

## ぶどう膜炎をはじめとする眼炎症疾患の眼炎症発作の病態を反映する生物指標の探索

平成 22 年 4 月 1 日から令和 9 年 2 月 28 日までにぶどう膜炎や視神経炎、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性 (30 名) と診断された方、また受診された患者さまでぶどう膜炎や糖尿病網膜症や加齢黄斑変性がないと診断された方、九州大学病院脳神経内科で髄膜炎・水頭症・多発性硬化症・特発性頭蓋内圧亢進症 (50 名)、血液腫瘍内科でサイトメガロウイルス網膜炎を発症する可能性のあるサイトメガロウイルス血症 (60 名) と診断された方、健常人ボランティア (計 200 名)、計 1140 名の患者さま

### 研究協力をお願い

当科では「ぶどう膜炎をはじめとする眼炎症疾患の眼炎症発作の病態を反映する生物指標の探索」という研究を行います。この研究は、他の研究機関との共同研究として、平成 22 年 4 月 1 日から令和 9 年 2 月 28 日までに日本医科大学多摩永山病院眼科にて、ぶどう膜炎や視神経炎、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性 (30 名) と診断された方、また受診された患者さまでぶどう膜炎や糖尿病網膜症や加齢黄斑変性がないと診断された方、九州大学病院脳神経内科で髄膜炎・水頭症・多発性硬化症・特発性頭蓋内圧亢進症 (50 名)、血液腫瘍内科でサイトメガロウイルス網膜炎を発症する可能性のあるサイトメガロウイルス血症 (60 名) と診断された方、健常人ボランティア (計 200 名)、計 1140 名を調査する研究で、研究目的や研究方法は以下の通りです。本調査で用いた情報は、共同研究機関へ提供させていただきます。直接のご同意はいただかずに、この掲示によるお知らせをもってご同意を頂いたものとして実施されます。皆様方におかれましては研究の主旨をご理解いただき、本研究へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。この研究へのご参加を希望されない場合、途中からご参加取りやめを希望される場合、また、研究資料の閲覧・開示、個人情報の取り扱い、その他研究に関するご質問は下記の問い合わせ先へご連絡ください。

### (1) 研究の概要について

研究課題名：ぶどう膜炎をはじめとする眼炎症疾患の眼炎症発作の病態を反映する生物指標の探索

研究予定期間：倫理委員会承認日～令和 9 年 2 月 28 日

調査対象期間：平成 22 年 4 月 1 日～令和 9 年 2 月 28 日

当院における研究責任者：日本医科大学多摩永山病院 眼科 教授・部長 堀 純子

### (2) 研究の意義、目的について

ぶどう膜とはいわゆる「茶目」の部分から奥に広がる、虹彩・毛様体・脈絡膜という組織をまとめて呼ぶ総称です。ぶどう膜は他の眼組織に比べて血管が豊富な組織です。ぶどう膜炎という病気は、何らかの原因でこのぶどう膜に炎症が起きている状態です。例えば自己免疫疾患などの全身に炎症が生じている病気ではぶどう膜にも炎症が波及することがあります。そして、ぶどう膜はその内側にある網膜というカメラでいえばフィルムにあたる組織と接しているため、炎症が網膜に波及し、網膜に障害がでた場合には視力に深刻な影響を及ぼすことがあります。眼炎症性疾患ではぶどう膜をはじめ、視神経や強膜など、眼内の様々な部位の炎症がみられます。

ぶどう膜炎の治療法として、ステロイドをはじめとする免疫抑制療法が中心となります。近年、ベーチェット病などの難治性ぶどう膜炎に対して生物製剤の一つで抗 TNF $\alpha$  中和抗体であるインフリキシマブ (IFX) やアダリムマブ (ADA) による治療が認可され、高い有効性がみられています。しかし、未だ、これらの生物製剤が効かない症例も存在することから、ぶどう膜炎の活性化に関与する新たな標的の探索が重要です。

さらにぶどう膜炎様の硝子体混濁を呈する仮面症候群、いわゆる眼内悪性リンパは近年罹患者数が増加しており、なかでも組織型がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫であれば眼内液中の IL-10、IL-6 の測定が有用です。しかし、それ以外の組織型の悪性リンパ腫の場合有用なマーカーがないのが現状であり、新規のマーカー検索は有用と考えられます。

また眼内液や血液からウイルス抗原が検出された場合、ウイルス DNA の PCR やシーケンス解析を行います。併せて臨床ウイルス性ぶどう膜炎が疑われ、既存のウイルス DNA の PCR 陰性のケースや、眼炎症歴のないケースの白内障手術時に保存された眼内液中のウイルス DNA の網羅的解析を行うことで原因となるウイルスの解析に繋がると考えます。

そこで、今回、日本医科大学多摩永山病院眼科では、眼疾患と炎症との関連性について検討することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで、炎症が関連する眼疾患の患者さまに対する新たな治療法・生物指標の開発に役立つのではないかと考えています。

### (3) 研究の方法について（研究に用いる試料・情報の種類および外部機関への提供について）

この研究への参加に同意いただいた方の一部の方には、通常診療での血液採取（10 ml）に追加して、研究用に血液を10-16 ml 余分に採血させていただきます。貧血等により、血液採取をすることで健康状態が悪化すると考えられる方には行いません。

眼内液につきましては、通常診療においてぶどう膜炎の確定診断のための検査用に眼内液 0.1ml-1ml を採取しますが、その際の残余眼内液を使用させていただきます。眼内液採取の方法は外来あるいは病棟処置室にて角膜輪部から非常に細い針を前房内に刺入し注射器で眼内液を吸引して採取する場合と、手術室にて硝子体手術あるいは白内障手術の際に眼内液を注射器あるいは硝子体カッターを用いて採取する場合があります。診断の為に通常検査で採取された脳脊髄液の余剰検体 5ml・骨髄液の余剰検体 1ml を保存します。

また、特定のウイルス感染が眼の炎症に関係している場合、研究用に綿棒で唾液 0.2ml を採取します。眼表面に炎症が波及した場合、研究用にシルマー試験紙にて涙液 10ul を採取します。眼帯状疱疹患者さまの水疱の擦過検体を採取します。先行研究に参加した方からは、すでに取得されている試料・情報を利用して頂きます。採取した特定のウイルスは培養細胞で増やして、感染した培養細胞のタンパク質の変化や、感染した培養細胞に対する白血球の免疫応答を調べます。また、白血球の働きと関わりのある腸内細菌の分布を調べるために糞便を 1ml 採取します。

この研究用の血液、眼内液、涙液、脳脊髄液などに含まれる炎症に関連する様々な蛋白質の量、あるいは白血球の表面に存在する様々な蛋白質の種類や発現、眼内液や血液、皮膚水疱部検体、唾液の中のウイルスのタイプや量を測定し、ぶどう膜炎の患者さまとぶどう膜炎のみられない患者さまや正常の患者さまとの間での違いを調べます。

また、白血球や免疫の機能に関係する遺伝子の多型やその発現量を調べたり、将来は病気の理解の為にその他のすべての遺伝子を包括的に調べる可能性もあります（全ゲノムシーケンス）。そしてカルテに記載されている視機能に関する情報と併せて分析を行うことにより、眼炎症との関連性を調べます。

遺伝子発現や全ゲノムシーケンスの情報は将来データレジストリと呼ばれる大きなデータベースに登録する可能性があります。これは許可を得た人のみはその情報をみることができるよう制限されたデータベースです。データベースに登録する前に名前や誕生日など個人を同定できる情報はすべて除きます。一般的なサマリー情報は公表される可能性があります。

#### 〔取得する情報〕

- ① 年齢、② 性別、③ 身長、④ 体重、⑤ 検査結果の情報（ぶどう膜炎の原因疾患名、最高矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、倒像検眼鏡検査、眼底写真、蛍光眼底造影（フルオレセイン、インドシアニングリーン）、光干渉断層計検査（OCT）、血圧）⑥ 血液検査結果：高感度CRP、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、カルシウム、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、総コレステロール、中性脂肪、グルコース、ナトリウム、カリウム、クロール、LDH、白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、HbA1c、sIL2R、ACE、RF、補体価、抗核抗体、自己抗体、免疫グロブリン、ウイルス抗体価

また、熊本大学、ワシントン大学、国立がん研究センター、東京大学病院血液腫瘍内科、国立国際医療研究センター、横浜市立大学、大阪大学、山口大学、理化学研究所、東京医科大学、名古屋大学へ末梢血・眼内液・脳脊髄液を郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。-80℃ 超低温フリーザーのない施設は外部委託業者（SRL）を介して抽出 DNA 検体を九州大学へ搬送します。本研究は令和3年6月30日付け新指針「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づきます。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

## (4) 共同研究機関 (試料・情報を利用する者の範囲および試料・情報の管理について責任を有する者)

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院眼科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院眼科学 教授 園田康平	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座准教授 八幡信代 九州大学大学院医学研究院眼科学分野講師 武田篤信 九州大学病院眼科講師 村上祐介 九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座講師 秋山雅人 九州大学病院眼科助教 長谷川英一 九州大学病院眼科医員 伊東崇子 九州大学病院眼科助教 石川桂二郎 九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座 共同研究員 柴田健輔 九州大学病院眼科医員 船津治彦 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 山名智志 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 白根茉莉子 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 林田陽 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 吉富景子 九州大学大学院医学系学府眼科学分野大学院生 Tantri Lestari S 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 教授 赤司浩一 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 助教 森康雄 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 教授 磯部紀子 九州大学病院脳神経内科 助教 渡邊充 九州大学病院脳神経内科 診療准教授 松下拓也	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	① 熊本大学国際先端医学研究機構/副機構長・滝澤仁	解析
	② 国立国際医療研究センター/ゲノム医科学プロジェクト長・徳永勝士	解析
	③ 横浜市立大学医学部眼科/教授・水木信久	解析/試料・情報収集
	④ ワシントン大学 (セントルイス) /Professor of Medicine and Pathology Wayne・M. Yokoyama	解析
	⑤ 国立がん研究センター研究所分子腫瘍学分野/分野長 片岡圭亮/主任研究員・古屋淳史	解析
	⑥ 山口大学医学部眼科学/講師・柳井亮二	解析/試料・情報
	⑦ 自治医大さいたま医療センター/教授・蕪城俊克	収集
	⑧ 京都府立医科大学医学部視覚機能再生外科学/教授・外園千	試料・情報収集

	恵	試料・情報収集
	⑨ JCHO 大阪病院眼科/部長・大黒伸行	
	⑩ 大分大学眼科/助教・中野聡子	試料・情報収集
	⑪ 東京大学病院血液腫瘍内科/助教・田岡和城	試料・情報収集
	⑫ 神戸大学眼科/講師・楠原仙太郎	解析
	⑬ 大阪大学微生物病研究所/特任准教授・中村昇太	試料・情報収集
	⑭ 大阪大学微生物病研究所/助教・元岡大祐	解析
	⑮ 大阪大学微生物病研究所/特任研究員・沖大也	解析
	⑯ 福岡歯科大学眼科/教授・川野庸一	解析
	⑰ 東京医科大学眼科/准教授・臼井嘉彦	試料・情報収集
	⑱ 北海道大学眼科/診療准教授・南場研一	解析/試料・情報
	⑲ 杏林大学眼科/准教授・慶野博	収集
	⑳ 東京医科歯科大学眼科/講師・高瀬博	試料・情報収集
	㉑ 東京大学眼科/特任講師・田中理恵	試料・情報収集
	㉒ 日本医科大学多摩永山病院眼科/教授・堀純子	試料・情報収集
	㉓ 山形大学眼科/講師・金子優	試料・情報収集
	㉔ 大阪大学視覚情報制御学/准教授・丸山和一	試料・情報収集
	㉕ 防衛医大眼科/教授・竹内大	試料・情報収集
	㉖ 理化学研究所/チームリーダー・石垣和慶	試料・情報収集
	㉗ 名古屋大学眼科/講師・兼子裕規	試料・情報収集/ 解析
		試料・情報収集/ 解析

**(5) 個人情報保護について**

研究にあたっては、個人を直接特定できる情報は使用されません。また、研究発表時にも個人情報は使用されません。その他、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」および「同・倫理指針ガイダンス」に則り、個人情報の保護に努めます。

**(6) 研究成果の公表について**

この研究成果は学会発表、学術雑誌などで公表します。

**(7) 当院における問い合わせ等の連絡先**

担当者：眼科 教授・部長 堀 純子  
 日本医科大学多摩永山病院 倫理委員会事務局  
 〒206-8512 東京都多摩市永山1丁目7-1  
 電話番号：042-371-2111（代表） 内線：2302  
 メールアドレス：nagayama-chicken\_center@nms.ac.jp