

多発性硬化症における宿主因子に関する遺伝学的研究

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たり、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、九州大学病院脳神経内科では、現在現在多発性硬化症ならびにその類縁疾患の患者さんを対象として、多発性硬化症における宿主因子に関する「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（現：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、2026年6月30日までです。

2. 研究の目的や意義について

多発性硬化症は再発したり、症状が治まったり（寛解）を繰り返す中枢神経の病気です。日本でも、若い世代での患者さんが非常に増えてきています。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と MOG 抗体関連疾患があります。いずれも遺伝的な要因と環境的な要因が発症に関わることが知られていますが、詳しいメカニズムは分かっていません。

これまでに一卵性双生児において、一方が多発性硬化症である場合、もう一方が多発性硬化症を発症する割合は 25-30%と、二卵性双生児の場合の 3-5%と比べて有意に高いとする報告や、両親が共に多発性硬化症である子供の多発性硬化症の発症リスクは約 30%で、片親のみが多発性硬化症の子供のリスクが約 3%であるのに比べて有意に高いとの報告があります。これら欧米の研究報告から、多発性硬化症は単一遺伝子疾患ではありませんが何らかの遺伝的要因の関与が示唆されており、遺伝的要因の検討は国際的にも注目される重要な研究課題となっています。

2003年、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（15か国 23研究グループ 132研究機関が加盟。2012年、アジア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）、多くのヒトゲノムおよび遺伝子解析が実施され、次々と新しい知見が得られつつあります。一方、日本人の多発性硬化症は欧米白人のものとは異なる特徴を有していることが知られています。そこで私たちは、South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium (SJMSGC) を立ち上げ、さらに北海道の研究施設を加えた Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium (JMSGC) へ発展させ、バイオバンク (Japan MS/NMOSD Biobank) の設立にも貢献しました。多数例の日本人多発性硬化症患者の DNA を用いて日本人特有の遺伝的要因を明らかにすることを目指しており、一定の研究成果を上げつつあります。さらに IMSGC との国際共同研究を行うことによって、多発性硬化症の発症や経過

に影響する遺伝的背景の人種差を明らかにすることも検討しています。

本研究により、人種差を考慮した多発性硬化症の病因の解明およびそれに基づく画期的な新規治療法の開発に繋げることが期待されます。

3. 研究の対象者について

患者群として、2004年4月1日から2025年12月31日までに九州大学病院脳神経内科を受診し、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、抗MOG抗体関連疾患と診断されており、臨床上の必要性があり施行した採血により、血液の保存がある方、もしくは以下に挙げる先行研究で得られた試料・情報がある方、計800名を対象とします。

また対照群として、上記期間に前述の疾患と診断されていない方で臨床上の必要性があり施行した採血により、血液の保存がある方、もしくは以下に挙げる先行研究で得られた試料・情報がある方、計400名を対象にします。

先行研究

許可番号：243-00/243-01/243-02/243-03

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：353-00/423-02

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：22411

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～2025年12月31日

許可番号：28-304/28-451

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

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。ただし、個人情報の漏洩を防ぐため、あなたの個人情報を抜き取り別に管理します（個人情報の加工といいます）。

また、保管されている血液より DNA という物質を取り出し、遺伝子を調べます。これにより、多発性硬化症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。また疾患に関わる白血球の機能的な特徴の解析や血液中の成分についての測定も行います。

なお、HLA(いわゆる白血球の型)の遺伝子型等の決定や、RNA を用いて免疫に関わる T 細胞の特徴 (T 細胞受容体のタイプ)、白血球の機能的特徴や血液成分を解析するため、外部機関に検査を委託する場合があります。委託先 (HLA 研究所、Repertoire Genesis 社等) へ検体を送付する際には、研究責任者・教授・磯部 紀子の責任の下、個人情報の加工を行い、試料や情報から個人を特定できないようにします。

遺伝子型と臨床情報との相関を評価するため、下記臨床情報を診療録より取得します。

① 年齢、生年月、性別、身長、体重

② 病歴に関する情報：発症年齢、罹病期間、再発回数、EDSS 等 (※EDSS = 多発性硬化症における重症度分類)

③ 検査所見に関する情報

血液所見：血球数算定、一般生化学、既知の自己抗体、抗アクアポリン 4(AQP4) 抗体、抗 myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体、血清中サイトカイン、肥満遺伝子関連蛋白、抗 John Cunningham ウイルス (JCV) 抗体、疾患関連感染症抗体

髄液所見：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、髄液サイトカイン

MRI 所見：脳および脊髄 MRI

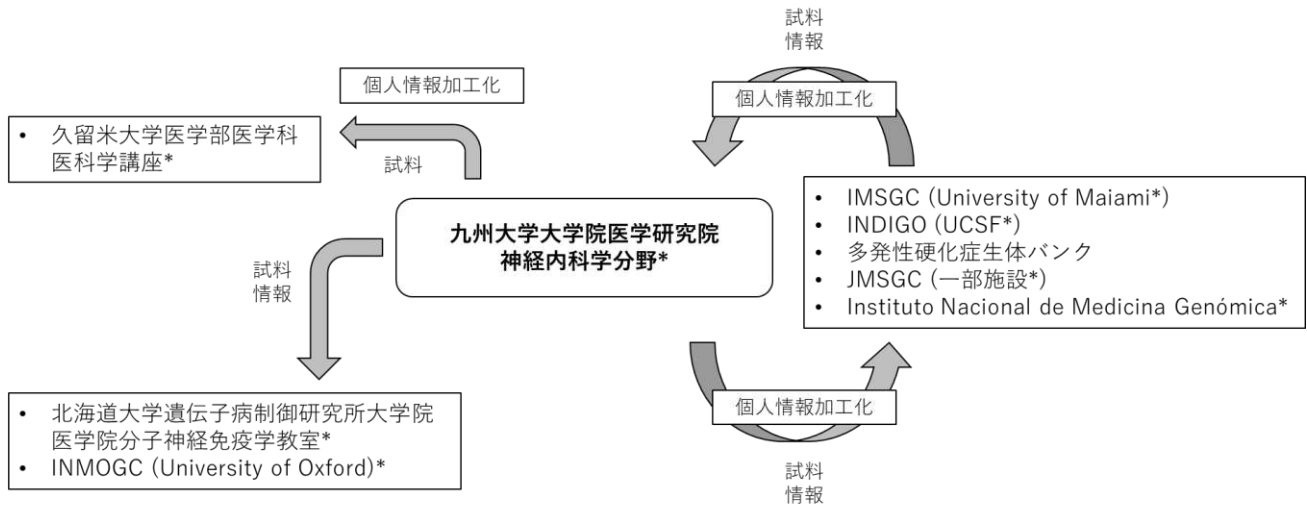
神経生理所見：視覚誘発電位、運動誘発電位、体性感覚誘発電位、神経伝導検査

④ 治療法に関する情報

副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、疾患修飾薬、分子標的薬等の使用状況

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、個人情報を加工し、試料や情報から個人を特定できないようにします。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。



INDIGO = International Neurological Diseases working GrOp; INMOGC = International Neuromyelitis Optica Genetics Consortium;
JMSGC = Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium; UCSF = University of California, San Francisco
*解析を担当する施設

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部科学省科学研究費等の公的資金であり、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：092-642-5774)

