

「脳 MRI 陰性で軽度の認知機能障害と新規発症てんかんの併存と診断された中高年患者の病態解明」に関する研究

1. 研究の名称

脳 MRI 陰性で軽度の認知機能障害と新規発症てんかんの併存と診断された中高年患者の病態解明

2. 倫理審査と許可

本研究は神戸大学の医学倫理委員会、並びに京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を受けて行います。

3. はじめに

神戸大学医学部附属病院脳神経内科および京都大学医学部附属病院脳神経内科では、物忘れ外来またはてんかん外来で診療を受けられた患者さんを対象に研究を実施しております。内容については下記のとおりとなっております。

尚、この研究についてご質問等ございましたら、最後に記載しております[問い合わせ窓口]までご連絡ください。

4. 研究概要および利用目的

てんかんは慢性の脳疾患であり、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために発作が反復性に起こるとされています。てんかんの発症時期は小児と高齢者の二峰性に分かれており、本邦は高齢化社会に伴い新規高齢発症てんかんの罹患率が上昇すると考えられます。新規高齢発症てんかんの原因として、脳血管性、アルツハイマー病など認知症を背景とした神経変性疾患が多いですが、依然として 20～50%は原因不明です。

認知症はてんかんの合併するリスクが通常よりも高いと言われています。特に早期アルツハイマー病では臨床的にてんかん発作がなくても脳波でてんかん性放電を認めることが報告されており、てんかん性放電が出現している場合に認知機能低下の進行が速いことが知られています。

最近では自己免疫性脳炎や軽度の扁桃体腫大に伴うてんかんが生じることが知られるようになってきました。自己免疫性脳炎によって記憶障害や情動行動が生じ、MRI で異常が明らかにならない場合もあります。

このように高齢者で認知機能低下とてんかんを合併する患者は一定数いるものの、MRI で明らかな異常がなく詳細な病態が依然として未解明なところがあります。そこで神戸大学医学部附属病院脳神経内科と京都大学医学部附属病院脳神経内科では、2020 年 8 月 1 日～2027 年 3 月 31 日まで物忘れ外来またはてんかん外来を受診される 50 歳以上で頭部 MRI に明らかな病変を認めない軽度の認知機能障害および新規発症てんかんの併存と診断された患者さんに対して背景疾患を明らかにし、同定した背景疾患毎の病態解明、新規バイオマーカーの探索および疾患特異的な治療薬を分析することとしました。50 歳以上で軽度の認知機能障害のみの患者さんおよび 50 歳以上で新規発症てんかんのみの患者さんに対しても、通常診療の範囲内で得たカルテ情報及び研究検査項目を本研究の比較対照として用います。

5. 研究期間

この研究は、研究機関の長による研究実施許可日から 2028 年 3 月 31 日まで行う予定です。

6. 利用または提供を開始する予定日

2025 年 7 月 1 日から試料の利用および提供を開始する予定です。

7. 研究に用いる情報あるいは試料の項目

2015 年 4 月 1 日から 2025 年 6 月 1 日の間に、京都大学医学部附属病院 脳神経内科を受診した方であって、脳 MRI 陰性で軽度の認知障害または脳 MRI 陰性で新規発症てんかんと診断された 50 歳以上の方。

臨床情報、検査データ(これらはカルテの診療データを利用)

- ・患者基本情報:年齢、性別、利き手、教育年数、診断名、検査結果、薬剤投与歴、チェックシート(物忘れ、てんかん)、FAST(Functional Assessment Staging)分類、睡眠尺度など
- ・解剖画像(MRI)と機能画像(PET、SPECT)
- ・神経生理学的検査(ルーチン脳波、ビデオ脳波、京都大学ではポリソムノグラフィ)
- ・血液検査、髄液検査の一般項目

認知機能、記憶力など神経心理検査(これらはカルテの診療データを利用します。)

- ・MMSE-J、ADAS J-cog、記憶力検査(WMS-R の論理的記憶、Accelerated long-term forgetting 評価など)、遂行機能評価(Trail making test-J、Word fluency test、WAIS- 符号など)、視空間認知評価(WAIS- 積木、時計描画など)を中心に行います。
- ・測定方法は診療で利用されている各評価スケールを使用します。

血液、髄液検査(保険診療)

- ・血液検査(血算、生化学など)、髄液検査(細胞数、生化学検査、総タウ、リン酸化タウなど)

血液、髄液検査(残余検体を用いた研究検査)

- ・血液の残余検体を用いて、A β 40/42、アポリポ蛋白 E フェノタイプを測定します。
- ・髄液の残余検体を用いて、A β 40、A β 42、総タウ、リン酸化タウを測定します。検査は京都大学大学院医学研究科臨床神経学に依頼して測定します。
- ・血液と髄液の残余検体を用いて、リンパ球の分離およびサブセット解析を神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野で行います。さらに血液と髄液に含まれるサイトカイン、ケモカインなどを測定します。

血液検査(追加の血液検査を用いた研究検査)

