

中枢神経脱髄疾患における障害進行メカニズムと免疫病態に関する観察研究

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、現在多発性硬化症とその類縁疾患、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG抗体関連疾患の患者さんを対象として、中枢神経脱髄疾患における障害進行メカニズムと免疫病態に関する「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、2028年10月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

多発性硬化症は、再発したり、症状が治まったり（寛解）を繰り返しながら、身体の障害が進行する中枢神経の病気です。日本では、患者さんが増えてきています。また、多発性硬化症に似た病気には視神経脊髄炎スペクトラム障害やMOG抗体関連疾患があります。これらの病気は、遺伝的な要因と環境的な要因が発症に関わることで、自分の免疫系が中枢神経に作用する自己免疫疾患とよばれる病気であることが知られています。

多発性硬化症については、以前はT細胞と呼ばれるリンパ球が病気の原因であると考えられていましたが、最近はB細胞と呼ばれる別のリンパ球を取り除く治療が再発を抑制する効果が特に高いことがわかってきていますが、その作用メカニズムは十分にはわかっておらず、治療効果を予測する方法は未だ確立されていません。また最近では、再発と関連しない身体障害の悪化が長期的には重要である可能性も報告されており、病気と免疫細胞の関わりや、治療薬の作用メカニズム、身体障害進行メカニズムの解明が必要となっています。

遺伝的な要因については、国際的にも重要な研究課題とされています。2003年には国際的な多発性硬化症ゲノム解析共同研究ネットワークである International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) が設立され、2012年にはアジア諸国からはじめて九州大学大学院医学研究院神経内科学分野が加盟し、多くのヒトゲノムおよび遺伝子解析を行ってきました。そこで、日本人の多発性硬化症は欧米白人のものとは異なる病気の特徴があり、遺伝的な背景も異なっていることが示されています。

今回、九州大学病院脳神経内科では、多発性硬化症とその類縁疾患である視神経脊髄炎スペクトラム障害とMOG抗体関連疾患を対象として、その免疫病態、薬剤作用メカニズム、障害進行パターン、人種差を考慮した遺伝的要因を解明することを目標として本研究を計画しました。本研究を行うことで、多発性硬化症とその類縁疾患の病因の解明およびそれに基づく画期的な治療法の開発につながることを期待されます。

3. 研究の対象者について

2008年4月1日から2023年7月31日までに九州大学病院脳神経内科において多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG抗体関連疾患と診断され、既に下記の研究にご同意の上で参加されていた方で、九州大学大学院医学研究院神経内科学にて試料や情報が保存されている方が対象です。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。

い。

(先行研究)

許可番号：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：

2004年4月1日～2009年4月4日

許可番号：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：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：

2004年4月1日～2014年4月4日

許可番号：575-12

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5月31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5月31日

許可番号：2022-191

課題名：多発性硬化症及び視神経脊髄炎関連疾患の脊髄萎縮に関する研究

許可期間：2017年8月9日～2026年6月30日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：

2017年8月9日～2026年6月30日

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～2021年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：

2016年11月21日～2021年3月31日

4. 研究の方法について

新たな血液・脳脊髄液採取はありません。残っている試料（血液から分離され血清とDNA、脳脊髄液）および情報は、個人情報が出ないようにデータを加工してから利用させていただきます。

