

## 網膜色素変性の自然経過と炎症性指標との関連についての研究

### 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、病気の特性を研究し、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、九州大学病院眼科では、現在網膜色素変性の患者さんを対象として、網膜色素変性の自然経過と炎症性指標との関連に関する「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観察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、2028年3月31日までです。

### 2. 研究の目的や意義について

網膜色素変性は遺伝性の網膜変性疾患で、現在治療法のない難病です。近年網膜色素変性の新しい治療法として、遺伝子治療や再生治療、神経保護・抗炎症治療などの開発が進められています。これらの治療が実現するためには、臨床試験（治験）で安全性と有効性が確認される必要がありますが、網膜色素変性を対象とした治験は少なく、どのような方法で治療効果を判定すれば良いのか、その基準や期間は定まっていない状況です。

九州大学病院眼科では、これまでに網膜色素変性を対象とした観察研究を進めており、観察する網膜の部位（中心4°内）や網膜厚（中心窓網膜厚≤250 μm）などの設定により、信頼性や変化速度の大きいデータを取得できることを明らかとしてきました。また網膜色素変性の進行抑制を目的とした治療開発も進めており、将来的に治験で有効性を明らかにしたいと考えています。そこで、今回九州大学病院眼科では、治験の想定患者さんを対象として自然経過の観察研究を計画しました。本研究結果は、治験のプロトコルの作成や比較対照として活用されます。また眼球ならびに末梢血の炎症性マーカーを経時に測定し、治療効果の指標（マーカー）としての活用を目指します。

### 3. 研究の対象者について

九州大学病院眼科に通院されている網膜色素変性の患者さんのうち、下記の基準を満たす53名を対象とさせていただく予定です。また宮崎大学医学部附属病院ならびに宮田眼科病院と共同で研究を行い、合計93名の患者さんを対象とします。

貧血等により、採血をすることで健康状態が悪化すると考えられる方は、この研究にご参加いただくことはできません。

研究に参加いただける患者さんの条件：

- (1) 下記先行研究に参加された患者さんで、厚生労働省の診断基準に従って、典型的な網膜色素変性と診断された患者さん
- (2) ご本人から文書で同意が得られる患者さん
- (3) 同意取得時の年齢が満20歳以上70歳以下の患者さん
- (4) 視野検査（ハンフリー10-2 視野計）で中心部の網膜感度が10dB以上の患者さん

(5) 光干渉断層計（OCT）で中心部の網膜の厚みが250μm以下の患者さん

研究に参加いただけない患者さんの条件：

- (1) 重度の貧血がある患者さん
- (2) 全身状態が良くない患者さん
- (3) 緑内障または高眼圧症がある患者さん
- (4) ぶどう膜炎、視神経炎がある患者さん
- (5) 網膜色素変性とは別の網膜疾患がある患者さん
- (6) 重篤な全身疾患のある患者さん
- (7) その他、研究責任医師または分担医師が不適当と判断した患者さん

研究を中止する条件：

- (1) 採血中に健康状態が悪くなった患者さん
- (2) 研究への同意を撤回した患者さん

また本研究に参加いただいた方のうち、先行研究の「網膜変性に関する分子遺伝学的研究」でゲノム解析を実施した患者さんについては、遺伝子データの二次利用を計画しています。二次利用を希望されない場合は、事務局までご連絡ください。またゲノム解析を実施されていない場合、データの二次利用を希望されない場合にも、本研究に参加することができます。

【先行研究】

許可番号：311, 536

課題名：網膜変性に関する分子遺伝学的研究

許可期間：2018年7月20日～2026年6月30日

許可番号：2019-136, 2019-333, 2019-542, 2020-130, 2022-105

課題名：網膜色素変性患者の視機能と臨床検査データの関連についての研究

許可期間：2019年6月11日～2024年3月31日

#### 4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。また、3ヶ月毎に来院いただき、視力・ハンフリー10-2 視野検査・OCT・自発蛍光眼底などの検査を実施します。また1年毎に研究用の血液を17ml採血させていただき、計3回の採血を行います。採取した血液を用いて、炎症性マーカー（高感度CRP、IL-8、CD14/CD16炎症性単球分画）を測定します。研究期間は同意取得後2年間です。

取得した検査結果から、ハンフリー10-2 網膜感度低下進行率、ETDRS 視力文字数変化速度、OCT ellipsoid zone長変化速度、自発蛍光検査・蛍光リング面積の変化速度、ハンフリー10-2 網膜感度変化速度を計測し、自然経過での進行速度を求めます。また炎症性マーカー・遺伝子型と進行のパラメータとの関係性を分析します。

また2年間の研究期間終了後も、通常診療の中で得られた診療情報（視力・ハンフリー10-2 視野検査・OCT・自発蛍光眼底など）を、継続して研究に利用させていただきます。これらのデータをもとに、より長期にわたる進行速度を求め、炎症性マーカー・遺伝子型との関連性を分析します。

[取得する情報]

