

受付番号： 2022-1-448

課題名：膠原病における新規血管内皮自己抗体の検討

1. 研究の対象

- ・同意取得時に 20 歳以上の方
- ・研究参加について本人から文書で同意が得られる方
- ・東北大学病院で膠原病あるいは炎症性腸疾患と診断されている方

MBLとの共同研究：

上記膠原病患者のうち、抗EPCR抗体または抗SR-B1抗体陽性が確認された高安動脈炎患者

上記膠原病患者のうち、抗EPCR抗体かつ抗SR-B1抗体陰性が確認された血管炎症候群患者

2. 研究期間

2017 年 3 月～2027 年 2 月

3. 研究目的

膠原病の診療において、診断、活動性評価、予後推定、治療効果の判定に自己抗体測定が有用である。その中で全身性エリテマトーデス(SLE)や血管炎症候群では抗血管内皮細胞抗体(AECA)が血管内皮細胞障害に関与し血栓症や血管炎を起こす可能性が考えられているが、標的となる抗原は複数ありかつ病変形成への関与は未だ不明確である(下図:主に細胞内成分が同定されている)。

疾患	抗原	疾患	抗原
SLE	ヘパリン硫酸	全身性血管炎	Proteinase3
	DNA・DNA-ヒストン		Myeloperoxidase
	Ribosomal P protein PO	MPA	Human lysosomal-associated membrane protein2
	Ribosomal protein L6		
	Elongationfactor1alpha	移植	Vimentin
	Adenyl cyclase-associated protein		Keratin-like protein
	Profilin 2	TTP	Glycoprotein CD36
	Plasminogen activator inhibitor		
	Fibronectin	HIT	PF4/heparin sulfate
	B2-glycoprotein 1		
Heat Shock protein 60			

近年、細胞内ではなく細胞膜に存在する蛋白に対する自己抗体が各種病態の主要な原因となりうる事が報告されている(ex. 抗 N-methyl-Daspartate (NMDA) receptor 抗体による中枢神経障害[Nature Medicine 2001]、抗 M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) 抗体が特発性膜性腎症の主要抗原[N Engl Med 2009]など)。

当科ではヒト臍帯静脈血細胞(HUVEC)を用いて自己抗体を検討しており、全身性エリテマトーデス(SLE)患者血清に特定の自己抗体が存在する事を見出した。また同様に高安動脈炎においても患者血清に自己抗体があることも見出した。これら自己抗体の疾患・臓器特異性や生体内挙動の解析を行うことで膠原病の病態解明へ寄与できるものと考えられる。

本研究では膠原病患者における、抗膜蛋白自己抗体の疾患・臓器特異性、病態形成への関与を検討する事を目標とする。

4. 研究方法

検体採取を行い、FACSを用いた抗膜蛋白抗体のスクリーニング、血清免疫グロブリンを使用した免疫沈降、Immuno blotting、ELISA、CLEIA(化学発光免疫測定)キットによる測定を行う。また末梢血単核球や消化管生検検体を使用したモノクローナル抗体の作成、血清免疫グロブリンを用いた疾患モデルを検討する。抗体産生の方が腸管である可能性があり糞便の検査も行う。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

検体採取

検体:血液(7ml)を通常診療の場合と同様の方法で採血時に追加採取する。また血管組織を、心血管疾患に対する手術が必要な場合に採取する。診断時に糞便を採取する。消化管生検検体は、活動性評価目的で内視鏡的生検が施行された際に採取する。

時期: ①診断確定時
②加療開始前
③陽性例では、加療中に他採血と同時に施行する。

検体処理:血液は血清または末梢血単核球に分離する。血清は症例に応じ免疫グロブリンを分離する。糞便は冷凍保存する。消化管生検検体、血管組織はホルマリン固定などで保存する。

検体保存:一般検体と同様に保存する。

検査項目

1. FACSを用いた抗膜蛋白抗体のスクリーニング
2. 血清免疫グロブリンを使用した免疫沈降
3. Immuno blotting
4. ELISA キット、CLEIA(化学発光免疫測定)キットによる測定

検討項目

5. 末梢血単核球を使用したモノクローナル抗体の作成

6. 血清免疫グロブリンを用いた疾患モデルの検討
7. 免疫組織学的染色による解析
8. 糞便中の抗体価と腸内細菌叢
9. 消化管検体の B 細胞のレパトア解析

比較対象として、健常人からも検体(血液 7m と糞便)を採取する。健常人から血管組織は採取しない。採取するのは血液と糞便のみである。

6. 外部への試料・情報の提供

抗体価測定系のキット化のため、抗血管内皮細胞抗体活性を有する検体をヤマサ醤油あるいは医学生物学研究所(MBL)に提供し、検査キットの作成を依頼します。MBL は、東北大学から提供された抗血管内皮細胞抗体活性を有する検体の内、抗 EPCR 抗体、抗体 SR-BI 抗体陽性検体と MBL が取得した健常人検体を利用し、抗 EPCR 抗体、抗 SR-BI 抗体の検査キットの開発を進める。検査キットの測定結果は、東北大学にも提供され、高安動脈炎の診断補助薬としての臨床的有用性を検討します。

腸内細菌叢解析は株式会社サイキンソーに依頼します。

患者さんの血液検体は個人を特定できないよう匿名化したうえで委託先へ提供します。

腸内細菌叢解析は株式会社サイキンソーに外部委託します。

7. 研究組織

分担施設:株式会社サイキンソー 研究責任者氏名 取締役 CSO 竹田 綾、便細菌叢の測定と解析を行う。

8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先:

研究事務局:白井 剛志

東北大学大学院医学系研究科 血液免疫病学分野

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL: 022-717-7165 FAX: 022-717-7497

E-mail :tsuyoshirajp@med.tohoku.ac.jp

研究責任者：石井智徳

東北大学大学院医学系研究科 血液免疫病学分野

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL: 022-717-7165 FAX: 022-717-7497

E-mail : tishii@mail.tains.tohoku.ac.jp

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先：「8. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)＞

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)＞

- ①研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場

合

- ②研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③法令に違反することとなる場合