

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

レビー小体病におけるバイオマーカー開発およびその臨床研究推進のための基盤整備なら
びに倫理的課題の検討に関する研究（25－7）

主任研究者 鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター長

研究要旨

レビー小体型認知症（DLB）は認知機能低下に加え、幻視、自律神経障害、パーキンソンニズムなどを合併する。その病態は、レビー小体が出現する病理所見を含めパーキンソン病と大きく共通するため、両者併せてレビー小体病（LBD）と呼ばれている。LBDでは、神経症状の発症前に便秘やREM睡眠行動異常、嗅覚障害などの非運動症状を高率に呈することが知られており、他の神経変性疾患と同様、主症状の発症前から分子病態が進行していると考えられる。LBDにおける非運動症状の発現から認知症の出現までの詳細な経過やその背景にある病態は十分明らかになっておらず、早期診断法や治療法のターゲットとなる発症リスク因子の同定が急務となっている。

主任研究者らはこれらのprodromal症状に着目し、2017年からレビー小体病のハイリスクコホート研究やレビー小体病患者におけるサンプル収集を進めている。このハイリスクコホートでは、健康診断受診者に対しレビー小体病のprodromal症状に関する質問紙調査と画像検査を組み合わせることにより、50歳以上の健康診断受診者約7%が2つ以上のprodromal症状を有し、その3分の1で画像異常がみられることを明らかにしてきた。本研究では、先行研究に引き続きレビー小体病ハイリスク者の縦断的評価およびバイオサンプル収集を継続するとともに、レビー小体病の「個別化先制医療」実現に向け、血漿プロテオミクスデータ、TPPP1、およびコホートの縦断データ（認知・運動機能、生理学的検査、画像検査）を統合解析し、個々の患者における将来の発症リスクおよび進行速度を高度に予測するモデルの開発を行う。

また本研究では、本事業で実施するLBDのバイオマーカー開発をモデルとして大規模な多機関共同研究をターゲットにして、研究において重要とされるファクター（Clinical to Quality Factor）を抽出・評価し、リスクベースドアプローチにつなげるための支援ツールを作成する。この支援ツールにこれまでに構築してきたデータマネジメント（DM）体制およびモニタリング体制からなるQMS体制を適宜、ブラッシュアップし導入することで、大規模な研究でも運用可能なQMS体制の試案を作成する。並行して試料・情報を二次使用する臨床研究における研究倫理に関する調査から課題を抽出し、研究機関向け情報公

開に関する指針の作成や研究対象者に向けた教育を実践する。本年度内に大学病院および国立高度専門医療研究センターを対象として、倫理指針が求める「研究に関する情報公開ページ」へのアクセシビリティ等の調査を実施する。加えて、臨床研究を遂行する人材育成に関する研究も実施し、積極的に臨床研究へ取り組んでいけるような教育システムを構築する。本年度内に国立長寿医療研究センターに所属する若手医療従事者を対象にアンケート調査を実施し、研究に対する意識、求める教育・支援体制、将来的なキャリア像を把握・分析し、これらの結果を踏まえ、臨床研究を推進するために必要となる効率的な支援体制および教育プログラムの在り方を検討する。

主任研究者

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター長

分担研究者

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進室長

木ノ下 智康 国立長寿医療研究センター 臨床研究教育研修室長

勝野 雅央 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

超高齢社会における認知症の増加は世界共通の社会課題であり、その適切な予防・治療の開発には高精度の早期診断が大前提となる。そのためには、脳に蓄積する病因蛋白質、神経炎症や代謝異常などの病態、病型や進行度など、複数の軸から対象者を層別化するためのバイオマーカーが不可欠である。

認知症のうちレビー小体型認知症はアルツハイマー病に次ぐ頻度であり、同一の病態を有するパーキンソン病（PD）を合わせたレビー小体病（LBD）の我が国における患者数は約 100 万人と推定されている。LBD では、認知・運動障害などの症状が出現する 20 年ほど前から prodromal 症状が出現することが明らかとなっており、早期診断の鍵を握ると考えられている。主任研究者らはこれらの prodromal 症状に着目し、2017 年から LBD のハイリスクコホート研究や LBD 患者におけるサンプル収集を進めている。

LBD の病因蛋白質である α -シヌクレインの蓄積は他の認知症との混合病理として認められることも多く、精神・神経症状が顕在化する前の段階で LBD の病態を非侵襲的にかつ高精度に診断することは、認知症全体の予防と治療を考える上で極めて重要である。本研究では、LBD の超早期高精度診断を実現するために、アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析による新規バイオマーカー開発、を行う。

また本研究で実施する大規模レジストリ研究を含む臨床研究では、その品質を管理する体制（QMS）をいかに構築するかが課題となっている。そこで本研究で重要とされるファ

クター (Clinical to Quality Factor : CTQF) を抽出・評価し、リスクベースドアプローチにつなげるための支援ツールを作成する。この支援ツールにこれまで構築してきたデータマネジメント (DM) 体制とモニタリング体制を組み合わせ、大規模な研究でも運用可能な品質管理体制を創出する。

一方、本研究のように試料・情報を大規模に収集する臨床研究では、それらの試料・情報を二次使用する別の臨床研究が行われることも多い。その場合、いわゆる「オプトアウト」で研究を実施することが多く、そこには倫理面での問題も隠れているため、研究倫理に関する調査から課題を抽出する。加えて、臨床研究を遂行する人材育成に関する研究も実施し、積極的に臨床研究へ取り組んでいけるような教育システムを構築する。

B. 研究方法

①アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析等によるレビー小体病のバイオマーカー開発 (主担当：勝野、副担当：鈴木)

分担研究者である勝野らは、これまでハイリスク者では症候期の患者でみられるような血漿アルツハイマー病 (AD) 関連バイオマーカーの変化を認めず、神経変性関連マーカーである血漿 NFL の上昇を単独で認め、これが発症前段階の α -シヌクレインによる神経変性を反映している可能性を示した。また血漿プロテオミクスデータを、修飾型アプタマーにより約 7,000 種類のタンパクを網羅的に測定する SOMAscan を用いて取得し、予備的検討において prodromal 症状を有しないコントロールと比較して、CDK2|CCNA2 や HAT1 の発現がハイリスク者、PD 患者の双方で低下しており、その傾向は PD 患者でより強いことを確認している。特に CDK2|CCNA2 については、ハイリスク者の中でも DaT-SPECT 異常を伴う方で低下していることが明らかとなっており、早期バイオマーカーとして有用である可能性がある。さらに、LBD の早期スクリーニング法として、 α -シヌクレイン凝集と共局在するタンパク質である TPPP に注目し、immuno-wall による免疫診断チップを用いて患者血清から TPPP1 を検出するアッセイ系を開発し、LBD ハイリスク者を含むシヌクレイノパチーにおいて血清 TPPP1 が高値を示し、0.85 以上の高い AUC でハイリスク者や DLB 患者をローリスク者から鑑別できるという予備的検討結果を得ている。本コホートでは各種臨床指標に加え、AD 関連血漿バイオマーカー、血漿 NFL など予後因子の候補となるマルチドメインデータが収集されている。また、前向きデータ・サンプル収集も行っており、本研究内でさらに長期の観察研究を行うことにより、平均 5 年間程度にわたる経時的データ・サンプルの解析が可能である。そこで本研究では、血漿プロテオミクスデータと TPPP1 とその他のデータを用いて、認知・運動機能の進行予測モデルの構築を試みる。本解析に必要なサンプル収集や縦断データの取得は勝野と鈴木が共同して、名古屋大学および国立長寿医療研究センター等で行う。AD 患者のサンプルによるデータ検証では国立長寿医療研究センターのバイオバンク検体も活用する。

②品質管理体制構築を含む臨床研究推進に資する基盤整備（主担当：鈴木、副担当：辻本）

本研究ではまずは CTQF を抽出・評価に関するツールの方向性について検討した上で、ツール素案を作成する。これまでに公表されている研究リスク評価表について調査した上で、実施可能なレベルまで項目数や評価段階を調整したリスク評価表を新たに作成する。モニタリングに関しては、先端医療開発推進センター（ICTR）で作成したモニタリングのレベル設定用の研究チェックリストの一般化を目指し、連携施設と協議し研究チェックリストのブラッシュアップおよび使用に関する手順を体系化し文書にまとめる。またこれまで ICTR で作成したモニタリングのレベル設定用の研究チェックリストは小規模研究を想定して作成されているため、大規模研究を想定したモニタリングにブラッシュアップする。一方、DM については、大規模な研究でも耐えうるデータ管理システムの構築を目的とした情報収集を行う。研究によっては機密性 3 に該当し、規定上クラウドサービスを利用できない情報もあるため、クラウドとオンプレミスを適宜組み合わせた体制を整える。その上で、LBD のバイオマーカー開発で収集する情報の項目を用いてモデルシステムを構築し、実現可能性を検討する。最終的に、CTQF、モニタリング、DM の成果を突合し、一つの QMS のモデルとしてまとめる。

本年度、ICTR では長崎大学病院、浜松医科大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院（連携施設）の品質マネジメント担当者と主にモニタリングを中心とした品質マネジメント体制の構築について協議を進めている。本研究でも、連携施設と適宜協議し CTQF を抽出・評価および品質マネジメント体制に反映させるためのツールを作成する。想定される成果物は、CTQF チェックリストや品質マネジメント体制に反映させるための手順書である。並行して大規模な研究でも運用可能なデータ管理システムの構築と試験的運用を行うと共に、これまでに作成した DM およびモニタリング関連資材のブラッシュアップを行う。最終的にはこれらを複合しリソースの乏しい医師主導臨床研究でも運用可能な QMS の構築を目指す。

具体的には、まずは CTQF を抽出・評価に関するツールの方向性について検討した上で、ツール素案を作成する。これまでに ICTR 内で運用してきた研究リスクチェックリストは 8 項目 4 段階評価で構成されておりかなり荒い評価となっている。一方で、AMED 事業で作成された臨床研究リスク評価表見本や、RACT（Risk Assessment and Categorization Tool）や TransCelerate（臨床試験の効率化を目指しグローバル大手製薬企業が共同設立した NP0）が作成したリスク評価表は項目数が多く、評価を完遂することそのものが難しいとの指摘も上がっている。そこで、これまでに公表されている研究リスク評価表について調査し、実施可能なレベルまで項目数や評価段階を調整したリスク評価表を作成する。モニタリングに関しては、ICTR で作成したモニタリングのレベル設定用の研究チェックリストの一般化を目指し、連携施設と協議し研究チェックリストのブラッシュアップおよび

使用に関する手順を体系化し文書にまとめる。またこれまで ICTR で作成したモニタリングのレベル設定用の研究チェックリストは小規模研究（単施設研究もしくはサンプルサイズの小さい研究）を想定して作成されているため、大規模研究を想定したモニタリングにブラッシュアップする。一方、DM については、大規模な研究でも耐えうるデータ管理システムの構築を目的とした情報収集を行う。研究によっては機密性 3 に該当し NCGG の規定上クラウドサービスを利用できない情報もあるため、クラウドとオンプレミスに適宜組み合わせた体制を整える。これまでの ICTR での使用実績を踏まえてクラウドは kintone を、オンプレミスは xReport をベースとした体制を想定している。その上で、レビー小体病のバイオマーカー開発で収集する情報の項目を用いてモデルシステムを構築し、実現可能性を検討する。最終的に、CTQF、モニタリング、DM の成果を突合し、一つの QMS のモデルとしてまとめる。

③試料・情報の二次利用に関する倫理的課題の検討（主担当：木ノ下、副担当：鈴木）

情報リテラシーが低い高齢者でも、臨床研究における「オプトアウト」スキームを理解し、自ら研究機関のホームページ等から情報収集し、適切な「オプトアウト」の判断を可能とすることは PPI (Patient and Public Involvement) の観点からも不可欠である。本研究の初年度では、一般社団法人全国医学部長病院会議に加盟している 82 大学および国立高度専門医療センター (NC) 6 施設のホームページを調査し、臨床研究の情報公開に関するアクセシビリティやユーザビリティを調査する。2 年目には、高齢者の「オプトアウト」スキームの認知度に関するアンケート調査を実施し、情報公開の課題について検討する。3 年目には、これまでの検討を踏まえて研究機関向けに情報公開に関する指針を作成し、患者やその家族には「オプトアウト」スキーム教育の実践を行う。

④臨床研究推進に向けた研究者教育に関する検討（主担当：辻本、副担当：鈴木）

臨床研究を計画し遂行していくための支援体制を整備していくことは、当センターとして重要である。加えて臨床研究の更なる推進には、研究者のニーズをくみ取り、臨床研究に関する効果的なシステムの構築が必要である。本研究では、医療従事者の研究への意欲および障壁となる事柄をアンケートにて評価し、一方通行ではない、真に求められている支援を探究していく。その後も、アンケートを施行していく事により、継続的な評価を行っていく。加えて施行したアンケートの解析に基づき、現状のプログラムの評価と、ニーズに対して不足している事項に対して最終的には新たなプログラムを作成する。特に研究を開始しようと思っている若手研究者に対して効果的なプログラムの作成を理想とする。NC としての特色を生かし、ICR Web など他 NC における教育コンテンツを活用する事により、効果的かつ他施設でも実行可能な教育プログラムの構築を目指していく。

（倫理面への配慮）

患者や健診受診者等の診療情報および検体を用いた研究については、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」およびそのガイダンスを遵守する。また、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会および名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会や関連する施設に設置されている倫理委員会に対し申請を行い、本研究の倫理性について第三者の立場から承認を得ることにより、倫理的妥当性を確保した上で本研究を実施する。本研究の意義、目的、方法、期間、当該研究に参加することで期待される利益および予想される不利益、当該研究に参加することで必然的に伴うと考えられる不快な状態、当該研究終了後の対応、当該研究に関わる個人情報の保護の方法等、文書を用いて詳細な説明を行う。研究への参加は当該者の自由意思によるものであり、研究参加後でも被験者の意思により文書にて参加撤回することは随時可能であること、不参加によっていかなる診療上の不利益を受けないことも説明文書に明示する。十分な説明を行い当該者の理解が得られたうえで文書による同意が得られた場合のみ、当該者は本研究に参加することができる。本研究の対象患者は成人のみとする。

C. 研究結果

①アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析等によるレビー小体病のバイオマーカー開発（主担当：勝野、副担当：鈴木）

2026年3月までに、ハイリスク群91名を最長7年（平均4.0 [1.8]年）、ローリスク群33名を最長5年（平均3.9 [1.1]年）縦断的に評価した。両群の年齢・性別は同様で、ベースライン時点の運動機能（MDS-UPDRSⅢ）はハイリスク群でわずかに高値、全般的認知機能（MoCA-J）は同様のスコアであったが、遂行機能（Stroop test）、視覚認知機能（Line orientation test）についてはハイリスク群でわずかに悪いスコアであった。また、ハイリスク群の約4割でDaT-SPECTまたはMIBG異常を認め、ローリスク群と比べ画像異常保有率が有意に高かった。

年齢・性別を共変量とした線形混合効果モデルを用いて縦断的解析を行うと、ハイリスク群のうちベースライン時にDaT・MIBG双方に異常を認めた者はそれ以外の者と比較してMoCA-J、MDS-UPDRSⅢの悪化が優位に速かった。これまでにハイリスク群のうち7名がPDを、3名がDLBを発症し、ローリスク群に発症者を認めていない。ハイリスク群内において、ベースライン時の血漿A β composite、p-tau181、NfL異常の有無に基づいて決定したA/T/Nプロファイル毎に同様の解析を実施すると、T(+)例はT(-)例と比較してMoCA-JおよびMDS-UPDRSⅢの悪化速度が有意に速かった。

ハイリスクコホート参加者の血漿サンプルを用いて、ローリスク者33例、ハイリスク者69例、PD患者30例の血漿プロテオミクスデータ（SomaScan 7K / 約7,000種類のタンパク質を同時に測定）を取得した。UK Biobank (Olink) およびGNPC (SomaScan 7K) の公開データを参照し、自施設コホートを含む各コホートにおけるPD群と健常対照群の比較

で、FDR 補正後に有意かつ同一方向（低下方向）に変動するタンパク質（CD209、CLEC3B、EGFR、HPGDS）を候補として抽出した。

NaT-PROBE コホートのハイリスク群、UK Biobank のプロドローマル群（血漿採取時点で健康であったが後に PD を発症した群）において、抽出した 4 タンパクのほとんどがローリスク群あるいは健康対照群と比較して既に低値であった。また、NaT-PROBE コホートのハイリスク群内において、DaT 異常例は非異常例と比べ EGFR および HPGDS が有意に低値であった。NaT-PROBE コホートにおいて CLEC3B、EGFR は認知機能の経時的悪化と、HPGDS は運動機能の経時的悪化に関連した。これらのタンパク質の測定値に基づいて UK Biobank コホート参加者を Low、Mid-low、Mid-high、High の 4 群に層別化し、後の PD 発症率との関連を解析したところ、CD209、EGFR、HPGDS の 3 タンパクについて有意なハザード比の上昇がみられた。

α -シヌクレイン凝集と共局在する蛋白質である TPPP1 (Tubulin polymerization promoting protein 1) に注目し、immuno-wall による免疫診断チップを用いて、PD 患者 55 名とハイリスク者 22 名の血清 TPPP1 蛍光強度を測定した。同時に運動機能の重症度評価尺度である Hoehn-Yahr 分類 (H&Y) と modified Rankin Scale (mRS)、MDS-UPDRSⅢを評価し、その関係について解析した。また認知機能評価尺度である MoCA-J、Stroop test、Line orientation test についても同様の解析を実施した。全体として運動機能は TPPP1 蛍光強度と正の相関を示し、認知機能検査とは負の相関を示す傾向を認めた。

②品質管理体制構築を含む臨床研究推進に資する基盤整備（主担当：鈴木、副担当：辻本）

【CTQF】

事業計画書に準じて、既に連携関係にある長崎大学病院、浜松医科大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院の品質マネジメント担当者と研究機関における QMS に基づく RBA 実装の第一段階として研究における重要とされるファクター（Clinical to Quality Factor：CTQF）抽出に関するツールの作成について検討を開始した。

本事業の計画段階では、CTGF を抽出するためのツールの試案を作成後、モデルとなる研究で実際に活用し、ブラッシュアップを図る予定であった。しかし、連携機関の品質マネジメント担当者との議論にて新規研究をモデルとして RBA に基づく伴走支援を提供し、その結果を踏まえて適宜ツールを作成する方が現実的であるとの判断に至った。そのため、大規模データの収集を想定している国立長寿医療研究センターを代表とする LIFE 関連データの活用に関する多機関共同研究（国立長寿医療研究センター 倫理・利益相反委員会承認済み 受付番号：1947）をモデルとして、RBA の実装、CTQF 抽出ツールの作成を進めることとなった。

また、現在の連携施設のネットワークは、モニタリング担当者が中心となっており、RBA の実装には、モニタリング以外にもデータマネージャー、プロジェクトマネージャ

一、生物統計、生命倫理、個人情報保護法等の関連法規に関する専門家の参画が必須である。そのため、新たに高知大学医学部附属病院および島根大学医学部附属病院のデータマネージャーおよびCRCが参画することとなった。

【モニタリング】

国立長寿医療研究センターで独自開発した研究リスクチェックリストの奈良県立医科大学附属病院での運用を目標として研究リスクチェックリストを再構成し、運用を開始した。奈良県立医科大学附属病院用の研究リスクチェックリスト修正版作成のプロセスおよび運用実績については、日本臨床試験学会にて報告した。

【DM】

大規模データ管理システムに関する情報収集を開始した。これまでの先端医療開発推進センターのセンター内外での研究支援実績より、研究で扱われる情報は、個人を特定できないように加工した情報（いわゆる機密性2レベル）だけでなく、自治体等から研究目的で提供される氏名や住所、医療保険の被保険番号等の個人を特定可能な情報も含むレセプト情報（いわゆる機密性3レベル）も含まれていた。そのため、それぞれの機密性のレベルに合わせたデータ管理体制の構築が必要である。機密性2に関しては、クラウドでの管理が可能であるため、これまでの支援実績を踏まえて ISMAP 取得済みのシステムを中心に体制を構築することが最も現実的であると考え。一方で機密性3に関しては、オンプレミスでの管理が求められる。現時点では自治体においてマイナンバーなど機密性の高い情報の管理に対する導入実績のあるアステリアワープが最も有用なシステムとして候補に挙がっている。

なお、機密性3を扱うデータ管理システムに関しては、国立長寿医療研究センター 科学的介護推進チームと共同で進めている個人を特定可能な情報を軸として様々な介護サービス提供施設の情報を突合、長期縦断的に解析するシステムの構築に関する研究をモデル（2026年度科研費基盤Cで採択）として、検討を進める予定である。

③試料・情報の二次利用に関する倫理的課題の検討（主担当：木ノ下、副担当：鈴木）

88施設中67施設において病院ホームページトップから最短1～2回の操作で「研究に関する情報公開ページ」に到達可能であった。また、国公立大学・大学校・国立研究開発法人の57施設では、平均クリック数は 1.91 ± 0.85 回、私立大学30施設（該当ページが確認できなかった1施設を除く）では平均 1.90 ± 0.88 回と両者の平均値に大きな違いは見られなかった。

87施設ごとのページタイトルをKH Coderで解析した結果、総抽出用語数は684語、用語の種類数は123種類であった。出現頻度の高い用語は、「臨床研究」66施設、および「情報公開」65施設であり、次いで倫理指針の名称に関連した「医学系研究」35施設や

「人を対象とする」30施設が抽出された。また、共起ネットワークは「臨床研究」を中心に広がり、「臨床研究」と「情報公開」「倫理指針の名称に関連した用語」の語群とは各々の語句と結びつきの強さを示す Jaccard 係数が 0.41、一方で「オプトアウト」は 0.17 となった。

トップページにおける初回クリック操作時に選択される UI 要素として、「研究」、「臨床研究」、「情報公開」という【「研究に関する情報公開ページ」に関連を想起させる語句】が用いられているリンクが 46 施設、「当院について」「病院のご案内」など、【病院情報の紹介に関する語句】が用いられているリンクが 21 施設、臨床研究を支援する AR0

