# 免疫介在性ニューロパチーに対する自己抗体測定の有用性の検討

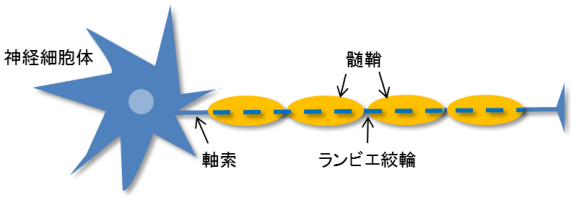
## １．臨床研究について

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。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院脳神経内科では、現在免疫介在性ニューロパチーの患者さんを対象として、既に病的意義が報告されている自己抗体の有用性の検証と新たな自己抗体の発見に関する「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、2030 年 12 月 31 日までです。

## ２．研究の目的や意義について

神経細胞の突起（軸索）の周囲は髄鞘と呼ばれる物質で覆われています。髄鞘と髄鞘の間にはランビエ絞輪と呼ばれるくびれがあり、髄鞘が絶縁体として働くことで神経は電気信号を効率良く伝えることができます。末梢神経の構成成分に対する自己免疫反応によって末梢神経の正常な伝導が障害される病気を免疫介在性ニューロパチーと呼びます。




免疫介在性ニューロパチーの代表的疾患である慢性炎症性脱髄性多発神経炎は四肢の筋力低下やしびれをきたす自己免疫疾患ですが、不明な点が多いのが現状です。最近の研究により、慢性炎症性脱髄性多発神経炎の患者さんの約 10%でランビエ傍絞輪部に存在する neurofascin 155、contactin 1、contactin-associated protein 1 という膜蛋白質に対する自己抗体が陽性となることがわかり、これらの自己抗体が陽性となる疾患は自己免疫性ノドパチーとして独立した疾患へ分類されるようになりました。自己免疫性ノドパチーでは慢性炎症性脱髄性多発神経炎の治療に一般的に用いられる免疫グロブリン大量静注療法の効果が現れにくいことや、早期に四肢の筋力低下やしびれが進行して初期にギラン・バレー症候群など他の免疫介在性ニューロパチーと診断される可能性があることが報告されており、より適切な治療を行うためにも自己抗体を測定することが重要です。

そこで、今回脳神経内科では、多数の免疫介在性ニューロパチーの患者さんの血液および髄液で既に病的意義が報告されている自己抗体を測定することで、当該患者さんにより適切な治療を提供できるとともに新たな治療法の開発に役立てることを目的として、本研究を計画しました。更に、新たな自己抗体を見つける研究も行い、病的意義や検査の有用性を確立していきたいと考えています。

※ 抗体とは、特定の異物にある抗原（目印）に特異的に結合して、その異物を生体内から除去する分子（免疫グロブリンというタンパク質）です。 異物が体内に入るとその異物にある抗原と特異的に結合する抗体を作り、異物を排除するように働きます。 私たちの身体はどんな異物が侵入しても、ぴったり合う抗体を作ることができます。一方で、ヒトの体は誤って「自分の身体の組織を攻撃してしまう抗体」を作り出してしまうことがあります。これを自己抗体といい、これにより引き起こされる疾患を総称して「自己免疫疾患」と呼びます。

## ３．研究の対象者について

この研究では免疫介在性ニューロパチー（自己免疫性ノドパチー、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、ギラン・バレー症候群など）およびその疑いと判断され、かつ同意の得られた患者さんを対象とさせて頂きます。この研究では下記の先行研究に参加し、二次利用の許諾が得られた方、約 1,000 名の血液、髄液、診療情報も解析に利用させて頂く予定です。不死化させた培養 B 細胞が存在する場合はそちらも使用させていただきます。

許可番号：29-34
課題名：抗 neurofascin 155 抗体関連ニューロパチーに関する全国臨床調査
許可期間：2017 年 4 月 17 日～2019 年 3 月 31 日
本研究に使用する試料・情報の取得期間：2017 年 4 月 17 日～2019 年 3 月 31 日

