

人を対象とする医学系研究に関する情報公開

福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座では、本学倫理委員会の承認を得て、下記の人を対象とする医学系研究を実施します。関係各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

平成27年10月 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座
教授 藤井 正純

【研究課題名】 中枢神経系内で産生される“脳型”糖タンパク質の発現解析とその病的意義

【研究期間】 平成27年10月～令和7年9月

【研究の意義・目的】

脳の病気の診断にMRIやCTが用いられるようになり、小さな腫瘍や小出血の診断が正確に行われるようになりました。すなわち、MRIやCTに映る病変は、極めて正確に診断されています。一方、MRIやCT上では変化を示さない、脳の機能異常を起こす病気の診断は難しいままです。例えばアルツハイマー病のような神経変性疾患（神経細胞が死ぬ病気）では、分子レベルの変化が長期にわたって引き起こされますが、この変化は、MRIやCTの画像検査では検出できません。病気が進行して大量の神経細胞が死滅した後に、初めて画像の変化が見られます。しかし、この時期には神経細胞の大部分が死滅しており、治療は不可能です。従って、画像に変化が起こる以前の神経機能の異常を検出して、早期診断し、早期治療を行うことが重要です。すなわち、神経機能の異常（病気）を診断する指標となる分子（マーカー）の発見が必要です。

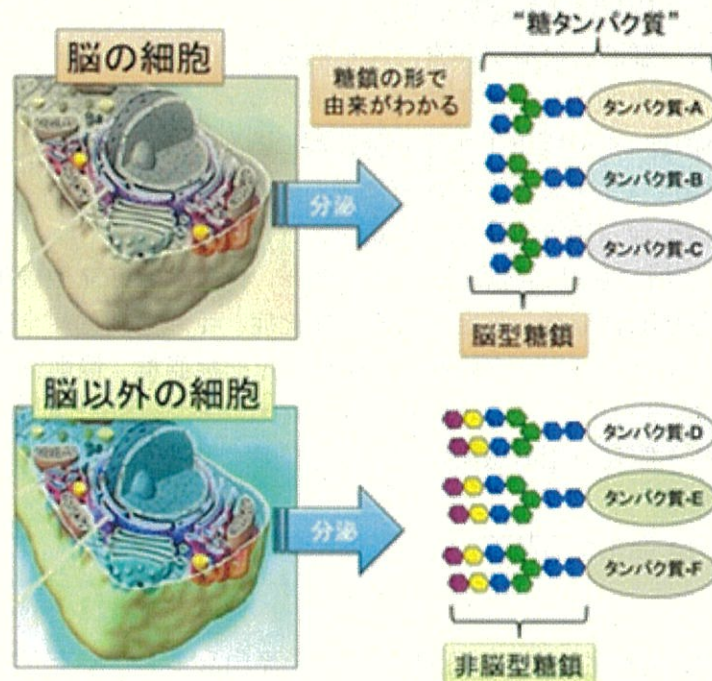


図 脳の細胞から分泌されるタンパク質は脳型糖鎖を持つ

以上のような新しい指標マーカーが見出されれば、脳の病気の新しい診断方法の開発が可能となり、適切な治療法の選択に役立てることができます。

ほとんどの細胞は、タンパク質を分泌します。この際、タンパク質には糖鎖が結合されます。図に示されるように、糖鎖とは、糖（六角形で表示）が鎖状につながったものです。

私たちは、脳の細胞（神経細胞）が分泌するタンパク質（例えば、図のタンパク質-A, -B, -C）には特有の糖鎖（脳型糖鎖）が結合することを見出しました。一方、脳以外の細胞が分泌するタンパク質には、異なる糖鎖（非脳型糖鎖）が結合しています（図のタンパク質-D, -E, -F）。すなわち、糖鎖の形を調べれば、そのタンパク質の由来が推測できます。

私たちは、脳の周囲を循環する体液（髄液）の中に脳型糖鎖を持つ数十種類のタンパク質を見出しました。これらの脳型糖タンパク質は、脳の細胞に由来すると考えられます。また、脳の細胞が病的な状態になると、脳型糖タンパク質の分泌が増減する可能性が考えられます。

本研究では、脳のどの細胞が、どのような脳型糖タンパク質を分泌し、病気でどのように変化するのかを調べることを目的とします。

【研究の対象となる方】

研究に使用する組織は、平成20年1月より令和2年9月に下記の医療機関で手術切除標本として採取されたものであり、病理・法医検査に用いられたものです。具体的には、以下の疾患を対象とします。

- (1) 神経変性疾患（神経細胞が死滅する病気）
 - ①アルツハイマー病
 - ②その他のタウオパチー（アルツハイマー病以外の、脳に神経毒性タウ・タンパク質が溜まるために神経細胞死が起こる病気）。例えば、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、大脳皮質変成症等です。
 - ③パーキンソン病
 - ④その他のシヌクレイノパチー（パーキンソン病以外の、脳に神経毒性シヌクレイン・タンパク質が溜まるために神経細胞死が起こる病気）。例えば、多系統萎縮、レビー小体型認知症等です。
- (2) 髄液代謝異常（髄液の循環が異常になる病気）
 - ①特発性正常圧水頭症（原因不明で、髄液が過剰となる病気）
 - ②二次的水頭症（クモ膜下出血等の後に起こる髄液過剰症）
 - ③先天性水頭症（生まれつきの異常による髄液過剰症）
 - ④脳脊髄液減少症（髄液が漏出する病気）
- (3) 脱髄性疾患（神経繊維に異常を起こす病気）。例えば、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、炎症性広汎性硬化症、亜急性硬化症全脳炎、進行性多巣性白質脳症、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎等です。
- (4) 脳炎・髄膜炎・脳症（脳の感染症および感染症に伴う脳機能異常症）
- (5) 法医解剖対象者
- (6) 脳腫瘍（脳内に発生する腫瘍）