- ・神戸大学における「神経疾患におけるデータベースとバイオバンクの構築」にて研究同意を頂いて保存した検体、または京都大学における京都大学クリニカルバイオリソースセンターに保存した検体と「生体試料の保管と将来の研究利用について」にて研究同意を頂いて保存した検体を用いて、血漿 A β 40 と A β 42、血漿 Tau、血漿リン酸化タウ、血漿ニューロフィラメント、免疫パネル(IL-6, CXCL9, IL-18, IL-10, CCL3, VEGF, IFN γ , TARC)の測定とアポリポ蛋白 E の機能解析をシスメックス株式会社および海外の研究機関である Sysmex R&D Center Americas, Inc、Sysmex America, Inc、Sysmex Inostics, Inc、Sysmex R&D Center Europe GmbH、Sysmex Europe GmbH 及び Cytocell Limited に依頼して行います。

試料採取時点では研究対象者が明らかではないため、採取された保存検体を用いた将来の研究への二次利用に同意をされた方に本文書にてオプトアウトによる研究参加についてお知らせします。研究にご参加いただくことに同意いただけない場合は、下記問い合わせ窓口の連絡先までお申し出ください。

8. 研究機関

この研究は以下の研究機関と責任者のもとで実施いたします。

代表研究機関

神戸大学医学部附属病院 脳神経内科 (研究代表者:古和 久朋、機関長の氏名:眞庭 謙昌)

共同研究機関

京都大学医学部附属病院 (研究責任者:葛谷 聡、機関長の氏名:高折 晃史)

株式会社 シスメックス社 (研究責任者:佐藤 利幸、機関長の氏名:佐藤 利幸)

9. 外部への情報あるいは試料の提供・取得の方法

データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。連結表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

共同研究機関への情報提供はメール、および検体は輸送にて行います。

10. 個人情報の管理方法

プライバシーの保護に配慮するため、患者さんの試料や情報は直ちに識別することができないよう、対応表を作成して管理します。

11. 情報あるいは試料の保存・管理責任者

この研究の保存・管理する責任者は以下のとおりです。

神戸大学医学部附属病院脳神経内科 研究代表者:古和 久朋

12. 研究へのデータ提供による利益・不利益

利益・・・軽度の認知機能障害のある患者さんで研究検査である髄液 A β 40 と A β 42 の結果が判明すれば、アルツハイマー病の診断に役立ち速やかに治療が開始可能になります。

不利益・・・カルテからのデータ収集及び保存検体の使用のみであるため、特にありません。

13. 研究終了後のデータの取り扱いについて

患者さんよりご提供いただきました試料や情報は、研究期間中は神戸大学大学院医学研究科内科学講座脳神経内科学分野および共同研究機関である京都大学大学院医学研究科臨床神経学において厳重に保管いたします。ご提供いただいた試料や情報が今後の医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような研究に使用することがあるため、研究終了後も引き続き神戸大学大学院医学研究科内科学講座脳神経内科学分野および京都大学大学院医学研究科臨床神経学で厳重に保管させていただきます。(保管期間は最長で 10 年間です。)

なお、保存した試料や情報を用いて新たな研究を行う際は、医学倫理委員会の承認を得た後、情報公開文書を作成し病院のホームページに掲載します。

ただし、患者さんが本研究に関するデータ使用の取り止めを申出された場合には、申出の時点で本研究に関わる情報は復元不可能な状態で破棄いたします。

14. 研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

15. 研究へのデータ使用の取り止めについて

いつでも可能です。取りやめを希望されたからといって、何ら不利益を受けることはありませんので、データを本研究に用いられたくない場合には、下記の[問い合わせ窓口]までご連絡ください。取り止めを希望されたとき、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、取り止めを希望されたときにすでにデータが匿名化されていたり、研究成果が論文などで公表されていた場合には、患者さんのデータを廃棄できない場合もあります。

16. 研究に関する利益相反について

本研究で実施する脳波解析端末費、心理検査バッテリーの購入費、アポリポ蛋白 E フェノタイプ、髄液 A β 40, A β 42, 総タウ, リン酸化タウの測定費, 検体採取・保存・輸送に関する費用, 研究関連の雇用費について、研究責任者は公益財団法人ひょうご科学技術協会および公益財団法人てんかん治療研究振興財団からの研究助成費、および株式会社シスメックスから共同研究費を用いています。

京都大学では、アポリポ蛋白 E フェノタイプ、髄液 A β 40, A β 42, 総タウ, リン酸化タウの測定費について、公益財団法人日本漢字能力検定協会から受け入れた寄附金(日本漢字能力検定協会研究助成(脳神経内科):200170008)を使用しています。

京都大学所属の研究者の利益相反については、京都大学利益相反ポリシー、京都大学利益相反マネジメント規程に従い、京都大学臨床研究利益相反審査委員会において適切に審査しています。

17. 問い合わせ窓口

この研究についてのご質問だけでなく、患者さん及び代諾者のデータが本研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、患者さん及び代諾者のデータの使用を望まれない場合など、この研究に関することは、どうぞ下記の窓口までお問い合わせ下さい。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:

神戸大学医学部附属病院 脳神経内科 担当者:森本 耕平

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2

078-382-5885

研究責任者: 葛谷 聡

所属・職名 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 准教授

電話番号:075-751-3460(京大病院脳神経内科第 6 研究室)

研究責任者: 古和 久朋

所属・職名 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野

電話番号:078-382-5885(医局)

本研究について、ご相談や苦情があるときは、下記の京大病院の掛までご連絡ください。

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口 (電話番号)075-751-4748

(E-mail)ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp