

神経障害性疼痛関連バイオマーカー開発に関する研究

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。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では、現在、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疾患、Parkinson 病などの神経変性疾患の患者さんを対象として、Contactin 1 (CNTN1) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) というタンパク質が、前述の神経疾患に伴う痛みに関連してい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 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

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疾患、Parkinson 病などの神経変性疾患においては、しばしば神経の障害に関連した痛み（神経障害性疼痛）を合併することがあります。しかし、現在のところ、根本的な治療法は無く対症療法が基本となり、治療に難渋することがあります。また、神経障害性疼痛は自覚的な症状に基づいて重症度評価が行われ、客観的な指標が存在しません。近年、痛みを伝える神経線維に発現している CNTN1 というタンパク質が、慢性的な痛みを広範囲に有する患者さんの髄液中で低下していることが報告されており、痛みの保護的因子である可能性が示唆されています。また、CGRP というタンパク質も痛みを伝える線維に発現していますが、こちらは片頭痛を有する患者さんの血清中と髄液中で上昇していることが報告されており、CGRP は痛みの増悪因子であると考えられています。しかしながら、神経障害性疼痛と血清・髄液中の CNTN1 濃度や CGRP 濃度との関連を評価した研究はこれまでにありません。そこで、本研究では、神経炎症性疾患、末梢神経疾患、神経変性疾患の患者さんを対象に、血清・髄液中の CNTN1 濃度と CGRP 濃度を測定し、神経障害性疼痛の有無と CNTN1 濃度や CGRP 濃度の関連を明らかにする予定です。CNTN1 濃度や CGRP 濃度と神経障害性疼痛の有無との関連が証明できると、血清や髄液中の CNTN1 や CGRP が神経障害性疼痛の客観的な指標になりうる可能性があり、日常診療において神経障害性疼痛の治療効果を評価する検査項目として応用できることが期待されます。

3. 研究の対象者について

2000 年 1 月 1 日から 2023 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、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疾患、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診療目的で採取された血清の残余が存在する神経障害性疼痛を有する患者さん 50 名（神経炎症性疾患 20 名、末梢神経疾患 20 名、神経変性疾患 10 名）と神経障害性疼痛を認めない患者さん 50 名（神経炎症性疾患 20 名、末梢神経疾患 20 名、神経変性疾患 10 名）、ならびに髄液の残余が存在する神経障害性疼痛を有する患者さん 50 名（神経炎症性疾患 20 名、末梢神経疾患 20 名、

神経変性疾患 10 名) と神経障害性疼痛を認めない患者さん 50 名 (神経炎症性疾患 20 名、末梢神経疾患 20 名、神経変性疾患 10 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 CNTN1 濃度や CGRP 濃度と健常人の血液中の CNTN1 濃度や CGRP 濃度と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

本研究に使用する試料・情報の取得期間：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に保管されている血清と髄液を用いて、ELISA という方法で CNTN1 濃度と CGRP 濃度を測定して、神経障害性疼痛を有する群と神経障害性疼痛を認めない群で明らかな差があるか解析します。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、神経炎症性疾患、末梢神経疾患、神経変性疾患における神経障害性疼痛の有無と CNTN1 濃度や CGRP 濃度の関連を明らかにし、将来的には、CNTN1 や CGRP を神経障害性疼痛の重症度の指標とします。

[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]

2023 年 10 月 24 日以降

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、研究への参加を希望されなくても、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。その場合は、収集された情報、血液・髄液は廃棄され、取得した情報、血液・髄液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

研究対象者の血液・髄液、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。

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髄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。

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
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系学府神経内科学分野・大学院生・井ノ上 有香

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 助教 藤井 敬之 連絡先：〔TEL〕 092-642-5340 〔FAX〕 092-642-5352 メールアドレス：shinkein@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