

ぶどう膜炎をはじめとする眼炎症疾患の眼炎症発作の病態を反映する生物指標の探索

1. 臨床研究について

横浜市立大学附属病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、横浜市立大学附属病院眼科では、現在ぶどう膜炎の患者さんを対象として、「ぶどう膜炎の眼炎症発作の病態を反映する生物指標の探索」に関する「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、2027年2月28日までです。

2. 研究の目的や意義について

ぶどう膜とはいわゆる「茶目」の部分から奥に広がる、虹彩・毛様体・脈絡膜という組織をまとめて呼ぶ総称です。ぶどう膜は他の眼組織に比べて血管が豊富な組織です。ぶどう膜炎という病気は、何らかの原因でこのぶどう膜に炎症が起こっている状態です。例えば自己免疫疾患などの全身に炎症が生じている病気ではぶどう膜にも炎症が波及することがあります。そして、ぶどう膜はその内側にある網膜というカメラでいえばフィルムにあたる組織と接しているため、炎症が網膜に波及し、網膜に障害がでた場合には視力に深刻な影響を及ぼすことがあります。眼炎症性疾患ではぶどう膜をはじめ、視神経や強膜など、眼内の様々な部位の炎症がみられます。

ぶどう膜炎の治療法として、ステロイドをはじめとする免疫抑制療法が中心となります。近年、ベーチェット病などの難治性ぶどう膜炎に対して生物製剤の一つで抗 TNF α 中和抗体であるインフリキシマブ (IFX) やアダリムマブ(ADA)による治療が認可され、高い有効性がみられています。しかし、未だ、これらの生物製剤が効かない症例も存在することから、ぶどう膜炎の活性化に関与する新たな標的の探索が重要です。

さらにぶどう膜炎様の硝子体混濁を呈する仮面症候群、いわゆる眼内悪性リンパは近年罹患者数が増加しており、なかでも組織型がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫であれば眼内液中の IL-10、IL-6 の測定が有用です。しかし、それ以外の組織型の悪性リンパ腫の場合有用なマーカーがないのが現状であり、新規のマーカー検索は有用と考えられます。

また眼内液や血液からウイルス抗原が検出された場合、ウイルス DNA の PCR やシークエンス解析を行います。併せて臨床上ウイルス性ぶどう膜炎が疑われ、既存のウイルス DNA の PCR 隆性のケースや、眼炎症歴のないケースの白内障手術時に保存された眼内液中のウイルス DNA の網羅的解析を行うことで原因となるウイルスの解析に繋がると考えます。

そこで、今回、九州大学病院眼科では、眼疾患と炎症との関連性について検討することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで、炎症が関連する眼疾患の患者さんに対する新たな治療法・生物指標の開発に役立つのではないかと考えています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院眼科および共同研究機関において 2008 年 1 月 1 日から 2027 年 2 月 28 日までにぶどう膜炎や視神経炎、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性・網膜色素変性症と診断された方、また受診された患者さんでぶどう膜炎や糖尿病網膜症や加齢黄斑変性がないと診断された方、九州大学病院脳神経内科および共同研究機関で髄膜炎・水頭症・多発性硬化症・特発性頭蓋内圧亢進症、血液腫瘍内科でサイトメガ

ロウイルス網膜炎を発症する可能性のあるサイトメガロウイルス血症、先天サイトメガロウイルス感染症と診断された方、健常人ボランティアを対象にします。

下記研究において既に取得されている試料・情報を使わせていただく予定です。

許可番号：30-173

課題名：ぶどう膜炎をはじめとする眼炎症疾患の眼炎症発作の病態を反映する生物指標の探索

許可期間：平成20年4月1日～令和4年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成22年4月1日～令和4年3月31日

許可番号：721-04

課題名：血液疾患患者、血縁者間移植ドナーの検体保存、臨床データ登録システム（KCNET）の確立

許可期間：平成29年10月18日～令和4年10月17日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成29年10月18日～令和4年10月17日

許可番号：27053

課題名：新規眼感染症網羅的PCR検査ストリップ開発に関する多施設共同研究

許可期間：平成27年10月27日～令和5年10月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成27年10月27日～令和5年10月31日

許可番号：T2020-0170

課題名：難治性ぶどう膜炎に対する特異的細胞性免疫反応試験

許可期間：令和2年9月24日～

本研究に使用する試料・情報の取得期間：令和2年9月24日から本研究許可日まで

許可番号：臨S19-175

課題名：新規眼感染症網羅的PCR検査ストリップ開発に関する多施設共同研究（多施設共同前向き観察研究）

許可期間：2020年06月08日～2023年07月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2020年06月08日～2023年07月31日

許可番号：臨S21-016

課題名：感染性ぶどう膜炎病原体核酸同時検出キットに関する多施設共同臨床性能試験（多施設共同前向き観察研究）

許可期間：2021年07月30日～2025年03月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2021年07月30日～2025年03月31日

許可番号：2480

課題名：眼感染症・眼炎症疾患等に関する多機関共同研究

許可期間：2023年2月27日～2027年12月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：過去の既存検体～2027年6月30日

許可番号：11164

課題名：新規眼感染症網羅的PCR検査ストリップ開発に関する多施設共同研究

許可期間：2016年06月06日～2023年07月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2016年06月06日～2023年07月31日

許可番号：11531

課題名：ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断（PCR法）

許可期間：2017年07月13日～2027年03月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2017年07月13日～2027年03月31日

許可番号：3934

課題名：multiplex PCRを用いたぶどう膜炎・角膜涙道感染症の病原体の網羅的探索

許可期間：2012年10月29日～2017年10月28日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2012年10月29日～2017年10月28日

許可番号：M23009-00

課題名：眼感染症・眼炎症疾患に関する多機関共同研究

許可期間：令和5年4月25日～令和9年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：令和5年4月25日～令和9年3月31日

許可番号：A110929003

課題名：原田病の原因遺伝子の探索

許可期間：2011年09月30日～2026年03月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2011年09月30日～2026年03月31日

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただいた方の一部の方には、通常診療での血液採取（10ml）に追加して、研究用に血液を10-16ml余分に採血させていただきます。貧血等により、血液採取をすることで健康状態が悪化すると考えられる方には行いません。

眼内液につきましては、通常診療においてぶどう膜炎の確定診断のための検査用に眼内液0.1ml-1mLを採取しますが、その際の残余眼内液を使用させていただきます。眼内液採取の方法は外来あるいは病棟処置室にて角膜輪部から非常に細い針を前房内に刺入し注射器で眼内液を吸引して採取する場合と、手術室にて硝子体手術あるいは白内障手術の際に眼内液を注射器あるいは硝子体カッターを用いて採取する場合があります。診断の為に通常検査で採取された脳脊髄液の余剰検体5ml・骨髓液の余剰検体1mlを保存します。

また、特定のウイルス感染が眼の炎症に関係している場合、研究用に綿棒で唾液0.2mlを採取します。眼表面に炎症が波及した場合、研究用にシルマー試験紙にて涙液10ulを採取します。眼帯状疱疹患者さんの水疱の擦過検体を採取します。先行研究に参加した方からは、すでに取得されている試料・情報を利用させて頂きます。採取した特定のウイルスは培養細胞で増やして、感染した培養細胞のタンパク質の変化や、感染した培養細胞に対する白血球の免疫応答を調べます。また、白血球の働きと関わりのある腸内細菌の分布を調べるために糞便を1ml、尿20ml採取します。

この研究用の血液、眼内液、涙液、脳脊髄液などに含まれる炎症に関する様々な蛋白質の量、あるいは白血球の表面に存在する様々な蛋白質の種類や発現、眼内液や血液、皮膚水疱部検体、唾液の中のウイルスのタイプや量を測定し、ぶどう膜炎の患者さんとぶどう膜炎のみられない患者さんや正常の患者さんとの間での違いを調べます。

また、白血球や免疫の機能に関する遺伝子の多型やその発現量を調べたり、将来は病気の理解のためにその他のすべての遺伝子を包括的に調べる可能性もあります（全ゲノムシークエンス）。そしてカルテに記載されている視機能に関する情報と併せて分析を行うことにより、眼炎症との関連性を調べます。遺伝子発現や遺伝子多型、全ゲノムシークエンスの情報は将来 NIH のデータシステムなどのデータレジストリと呼ばれる大きなデータベースに登録する可能性があります。これは許可を得た人のみがその情報をみることができるように制限されたデータベースです。データベースに登録する前に名前や誕生日など個人を同定できる情報はすべて除きます。一般的なサマリー情報は公表される可能性があります。

この研究を支援する国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、国内外の健康・医療に関する研究及び開発に携わる研究機関・研究者や企業の間でデータを広く共有して研究及び開発に活用するための仕組みを設けてデータの利活用を推進します。この仕組みを通して、国内外（米国を含む）の研究機関、医療機関、企業、および承認審査機関が、健康・医療に関する研究、薬事申請を含む医薬品等の開発、科学的なエビデンスに基づく予防等、これらの研究開発に関わる人材の育成、ならびに保健医療政策の検討を行うことを目的に、データを利用させていただく場合があります。これにより、国内での研究開発、新しい医薬品や診断技術等の開発における促進が期待されます。

AMEDは、データの適正な利用を確保するため、関連法令・指針、および契約に基づくデータ共有ルールを定め、第三者も加わったデータ利活用審査委員会が公正な立場からデータの利用を審査・監督します。データの利用を希望する研究機関、医療機関、企業等は、具体的な研究計画を立案し、倫理審査委員会の承認を得るとともに、データ利用を申請し、データ利活用審査委員会による審査を受けます。審査により適正な利用を行うと認められた場合にのみデータの利用が許可されます。データの利用者には、関連法令・指針、データの利用条件、およびセキュリティに関するガイドラインの遵守が義務づけられます。AMEDは、データの利活用に関する状況をできる限り公開し、透明性の確保に努めます。

〔取得する情報〕

- ① 年齢、② 性別、③ 身長、④ 体重、⑤ 臨床情報、⑥ 現病歴・既往歴・家族歴、⑦ 検査結果の情報（ぶどう膜炎の原因疾患名、最高矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、倒像検眼鏡検査、眼底写真、蛍光眼底造影（フルオレセイン、インドシアニングリーン）、光干渉断層計検査（OCT）、血圧）⑧ 血液検査結果：高感度CRP、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、カルシウム、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、総コレステロール、中性脂肪、グルコース、ナトリウム、カリウム、クロール、LDH、白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、HbA1c、sIL2R、ACE、RF、補体価、抗核抗体、自己抗体、免疫グロブリン、ウイルス抗体価、⑨ウイルス・感染情報、⑩病理検査結果

また、熊本大学、ワシントン大学、国立がん研究センター、東京大学、国立国際医療研究センター、横浜市立大学、大阪大学、理化学研究所、東京医科大学、名古屋大学、東京大学、国立感染症研究所、外部委託業者（ジェノプラン、Cancer Precision Medicine、ハプロファーマ）へ末梢血・眼内液・脳脊髄液・糞便を追跡可能なサービスにて送付し、遺伝子・タンパク発現、遺伝子多型、電解質濃度などの詳しい解析を行う予定です。-80°C超低温フリーザーのない施設は外部委託業者（SRL）

を介して抽出DNA検体を九州大学へ搬送します。本研究は令和3年6月30日付け新指針「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づきます。

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. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、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。

また、いったん同意場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。同意を撤回されたい方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、下記の相談窓口までご連絡ください。

その場合は、収取された情報や試料などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはできません。ただし、同意を取り消した時に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。

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、研究への参加を撤回されても、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、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることがありません。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

研究対象者の血液や涙液、眼内液、唾液、脳脊髄液、糞便、尿、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、横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学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眼科学分野・教授・園田 康平の責任の下、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。

研究対象者の血液や涙液、眼内液、唾液、脳脊髄液、糞便、尿、測定結果、カルテの情報をワシントン大学や熊本大学、国立国際医療研究センター、横浜市立大学、国立がん研究センター、東京大学、大阪大学、慶應大学、理化学研究所、東京医大、名古屋大学へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

② 個人情報の保護に関する制度に関する情報

https://www.ppc.go.jp/enforcement/infoprovision/laws/offshore_report_america/

③ 上記、アメリカ合衆国ミズーリ州では、我が国と同等水準の個人情報保護体制が整備されており、本研究に用いられる情報は厳重に管理されることになる。

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病理組織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眼科学分野において同分野教授・園田 康平の責任の下、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眼科学分野において同分野教授・園田 康平の責任の下、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。

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、部局運営費でまかなわれます。

9. 利益相反について

横浜市立大学では、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横浜市立大学では「横浜市立大学における臨床研究に係る利益相反管理手順書」及び「公立大学法人横浜市立大学臨床研究利益相反委員会実施要綱」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部局運営費であり、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。

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、この研究に関する情報や研究成果等は、以下のホームページで公開します。

九州大学眼科ホームページ：<http://www.eye.med.kyushu-u.ac.jp>

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。

1.1. 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が、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、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が、これについてもあなたに権利はありません。

1.2. 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。

1.3. 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眼科学分野 九州大学病院眼科	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院眼科学 教授 園田康平	
研究分担者	<u>九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座准教授 八幡信代</u> <u>九州大学大学院医学研究院視機能再生学講座准教授 柴田健輔</u> 九州大学大学院医学研究院眼科学分野准教授 村上祐介 九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座准教授 秋山雅人 九州大学大学院医学研究院眼科学分野共同研究員 長谷川英一 九州大学病院眼科講師 石川桂二郎 九州大学大学院医学研究院眼科学分野助教 納富昭司 九州大学病院眼科医員 中村陸 九州大学病院眼科医員 山名智志 九州大学病院眼科医員 田島旭 九州大学大学院医学研究院眼科学分野共同研究員 白根茉利子 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 吉富景子 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 浅原健一郎 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 村田千博 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 Tantri Lestari S 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 筒井紘樹 九州大学病院眼科学学術研究員 倉元史織 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 浅原裕樹 九州大学病院血液・腫瘍内科 講師 森康雄 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 九州大学病院脳神経内科 助教 渡邊充 九州大学大学院農学研究院システム生物学 教授 中山二郎 九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学分野教授 前田高宏 九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学分野 助教 仙波雄一郎 九州大学大学院システム情報科学研究院電気システム工学部門准教授中村大輔 九州大学大学院医学研究院グローバル感染症センター 助教 本村良知 九州大学病院小児科 講師 井上普介	
共同研究機関等	機関名 ／ 研究責任者の職・氏名	役割
	① 熊本大学国際先端医学研究機構/副機構長・滝澤仁	解析

② 国立国際医療研究センター/ゲノム医学プロジェクト長・徳永勝士	解析
③ 横浜市立大学医学部眼科/教授・水木信久	解析/試料・情報収集
④ ワシントン大学（セントルイス）/Professor of Medicine and Pathology Wayne · M. Yokoyama	解析
⑤ 国立がん研究センター研究所分子腫瘍学分野/分野長 片岡圭亮/外来研究員・古屋淳史	解析
⑥ 自治医大さいたま医療センター/講師・中川卓	試料・情報収集
⑦ 京都府立医科大学医学部視覚機能再生外科学/教授・外園千恵	試料・情報収集
⑧ JCHO 大阪病院眼科/部長・大黒伸行	試料・情報収集
⑨ 大分大学眼科/教授 武田篤信/助教・中野聰子	試料・情報収集
⑩ 神戸大学眼科/講師・楠原仙太郎	試料・情報収集
⑪ 大阪大学微生物病研究所/講師・元岡大祐	解析
⑫ 福岡歯科大学眼科/教授・大島裕司	試料・情報収集
⑬ 東京医科大学眼科/准教授・臼井嘉彦	解析/試料・情報収集
⑭ 北海道大学眼科/診療教授・南場研一	試料・情報収集
⑮ 杏林大学眼科/教授・慶野博	試料・情報収集
⑯ 東京大学眼科/講師・田中理恵	試料・情報収集
⑰ 日本医科大学多摩永山病院眼科/教授・堀純子	試料・情報収集
⑱ 山形大学眼科/准教授・金子優	試料・情報収集
⑲ 大阪大学視覚情報制御学/准教授・丸山和一	試料・情報収集
⑳ 防衛医大眼科/教授・竹内大	試料・情報収集
㉑ 理化学研究所/チームリーダー・石垣和慶	解析
㉒ 名古屋大学眼科/講師・兼子裕規	試料・情報収集/解析
㉓ 広島大学眼科/講師・原田陽介	試料・情報収集
㉔ 大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学/教授・岡田隨象	解析
㉕ 東京大学病院希少難病疾患治療開発実践講座/特任准教授・田岡和城	解析
㉖ 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター/教授・上野貴将	解析
㉗ 国立感染症研究所感染症危機管理研究センター/主任研究官・花岡希	解析
㉘ 自治医科大学眼科/教授・蕪城俊克	試料・情報収集
㉙ 国立健康危機管理研究機構国際医療センター眼科/医長・八代成子	試料・情報収集
㉚ 徳島大学眼科/講師・柳井亮二/講師・江川麻理子/助教・	解析/試料・情報

	山田将之 ③① 福岡市民病院脳神経内科・科長 長野祐久 ③② 済生会福岡総合病院脳神経内科・主任部長 川尻真和	収集 試料・情報収集 試料・情報収集
業務委託先	委託先	委託内容
1	企業名称：株式会社 Cancer Precision Medicine 所在地：〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-10 RGBT2 1F 監督方法：情報保護管理体制がおかれて、遵守されていることを監督する。 提供する試料等：RNA-seq ライブラリー、TCR レパトア	シーケンス実験
2	企業名称：株式会社ハプロファーマ 所在地：〒980-0845 宮城県仙台市青葉区荒巻青葉 468-1 監督方法：情報保護管理体制がおかれて、遵守されていることを監督する。 提供する試料等：RNA-seq ライブラリー、TCR レパトア	シーケンス実験
3	企業名称：ジェノプラン 所在地：福岡市西区九大新町 4-1 福岡市産学連携交流センター221号室 監督方法：情報保護管理体制がおかれて、遵守されていることを監督する。 提供する試料等： 血液、DNA	DNA の測定

1.4. 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：横浜市立大学附属病院眼科 水木 信久 連絡先：[TEL] 045-787-2800 (代表)
---------------	---

【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 中村 雅史