

Semaphorin/Plexin 経路に着目した神経疾患の病態解明

1. 臨床研究について

九州大学病院と大牟田病院では、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。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と大牟田病院脳神経内科/神経病理センターでは、現在、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、視神経脊髄炎などの神経炎症性疾患、慢性炎症性脱髄性多発神経炎などの末梢神経・神経障害性疼痛疾患の患者さんを対象として、Semaphorin と Plexin というタンパク質が、前述の神経疾患の病気の進行に関連しているかを明らかにする「観察研究」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、2027 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、視神経脊髄炎などの神経炎症性疾患、慢性炎症性脱髄性多発神経炎などの末梢神経・神経障害性疼痛疾患の多くは、現在のところ、発症メカニズムが明らかではないため、有効と言える治療薬がほとんど無く、日本においてもこれらの疾患の多くは難病に指定されています。そのため、これら神経変性疾患、神経炎症性疾患、末梢神経・神経障害性疼痛疾患の発症や病気の進行に関わる新たな治療ターゲットとなる分子（タンパク質）を明らかにし、治療薬の開発につながるものが喫緊の課題となっています。近年、九州大学病院脳神経内科では、Plexin D1 という神経細胞の表面に発現しているタンパク質に対する抗体が、神経細胞の活性化を引き起こし、神経痛をはじめとする神経障害を誘導することを明らかにしました。これらの結果からは、神経細胞の表面に発現している Plexin というタンパク質と、Plexin と相互作用を持つ Semaphorin というタンパク質が、神経障害の発症や病気の進行に関連している可能性が示唆されました。従来、Semaphorin と Plexin は、神経や血管の成長に関与していますが、近年、癌や動脈硬化の進行にも関与することが明らかとなってきました。一方、Semaphorin と Plexin が神経疾患の病気の進行に関連しているかは明らかになっていません。そこで、本研究では、病理組織と血清中の Semaphorin と Plexin を解析して、神経変性疾患、神経炎症性疾患、末梢神経・神経障害性疼痛疾患に関連している特定の Semaphorin と Plexin の種類を同定することを目的とします。本研究を行うことで、特定の Semaphorin/Plexin 経路を治療ターゲットとした新規薬剤の開発につながり、神経難病患者さんの生活の質の改善に寄与するものと期待されます。

3. 研究の対象者について

病理組織を用いた検討では、1980 年 1 月 1 日から 2021 年 7 月 31 日までに死亡し、九州大学大学院医学研究院神経病理学分野で病理解剖が施行され、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野で検体が保管されている、または 1980 年 1 月 1 日から 2021 年 7 月 31 日までに九州大学大学院医学研究院神経病理学分野で病理組織診断を施行され、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野で検体が保管されている筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、認知症といった神経変性疾患の患者さん（目標被験者数は、50 名）、多発性硬化症、視神経脊髄炎、ベーチェット病といった神経炎症性疾患の患者さん（目標被験者数は、25 名）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、糖尿病ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛といった末梢神経・神経障害性疼痛疾患の患者さん（目標被験者数は、25 名）と、1980 年 1 月 1 日から 2024 年 12 月 31 日

までに死亡し、大牟田病院脳神経内科/神経病理センターで病理解剖が施行され、大牟田病院脳神経内科/神経病理センターで検体が保管されている筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、認知症といった神経変性疾患の患者さん（目標被験者数は、30 名）、多発性硬化症、視神経脊髄炎、ベーチェット病といった神経炎症性疾患の患者さん（目標被験者数は、10 名）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、糖尿病ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛といった末梢神経・神経障害性疼痛疾患の患者さん（目標被験者数は、10 名）を対象と致します。またこの研究では、正常な Semaphorin と Plexin の発現を確認するため、対照群として 1980 年 1 月 1 日から 2021 年 7 月 31 日までに死亡し、九州大学大学院医学研究院神経病理学分野で病理解剖が施行され、九州大学大学院医学研究院神経内科学で検体が保管されている、または 1980 年 1 月 1 日から 2021 年 7 月 31 日までに九州大学大学院医学研究院神経病理学分野で病理組織診断を施行され、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野で検体が保管されている神経組織に炎症細胞浸潤や変性所見の少ない脳卒中や筋疾患、うつ病・統合失調症の患者さん（目標被験者数は、20 名）と、1980 年 1 月 1 日から 2024 年 12 月 31 日までに死亡し、大牟田病院脳神経内科/神経病理センターで病理解剖が施行され、大牟田病院脳神経内科/神経病理センターで検体が保管されている神経組織に炎症細胞浸潤や変性所見の少ない脳卒中や筋疾患、うつ病・統合失調症の患者さん（目標被験者数は、10 名）を対象とします。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、研究への参加を希望されない場合は、事務局までご連絡ください。

血清を用いた検討では、2000 年 1 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までの期間に九州大学病院脳神経内科において、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、認知症といった神経変性疾患、多発性硬化症、視神経脊髄炎、ベーチェット病といった神経炎症性疾患、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、糖尿病ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛といった末梢神経・神経障害性疼痛疾患の診断や治療・経過観察目的に血液検査を受けられた方のうち、診療上保管している残血清が存在する患者さん 200 名（神経変性疾患 100 名、神経炎症性疾患 50 名、末梢神経・神経障害性疼痛疾患患者 50 名）を対象にします。また、この研究では、患者さんの血液中の Semaphorin 濃度と健常人の血液中の Semaphorin 濃度の比較を行うために、下記の先行研究に参加した 30 名の健常人の血清も利用させていただく予定です。

許可番号：28-451

課題名：多発性硬化症、視神経脊髄炎／視神経脊髄炎関連疾患発症・重症度における環境因子についての患者-健常対照者比較研究

許可期間：2017 年 3 月 21 日から 2021 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、九州大学大学院医学研究院神経内科学で保管されている病理組織切片用いて、免疫染色という方法で、各種 Semaphorin と Plexin が、神経組織のどの領域で発現しているか、その発現の度合いが患者群と対照群で異なっているかを分析します。さらに、Semaphorin と Plexin の発現の変化とともに、神経組織に存在するマクロファージやグリア細胞の種類がどのように変化しているかも九州大学大学院薬学研究院薬理学で解析します。また、大牟田病院脳神経内科/神経病理センターで保管されている病理組織切片と臨床情報（年齢、性別、合併症、病気にかかっていた期間、死因）についても、追跡可能なセキュリティ便を用いた郵送にて九州大学で収集し、同様の解析を行います。大牟田病院か

ら九州大学への病理組織切片と臨床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。次に、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野に保管されている血清を用いて、ELISA という方法で、各種 Semaphorin を測定して、患者群と対照群で明らかな差がある Semaphorin を見出します。また、カルテより以下の情報を取得します。これらの分析結果と取得した情報の関係性を解析することで、神経変性疾患、神経炎症性疾患、末梢神経・神経障害性疼痛疾患の発症や病気の進行に関わっていると示唆される特定の Semaphorin と Plexin を発見し、将来的には新規治療薬開発の治療ターゲットとします。

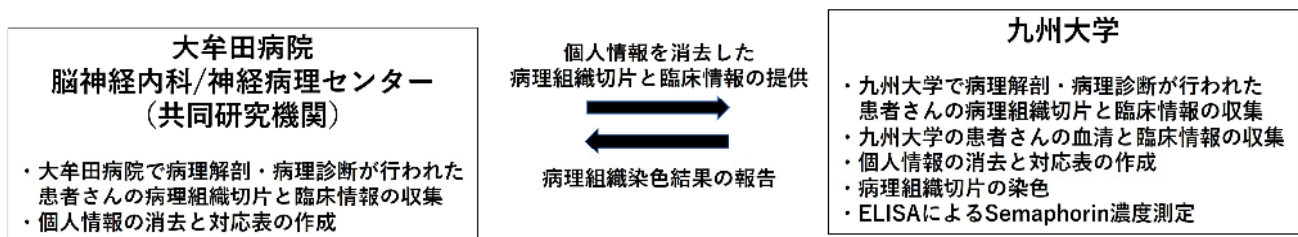
[取得する情報]

年齢、性別、臨床診断名、罹病期間、既往歴、臨床症状、臨床所見、血液検査所見（白血球数、白血球分画、免疫グロブリン値、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、抗ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン(MOG)抗体、抗ガングリオシド抗体、抗 Plexin D1 抗体、抗甲状腺抗体、アンギオテンシン変換酵素値、ビタミン B1 値、ビタミン B12 値、葉酸値)、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、運動誘発電位検査、体性感覚誘発電位検査、電流知覚閾値検査）、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）。

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

(図) 九州大学と大牟田病院の間でのやり取り



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

研究対象者の血清や病理組織、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と大牟田病院脳神経内科/神経病理センター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 紀子ならびに大牟田病院脳神経内科/神経病理センター・センター長・本田裕之の責任の下、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、大牟田病院脳神経内科/神経病理センターにおいてセンター長・本田裕之の責任の下、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、公的機関である国立研究開発法人科学技術振興機構からの JST 創発的研究支援事業の資金でまかなわれます。

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公的機関である国立研究開発法人科学技術振興機構からの JST 創発的研究支援事業の資金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 九州大学大学院薬学研究院薬理学分野	
研究責任者	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	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・助教・藤井 敬之 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・准教授・山崎 亮 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・テクニカルスタッフ・賀集 薫 九州大学大学院医学系学府神経内科学分野・大学院生・井ノ上 有香 九州大学大学院医学系学府神経内科学分野・大学院生・吉富 小都 九州大学大学院薬学研究院薬理学分野・教授・津田 誠 九州大学大学院薬学研究院薬理学分野・助教・河野 敬太 九州大学大学院薬学府薬理学分野・大学院生・野巻 昂平 九州大学大学院薬学府薬理学分野・大学院生・芝田 悠人 九州大学大学院薬学府薬理学分野・大学院生・松本 祐季 九州大学薬学部・学部生・三浦 菜月	
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 国立病院機構 大牟田病院脳神経内科/神経病理センター・センター長・本田裕之	試料と情報の収集

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神経内科学・助教・藤井 敬之 連絡先：〔TEL〕 092-642-5340（内線 3928） 〔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 中村 雅史