

## 神経障害性疼痛における新規治療標的分子の探索

### 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。このような診断や治療の改善の試みを一般に「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では、現在神経障害性疼痛の患者さんを対象として、セマフォリンという血液中のタンパク質が痛みに関連するかを明らかにする「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臨床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、2024年3月31日までです。

### 2. 研究の目的や意義について

神経障害性疼痛は感覚神経の病気やけがによって、手足に「ぴりぴり」や「じんじん」といった痛みや痺れが出現する病気です。日本人のうち約600万人がこの病気を有していることがわかっています。しかし、多くの患者さんが効果的な治療を受けられていません。その主な理由は、多くの神経障害性疼痛の原因が不明であり、病気の原因に基づいた根治的な治療ができないためと考えられています。九州大学病院脳神経内科では、2018年に痛みの自己抗体のひとつとして、抗Plexin D1抗体を発見しました。抗Plexin D1抗体陽性の神経障害性疼痛の患者さんでは、免疫治療を受けることにより痛みの緩和が得られており、抗Plexin D1抗体は痛みに関連している可能性が示唆されました。さらに、この自己抗体の発見から、Plexinに結合することが知られているセマフォリンというタンパク質もまた痛みの発症に関わっているのではないかと考えられ、本研究を計画しました。

### 3. 研究の対象者について

この研究では、神経障害性疼痛のため、2024年3月31日までの期間に九州大学病院脳神経内科を受診し、通常診療の際に採血検査を必要とする神経障害性疼痛患者さんを患者群として登録させていただき予定（目標被験者数は、40名）。加えて、①平成30年9月28日から令和3年3月31日に行われました「多発性硬化症における宿主因子に関する遺伝学的研究（承認番号：575-08）」で血液を提供いただいた神経障害性疼痛を呈する患者さん、②平成28年7月14日から令和3年3月31日に行われました「炎症性脱髄性疾患症例に対する血清および髄液抗neurofascin抗体、抗contactin抗体測定の有用性の検討（承認番号：28-154）」で血液を提供いただいた神経障害性疼痛を呈する患者さん、③平成30年8月7日から令和3年3月31日に行われました「神経障害性疼痛ならびに癌性疼痛症例に対する血清および髄液抗Plexin D1抗体測定の有用性の検討（承認番号：30-164）」で血液を提供いただいた神経障害性疼痛を呈する患者さんのうち、血清の余り（遺残血清）が存在する被験者を対象とさせていただき（目標被験者数は、60名）、合計100名の神経障

害性疼痛患者さんを対象とさせていただく予定です。

また対照群として健常者や痛みのない神経疾患患者さんも対象となります。対照群においては、これから本研究にご協力いただける患者さん（目標被験者数は、20名）に加えて、本研究では、①平成30年9月28日から令和3年3月31日に行われました「多発性硬化症における宿主因子に関する遺伝学的研究（承認番号：575-08）」で血液を提供いただいた痛みのない神経疾患患者さんと健常者、②平成28年7月14日から令和3年3月31日に行われました「炎症性脱髄性疾患症例に対する血清および髄液抗 neurofascin 抗体、抗 contactin 抗体測定の有用性の検討（承認番号：28-154）」で血液を提供いただいた痛みのない神経疾患患者さん、③平成30年8月7日から令和3年3月31日に行われました「神経障害性疼痛ならびに癌性疼痛症例に対する血清および髄液抗 Plexin D1 抗体測定の有用性の検討（承認番号：30-164）」で血液を提供いただいた痛みのない神経疾患患者さんのうち、血清の余り（遺残血清）が存在する被験者を対象とさせていただき（目標被験者数は、痛みのない神経疾患患者さん40名と健常者40名）、対照群として合計100名の神経疾患患者さんと健常者を対象とさせていただく予定です。本研究で使用する試料は、遺残血清が対象です。

研究の対象者となることを希望されない患者さんならびにご家族は、下記連絡先までご連絡ください。

#### 4. 研究の方法について

- (1) 九州大学病院脳神経内科では下記に記載しています研究責任者、研究分担者が、神経障害性疼痛を有する患者さん（患者群）に別添説明文書に基づき説明を行った上で、本研究への参加について、文書にて同意を取得いたします。
- (2) 同意が得られた患者さんを研究対象者として登録し、下記の情報をカルテから取得します。

[取得する情報]

患者の年齢、性別、臨床診断名、血清・髄液採取年月日、発症年月日、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）。

- (3) 通常診療検査時の血液採取に加え、研究用に追加で末梢血10mlの採取を行います。
- (4) 採取した血液を用いて、免疫学的手法（ELISA法）により、血液中のセマフォリンを測定します。

- (5) 対照群として、これから本研究にご協力いただける痛みのない神経疾患患者さんの同意取得方法と試料（血清と髄液）・情報取得方法は上記の患者群と同様です。
- (6) 九州大学病院脳神経内科において過去に上記の先行研究にご協力いただき、現在当院へ通院されていない神経障害性疼痛患者さん（患者群）、痛みのない神経疾患患者さん（対照群）においては、下記の情報を診療録から取得します。

〔取得する情報〕

患者の年齢、性別、臨床診断名、血清・髄液採取年月日、発症年月日、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、ミエリンベーターシク蛋白量、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）。

- (7) そして、先行研究で得られた残余血清を用いて、ELISA法により、セマフォリンを測定します。
- (8) 対照群のうち、九州大学病院脳神経内科において過去に上記の先行研究にご協力いただいた健常者の方については、情報として、年齢、性別、血清採取年月日を取得し、先行研究で得られた残余血清を用いて、ELISA法により、セマフォリンを測定します。
- (9) 以上により得られたデータを用い、患者群と対照群との血清中のセマフォリンの濃度を比較します。

## 5. 個人情報 の 取扱い について

研究対象者の血液、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、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。

## 6. 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。

また、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。

### 7. 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、公的資金である国立研究開発法人科学技術振興機構からの創発的研究支援事業でまかなわれるものあり、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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

### 8. 研究に関する情報や個人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、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。

## 9. 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	九州大学大学院医学研究院神経内科学分野
(分野名等)	九州大学病院脳神経内科
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 医員 藤井 敬之

## 10. 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、事務局までご連絡ください。

事務局	担当者：九州大学病院脳神経内科 医員 藤井 敬之
(相談窓口)	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