

2023年6月21日作成 Ver.1.0

自己炎症性疾患の病態における免疫老化の意義を明らかにする研究

本研究では、国が定めた倫理指針に基づき、対象となる患者さん、お一人ずつから直接、研究参加の同意を得るかわりに、研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、患者さんがご自身の試料や情報の利用について拒否できる機会を保障しています。

研究のためにご自身の試料や情報が使用されることを望まれない方は「お問い合わせ先」へご連絡ください。

試料・情報利用の拒否を申し出ても不利益を受けることはありません。

ただし、お問い合わせの時期や取り扱う試料・情報によっては申し出に対応できない場合がございます。予めご了承ください。

1、研究の目的と意義

家族性地中海熱（Familial Mediterranean fever：FMF）は、関節と内臓の膜に炎症を引き起こす自己炎症性疾患と言われる病気の一つです。特徴は、発熱と痛みが繰り返起こることです。この病気の原因はまだよくわかっていませんが、FMFの病気になりやすい遺伝子の一つである地中海熱（MEFV）遺伝子にある変異（バリエーション）が関連しています。この遺伝子は蛋白質の一種で、細胞内のインフラマソームというものを調節する役割があります。しかし、この遺伝子の機能がうまく働かないと、インフラマソームが過剰に活性化してしまいます。その結果、炎症を引き起こす物質であるIL-1 β やIL-18が過剰に産生され、炎症が起こります。

日本人のFMF患者さんは比較的高齢で発症することや、病気の原因となるMEFV遺伝子の変異を持たない患者さんも多いことが明らかになりました。年をとると免疫系のバランスが変わり、老化細胞が体組織に蓄積されることで慢性的な炎症が引き起こされることがあります。このような老化に伴う慢性炎症は「インフラメージング（Inflammaging）」と呼ばれ、老化関連の病気と関連していることが注目されています。例えば、高齢で関節リウマチを発症する患者さんでは、自己抗体が陰性であり、炎症物質であるIL-6などが過剰に産生され、適応免疫よりも自然免疫が活性化する状態が主な特徴です。MEFVはFMFの感受性遺伝子として重要ですが、この遺伝子の変異を持つ人全員が必ずしもFMFを発症するわけではありません。環境要因としてのストレスや月経周期なども重要な要素です。これらの自己炎症性疾患の経過において、インフラメージングを含む免疫老化がFMFの病気の状態やタイプにどのような影響を与えるのか、そのメカニズムはまだよくわかっていないため、この研究が計画されました。

本研究の目的は、多施設共同研究により健常人の血清、末梢血単核細胞と、FMF患者さんの血清、末梢血単核細胞より得られた蛋白情報、ゲノム情報を用いることで、FMFの層別化や予後予測に免疫老化のメカニズムがどの程度寄与するのか明らかにすることです。臨床情報と紐づけられたFMFのゲノム情報と血清学的情報と免疫老化との関連に着目し、自然免疫の異常を有するFMFの本質に迫る本研究は極めて独創的であり、類似研究・競合研究はなく意義あるものと考えています。

<遺伝情報とは>

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まっていますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、約3万個の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」はA, T, G, Cという四つの印（塩基）の連続した鎖です。その印がいくつつながって遺伝を司っています。このつながりが遺伝子です。一つの細胞の中には約3万個の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、約60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞のひとつひとつにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第二の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の祖先ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の配列の違いはさまざまな病気の原因となります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の配列の変化が起こると、変化した細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、癌がその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、実際は遺伝子の変化が病気を引き起こすことはむしろきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように人によって生まれつき遺伝子に違いが見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る約60兆個の細胞では頻繁に遺伝子の変化が起こっていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子の変化のうちごく一部の変化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気がつかれるのだと思われます。

ヒトの免疫機構には、「適応性免疫」と「自然免疫」の2つが存在し、前者は病原微生物に特異的に防御応答するのに対し、後者は病原微生物に非特異的に応答します。それらの異常として起こる多量の疾患は、それぞれ「自己免疫疾患」、「自己炎症性疾患」として知られております。家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever; FMF）は、周期的に繰り返される発熱と、漿膜の無菌性炎症による腹痛、胸痛、関節炎を伴うことを特徴とする遺伝性の自己炎症疾患であり、原因遺伝子としてMEFV（Mediterranean fever）遺伝子が同定されており、日本にも多数のFMFの患者さんが存在することが明らかになってきました。その他の遺伝性自己炎症疾患

として、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)、A20 ハプロ不全症 (若年発症ベーチェット病)、NLRC4 異常症、アデノシンデアミナーゼ-2 (ADA2) 欠損症、エカルディ・グティエール症候群 (AGS) など多種の疾患ならびに原因遺伝子が同定されております。

遺伝子診断とはいろいろな病気に関係する生まれつきの体質 (遺伝素因) の有無を、血液や組織などから取り出した遺伝子の型を調べることにより明らかにし、病気の存在を調べ、早期治療に結びつけようとするものです。今回の自己炎症性疾患の遺伝性診断では、自己炎症性疾患の原因遺伝子の型を解析します。

長崎大学では、あなたやその家族が、病気のことや遺伝子解析研究に対して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合に備えて、遺伝カウンセリング体制を整えています。相談したい時は診療を担当する医師あるいは説明担当者にその旨申し出てください。

2、対象となる方

以下の条件 (基準) を満たす方が対象になります本研究では原則、直接文書による取得を行いますが、一部の患者さんにおいて、現在来院していない等の理由で直接同意を得ることが困難な方を対象として、本公開文書を作成しています。研究対象 B・C・E の方は直接同意を取得する事が困難であり、これらの人を対象として本情報公開文書を作成しております。

●研究対象 B

- ①対象疾患：家族性地中海熱と診断された患者
- ②研究機関長の許可日の時点で初回治療開始後 1 年未満の対象者
- ③同意取得時に 15 歳以上の患者.
- ④初回治療開始前の残余検体 (既存試料) が各研究実施機関に保存されている
- ⑤本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、研究対象者本人 (または代諾者) の自由意思による文書同意が得られた患者

●研究対象 C

- ①対象疾患：家族性地中海熱と診断された患者
- ②研究機関長の許可日時点で初回治療開始後 1 年以上経過している患者
- ③診断時に 15 歳以上の患者.
- ④初回治療開始前の残余検体 (既存試料) が各研究実施機関に保存されている
- ⑤開始後 12 ヶ月までの血液の残余検体 (既存試料) が少なくとも 1 検体保存されている

●研究対象 E

【選択基準】

- ①2010 年 1 月 1 日～2023 年 3 月 31 日までに長崎大学病院に先行研究「家族性地中海熱インフラマソーム伝達異常をゲノム創薬で解決する開発研究」により残余検体 (血液) が保管されている健常人

- ②既存情報と残余検体の情報が突合できる者
- ③15 歳以上

【除外基準】 研究対象 D, E 共通

- 1.同意取得時に自己炎症性疾患を有している者

※研究対象 D と研究対象 E の場合は同意取得時に研究者が確認

3、研究の方法

この研究では、研究対象 B・C・E の方に関しては既に採取して、各研究実施機関に保管してある血液の残りを使用します。その検体を用いて解析を行います。患者さんに関しては通常の診療で得られた情報や検査結果などを使用します。健常人の方に関しては年齢・性別の情報を収集させていただきます。これらの試料を用いて下記 4 に記載されている項目に関して患者さんと健常人の方の間での比較を行います。

4、研究に用いる試料・情報

試料として長崎大学病院に保管している情報・血液を使用します。

患者の方

- ・患者背景
- ・臨床経過
- ・血液学的検査
- ・研究検体を用いた検査： RNA シーケンス（シングルセル含む）、血清プロテオミクス、自己炎症性疾患関連遺伝子シーケンス解析
- ・尿検査
- ・使用薬剤情報

健常人の方

- ・情報：年齢・性別
- ・研究検体を用いた検査：RNA シーケンス（シングルセル含む）、血清プロテオミクス、自己炎症性疾患関連遺伝子シーケンス解析

本研究で利用する情報について詳しい内容をお知りになりたい方は下記の「お問い合わせ先」までご連絡ください。

5、研究期間

研究機関長の許可日～2030 年 12 月 31 日

6、外部への試料・情報の提供

研究代表者は研究計画書に記載してある情報等を症例報告書（紙）にて収集します。研究代表者等は各研究対象者の各観察・検査等の終了後、速やかにその情報を症例報告書（紙）に記載します。研究協力機関で収集する健常人に関する情報は匿名化後に年齢・性別のみを症例報告書（紙）で受け取ります。本研究で得られた血液検体は個人が特定できない識別コードを割り付け、提供元で回収担当者が回収に来るまで保管します（-80℃での冷凍保管）。回収担当者は事前に提供元の担当者へ連絡をし、回収を行います。本研究では研究計画書を『試料・情報の提供に関する記録』とし、研究代表者はその記録を研究計画書に定められた方法の通りに保管します。提供元における記録の作成、保管については研究代表者がその義務を代行します。ただし、提供元において、別途規定がある場合はその規定に従い適切に対応することとします。詳細に関してお知りになりたい方はご連絡ください。

7、研究実施体制

この研究は長崎大学病院リウマチ・膠原病内科および共同研究機関で行います。共同研究機関の詳細に関してお知りになりたい方はご連絡ください。

《研究代表者》

長崎大学病院 リウマチ・膠原病内科 研究代表者名 古賀智裕

《長崎医療センターにおける研究責任者》

長崎医療センター リウマチ科 岡田覚丈

8、お問い合わせ先

長崎医療センター リウマチ科 岡田覚丈

住所 長崎県大村市久原2丁目1001-1

電話：0957-52-3121 FAX：0957-54-0292

【ご意見、苦情に関する相談窓口】（臨床研究・診療内容に関するものは除く）

長崎医療センター 電話：0957-52-3121