

精神神経疾患患者由来 iN 神経・iM グリアの作成、及び、それらを用いた解析による

疾患の病態治療機序解明に関する国際共同研究

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院精神科神経科では、気分障害・統合失調症といった精神神経疾患の患者さんを対象として、それらの精神疾患の病気の仕組みや治療の仕組みを解明するための「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、令和8年6月30日までです。

2. 研究の目的や意義について

気分障害・統合失調症など多くの精神神経疾患の病気の仕組みやその治療の仕組みは未だ解明されておらず、解明のための新しいアプローチが求められています。2006年、iPS (induced pluripotent stem)細胞樹立の技術が開発され、これまでは不可能であった新しい医学研究が始まっています。iPS細胞から神経が作成されるようになり、精神神経疾患研究においてもiPS技術が導入されはじめていますが、iPS細胞樹立からiPS神経の作成には数ヶ月を要するなどの課題も抱えています。いっぽう、induced Neuronal (iN) cells (以下、iN神経) という新しい遺伝子改変技術が2010年に開発されました。iN神経は、iPS細胞を介さずに直接的に神経を数週間で作成出来る画期的な方法で、精神神経疾患研究への応用が期待されています。また、近年精神神経疾患における遺伝と環境との相互関係が注目されており、その関係性を繋ぐ鍵として神経とグリアとの相互作用が注目されています。わたしたちは、神経のみならず、グリア細胞に関してもiN神経樹立と類似した技術を用いて樹立する方法を現在開発中です。この研究では、精神神経疾患の患者さんの体組織(血液など)からiN神経及び遺伝子誘導グリア(以下、iMグリア)を短期間で作製し、これまで不可能であった病気の特徴を反映した生きた神経とグリアとの相互作用を解析します。

精神神経疾患の解明のために、脳の神経やグリアの解析は重要ですが、脳は人の生存に必要で傷つけることのできない臓器であり、精神神経疾患の研究のために生きた患者さんの脳から神経組織を採取することは不可能です。しかし上記のような新しい技術によって患者さんの罹っている病気の性質を持ったiN神経を実験室内で作成し研究に使用することができるようになりました。また、iMグリアを作成する技術も現在開発中で、一部開発済みです。

この研究では、あなたの体組織からiN神経及びiMグリアを作製し、病気の特徴を反映した神経とグリアとの相互作用を解析し、精神神経疾患における病気の仕組みを解明することを目的としています。

3. 研究の対象者について

この研究では、様々な疾患を有する方、さらには疾患のない方など多くの方を対象にしています。具体的には、以下の方を対象にします。

- ① 統合失調症、双極性障害、大うつ病、不安障害、発達障害、病的引きこもり、認知症(アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症など)といった精神疾患と診断された方、または精神疾患を合併することが報告されている身体疾患(神経線維腫症、糖尿病、多系統萎縮症、全身性エリテマトーデスなど)の方
- ② 精神疾患を合併していない、身体疾患をもつ方
- ③ 上記の基準に当てはまらない健康な方

未成年の方は本人の同意に加えて親権者の同意が必要です。一部の精神疾患の方からは、ご本人の同意に加えて、扶養義務者(配偶者、親、子、同胞など最も近い親族)あるいは保護者にも同意を頂く場合があります。

妊娠中の方や麻酔薬アレルギーのある方、重篤な身体疾患の既往が既にわかっている方、研究分担医師の判断で不相当と判断された方は、この研究にご参加いただくことはできません。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究は研究参加者から採取した体組織を用いて神経細胞、グリア細胞を作成し解析を行います。採取する体組織は血液ですが、一部の参加者からは皮膚組織を採取します。また、歯科疾患の治療を受ける方からは、抜歯後の歯から歯髄組織を、脳神経外科治療を受ける方からは、手術によって摘出された脳組織の一部をご提供いただくことがあります。

