

アルツハイマー病における脳内アミロイドオリゴマーの神経病理学的研究

《対象者》

2010年4月1日から2022年11月30日までに、福祉村病院で剖検され、ブレインバンクに登録されたアルツハイマー病、その他の認知症、非変性神経疾患対照例（脳梗塞、脳出血例も含む）

研究協力をお願い

滋賀医科大学創発的研究センターおよび神経難病研究センター、福祉村病院長寿医学研究所、京都大学農学研究科は、共同で「アルツハイマー病における脳内アミロイドオリゴマーの神経病理学的研究」という研究を行います。この研究は、2010年4月1日から2022年11月30日までに、福祉村病院で剖検され、ブレインバンクに登録されたアルツハイマー病（軽度認知障害例を含む）、その他の認知症、非変性神経疾患対照例（脳梗塞、脳出血例も含む）の剖検脳を調査する研究で、研究目的や研究方法は以下の通りです。直接のご同意はいただかずに、この掲示などによるお知らせをもって公開いたします。研究対象となる患者さんのご遺族の方におかれましては研究の主旨をご理解いただき、本研究へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。本研究の対象となる方のご遺族の方は、希望される場合には、他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で本研究に関する研究計画書等の資料を入手・閲覧することができます。この研究へのご参加を希望されない場合、途中からご参加取りやめを希望される場合、また、研究計画書等の資料の入手など研究に関するご質問は下記の問い合わせ先へご連絡下さい。

(1) 研究の概要について

研究課題名：アルツハイマー病における脳内アミロイドオリゴマーの神経病理学的研究

研究期間：（倫理委員会承認後）～2024年3月31日

実施責任者： 滋賀医科大学 理事・副学長 遠山 育夫

(2) 研究の意義、目的について

《研究の意義、目的》

アルツハイマー病の神経病理は、ベータアミロイドペプチ（ $A\beta$ ）のオリゴマー形成、ベータシート構造を持つアミロイドフィブリルを主成分とする老人斑の形成、リン酸化タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化の形成、神経細胞死と進んでいくと考えられています。最近、老人斑の数は認知症の重症度とは比例せず、むしろ可溶性の $A\beta$ オリゴマーが強い神経毒性を持ち、アルツハイマー病の病態を進行させることが指摘されています。すなわち、 $A\beta$ オリゴマーの毒性を除去することがアルツハイマー病の根本治療に繋がる可能性があります。しかしながら、実際にヒトの脳内で $A\beta$ オリゴマーがどのように存在しているのか、未だはっきりとしたデータはありません。そのひとつの理由として、 $A\beta$ オリゴマーは多様な分子から構成され、しかも短時間に変化していくことがあげられます。最近、共同研究者である京都大学農学部教授の入江一浩博士らは、核磁気共鳴法（NMR）を用いた $A\beta$ オリゴマーの構造解析から、 $A\beta$ オリゴマーが特異な屈曲構造を持ち、そのC端にラジカル分子が生じて強い酸化ストレスを示すことを明らかにし、これを毒性コンフォマーと名付けました。さらに毒性コンフォマーに特異的な抗体を開発し、毒性コンフォマーを指標とすることで、 $A\beta$ オリゴマーの定量をする方法を開発しました。この抗体を用いれば、これまで不明であったヒト脳内の $A\beta$ オリゴマーを可視化できる可能性があります。そこで本研究では、発症前、軽度認知障害、アルツハイマー病の各ステージにおける患者剖検脳を用いて、ヒト脳内の $A\beta$ オリゴマーの局在と量を病理学的に検索します。アルツハイマー病の脳内で最も毒性が高いと推測されている $A\beta$ オリゴマーの局在や量を明らかにすることは、 $A\beta$ オリゴマーを標的にした新しい診断法、治療法の開発に繋がる可能性があります。 $A\beta$ オリゴマーを標的にした診断法、治療法の開発が開発できれば、患者さんやそのご家族へ大きく貢献で

きると考えます。

(3) 研究の方法について

《研究の方法》

本研究は、福祉村病院ブレインバンクに保管されている剖検脳標本を用いる後ろ向き研究です。具体的には、2010年4月1日から2022年11月30日までに、福祉村病院で剖検され、福祉村病院ブレインバンクに保存されている剖検脳のうち、アルツハイマー病30症例(軽度認知障害例を含む)、その他の認知症10症例、非変性神経疾患対照例(脳梗塞、脳出血例も含む)20症例を用います。剖検脳の固定標本からパラフィン切片あるいはクリオスタット標本を作製して、神経病理学的染色を行います。同時に、A β オリゴマー、 β -アミロイド、タウ、リン酸化タウ、 α シヌクレイン、TDP-43など、神経変性疾患関連蛋白に結合する抗体およびプローブを用いて、それら神経変性疾患関連蛋白の局在や発現の違いを検討します。さらに、局在を詳細に検討するため、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどの細胞マーカーとの免疫二重染色やミラー切片での免疫染色も行います。凍結標本は、A β オリゴマー、 β -アミロイド40、 β -アミロイド42、タウ、リン酸化タウ、 α シヌクレイン、TDP-43のELISA法と総蛋白定量を行い、個々の症例の沈着量を明らかにします。

(4) 予測される結果(利益・不利益)について

アルツハイマー病の発症に重要な役割を果たすと考えられているアミロイドオリゴマーの局在や発症と関わりを明らかにすることができ、医学の発展に貢献することになります。アミロイドオリゴマーは神経毒性が強いことが知られており、アミロイドオリゴマーを標的にした治療法の開発において、基礎的なデータを提供できます。将来的に、アミロイドオリゴマーを標的にした治療法の開発に繋がれば、患者様やそのご家族にとって利益となると考えます。参加頂いた場合の不利益はありません。

(5) 個人情報保護について

研究に使用する福祉村ブレインバンクの検体については、個人情報を全く含まない番号を付与することで匿名化されており、性別、年齢、死後経過時間、診断名、病理所見が、滋賀医科大学に送られてきます。研究を実施する滋賀医科大学では個人を特定できる情報は取り扱いません。また、研究発表時にも個人情報は使用されません。

(5)-(1) 試料・情報は、上記(1)、(2)、(3)の目的と方法によって使用します。

(5)-(2) 試料を利用するのは、以下の研究代表者と研究分担者です。

研究代表者

滋賀医科大学 理事・副学長 遠山 育夫 内線 2002

分担研究者

神経難病研究センター・神経診断治療学部門 准教授 柳沢大治郎 内線 2331

滋賀医科大学附属病院 研修医 景山 裕介 内線 2326 研究全般

創発的研究センター・国際共同研究部門 研究医 椿 遥花 内線 2326 研究全般

創発的研究センター・国際共同研究部門 大学院生 Zulzikry bin Abu Bakar

内線 2326 研究全般

学外共同研究者

福祉村病院長寿医学研究所・神経病理研究所 所長 橋詰良夫 0532-46-7511

福祉村ブレインバンク責任者

福祉村病院長寿医学研究所・神経病理研究所 副所長 金田大太 0532-46-7511

福祉村ブレインバンクへの手続きを仲介し、病理学的確定診断を行い福祉村ブレインバンクからの試料を選択して、滋賀医科大学に送付する

名古屋市立大学医学研究科地域医療教育学分野 特任教授 赤津 裕康 052-853-8527

(福祉村長寿医学研究所・神経病理研究所前副所長、 現研究員)

京都大学農学研究科食品生物科学専攻食品生命科学講座 教授 入江 一浩 075-753-6284

(6) 研究成果の公表について

この研究成果は学会発表、学術雑誌およびデータベースなどで公表します。

(7) 問い合わせ等の連絡先

研究全般に関する問合せ窓口

滋賀医科大学神経難病研究センター 准教授 柳沢大治郎

住所：滋賀県大津市瀬田月輪町

電話番号： 077-548-2331 メールアドレス： daijiroy@belle.shiga-med.ac.jp

名古屋市立大学医学研究科地域医療教育学分野 特任教授

福祉村長寿医学研究所・研究員 赤津 裕康

住所：愛知県豊橋市野依町字山中 19-14

電話番号： 0532-46-7511 メールアドレス： akatu@chojuken.net

プライバシーポリシーに関する問合せ窓口

滋賀医科大学 理事・副学長 遠山育夫

住所：滋賀県大津市瀬田月輪町

電話番号： 077-548-2002 メールアドレス： kinchan@belle.shiga-med.ac.jp