

厚生労働科学研究費補助金

—厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業—

関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療開発研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 越 智 隆 弘

平成19（2007）年3月

目 次

I. 総括研究報告

関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療開発研究	7
独立行政法人国立病院機構相模原病院 院長 越智隆弘	
(資料) 研究計画書	
組織図	
患者様への説明・同意文書	
倫理委員会承認書類	

II. 分担研究報告書

A) RA・骨粗鬆症の臨床的研究	35
1) RA重症化の早期診断マーカー開発研究	
行岡病院 副院長 島岡康則	
2) 薬物治療法確立研究	
大阪市立大学大学院医学研究科 教授 西沢良記	
3) 人工骨開発適用研究	
大阪大学大学院医学系研究科 教授 吉川秀樹	
B) RA・骨粗鬆症機序解明と新治療法開発研究	47
1) ナース細胞(線維芽細胞様細胞)病態解析研究	
①未分化骨髄からのナース細胞分化機序解明研究	
北里大学医学部膠原病感染内科学 教授 広畑俊成	
②滑膜細胞の病態的特性解析研究	
大阪大学大学院医学系研究科 教授 吉川秀樹	
岩手医科大学病理学第一講座 講師 宇月美和	
2) 骨吸収機序解析研究	
①RAの骨吸収機序解析研究	
大阪大学大学院医学系研究科 教授 吉川秀樹	
②遺伝子改変マウスによるRA患者のMMP12遺伝子病態解析研究	
熊本大学発生医学研究センター 教授 山村研一	
③RANKL依存性破骨細胞の分化メカニズム	
東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科 講師 田中栄	
④脂肪組織によるRA特異的破骨細胞抑制効果	
大阪大学内分泌代謝内科学教室 助手 前田和久	
C) RA骨髄細胞由来病因遺伝子解明と治療法開発研究	67
独立行政法人国立病院機構相模原病院 病院長 越智隆弘	
独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療研究室 室長 鈴木隆二	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物

I. 平成18年度 総括研究報告書

(関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療開発研究)

主任研究者 越智 隆弘

主任研究者 越智 隆弘

独立行政法人国立病院機構相模原病院 院長

分担研究者： 宇月 美和 岩手医科大学病理学第一講座 講師
島岡 康則 行岡病院 副院長
鈴木 隆二 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療研究室 室長
田中 栄 東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科 講師
西沢 良記 大阪市立大学大学院医学系研究科 教授
広畑 俊成 北里大学医学部膠原病感染内科学 教授
前田 和久 大阪大学内分分泌代謝内科学教室 助手
前田 朋子 塩野義製薬株式会社創薬研究所 主任研究員
山村 研一 熊本大学発生医学研究センター 教授
吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

社会の高齢化を迎え、加齢に伴う骨粗鬆症、骨折、続発する機能障害が増し、社会のおよび医療経済的問題も大きく、その予防や治療に国家的対応が迫られている。中でも、従来免疫異常の克服を治療目標にしてきた関節破壊による機能障害をもった関節リウマチ(RA)患者の高齢化に伴って、いわゆる原発性骨粗鬆症を大きく上回る高頻度、高度な骨粗鬆症と骨折による機能障害が合併し重度の機能障害に陥っていることが認識され、大きな社会問題として注目され始めた。主任研究者らはRAの重症化に伴う自立障害防止のために、重症病型RAの機能障害の主因となる高度の骨粗鬆症(骨吸収亢進)と骨破壊の病態解明と治療開発研究を進めている。本研究では、研究目的を以下の大項目の柱に分けて、相互に関連しながら遂行している。

I) RA・骨粗鬆症の臨床的研究 II) RA・骨粗鬆症機序解明と新治療法開発研究 III) RA 骨髄細胞由来病因遺伝子解明と治療法開発研究

B. 方法

臨床研究から分子生物学的研究まで、広範な分担研究者および研究協力者連携の下、調査研究に関して必要なインフォームドコンセントを患者あるいは試料提供者から得て、以下の方法で研究を進めている。

I) RA・骨粗鬆症の臨床的研究；

- 1) RA 重症化の早期診断マーカー開発研究(島岡分担研究者)；主任研究者らがRA 重症化マーカーとして報告し、海外の追試、肯定をうけた血清中C1q値(Arthritis Rheum 1988)に関して当時困難だったモノクロー抗体作成に成功して、予後診断試薬開発のパイロットスタディーを進めている。
- 2) 薬物治療法確立研究(西澤分担研究者)；重症RAに顕著な骨粗鬆症に対して、ビスホスホネート薬による薬物治療効果検討研究を進めた。薬物はエチドロネート、アレンドロネート、またはリセドロネートを使用。骨量評価はBMDおよびpQCTにより、腰椎(L-BMD)、橈骨遠位1/3(R1/3-BMD)及び大腿骨頸部(N-BMD)をDXA法にて測定、評価した。
- 3) 人工骨開発・適用研究(吉川分担研究者)；骨粗鬆症局所の再建のために新たに開発した内孔つきハイドロキシアパタイト、連通多孔体人工骨(NEOBONE)を用いて、関節近傍嚢胞性骨病変を有するRA患者12例に対し、病巣搔爬と人工骨充填を行った。さらに、人工骨内に骨形成蛋白(BMP)、骨髄間葉系細胞を導入し、骨再生の促進を試みた。

