

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

東京大学医学部附属病院眼科では、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。その一つとして、東京大学医学部附属病院眼科では、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やシーケンス解析を行います。併せて臨床ウイルス性ぶどう膜炎が疑われ、既存のウイルスDNAのPCR陰性のケースや、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

東京大学医学部附属病院眼科や共同研究機関において平成20年1月1日から令和9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(30名)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

病院脳神経内科で髄膜炎・水頭症・多発性硬化症・特発性頭蓋内圧亢進症（50名）、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(60名)と診断された方、健常人ボランティア(計200名)、計1140名を対象にします。

貧血等により、採血をすることで健康状態が悪化すると考えられる方は、この研究にご参加いただくことはできません。

下記研究において既に取得されている試料・情報を使わせて頂きます。

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症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

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（10 ml）に追加して、研究用に血液を10-16 ml 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・骨髄液の余剰検体 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・情報を利用して頂きます。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

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連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係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為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(全ゲノムシーケンス)。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、全ゲノムシーケンスの情報は将来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はその情報をみることができるよう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。

[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、山口大学、理化学研究所、東京医科大学、名古屋大学、東京大学、国立感染症研究所へ末梢血・眼内液・脳脊髄液・糞便を郵送にて送付し、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℃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

られることはありません。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（事前に同意を得ていない資料を用いる研究の場合）

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はありません。ただし、参加を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。

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、九州大学大学院医学研究院眼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眼科学分野教授 園田康平、東京大学医学部眼科学教室講師 田中理恵の責任の下、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、慶応大学、理化学研究所、山口大学、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。

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、九州大学の部局等運営経費、東京大学医学部眼科学教室の奨学寄附金でまかなわれます。

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九州大学の部局等運営経費、東京大学医学部眼科学教室の奨学寄附金であり、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。

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。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。

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。

【研究機関名及び本学の研究責任者氏名】

研究機関 東京大学医学部附属病院眼科
 研究責任者 田中理恵 東京大学医学部眼科学教室 講師
 担当業務 試料・情報の収集

【共同研究機関】

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院眼科学分野
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	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 九州大学大学院医学研究院眼科学分野准教授 武田篤信 九州大学病院眼科講師 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講師 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 九州大学病院眼科助教 石川桂二郎 九州大学病院眼科助教 納富昭司 九州大学大学院医学研究院視機能再生講座助教 伊東崇子 九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座 共同研究員 柴田健輔 九州大学大学院医学研究院 共同研究員 山名智志 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 船津治彦 九州大学病院医員 白根茉莉子 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 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 教授 赤司浩一 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 助教 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 九州大学病院脳神経内科 診療准教授 松下拓也 九州大学大学院農学研究院微生物工学研究室 教授 中山二郎 九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野 教授 前田高宏 九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科 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小児科 教授 大賀正一 九州大学大学院医学研究院小児科 助教 本村良知 九州大学大学院医学研究院小児科 助教 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/ゲノム医科学プロジェクト長・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/主任研究員・古屋淳史	解析
	⑥ 山口大学医学部眼科学/講師・柳井亮二	解析/試料・情報収集
	⑦ 自治医大さいたま医療センター/教授・蕪城俊克	試料・情報収集
	⑧ 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
	⑨ JCHO 大阪病院眼科/部長・大黒伸行	試料・情報収集
	⑩ 大分大学眼科/助教・中野聡子	試料・情報収集
	⑪ 神戸大学眼科/講師・楠原仙太郎	試料・情報収集
	⑫ 大阪大学微生物病研究所/特任准教授・中村昇太	解析
	⑬ 大阪大学微生物病研究所/助教・元岡大祐	解析
	⑭ 大阪大学微生物病研究所/特任研究員・沖大也	解析
	⑮ 福岡歯科大学眼科/教授・大島裕司	試料・情報収集
	⑯ 東京医科大学眼科/准教授・臼井嘉彦	解析/試料・情報収集
	⑰ 北海道大学眼科/診療教授・南場研一	試料・情報収集
	⑱ 杏林大学眼科/教授・慶野博	試料・情報収集
	⑲ 東京医科歯科大学眼科/講師・高瀬博	試料・情報収集
	⑳ 東京大学眼科/講師・田中理恵	試料・情報収集
	㉑ 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
	㉒ 山形大学眼科/講師・金子優	試料・情報収集
	㉓ 大阪大学視覚情報制御学/准教授・丸山和一	試料・情報収集
	㉔ 防衛医大眼科/教授・竹内大	試料・情報収集
	㉕ 理化学研究所/チームリーダー・石垣和慶	解析
	㉖ 名古屋大学眼科/講師・兼子裕規	試料・情報収集
	㉗ 広島大学眼科/講師・原田陽介	試料・情報収集
	㉘ 大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学/教授・岡田随象	解析
	㉙ 東京大学病院希少難病疾患治療開発実践講座/特任准教	解析

	授 田岡和城 ① 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 ② 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 解析
--	---	----------

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：東京大学医学部附属病院眼科
特任講師 田中 理恵
連絡先：〔TEL〕 03-3815-5411 (内線 33497)
〔FAX〕 03-3817-0798