

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

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究について

九州大学病院では、病気に関係する遺伝子や薬の効き目に関係する遺伝子を見つけ出し、遺伝子技術を取り入れた病気の検診のための技術開発を行ったりしています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」といいます。その一つとして、九州大学病院神経内科では、現在多発性硬化症および視神経脊髄炎関連疾患の患者さんを対象として、その経過・予後に関する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」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ヒトゲノム・遺伝子解析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、令和8年6月30日までです。

2. 研究の目的や意義について

多発性硬化症や視神経脊髄炎関連疾患の発症には、遺伝的要因と環境要因が複雑に関係しています。私たちは遺伝的要因としてヒト白血球抗原（HLA）の HLA-DRB1*04:05 が日本人多発性硬化症特有のリスク因子であることを発見しました。また DRB1*04:05 を有する多発性硬化症患者では、発症が比較的若年で、軽症で経過する特徴を有することも明らかにしました。一方多発性硬化症や視神経脊髄炎関連疾患の予後に影響するとされる生体物質が複数報告されていますが、HLA のタイプがどのように臨床症状に結びついているのかはまだ明らかではありません。そこで、HLA タイプごとに、血液中・髄液中のサイトカインや神経変性のマーカーがどのように異なるのか、それがどのような臨床症状と関連があるのかを評価することで、多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患のリスク遺伝子と臨床症状のつながりを明らかにし、多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患の病態について理解を深めることが当研究の目的です。

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2000年1月1日から2017年9月1日までに多発性硬化症や視神経脊髄炎関連疾患と診断された方、その他の神経疾患の診断や治療・経過観察目的に血液検査や髄液検査を受けられた方および九州大学病院／九州大学大学院医学研究院神経内科学において行われた下記研究に参加された方（健常者含む）、計270名を対象にします。

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：平成 20 年 8 月 26 日～平成 23 年 3 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 20 年 8 月 26 日～平成 23 年 3 月 31 日

許可番号：承認番号 243-00/01/02/03

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：平成 18 年 6 月 12 日～平成 21 年 4 月 4 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 18 年 6 月 12 日～平成 21 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：平成 21 年 4 月 5 日～平成 26 年 4 月 4 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 21 年 4 月 5 日～平成 26 年 4 月 4 日

許可番号：承認番号 423-00/01/02

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：平成 23 年 1 月 14 日～平成 26 年 4 月 4 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 23 年 1 月 14 日～平成 26 年 4 月 4 日

許可番号：承認番号 575-00/01/02/03/04/05/06/07/08/09

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：平成 26 年 4 月 5 日～令和 8 年 5 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 26 年 4 月 5 日～令和 4 年 3 月 31 日

なお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。

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。

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・髄液採取年月日、発症年月日、既往歴、臨床症状、臨床所見、嚥下機能評価、治療の有無および反応性、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)、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、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）。

また、既存の研究結果から以下の遺伝子データを取得します。

HLA-DRB1, DPB1 の遺伝子多型, IL7RA, IL2RA, NOTCH4 の一塩基多型 (SNP)

さらに、研究対象者の保管されている血清・髄液をスイスに所在する Basel 大学へ郵送にて送付します。そして九州大学や Basel 大学共同で、Bio-Plex 法、ELISA 法、高感度 ELISA 法を用いて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、サイトカイン・ケモカイン濃度、ニューロン・グリアバイオマーカーを測定します。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。

測定結果と取得した臨床情報の関係性を分析し、多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患のリスク遺伝子の病態に与える影響を明らかにします。

5. 研究に関する情報公開について

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。

6. 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文科省科研費であり、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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

7. 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	九州大学病院脳神経内科 助教 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 名誉教授 吉良 潤一 九州大学病院脳神経内科 診療准教授 松下 拓也 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 医員 藤井 敬之 九州大学大学院医学系学府神経内科学分野 大学院生 林 史恵 九州大学大学院医学系学府神経内科学分野 大学院生 福元 尚子 九州大学大学院医学系学府神経内科学分野 大学院生 田中 栄蔵

共同研究施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	Neurologic Clinic and Policlinic, Departments of Medicine, Biomedicine and Clinical Research, University Hospital Basel, University of Basel, Switzerland./head of the polyclinic: Dr. Jens Kuhle	バイオマーカー測定・解析

8. 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 (相談窓口)	担当者：九州大学病院脳神経内科 助教 渡邊 充 連絡先：〔TEL〕 092-642-5340 〔FAX〕 092-642-5352 メールアドレス：shinkein@neuro.med.kyushu-u.ac.jp
---------------	--