II) RA・骨粗鬆症機序解明と新治療法開発研究：

1) ナース細胞(線維芽細胞様細胞)病態解析研究

- ① 未分化骨髄細胞からのナース細胞分化機序解析研究(広畑分担研究者)；RA骨髄CD34+細胞は(SCF+GM+)TNF- α の存在下において、線維芽細胞様細胞への分化に関与するKrüppel-like Factor 5(KLF-5)の発現について検討した。
- ② 滑膜細胞の病態的特徴解析研究(吉川分担研究者、宇月分担研究者)；RA患者由来のナース細胞の病理組織学的研究を、主として特異抗体を用いての免疫染色法を中心に検討した。(吉川分担研究者) 関節液では主たる構成成分であるヒアルロン酸の低分子化が認められる。このような低分子化の機序と、低分子化によって引き起こされる炎症亢進機序の解明を進めた。(宇月分担研究者)
- 2) 骨吸収機序解析研究；RA患者に特異的に見出されたRANKL非依存性破骨細胞様細胞の特性解明と、従来から既知のRANKL依存性破骨細胞のRAにおける特異的動態解明研究である。
 - ① RAの骨吸収機序解析研究(吉川分担研究者)；RAにおける破骨細胞、単球、そしてMMPなどの組織破壊因子に関連して、骨形成から骨吸収機序までの広範囲にわたり分子生物学的レベルまでの解明研究を進めた。
 - ② 遺伝子改変マウスによるRA患者のMMP12遺伝子病態解析研究(山村分担研究者)；MMP12遺伝子の破壊マウスに種々の変異遺伝子導入目的で変異loxPを利用した相同組換えベクターを作製。これをES細胞に導入し、相同組換えクローンを作る。対象動物に関する病態機能学的解析を進めている。
 - ③ RANKL依存性破骨細胞の分化メカニズム(田中分担研究者)；RA骨髄ナース細胞との共培養によるRANKL非依存性破骨細胞様細胞と、従来既知のRANKL依存性破骨細胞を得て、夫々のmRNAを採取し、発現遺伝子をgene chip解析した。得られた遺伝子の発現変化をreal time PCRによって検討し、破骨細胞分化に対する作用をin vitro培養系を用いて解析した。
 - ④ 脂肪組織によるRA特異的破骨細胞抑制効果(前田和久分担研究者)；関節リウマチモデルマウスを作製し、リコンビナントアディポネクチン投与やアデノウイルスを用いたアディポネクチン強発現系での抗炎症作用と骨吸収抑制作用の病態変化検討と、組織化学的検討。

III) RA 骨髄細胞由来病因遺伝子解明と治療法開発研究(越智主任研究者、鈴木分担研究者)；RA患者およびOA患者骨髄の

発現解析は、GeneChip Genome U133 Plus 2.0 Array(Affymetrix)を使用した。結果の解析は、ノーマライゼーション、フィルタリングを行い、相関距離からクラスタリングと発現強度によるグループ分け、GeneOntology (GO)解析、Pathway 解析によって、目的とする遺伝子の抽出を行なった。発現頻度、病態発現あるいは増悪に重要と思われる遺伝子を選択し、順次、該当蛋白を獲得し、モノクロー抗体を作成し、ELISA 系を組み RA 患者での血中濃度評価へと進めている。

C. 結果

I) RA・骨粗鬆症の臨床的研究；

- 1) RA 重症化の早期診断マーカー開発研究 (島岡分担研究者)：血中 C1q 値測定系開発のために、抗 C1q 反応性が強く、マウス腹腔移植により腹水を得ることが出来た 11 クローンからモノクロー抗体精製に成功した。抗体にビオチン標識し、サンドイッチ ELISA による測定キットを完成した。そのうち反応性の明瞭な 4 抗体を選択して予後が確定できる RA 患者血清 40 検体を対象に C1q 値を測定した結果、関節破壊の高度な重症 RA 例では、末梢小関節破壊の軽症 RA 患者に比べて優位の高値を示した。抗体認識エピトープ解析と共に、多数検体検討により予後診断試薬開発推進の方針を進めている。
- 2) 薬物治療法確立研究 (西澤分担研究者)；RA 患者における非外傷性新規椎体骨折発症率は 0.040 patient/year であった。エチドロネート投与群では 0.078 patient/year で、アレンドロネート投与群では 0.019 patient/year で、リセドロネート投与群では 0.048 patient/year であった。ビスフォスフォネートは何れも腰椎 BMD を増加させたが、さらにアレンドロネート群では pQCT で評価した橈骨遠位端の海綿骨部分での骨密度の増加も確認された。
- 3) 人工骨開発・適用研究 (吉川分担研究者)；新たに開発したポア(連通孔)内蔵ハイドロキシアパタイトは移植後 4 週で、人工骨中央部まで骨髄形成を伴う良好な骨形成を認め、BMP 含有人工骨では、さらに旺盛な骨再生を認めた。関節近傍嚢胞性骨病変に対して病巣搔爬と人工骨充填を行ったリウマチ患者 12 例中 11 例で、術後 3-6 ヶ月で良好な骨再生を認め人工骨の有用性が示され、臨床応用分野を広げている。

II) RA・骨粗鬆症機序解明と新治療法開発研究：

1) ナース細胞解析研究；

- ①末分化骨髄からのナース細胞分化機序解明研究 (広畑分担研究者)；RA50 例、OA31 例の患者の腸骨骨髄 CD34+細胞より mRNA を抽出、cDNA を合成し、Realtime PCR により KLF-5 の mRNA を定量した。RA 患者骨髄においては OA 患者に比して有意に亢進し、TNF- α に対する反応性異常の可能性が示唆された。骨髄 CD34+細胞の KLF-5 mRNA の発現は炎症の変動に関わらない疾患固有の異常であると考えられ、骨髄 CD34+細胞の線維芽細胞様細胞への分化を促進するものと考えられた。
- ②滑膜細胞の病態的特性解析研究 (吉川分担研究者、宇月分担研究者)；新鮮な RA 滑膜組織の表層下ないし深層では CD68 に対する反応が顕著であるのに対し、OA 患者では滑膜表層に限局しているのと明瞭に異なった。局所所見では従来線維芽細胞由来と考えられている Fibroblast-like 細胞の中にも CD68 陽性細胞が含まれていることが示された。また、RA 培養上清は特異的に RA-Nurse 細胞からの CD44、IL-1、MMPs、SMAD4 などの炎症関連遺伝子を誘導し、autocrine または paracrine により、RA の関節破壊に機能的に関与していることが考えられ検討を続けている。(以上、吉川分担研究者) (以下、宇月分担研究者) RA 炎症が高度な滑膜では低分子 HA を産生する HAS-3 および Hyal が増加し、高分子 HA を産生する HAS-1、-2 は減少していた。滑膜における Hyals 陽性細胞数と関節液中の Hyaluronidase 活性には正の相関がみられ、滑膜中の HAS-3 や Hyals の陽性細胞数と関節液中の HA 分子量は負の相関を示した。
- 2) 骨吸収機序解析研究；RA 患者に特異的に見出された RANKL 非依存性破骨細胞様細胞の特性解明と、従来から既知の RANKL 依存性破骨細胞の RA における特異的動態解明研究である。
 - ① RA の骨吸収機序解析研究 (吉川分担研究者)；RA における破骨細胞、単球、そして MMP、BMP などの骨形成から骨吸収機序までの広範囲にわたり特異的病態が認められた。各因子について広く、分子生物学的レベルまでの解明研究を進めた。
 - ② 遺伝子改変マウスによる RA 患者の MMP12 遺伝子病態解析研究 (山村分担研究者)；MMP12 遺伝子の破壊マウスに種々の変異遺伝子導入目的で変異 loxP を利用した相同組換えベクターを作製。構造としては、「5' arm (第 1 イントロンの配列) -lox71-第 2 エクソン-逆向きの PGK-neo-loxP-3' arm (第 2 イントロンから第 5 イントロンの一部まで) -逆向きの tk-DT-AJ」となった。これにより、第 2 エクソンを条件的に欠失させることもでき、また、lox71 と loxP の間に変異遺伝子を挿入できる。このベクターを利用して、相同組換えクローン単離を進めている。
- ③ RANKL 依存性破骨細胞の分化メカニズム (田中分担研究者)；ヒト CD14 陽性細胞から RANKL、M-CSF の存在下で破骨細胞様多核細胞へ分化するとき発現変動を示すのは、発現レベルが 2 倍以上に上昇する遺伝子 273、1/2 以下に低下する遺伝子 168 が同定された。このうち Sepp1、Legumain、Dpp4、Decysin、Rab13 について、発現の変動を real time PCR によって確認したところ、Rab13 の発現が RANKL で刺激する日数に依存して上昇することが明らかになった。Rab13 遺伝子を、レトロウイルスベクターを用いて破骨細胞前駆細胞に導入したところ、破骨細胞分化の促進が認められた。
- ④ 脂肪組織による RA 特異的破骨細胞抑制効果 (前田和久分担研究者)；(i) in vitro にてナース様細胞を用いて誘導される RA 特異的破骨細胞に対して、リコンビナントアディポネクチンを生理的濃度にて添加すると、RA 特異的破骨細胞の増殖・分化が著しく抑制された。マウスリコンビナントアディポネクチンの作製および投与実験を進めている。(ii) II 型コラーゲン抗体を用いた関節炎モデルマウス/自然発症関節炎モデルマウスである SKG マウスおよびアディポネクチン強発現アデノウイルスを作製した。今後、マウスリコンビナントアディポネクチンの作製および投与実験を行う。

