

臨床研究に関するお知らせ

宮崎大学と慶應義塾大学、下総精神医療センターでは、下記の共同研究を実施しています。皆様には本研究の趣旨をご理解いただき、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

研究課題名：精神疾患患者における脳波異常の構造・分子基盤の解明に向けたマルチモーダル解析研究

1. 研究の概要

あなたが抱える精神疾患に関する脳波研究は歴史が古く、様々な疾患でその病態や治療効果を反映した神経活動異常に関する知見が蓄積されてきています。しかしながら、精神科の臨床現場における脳波は、精神疾患自体の診断や治療応用されていません。本研究では、本研究で取得する脳波データと、日本国内で実施している多施設共同研究で収集された疾患横断的な大規模サンプルの脳波データを集約して解析を行うことで、神経活動異常の同一疾患内での異種性や複数疾患間での共通性の検討を行います。

脳内で生じた神経活動は、脳脊髄液の中で拡散し、頭蓋骨で減衰するため、頭皮上で計測した脳波から脳内で起きている活動を精度良く推定することは難しいことが知られています。そのため、精神疾患患者で特定した脳波異常の責任脳領域が特定するのが難しいという問題点が存在します。この問題点を解決するためには、高い空間解像度で神経活動を計測できる脳磁図を用いて、神経活動異常の信号源を精度良く特定することが有用です。また、脳波・脳磁図で捉えた神経活動異常とMRIで捉えた脳構造異常の関連解析を行うことも神経活動異常の責任脳領域を特定する上で非常に有用なアプローチです。そこで本研究では、上記の大規模サンプルデータを用いた脳波研究で扱った特徴量を脳磁図でも解析をすることで、その信号源の特定を試みます。さらに、本研究で同一被験者から取得する脳波・脳磁図・MRIデータの関連解析を実施します。

脳波で捉えた神経活動異常の背後にある分子基盤を解明することも脳波特徴量をバイオマーカーとして臨床応用に展開する上で非常に重要です。ヒトの生体脳における分子機能を調べるためには、PETを用いて様々な神経伝達物質の受容体密度を脳領域別に評価する方法がよく用いられます。本研究では、日本国内の多施設共同研究で計測されたAMPA型グルタミン酸受容体のPET画像を用いて、脳波や脳磁図データとの関連解析を実施します。

● 研究の実施体制

【研究代表者】平野 羊嗣 宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野・教授

【研究責任者】 慶應義塾大学医学部精神・神経科 専任講師 中島 振一郎

● 【共同研究機関】

宮崎大学医学部 研究責任者 平野 羊嗣

慶應義塾大学医学部 研究責任者 中島 振一郎

下総精神医療センター 研究責任者 小泉 輝樹

2. 目的

大規模サンプルの脳波データを用いて、精神疾患患者における安静時及び聴覚刺激に対する神経活動異常を同一疾患内での異種性や複数疾患間での共通性の観点から検討します。さらに、脳波と脳磁図、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）、ポジトロン断層法（positron emission tomography, PET）の関連解析を行うことで、神経活動異常の背後にある脳構造や分子機能の異常を特定することを目的としています。なお、この研究は、精神疾患の診断・治療に関連する新しい知識を得ることを目的とします。

3. 研究実施予定期間

研究機関の長の許可後から 2030 年 3 月まで行われます。

4. 対象者

宮崎大学で脳波と MRI の計測を行う対象は、宮崎大学医学部附属病院精神科に通院または入院中の 16 歳以上のすべての患者さんと、一般から募集を行なった健常者です。

なお、この研究では上記の患者さんが対象となるため、未成年あるいはご自身で十分な理解の上同意をしていただくことが難しい患者さんを対象に含めることとさせていただきました。その場合は、ご家族など代諾者の方にもご説明し、同意をいただくこととなりますので、ご理解ご協力をお願いします。

