

研 究 計 画 書

1. 研究の名称

自己免疫性多内分泌腺症候群における関連自己抗体の網羅的解析のためのプロテインアクティブアレイの開発

2. 研究の目的及び意義

【背景】

自己免疫性多内分泌腺症候群は自己免疫の機序により甲状腺、副腎皮質、膵臓、副甲状腺など複数の内分泌臓器障害を来す疾患群で、臨床分類は1～3型としているものが多いが、1型以外には病因や病態において不明な点が多い。特に自己免疫性多内分泌腺症候群2型は臨床病態に基づいた古い分類であり、副腎皮質機能低下症（Addison病）、自己免疫性甲状腺疾患（Basedow病、橋本病）、1型糖尿病、性腺機能低下症、重症筋無力症、セリアック病のうち2種類以上を併せた場合と定義される。また、副腎皮質機能低下症に自己免疫性甲状腺疾患や1型糖尿病などの自己免疫性内分泌腺疾患を併せた場合に2型、自己免疫性甲状腺疾患に副腎皮質機能低下症以外の内分泌腺疾患を併せた場合に3型、1～3型に該当しない複数の内分泌腺疾患を有する場合に4型とする分類もあり、分類も定まっていない。また我が国の小児患者に関しては疫学情報の集積もなく、患者の実態は不明のままである。

【目的】

研究協力者と共にプロテインアレイによる自己抗体の網羅的解析の実験系を構築し、自己免疫性多内分泌腺症候群の患者血清を用いてその妥当性や精度を検証する。

【意義】

自己免疫性多内分泌腺症候群に関連すると過去に報告された自己抗体は約20-30種類（抗GAD抗体、抗TPO抗体、抗TSH抗体、抗ACTH抗体、抗Adrenal cortex抗体、抗21-OHase抗体、抗17 α -OHase抗体、抗interferon omega抗体など）あるが、自己免疫性多内分泌腺症候群の患者に対して日常診療で検査できる自己抗体の項目は数種類に限られており、その全体像を把握することが困難であった。自己抗体を一斉に測定することができれば患者の臨床病型毎の臨床症状の特徴とも合わせて詳細に病態を把握することができ、発症の予測や予防法の開発まで発展が見込まれる。

3. 研究の対象

当施設の小児科と内分泌代謝・膠原病・腎臓内科で自己免疫性多内分泌腺症候群と診断され治療を受けている症例のうち、本研究への参加の同意が得られた症例および2010年4月1日から2017年3月31日の間の受診時に採血した臨床検体を対象とする。目標症例数は5例とするが、上限は定めない。

研究全体での症例数 5例、本学での症例数 5例

4. 研究方法

【研究種別】 いずれかに

単独研究（本学のみ） 多施設共同研究（本学が主） 多施設共同研究（本学が分担）

【研究内容】 いずれかに

侵襲： なし あり（軽微な侵襲） あり（侵襲）

ありの場合はその内容（通常診療での採血の際に本研究用として約 2ml を上乗せする）

介入： なし あり

ありの場合はその内容（ ）

【研究方法】

プロテインアクティブアレイ技術を有する産業技術総合研究所の五島直樹先生と研究協力体制を構築し、自己免疫性多内分泌腺症候群専用のプロテインアクティブアレイを開発する。当施設でフォローアップ中の自己免疫性多内分泌腺症候群患者の血清を用いて、開発したアレイの妥当性や精度を検証する。具体的内容は以下の通り。

1. 自己免疫性多内分泌腺症候群専用のプロテインアクティブアレイの開発

産業技術総合研究所の五島直樹先生らは世界最大規模のヒトタンパク質発現リソース (HUPEX: Human Proteome Expression-resource)、ハイスループットヒトタンパク合成技術、発現リソースデータベース (HGPD: Human Gene and Protein Database) を駆使して約 20,000 種類のヒト由来の抗原タンパク質を、活性を維持しながら、自由にレイアウトし多項目の自己抗体を同時に解析できる技術を有している（プロテインアクティブアレイと命名された）。今回は、五島直樹先生を研究分担者として迎え、約 20,000 種類のヒト由来の抗原タンパク質のスクリーニングを行いながら、共同で自己免疫性多内分泌腺症候群専用のプロテインアクティブアレイの開発を進める。具体的には、副腎、甲状腺、膵臓、脳神経などの臓器に特異性のある約 390 種類の抗原タンパク質のアレイ基盤を作成する。臨床検体（患者血清）を添加し、固定された抗原タンパク質と血清中の自己抗体とで抗原抗体反応を形成させ、それらを HRP 融合二次抗体を使って標識し、化学発光を用いて検出する。