III) RA 骨髄細胞由来病因遺伝子解明と治療法開発研究 (越智主任研究者、鈴木分担研究者)；RA に高発現する遺伝子については、GO 解析により細胞膜結合タンパクとして 98 遺伝子、細胞外分泌タンパク 10 遺伝子、合計 108 遺伝子を抽出した。さらに Pathway 解析結果をもとに、RA 病態との関与が考慮される遺伝子中で細胞膜結合タンパク遺伝子および細胞外分泌タンパク 4 遺伝子を最終的に抽出した。細胞外分泌タンパクとして LIGHT/TNFSF14、Granulin、細胞膜結合タンパクとして SHPS-1、SULF1 に的を絞った。該当蛋白が購入できないものは合成して獲得し、夫々に対するモノクロー抗体を作成し、ELISA 系を組み RA 患者での血中濃度定量を進めて、病態的検討を続けている。LIGHT/TNFSF14 および Granulin は RA 血清中に OA に比して 10 倍以上の濃度で検出された。SHPS-1 はモノクロー抗体作成中、SULF1 は siRNA を設計中である。

D. 考察

- I) RA・骨粗鬆症の臨床的研究：RA骨粗鬆症に対する薬物治療として、ビスフォスフォネートのBMD上昇効果は腰椎でより顕著であるが、アレンドロネートは傍関節性骨粗鬆症にも有効であることが示された。また、易骨折性の重度RA骨粗鬆症の脆弱骨強化への人工骨移植は関節リウマチの脆弱骨骨折を防ぐ再生治療となる方向で臨床研究を進めている。いずれにしても重症経過の予後診断に基づく早期対応が重要と考えられ、血中CIq値測定による重症化予後診断法開発には期待が大きく、今後臨床試験を進めて測定キット開発へと見通しは明るい。
- II) RA骨粗鬆症機序解明と新治療法開発研究：
- 1) ナース細胞解析研究；骨破壊重症化の原因はRA病巣を形成するナース細胞機能保有の線維芽細胞様細胞とRA特異的な破骨細胞との活性化であることが従来からの厚生（労働）科学研究から明らかになった。RA病巣を形成するナース細胞の細胞生物学の本質解明を急いでいる（吉川分担研究者）。本研究により、ナース細胞が組織球系由来の可能性が広がり、治療戦略解明目的での細胞生理学的解明が急がれている。RA-Nurse細胞が特異的に、CD44、IL-1、MMPs、SMAD4などの炎症関連遺伝子を誘導するautocrineまたはparacrineシステム抑制も治療標的になると考えて検討を進めている（吉川分担研究者）。また、未分化骨髄細胞からのナース細胞分化機序抑制は根治療法に大きな手掛かりを与えるものであるがKLF-5 mRNAの発現亢進も一つの標的候補である（広畑分担研究者）。
- 2) 骨吸収機序解析研究；RA特異的破骨細胞は重要な標的細胞であるが、MMP12陽性により判別可（鈴木分担研究者、前田分担研究者）となり検討しやすくなった。MMP12遺伝子の機能やヒト疾患の病因・病態解析の解明には、in vivoの解析系が重要で、トランスジェニックマウスや遺伝子破壊マウスを自在に駆使するために、汎用性のある組換えベクターの作製から始めている（山村）。並行して、アディポネクチンによる抑制（前田分担研究者）、特異的遺伝子（鈴木分担研究者、前田分担研究者）などの解明が進められ、本研究期間（平成17-19年）中には根治療法の目途が期待できる。RA患者では既知のRANKL依存性破骨細胞機能亢進も起きているが、この細胞系の機能亢進抑制にヒト破骨細胞形成系において発現が変化する遺伝子のうち、Rab13は重要な遺伝子である可能性が示唆され、検討を進めている（田中）。
- III) RA骨髄細胞由来病因遺伝子解明と治療法開発研究：本研究により、RA骨髄中ではOA骨髄と比較して、骨髄異常を示唆できる遺伝子の発現が観察され、骨髄変化の重要性が遺伝子レベルで確認された。現在検討を進めている4遺伝子はRA機能亢進機序になりえる因子を産生するが、RA病態と関連付けての検討が行われていないもので興味ある因子である。いずれもナース細胞機能を抑え得る、また破骨細胞分化・機能を抑え得る因子関連遺伝子と考えられ今後詳細な検討を進める必要がある。今回の研究では、RA骨髄中の特異的遺伝子を網羅的に把握して、現在絞り込みにかかっている。引き続き、生物学的活性などから病因遺伝子あるいは重症化誘発遺伝子を判別するが、候補遺伝子解析に期待が寄せられる。（越智主任研究者、鈴木分担研究者）