その他にも、以下の外部研究で脳波・脳磁図・PET データが計測された健常者および精神疾患患者が対象となります。

脳波：「精神神経疾患を対象とした自発脳波および聴性定常反応の臨床脳波研究」（九州大学病院臨床試験倫理審査委員会、承認番号：20192034）、「精神疾患の脳波特性に関する臨床研究」（九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会、2019-249）、「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係：質量分析を用いた横断研究」（慶應大学医学部倫理委員会、承認番号：20170262）、下総精神医療センターで実施されている「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係：質量分析を用いた横断研究」（下総精神医療センター倫理審査委員会、承認番号：30524001）、「放射線リガンド[11C]K-2 を用いたてんかん患者における AMPA 受容体発現量測定を目的とした疫学的臨床試験」（横浜市立大学臨床研究審査委員会、UMIN000031624）、「疾患横断的診断法の開発における放射性リガンド[11C]K-2 の有効性をうつ病、双極性障害、統合失調症、依存症、ASD、てんかん、FTD 症例と健常人で比較検討するパイロット試験」（横浜市立大学臨床研究審査委員会、UMIN000025132）、「精神病性障害関連遺伝子の解析研究」（富山大学臨床研究審査委員会、I2013006）に参加し、本研究で行うオプアウトに対して拒否しなかった方。尚、「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係：質量分析を用いた横断研究」（慶應大学医学部倫理委員会、承認番号：20170262）、下総精神医療センターで実施されている「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係：質量分析を用いた横断研究」（下総精神医療センター倫理審査委員会、承認番号：30524001）に関しては統合失調症患者および健常者のみを対象とします。

「疾患横断的診断法の開発における放射性リガンド[11C]K-2 の有効性をうつ病、双極性障害、統合失調症、依存症、ASD、てんかん、FTD 症例と健常人で比較検討するパイロット試験」（横浜市立大学臨床研究審査委員会、UMIN000025132）に関しては横浜市立大学病院で研究に参加したてんかん患者のみを対象とします。

脳磁図：「内因性精神疾患における聴覚刺激・視覚刺激・触覚刺激に対する認知障害の病態解明」
(九州大学病院臨床試験倫理審査委員会, 承認番号：29038)に参加し、本研究で行うオプトアウトに対して拒否しなかった方

MRI：「磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging) で得られた脳画像と臨床評価尺度のデータベース構築と多施設による共同運用」(九州大学病院臨床試験倫理審査委員会, 承認番号：2020-186), 「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係：質量分析を用いた横断研究」(慶應大学医学部倫理委員会, 承認番号：20170262)、下総精神医療センターで実施されている「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係：質量分析を用いた横断研究」(下総精神医療センター倫理審査委員会, 承認番号：30524001)、「精神病性障害関連遺伝子の解析研究」(富山大学臨床研究審査委員会, I2013006)に参加し、本研究で行うオプトアウトに対して拒否しなかった方。「健常者における加齢および性別に伴う AMPA 受容体密度変化の検討：[11C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号：jRCTs031200083), 「統合失調症患者における AMPA 受容体密度の検討：[11C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号：jRCTs031190197)、「放射線リガンド [11C]K-2 を用いたてんかん患者における AMPA 受容体発現量測定を目的とした疫学的臨床試験」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, UMIN000031624)、「疾患横断的診断法の開発における放射性リガンド [11C]K-2 の有効性をうつ病、双極性障害、統合失調症、依存症、ASD、てんかん、FTD 症例と健常人で比較検討するパイロット試験」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, UMIN000025132)に参加し、九州大学あるいは横浜市立大学で MRI 撮像を行なった方の中で本研究で行うオプトアウトに対して拒否しなかった方。尚、「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係：質量分析を用いた横断研究」(慶應大学医学部倫理委員会, 承認番号：20170262)、下総精神医療センターで実施されている「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係：質量分析を用いた横断研究」(下総精神医療センター倫理審査委員会, 承認番号：30524001)に参加された方は健常者および統合失調症患者を対象とします。「健常者における加齢および性別に伴う AMPA 受容体密度変化の検討：[11C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号：jRCTs031200083), 「統合失調症患者における AMPA 受容体密度の検討：[11C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号：jRCTs031190197)に関しては、九州大学病院で研究に参加をした健常者及び統合失調症患者を対象とします。「疾患横断的診断法の開発における放射性リガンド [11C]K-2 の有効性をうつ病、双極性障害、統合失調症、依存症、ASD、てんかん、FTD 症例と健常人で比較検討するパイロット試験」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, UMIN000025132)に関しては横浜市立大学で研究に参加したてんかん患者のみが対象となります。

PET：「健常者における加齢および性別に伴う AMPA 受容体密度変化の検討：[11C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号：jRCTs031200083), 「統合失調症患者における AMPA 受容体密度の検討：[11C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号：jRCTs031190197)、「放射線リガンド [11C]K-2 を用いたてんかん患者における AMPA 受容体発現量測定を目的とした疫学的臨床試験」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, UMIN000031624)、「疾患横断的診断法の開発における放射性リガンド [11C]K-2 の有効性をうつ病、双極性障害、統合失調症、依存症、ASD、てんかん、FTD 症例と健常人で比較検討するパイロット試験」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, UMIN000025132)に参加し、九州大学あるいは横浜市立大学で PET 撮像を行なった方の中で本研究で行うオプトアウトに対して拒否しなかった方。尚、「健常者における加齢および性別に伴う AMPA 受容体密度変化の検討：[11C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号：

jRCTs031200083), 「統合失調症患者における AMPA 受容体密度の検討: [^{11}C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号: jRCTs031190197) に関しては、九州大学病院で研究に参加をした健常者及び統合失調症患者を対象とします。「疾患横断的診断法の開発における放射性リガンド [^{11}C]K-2 の有効性をうつ病、双極性障害、統合失調症、依存症、ASD、てんかん、FTD 症例と健常人で比較検討するパイロット試験」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, UMIN000025132) に関しては横浜市立大学で研究に参加したてんかん患者のみが対象となります。

