課題を開発し、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ました。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ました。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らかにします。

今回の研究で施行する PET 検査では、最も病態と関与し、疾患の進行度の指標となるタウを可視化する MK6240 または PM-PBB3 を使用します。しかし、保険診療の範囲内で実施可能な MRI による脳萎縮の把握や、PET によるアミロイド沈着の評価とは異なり、日常臨床においてタウ PET を用いることは現時点で困難です。本研究では、上記の経路統合能異常との関連に加え、当学にて取得するタウ PET、MRI、アミロイド PET のデータを活用し、MRI およびアミロイド PET を基に、タウ病変の脳内進行状態（Braak Stage)、特に早期段階を推定するシステムの開発を目指します。さらに脳内のエネルギーの状態（E-I バランス）や神経伝達の状態を非侵襲性に評価する体系を構築し、上記の病的タンパク質の蓄積との関連性も検討し、病的タンパク質の蓄積を予防する治療戦略の基盤となるデータを収集します。また、血液より分離した末梢血単核球や尿より分離した細胞については iPS 細胞樹立を介した、もしくは直接的な分化誘導によって、骨格筋細胞または神経・グリア細胞への分化誘導を行い、細胞培養系での病態解析も進めます。

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ます。

（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 を確認します。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 を行い、参

加者の同意が得られれば詳細な高次脳機能検査・疾患重症度評価（別紙参照)、脳波、アイトラッキングシステムを用いた瞳孔機能評価、皮膚電気伝導度測定などを行います。適宜脳神経内科医より 10 分ほどの神経学的診察を行います。

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います。

【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 日間に分けて 3 種類の放射性検査薬（[^{18}F]MK-6240 PET または[^{18}F]PM-PBB3、[^{18}F]flutemetamol PET（ビザミル®静注)、[^{18}F]FDG を使用して行います。研究計画に応じて、[^{18}F]MK-6240 PET および[^{18}F]PM-PBB3 PET の両方を実施し、これに[^{18}F]flutemetamol PET または[^{18}F]FDG PET を組み合わせる場合があります。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します。[^{18}F]flutemetamol については、半定量値である、SUVr 及び Centiloid scale を算出します。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います。解析・統計ソフトウエアを用いて、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します。

【MRI】

脳容積画像（voxel based morphometry, VBM）は、脳全体を 10 万以上の細かな 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す。

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す。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いますが、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ます。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す。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 anisotrophy (FA) 値と拡散の強さを示す Mean diffusivity (MD) 値を用います。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

を用います。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います。

脳ニューロメラニン画像は黒質のドパミン神経および青斑核のノルアドレナリン神経変性を可視化する方法である。

【生体サンプル測定】

血漿・血清中の各種病的タンパク質（Aβ40, Aβ42, 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）や The Hong Kong University of Science and Technology における高感度多項目タンパク質測定プラットフォームを用いて、測定を行います。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、ELISA のアッセイキット、The Hong Kong University of Science and Technology における高感度多項目タンパク質測定プラットフォームを利用して施行します。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 や mRNA、タンパク質を抽出保存し、二重匿名化した後、当院もしくは、その時点で適切な研究施設もしくは外部委託施設で解析を行うものとし、Global Parkinson's Genetics Program (The Michael J Fox Foundation) においては、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。また、尿中の細胞成分から iPS 細胞の樹立を行い、神経系細胞への分化誘導による細胞培養系での遺伝子やタンパク質の網羅的な解析を含む病態解析も進めます。

（研究期間）

倫理審査委員会承認日～2030 年 03 月 31 日

３．研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液 25ml、尿約 100ml

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、IADL 尺度、OSIT-J、高次脳機能検査として ACE-R、MoCA-J、WAB、ADAS-Cog、WMS-R、VOSP、JLO、数唱、FAB、SDMT、Stroop test、脳波、瞳孔反応、皮膚電気伝導度を含む生体信号情報

４．外部への試料・情報の提供

試料：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（一回の送付につき 40 名分）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）。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。共同研究機関に記載のある The Hong Kong University of Science and Technology へ、本研究の計画書に基づき、匿名化された血漿・髄液サンプルを送付します。血液や尿、被験者由来の各種細胞自体、あるいはそれらから抽出した DNA や mRNA、タンパク質をレリクサ社や理研ジェネシス社等の外部委託解析会社へ郵送する可能性があります。

