掌蹠膿疱症における免疫細胞と唾液・腸内細菌叢の病態との関係の解明

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。その一つとして、九州大学病院顔面口腔外科では掌蹠膿疱症の患者さんを対象として、唾液・腸内細菌叢と病態の関係に関する「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 3 月 31 日までです。

２．研究の目的や意義について

掌蹠膿疱症とは、手のひらや足底に小さな水ぶくれが繰り返し形成される病気です。水ぶくれは細菌やウイルスによるものではないので、人に感染することはありません。症状によっては日常生活に支障きたすことがあり、生活の質（QOL）を低下させることもあります。また、この病気は、世界の中でも我が国で特に患者さんが多く、推定患者数は 14 万人とされています。

近年の研究では、病気の原因として、歯周病細菌を含む口腔内細菌が関与していることやステロイドが治療に有効であることが報告されています。しかし、掌蹠膿疱症は未だその病因が不明であり、対症療法のみが行われているのが現状です。

近年の研究で唾液や腸内常在細菌の変化が全身に免疫反応の異常を惹起することが、川崎病やリウマチなどで明らかとなってきました。掌蹠膿疱症も同様に、口や腸内の細菌叢の変化が関与するのではないかと考え、本研究を計画しました。

最終的には細菌叢をターゲットにした治療法の開発にも結びつけたいと考えております。

３．研究の対象者について

掌蹠膿疱症、またはその疑いで入院または通院されている患者さんで、80 名を対象に研究を行う予定です。また対照群として、乾癬、汗疱、皮膚炎と診断された患者さんや、施設によりますが、抜歯や嚢胞の治療のため入院または通院中の患者さんも対象とする予定です。対象者の全体数としては、下記に記している研究施設を含めて、合計で 190 名（うち患者群 95 名　対照群 95 名））を目標としています。

また、この研究では組織所見と細菌叢の比較も行うために、下記の先行研究に参加した方 36 名の試料・診療情報も利用させていただく予定です。

先行研究で得られた試料・情報の利用（口腔扁平苔癬、シェーグレン症候群、IgG４関連疾患）
許可番号：21108
課題名：口腔扁平苔癬、シェーグレン症候群および IgG4 関連疾患における唾液・腸内細菌叢と病態の関係の解明
許可期間：2022 年 1 月 14 日 ～ 2030 年 10 月 31 日

先行研究で得られた試料・情報の利用（口腔扁平苔癬）
許可番号：21192
課題名：口腔扁平苔癬の病態進展メカニズムの解析

許可期間：2019 年 6 月 21 日～2024 年 3 月 31 日

先行研究で得られた試料・情報の利用（シェーグレン症候群、IgG４関連疾患）
許可番号：29-148
課題名：IgG4 関連疾患および類似疾患の病態メカニズム解明のための多施設共同研究
許可期間：2017 年 6 月 19 日～2021 年 3 月 31 日

４．研究の方法について

この研究を行う際はカルテより以下の情報を取得します。

〔取得する情報〕

① 年齢・性別
② 病歴に関する情報（現病歴、既往歴、家族歴、薬歴）
③ 身長、体重、体温
④ 摂食状況・排泄状況・服薬状況
⑤ 血液検査結果
⑥ 掌蹠膿疱症の診断根拠となる検査、唾液分泌量
⑦ 口腔、全身所見についてのカルテ記載
⑧ 生検時の病理レポート

〔利用又は提供を開始する予定日〕
研究許可日以降

生検結果と取得した情報の関係性を分析し、病気の発症への影響を明らかにします。匿名化された糞便サンプルは、タカラバイオ株式会社に郵送し、メタ 16S データを依頼します。採取した血液は、血液中の免疫細胞についてフローサイトメトリーという方法で量を調べます。

また、さらに血液と組織を用いて single cell RNA-sequence という細胞レベルでの遺伝子解析を行い、抗体に関連する遺伝子発現を検討します。この検査は AZENTA Life Science という会社に依頼します。さらに血液や組織に含まれる遺伝子の一部の SNP と呼ばれる変異を調べるために、コスモ・バイオ株式会社という会社に解析を依頼します。また、組織の中で、どの場所にどんな遺伝子が働いているかを詳しく調べるために、KOTAI バイオテクノロジーズ株式会社に依頼し、Xenium In Situ という最新の技術を使って解析を依頼します。また産生された抗体と関連する B 細胞を抽出し protein array と antibody profiling という反応する抗原を調べる検査を行うことで自己抗原の同定を行います。この検査は Filgen biosciences & nanosciences (CDI Laboratories)に依頼します。また同定された自己抗原について、血液と組織における発現を検討し、病状との比較を行います。