得られた体組織から、遺伝子導入法を用いて、iN 神経・iM グリアを作成し、それらの細胞で発現する遺伝子の解析などを含む様々な解析を行います。iN 神経・iM グリアとの比較研究目的で同じ体組織から iPS 細胞を作成する場合があります。こうして作成した iN 神経・iM グリアまたは iPS 細胞を解析したデータは、匿名化された後で九州大学とジョンズホプキンス大学で相互に共有します。また、血液および iN 神経・iM グリアは共同研究機関に送付され共有されることがありますが、その際は個人が特定される情報を削除した上で送付します。この研究の成果は、公的なデータベースに登録され、国内外の研究者(製薬企業等民間企業に所属する研究者も含む)と共有される可能性があります。将来、どの国の研究者から利用されるか現時点ではわかりませんが、どの国の研究者に対しても、国内法令に沿って作成されたデータベースのガイドラン等に準じた利用が求められます。なお、この研究においては、これらの方法で作成した細胞は、あくまで疾患の病気の仕組みやその治療の仕組みを解明のための研究に用いられ、人体へ導入することは決してありません。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の体組織や測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した個人情報は、九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野・教授・中尾 智博の責任の下、厳重な管理を行います。

研究対象者の血液や測定結果、カルテの情報を共同研究機関へ郵送する際には、九州大学にて上記のような個人情報に関する処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

6. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の体組織や測定結果は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野において同分野・教授・中尾智博の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。データ解析のために共同研究施設に送付したデータは、解析終了後ただちに廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野において同分野・教授・中尾智博の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の血液、測定結果、カルテの情報等は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれること

もあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、新学術領域研究で賄われており、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。さらに、研究成果は公的データベースに登録し、国内外の研究者（製薬企業等民間企業に所属する研究者も含む）と共有される可能性があります。将来、どの国の研究者から利用されるか現時点ではわかりませんが、どの国の研究者に対しても、国内法令に沿って作成されたデータベースのガイドラン等に準じた利用が求められます。

9. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院精神病態医学
（分野名等）	九州大学大学院医学研究院皮膚科学
	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	九州大学大学院医学研究院心身医学
	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	九州大学大学院医学研究院脳神経外科学
	九州大学大学院歯学研究院小児口腔医学分野
	九州大学病院およびその関連病院・クリニック

研究責任者 医学研究院精神病態医学分野・准教授・加藤隆弘
 研究分担者 病院 精神科神経科・診療准教授/講師・小原知之
 病院 精神科神経科・助教・中澤太郎
 医学研究院精神病態医学・学術研究員 稲嶺 翔吾
 医学研究院精神病態医学・共同研究員・早川 宏平
 医学研究院精神病態医学・共同研究員・佐藤 美那
 医学研究院精神病態医学・共同研究員・桑野 信貴
 医学系学府精神病態医学・大学院生・松尾 敬太郎
 医学系学府精神病態医学・大学院生・松島 敏夫
 医学系学府精神病態医学・大学院生・久良木 聡太
 九州大学・名誉教授・古江 増隆
 医学研究院皮膚科学分野・教授・中原 剛士
 病院 皮膚科・講師・中原 真希子
 医学研究院神経内科学・教授・磯部 紀子
 医学研究院神経内科学・准教授・山崎 亮
 医学研究院神経内科学・助教・松瀬 大
 医学系学府神経内科学・大学院生・前田 泰宏
 病院 心療内科・診療准教授・細井 昌子
 医学系学府心身医学・大学院生・藤本 晃嗣
 医学研究院成長発達医学・准教授・酒井 康成
 医学研究院脳神経外科学・教授・吉本 幸司
 医学研究院脳神経外科学・共同研究員・溝口 昌弘
 病院 小児歯科・スペシャルニーズ歯科・臨床准教授・増田 啓次
 歯学研究院小児口腔医学分野・助教・加藤 大樹
 農学研究院・学術特任教員・久原 哲
 医学研究院基盤幹細胞学分野・教授・中島 欽一
 薬学研究院 薬理学分野 / 教授・津田 誠

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	ジョンズホプキンス大学統合失調症センター・センター長/ジョンズホプキンス大学医学部精神医学教室・教授 / 澤 明	<u>iN 神経、iPS</u> <u>作成・解析</u>
	佐賀大学医学部精神医学講座 / 教授・溝口 義人	リクルート・ 採血・皮膚生 検・解析
	新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センターバイオリソース研究部門遺伝子機能解析学分野 / 教授・池内 健	リクルート・ 採血・皮膚生 検・解析

