

・はじめに

自己免疫疾患は、リウマチ性疾患または膠原病とも呼ばれていますが、これらのうち代表的とされる全身性エリテマトーデスが「自己免疫」に起因するとする最初の報告が今から半世紀前になされ、それから自己免疫疾患と考えられるようになりました。しかし、この自己免疫疾患説は、ただ原因が自己免疫すなわち自己に対する免疫応答に起因するとした以外には何ら発症病因を解明してくれず、自己免疫疾患の本体は結局原因不明のままです。現在国が指定する難病の中の多くが自己免疫疾患の範疇に入りますが、これらはすべて原因不明です。私達の部門は、この自己免疫疾患の中の代表である全身性エリテマトーデスの原因を解明する研究を行っています。そして研究の結果、いわゆる自己免疫疾患が、本当は自己免疫によってではなく、病原体など（私達はこれを抗原と総称します）の繰り返し刺激の結果発症するのだということを見出し、発症の「自己臨界点説」を提唱しました。すなわち、私達のからだは或る閾値までの抗原刺激には耐え得るが、閾値を超えて侵入を繰り返す抗原刺激に対しては私達の免疫システムは耐え切れず、やがて免疫応答が破綻して自己免疫疾患が発症するという考え方です。そして、繰り返す抗原刺激の結果、極端に活性化されたT細胞（リンパ球の一つで免疫応答を指令する立場にあるリンパ球）が自己応答性を獲得して遂に *ai*CD4 T 細胞にまで分化して、この *ai*CD4 T 細胞が、一方であらゆる自己抗体を産生させて、他方で腎障害などの多臓器障害を引き起こす、ということを見出しました。ここに *ai*CD4 T 細胞は *autoantibody-inducing* CD4 T 細胞すなわち自己抗体産生誘導性 CD4 T 細胞を意味します。因みに、リンパ球は抗体を産生する役割のB細胞と、B細胞に対してこれを指令するT細胞に分かれます。そしてT細胞はさらにCD4 T細胞とCD8 T細胞の二種類に大別され、前者がヘルパーT細胞としてB細胞を指令してB細胞からの抗体産生を増やす一方、後者は細胞傷害性T細胞としてそれ自身が直接ウイルス感染細胞を殺傷します。このようにして病原体に対抗することによって、私達のからだは守られています。私達の研究では、全身性エリテマトーデスにおいては、前者のヘルパーT細胞の中のCD4 T細胞の中のさらに一部の細胞群が強く増殖して疾患を引き起こすと考えられ、私達はこれを *ai*CD4 T 細胞と呼びました。

私達の今回の研究は、この *ai*CD4 T 細胞がどのようなリンパ球の一群である

かを特定する研究です。そして研究を進めた結果、*ai*CD4 T 細胞の細胞表面に在って *ai*CD4 T 細胞を特徴づけるマーカーが細胞表面の Dock8 分子であることを発見しました。そこでこの掲げる研究では、患者さんから採血させて頂いて、全身性エリテマトーデスの原因と考えられる Dock8 陽性 CD4 T 細胞数を計測して、現実にヒトの全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患において *ai*CD4 T 細胞が見出されるか否か、そしてどのような病的役割を果たしているのかを調べたいと考えています。この研究は、全身性エリテマトーデスの原因を解明できるほか、全身性エリテマトーデスに対する正確な治療手段を講じる基盤も提供してくれると考えます。

・対象

姫路赤十字病院腎臓膠原病内科、兵庫県立加古川医療センターリウマチ科、加古川市立中央市民病院リウマチ科 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科に通院あるいは入院されている成人(20歳以上)の膠原病の患者さん、すなわち全身性エリテマトーデス、強皮症、混合性結合組織病、全身性血管炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、皮膚筋炎・多発性筋炎などの患者さん約100名から、書面によるご本人の同意をえて採血させていただきます。

対象者には、先行研究「膠原病患者末梢血リンパ球における Dock8 陽性 T 細胞検出の研究」(研究期間；平成 27 年 8 月 20 日から平成 28 年 3 月 31 日；九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会許可 27-153)にご同意頂いた 59 名の患者さん(許可 27-153 における施設の姫路赤十字病院 9 名、甲南病院加古川病院 18 名、加古川市立中央市民病院 23 名、織部内科 4 名、大分大学 3 名、九州大学病院別府病院 2 名からの全身性エリテマトーデス 49 名、強皮症 1 名、混合性結合組織病 5 名、全身性血管炎 2 名、抗リン脂質抗体症候群 1 名、皮膚筋炎・多発性筋炎 1 名)の試料も含まれます。これらの試料は、既に九州大学共同研究部門リウマチ膠原病内科学研究室に保管されており、これを今回の研究に使用させていただきます。

