

## 研究計画書

# 「自己免疫疾患 survivor (サバイバー) における自己寛容の維持機構や 炎症収束・修復再生機構の解明」

埼玉医科大学総合医療センター・リウマチ・膠原病内科

酒井 亮太

## 研究計画書

### 1. 研究の名称

「自己免疫疾患 survivor(サバイバー)における自己寛容の維持機構や炎症収束・修復再生機構の解明」

### 2. 研究組織について

研究機関の名称：埼玉医科大学総合医療センター

研究責任者：リウマチ・膠原病内科 助教 酒井 亮太

連絡先 研究事務局 049-228-3574, r\_sakai@saitama-med.ac.jp

研究実施者：

埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 教授 天野 宏一

埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師 近藤 恒夫

埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 助教 倉沢 隆彦

埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 助教 柴田 明子

埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 助教 岡田 悠介

埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 内科専攻医 (助教) 吉永 正一

### 3. 研究の背景・意義・目的

関節リウマチや血管炎症候群・膠原病疾患において、生物学的製剤やステロイドによって、臨床的寛解に至っても薬剤中止後に再燃してしまうアンメット・メディカル・ニーズがある。再燃・寛解を繰り返す中で、結果的に修復不可能な重篤な臓器不全を来す症例も少なくない。これまでの多くの研究にも関わらず特異的治療法が見つからない原因としては、患者個人の人種・遺伝的背景の多様性、環境要因暴露の多寡、ステロイド等の非特異的薬剤による治療修飾が、免疫学的解析を困難にして、個別化・高精度医療 Precision medicine の実現を阻んでいる。昨今の研究では疾患活動性が認められない臨床的寛解に加え、免疫動態が変容し、分子免疫学的な寛解を達成している「分子的寛解」が注目されており、これまでの遺伝背景や疾患メカニズムを探る研究から、いかに自己を攻撃する自己免疫状態から自己寛容を誘導し、その状態を維持するのか、その寛解誘導メカニズムを探ることが必要になっている。長期に渡り、寛解を維持している自己免疫疾患患者はいわば、survivor の状態であり、本研究ではこの状態に至った患者の血清や末梢血単核球からマルチプレックス解析、single cell RNA seq 解析、Flow-cytometry や Mass-cytometry 解析を行い、長期寛解に寄与する免疫細胞群と発現蛋白や核内転写因子の同定を試みる。疾患再燃を防ぎ、過度な炎症を抑制して、臓器不全を防ぎ、正常な修復・再生機構を導くための治療応用を目指すことが目的である。

### 4. 研究方法

本研究は、患者由来の検体を採取し、臨床情報を含めて解析する非介入・観察研究である。

既存の生物学的製剤およびステロイドを含めた免疫抑制治療の結果、無治療のまま2年間以上長期寛解に至っている自己免疫疾患患者（関節リウマチ、血管炎症候群や膠原病）の中で、臨床的に疾

患活動性がなく、各疾患の定義上、最も厳しい寛解基準に基づき、完全寛解となった患者末梢血から 20 ml 採血し、血清と末梢血単核球を採取する。

採取した血清からサイトカイン・ケモカイン・蛋白質のマルチプレックス解析を行う。PBMC からは single cell RNA seq による解析と Flow-cytometry や Mass-cytometry による解析を行い、長期寛解に寄与する免疫細胞群と発現蛋白や核内転写因子の同定を試みる。解析はパネルに予め掲載された決められた遺伝子のみ、その発現の有無を評価するもので全ゲノム解析ではない。以上の検査は全て下記の業者に外注して行い、その費用は当科の一般研究費で賄う。

予定研究対象者は関節リウマチ 10 名、リウマチ性多発筋痛症 5 名、全身性エリテマトーデス 5 名、血管炎症候群 10 名、多発性筋炎・皮膚筋炎・全身性強皮症 5 名、成人スチル病・自己炎症症候群 5 名の合計 40 名とする。設定根拠は、無治療で長期寛解となる患者は希少であることが想定されるため、当院に通院している総患者数 2000 名のうち、2%未満であると考え、最大で 40 名とした。対照群として、疾患活動性の高い状態の既存試料が残っている検体もしくは年齢・性別・病名が合致する現在疾患活動性が高い患者の合計 40 名とする。また、投薬加療を受けていない健常人 20 名は総合医療センターリウマチ膠原病内科ホームページで募集し、検体を採取した上で、年齢性別調整を行い、解析対象とする。

