

2009年10月19日～2010年1月16日の間に 当科において APPE693 家族性アルツハイマー病の治療を受けられた方及びご家族の方へ

「A オリゴマー型家族性アルツハイマー病患者由来皮膚線維芽細胞・血液単核球細胞を用いた人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立と病態解析・遺伝子解析研究」への
ご協力をお願い

本研究の内容は、研究に参加される方の権利を守るため、研究を実施することの適否について川崎医科大学・同附属病院倫理委員会にて審査され、既に審議を受け、承認を得ています。また、学長と病院長の許可を得ています。

研究責任者 川崎医科大学神経内科学 特任准教授 大澤 裕
研究分担者 川崎医科大学神経内科学 講師 久徳 弓子

1. 研究の概要

APPE693 変異患者の臨床像から、「APPE693 変異によって可溶性 A オリゴマーが増加しアミロイド形成の全くみられないアルツハイマー病が発症する」という作業仮説を設定してこれを検証することを本研究の目的とします。川崎医科大学神経内科学では、まず APPE693 変異患者の皮膚生検もしくは採血を行い線維芽細胞もしくは単核球を初代培養する。次いでこの線維芽細胞もしくは単核球の産生する可溶性 A オリゴマーについて、オリゴマー認識特異抗体を用いたウエスタンブロット解析及び ELISA によって、実際に増加するか否かについて検討します。次いでこの線維芽細胞もしくは単核球から可溶性 A オリゴマーを免疫沈降法によって精製し、これを神経細胞株培養上清に添加することによって神経毒性及びシナプス伝達障害が生じるか否かについて解析を進めていきます。これによって、作業仮説を検証するとともに、可溶性 A オリゴマー動態についての *in vitro* アッセイ系を確立します。

一方、これと並行して共同研究施設である京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)では APPE693 変異患者の線維芽細胞もしくは単核球に、山中伸弥博士が発見した因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) を導入することにより「A オリゴマー型アルツハイマー病」の疾患モデルとなる多能性胚性幹 (iPS) 細胞を樹立する。さらに樹立した iPS 細胞について、神経細胞等への分化誘導、上記 A オリゴマーアッセイ系等を応用して、分子生物学的あるいは生化学的解析を行い、病態解析ならびに遺伝子解析を行います。また創薬のための化合物スクリーニング等を行います。

我々の作業仮説が適切であり、A オリゴマーアッセイ系及び疾患モデル iPS 細胞が樹立すれば、現在有効な治療法が殆どないアルツハイマー病に対する A オリゴマーを分子標的とした新規治療法開発に繋がるという重要な学術的かつ臨床的意義があると考えられます。また、理化学研究所バイオリソースセンターの細胞バンクへの寄託及び科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンターのデータベースに登録を行います。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

2009年10月19日～2010年1月16日の間に川崎医科大学附属病院脳神経内科において APPE693 家族性アルツハイマー病の治療を受けられた方を研究対象とします。

2) 研究期間

2009年10月19日～2028年3月31日

3) 研究方法

上記の研究対象期間に当院において APPE693 家族性アルツハイマー病の治療を受けられた方で、研究者が診療情報をもとに対象患者皮膚線維芽細胞の採取と採血を行い、人工多能性幹（iPS）細胞について調べます。

この研究で解析された遺伝情報を含む様々なデータも、他の医学研究を行う上で重要なデータです。そこで氏名や住所などあなたが誰であるかわかる情報を削ったうえで、解析されたデータを、国内外の学術研究用のデータベースに登録し、国内外の多くの研究者と共有できる環境を整える予定です。

データベースには登録後に公開されるものもあります。登録を予定しているデータベースの例としては、「科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター」（NBDC）が作っているデータベースがあります。科学技術振興機構は、文部科学省の管理する組織の一つで、日本の科学研究の推進や支援を行っており、NBDCは平成23年に発足しました。解析されたデータが国内外のデータベースを介して様々な研究者に利用されることにより、新しい技術の開発が進むとともに、今まで不可能であった病気の原因の解明や治療法・予防法の発見が早まる可能性が期待できます。

4) 使用する試料・情報の種類

iPS細胞の遺伝子発現情報、遺伝子多型情報、蛋白質発現情報データ

5) 外部への試料・情報の提供

この研究に使用する試料・情報は、以下の共同研究機関に提供させていただきます。提供の際、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し、提供させていただきます。

科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター

住所：〒102-8666 東京都千代田区四番町 5-3

URL：<http://biosciencedbc.jp/>

Tel：03-5214-8491

E-mail：office@biosciencedbc.jp

バイオサイエンスデータベースセンター センター長

<https://biosciencedbc.jp/about-us/welcome-from-director/>

（情報を利用する者の範囲）

- ・非制限公開データ：不特定多数により使用される。
- ・制限公開データ：NBDC ヒトデータ審査委員会において、『データ利用者要件』や『データを扱う機関のセキュリティ環境』等について審査され、承認された研究者のみが利用可能。

用語定義（NBDC ヒトデータ共有ガイドライン ver. 7.0 より抜粋）

非制限公開データ：アクセスに制限を設けることなく、利用することが可能な公開データ。例えば、すでに発表された論文の集計・統計解析データ等が含まれる。

制限公開データ：データ利用者、利用目的等を明らかにしたうえで、関連研究に従事したことのある研

究者が研究のために利用することが可能な公開データ。利用の際には、NBDC ヒトデータ審査委員会による審査において承認される必要がある。例えば、次世代シーケンサーから出力されたデータを含む塩基配列データ、ゲノムワイドな変異データ、画像データ、質問票等の個人毎のデータが含まれる。

解析結果の公表の方法は、以下の通りです。

ご協力によって得られた研究の成果は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

具体的には、提供して頂いた細胞や情報、さらには本研究から得られたデータを、理化学研究所バイオリソースセンターやバイオサイエンスデータベースセンターを通じて、日本や海外の研究機関(製薬企業の研究所を含む)で広く利用させて頂くことです。というのも、様々な立場の研究者が、色々なアイデアを持ちよって次々と iPS 細胞を利用した研究に挑戦していくことこそが、今は治療が難しい病気の仕組みの解明や新しい治療法の発見につながると考えられるからです。

6) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等(父母(親権者)、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人)を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者さんに不利益が生じることはありません。

< 問い合わせ・連絡先 >

川崎医科大学附属病院 脳神経内科

氏名：大澤 裕

電話：086-462-1111 内線 27507 (平日：8時30分～17時00分)

< 研究組織 >

研究代表機関名 川崎医科大学 神経内科学

研究代表責任者 川崎医科大学 神経内科学 特任准教授 大澤 裕

共同研究機関

京都大学 iPS 細胞研究所 准教授 井上 治久

3. 資金と利益相反

この研究は、学内研究費を用いて行われる予定です。

研究をするために必要な資金をスポンサー(製薬会社等)から提供してもらうことにより、その結果の判断に利害が発生し、結果の判断にひずみが起こりかねない状態を利益相反状態といいます。

本研究に関する利益相反の有無および内容について、川崎医科大学利益相反委員会に申告し、適正に管

理されています。