E. 結論

- I) RA・骨粗鬆症への臨床的研究：血中CIq蛋白量測定用のモノクロー抗体作成に成功し、検査用キット作成を進めている。RA患者の重症化を予後診断される患者の骨粗鬆症進行が認められると、薬物治療としてビスフォスフォネートなどで改善を図る。関節近傍嚢胞性骨病変が進行するRA患者には人工骨移植術により骨折は防がれる。関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止の新規治療法として期待できる。
- II) RA骨粗鬆症機序解明と新治療法開発研究：
- RA-Nurse細胞とRA特異的破骨細胞が標的となる。RA-Nurse細胞は特異的な液性因子によるautocrine、paracrine機序抑制や、KLF-5 mRNAなどの発現抑制が治療目標になる。RA特異的破骨細胞は特異的に発現するMMP12が治療標的としての鍵をもつ。アディポネクチンもRA特異的破骨細胞増殖・分化抑制効果を有し、治療薬になる可能性がある。RANKL依存性の破骨細胞分化において、Rabファミリーの中でもRab13を介した細胞内膜輸送が重要と考えられ標的となる。
- III) RA骨髄細胞由来病因遺伝子解明と治療法開発研究：
- RA骨髄細胞に高発現する遺伝子としてGranulin、LIGHT/TNFSF14、SHPS-1、SULF1を見出し、該当蛋白獲得、モノクロー抗体作成、ELISA系を組みRA患者での血中濃度定量を進め病態的検討を続け、根本的治療法確立に向かう。RA破骨細胞に関するgeneChip解析による網羅的発現解析を行い、選択されたOCL7-44遺伝子検討が重要である。

研究計画書

1: 課題名

関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療開発研究

2: 研究責任者(所属・職名・氏名)

独立行政法人国立病院機構 相模原病院・病院長・越智 隆弘

3: 本研究の背景

従来免疫異常の克服を治療目標にされてきた RA 患者の、特にその 30%を占める重症 RA 患者には極めて高頻度、重度な骨粗鬆症が発症し、高頻度な骨折と共に、重度な関節機能障害が発症することから、RA 重症化防止、更に根治療法開発は急務となった。

当該研究者ら厚生労働科学研究として、疫学的研究、病態解明研究、病因解明研究を続けて、RA 病巣としての骨髄研究に的を絞って、研究成果を得てきた。本研究で企画している疫学的研究、骨髄病態研究、骨吸収抑制研究、病因要素解明研究、および治療法開発研究により、RA の重症化が抑制され自立が保たれることが期待されている。

当該研究成果により提唱されている「リウマチの主病巣が骨髄」という考え方は厚生科学研究費や医薬品機構研究費などに支援された日本発の独創的な研究であり欧米からも評価され、日本の共同研究体制で解明を急ぐことが NIH の主任研究員である Lipsky 博士などからも共同研究を求められて、日米共同研究体制が始まっている。

4: 研究の概要

(1) RA・骨粗鬆症の臨床疫学的研究: 当該研究者らは平成 16 年度までに、関節リウマチ (RA) 患者には特異的な骨粗鬆症が合併し、骨折リスクは高く、骨・関節破壊の重症化に到る事と、X線臨床診断法を示した。本研究では、①RA・骨粗鬆症重症化の予後診断マーカー開発研究。②進行抑制・改善の治療法に関して、現在使用可能な抗 RA 薬と骨吸収抑制薬との組み合わせでの可能性について、多数例疫学研究を行う。

(2) 重症化機序解明研究: RA 特異的骨吸収による重度な骨粗鬆症と高頻度な骨折リスクを防ぐ治療法開発研究である。当該研究者らが研究してきた RA 重症化病態解明と治療法開発研究である。当該研究者らは平成 16 年までに得た研究成果を完成させることを目指している。

①RA 患者の破骨細胞病態解明と治療薬開発研究: (i) RA 患者の骨髄および関節病巣に存在する特異的な (RANKL 非依存性の) 破骨細胞様細胞を見出し、分化機序、遺伝子構造などを解明し、モノクロナル抗体作成にも成功している。この細胞を標的に、本研究では、重症 RA の骨吸収機序抑制治療法へと開発研究を進める。(ii) 従来から知られている RANKL 依存性破骨細胞の RA 患者における病態も併せ研究し、その角度からの治療法検討を進める。

②RA 病巣形成ナース細胞病態解明と治療薬開発研究：(i) ナース細胞の生物学的特性の解明。(ii) 骨髄細胞からナース細胞への分化機序解明と抑制法開発。(iii) 病巣における骨・関節破壊機序解明と抑制法開発。(iv) ナース細胞の特異的マーカーを特定することによって、滑膜および骨髄間質細胞を標的とする病巣形成阻止治療が可能になる。平成 16 年の班研究で、ナース細胞特異的遺伝子を得ている。これを手がかりに病巣形成阻止治療薬開発を進める。

③RA 実験動物系による RA 病態解明研究：RA 患者検体の研究で得た結果を、生体反応として実証する目的で実験動物系による研究を行う。

④RA 骨髄に存在する脂肪組織による骨吸収抑制病態解明と治療薬開発研究：骨髄中には多数の脂肪組織が存在することは外科医には周知の事実である。この組織が骨吸収をコントロールしていることが平成 16 年度の研究で認識された。この病態解明と治療薬開発を進める。

(3) 病因解明と根治療法開発研究：申請者らによって、RA 骨髄液中に発現する疾患特異的遺伝子のほぼ全体が選択的トランスクリプトーム法で解析された。RA と非 RA での詳細な比較検討がなされ、数種類の RA 特異的遺伝子の探索に成功している。本研究ではこれらの遺伝子がコードする蛋白を発現させ、RA 発症あるいは増悪との関連を調べて、RA 増悪の原因遺伝子、原因蛋白を解明する。これは原因解明と一次予防成功を目指す研究である。(i) RA 特異的遺伝子の探索続行。(ii) RA 骨髄での特異的発現による選別。(iii) 蛋白形成と生物学的活性検討。(iv) 発生工学的検討。(v) 病因解明。(vi) 完治療法開発へ。

(4) リウマチ医療体制に関する調査研究：上記の研究と併せて、現在の関節リウマチ診療現場での問題点を調べ、今後診療ネットワークを作るには、どのような点に考慮すべきかを、各地区、各診療形態からの事例集を集約して、検討材料とする。

