

2022年3月14日作成

Ver. 1.0

サイトカインストームを分類し、最適な分子標的を解明する学際的研究**1、研究の目的と意義**

私たちの身体は感染症をはじめとする外部からの危険や、身体のなかに発生する内部からの危険を排除し、身体にとって有害な影響を及ぼさないようにする仕組みがあり、これを免疫といいます。この免疫を担う物質のひとつがサイトカインと言われる蛋白質です。サイトカインが嵐（ストーム）のように大量に作られる状態をサイトカインストームと呼び、全身の臓器に重大な傷害を及ぼし、生命をも脅かします。この免疫の暴走とも言える状態は、重症のコロナウイルス感染症でも見られることが明らかとなり、サイトカインストームの原因やその治療法を開発しようと研究が続けられています。このサイトカインストームを引き起こす背景としては、感染症に加え、本来は自己に対しては反応してはならないはずの免疫や炎症が自己に対して起こってしまう自己免疫疾患や自己炎症性疾患、免疫担当細胞の増殖で起こるリンパ増殖性疾患、腫瘍に対する治療の結果として起こる腫瘍崩壊症候群などが知られています。しかし、このような背景をもって起こるサイトカインストームの状態の特徴、特に、どのような種類のサイトカインが主な原因になっているのか、その治療法として何が適切なのかは明らかになっていません。

この研究では、患者さんの血液を頂き、そこに含まれるサイトカインを含む蛋白質や、血液中の免疫細胞で作られる蛋白質の鋳型となる RNA を網羅的に測定します。その結果を治療の前後や患者さんの病気の特徴と比較することによりサイトカインストームを分類することを目的としています。病気の分類は適切な治療法の開発の基盤となるため、本研究は将来的なサイトカインストームの患者さんの治療を間接的に改善する意義があると考えています。

2、対象となる患者さん

- ①対象疾患：キャスルマン病、TAFRO 症候群、肺高血圧症、COVID-19 感染症、腫瘍崩壊症候群、家族性血球貪食性リンパ組織球症、関節リウマチを除く膠原病と診断された患者さん（膠原病には全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、肺高血圧症、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、抗リン脂質抗体症候群、ベーチェット病、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、成人スティル病、好酸球性筋膜炎、結節性多発動脈炎、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、IgG4 関連疾患、乾癬、強直性脊椎炎、自己炎症性疾患を含みます。）
- ②研究機関長の許可日時時点で初回治療開始後 1 年以上経過している患者さん
- ③診断時に 16 歳以上の患者さん
- ④サイトカインストームの有無は問いません
- ⑤初回治療開始前の残余検体（既存試料）が保存されている患者さん
- ⑥開始後 12 ヶ月までの血液の残余検体（既存試料）が少なくとも 1 検体保存されている患者さん

3、研究の方法

この研究では、血液中の蛋白質、血液細胞中の RNA、遺伝情報を測定・取得するために過去に取得された血液試料の残りを使用し、シングルセル RNA シーケンス、血清プロテオミクス、全ゲノムシーケンス解析を行います。

4、研究に用いる試料・情報

- 保存されている血液試料
- 患者背景：疾患名、診断年月、治療開始年月、年齢、性別、既往歴、喫煙歴、飲酒歴
- バイタルサイン：血圧、脈拍、呼吸数、SpO₂
- 臨床経過：治療内容、治療経過、治療反応性、重症度、各疾患の疾患活動性（国内国外の各学会や学術団体、厚生労働省が定める基準に従います）
- 血液学的検査：ヘモグロビン量、白血球数、白血球分画 [好中球、好酸球、リンパ球]、血小板、D-dimer、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、LDL-C、クレアチニン、尿素窒素、IgA、IgM、IgG、IgG4、IgE、IgG4、AST、ALT、尿酸、CRP、フェリチン、血沈、アミロイド A、HIV 抗体、HHV-8 抗体、補体 (C3、C4、CH50)、抗 dsDNA 抗体、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン β 2GP1 抗体、抗カルジオリピン IgG 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SSB 抗体、直接クームステスト、抗核抗体 (染色パターン)、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、KL-6、MPO-ANCA、PR3-ANCA、NT-proBNP、赤沈
- 研究用検体を用いた検査：シングルセル RNA シーケンス、血清プロテオミクス、全ゲノムシーケンス解析
- 尿検査：一般定性、月経であった場合には、次回受診時に採取します。蛋白定性、蛋白定量、尿潜血定性、尿沈渣：赤血球数、白血球数、顆粒円柱、赤血球円柱
- 薬剤情報：以下の薬剤について服用の有無、薬剤名、用法・用量、投薬期間を取得します
- ステロイド：プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン
- 免疫抑制剤：シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリピン、メトトレキサート、アザチオプリオン、タクロリムス、シクロスポリン、リツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、ヒドロキシクロロキン、アニフロルマブ、血漿交換療法（投与量）生物学的製剤：インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴル、ゴリムマブ、トシリズマブ、サリルマブ、アバタセプト
- JAK 阻害薬：トファシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ、ウパダシチニブ、フィルゴチニブ
- 肺血管拡張薬・その他：プロスタサイクリン製剤（ベラプロスト Na、ベラプロスト Na 徐放性製剤、エポプロステノール、トレプロスチニル、イロプロスト）、IP 受容体アゴニスト（セレキシパグ）、エンドセリン受容体拮抗剤（マシテンタン、ボセンタン、アンブリセントアン）、PDE5 阻害剤（シルデナフィル、タダラフィル）、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤（リオシグアト）、Ca 拮抗薬、利尿薬、抗血小板薬、抗凝固薬、脂質異常症治療薬、降圧薬、

糖尿病治療薬、高尿酸血症治療薬

・その他

以下の項目については臨床症状等をもとに主治医によって施行するか検討される検査であるため、時期を限定せず、実施されているものを全て収集します。

- ・腎生検（生検年月、組織学的所見）、
- ・胸部単純X線（心胸郭比、肺野の情報）、頭部CT、頸部胸腹部造影または単純CT
- ・心臓超音波検査（左心機能評価(LVEF 含みます)、右心機能評価(TRPG 含みます)、心拡張能評価)
- ・呼吸機能検査（VC、%VC、FVC、%FVC、FEV1、%FEV1、FEV1/FVC、DLco、%DLCO、DLco/VA、%DLco/VA）
- ・心電図検査（異常所見の有無、異常所見の内容）
- ・心臓カテーテル検査（右房圧、右室圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量、心係数、全身血管抵抗、肺血管抵抗）
- ・6分間歩行負荷試験（歩行距離、検査前SpO₂、最低SpO₂、最大脈拍数、Borg scale）
- ・肺換気血流シンチグラフィー（前後面、両側面、両斜位、換気血流ミスマッチの有無）
- ・動脈血液ガス分析：検査日、PaO₂、PaCO₂、酸素投与量

本研究で利用する情報について詳しい内容をお知りになりたい方は下記の「お問い合わせ先」までご連絡ください。

保存されている試料を用いて遺伝情報を取得します。遺伝情報を扱う研究に参加されたことに伴い不安などが生じる可能性があるため、遺伝カウンセリングを受けられる体制を整えており、長崎大学病院遺伝カウンセリング室が担当しています。

5、研究期間

研究機関長の許可日～2026年6月30日

6、外部への試料・情報の提供

該当なし

7、研究実施体制

本研究は多機関共同研究です。

《研究代表機関／研究代表者》

長崎大学病院 第一内科医局

研究代表者：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学研究センター/先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学分野 助教 古賀 智裕

住所：長崎市坂本1丁目7番1号

電話：095-819-7262

FAX : 095-849-7270

《共同研究機関／研究責任者》

大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学分野

城戸 康年

大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

《研究事務局》

長崎大学病院 リウマチ・膠原病内科

住所：長崎市坂本1丁目7番1号

電話：095-819-7262

FAX : 095-849-7270

詳しい研究機関についてお知りになりたい方は下記の「お問い合わせ先」までご連絡ください。

8.お問い合わせ先

長崎大学病院 リウマチ・膠原病内科 担当者名 助教 古賀 智裕

〒852-8501 長崎市坂本1丁目7番1号

電話：095(819)7262 FAX 095(849)7270

【ご意見、苦情に関する相談窓口】（臨床研究・診療内容に関するものは除く）

苦情相談窓口：医療安全課 095(819)7616

受付時間：月～金 9:00～17:00（祝・祭日を除く）