情報：MRI や PET 画像情報の匿名化は、DICOM ヘッダー内の個人識別情報を削除・置換できるツールを利用して実施します。その上で、共同研究機関である株式会社 Splink に、当施設および各研究機関で匿名化した診療情報および脳 MRI・PET 画像データ(DICOM または NIfTI 形式)を提供し、解析を依頼します。また共同研究機関である量子科学技術研究開発機構へは、本学で収集された脳 PET 画像を提供します。さらに、共同研究機関である千葉工業大学へマルチモーダルデータ（ニューロメラニン画像などの脳 MRI データ、脳波データ、瞳孔反応を含む生体信号情報など）を、千葉大学へは皮膚電気伝導度及び関連臨床情報を提供します。Global Parkinson’s Genetics Program および The Hong Kong University of Science and Technology へは匿名化された患者情報（診断名・年齢・性別・臨床スコア・臨床ステージなど）を提供する。データの送付は、DVD や外付け HD を用いるか、あるいは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で行います。

５．研究の資金等と利益相反（企業等との利害関係）

使用する研究費は藤田医科大学医学部脳神経内科学教室の研究費と国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）からの公的資金及び株式会社 Splink（資金源：国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の 2024 年度「ディープテック・スタートアップ支援事業」等）の研究費を用いて行います。さらに、株式会社 Splink から脳画像解析システムの無償提供を受けて行います。なお、共同研究機関である株式会社 Splink は、匿名化された情報の提供を受け、脳画像の解析や、研究計

画の企画・運営に関する業務を行いますが、研究対象者のリクルート、画像解析データ以外のデータ評価・管理に関与する業務には関与しません。その他、企業等から研究資金や物的・人的な支援を受けません。本研究の研究者の徳本直紀は、株式会社 Splink の取締役で、当該社から給与を得ています。研究責任者とそのグループに本研究に係わる企業等との経済的な利害関係はありません。藤田医科大学利利益相反委員会から承認を得るとともに、そのマネジメントを継続的に受けて、本研究の公正性を保ちます a。

６．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
共同研究機関：
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センター
客員研究員　　徳田　隆彦
主幹技術員　　遠藤　浩信
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、MRI や PET による病的タンパク蓄積の画像的評価

大分大学医学部　神経内科学講座　教授　木村　成志
役割　既存の脳の PET 情報・MRI 情報や臨床情報を、本学と株式会社 Splink と共有し、解析する

株式会社 Splink
東京都港区赤坂１丁目１４−１４　第３５興和ビル４階
取締役　徳本　直紀
役割：株式会社 Splink において解析とデータ取扱い責任者を務める。

研究担当者　陶　文紀
役割：本研究に関する脳画像解析を担当する。

研究担当者　Ilya Ardakani
役割：本研究に関する脳画像解析を担当する。

千葉工業大学 情報変革科学部　情報工学科

教授　　信川　創
役割 : イメージングデータ、脳波データ、瞳孔反応を含む生体信号情報などの解析による、脳内エネルギーバランスや神経伝達の非侵襲性評価を行う数値モデルの構築

Global Parkinson’s Genetics Program（The Michael J Fox Foundation）
Senior Associate Director　Justin C. Solle
役割　遺伝子解析(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)

The Hong Kong University of Science and Technology, Division of Life Science
Professor Kin Ying MOK
役割　血漿および髄液中の神経変性・神経炎症関連タンパク質の網羅的解析

千葉大学医学部　脳神経内科学
診療講師　　杉山　淳比古
役割　MRI や PET による病的タンパク質蓄積の評価における症例の収集、皮膚電気伝導度の解析

豊田地域医療センター
（研究責任者）診療放射線科　科長心得　柴田　和宏
（研究分担者）健診センター　次長　野原　和幸
役割　豊田地域医療センターにおける研究対象者からの同意取得、脳 MRI 情報や臨床情報を取得し、本学と株式会社 Splink に共有

７．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）