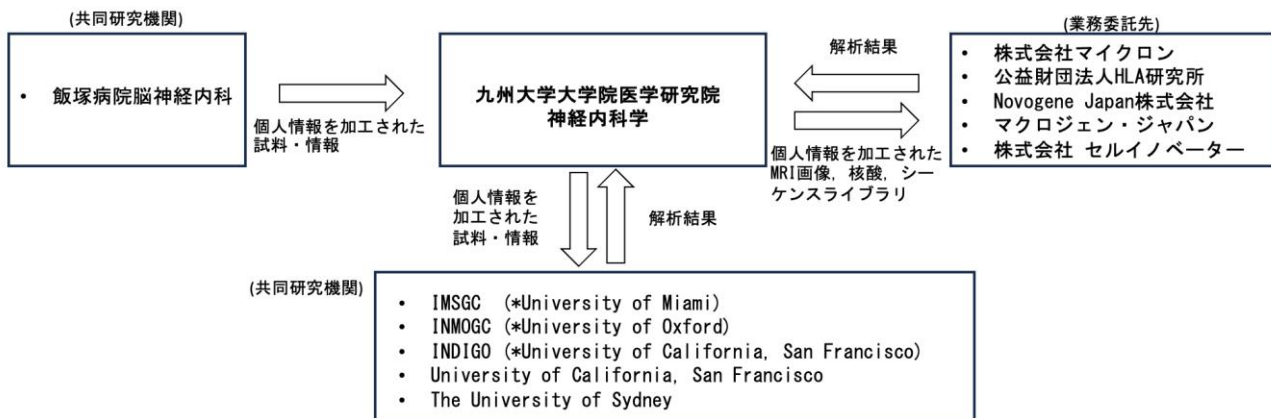
撮像されたMRI結果を用いて脳や病変の体積を測定する目的で、株式会社マイクロンにあなたのMRIデータの一部を送り、詳しい解析を行われることがあります。このとき、個人を特定可能な情報は一切提供されません。

あなたの血液から採取されたDNAは公益財団法人HLA研究所、Novogene Japan株式会社、株式会社セルイノベーターに郵送され、詳しい解析が行われることがあります。このとき、個人を特定可能な情報は一切提供されません。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。

これらにより、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG抗体関連疾患へのかかりやすさに関係していると想定される遺伝子の型が明らかになる可能性があります。また、この遺伝子の型が多発性硬化症の発症後の経過や薬の効き具合にどのように関連しているかも調べます。凍結した細胞と血清は、疾患に関わる免疫細胞の機能的解析や、血液中成分の解析に使用し、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG抗体関連疾患へのかかりやすさや障害進行に重要な細胞や成分が明らかになる可能性があります。

[カルテから取得する情報] 年齢、生年月、性別、身長、体重、臨床経過、既往歴、生活歴、家族歴、薬剤歴、アレルギー歴、身体所見、運動機能検査(Timed 25-Foot Walk、9-hole peg test)、血液検査結果(血球数、一般生化学、ホルモン検査、自己抗体検査、感染症検査)、脳脊髄液検査結果(細胞数、蛋白、糖、ミエリン塩基性蛋白、IgG index、オリゴクローナルバンド、脳脊髄液サイトカイン濃度)、遺伝子多型、眼科検査結果(視力、眼底所見、視野、フリッカー値、眼底三次元画像解析)、生理検査結果(心電図、肺機能、神経伝導検査、視覚誘発電位、運動誘発電位、体性感覚誘発電位、自律神経機能検査)、画像検査(X線、CT、MRI、核医学検査、骨密度検査)、病理検査結果、神経心理検査結果(Symbol digit modality test、CogEval、Fatigue scale、Hospital Anxiety and Depression scale)、治療内容の使用状況と治療反応性

また、共同研究を実施する施設の間で、試料および情報が収集・提供されることがあります(下図)。提供に際して、試料や情報から個人を特定できないようにします(10. 個人情報の取扱いについて、も参照して下さい)。他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を行いませんので、ご連絡ください。



IMSGC = International Multiple Sclerosis Genetics Consortium
 INMOGC = International NMO Genetics Consortium
 INDIGO = International Neurological Diseases working Group
 *解析を担当する施設

5. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、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。

また、いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。同意を撤回されたい方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、下記の相談窓口までご連絡ください。

その場合は、収集された情報や試料などは廃棄され、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、同意を取り消した時に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、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。あなた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。あなたのMRI情報の一部は十分にセキュリティ対策をされている専用のクラウド（ISO27001取得）を利用して株式会社マイクロンに提出されますが、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、公益財団法人HLA研究所、Novogene Japan株式会社、株式会社セルイノベーターに検体を郵送する際には、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、あなたの血液や病理組織、測定結果、カルテの情報を共同研究機関に郵送する際には、九州大学にて上記のような処理をした後に行いますので、あなたを特定できる情報が外部に送られることはありません。

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。

またこの研究では外国にある者への試料・情報の提供があります。

- ①当該諸国の名称：アメリカ合衆国、イギリス、オーストラリア
- ②当該諸国における個人情報保護に関する制度についての情報
個人情報保護委員会の下記情報を参照。

https://www.ppc.go.jp/enforcement/infoprovision/laws/offshore_report_america/#fcalifornia

<https://www.ppc.go.jp/enforcement/infoprovision/EU/>

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

- ③当該者が講ずる個人情報の保護のための措置に関する情報

研究計画書の7.個人情報の取り扱い、において記載した手順によって試料および情報提供時に個

人情報は加工して特定不能とします。

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。

また、この研究で得られたあなたの血液や測定結果、カルテの情報等は、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であり、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。

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。

1.1. 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。

1.2. 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。

1.3. 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	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・准教授・山崎 亮 九州大学病院・脳神経内科・講師・眞崎 勝久 九州大学病院・脳神経内科・助教・渡邊 充 九州大学大学院医学研究院・神経内科学・特任助教・篠田 紘司 九州大学大学院医学研究院・神経内科学・学術研究員・田中 栄蔵 九州大学大学院医学系学府・大学院生・吉良 雄一 九州大学大学院医学系学府・大学院生・岩尾 和紀	
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
	Department of Neurology, University of California, San Francisco / 教授・Stephen L. Hauser (S. Andrew Josephson)	試料・情報の解析
	International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) 連絡機関： The John P. Hussman Institute for Human Genomics, Miller School of Medicine, University of Miami / 教授・Jacob L. McCauley (Margaret Pericak-Vance) Department of Neurology, University of California, San Francisco / 教授・Sergio E. Baranzini (S. Andrew Josephson)	試料・情報の管理・解析
	School of Medical Sciences, Brain and Mind Centre, The University of Sydney / 准教授・Laura Piccio (Ian B. Hickie)	試料・情報の管理・解析
	International NMO Genetics Consortium (INMOGC) 連絡機関： Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford	試料・情報の管理・解析

	University Hospitals, University of Oxford／教授・Lars Fugger (Kevin Talbot)	
	International Neurological Diseases working Group (INDIGO)連絡機関： Department of Neurology, University of California, San Francisco／教授・Jorge R. Oksenberg (S. Andrew Josephson)	試料・情報の管理・解析
	飯塚病院脳神経内科／部長・高瀬 敬一郎	症例登録、試料・情報の収集
業務委託先	<p>企業名等①：株式会社マイクロン 所在地①：東京都港区三田 3-13-16 三田 43MT ビル 9 階</p> <p>企業名等②：公益財団法人 HLA 研究所 所在地②：京都市下京区中堂寺南町 134 京都リサーチパーク 1 号館 2F</p> <p>企業名等③：Novogene Japan 株式会社 所在地③：東京都中央区日本橋茅場町 2-7-10 長野ビル 3 7 階</p> <p>企業名等④：マクロジェン・ジャパン 所在地④：東京都江東区青梅 2-4-32 タイム 24 ビル</p> <p>企業名等⑤：株式会社セルイノベーター 所在地⑤：福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学ウエストウイング 8 階 806 号室</p>	

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：九州大学大学院医学研究院神経内科学 特任助教 篠田 絃司
連絡先：〔TEL〕 092-642-5340 (内線 5340)
〔FAX〕 092-642-5352
メールアドレス：shinoda.koji.989@m.kyushu-u.ac.jp

飯塚病院
(相談窓口) 担当者：飯塚病院 脳神経内科 篠田 絃司
連絡先：〔TEL〕 0948-22-3800