(Academic Research Organization)へのリンクを選択するものが 9 施設、該当ページに到達するためには病院トップページから【大学】へのリンクを選択する必要があるものが 7 施設であった。初回クリック操作で選択される UI 要素の分類は、Web ページ内で発見しやすい「カードリンク」が 23 施設、ワンクリックやカーソルをあわせるなどの操作が必要な「ナビゲーションメニュー」が 22 施設、そのほかは「テキストリンク」13 施設、「サイドバー」5 施設、「カルーセル」4 施設であった。また、パソコン、スマートフォン、タブレットなど、様々なデバイスの画面サイズに合わせて Web サイトの表示を最適化する手法であるレスポンシブルデザインを採用しているのは 50 施設、採用なしは 37 施設であった。

「病院名＋臨床研究に関する情報公開」では、Google 検索順位 1～2 位が 54 施設、検索結果に表示されないのは 14 施設であった。「病院名＋情報公開」では、検索順位 1～2 位が 35 施設、検索結果に表示されないのは 20 施設、「病院名＋オプトアウト」では検索順位 1～2 位が 32 施設、検索結果に表示されないのは 49 施設であった。

④臨床研究推進に向けた研究者教育に関する検討（主担当：辻本、副担当：鈴木）

研究についての意識調査において、研究の興味については、「研究に興味がある」（100%）と全員が回答した。研究のモチベーションについては、「新しい知見を生みたい」（87.5%）、「興味本位・知的好奇心」（62.5%）、「臨床をより深く理解したい」（50.0%）、「学位を取得したい」（50.0%）であった。研究のイメージは「難しい」（75.0%）、「面白そう」（62.5%）であった。自身の研究適性については、「自分が研究に向いているかわからない」（87.5%）との回答が多数を占め、一方で、「向いている」は 12.5%にとどまった。臨床をする上で研究能力は必要かについては、「ある程度必要」（87.5%）という回答が最も多かった。研究を始めるときの不安については、「進め方や勉強法がわからない」（75.0%）、「統計や英語が不安」（75.0%）、「時間が取れない」（62.5%）などが挙げられた。研究を開始するにあたって勉強したいことについては、「臨床の疑問を研究テーマに発展させる方法」（87.5%）と「研究デザインの立案」（87.5%）が最も多く挙げられ、次いで「データ収集・管理・統計解析」（75.0%）や「英語（論文・発表）」（75.0%）が続いた。また、「学会発表・論文執筆の方法」

(62.5%)や「文献検索と論文の読み方」(62.5%)も多く選ばれた。A8. 研究の形では、研究の形としては、「臨床研究」(75.0%)が最多であり、次いで「疫学研究」(50.0%)が続いた。A9. 研究の始め方では、全員(100%)が「上司の研究に入れてもらう」と回答しており経験を積みたいとのニーズが強かった。

レジデント期間の研究へのかかわり方において、レジデント期間中に研究を学びたいかについては、全員(100%)が「はい」と回答し、研究能力を身につけたいかにおいては、「できれば身につけたい」(62.5%)という回答が多数であった。レジデント期間中に臨床を離れてもよい期間は、「週1日程度」(50.0%)という回答が最も多く、長期間の専念(1年以上)を希望する回答は多くはなく(25.0%)、臨床の中断の希望は少なかった。研究の形(教育環境)では、「実際の研究に参加」(75.0%)と「研究室」(75.0%)という回答が多く、座学や講義よりも、実践型のニーズが高かった。ICR web の認識については、「聞いたことがない」(50.0%)という回答が最多であった。B6. 望ましい研究支援では、全員(100%)が「指導医・メンター」を挙げ、次いで「統計サポート」(87.5%)、「時間的配慮」(87.5%)が多く選ばれた。

将来についての質問において、将来のイメージは、「臨床と研究の両方」(37.5%)という回答が多かった。研究を始めたい時期については、レジデント期間の研究へのかかわり方の質問と通じるところはあるが、「できるだけ早く」(50.0%)および「臨床と並行して」(37.5%)という回答が多く、早期から現場と並行して研究活動を始めたい意欲が高かった。大学院の必要性では、「必要」(37.5%)との回答が多かったが、半数以下の割合であった。博士号希望については、「できれば取得したい」(62.5%)という回答が多く、必須とは考えていないが、博士号取得に対する関心は引き続きある一方で、博士号か専門医かでは、「専門医」(62.5%)を選ぶ回答が多かった。

D. 考察と結論

①アプタマーを用いた網羅的プロテオーム解析やメタボローム解析等によるレビー小体病のバイオマーカー開発(主担当:勝野、副担当:鈴木)

