

研究に関するご協力をお願い

高崎総合医療センターでは、福島県立医科大学倫理審査委員会の承認を得て、下記の研究に協力します。本センターにおける診療情報の提供について、関係する皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

2024年 9月

高崎総合医療センター 臨床研究部長 柿崎 暁

■ 研究課題名

認知症リスク因子である糖たんぱく質の生化学的研究

■ 研究期間

2024年9月～2029年3月

■ 研究の目的・意義

アルツハイマー病とは、高齢化に伴って認知機能が低下していく病気です。アルツハイマー病患者の脳内には発症の20年以上も前からアミロイドβ (Aβ) ペプチドからつくられる老人斑が蓄積し、これを引き金として神経原繊維変化が起きることで、神経細胞が死んでいき、軽度認知機能障害 (MCI) を経てから認知症を発症するといった流れが明らかにされています。2023年に抗Aβ抗体の製造販売が日本でも承認されました。しかしながら、使用可能な患者は限られており、さらに効果的な治療薬開発が望まれています。また、現在アルツハイマー病の診断のためにアミロイドPET検査も保険適応となったものの、依然高額である上、髄液中のAβやタウタンパク質の測定についても課題は残されており、より信頼性の高い体液診断マーカー開発が望まれています。

神経細胞 (脳) は他の臓器の細胞と異なり、直接血液と接していません。その代わりに周囲には脳脊髄液 (髄液) が循環していることから、髄液の解析によって、神経細胞の代謝や病的状況を反映したタンパク質の量的質的な変化を検出することが可能となります。認知症の中には、原因不明で髄液量が亢進する正常圧水頭症も含まれますが、この場合は髄液を抜く手術を行うことで認知機能は改善します。そこで本研究は、比較的大量に得ることが出来る正常圧水頭症患者の髄液を使って、認知症のリスク因子である糖タンパク質の生化学的解析を行います。髄液型のリスク因子に関する解析方法や基本的な情報が得られた後は、将来的にアルツハイマー病患者から得られる少量の髄液検体を使って病態における変化をさらに調べていく計画です。

診断における課題も残されていることから、より信頼性の高い体液診断マーカー開発が

望まれています。私達がこれまで行ってきたアルツハイマー病研究のノウハウ、糖鎖解析技術、脂質研究の経験を生かし、本研究ではアルツハイマー病のリスク因子の翻訳後修飾とその機能的役割を解析することで、新たな治療薬開発に資するアルツハイマー病発症の分子病態を明らかにすること、早期診断マーカー開発に資する知見を得ることを目的としています。

この研究で得られた知見を元に、将来新しい診断法が開発された場合、従来の治療法に比べてより早期の段階でアルツハイマー病の進行を診断出来るようになる可能性があります。

■ 研究対象となる方

研究開始前（2010年6月8日～2015年7月21日）に高崎総合医療センターを受診し、正常圧水頭症と診断された患者または同疑いの患者さんで、検査の際に採取された血液、髄液や病理検査検体の余りが保管されている方が対象です。

■ 研究の方法

本研究では、アルツハイマー病(AD)の最大のリスク因子であるアポリポタンパク質 E(apoE)に着目します。日本人においては、apoE の対立遺伝子 *APOE4* の保有者 (E3/E4) は非保有者 (E3/E3) に比べてアルツハイマー病発症のリスクが約 3.9 倍になることが報告されています。血清および脳脊髄液中の apoE は糖鎖付加に違いがあること、apoE の対立遺伝子に由来する *apoE2,3,4* それぞれに対する糖鎖修飾にも違いがあること、AD 病態の進行と共に apoE に付加する糖鎖付加量も変化することが示唆されているものの、apoE の糖鎖付加がアルツハイマー病態に与える分子機構は不明であり、そもそも髄液型の apoE の糖鎖構造自体がほぼ不明です。そこで本研究では、比較的大量の脳脊髄液を得ることが可能な正常圧水頭症患者由来の脳脊髄液および血中 apoE を精製し、糖鎖解析を行います。一部の脳脊髄液や血液から精製した apoE 糖タンパク質は、東京都健康長寿医療センター（研究責任者：三浦ゆり）でフェノタイプ（遺伝子型: genotype）に応じて生物が示す性質や特徴を決定した後、名古屋大学（研究責任者：梶裕之）で糖鎖の分析を行う計画です。実際には、検査の際に採取された血液、髄液や病理検査検体の余りを使いますので、本研究に関して患者様へのご負担はありません。同時に、これら apoE の糖鎖付加が脂質結合能、受容体との結合能に与える影響を解析し、またリポタンパク質の性状解析を平行して進め、得られた結果を細胞レベル、分析化学的な実験によって検証することで、apoE の特定の部位への糖鎖修飾が apoE の脂質や受容体、A β との結合にどのようなインパクトをもたらし、それによって脂質代謝や A β 産生とクリアランスに与える影響を明らかにしたいと考えています。また、MCI のステージから特異的に変化する apoE 糖鎖付加を見出すことが出来れば、早期診断マーカー候補になると考えられるので、さらに検体数を増やして検証実験を進めると共に、特異的な抗体の作出を行う計画です。

■ 研究組織

この研究は福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科を中心とした多機関共同研究です。全ての共同研究機関とその研究責任者、および既存試料・情報の提供のみを行う機関とその提供する

者の氏名は次のとおりです。

集められた情報の管理責任者は福島県立医科大学学長 **鈴木弘行**であり、それらの情報は共同研究機関で共同利用し解析を行います。

研究代表者	福島県立医科大学保健科学部・臨床検査学科 教授 北爪しのぶ
共同研究機関 研究責任者	名古屋大学 大学院生命農学研究科 教授 佐藤ちひろ
共同研究機関 研究責任者	東京都健康長寿医療センター 研究部長 三浦ゆり
既存試料・情報の提供のみ を行う機関	高崎総合医療センター 臨床研究部長 柿崎 暁

■ 試料・情報の提供を開始する予定日

2024年10月1日

■ 試料・情報の提供について

当センターでの診療情報は氏名等の情報を削除し研究 ID を付与した状態で髄液、血液を冷凍宅急便で福島県立医科大学・駅前キャンパスに送られます。福島県立医科大学で髄液、血液に含まれる apoE タンパク質を精製した後、研究 ID とタンパク量を付与した状態で**東京都健康長寿医療センターに冷凍宅急便で送付し、フェノタイプを決定します。その後**、名古屋大学 大学院生命農学研究科に冷凍宅急便で送付し、糖鎖構造解析を行う計画です。

なお、個人情報提供を行う際の当センターにおける管理責任者は、高崎総合医療センター 院長 小川 哲史です。

■ この研究に関する問い合わせ

この研究に関して質問などございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。他の研究対象の方の個人情報や知的財産の保護などに支障がない範囲で、研究計画書や研究方法に関する資料が閲覧できます。

また、試料・情報がこの研究に利用されることについて、研究対象者ご本人または代理の方にご了承いただけない場合は、研究対象者とはせずに試料・情報の利用や提供はいたしませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも研究対象者ご本人または代理人の方に不利益が生じることはありません。なお、研究結果がすでに医療系雑誌への掲載や学会発表がなされている場合は、データを取り消すことは困難な場合もあります。

試料・情報の利用を望まれない場合の連絡先

〒370-0829 群馬県高崎市高松町 36 番地

高崎総合医療センター 臨床研究部長 柿崎 暁

電話: 027-322-5901

研究内容に関する問い合わせ先 (研究代表機関)

〒960-8516 福島市栄町 10-6

公立大学法人福島県立医科大学・保健科学部・臨床検査学科 担当 北爪しのぶ

電話: 024-581-5585

E-mail: shinobuk @fmu.ac.jp