5: 本研究の目的

社会の高齢化を迎え、加齢に伴う骨粗鬆症、骨折、続発する機能障害が増し、社会的および医療経済的問題も大きく、その予防や治療に国家的対応が迫られている。中でも、従来免疫異常の克服を治療目標されていた関節リウマチ(RA)患者には、非 RA 対照のいわゆる原発性骨粗鬆症に対して更に高頻度、高度な骨粗鬆症が、関節機能障害に併せ発症することが認識され始め、社会問題を大きくしている。そのような背景から RA の病因・病態解明、そして治療法開発研究は急務である。従来、滑膜における免疫異常機序解明を目標に世界中で諸研究が進められながら未解明の現状に対して、骨粗鬆症という特異的な臨床症状を引き起こす骨髄を重要な場とした組織破壊の病因・病態解明という新たな突破口が得られたと考えられる。RA 患者の約 30%が陥る重症化と重度な骨粗鬆症進行抑制と原因解明を行い、完治療法開発を最終目的とする。

6: 研究期間

2005年4月1日～2008年3月31日

7: 研究状況及び前年度までの実績

(1) RA・骨粗鬆症の臨床疫学的研究：申請者らは平成16年度までに、RA患者には加齢に伴う原発性骨粗鬆症による骨粗鬆症よりも顕著な骨粗鬆症を併発し、高頻度に骨折が起きていることを明示し、診断基準を提唱した。今後、この成果に基づく評価法による治療評価が急がれる。

(2) RA 骨粗鬆症病態解明研究：RA病態は、病巣を形成する異常活性化した線維芽細胞様細胞（ナース細胞）による病巣と、炎症あるいは骨破壊を引き起こす異常活性化した血球系細胞から形成される病態が普遍的病態であることを、厚生科学研究や医薬品機構研究に支持されて、明らかにしてきた。当該研究プロジェクトで問題とする重症病態では、血球系細胞の中でも、単球系 CD14(+)細胞からの破骨細胞分化が最大の問題となることも、当該研究者らの研究結果から明らかとなっている。本研究では、重症病巣を構成するナース細胞、単球系 CD14(+)細胞からの破骨細胞分化の分子生物学的解明研究になるが、その前段階は終了して準備状態はできている。また生体で骨髄環境として重要な脂肪組織に関する研究も、予備検討を終了して、重症化との関連実験にはいることが出来る。

(3) RA の病因解明研究：申請者らの RA 骨髄病因研究からウイルス関与の可能性を強く示唆するデータを得て研究企画を進めてきた。既に RA の末梢血細胞および骨髄細胞に発現する遺伝子のほぼ全体が登録された。RAに見出されるこれら遺伝子群を包括的に解明することにより、原因遺伝子を捕らえることができる。

(4) 治療法開発の研究：上記の結果から、破骨細胞機能抑制、ナース細胞抑制による治療薬開発を進める基礎研究は大幅に進んでいる。

8: 研究方法

(1) 疫学的研究：RA患者の骨粗鬆症、特に重症化の懸念のある症例を大腿骨近位部または手首の X線所見で診断する方向と、既存治療薬での抑制効果を調べる臨床疫学研究を行う。

① 重症経過の症例に対して、進行抑制・改善の治療法を、現在使用可能な抗 RA薬と吸収抑制薬との組み合わせで試みる多数例疫学研究を行う。

② RA・骨粗鬆症重症化の予後診断マーカーを、遺伝子、血清蛋白から解析する。

③ 高度な骨粗鬆症患者の局所に人工骨を使用治療開発研究をする。

(2) 重症化機序解明研究：RAの重症化の原因である破骨細胞機能亢進機序制圧の為骨髄病巣と骨膜病巣抑制目的の為の重症病態解明と治療法開発研究である。

① 特異な破骨細胞分化機序解明と治療薬開発研究：RA特異破骨細胞(重症化関連)と非 RA破骨細胞(通常代謝系)との比較検討を行い、RA特異的破骨細胞の膜上に発現する蛋白をコードする遺伝子の特徴を解明する。重症 RA 及び非 RA 対照群から、それぞれの単球から回収した RNA 由来の siRNA 発現ベクターライブラリーを作製し、このライブラリーを前駆破

骨細胞に導入後、目的とする遺伝子を同定する。また、既にその特異性を確認した新規 4 回膜貫通型蛋白の機能解明を RNAi を用い解明する。その上で、RA 破骨細胞を標的にした治療開発を進める。

② 病巣形成ナース細胞の病理・病態的解明研究：RA 患者に於けるナース細胞の生体病理学的特性の解明を行なう。更に、実験動物を用いて、骨髄病態の細胞反応が実験動物生体内で再現できるかを確認する。

③ 病巣形成するナース細胞の細胞学的特異性解明と治療薬開発研究：重症 RA 患者由来ナース細胞 RNA 由来の siRNA 発現ベクターライブラリーを導入したナース細胞と、取り込み能を消失したナース細胞を回収し、特異的機能を持った目的遺伝子を同定する。それを標的として滑膜及び滑膜間質細胞病巣形成阻止治療が可能になる。平成 16 年の班研究で得ているナース細胞特異的遺伝子を標的に病巣形成阻止治療開発を進める。

④ RA 骨髄の脂肪組織による骨吸収抑制病態解明と治療薬開発研究：骨髄中には多数の脂肪組織が存在する。この組織が骨吸収をコントロールしていることが平成 16 年度の研究で示された。アディポネクチンの破骨細胞の文化成熟抑制効果が示唆されたわけであるが、これを有効に骨粗鬆症形成あるいは骨吸収機序抑制治療に用いる開発研究を進める。

⑤ RA 重症化による関節破壊抑制機序解明と治療薬開発研究：重症 RA 患者の骨髄病態から引き起こされる骨・軟骨破壊機序に関して、病態解明と抑制治療薬の開発を進める。

(3) 病因解明と根治療法開発研究：平成 16 年度の班研究で、RA 骨髄液中に発現する疾患特異的遺伝子のほぼ全体が選択的トランスクリプトーム法で解析され、RA と非 RA での詳細な比較検討がなされ、数種類の RA 特異的遺伝子の探索に成功している。本研究では選択的トランスクリプトーム解析で選択した遺伝子に対して、siRNA を設計し、特定の表現系に及ぼす影響を解析することにより、候補遺伝子の絞込みを行う。また、細胞への siRNA 導入が低い場合には、siRNA 発現アデノウイルスベクターやレンチウイルスベクターを構築する。これらの遺伝子がコードする蛋白を発現し、RA 発症あるいは憎悪との関連を検討することにより、RA 憎悪の原因遺伝子、原因蛋白を解明する。RA 患者重症化の予後診断指標に応用するとともに、RA 原因解明と一次予防を目指す研究である。

9: 予想される成果

高齢化社会に於ける RA 患者などの生活機能病についての基礎的、臨床的、免学的解明、再建治療の基本コンセプトとしての骨関節破壊様式の解明、根治治療開発、機能障害再建などの課題を解決する社会的必要性は大きく、成果として機能障害減少の社会的恩恵は大きい。更に、本研究は RA の未解決病因・病態解明と予防法、根治治療につながるものである。

10: 研究組織

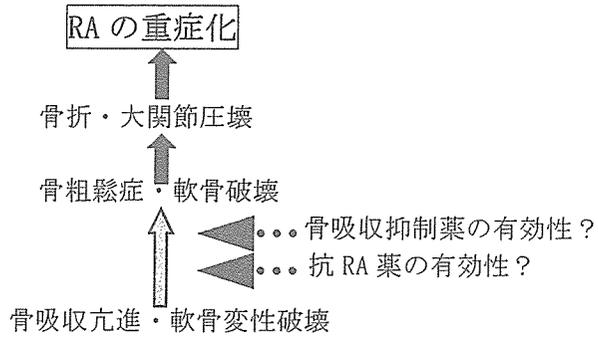
以下のような研究者のサブグループを構成して推進する。

- 1) 研究総括責任者：独立行政法人国立病院機構相模原病院(越智隆弘病院長)
- 2) RA 骨粗鬆症の臨床研究：大阪市立大学第二内科学教室(西沢良記教授)、大阪大学整形外科教室(吉川秀樹教授)を主たる研究者として、国立相模原病院(中山久徳ら)、大阪大学整形外科教室(橋本淳ら)などの国公立診療・研究協力施設。
- 3) RA 重症化機序解明と治療法開発研究：独立行政法人国立病院機構相模原病院(越智隆弘病院長、鈴木隆二室長)、東京大学整形外科学教室(田中栄講師)、大阪大学大学院医学系研究科(吉川秀樹教授、前田和久助手)、熊本大学発生病学研究センター(山村研一教授)、北里大学膠原病・感染内科学教室(広畑俊成教授)、岩手医科大学病理学教室(宇月美和講師)、塩野義製薬株式会社(前田朋子主任研究員)などの国公立診療・研究協力施設研究者を分担研究者として、行岡病院(行岡正雄病院長、島岡康則副院長)、協和会病院(中村宣雄部長)、星ヶ丘厚生年金病院(林田賢治部長、坪井医員)などの国公立診療・研究協力施設研究員、および米国国立衛生研究所(NIH)(Peter Lipsky 主任研究員)を研究協力者とする。
- 4) RA の病因遺伝子解明研究：独立行政法人国立病院機構相模原病院(越智隆弘病院長、鈴木隆二室長)、大阪大学整形外科学教室(吉川秀樹教授)、熊本大学発生病学研究センター(山村研一教授)などの国公立診療・研究協力施設研究者を分担研究者として、行岡病院(行岡正雄病院長、島岡康則副院長)、協和会病院(中村宣雄部長)、星ヶ丘厚生年金病院(林田賢治部長、坪井医員)などの国公立診療・研究協力施設研究員、および米国国立衛生研究所(NIH)(Peter Lipsky 主任研究員)を研究協力者とする。
- 5) 治療法開発の研究：独立行政法人国立病院機構相模原病院(越智隆弘病院長、鈴木隆二室長)、塩野義製薬株式会社(前田朋子主任研究員)を分担研究者とする。

—研究の流れ図—

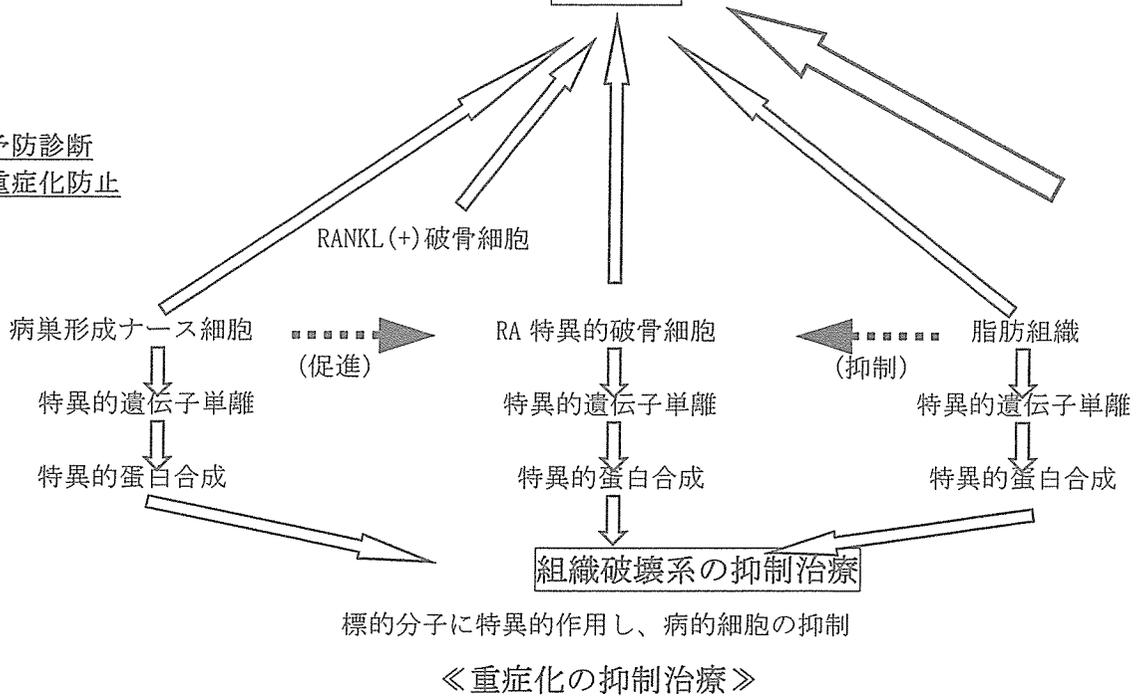
(1) 臨床疫学

RA・骨粗鬆症 治療
RA・骨粗鬆症 予防



(2) 重症化病態解明

予防診断
重症化防止



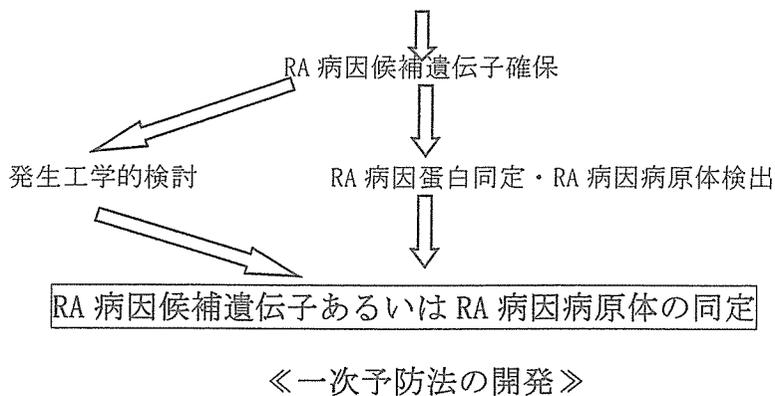
(3) 原因解明

完治

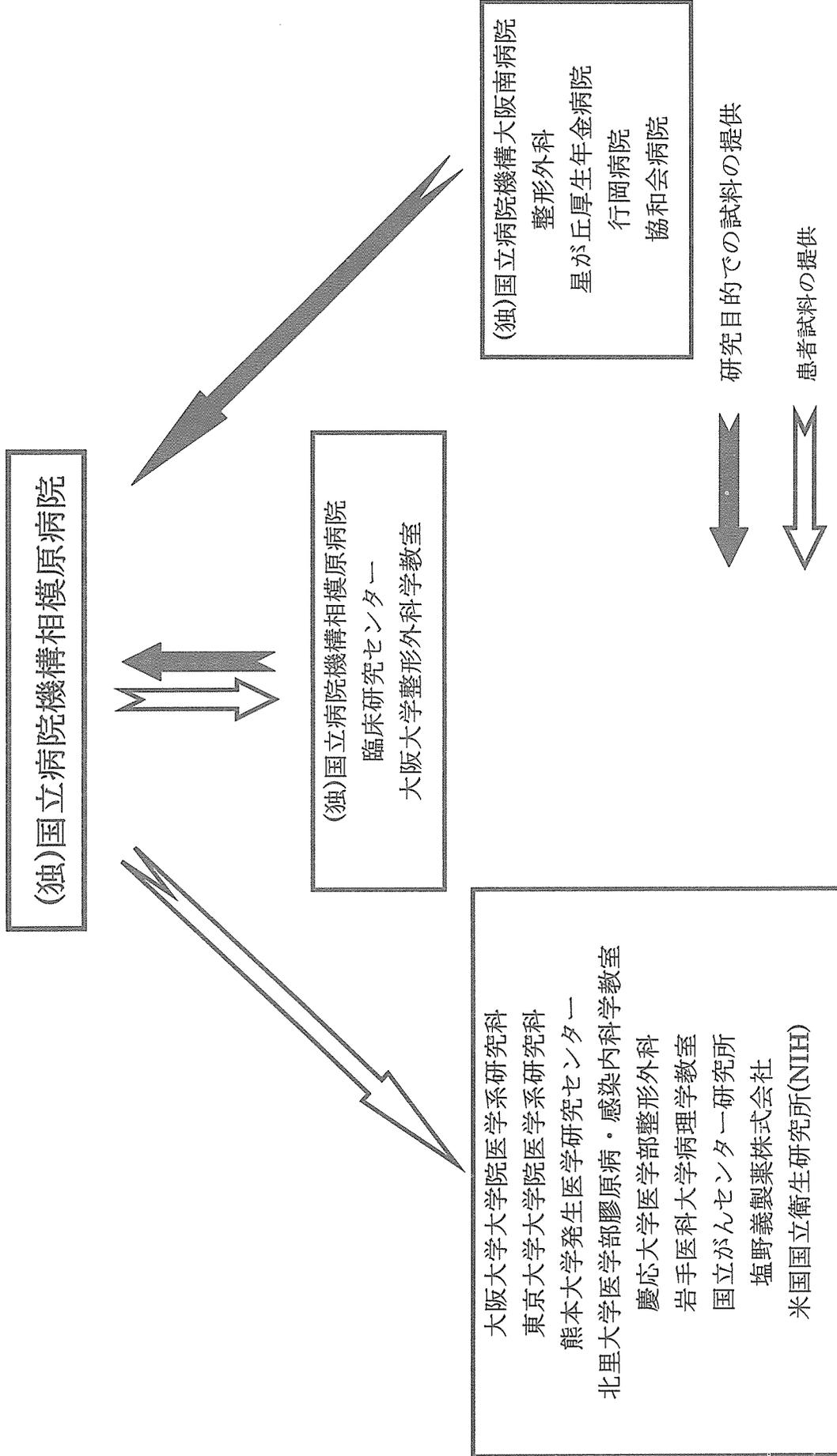
段階的トランスクリプトームによる遺伝子解析研究

血

予防



— 研究組織図 —



本研究を遂行するに必要なヒト臨床サンプルの取り扱いに関して

本研究とは「関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療法開発研究(H-免疫-007)」を言う。

1: ヒト臨床サンプルを用いる理由と目的

本研究では、関節リウマチ・骨粗鬆症の臨床免疫学的の実態調査に始まり、腸骨骨髓細胞を用いて関節リウマチの原因・病態解明および変形性関節症など対照疾患との比較検討の上で遺伝要素を含む組織破壊機序解明と、その結果に基づく基本的治療開発を急ぐことである。

2: 試料等が必須である理由

患者臨床試料を用いて実施される本研究は、本疾患に特異的な病態機序に焦点を合わせて遂行される。その成果を標的とし最終的に創薬研究に資す。本疾患に完全に類似もしくは模倣した病態動物モデルは現状では無い。そのため、本疾患患者試料等を用いた病態解明アプローチ・創薬アプローチは、その目的に必須である。

3: 臨床サンプルを用いた試験方法

- 1) 試料の取得：担当医師が治療を目的とした外科切除により取得した関節疾患組織とその周辺組織、同時に採取骨髓血、末梢血を用いる。
- 2) 試料等の保管：取得後-80℃で冷凍保存されたものを使用する。また、それらから調整されたタンパク・遺伝子サンプルはコード番号を付け、鍵付き冷凍庫に保管する。また、試料は電子媒体で管理し、共同研究機関の研究責任者および研究担当者以外は使用できない。
- 3) 細胞生物学的解析：取得試料を公知の方法により細胞生物学的解析を行う。
- 4) 遺伝要素の解析：切除された組織、同時に取得した骨髓血・末梢血などから公知の手法により遺伝子発現および genechip による遺伝子解析を行う。