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 | <u>九州大学病院脳神経内科</u> |
| (分野名等) | 九州大学大学院医学研究院神経内科学 |
| 研究責任者 | 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授 磯部 紀子 |
| 研究分担者 | 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 九州大学病院脳神経内科・助教・篠田 紘司 <u>九州大学大学院医学系学府・大学院生・飯田 紘太郎</u> <u>九州大学大学院医学系学府・大学院生・吉良 雄一</u> <u>九州大学大学院医学系学府・大学院生・岩尾 和紀</u> <u>九州大学大学院医学系学府・大学院生・竹内 創</u> <u>九州大学大学院医学系学府・大学院生・松吉 彩乃</u> <u>九州大学大学院医学系学府・大学院生・稲森 有貴子</u> <u>九州大学大学院医学系学府・特別研究学生・原田 雅也</u> <u>九州大学大学院医学系学府・研究生・Duong Thuy Trang</u> |

| 共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設 | 施設名 / 研究責任者の職名・氏名 | 役割 |
|--|---|----------------|
| | ①広島大学大学院医系科学研究科脳神経内科学・教授・丸山 博文 | 試料・情報の提供 (提供) |
| | ②大阪大学大学院医学系研究科神経内科学・准教授・奥野 龍禎 | 提供、試料・情報の収集・解析 |
| | ③山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座神経内科学分野・教授・中森 雅之 | 提供 |
| | ④愛媛大学大学院医学系研究科難病・高齢医療学講座・教授・越智 博文 | 提供 |
| | ⑤産業医科大学神経内科学講座・准教授・岡田 和将 | 提供 |
| | ⑥独立行政法人 国立病院機構北海道医療センター 一神経内科・臨床研究部長・新野 正明 | 提供 |
| | ⑦札幌医科大学脳神経内科学講座・教授・久原 真 | 提供 |
| | ⑧久留米大学医学部医学科医化学講座・教授・山本 健 | 提供・解析 |

- | | |
|--|----------------|
| ⑨公益社団法人京都保健会京都民医連中央病院脳神経内科・嘱託医・田中 正美 | 提供 |
| ⑩偕行会城西病院神経内科・医師・田中 正美 | 提供 |
| ⑪公益財団法人老年病研究所・所長・岡本 幸市 | 提供 |
| ⑫福岡中央病院脳神経内科・部長・中村 優理 | 提供 |
| ⑬Department of Neurology, University of California, San Francisco・教授・Stephen L. Hauser (試料・情報の収集・解析) | 試料・情報の収集・解析 |
| ⑭International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) 連絡機関：The John P. Hussman Institute for Human Genomics (HIHG) Biorepository, University of Miami・准教授・Jacob L. McCauley; Department of Neurology, University of California, San Francisco・教授・Sergio E. Baranzini | 試料・情報の収集・管理・解析 |
| ⑮Medical Image Analysis Center (MIAC), CEO・Jens Würfel | 試料・情報の収集・解析 |
| ⑯Discipline of Paediatrics and Child Health, The Children's Hospital at Westmead Clinical School, The University of Sydney・教授・Russell Dale | 試料・情報の収集・解析 |
| ⑰International NMO Genetics Consortium (INMOGC) 連絡機関：University of Oxford・教授・Lars Fugger | 試料・情報の収集・管理・解析 |
| ⑱International Neurological Diseases working GrOup (INDIGO)連絡機関：Department of Neurology, University of California, San Francisco・教授・Jorge R. Oksenberg | 試料・情報の収集・管理・解析 |
| ⑲多発性硬化症生体試料バンク・九州大学大学院医学研究院神経内科学教授・磯部 紀子 | 試料・情報の管理及び提供 |
| ⑳北海道大学遺伝子病制御研究所大学院医学院分子神経免疫学教室 教授 村上正晃 | 提供、試料・情報の収集・解析 |
| ㉑ Departamento de Genómica Computacional, Instituto Nacional de Medicina Genómica・Research Scientist・Sandra Romero Hidalgo | 提供、試料・情報の収集・解析 |

業務委託先

企業名等：HLA 研究所

所在地：〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134 1号館 2階

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 担当者：九州大学病院脳神経内科 助教 渡邊 充
(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：shinkein@neuro.med.kyushu-u.ac.jp