本研究により、レビー小体病ハイリスク者の層別化および予後予測に有用な複数のバイオマーカー候補が同定された。

ベースライン時点でDaT・MIBG双方に異常を認めるハイリスク者では認知・運動機能の悪化が有意に速く、 α -シヌクレイン病理の程度がその後の臨床経過を規定する重要な因子であることが示された。さらに、血漿ADマーカーによるT+判定が認知機能悪化速度と関連したことは、 α -シヌクレイン病理に加えてAD病理の併存が予後に影響することを示唆しており、複数の病理を統合して評価することの重要性を裏付けるものである。

血漿プロテオミクス解析では、測定プラットフォームの異なる3つの独立したコホートにおいて共通して変動する4つのタンパク質(CD209、CLECB、EGFR、HPGDS)を同定し

た。これらがプロドローマル期の段階で既に変化していたことは、臨床症状の顕在化に先行してタンパク質レベルの変化が生じていることを示す重要な知見である。また、これらのタンパク質が認知・運動機能の経時変化や将来の PD 発症率と関連することから、単なる疾患マーカーにとどまらず、病勢進行の予測にも応用できる可能性がある。

血清 TPPP1 は α -シヌクレインと共局在するタンパク質であり、今回の解析で運動・認知機能との相関が示されたことから、新たなバイオマーカー候補として注目される。ただし、本解析は横断的かつ単一コホートによるものであるため、縦断データとの関連解析および独立コホートでの再現性の検証が今後の課題である。

②品質管理体制構築を含む臨床研究推進に資する基盤整備（主担当：鈴木、副担当：辻本）

本研究では、レビー小体病バイオマーカー開発をモデルとし、大規模多機関共同研究における RBA 実装に必要な CTQF 抽出、モニタリング体制、データマネジメント体制の整備を段階的に進めた。CTQF に関しては、当初想定していた「ツール作成後にモデル研究へ適用する」方式ではなく、連携施設との議論を通じて「実際の研究を伴走支援しながら CTQF を抽出する」方式がより現実的であることが明らかとなった。これは、RBA が研究現場の実態に即して運用されるべきであり、机上で作成したツールでは十分に機能しない可能性を示唆している。

また、モニタリング体制については、既存の研究リスクチェックリストを他施設へ展開し、実運用が可能であることを確認した。これは、施設ごとの研究体制やリソースの違いを踏まえた柔軟な QMS 構築の必要性を示している。特に大規模研究では、単施設向けに設計されたチェックリストでは不十分であり、研究規模に応じたリスク評価とモニタリングレベルの設定が不可欠である。

データマネジメントについては、機密性レベルに応じてクラウドとオンプレミスを組み合わせる必要性が明確となった。特に機密性 3 のデータを扱う研究では、自治体データの取り扱い実績を持つシステムの活用が現実的であり、研究の安全性と効率性を両立するための基盤整備が求められる。さらに、DM・モニタリング・CTQF の 3 要素を統合した QMS モデルの構築には、データマネージャーや生物統計家、倫理専門家など多職種の参画が不可欠であり、検討メンバーにモニタリング担当者以外が参画することで、本研究がより円滑に推進され则认为る。

以上より、本研究で得られた知見は、大規模多機関共同研究における RBA 実装の基盤となり、特にリソースの限られた医師主導研究においても適用可能な QMS 構築に向けた重要なステップとなった。

これらの成果は、大規模多機関共同研究における RBA 実装の基盤となり、リソースの限られた医師主導臨床研究においても運用可能な QMS 体制の確立に寄与するものである。

③試料・情報の二次利用に関する倫理的課題の検討（主担当：木ノ下、副担当：鈴木）

研究機関のホームページにおける「研究に関する情報公開ページ」の掲載状況は、指針ガイダンスが示す操作回数の基準（トップページから1回程度の操作）を多くの施設が満たしていることが確認された。一方で、研究対象者等が初見で該当ページに容易に到達できるかという観点では、いくつかの障壁が存在することが明らかになった。具体的には、ページタイトルの専門性、表示位置のばらつき、インターフェイス構造の違いなどが情報到達性に影響を及ぼしていた。

これらの課題を踏まえ、研究対象者等が必要な情報に容易にアクセスできるようにするためには、情報設計の改善が不可欠である。具体的には、ページタイトルにおける専門用語の使用を抑え一般的な語句への配慮が求められる。また、情報公開ページの表示位置やリンク構造の統一、検索語句の最適化による検索結果上位表示の促進、多様なデバイスに対応したレスポンシブルデザインの導入などが有効な改善策と考えられる。今後は、こうした情報の発見可能性と到達性の両立を意識した語句選定やWeb構造の整備を通じて、倫理指針の実効性が高まり、研究の透明性と信頼性の向上が期待される。

