

原発性免疫不全症における免疫動態解析とゲノム編集技術を用いた病態修復の検討

1. 臨床研究について

九州大学病院では、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、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・小児科では、現在 I 型高 IgE 症候群 (Hyper-IgE syndrome: HIES) の患者さんを対象として、免疫異常の解明と治療法の開発に関する「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、2029年11月30日までです。

2. 研究の目的や意義について

この研究の目的は、原発性免疫不全症のひとつである HIES (Hyper-IgE Syndrome: 高 IgE 症候群) の病態を解明し、新たな治療法を開発することです。

原発性免疫不全症とは、生まれつき免疫系 (体を守る防衛システム) に異常がある疾患群で、多くの場合、遺伝子の異常が原因と考えられています。HIES はその一種で、「高 IgE 血症」、「黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍・肺炎」、「重度のアトピー性皮膚炎」などの症状を引き起こします。発症の背景には、DNA に特異的に結合するタンパク質「STAT3」の機能異常や、免疫応答に重要な T 細胞の異常が関与しています。

現在、原発性免疫不全症に対する治療法のひとつとして、造血幹細胞移植が広く用いられています。この治療は、患者さんの造血幹細胞を正常な細胞に置き換えることで免疫機能を回復させるものです。効果の高い治療法である一方、HIES 患者さんでは重症感染症や臓器障害を合併するリスクも高いため、移植以外の方法を選択することもあります。

そこで近年、新たな治療法として遺伝子治療が注目されています。遺伝子治療とは、患者さん自身の細胞を取り出し、ゲノム編集技術を用いて遺伝子の異常を修正し、再び患者さんに戻す治療法です。この方法であれば、造血幹細胞移植が難しい HIES 患者さんにも適用できる可能性があります。

本研究では、HIES 患者さんに造血幹細胞移植を行うことで、患者さんの造血幹細胞がどのようにして免疫機能を正常化していくのか調べます。また、HIES 患者さん由来の「STAT3」異常細胞のゲノム編集技術による正常化と正常化した細胞を用いた遺伝子細胞治療の有効性と実用可能性について検討します。

3. 研究の対象者について

1989年1月1日から本研究の承認日までに、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・小児科に HIE で入院または通院されていた患者さん・そのドナーさん・ドナー候補者さんで、下記の先行研究に参加された方、各5名 (合計10名) を対象とさせていただく予定です。

その他、現在、当院の血液・腫瘍・心血管内科・小児科に HIE で入院または通院されていて、通常診療の際に採血や骨髄穿刺を必要とする方10名 (研究全体では30例) と、そのドナーさん・ドナー候補者さん10名 (研究全体では30例)、合計20名 (研究全体では60例) を対象にしています。

【先行研究】

許可番号：22102

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（以降、KCNETと表記する）

許可期間：2017年7月12日～2027年7月31日

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の診療情報を取得します。また、前述の先行研究に保管がある場合は、下記の試料を取得します。

〔取得する情報〕

登録時・試料採取時：年齢、性別、身長、体重、血液生化学検査結果

移植症例のみ：移植後キメリズム

〔使用する試料〕

<患者さん（患者群）について>

血液 10ml x 4～10回

骨髓液 2ml x 4～10回

リンパ節など生検組織 5μm スライド 20枚程度 x 1～3回程度

表1. 患者さん（患者群）の試料採取のタイミング

	症例登録時	移植後	移植後9か月	移植後12か月	増悪時	その他医師の判断時
血液	○	○	○	○	○	☆
骨髓液	○	○	○	○	○	☆
生検組織 ^{※1}	○				○	☆

○：採取 ☆：患者の体調や治療方針など、通常診療に必要とされた場合に追加で複数回採取

※1 診断時や増悪時等、それ以前に採取した試料から取得

<ドナーさん（対照群）について>

血液 10ml x 1～5回

骨髓液 2ml x 1～2回

表2. ドナーさん（対照群）の試料採取のタイミング

	症例登録時	移植後	移植後6か月	移植後12か月	増悪時	その他医師の判断時
血液	○	☆	☆	☆		☆
骨髄液	○					☆

○：採取 ☆：対象者が来院され・通常採血がある場合に追加で採取

採取した試料について遺伝子解析を行います。解析結果と取得した情報について比較検討を行うことで、HIESの造血幹細胞移植による免疫機能回復のしくみを明らかにします。また、異常細胞のゲノム編集技術による正常化を行い、その正常化された細胞によるHIESに対する遺伝子治療の可能性を検討します。

[利用又は提供を開始する予定日]

本研究実施許可日以降

5. 研究への参加を希望されない場合

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、収集された試料・情報などは廃棄され、試料・情報を解析した結果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、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

あなたの血液、骨髄液、病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなた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。あなた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病態修復内科学分野内のパスワードのかけられた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、あなた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病態修復内科学分野・講座世話人・前田高宏（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）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。

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あなたの血液や骨髄液、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病態修復内科学分野において同分野講座世話人・前田高宏（九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学分野・教授）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あなた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病態修復内科学分野において同分野講座世話人・前田高宏（九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学分野・教授）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、あなたの同意がいただけるならば、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おります。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、講座寄付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講座寄付金からまかなわれており、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公開について

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。

1.1. 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。

1.2. 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。

研究実施場所	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 九州大学病院小児科 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・准教授・加藤光次
研究分担者	九州大学病院 ARO 次世代医療センター・特任教授・赤司浩一 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 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野・教授・國崎祐哉 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・講師・森 康雄 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・山内拓司 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・迫田哲平 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・今永 博 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・講師・菊繁吉謙 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・平安山 知子 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・宮脇恒太 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・陳之内文昭 九州大学病院先端分子・細胞治療科・助教・島 隆宏 九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・助教・仙波雄一郎 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・助教・佐々木謙介 九州大学病院臨床教育研修センター・助教・南 満理子 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・石原大輔 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・森 匡平 九州大学病院検査部・医員・山中 育未

	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学講座・助教・中島健太郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野・助教・大場詩子 九州大学大学院医学研究院 保健学部門検査技術学分野・教授・水野晋一 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・下茂雅俊 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・寺崎達也 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・谷口志保 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・瀧川 健	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	① 国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部・部長・小野寺雅史、内山徹	試料・情報の収集
	② 東京医科歯科大学発生発達病態学分野・教授・森尾友宏	
	③ 広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学・教授・小林正夫	
④ 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻・教授・濡木理	CRISPR-CAS9システムの構築	

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：九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・准教授・加藤光次 連絡先：〔TEL〕 092-642-5230 (内線 2825) 〔FAX〕 092-642-5315 メールアドレス：kato.koji.429@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史