

(倫理様式 2-2-2)

「ヒト脳組織を用いた薬物のヒト中枢移行性の評価」に関する研究

1. 研究の対象

1995年2月～現在までに当院で解剖された方、ブレインバンクに登録をいただいている方

2. 研究目的・方法

研究期間： 倫理審査終了後 ～ 2025年3月31日

研究目的：

本研究では、薬物のヒト中枢移行性を明らかにすることを目的とする。美原記念病院ブレインバンクより得られた検体データ（薬歴や病歴など）から服用薬物を絞り込み、検体試料（脳組織、血漿あるいは血清、および脳脊髄液）から、服用薬物を定量し、脳/血漿濃度比（Kp）値を算出する。さらに、得られた凍結ヒト脳組織からヒトBBB kitを作製できるか検討し、薬物透過性試験をおこなう。また、本研究より得られた脳組織中の薬物濃度と、ヒトBBB kit、ラットBBB kitおよびカニクイザルBBB kitから得られるデータ（文献値データも含む）との間の相関性の有無について考察する。その際、検体試料ならびにカルテ情報等から排出系トランスポーターの機能変動要因（具体的にはP-gpあるいはBCRPのSNPsや阻害薬物服用歴など）を解析し、脳組織中あるいは血液中の薬物濃度との関係性を考察する。本研究より得られる薬物の中枢移行性に関わる知見により、個人のP-gp機能に合わせた薬物選択ができるようになるため、（例えばP-gpのSNPs保有者には、P-gpの基質であり中枢性副作用を有する医薬品の処方を控えるなど）個別化医療に繋がるものと考えられる。

研究方法：

- ① 美原記念病院ブレインバンクにおいて、検体選択基準に該当する検体を選定する。
- ② ①で得られる検体のうち、少数の検体を選定し、その脳組織部位別に薬物濃度を測定し、濃度測定に適切な脳組織部位を決定する。なお、薬物濃度はLC-MS/MSを用いて測定するため、前処理や濃度測定方法の適切なプロトコルを構築する。
- ③ ①より得られる脳組織、血漿あるいは血清1 mL、および脳脊髄液1 mLから、服用薬物を定量し、Kp値を算出する。
- ④ ①で得られる脳組織2 gを用いて排出系トランスポーターの遺伝子解析（SNPs解析やmRNA発現量解析）をおこなう。
- ⑤ ①で得られる凍結脳組織6 gを用いてヒトBBB kitの作製（脳組織6 g/1 kit）を検討する。
- ⑥ ⑤においてヒトBBB kitが作製できた場合は、透過性試験をおこなう。

試料の廃棄：

美原記念病院より提供された検体試料は、高崎健康福祉大学にて研究終了時から5年間保管した後、中身が開封できない容器に入れて専門の業者（株式会社エイ・シー・シー群馬）に処理を依頼する。さらに、処理後に廃棄証明書を受け取り、証明書の発行後2年間、研究責任者の研究室にて保管する。

(倫理様式 2-2-2)

美原記念病院において、摘出組織は連結可能匿名化され、高崎健康福祉大学に提供されます。美原記念病院の高尾医師及び田野技師は、解析症例の決定、脳の細切、高崎健康福祉大学への試料の提供を担当します。その後、高崎健康福祉大学において、薬物濃度の測定、および遺伝子解析が行われます。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：死後病理解剖により得られた試料（脳組織、血漿あるいは血清、および脳脊髄液の一部）

情報：匿名化された臨床情報（被験者情報、服薬情報等）

4. 外部への試料・情報の提供

試料の提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

5. 研究組織

機関1：高崎健康福祉大学大学院薬学研究科臨床薬物動態学分野 教授 荻原 琢男

機関2：公益財団法人 脳血管研究所附属美原記念病院 医師 高尾 昌樹

6. お問い合わせ先

本研究に関する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。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの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ませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院

〒372-0006

群馬県伊勢崎市太田町 366

TEL：0270-24-3355

担当者：検査課 田野 光敏

研究実地機関名および責任者

研究責任者：高崎健康福祉大学大学院薬学研究科臨床薬物動態学分野 教授 荻原琢男

研究代表者：高崎健康福祉大学薬学部生物薬剤学研究室 助手 溝井 健太