対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。

・研究内容

採血して血液の中にあるリンパ球の中の全身性エリテマトーデスの原因となる Dock8 陽性 CD4 T 細胞を検出しその数を数えます。また、さらに DNA、RNA、タンパク質を抽出して、T 細胞など免疫応答に携わる細胞のタンパク質成分の量や機能、遺伝子の変異と発現に関する研究を行います。そして、全身性エリテマトーデスの症状を引き起こす元となる T 細胞の性状を明らかにします。

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。

先行研究「膠原病患者末梢血リンパ球における Dock8 陽性 T 細胞検出の研究」(研究期間 ; 平成 27 年 8 月 20 日から平成 28 年 3 月 31 日 ; 九州大学医学系地区部局臨床研究倫理審査委員会許可 27-153) にご同意頂いた 59 名の患者さんの試料については、既に九州大学病院共同研究部門リウマチ膠原病内科学研究室に保管されているものを使わせていただきます。

・ 個人情報の管理について

提供を受けた試料は、共同研究施設(姫路赤十字病院腎臓膠原病内科、あるいは兵庫県立加古川医療センターリウマチ科、加古川市立中央市民病院リウマチ科、東京都立多摩医療センターリウマチ膠原病科)において匿名化された後に移送されて、研究責任者(九州大学病院共同研究部門リウマチ膠原病内科学特任教授塩沢俊一)の下で、試料は施錠可能なフリーザーで保管され、タンパク質、遺伝子の解析研究に使用します。

九州大学病院共同研究部門リウマチ膠原病内科学研究室に既に保管されている既存試料については、前回の研究の際に、提供元の施設で匿名化されていません。

電子媒体はネットワークに接続されていないパソコンで、紙媒体は施錠可能な金庫にて保管し、セキュリティ対策を万全に行います。

廃棄については、「研究データの保存等に関するガイドライン」に従い、試料は本研究の終了から5年を経過した日、研究に係る情報等については10年を経過した日までの期間、保管を行い、その後、試料・紙媒体は焼却し、データは削除しますが、二次利用の同意をいただいた試料・情報については、試料は使い切るまで、情報は研究終了後10年間保存いたします。東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命ゲノムシステム医科学分野に送付した試料は研究終了後、九州大学病院共同研究部門リウマチ膠原病内科学に返却いただき、上記のとおり保存します。

本研究の実施過程及びその結果の公表(学会や論文等)の際には、患者さんを特定できる情報は一切含まれません。

また、この研究で得られたあなたの試料や情報は、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。

・ 研究期間

研究を行う期間は承認日より平成30年3月31日まで

・医学上の貢献

本研究により被験者となった患者さんが直接受けることができる利益はありませんが、将来、この研究成果によりこれまで半世紀の間原因不明であったいわゆる自己免疫疾患の中の代表的な全身性エリテマトーデスという病気の原因および症状を引き起こす元となる細胞が分かる可能性があります。そして、膠原病あるいは全身性エリテマトーデスの診断と治療にとって有力な手段となる可能性があります。

・その他

ご希望の方には研究計画書の閲覧や、個人情報の開示請求に対応いたしますので、下記までお申し出ください。

・研究機関

主たる研究機関

九州大学病院共同研究部門 リウマチ膠原病内科学

特任教授 塩沢俊一（責任者）

助教 積山 賢

共同研究施設

姫路赤十字病院 腎臓膠原病内科 部長 香川英俊

兵庫県立加古川医療センター リウマチ科 部長 塩沢和子

加古川市立中央市民病院 リウマチ科 部長 山根隆志

東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長 横川直人

東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命ゲノム

システム医科学分野 教授 菅野純夫、 教授 鈴木 穰

連絡先：

〒874-0838

別府市鶴見原 4546

九州大学病院共同研究部門リウマチ膠原病内科学

研究責任者： 特任教授 塩沢俊一

研究分担者： 助教 積山 賢

Tel: 0977-27-1656 (リウマチ膠原病内科学教授室) (平日9:30~18:00)

0977-27-1658 (リウマチ膠原病内科学研究室) (平日9:30~18:00)