許可番号：2022-80
課題名：炎症性脱髄性疾患症例に対する血清および髄液抗 neurofascin 抗体、抗 contactin 抗体測定の有用性の検討
許可期間：2013 年 6 月 11 日～2026 年 1 月 31 日
本研究に使用する試料・情報の取得期間：2013 年 6 月 11 日～2026 年 1 月 31 日

許可番号：M23014
課題名：神経免疫疾患レジストリ【RADDAR-J[79]】
許可期間：2023 年 5 月 8 日～2030 年 1 月 31 日
本研究に使用する試料・情報の取得期間：2023 年 5 月 8 日～2030 年 1 月 31 日

本研究では、前項のように免疫介在性ニューロパチーに対する自己抗体測定の有用性の検討が目的ですが、比較のため四肢筋力低下と感覚障害のない方、重篤な合併症（肝疾患、腎疾患、心疾患、肺疾患、血液疾患、脳疾患等）を有さない方で、年齢が 18 歳以上の方も対象とさせていただきます。

## ４．研究の方法について

この研究では患者さんから採取した血液、髄液を用いて、ELISA 法や cell-based assay 法という方法で自己抗体を測定します。既知の自己抗体については他施設(ヤマサ醤油株式会社)に自己抗体測定を依頼する可能性があります。更に新しい自己抗体の発見を目指し、検体もしくは検体から抽出した免疫グロブリンを用いて、ラットやマウスの神経組織との反応性を確認したり、ヒト生検組織との反応性を確認したりすることがあります。研究の過程で新規自己抗体が同定され、その測定系が確立された場合は、企業と共同研究して測定キットを開発する際に試料・臨床情報が使用される可能性があります。採取した血液、髄液から他のバイオマーカー(ニューロフィラメント軽鎖やサイトカイン)を測定し、自己抗体の濃度との関係を確認することも行います。

また、いずれかの自己抗体が陽性であった症例については定期的(およそ 1 回/3 ヶ月)の採血(～20 mL)と以下の通り臨床情報の収集を行い、抗体価の推移と病勢に相関があるか確認させて頂きます。

〔取得する情報〕

年齢、性別、生年月、居住地(都道府県)、身長、体重、既往歴、合併症、臨床診断、初発症状、発症時期、初診年月、最終診察年月、発症の誘因、発症初日からピークまでの日数、臨床経過、全経過中の神経症候、血液検査結果、髄液検査結果、画像所見、神経生検所見、電気生理学的所見、治療内容、転帰、重症度

〔利用又は提供を開始する予定日〕

研究許可日以降

自己抗体が陽性であった症例の血液、髄液を和歌山県立医科大学薬学部医療開発薬学研究室に送付し、自己抗体とラットやマウスの神経組織との反応性を評価する可能性があります。また、九州大学病院遺伝子細胞療法部にて血液から遺伝情報（ヒト白血球抗原：HLA）を解析し、疾患発症の遺伝学的素因を検証することがあります。自己抗体が陽性であった患者さんについてはサンプル中のリンパ球や、不死化させた培養 B 細胞を収集し、発症メカニズムの解明につながる研究を行います。具体的には、他施設（慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科や iBody 株式会社）と B 細胞解析とモノクローナル抗体作製について、連携を行う可能性があります。必要に応じて研究代表者・研究分担者がこれらの施設を訪問し、技術指導・実験協力を受けながら共同で作製を進める可能性があります。

## ５．研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、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。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、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

あなたの血液や髄液の測定結果、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神経内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。

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情報は、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・教授・磯部紀子の責任の下、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や唾液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神経内科学分野において同分野教授・磯部紀子の責任の下、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神経内科学分野において同分野教授・磯部紀子の責任の下、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、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います。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、文部科学省科学研究費助成事業等による研究費でまかなわれます。

## 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文部科学省科学研究費助成事業等による研究費でまかなわれており、研究責任者、研究分担者は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。

## 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、研究対象者には属しません。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、これについても研究対象者に権利はありません。

## １２．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。

## １３．研究の実施体制について

この研究は別紙の体制で実施します。

## １４．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<br>（相談窓口） | 担当者：九州大学病院脳神経内科　講師　緒方　英紀<br>連絡先：〔TEL〕092-642-5340<br>ﾒｰﾙｱﾄﾞﾚｽ：ogata.hidenori.556@m.kyushu-u.ac.jp |

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長