藤元メディカルシステム大悟病院老年期精神疾患 センター / センター長・三山吉夫	リクルート・ 採血・皮膚生 検・脳組織提 供・解析
奈良県立医科大学精神医学講座神経科学グループ / 准教授・牧之段 学	リクルート・ 採血・皮膚生 検・解析
慶應義塾大学医学部生理学教室 / 教授・岡野栄 之	<u>iPS 作成・解 析</u>
名古屋大学大学院 医学系研究科精神科ユニット / 特任教授・尾崎紀夫	<u>iPS 作成・解 析</u>
国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神疾患病態研究部 / 部長 橋本亮太	リクルート・ 採血・皮膚生 検・iPS 作成・ 解析
<u>理化学研究所生命医科学研究センター / チー ムリーダー・柚木克之</u>	<u>解析</u>
星薬科大学薬理学研究室 / 教授・成田 年 同 / 准教授・葛巻直子	iPS 作成・解 析・iM グリア 作成・解析
新潟大学医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻 / 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センタ ー 脳疾患標本資源解析学 / 教授・柿田明美 同 / 助教・他田真理	リクルート・ 脳組織提供
国立病院機構下総精神医療センター / 院長・女 屋光基 同 / 臨床検査科長・鈴木寿臣	リクルート・ 脳組織提供
<u>国立遺伝学研究所ゲノム・進化研究系 / 特任教 授・豊田敦</u>	iN 神経・iM グリア解析
国立大学法人旭川医科大学解剖学講座機能形態学 分野 / 講師・扇谷昌宏	iN 神経・iM グリア解析
山梨大学大学院医学工学総合研究部薬理学教室 / 教授・小泉修一 同 / 講師・篠崎陽一	iM グリア作 成・解析
神戸大学大学院医学研究科薬理学分野 / 教 授・古屋敷智之	iM グリア作 成・解析
名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野 / 教授・山中宏二	<u>リクルート・ 採血・iM グリ</u>

横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学 准教授・竹内英之	ア作成・解析 リクルート・ 採血・iM グリ ア作成・解析
東邦大学医学部内科学講座神経内科学分野 教授・狩野 修 同 / 助教・渋川茉莉	リクルート・ 採血・iM グリ ア作成・解析
医療法人社団 温和会 直方中村病院 / 病院 長・古賀 寛	リクルート・ 採血
北海道大学大学院医学院・医学研究院 免疫・代謝 内科学教室/助教・河野 通仁	リクルート・ 採血・iM グリ ア作成・解析
大分大学医学部脳神経外科学講座/准教授・秦 暢 宏	リクルート・ 採血・脳組織 提供
東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカ ル情報生命専攻情報生命科学講座 / 教授・鈴木 穰	iN 神経・iM グリア解析
牧和会 牧病院 / 理事長・牧 聡	リクルート・ 採血
東京慈恵会医科大学皮膚科学講座/講師・石氏陽三	リクルート・ 採血
慈光会 若久病院 / 病院長・門司 晃	リクルート・ 採血
京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学教 室 / 教授・天谷 文昌	リクルート・ 採血・iM グリ ア作成・解析

業務委託先 企業名等：公益財団法人かずさ DNA 研究所
所在地：千葉県木更津市かずさ鎌足 2 丁目 6-7
委託内容：解析
監督方法：安全管理措置を含む契約を取り交わしており、必要に応じ、安全管理措置について報告を求める。

企業名等：株式会社セルイノベーター
所在地：福岡県福岡市東区馬出 3 丁目 1-1
九州大学コラボ・ステーション I 4 階
委託内容：解析
監督方法：安全管理措置を含む契約を取り交わしており、必要に応じ、安全管理措置について報告を求める。

10. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局 担当者：精神病態医学分野
(相談窓口) 准教授・加藤 隆弘

連絡先：〔TEL〕 092-642-5627（平日 8:30～17:15）

092-642-5637（夜間・休日）

メールアドレス：kato.takahiro.015@m.kyushu-u.ac.jp