④臨床研究推進に向けた研究者教育に関する検討（主担当：辻本、副担当：鈴木）

研究への関心は非常に高く、自身の興味や知的探求心をモチベーションとしているだけでなく、臨床を行う上で研究が重要でありとの認識や、臨床研究への強い志向も確認された。対象者の多くが臨床と研究の両立を志向しており、研究を専門職として切り離すのではなく、臨床の延長線上に位置づけている傾向があった。またその開始時期については、レジデント期間中にできるだけ早い段階で研究を学びたいと全員が回答しており、臨床研修と並行して研究スキルを身につけたいという希望も高かった。一方で、研究に専念できる期間については「週1日程度であれば可能」が最多であり、臨床研修を中断せず並行して行える範囲で関わりたいという傾向があった。「難しい」「自分が研究に向いているかわからない」「研究の進め方が分からない」といったイメージも併存しており、研究への意欲を実際の活動につなげるためには、早期からの導入教育と体系的支援が必要である。

研究学習方法としては、上司の研究に入れてもらい、「実際の研究に参加」や「研究室で学ぶ」が多く、座学中心よりも実践的な学習形態の希望が強かった。研究支援の質問に対しても、「指導医・メンター」を全員が挙げており、「統計サポート」「時間的配慮」も含め、研究への教育を行う際に人的支援と時間的保障の両立が必須であり、組織としてのシステム構築が重要であると考えた。また、「臨床の疑問を研究テーマに発展させる方法」と「研究デザインの立案」といった臨床の疑問を研究に展開する研究の進め方、英語や統計、執筆方法に対する教育の希望が多く、研究に対する“入口”の教育ニーズが強い事が大きな特徴であった。一方で、ICR web など既存のオンライン教材について半数が存在を知らないため、研究初学者が学び始める入口として重要なツールであるため、今後の教育支援を考える上で周知を進めるべきである。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hiraga K, Hattori M, Tamakoshi D, Satake Y, Fukushima T, Satio Y, Uematsu T, Tsuboi T, Sato M, Yokoi K, Suzuki K, Arahata Y, Ueki Y, Kinoshita F, Matsuda H, Murata A, Yamamoto M, Wakai M, Matsukawa N, Washimi Y, Katsuno M. Phase II pilot randomized trial of zonisamide for disease modification in prodromal Lewy body disease. NPJ Parkinsons Dis. 2025; 11(1): 322.

2) 木ノ下智康、戸田彩乃、脇之菌真理、大橋渉、鈴木啓介. 大学病院及び国立高度専門医療研究センターにおける研究に関する情報公開ページのアクセシビリティ調査. 日本臨床試験学会雑誌. 2026; In press.

2. 学会発表

1) 木ノ下智康, 田中誠也, 戸田彩乃, 脇之菌真理, 辻本昌史, 鈴木啓介. 国立長寿医療研究センターにおける臨床研究相談の実績および満足度調査. 第 9 回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会, 口頭, 浜松, 2025.6.7

2) 田中誠也、大浦智子、岡猛、土井剛彦、島田裕之、鈴木啓介. 倫理指針下の侵襲なしの介入試験を対象としたリスクコントロールの確認に主眼をおいたモニタリング支援の試み. 第 25 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2025 in 大宮. ポスター. 大宮. 2025.9.14

3) 田中誠也, 島田裕之, 赤井田将真, 下田隆大, 西島千陽, 藤井一弥, 森川将徳, 山際大樹, 山口亨, 鈴木啓介. 老年療法分野における Data Flow Diagram を活用した研究の品質マネジメントの試み. 第 4 回日本老年療法学会学術集会. ポスター. 東京. 2025.12.7

4) 鈴木啓介. 演者の独断による倫理指針のヘンなところ～イントロダクションとして～日本臨床試験学会 第 17 回学術集会総会, シンポジウム講演, 神戸, 2026.2.20

5) 木ノ下智康, 戸田彩乃, 脇之菌真理, 大橋渉, 鈴木啓介. 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する情報公開ページ」へのアクセシビリティに関する現状と課題ー研究対象者にとって「見つけやすい」か?ー. 日本臨床試験学会 第 17 回学術集会総会, シンポジウム講演, 神戸, 2026.2.20

6) 大塚仁美, 田中誠也, 佐藤景子, 五十公野由起子, 中村やよい, 倉上弘幸, 鈴木啓介, 笠原正登. RBM におけるリスク評価を目的として作成したリスク評価チェックリストの一般化に向けた取り組み～国立長寿医療研究センター版を基盤とした奈良県立医科大学附属

病院版の作成プロセス～. 日本臨床試験学会第 17 回学術集会総会, 神戸, ポスター,
2026.2.21

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし