

IgG4 自己抗体陽性慢性炎症性脱髄性多発神経炎に対する
抗ニューロファシン 155 抗体測定用 ELISA キット
及び
抗コンタクチン 1 抗体測定用 ELISA キット
の有用性評価のための多施設共同臨床性能試験

1. 観察研究について

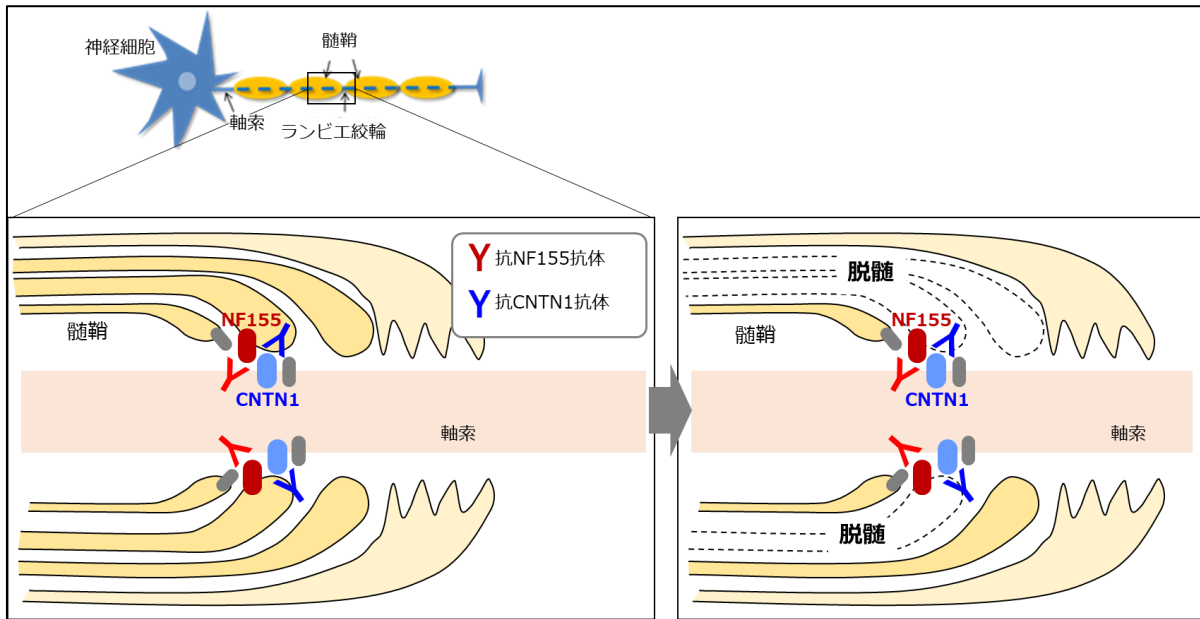
九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学病院神経内科では、現在慢性炎症性脱髄性多発神経炎の患者さんを対象として、IgG4 自己抗体陽性慢性炎症性脱髄性多発神経炎に関する「観察研究」を行っています。

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、2023年4月1日から2024年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

この研究は、^{だつぜいせいまつしやうしんけいしやうがい}脱髄性末梢神経障害の方を対象とします。神経細胞の突起（^{じくきく}軸索）の周囲は^{ずいしやう}髄鞘と呼ばれる物質で覆われており、髄鞘が絶縁体として働くことで、神経は電気信号（神経伝導）を効率よく伝えることができます。末梢神経の髄鞘がはがれた状態を脱髄性末梢神経障害といい、様々な病気が原因でおこり、手足のしびれや筋力低下をきたします。多くは髄鞘成分に対するアレルギー反応（自己免疫反応）によって病気が起こると推測されていますが、不明な点が多いのが現状です。

後天性の炎症性脱髄性末梢神経障害の代表的疾患である慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）は、2 ヶ月以上かけて進行する四肢筋力低下と感覚障害を呈する希少難治性疾患です。症状が進行した場合、歩行や起立等の日常生活動作が困難となり、生活の質が損なわれることも少なくありません。最近の研究により、CIDP の患者さんの一部に、^{こうりん}髄鞘と髄鞘の間のランビエ絞輪と呼ばれるくびれ部分の細胞接着分子であるニューロファシン 155（NF155）やコンタクチン 1（CNTN1）という膜たんぱく質に対する自己抗体が存在することがわかってきました。これらの自己抗体があると、軸索と髄鞘の結合がうまくいけなくなり、脱髄がおこると考えられています（下図）。



CIDP に対する治療には副腎皮質ステロイド療法、免疫グロブリン療法、血漿浄化療法があり、一般的にこれらの治療法の効果に優劣はなく、患者さん毎に治療の反応性を見ながら治療方針を決定してきました。しかし、NF155 や CNTN1 に対する自己抗体が陽性となる CIDP の場合、免疫グロブリン療法の効果が乏しく、副腎皮質ステロイドもしくは血漿浄化療法を選択する必要があることがわかってきています。このように CIDP 治療の際には NF155 や CNTN1 に対する自己抗体が存在するかを検査する必要がありますが、現在、これらの抗体を測定する診断精度が保障された体外診断用医薬品は世界的にも存在していません。そこで私たちは、九州大学とヤマサ醤油株式会社との共同研究により開発された、抗 NF155 抗体測定用キット及び抗 CNTN1 抗体測定用キットが、体外診断用医薬品として診断的価値があるかどうかを明らかにすることを目的として、本研究を計画しました。本研究によりこれらのキットの有用性が示され、体外診断用医薬品として日常診療で使用できるようになれば、CIDP の診断・治療に大きく貢献します。