<ベースライン>

年齢、性別、家族歴及び病歴に関する情報、原因遺伝子（先行研究の「網膜変性に関する分子遺伝学的研究」で得られた情報：RHO、RPE65、RDH5、ROM1、RDS、PDE6B、RPGR、NDP、OPN1MW、CHM、NRL、XLRS1、TIMP3、UNC119、AIPL1、ABCC6、NR2E3、CRX、VMD2、ELOVL4、GUCA1A、RDS、EFEMP1、LRAT、CRB1、ABCR、VHL、PTCH、GUCY2D、RPGRIP1、GNAT1、CACNA1F、NYX、RHOK、SAG、RLBP、TIMM8A、USH2A、CDH23、BBS、PEX1、PHYH、PAX、COL、TSC1、NF、OA、DMPK、SCA、WFS、OPA、FZD、NEMO をはじめとする網膜変性の病因遺伝子の変異、遺伝子型）

<3ヶ月に1度測定（2年間で計9回）>

最高矯正視力（ETDRS 視力）、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、倒像検眼鏡検査、自発蛍光眼底写真、ハンフリー10-2 視野検査、光干渉断層計（OCT）

<1年に1度測定（2年間で計3回）>

病歴に関する情報、カラー眼底写真、前房内フレア値、血液検査結果（高感度CRP、CBC、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、Cr、CK、IL-8、CD14/CD16 炎症性単球分画 [classical, intermediate, non-classical] 比率）

病歴に関する情報、カラー眼底写真、前房内フレア値、血液検査結果（高感度CRP、CBC、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、Cr、CK、IL-8、CD14/CD16 炎症性単球分画 [classical, intermediate, non-classical] 比率）

<2年間の研究期間後：半年に1度程度の定期外来通院>

最高矯正視力（ETDRS 視力）、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、倒像検眼鏡検査、自発蛍光眼底写真、ハンフリー10-2 視野検査、光干渉断層計（OCT）、病歴に関する情報、カラー眼底写真、前房内フレア値

	外来									定期通院（半年に1度程度）
	ベースライン	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	15ヶ月	18ヶ月	21ヶ月	24ヶ月	
年齢	○									○
性別	○									○
家族歴及び病歴	○									○
原因遺伝子*	○									○
ETDRS視力	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
細隙灯顕微鏡検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
倒像検眼鏡検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
眼底写真	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ハンフリー10-2 視野検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
光干渉断層計（OCT）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
前房内フレア値	○				○			○		○
採血（15 ml）	○				○			○		○
高感度CRP	○				○			○		○
IL-8	○				○			○		○
CD14/CD16炎症性単球分画	○				○			○		○

\* 「網膜変性に関する分子遺伝学的研究」で得られた情報

## 5. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

また、いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。同意を撤回された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。

その場合は、研究用に採取した血液やその血液を調べた結果などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

## 6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や測定結果、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。あなた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眼科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。

この研究が適正に行われているかどうかを確認するために、第三者（モニタリング担当者等）があなたの情報を閲覧する場合があります。この場合でも、担当者には守秘義務が課せられ、あなたの個人情報を外部に漏らすことはありません。

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、あなたが特定できる情報を使用することはありません。

また、この研究から得られた結果を、将来、製薬企業等を通じて厚生労働省に提出し、医薬品承認申請に使用する可能性があります。その場合も、あなたの個人情報は一切わからない状態としますので、あなたの個人情報が外部に漏れることはできません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院眼科学分野・教授・園田 康平の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

## 7. 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血液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眼科学分野において同分野教授・園田 康平の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

### [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眼科学分野において同分野教授・園田 康平の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、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、研究対象者の同意がいただけるならば、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。

## 8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、日本医療研究開発機構・難治性疾患実用化研究事業でまかなわれます。

## 9. 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日本医療研究開発機構・難治性疾患実用化研究事業でまかなわれており、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：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

## 10. 研究に関する情報の公開について

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、どうぞお申し出ください。

また、この研究に関する情報や研究成果等は、以下のホームページで公開します。

九州大学医学部 眼科：<https://www.eye.med.kyushu-u.ac.jp>

また、この研究で得られた解析結果やその基となるデータは以下の公共のデータベースに登録・公開されます。この場合、あなたを特定できないように情報を加工します。

登録データベース名：jRCT

## 11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性がありますが、その権利は九州大学及び共同研究機

関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性がありますが、これについてもあなたに権利はありません。

## 1.2. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

## 1.3. 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	九州大学病院眼科 九州大学大学院医学研究院眼科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授 園田 康平	
研究分担者	九州大学大学院医学系学府眼科学分野 准教授 村上 祐介 九州大学病院眼科 助教 藤原 康太 九州大学大学院医学系学府眼科学分野 大学院生 下川 桜子 九州大学大学院医学系学府眼科学分野 大学院生 久井 貴博 <u>九州大学大学院医学系学府眼科学分野 大学院生 山本 夏帆</u> 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 助教 平田 明恵	
共同研究機関等	機関名 ／ 研究責任者の職・氏名	役割
	① 宮崎大学医学部感覚運動医学講座眼科学/教授・池田 康博 ② 宮田眼科病院/医局員・貝田 智子	情報・試料 の収集 情報・試料 の収集

## 1.4. 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、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学大学院医学研究院 眼科学分野 准教授 村上 祐介 連絡先：[TEL] 092-642-5648 (内線 3301) [FAX] 092-642-5663 メールアドレス : murakami.yusuke.407@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--