

人を対象とする医学系研究についての「情報公開文書」

研究課題名：質量分析計による脳脊髄液 Aβ38, Aβ40, Aβ42, Aβ43 の定量

・はじめに

神経の病気のバイオマーカー研究は急速に発展しつつあり、原因として最も多い疾患はアルツハイマー病(AD)です。AD 患者の脳にみられる特徴的变化である老人斑はアミロイド β 蛋白(Aβ) 42 からできており、もう一つの特徴である神経原線維変化はタウからできています。それぞれの物質を患者脳脊髄液 (CSF) で測定しますと、アミロイド β 蛋白(Aβ) 42 の量は低下し、タウの総量とリン酸化されたタウは上昇しています。この変化は診断に有用で、バイオマーカーとして広く知られている事実です。大規模国際共同研究 (Alzheimer Neuroimaging initiative: ADNI, Dominantly Inherited Alzheimer Network: DIAN)によって AD 発症の診断に大変重要である事が最終的に明らかにされました。このうち、CSF 中の Aβ 42 が最も早期の変化を反映し、発症約 25 年前から低下します。つまり、AD 患者の脳の変化は認知症発症の 25 年前から既に始まっており、時間と共に進行し、軽度認知障害(MCI)から認知症(dementia)に進行します。画像検査であるアミロイド PET やタウ PET の発展にも著しいものがありますが、高価で研究レベルでの使用に制限され、普及していません。CSF 検査も煩雑で侵襲的ですが、感度・特異性に優れ、AD の発症予測、AD による MCI や認知症の診断、治療薬の効果判定、症状進行のバイオマーカーとしてよく知られています。更に、CSF 中には Aβ でも異なるものがあり(Aβ38, Aβ40, Aβ42 および Aβ43), これらを別々に測定すると、より感度・特異性が改善する事も明らかにされています。

CSF Aβ は、世界的によく使われている 2~3 種類の超高感度測定法(ELISA)で世界各国の施設で測定されてきました。しかし、この測定方法は基本的に抗体を用いるため、抗体の善し悪しによって、同じ Aβ42 でも長さや構造の異なる Aβ42 を測定しています。このため、ELISA 測定法では非特異的な混雑物の影響や測定内・測定間誤差が避けられず、国際共同研究や薬剤開発においても、測定をどの国のどの施設で測定するかによって、誤差が発生しています。

本研究では、高感度質量分析装置による解析で CSF Aβ1-38, Aβ1-40, Aβ1-42, Aβ1-43 そのものを直接測定いたします。更に、従来の ELISA との関係性を調べることにより、高感度・高特異性で誤差の極めて少ない測定系を開発します。これにより、上記の ELISA による測定誤差の問題は解決され、安価、高感度で測定施設間誤差も解消できる測定系が期待できます。この目的のために、30 名のアルツハイマー病の患者さんのご協力により、研究を行い、上記の有用なバイオマーカーを開発し、患者さんおよび家族さまの診断と治療に一層の貢献をい

たします。

・研究に用いる試料や情報の利用目的と利用方法（他機関に提供する場合にはその方法を含みます）について

- 1) 群馬大学医学部附属病院神経内科において、医師主導臨床試験審査の承認を得た臨床研究課題「認知症疾患における脳脊髄液の蛋白解析（前向き研究）」に同意された患者から採取し、保管されている CSF 30 検体の個人情報を匿名化し、公益財団法人老年病研究所附属病院へ供与し、測定致します。
- 2) 測定は以下の質量分析装置 LC-MS/MS システムで測定を行います。島津社製 Nexera X2 system で Acquity UPLC BEH C8 カラムと Qtrap 5500 によって Aβ38, Aβ40, Aβ42 および Aβ43 を直接質量分析して測定します。
- 3) 比較のため Aβ1-40 と Aβ1-42 を Human β Amyloid (1-40) ELISA Kit Wako II と Human/Rat β Amyloid (1-42) ELISA Kit Wako High-Sensitive (富士フィルム和光純薬社製)を用いて同時に測定します。
- 4) 以上の2種類の測定は株式会社三菱 LSI メディエンス(〒101-8517 東京都千代田区内神田 1-13-4) に外部委託でおこないます。
- 5) 得られた結果を既に測定した 110 例の測定結果と併せて、老年病研究所附属病院認知症研究センターにて統計処理を行います。

・研究の対象となられる方

群馬大学医学部附属病院脳神経内科において、2010年2月1日から2019年3月31日までに上記臨床研究課題「認知症疾患における脳脊髄液の蛋白解析（前向き研究）」について説明のうえ、同意の下に採取され、保存されているアルツハイマー型認知症 30 名の脳脊髄液を対象に致します。対象となることを希望されない方は、相談窓口（連絡先）へご連絡ください。希望されなかった方の試料または情報は、研究には使用しません。また、十分な判断力がないと客観的に判断される成年者の場合は、家族などの代諾者からの不同意を受け付けます。代諾者は原則として親族または同居している介護者とします。ただし、対象となることを希望されないご連絡が 2020年3月31日までに無かった場合には、研究に使用される可能性があることをご了承ください。

・研究期間

研究を行う期間は倫理審査委員会承認日より 2024年3月31日までです。

・研究に用いる試料・情報の項目

群馬大学医学部附属病院脳神経内科において、2010年2月1日から2019年3月

31 日までに上記臨床研究課題「認知症疾患における脳脊髄液の蛋白解析（前向き研究）」について説明のうえ、同意の下に採取され、保存されているアルツハイマー型認知症 30 名の脳脊髄液（CSF）で、Aβ38、Aβ40、Aβ42 および Aβ43 質量分析と ELISA で測定します。またカルテ情報から、「疾患名・年齢・性別」のデータを収集します。

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

利益：本研究により被験者が直接受けることができる利益はないが、今後、このシステムによって、患者家族、医師はより有用な認知症の検査システムを享受できます。

不利益：通常の採取料の一部保存した試料を使用するので負担やリスクはありません。

・個人情報の管理について

測定者である老年病研究所附属病院にはカルテ情報から収集された疾患名、年齢、性別以外は匿名化した試料が送付され、測定されます。また、本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文等）の際には患者さんを特定できる情報は含まれません。

・試料・情報の保管及び廃棄

本研究に用いる脳脊髄液は、群馬大学医学部臨床研究棟 7 階総合実験室内の -80 の冷凍庫に保管された脳脊髄液です（管理責任者・池田佳生）。このうちの 30 検体を老年病研究所附属病院へ移送し、同院検査部の -80 の冷凍庫に保管され、解析されます（個人情報管理者・東海林幹夫）。患者カルテから得られた患者に関する診療情報データ、研究結果は、群馬大学医学部附属病院北病棟 8 階カンファレンス室内にある鍵のかかるロッカーの棚に保管され、厳重に管理されます（管理責任者・池田佳生）。老年病研究所附属病院にて測定後の試料（脳脊髄液）は英文誌発表 5 年後、オートクレーブによる高熱処理後に廃棄します。患者の臨床情報、研究結果は英文誌発表 10 年後にシュレッダーによって破棄されます。本研究承認日より 2020 年 3 月 31 日までに、本研究所附属病院のホームページ上に研究内容の詳細を記載し、研究への組み入れに同意しない患者から同意の撤回の連絡が来た場合、すみやかに研究対象から除外します。

・研究成果の帰属について

得られた結果については研究責任者との協議のもとで論文や学会にて発表します。得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利

は研究者あるいは研究者が所属する研究機関に属します。研究に関する情報公開については、研究終了とともに公開することを原則とします。個人情報については一般に公開することはありません。

・研究資金について

この研究は、

文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C) (課題番号：18K07385)

課題名：遺伝性アルツハイマー病弘前家系におけるバイオマーカーの検討

期間：平成30年度～平成32年度

によって行われます。対象者等への経済的負担や謝礼はありません。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われたいのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保ちます。

・「群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では人を対象とする医学系研究倫理審査委員会を設置しており、この委員会において科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、承認を受けています。

(ホームページアドレス：<https://www.rinri.amed.go.jp/>)

・研究組織について

この研究は、認知症バイオマーカー研究グループが主体となって行っています。認知症研究グループとは、研究者が主体となって活動しているグループで、群馬大学大学院医学研究科脳神経内科と公益財団法人老年病研究所認知症研究センターグループが、この研究を実施しています。

この研究を担当する研究責任者、研究分担者は以下のとおりです。

研究責任者

所属・職名：群馬大学大学院医学研究科脳神経内科学・教授

氏名： 池田佳生

連絡先： 〒371-8511

群馬県前橋市昭和町3丁目39番22号

TEL:027-220-8061

研究分担者

所属・職名：群馬大学大学院医学研究科脳神経内科学・助教

氏名： 牧岡幸樹

連絡先： 〒371-8511

群馬県前橋市昭和町3丁目39番22号

TEL:027-220-8061

研究分担者

所属・職名：群馬大学大学院医学研究科脳神経内科学・医員

氏名： 中村琢洋

連絡先： 〒371-8511

群馬県前橋市昭和町3丁目39番22号

TEL:027-220-806

共同研究者（研究代表者）

所属・職名：公益財団法人老年病研究所附属病院
認知症研究センター センター長

氏名： 東海林幹夫

連絡先： 〒371-0847

群馬県前橋市大友町三丁目26番-8

TEL: 027-253-3311

共同研究者

所属・職名：公益財団法人老年病研究所附属病院・院長

氏名： 高玉真光

連絡先： 〒371-0847

群馬県前橋市大友町三丁目26番-8

TEL: 027-253-3311

共同研究者

所属・職名：公益財団法人老年病研究所・所長

氏名： 岡本幸市

連絡先： 〒371-0847

群馬県前橋市大友町三丁目26番-8

TEL: 027-253-3311

共同研究者

所属・職名： 公益財団法人老年病研究所附属病院・副院長
氏名： 甘利雅邦
連絡先： 〒371-0847
群馬県前橋市大友町三丁目 26 番-8
TEL: 027-253-3311

共同研究者

所属・職名： 公益財団法人老年病研究所附属病院
認知症研究センター 副センター長
氏名： 瓦林毅
連絡先： 〒371-0847
群馬県前橋市大友町三丁目 26 番-8
TEL: 027-253-3311

・ 研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または研究対象者に健康被害が発生した場合に、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

試料・情報を研究に用いることについて、対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。研究対象者とならない場合でも不利益が生じることはありません。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名： 群馬大学大学院医学研究科脳神経内科学・教授
氏名： 池田佳生
連絡先： 〒371-8511
群馬県前橋市昭和町 3 丁目 39 番 22 号
TEL:027-220-8061

所属・職名： 群馬大学大学院医学研究科脳神経内科学・助教
氏名： 牧岡幸樹
連絡先： 〒371-8511
群馬県前橋市昭和町 3 丁目 39 番 22 号
TEL:027-220-8061

上記の窓口では、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
 試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
 利用し、または提供する試料・情報の項目
 利用する者の範囲
 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
 研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法

・対象者等への経済的負担又は謝礼

対象者や家族に経済的負担又は謝礼は生じません。

・研究結果の公表方法（研究の情報公開の方法）

得られた結果については研究責任者との協議のもとで論文や学会にて発表します。得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者あるいは研究者が帰属する研究機関に属します。研究に関する情報公開については、研究終了とともに公開することを原則とします。