統計的には 2 群もしくは 3 群以上で、変量分布を元にノンパラメトリックもしくはパラメトリックな解析手法を用い、対応のある群は対応のあるペア検定を用いる。

#### 外注業者

電気化学発光イムノアッセイ受託解析サービス

<https://filgen.jp/Product/Bioscience/ECL/>

フィルジェン株式会社受託解析センター

Helios, a CyTOF System 測定

<https://www.wakenyaku.co.jp/jtk/det.php?i=1584>

フリータイム株式会社 CyTOF リサーチ・トレーニングセンター

シングルセル RNA-seq 解析

<https://www.kotai-bio.com/service/details/single-cell-rna-seq/>

KOTANI バイオテクノロジー株式会社 受託サービス部

## 5. 研究期間

研究期間：倫理委員会承認後～2025 年 9 月 30 日

症例登録期間：倫理委員会承認後～2025 年 3 月 31 日

## 6. 予定症例数

目標症例数：100 例(完全寛解となった患者 40 名、対照群 40 名、健常人 20 名)

施設数:(1)

## 7. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科外来、病棟、共通利用機器室、リウマチ・

## 8. 被験者の選択基準・除外基準

選択基準：対象疾患は関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛症、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎・全身性強皮症、成人スチル病等の自己炎症症候群の患者および投薬加療を受けていない健常人。

除外基準：研究への参加、検体提供および利用の拒否を表明した被験者。

## 9. 研究の科学的合理性の根拠

これまでの研究では明らかになっていない自己免疫疾患患者における「分子的寛解」を解明することで、個別化・高精度医療 Precision medicine の実現が可能になることが期待される。

## 10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

総合医療センター倫理委員会で承認を得られた患者説明文書を提示し、十分な説明を行った上、患者本人の自由意思による文書による同意を取る。過去に採取した試料を用いる場合には総合医療センター倫理委員会ホームページで情報を公開し、研究が実施されることについて研究対象者等が拒否できる機会を保障する。

### 11. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い

本研究では非介入・観察研究であり、該当しない。

### 12. 個人情報の取扱いについて

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守するものとする。また、ヘルシンキ宣言(2013年改訂)を遵守して実施する。本研究に係るデータ類および同意書等を取扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。電子データについてはパスワード設定のされたPCで管理する。研究の結果等を学会または誌上に発表する際には、個人を特定できないように配慮する。また、研究の目的以外に、研究で得られた患者個人のデータは使用しない。

研究代表医師は、研究等の実施に係わる必須文書(申請書類の控え、各種申請書・報告書の控え、登録番号、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を保存し、研究終了5年後に廃棄する。

### 13. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

通常の治療による非介入・観察研究の為、患者さんには特別利益はない。不利益としては研究用の余分な採血による痛み、採血による出血の危険性などが起こりえる。それ以外に特に本研究にかかわる危険性はない。

### 14. 試料の取扱いについて

研究用検体は研究室に保管し、久木田孝志(リウマチ・膠原病内科メディカルアシスタント)が管理

し、研究発表後5年後に匿名化後廃棄する。残余検体にて新たな解析が必要になった際には改めて当院倫理委員会に申請し、承認後に実施する。臨床データおよび試料の保管は、研究終了後5年間保管し、その後破棄する。保管期間中に他機関への提供を含む別の研究に用いる場合には改めて倫理審査を受ける。

#### 15. 病院長への報告内容及び方法

- ①研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、病院長に対して文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- ②研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- ③研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書にて報告する。
- ④研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、病院長に必要な事項について文書にて報告する。

#### 16. 利益相反について

埼玉医科大学利益相反マネジメントポリシーに基づき、研究者は当院COI管理委員会にCOI自己申告書を提出し適正に管理される。本研究の実施は、当科の基本学科及び一般研究費で行われる。研究の計画・実施・報告において、結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「利益の衝突」はない。また研究の実施が被験者の権利・利益をそこねることはない。

#### 17. 研究に関する情報の公開の方法

国内外の学会及び専門誌に発表し、その成果を公表する。

#### 18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から研究に関する相談等は、研究実施者が随時対応する。

#### 19. 費用負担及び謝礼について

この研究に参加することで被験者の負担が増加することはない。また謝礼も発生しない。

#### 20. 健康被害や有害事象への対応

採血をさせていただきただけなので重篤な有害事象はないと思われる。

#### 21. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

本研究では、長期寛解に寄与する免疫細胞群と発現蛋白や核内転写因子の同定を試みることで、自己免疫疾患の寛容維持機構や腎臓における炎症収束・組織修復および再生機構を解明すると同時に、

疾患再燃を防ぎ、過度な炎症を抑制して臓器不全を防ぐ治療応用の実現が可能になる。

## 2 2. 知的財産権について

本研究で得られた成果に関する知的財産権については学校法人埼玉医科大学に帰属する。

## 2 3. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

該当なし。

## 2 4. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法

該当なし。

## 2 5. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性、又は他の研究機関に提供する可能性があるため、その旨を同意文書に記載する。

## 2 6. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング（研究責任者が行う）及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

非介入・観察研究であるため、モニタリング及び監査の必要はない。

## 2 7. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について

本研究の研究責任者および研究実施者はe-learning「ICR臨床研究入門」およびAPRINを受講済みである。