5. 方法

(1) この研究で行うこと

- ① 本研究では、参加者の方から脳波・MRI のデータを取得します。脳磁図については、院外での実施となるため、参加希望者のみの案内になります。
- ② 脳波・脳磁図・AMPA-PET のデータについては外部の研究で取得されたデータも用いて解析を行います。「精神神経疾患を対象とした自発脳波および聴性定常反応の臨床脳波研究」(九州大学病院臨床試験倫理審査委員会, 承認番号: 20192034), 「精神疾患の脳波特性に関する臨床研究」(九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会, 2019-249) で取得された脳波データについては、宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野が主管施設としてデータ管理を行っているため、施設間でのデータ授受は発生しません。「精神病性障害関連遺伝子の解析研究」(富山大学臨床研究審査委員会, I2013006) で取得された精神疾患患者及び健常者の脳波データ, 「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係: 質量分析を用いた横断研究」(慶應大学医学部倫理委員会, 承認番号: 20170262)、下総精神医療センターで実施されている「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係: 質量分析を用いた横断研究」(下総精神医療センター倫理審査委員会, 承認番号: 30524001) で取得された統合失調症患者及び健常者の脳波データ, 「放射線リガンド [^{11}C]K-2 を用いたてんかん患者における AMPA 受容体発現量測定を目的とした疫学的臨床試験」(UMIN000031624), 「疾患横断的診断法の開発における放射性リガンド [^{11}C]K-2 の有効性をうつ病、双極性障害、統合失調症、依存症、ASD、てんかん、FTD 症例と健常人で比較検討するパイロット試験」(UMIN000025132) で取得されたてんかん患者の脳波データについては、それぞれ、富山大学学術研究部医学系神経精神医学講座・樋口 悠子, 慶應大学医学部精神・神経科学教室・中島振一郎, 下総精神医療センター・小泉輝樹, 横浜市立大学研究産学連携推進センター拠点事業推進部門の宮崎智之から提供されます。脳磁図データについては、「内因性精神疾患における聴覚刺激・視覚刺激・触覚刺激に対する認知障害の病態解明」(九州大学病院臨床試験倫理審査委員会, 承認番号: 29038) で取得されたデータを用いるため、九州大学病院精神科神経科・平野昭吾からデータの提供を受けます。AMPA-PET データについては、「健常者における加齢および性別に伴う AMPA 受容体密度変化の検討: [^{11}C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号: jRCTs031200083), 「統合失調症患者における AMPA 受容体密度の検討: [^{11}C]K-2 を用いた横断 PET 研究」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, 承認番号: jRCTs031190197), 「放射線リガンド [^{11}C]K-2 を用いたてんかん患者における AMPA 受容体発現量測定を目的とし

た疫学的臨床試験」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, UMIN000031624), 「疾患横断的診断法の開発における放射性リガンド[¹¹C]K-2 の有効性をうつ病、双極性障害、統合失調症、依存症、ASD、てんかん、FTD 症例と健常人で比較検討するパイロット試験」(横浜市立大学臨床研究審査委員会, UMIN000025132) で取得したデータが横浜市立大学研究産学連携推進センター拠点事業推進部門の宮崎智之から提供されます。これらの AMPA-PET 研究では, MRI データの取得も行われているため, MRI データについても同様に宮崎智之から提供されます。「磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging) で得られた脳画像と臨床評価尺度のデータベース構築と多施設による共同運用」(九州大学病院臨床試験倫理審査委員会, 承認番号: 2020-186), 「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係: 質量分析を用いた横断研究」(慶應大学医学部倫理委員会, 承認番号: 20170262), 下総精神医療センターで実施されている「統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害患者の末梢血内微量物質の関係: 質量分析を用いた横断研究」(下総精神医療センター倫理審査委員会, 承認番号: 30524001), 「精神病性障害関連遺伝子の解析研究」(富山大学臨床研究審査委員会, I2013006) で計測された MRI データは, それぞれ九州大学病院精神科神経科・平野昭吾, 慶應大学医学部精神・神経科学教室・中島振一郎, 下総精神医療センター・小泉輝樹, 富山大学学術研究部医学系神経精神医学講座・樋口 悠子から共有されます。

- ③ 脳波・脳磁図・AMPA-PET・MRI データの解析は宮崎大学精神科が実施します。本研究で収集した MRI データと関連情報(背景情報・臨床情報・症状評価・心理検査・質問紙)については, 慶應大学医学部精神・神経科学教室及び東京大学大学院総合文化研究科に提供が行われて, 以下の研究のデータと統合した解析も行われます。

「生物学的検査を用いた精神神経疾患の診断を目指すバイオマーカーの探索および、治療反応性その他精神疾患のサブグループを解明する病態探索研究」(慶應義塾大学医学部倫理委員会, 承認番号: 20241008)

「共通プロトコルによる MRI 計測とオープンデータベースの構築」(東京大学大学院総合文化研究科ヒトを対象とした実験研究に関する倫理審査委員会, 承認番号: 24-496)

(2) 検査および観察項目

- ① 脳波データ(安静時脳波, 聴覚刺激(クリック音を一定の頻度で連続呈示した刺激)時の脳波)
- ② 脳磁図データ(安静時脳波, 聴覚刺激(クリック音を一定の頻度で連続呈示した刺激)時の脳波)
- ③ MRI データ(T1 強調画像, T2 強調画像, 拡散テンソル画像)
- ④ 背景情報(性別, 年齢, 利き手, 学歴・職業歴など)
- ⑤ 臨床情報(疾患名, 疾患下位分類, 罹病期間, 未治療罹病期間, 入院歴, 内服薬, 治療歴など)
- ⑥ 症状評価(統合失調症: PANSS, 双極性障害: YMRS, 大うつ病性障害: SIGH-D, 自閉症スペクトラム症: AQ, CAARS (AQ, CAARS は健常者でも実施する), 不安障

害：HAM-A, PDSS, Y-BOCS, L-SAS, 認知症：MMSE, Moca-J, CDR, NPI など）

⑦ 心理検査（WAIS, JART, WHODAS, MCQ-30, BACS, RBANS など）

⑧ 質問紙（MMPI, NEO-FFI, ゴールドスミス音楽洗練指標など）

（３）研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止させていただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを研究担当者からご説明いたします。患者さんの場合は、中止後も主治医が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが研究への参加の中止を希望された場合
- ② あなたの病気の状態や治療経過などから、主治医が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- ③ この臨床研究全体が中止となった場合
- ④ その他、研究担当者や主治医が中止したほうがよいと判断した場合

（４）研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、研究担当者は責任をもって最も適切と考える対応をいたします。

6. 費用負担

この研究を行うにあたり、対象となる方が新たに費用を負担することは一切ありません。

7. 利益および不利益

この研究にご参加いただいた場合の利益・不利益はありません。参加を拒否された場合でも同様です。

8. 個人情報の保護

研究にあたっては、対象となる方の個人情報を容易に特定できないように、数字や記号などに置き換えて使用いたします。

9. 研究に関する情報開示について

ご希望があれば、研究計画および研究方法についての資料を閲覧することができます。ご希望がある場合は、下記連絡先へ遠慮無く申し出てください。ただし、研究の独創性確保に支障のない範囲内で情報開示を行います。

10. 研究資金および利益相反について

この研究に関する経費は、研究責任者が所属する診療科の研究費（AMED 委託研究費（課題名：数理と臨床の共創による精神疾患サブタイプのヒト病態メカニズム解明）で賄われます。なお、本研究の研究担当者は、本研究に関連する企業および団体等からの経済的な利益の提供は受けていないため、申告すべき利益相反はありません。

11. 研究成果の公表

この研究で得られた研究成果を学会や医学雑誌等において発表します。この場合でも個人を特定

できる情報は一切利用しません。

12. 参加拒否したい場合の連絡先

この研究に参加したくない（自分のデータを使ってほしくない）方は下記連絡先へ遠慮無く申し出て下さい。しかしながら、データ解析後、もしくは学会等で発表後は途中辞退することができない場合もあります。

13. 疑問、質問あるいは苦情があった場合の連絡先

この研究に関して疑問、質問あるいは苦情があった場合は下記連絡先へ連絡をお願いいたします。

○本研究に関する問い合わせ窓口

中島 振一郎：慶應義塾大学医学部精神・神経科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL:03-5363-3971(平日 10:00 - 16:30)

○遺伝カウンセリングに関する問い合わせ

中島 振一郎：慶應義塾大学医学部精神・神経科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL:03-5363-3971(平日 10:00 - 16:30)

○苦情窓口

中島 振一郎：慶應義塾大学医学部精神・神経科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL:03-5363-3971(平日 10:00 - 16:30)