2. 開発したアレイの検証

開発したアレイの検証のため、当施設でフォローアップ中の自己免疫性多内分泌腺症候群患者の血清を用いる。検査の比較対照として抗 GAD 抗体や抗 TPO 抗体を蛍光抗体法や ELISA 法で測定し、プロテインアクティブアレイの測定結果との整合性を評価する。抗 GAD 抗体、抗 TPO 抗体、抗 TSH 抗体、抗 ACTH 抗体、抗 Adrenal cortex、抗体、抗 21-OHase 抗体、抗 17 α -OH ase 抗体、抗 interferon omega 抗体などのうち精製した抗体が入手可能なものに関しては、プロテインアクティブアレイ上のどの抗原タンパク質と結合するかを確認し、臨床検体のプロファイリング結果との対比に用いる。

【将来の研究利用】 いずれかに

なし

あり（自己免疫性多内分泌腺症候群に関して新たな知見が報告された場合、本研究で得られた検体を用いて検証、再検討することがありうる。）

5. 研究対象者の負担等

研究対象者は一般診療での採血機会にあわせて本研究用に約 2ml を上乗せして採取した血清もしくは凍結保存された残余血清であるため、研究対象者に新たな侵襲や負担を強いることはない。

6. 研究対象者からの同意取得方法

【取得方法】 いずれかに

新規試料・情報による研究

文書 IC

文書により説明し、文書により同意を受ける。

口頭 IC (記録作成を含む)

(口頭 or 文書) により説明し、(口頭 or 文書) により同意を受ける。

記録作成は、同意の日時、説明方法、説明者、同意事項等について記載する。

記載場所：

オプトアウト (情報公開+拒否機会)

あらかじめ情報を通知・公開し研究対象者等が拒否できる機会を保証する。

公開場所 (URL)：

既存試料・情報による研究

診療の一環で採取された血清の残余を使用するため、研究対象者からの同意取得方法はオプトアウトを選択する。

文書 IC

文書により説明し、文書により同意を受ける。

口頭 IC (記録作成を含む)

(口頭 or 文書) により説明し、(口頭 or 文書) により同意を受ける。

記録作成は、同意の日時、説明方法、説明者、同意事項等について記載する。

記載場所：

オプトアウト (情報公開+拒否機会)

情報を通知・公開し研究対象者等が拒否できる機会を保証する。

公開場所 (URL) : <http://www.med.oita-u.ac.jp/pediatrics/>

【代諾者等】 いずれかに

なし

あり (理由：被験者にもわかりやすく説明するが、被験者が乳幼児もしくは重篤な精神発達遅滞を伴う場合は、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くため、保護者を代諾者として同じく説明する。)

【インフォームド・アセント】 いずれかに

行う (意思表示可)

行わない (理由：)

7. 研究対象者のプライバシー保護

【匿名化の方法】

診療情報は、解析前に住所、氏名、生年月日、患者 ID を削除し、符号を付して匿名化することにより個人の特定が出来ないようにする。対応表は各施設において、研究責任者または分担研究者が鍵の掛かる場所で厳重に保管する。

【公表の配慮】

得られた結果は、学会や医学雑誌に発表されることや、治療の効果が認められる場合は、厚生労働省に提出されることとなるが、研究の結果を公表する際は個人が特定できないようプライバシーに配慮する。

8. 試料および情報の保存

【試料】

保存方法：対応表を残す匿名化を行ったのち研究責任者が小児科学講座の研究室で厳重に保管する。対応表は別のセキュリティ設定をした記録媒体に保管する。

期 間：論文発表後から 5 年間

廃棄方法：大分大学医学部の定める廃棄方法に従い廃棄する。

【情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）】

保存方法：対応表を残す匿名化を行ったのち研究責任者が小児科学講座の研究室で厳重に保管する。対応表は別のセキュリティ設定をした記録媒体に保管する。

期 間：論文発表後から 10 年間

廃棄方法：紙媒体の診療情報はシュレッダーを用いて破棄し、電子媒体の診療情報はデータが復元できない処理を施したうえで廃棄する。

9. 研究機関の長への報告内容及び報告方法

「倫理委員会・ヒトゲノム研究倫理審査委員会申請の手引」に基づき、医学部長に所定の報告書を提出する。

10. 遺伝的特徴に関する重要な知見

なし（本研究では遺伝子解析を行わない。従って、遺伝カウンセリングが必要な事態は基本的に生じない。）

あり（ ）

11. 健康被害に対する補償および賠償

なし

あり（ ）

12. 研究資金

本研究は、公的な資金である小児科学講座の基盤研究経費、奨学寄付金を用いて研究を行う。

13. 本研究に係る利益相反

本研究は小児科学講座の基盤研究経費、奨学寄附金を資金として研究を行う。この他に特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けておらず、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はない。

14. 研究の実施場所

大分大学医学部 小児科学講座研究室

15. 研究期間

倫理委員会承認日から平成 32 年 3 月 31 日まで。

16. 研究の実施体制

【本学における研究組織】

	所属・職名	氏名	経験年数
研究責任者	大分大学小児科学講座	教授 井原 健二	28 年
研究協力者	大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座	教授 柴田 洋孝	29 年
連絡先	小児科学講座	井原 健二	(内線 2082)