【研究の方法】

私たちは神経細胞に特徴的な糖鎖（脳型糖鎖）を見出しました。そこで、脳型糖鎖を共通して持つタンパク質を探したところ、数十種類の“脳型”タンパク質を見出しました（図では、脳型糖タンパク質の例として、タンパク質-A, -B, -Cの3つを示しました）。ある特定の脳型糖タンパク質を確実に検出するためには、タンパク質部分と糖鎖部分の両者を検出する必要があります。糖鎖を検出する試薬としてレクチンという分子群が知られています。私たちは脳型糖鎖に強く結合する特定のレクチンを見出しております。このレクチンとタンパク質部分に対する抗体を組み合わせ、特定の脳型糖タンパク質の量を測定します。また、脳型糖鎖を作り出すための遺伝子の発現をしらべます。以上の方法を使って、

各種の脳の病気を対象に、脳組織での脳型糖タンパク質の発現をスクリーニング（探索）する予定です。

【研究組織、研究機関名】

- 研究責任者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 教授 藤井正純
 主任研究者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 博士研究員 橋本康弘
 研究分担者 福島県立医科大学医学部生化学講座 主任医療技師 星 京香
 研究分担者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 講座等研究員 菅野真由美
 研究分担者 福島県立医科大学医学部生体機能研究部門 博士研究員 宇川義一
 研究分担者 福島県立医科大学看護学部生命科学部門 博士研究員 本多たかし
 研究分担者 愛知医科大学加齢医学研究所 特命研究教授 吉田眞理
 研究分担者 福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科 教授 北爪しのぶ
 研究分担者 東北医科薬科大学薬学部 教授 山口芳樹
 研究分担者 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
 名誉リサーチャー 成松 久
 研究分担者 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
 名誉リサーチャー 平林 淳
 研究分担者 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
 多細胞システム制御研究グループ 研究グループ付 舘野浩章
 研究分担者 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
 分子細胞マルチオミクス研究グループ グループ長 久野 敦
 研究分担者 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
 分子機能応用研究グループ 上級主任研究員 亀山昭彦
 研究分担者 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
 分子細胞マルチオミクス研究グループ 主任研究員 佐藤 隆
 研究分担者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 講座等研究員 山田和子
 研究分担者 福島県立医科大学医学部法医学講座 准教授 西形里絵
 研究分担者 福島県立医科大学医学部法医学講座 助教 加藤菜穂
 研究分担者 福島県立医科大学医学部法医学講座 博士研究員 黒田直人
 研究分担者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 准教授 市川優寛
 研究分担者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 大学院生 山ノ井優
 研究分担者 理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チーム
 チームリーダー 西道隆臣
 研究分担者 名古屋市立大学脳神経科学研究センター 認知症科学分野 教授 齋藤貴志
 研究分担者 放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 部長 樋口真人
 研究分担者 放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部
 上席研究員 佐原成彦
 研究分担者 順天堂大学医学部脳神経外科学講座 教授 宮嶋雅一
 研究分担者 順天堂大学医学部脳神経外科学講座 准教授 中島 円
 研究分担者 東京女子医科大学 脳神経外科 客員教授 村垣善浩
 研究分担者 東京女子医科大学 脳神経外科 非常勤講師 丸山隆志
 研究分担者 福祉村病院 神経病理研究所 所長 橋詰良夫
 研究分担者 福祉村病院 長寿医学研究所／神経病理研究所 研究員 赤津裕康
 研究分担者 福祉村病院 長寿医学研究所／神経病理研究所
 研究補助技術員 小川倫弘
 研究分担者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 助手 長井健一郎
 研究分担者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 大学院生 鳴瀬 悠
 研究分担者 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 助教 蛭田 亮

【人体から採取された試料等の利用について】

私たちは、髄液中に特徴的な糖鎖を持つ脳型タンパク質を見出しました。新たに見出された脳型タンパク質は、脳の病気のマーカーになる事が想定されます。そこで、多数の脳の病気を対象に、脳型糖タンパク質発現のスクリーニング（探索）を行う予定です。病気に特有な脳型糖タンパク質の変化が見出された場合には、診断指標マーカーへの応用が考えられます。

【他の機関等への試料等の提供について】

現時点で、他機関への試料等の提供の予定はありません。

しかし、他の研究機関に提供する可能性があります。以上の場合は、新たに情報公開を致します。

【本研究に関する問合せ先】

本研究に関するご質問等がございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。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研究計画書及び研究の方法に関する資料を閲覧できます。

〒960-1295 福島県福島市光が丘1
公立大学法人福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 担当 橋本康弘
電話:024-547-1693
E-mail: yasuc@fmu.ac.jp

【試料・情報の利用を望まれない場合の連絡先】

試料・情報が当該研究に用いられることについて研究対象者ご本人または代理人の方にご了承いただけない場合には、研究対象者とはせずに試料・情報の使用、提供を致しませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも研究対象者ご本人または代理人の方に不利益が生じることはありません。なお、研究結果が既に医療系雑誌への掲載や学会発表がなされている場合、データを取り消すことは困難な場合もあります。

〒960-1295 福島県福島市光が丘1
公立大学法人福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 担当 橋本康弘
電話:024-547-1693
E-mail: yasuc@fmu.ac.jp