

## 鼻粘膜中の病因タンパクのプリオン活性を検出する AI 技術の開発のための基礎研究

### 《対象者》

2010年4月1日から2020年3月31日までに、剖検脳および鼻粘膜の採取と研究への利用を書面により承諾を得て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

滋賀医科大学神経難病研究センターでは、名古屋市立大学医学部、長浜バイオ大学、福祉村病院ブレインバンクと共同で、「鼻粘膜中の病因タンパクのプリオン活性を検出する AI 技術の開発のための基礎研究」という研究を行います。この研究は、2010年4月1日から2020年3月31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）の剖検脳ならびに鼻粘膜を調査する研究で、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ご同意を頂いたものとして実施されます。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。この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：鼻粘膜中の病因タンパクのプリオン活性を検出する AI 技術の開発のための基礎研究

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・神経難病研究センター・神経診断治療学部門 教授 遠山 育夫

### (2) 研究の意義、目的について

#### 《研究の意義、目的》

現在、わが国には約460万人の認知症患者が存在し、認知症の解決は我が国における重要かつ喫緊の課題です。認知症の解決のためには、根本治療薬の開発と共に認知症を早期にかつ簡便に発見する診断法の開発が重要です。我々は、血液を介さずに脳内との間で物質の移動が行われる鼻腔・鼻粘膜に着目し、アルツハイマー病遺伝子改変モデルマウスを用いて検討したところ、鼻粘膜の A<sub>β</sub>42 の沈着量が脳内の A<sub>β</sub>42 の沈着量と正比例することを発見しました (Neurosci Lett 513: 166-169, 2012)。そこで ELISA 法で高感度に定量測定する方法を開発し、倫理委員会の承認を得て臨床研究を実施しました。その結果、中鼻道や嗅裂におけるリン酸化タウタンパク/総タウタンパク値が、統計的に有意にアルツハイマー病患者群で高いことを見だし報告しました (J Alzheimer Dis, 62: 737-744, 2017)。しかしながら、鼻粘膜に蓄積する異常タンパクは極めて微量で有り、診断に適用できる十分な感度と特異度が得られませんでした。

我々は、これらの問題を解決する方法として、異常タンパクのもつ感染・増幅機能（プリオン様活性）に着目しました。リン酸化タウタンパクを主成分とする異常タンパク凝集体は、ある種の培養細胞に感染させると細胞内で増殖して多数の凝集体を形成します。さらに、細胞内で増殖して形成されるタウタンパク凝集体は、ピック病では3リピートタウ、PSP と CBD は4リピートタウ、アルツハイマー病では3&4リピートタウと構造が異なり、疾患特異性が高い特徴があります。この細胞アッセイ法と長浜バイオ大学の有する細胞画像の AI 技術を組み合わせることで、これまでにない画期的な認知症診断法を開発することを目指します。認知症患者は近年世界中で増加しており、鼻粘膜試料による安価で簡便な認知症診断法の開発は、認知症の早期発見・早期治療につながることから、社会的意義も大きいと考えます。

### (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標本を用いた後ろ向き研究です。福祉村病院では、剖検脳や鼻粘膜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って診断を確定します。確定した症例の固定標本と凍結標本を滋賀医科大学に、固定標本を名古屋市立大学に送付します。滋賀医科大学に送付した凍結標本の一部は、滋賀医科大学から**共同研究先である長浜バイオ大学と株式会社フロンティアファーマ**に送付します。名古屋市立大学と滋賀医科大学では、 $\alpha$ -アミロイド、タウ、リン酸化タウ、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を確認します。また、滋賀医科大学では、凍結標本の一部を用いて、ELISA法で、神経変性疾患関連蛋白を定量測定します。さらに、滋賀医科大学及び長浜バイオ大学では、診断用培養細胞に凍結サンプルを投与することでプリオン活性のバイオアッセイを行うとともに、その時の細胞画像を撮影します。この画像を長浜バイオ大学においてAIで解析することで、細胞アッセイによる認知症診断が可能か判定します。長浜バイオ大学の水上民夫名誉教授は、株式会社フロンティアファーマの代表取締役でもあり、AIの学習モデルの構築や検証は、長浜バイオ大学と株式会社フロンティアファーマとの**共同研究**で行います。

### (4) 予測される結果（利益・不利益）について

参加頂いた場合の利益・不利益はありません。

### (5) 個人情報保護について

研究にあたっては、個人情報をご直接同定できる情報は使用されません。福祉村病院ブレインバンクで個人が識別できないように匿名化し、対応表を作成します。対応表は、福祉村病院の鍵のかかる部屋に保存し、他には持ち出しません。性別、年齢、死後経過時間、診断名と病理所見のみが、滋賀医科大学、名古屋市立大学、長浜バイオ大学に送られます。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・神経難病研究センター・神経診断治療学部門 教授 遠山育夫 研究総括

研究分担者

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 バイオアッセイ

神経難病研究センター・神経診断治療学部門 特任助教 加藤智子 ELISA測定、病理学的染色

神経難病研究センター・神経診断治療学部門 大学院生 Pahrudin Arrozi Aslina バイオアッセイ

神経難病研究センター・神経診断治療学部門 大学院生 Abu Bakar Zulzikry Hafiz ELISA測定

各共同研究機関における研究責任者の役割；

長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部 名誉教授・株式会社フロンティアファーマ 代表取締役

水上民夫 AIによる画像診断

株式会社フロンティアファーマ AI技術開発部主幹研究員 細井美穂 深層学習モデル構築

名古屋市立大学医学研究科地域医療教育学分野 教授 赤津裕康 神経病理学的解析

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 ヒト剖検試料の提供

神経病理診断

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 ヒト剖検試料の提供

神経病理診断

## (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（担当者・所属・連絡先、連絡方法）

滋賀医科大学神経難病研究センター 柳沢 大治郎

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL：077-548-2331 FAX：077-543-2331

E-mail：daijiroy@belle.shiga-med.ac.jp

プライバシーポリシーに関する問合せ窓口（担当者・所属・連絡先、連絡方法）

滋賀医科大学神経難病研究センター 遠山育夫

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL：077-548-2330 FAX：077-543-2331