【研究全体の実施体制】

研究協力者 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター
チーム長 五島 直樹

17. 相談等の対応

【相談窓口】

担当者氏名：井原 健二

連絡先：大分大学医学部小児科学講座

電話 097-586-5833

【公開先】

大分大学医学部小児科学講座ホームページ

URL : <http://www.med.oita-u.ac.jp/pediatrics/>

18. 研究に関する情報公開

研究対象者の求めに応じ、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料の情報公開を行う。資料の入手又は閲覧の方法は上記の相談窓口へ問い合わせいただく。

19. その他

本研究の研究途上において、さらに共同研究者の追加の必要が生じた場合は、共同研究者から患者の組織ならびに臨床情報の提供を受けることになるが、その際は本学医学部倫理委員会の承認、さらに医学部長の許可を得た上で実施する。

本院で自己免疫性多内分泌腺症候群と診断された患者さ

ん・ご家族の皆様へ

～受診時（2010年4月1日から2017年3月31日まで）に採血し保存された血液検体の医学研究への使用のお願い～

【研究の目的について】

自己免疫性多内分泌腺症候群は自己免疫の機序（自分自身を攻撃する体質）により甲状腺、副腎皮質、膵臓、副甲状腺など複数の内分泌臓器に問題が生じる疾患群です。臨床面から1型から3型に分類されることが多いですが、1型以外は原因や病態がよくわかっておらず、分類法も定まっていません。また我が国の小児患者に関しては疫学情報の集積もありません。自己免疫性多内分泌腺症候群に関係があると報告された自己抗体（自分自身を攻撃する物質）は約20-30種類ありますが、日常の診療で検査できる自己抗体は数種類に限られていて、その全体像を把握することは困難でした。

今回、私たちは研究協力者（産業技術総合研究所 五島直樹先生）と協力して自己抗体を幅広く調べることができる検査キット（プロテインアクティブアレイ）を作ろうとしています。その検査キットが診断や病気の把握に役立つものであるか、自己免疫性多内分泌腺症候群の患者さまの血清を用いて確認しようと考えています。

自己抗体を一斉に測定することができれば患者の臨床症状の特徴とも合わせて病態を詳細に把握することができ、発症の予測や予防法の開発まで発展が見込まれます。

【使用させていただく組織（試料）等について】

本院で凍結保存された血液検体を用いて開発したプロテインアクティブアレイの妥当性や正確性を検討しようと考えています。また、結果と診療情報（例えば症状や治療効果がどうであったかなど）との関連性を調べるために、患者さんの診療記録（カルテやレントゲン写真など）を調べさせていただくこともあります。なお患者さんの血液検体（試料）及び診療記録（カルテ）を使用させていただきますことは本学医学部倫理委員会において外部委員も交えて厳正に審査され承認されています。また、患者さんの試料および診療情報は、国の定めた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、匿名化したうえで管理しますので、患者さんのプライバシーは厳密に守られます。当然のことながら、個人情報保護法などの法律を遵守いたします。

【使用させていただく組織（試料）の保存等について】

血液検体（試料）の保存は論文発表後 5 年間を基本としており、保存期間終了後は、血液検体（試料）を焼却処分します。ただし、研究の進展によってさらなる研究の必要性が生じた場合は 5 年間を超えて保存させていただきます。また、患者さんの診療情報については、論文発表後 10 年間保存し、保存期間終了後はデータが復元できない処理を施した上で廃棄します。

【患者さんの費用負担等について】

本研究を実施するに当たって、患者さんの費用負担はありません。また、本研究の成果が将来薬物などの開発につながり、利益が生まれる可能性があります。万が一、利益が生まれた場合、患者さんにはそれを請求することはできません。

【研究資金】

本研究においては、公的な資金である大分大学医学部小児科学講座の基盤研究経費ならびに奨学寄付金を用いて研究が行われ、患者さんの費用負担はありません。

【利益相反について】

この研究は、上記の公的な資金を用いて行われ、特定の企業からの資金は一切使いません。「利益相反」とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人を含みますが、本研究ではこの「利益相反（資金提供者の意向が研究に影響すること）は発生しません。

【研究の参加等について】

本研究へ血清（試料）および診療記録（情報）を提供するかしないかは患者さんご自身の自由です。従いまして、本研究に血清（試料）および診療記録（情報）を使用してほしくない場合は、遠慮なくお知らせ下さい。その場合は、患者さんの血清（試料）および診療記録（情報）は研究対象から除外いたします。また、ご協力いただけない場合でも、患者さんの不利益になることは一切ありません。なお、これらの研究成果は学術論文として発表することになりますが、発表後に参加拒否を表明された場合、すでに発表した論文を取り下げることはいたしません。

患者さんの血清（試料）および診療記録（情報）を使用してほしくない場合、その他、本研究に関して質問などがありましたら、主治医または以下の研究責

任者までお申し出下さい。

【研究責任者】

879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

大分大学医学部小児科学講座 講師 井原 健二 (いはら けんじ)

電話番号 097-586-5833