

## 医学研究に関する情報公開および 研究協力へのお願い

福井大学医学部附属病院脳神経内科では、福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認および医学系部門長の許可を得て、下記の医学研究を実施しています。

こうした研究では、対象となる方に関して既に存在する試料や情報、あるいは今後の情報や記録などを調査しますが、対象となる方にとって新たな負担や制限が加わることは一切ありません。

このような研究では、国が定めた倫理指針に基づき、対象となる方お一人ずつから直接同意を得るかわりに、研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開することが必要とされています。

ご自身の情報や試料を研究に使用してほしくないという場合や利用目的の詳細など研究に関するお問い合わせなどがある場合は、以下の「問い合わせ窓口」へご照会ください。研究への参加を希望されない場合、研究結果の公表前であれば、研究期間内にご連絡いただいた時点より対象から除外いたします。なお研究不参加を申し出られた場合でも、なんら不利益を受けることはありませんのでご安心ください。

承認日: 2023年2月22日

Ver.2.0

福井大学医学部附属病院 脳神経内科

### 【研究課題名】

剖検脳を用いたタウ蛋白リン酸化促進機構の解明に関する研究

### 【研究期間】

医学系部門長承認日～2026年3月31日

### 【研究の意義・目的】

アルツハイマー病患者さんの脳内でみられる特徴的病理所見である神経原線維変化(NFT)は高度にリン酸化したタウ蛋白から形成されます。タウ蛋白は微小管に結合し、安定化させる生理的に重要な作用を持ちますが、タウ蛋白のリン酸化酵素により高度にリン酸化されると、微小管に結合できなくなり、遊離した状態となり、重合体を形成します。なかでもタウオリゴマーがもっとも毒性が強いとされます。

脾臓に多くみられる Spleen Tyrosine Kinase (Syk)は福井大学名誉教授 山村博平博士により発見された非受容体型チロシンキナーゼで、肥満細胞のヒスタミン放出や生体防御に重要な貪食細胞の食作用、B細胞の分化など様々な生理活性を有します。また Syk 阻害薬はアレルギー性鼻炎や関節リウマチ治療への有効性が示唆され、さらに免疫性血小板減少症では米国では 2018 年既存の治療薬で効果がない成人患者に対する治療薬として FDA に承認されました。

Syk はタウ蛋白のリン酸化酵素を活性化し、タウのリン酸化を促進している可能性が報告されて以降アルツハイマー病研究の分野でも注目を集めていますが、詳細については未だ明らかではありません。またタウオリゴマー形成に及ぼす影響も不明です。またアルツハイマー病脳内での Syk の分布、および健常者と比較してアルツハイマー病で増加するかどうかについては全く明らかではありません。

また脳内でもっとも毒性が大変強いオリゴマータウという分子種がどのように分解されるかは明らかではありません。このオリゴマータウの分解経路を明らかにする必要があります。

我々はテトラサイクリンを培養液中から除去することにより遺伝子が発現する Tet Off 誘導系を導入し、野生型タウ蛋白を発現する神経系細胞を用い、様々な薬物がタウの重合、リン酸化、分解経路に及ぼす影響につき検討してきました。Syk 阻害薬がアルツハイマー病におけるタウ蛋白のリン酸化、および重合に及ぼす影響について上記の細胞モデルをもちいて詳細に調査したところ、タウ蛋白のリン酸化が著しく低下していました。

今回実際のアルツハイマー病患者脳内で Syk がどのような局在を示すのか、また健常高齢者に比べてアルツハイマー病では Syk の局在や量に変化が認められるのかについて剖検脳を用いて検討することを本研究の主たる目的とします。同時にタウのリン酸化に関係する酵素、および脱リン酸化酵素との関連性についても多重染色法を用いた免疫組織学的、および生化学的手法を用いて検討します。さらに、オリゴマータウがどのような経路で分解されるかをあきらかにするため、アルツハイマー病、および健常高齢者脳でオリゴマータウとオートファジーのマーカーである LC3 や p62 との共存について検討することも本研究の目的とします。

## 【研究の内容】

### 1. 研究の対象となる方

アルツハイマー病の患者さん、および健常高齢者の方で、2000年4月1日から2023年3月31日の間に、病理解剖(剖検)を受けた方

## 2. 研究に用いる試料・情報

- ・患者背景:年齢、性別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴
- ・疾患名、認知機能障害の程度

なお、研究成果は学会や雑誌等で発表されますが、個人を識別できる情報は削除し、公表しません。また、取り扱う試料・情報は厳密に管理し、漏洩することはありません。

## 3. 研究の方法

脳組織を病理組織学的、生化学的に検討する。

### 【利益相反について】

利益相反とは、外部との経済的な利益関係(資金提供など)によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないのではないか(企業に有利な結果しか公表されないのではないか)と第三者から懸念されかねない事態のことをいいます。

この研究は、特定の企業や団体から研究資金や給与・謝金など、学内基準を超えた特別な便宜を受けていないことを福井大学臨床研究利益相反審査委員会に全て報告して承認されています。研究を公正に遂行し、対象となる方に不利益になることや、研究結果を歪めることは一切いたしません。

### 【研究計画書及び研究の方法に関する資料の入手・閲覧方法】

本研究では、研究計画書及び研究の方法に関する資料に関しては、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に限り入手又は閲覧が可能です。その入手・閲覧をご希望される際には下記「問い合わせ窓口」までご連絡下さい。

### 【個人情報の開示等に関する手続き】

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。詳しくは下記ホームページをご覧ください。

《福井大学における個人情報保護について》

[http://www.u-fukui.ac.jp/cont\\_about/disclosure/privacy/](http://www.u-fukui.ac.jp/cont_about/disclosure/privacy/)

### 【研究組織】

#### 1. 研究代表施設および研究統括者

福井大学医学部附属病院 脳神経内科 濱野忠則

2. 共同研究施設等およびその研究代表者

東京都健康長寿医療センター  
常勤特任研究員 村山繁雄  
研究部長 齊藤祐子

【本学における研究責任者】  
福井大学医学部脳神経内科  
濱野忠則

【本研究に関する問い合わせ窓口など】  
○問い合わせ窓口  
福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3  
福井大学医学部第二内科・脳神経内科  
濱野忠則  
TEL 0776-61-3111(内線 2300)  
FAX 0776-61-8110  
E-mail: [hamano@u-fukui.ac.jp](mailto:hamano@u-fukui.ac.jp)

○ご意見・苦情窓口  
〒910-1193  
福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3  
福井大学医学部附属病院医学研究支援センター  
電話:0776-61-8529  
受付時間:平日 8:30~17:15(年末年始、祝・祭日除く)