

中枢神経自己免疫性疾患におけるバイオマーカーを通じた病態理解と
個別化治療を目指す臨床研究

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、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院脳神経内科では、現在多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患といった中枢神経自己免疫疾患の患者さんを対象として、バイオマーカーに関する「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9月30日までです。

2. 研究の目的や意義について

多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患は、いずれも中枢神経系の炎症性疾患です。原因は遺伝的要因と環境要因が複雑に関与していると言われており、主な症状としては、視神経炎に伴う視力・視野障害や脊髄炎に伴う麻痺や感覚障害、排尿・排便障害、脳病変に伴う意識障害や痙攣など多彩な症状が現れます。

多発性硬化症の治療法としては、疾患修飾薬という免疫を調整する薬剤を用いるのが一般的ですが、視神経脊髄炎スペクトラム障害や MOG 抗体関連疾患ではグルココルチコイドや免疫抑制薬が主に使用され、視神経脊髄炎スペクトラム障害では分子標的治療薬も用いられるようになり、疾患ごとに治療法が異なりますので、初期にしっかり診断を付けることが重要です。診断のために MRI 検査や脳脊髄液検査、抗体検査が行われますが、時間がかかる上に必ず疾患を区別できるわけでもありません。また上記治療法で多くの患者さんの再発が抑制されますが、それでも再発したり、多発性硬化症では進行が見られたりして治療効果が不十分な患者が一定数います。一般的に強力な治療法ほど免疫機能低下に伴う有害事象も多くみられるため、どのような患者に強力な治療が必要か、予後や治療反応性を事前に見極めるバイオマーカー（指標）の開発が求められています。

そこで、今回脳神経内科では、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患の診断・予後・治療反応性に関わるバイオマーカーを確立することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで、患者さんの診断を明確にし、予後を予測し個別の病態にあった治療法を選択できるようになることが期待されます。

3. 研究の対象者について

九州大学病院脳神経内科において 2008 年 4 月 1 日から 2026 年 3 月 31 日までに多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患の診断で診療を受け、血液検査や脳脊髄液検査を受けられた方と、そのほかの神経疾患で血液検査や脳脊髄液検査を受けられた方、ならびに下記の先行研究に参加した方（疾患群、対照群〔健常者含む〕）を対象にします。対象者は合わせて 350 名（疾患群 230 名、対照群 120 名）の予定です。

その他、研究許可日から 2030 年 9 月 30 日までに九州大学病院脳神経内科を受診し、神経疾患で血液検査や脳脊髄液検査を受けられた患者さんのうち、150 名の方に協力いただく予定です。

許可番号：承認番号 20-25

課題名：神経筋疾患における免疫関連マーカーに関する探索的研究

許可期間：2008年8月26日～2011年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2008年8月26日～2011年3月31日

許可番号：承認番号 243-03

課題名：多発性硬化症における宿主因子に関する遺伝学的研究

許可期間：2006年6月12日～2009年4月4日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2006年6月12日～2009年4月4日

許可番号：承認番号 353-00

課題名：多発性硬化症における宿主因子に関する遺伝学的研究

許可期間：2009年4月5日～2014年4月4日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2009年4月5日～2014年4月4日

許可番号：承認番号 423-02

課題名：多発性硬化症における宿主因子に関する遺伝学的研究

許可期間：2011年1月14日～2014年4月4日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2011年1月14日～2014年4月4日

許可番号：承認番号 575

課題名：多発性硬化症における宿主因子に関する遺伝学的研究

許可期間：2014年4月5日～2026年6月30日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2014年4月5日～2026年6月30日

許可番号：承認番号 23402

課題名：中枢神経脱髄疾患における免疫病態と障害進行メカニズムに関する観察研究

許可期間：2024年2月2日～2028年10月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2024年2月2日～2026年3月31日

許可番号：承認番号 730

課題名：多発性硬化症および類縁疾患患者におけるニューロン・グリア関連マーカーと炎症性サイトカインの解析、および臨床症状や遺伝的背景との関連解析研究

許可期間：2017年9月20日～2026年6月30日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2000年1月1日～2022年3月31日