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研究対象者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

研究対象者の唾液や糞便、血液、病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなた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、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外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、あなた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、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野・教授・森山雅文の責任の下、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。

研究対象者の試料を業務委託先へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。また、共同研究機関との間で試料・情報を授受する際にも、各機関において上記の処理を行ったうえで提供し、研究対象者を直接特定できる情報が共同研究機関間で授受されることはありません。

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あなたの病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野において同分野教授・森山雅文の責任の下、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あなた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、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野において同分野教授・森山雅文の責任の下、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あなたの試料や情報は、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、あなた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、文部科学省からの科学研究費（国際共同研究強化 B、基盤研究 B、挑戦的研究（萌芽））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からの科学研究費（国際共同研究強化 B、基盤研究 B、挑戦的研究（萌芽））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。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

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

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院　口腔顎顔面外科 九州大学病院　皮膚科 九州大学病院　病理診断科 九州大学大学院歯学研究院　口腔顎顔面外科学分野 九州大学大学院歯学研究院　顎顔面腫瘍制御学分野 九州大学大学院医学研究院　皮膚科学分野 九州大学大学院医学研究院　形態機能病理学分野
研究責任者	九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面外科学分野　教授　森山雅文
研究分担者	九州大学大学院歯学研究院顎顔面腫瘍制御学分野 教授　川野真太郎

	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野　教授　中原剛士 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野　教授　小田義直 九州大学大学院歯学研究院顎顔面腫瘍制御学分野　助教　上加世田泰久 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野　講師　山村和彦 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野　助教　金子直樹 九州大学大学院歯学府口腔顎顔面外科学分野　大学院生　城戸孟 九州大学大学院歯学府口腔顎顔面外科学分野　大学院生　田中瑞歩 九州大学大学院歯学府口腔顎顔面外科学分野　大学院生　藤野晴絵 九州大学病院顎口腔外科　医員　横溝志保 九州大学病院顎口腔外科　医員　末吉智貴 九州大学大学院歯学府顎顔面腫瘍制御学分野　大学院生　鄢 麗晶 九州大学大学院歯学府顎顔面腫瘍制御学分野　大学院生　長野晴紀	
共同研究機関等	機関名　／　研究責任者の職・氏名	役割
	①筑波大学付属病院　膠原病リウマチアレルギー内科 准教授　坪井　洋人	試料・情報の収集
	②東京科学大学　口腔生命医科学分野 教授　片桐　さやか	データ解析
	③東京医科大学皮膚科 特任教授　大久保 ゆかり	試料・情報の収集
	④日本生命病院　リハビリテーション科 部長　辻　成佳	試料・情報の収集
	⑤聖母病院　皮膚科 部長　小林　里実	試料・情報の収集
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：タカラバイオ株式会社 所 在 地：滋賀県草津市野路東七丁目 4 番 38 号 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。 提供する試料等：唾液、糞便	16sr RNA 解析
	企業名称：AZENTA Life Science 所 在 地：〒142-0043 東京都品川区二葉二丁目 9 番 15 号 NF パークビルディング 4 階 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。 提供する試料等：組織、血液	遺伝子解析（single cell RNA-seq）
	企業名称：Filgen biosciences & nanosciences (CDI Laboratories) 所 在 地:〒459-8011 愛知県名古屋市緑区定納山一丁目 1409 番地 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期	Protein array 解析

	的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。	
	提供する試料等：組織、血液、唾液	
	企業名称：KOTAI バイオテクノロジーズ株式会社 所 在 地：〒562-0035 大阪府箕面市船場東 3 丁目 4 番 17 号 箕面千里ビル 7 階 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。	Spatial imaging 解析
	提供する試料等：組織	
	企業名称：コスモ・バイオ株式会社 所 在 地：〒135-0016 東京都江東区東陽 2-2-20　東陽駅前ビル 9 階（受付は 1 階） 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。	SNP 解析
	提供する試料等：組織、血液	

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 （相談窓口）	担当者：九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野　助教　金子直樹 連絡先：〔TEL〕092-642-6447 (内線 2223) 〔FAX〕092-642-6386 ﾒｰﾙｱﾄﾞﾚｽ：kaneko@dent.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