

てんかん患者における抗てんかん薬耐性に関与する microRNA の探索

1. 臨床研究について

九州大学病院では、患者さんに最適な医療を提供するため、病気の成り立ちや治療薬の作用・副作用に関する臨床研究を行い、診断法や治療法の改善に努めています。

その一つとして、九州大学病院薬剤部では、てんかん患者さんにおける抗てんかん薬が効きにくくなる仕組みを明らかにし、より適切な薬物治療につなげることを目的とした臨床研究「てんかん患者における抗てんかん薬耐性に関与する microRNA の探索」を実施しています。本研究では、通常の診療の一環として実施された薬物血中モニタリング検査で採取された血液の残りと診療録（カルテ）の情報をを用いて解析を行い、新たな採血など、通常の診療を超えた特別な検査を追加でお願いすることはありません。

本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・承認を受け、研究機関の長の許可を得て実施しています。研究が許可されている期間は、2027 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

てんかんのお薬を長く飲んでいると、だんだん効きにくくなる方がいます。患者さんのおよそ 3 割では、血液中のお薬の量（血中濃度）が「ちょうど良い範囲」にあっても発作が再発します。これを「薬が効きにくいてんかん（薬剤抵抗性てんかん）」と呼び、ふつうはお薬の種類や量を増やして対応せざるを得ません。血液中の薬の濃さだけを見て行う従来の治療には限界がある、というのが現状です。

そこで私たちは、「血中濃度」だけでなく、「その人に薬が効きやすいか・効きにくくなっているか」を反映する体内のサイン（バイオマーカー）を血液で調べられないかと考えています。発作が起こる前からこうしたサインをつかめれば、一人ひとりに合った治療を早い段階で選びやすくなります。

薬が効きにくくなる理由の一つとして、脳を守るバリア（血液脳関門）にある「薬を外に押し出すポンプ」の働きが強くなり、薬が脳に届きにくくなる可能性が知られています。最近、このポンプの働きを、「microRNA（マイクロ RNA）」という非常に小さな分子が調節していることが分かってきました。てんかん薬を長く飲むことで microRNA の量が変化し、その結果、薬が効きにくくなる可能性があります。てんかん薬は一生にわたり飲み続けることが多く、まず胃や腸などの消化管に高い濃度で触れます。そこで変化した microRNA の一部は、「エクソソーム」と呼ばれる小さな粒に包まれて血液中を流れ、脳など離れた臓器に情報を伝えていると考えられています。

本研究では、「消化管から出るエクソソームの中の microRNA」が脳のバリアのポンプの働きを調節しているのではないか、という仮説を検証します。てんかん患者さんから採取させていただいた血液（血清）を用いて、この microRNA を詳しく測定し、将来的には「薬が効きにくくなりそうか」「治療がうまくいっているか」を血液検査で予測・評価できる、新しい治療モニタリング法の開発につなげることを目指しています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院において 2020 年 4 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日までに九州大学病院を受診したてんかん患者さんのうち、バルプロ酸とレベチラセタムあるいはいずれかを添付文書に記載されている維持投与

量の範囲で服用し、九州大学病院で行った薬物血中モニタリング解析でこれらの抗てんかん薬が有効血中濃度の範囲内を維持している方、100 名を対象にします。また、同期間内において、カルバマゼピンを服用し、バルプロ酸またはレベチラセタムを服用していない方、100 名を比較対照群とします。

研究の対象者となることを希望されな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。

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。また、てんかん薬の血中濃度を測定する際に提出された血液の残り（血清 約 1 mL）を用いて、エクソソームを分離しエクソソーム内の microRNA を測定します。新たに採血等を行うことはありません。

本研究では、抗てんかん薬であるバルプロ酸、レベチラセタムの投与が microRNA の発現に影響を与えるかを検証します。具体的には、細胞を用いた実験において microRNA 発現への影響を認めた抗てんかん薬であるバルプロ酸あるいはレベチラセタムの服用患者さんにおける microRNA の発現量を、細胞実験にて microRNA 発現への影響を認めなかった抗てんかん薬であるカルバマゼピンの服用患者さんにおける microRNA 発現量と比較します。

〔取得する情報〕

年齢、性別、身長、体重、主病名、既往歴、処方薬剤（薬剤名、投与量、投与日時、投与日数、副作用）、抗てんかん薬血中濃度、血液検査データ（白血球、赤血球、血小板、アルブミン、クレアチニン、推算糸球体濾過量、尿素窒素、総ビリルビン、AST、ALT、プロカルシトニン、CRP、ナトリウム、カリウム）

〔利用又は提供を開始する予定日〕

研究許可日以降

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

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。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、九州大学病院薬剤部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、薬剤部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、九州大学病院薬剤部・薬剤部長・教授・内田まやこの責任の下、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、九州大学病院薬剤部において薬剤部長・教授・内田まやこの責任の下、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、九州大学病院薬剤部において薬剤部長・教授・内田まやこの責任の下、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、部局等運営経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ことがあります。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薬剤部の部局等運営経費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。その権利は九州大学に属し、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。これについてもあなた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 | 九州大学病院薬剤部 |
| 研究責任者 | 九州大学病院薬剤部 副薬剤部長・准教授 廣田 豪 |
| 研究分担者 | 九州大学病院薬剤部 薬剤部長・教授 内田 まやこ 九州大学大学院薬学府 大学院生 猪尾 俊輝 |

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：九州大学病院薬剤部 副薬剤部長・准教授 廣田 豪 連絡先：〔TEL〕 092-642-5920 〔FAX〕 092-642-5937 メールアドレス：hirota.takeshi.612@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