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。

[取得する情報]

年齢、性別、臨床診断名、血清・髄液採取日、発症年月とその時の年齢、既往歴、臨床症状、臨床所見、嚥下機能評価、治療歴および治療反応性、臨床経過、剖検結果、血液検査結果（白血球数、白血球分画、CRP 値、血沈、蛋白、アルブミン、M 蛋白の有無・種類、免疫グロブリン値、補体、抗核抗体、抗 SS-A/SS-B 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗アクアポリン 4 抗体、抗 MOG 抗体、抗甲状腺抗体、自己抗体、甲状腺ホルモン、ビタミン B1 値、ビタミン B12 値、葉酸値）、眼科検査

所見、髄液検査所見（細胞数、蛋白量、オリゴクローナルバンド、ミエリンベースック蛋白量、アルブミン値、免疫グロブリン値）、電気生理学検査所見（神経伝導検査、誘発電位検査、電流知覚閾値検査、Blink reflex、針筋電図）、画像検査所見（頭部 MRI 検査、全脊髄 MRI 検査、頭部 SPECT 検査、全身 CT 検査、全身 PET 検査）

[先行研究より取得する情報]

HLA-DRB1 allele, *DPB1* allele, *IL7RA*, *IL2RA*, *NOTCH4* を含む一塩基多型（SNP）情報

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

研究対象者の保管されている血清・脳脊髄液をスイスの **Basel** 大学へ郵送にて送付し、神経変性のマーカーとして知られるニューロフィラメント軽鎖やアストロサイトの障害を示唆するグリア線維性酸性タンパクの他、ミクログリア関連分子、好中球活性化分子、炎症性サイトカイン、ケモカイン、補体関連分子を含むバイオマーカー濃度を測定します。またプロテオーム解析を行い網羅的たんぱく質解析も行う予定です。臨床情報は本学のファイル共有システム **Proself** を通じて共有します。測定結果と取得した臨床情報・遺伝情報の関係性を分析し、多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害・MOG 抗体関連疾患の診断・予後・治療反応性との関連を明らかにします。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

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、研究への参加を希望されなくても、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。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脳脊髄液、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。

研究対象者の血液や脳脊髄液、カルテの情報を **Basel** 大学へ送付する際には、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。

・外国へ試料・情報の提供を行う予定あり

①当該外国：スイス

②適切かつ合理的な方法により得られた当該外国における個人情報の保護に関する制度に関する情報：

https://www.ppc.go.jp/enforcement/infoprovision/laws/offshore_report_switzerland/

③スイス連邦では、我が国と同等水準の個人情報保護体制が整備されており、本研究に用いられる情報は厳重に管理される。

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脳脊髄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、部局等運営経費および文科省科学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部局等運営経費および文科省科学研究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。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	九州大学病院脳神経内科 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野	
研究責任者 (研究代表者)	九州大学病院脳神経内科・講師・渡邊 充	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院神経内科学・教授・磯部 紀子 九州大学病院脳神経内科・助教・篠田 紘司 九州大学大学院医学系学府・大学院生・吉良 雄一 九州大学病院脳神経内科・医員・岩尾 和紀 九州大学大学院医学系学府・大学院生・竹内 創 九州大学大学院医学系学府・大学院生・松吉 彩乃 九州大学大学院医学系学府・大学院生・稲森 有貴子 九州大学大学院医学系学府・大学院生・齊藤 喬	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	① Departments of Biomedicine and Clinical Research, Multiple Sclerosis Centre and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience (RC2NB), Neurology, University Hospital and University of Basel, Switzerland / Head of the Neuroimmunology Unit: Dr. Jens Kuhle	測定・解析

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：九州大学病院脳神経内科 講師 渡邊 充 連絡先：〔TEL〕 092-642-5340（内線 5340） 〔FAX〕 092-642-5352 メールアドレス：shinkein@neuro.med.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 中島 康晴