3. 研究の対象者について

この研究ではできるだけ多くの患者さんで解析を行うために、下記の先行研究に参加した 40 名の方の血液と診療情報も、利用させていただく予定です。

許可番号：634-00

課題名：多施設共同研究による、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの既存および新規発症例に関する予後・治療反応性の予測因子の探索

許可期間：平成 27 年 6 月 15 日～平成 30 年 3 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 27 年 6 月 15 日～平成 30 年 3 月 31 日

許可番号：635-00

課題名：ギラン・バレー症候群の臨床経過と予後についての研究 (J-GOS)

許可期間：平成 27 年 6 月 15 日～平成 30 年 3 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 27 年 6 月 15 日～平成 30 年 3 月 31 日

許可番号：29-34

課題名：抗 neurofascin 155 抗体関連ニューロパチーに関する全国臨床調査

許可期間：平成 29 年 4 月 17 日～平成 31 年 3 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 29 年 4 月 17 日～平成 31 年 3 月 31 日

許可番号：2022-80

過去の変更申請

25-71（平成25年6月11日～平成28年3月31日）

26-289（平成27年2月20日～平成28年3月31日）

28-30（平成28年5月6日～平成33（令和3年）年3月31日）

28-154（2016年7月14日～2021年3月31日）

2020-789（2021年3月25日～2026年1月31日）

2021-354（2021年11月12日～2026年1月31日）

課題名：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

許可期間：2022年8月3日～2026年1月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成25年6月11日～令和5年4月30日

許可番号：22312-00

課題名：免疫介在性ニューロパチーに対する自己抗体測定の有用性の検討

許可期間：2023年3月10日～2027年11月30日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2023年3月10日～2024年3月31日

許可番号：九州大；2018312

課題名：免疫グロブリンGサブクラス4（IgG4）自己抗体陽性の難治性慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）患者に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を検討する探索的臨床試験

The Evaluation of Efficacy and Safety of Rituximab (Genetical Recombination) in Refractory Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) Patients with Immunoglobulin G4 (IgG4) Autoantibodies in the Exploratory Clinical Trial (RECIPE Trial)

許可期間：2019年1月18日～2022年3月7日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2019年1月18日～2022年3月7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]

① すべての患者さん

生年月、性別、発症年月、調査票記載年月日、検体採取日、検体採取までに行われた(免疫)治療、検体・臨床情報の二次利用可否、調査票記載者名、神経伝導検査結果、髄液検査結果

それぞれの患者さんから①に加え、下記の情報

② CIDP の患者さん

診断カテゴリー、病型、自己抗体に関する情報

③ ギラン・バレー症候群の患者さん

病型、自己抗体に関する情報

④ POEMS 症候群の患者さん

M 蛋白の有無、M 蛋白の詳細、VEGF 値、VEGF 値を測定した検体の種類、小基準の状況

⑤ MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーの患者さん

M 蛋白の有無、M 蛋白の詳細、抗 MAG 抗体に関する情報

- ⑥ シャルコー・マリー・トゥース病の患者さん
診断カテゴリー、家族歴の有無、CMT 関連遺伝子検査結果
- ⑦ 多巣性運動ニューロパチーの患者さん
診断カテゴリー、自己抗体に関する情報

保管している血液を用いて、抗 NF155 抗体測定用キット及び抗 CNTN1 抗体測定用キット法で抗 NF155 抗体及び抗 CNTN1 抗体を測定します。ヤマサ醤油株式会社へあなたの血液から分離した血清を郵送し、両キットで抗体濃度を測定する予定です。また、血清の一部は九州大学にて、セル ベースド アッセイ cell-based assay (CBA) という方法で抗 NF155 抗体及び抗 CNTN1 抗体濃度を測定する予定です。

キットおよび CBA の抗体濃度測定結果と取得した情報を解析し、自己抗体陽性 CIDP に関する両キットの体外診断用医薬品としての臨床的有用性を明らかにします。

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. 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は紙で作成し、施錠できる場所にて厳重に保管されます。電子データは作成しません。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、あなたが特定できる情報を使用することはありません。またこの研究から得られた結果は、ヤマサ醤油株式会社が生労働省に提出し、抗 NF155 抗体測定用キットおよび抗 CNTN1 抗体測定用キットの体外診断用医薬品の承認申請に使用する予定です。その場合も、あなたの個人情報は一切わからない状態としますので、あなたの個人情報が外部に漏れ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。

あなたの血液から分離した血清カルテの情報をヤマサ醤油株式会社へ郵送する際には、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。

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あなたの血液や血清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、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。

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。

本研究はヤマサ醤油株式会社から受託研究費を受けて実施されるため利益相反状態が存在しますが、観察研究実施計画は上記要項に基づき調査され、利益相反状態が存在することによって研究対象者に不利益が及ぶおそれはないと判断されました。

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)

8. 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、どうぞお申し出ください。

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。

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 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	九州大学病院 脳神経内科 助教 緒方 英紀 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 ARO 次世代医療センター 助教 小早川 優子 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 神経内科学分野 助教 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 田代 匠	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割

	① 名古屋大学／脳神経内科 教授・勝野 雅央	検体の採取・情報の収集
	② 千葉大学／脳神経内科 教授・桑原 聡	検体の採取・情報の収集
	③ 近畿大学／脳神経内科 教授・永井 義隆	検体の採取・情報の収集
	④ ヤマサ醤油株式会社／ <u>診断薬事業部長</u> ・松山 健二	測定・解析

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、下記担当者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 緒方 英紀
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5340 (内線 5340)
〔FAX〕 092-642-5352
メールアドレス：nf155_cntn1_elisa@med.kyushu-u.ac.jp