4: ヒト臨床サンプルを用いた本研究から予想される結果

病変部組織は正常組織と比較して、異なった多くの炎症性、組織破壊および細胞増殖に関与するタンパクと遺伝子の発現または抑制が観察されると予想される。これら線常時と異なった因子の発現状況と関節リウマチおよび骨粗鬆症・変形性関節症などの対照疾患の病態形成に対する関連性を比較することにより、根本的治療薬開発という本研究の目的が達成される。

5: 研究成果の発表

本試験計画に基づいて実施された研究成績は共同研究者全員のものとし、本研究に参

加した研究者合意の下に公表する。

6: 本研究協力依頼の対象疾患選択基準

- 1) 対象疾患：研究協力施設において治療目的で手術が行われた関節疾患症例を言う。
- 2) 選択基準：関節リウマチおよび骨粗鬆症、変形性関節症などの対照疾患であることが診断され、機能再建目的などで手術を受ける患者のうち、手術時切除試料・骨髄液・血液などの試料を採取して研究目的で用いることに関して文書で説明し、本人(本人死亡の場合は代諾者)から同意書で承諾が得られえた症例。
- 3) 種類と数量：採取試料は、①関節切除標本、②骨髄液(5 - 10ml)、③血液(5 - 10ml)、④尿(5 - 10ml)、⑤滑液(5 - 10ml)。年間 200 症例を予定。
- 4) 使用薬剤： 該当なし。
- 5) 検査および評価項目：該当なし。
- 6) モニタリング：該当なし。
- 7) 除外基準：①HBs 抗原・抗体いずれかが陽性である患者。②HCV 抗体または HCV - RNA 陽性である患者。③その他、健常人に重篤な感染症を引き起こす可能性のある患者。④主治医が本研究遂行上、不相当と判断した患者。

7: 症例の登録方法

- 1) 患者の登録：対象患者の適格条件を満たした患者に対し、切除後組織・骨髄液・末梢血・尿など試料に関しての本研究へのしようを依頼し関連する書類を手渡す。患者が試料の使用を同意した場合、同意書に署名し本研究責任医師に提供する。
登録場所と方法： 先ず試料採取施設に匿名登録(連結可能匿名化)したうえで、本研究総括事務局である独立行政法人国立病院機構相模原病院に匿名登録される。
- 2) 割付方法：該当なし。

8: 試料および遺伝情報の外部機関への提供、保存と破棄

研究試料を得た時点で当該施設にて試料の名前を暗号化(連結可能匿名化)し個人情報
の流失を防ぐ。その後、本研究事務総括局である独立行政法人国立病院機構相模原病
院に匿名登録、保存した後に、適切な共同研究施設は必要分のみ送られる。研究実施終
了後に共同研究機関との協議の上、すべての試料および試料から得られた細胞・タンパ
ク・遺伝子は独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターに返却して保存
する。それは本研究で得られた結果をさらに詳細に検討する際に使用する。保存に必要
性が無いと判断された試料に関しては匿名のまま密閉容器に破棄するか、または焼却処
分する。

9: ヒト細胞・遺伝子・組織バンクへの試料等の寄託

無し。

10: データの蓄積および解析

- 1) 関節疾患の活動性・重傷度の評価：臨床担当医師が共同研究施設間で申し合わせた一定の臨床評価基準による。
- 2) 患者およびデータの取り扱い：データ解析後、研究責任者が個人情報を一括管理し責任持って個人情報を保護する。
- 3) 症例登録状況の集計：独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターで行う。
- 4) 疾患重傷度などの評価：独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターでまとめた一定の評価基準による。
- 5) 安全性の解析：独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターでまとめた一定の評価基準による。

11: 個人情報の保護の方法

本研究では個人情報保護のために試料と提供者との連結可能匿名化を実施し、試料と提供者との対応付けは出来ない。

12: インフォームド・コンセントを取得するための手続きおよび方法

- 1) 説明項目：担当医師は患者本人の試料を使用に際し下記の内容を詳しく説明する。
説明・同意文書は説明する時に患者本人に手渡す(患者説明文書および同意書添付)。
 - ① 手術時切除組織片・骨髓液・抹消血・尿を解析する本研究は、関節リウマチ患者・骨粗鬆症および変形性関節症など対照疾患による骨関節破壊の原因・病態解明の研究、そして治療薬開発研究を行う目的であること。
 - ② 本研究から得られた結果を元に国公立(製薬企業を含む)の外部研究機関で治療薬開発研究を行うこと。
 - ③ 研究の成果が特許権など知的財産権を生み出した場合は、その権利が国あるいは研究に関わった研究機関に帰属し、試料等の提供者には帰属しないこと。
 - ④ 遺伝子情報を開示しない場合は、説明文書にその旨を記載してあること。
 - ⑤ この研究への試料提供は自由で、提供に承諾しなくても不利益を受けないこと。
 - ⑥ この研究への試料提供に同意した場合でも随時これを撤回できること。
 - ⑦ その他プライバシーや医療記録が守秘されること。
- 2) 同意の取得：説明を行った当日または翌日以降、患者がこの研究の内容をよく理解したことを確認した上で、試料提供について同意を依頼する。患者本人が試料提供に同意した場合は、説明文書に自筆による署名を得る。
- 3) 同意取得時期： 同意の取得は登録の前とする。
- 4) 既提供試料等の使用： 使用する。既に採取されている試料に関しては、本研究に

対する同意が得られたのち登録する。

5) 同意書の保管・管理： 同意書は研究責任者が保管する。説明文書と同意書(コピー)は患者本人に手渡す。

13: 予想される試料提供者に対する危険および不利益

試料は手術適応患者について手術時に摘出・採取されたものを用いる。また、通常の処置時に採取される滑液・血液・尿を使用するために、危険性および不利益は無い。

14: 遺伝子情報の開示に関する考え方

個々の試料提供者の遺伝情報が明らかになった場合、試料提供者が自ら遺伝情報の開示を希望する場合には開示し、試料採取施設の研究責任者あるいは本研究の総括責任者である越智隆弘が説明にあたる。

15: 遺伝子カウンセリングの必要性

遺伝子発現に関して正常のそれとの比較検討である。多種多様な遺伝子の発現の差異が認められると予想されるが、それらの機能を明確にするには長期の詳細な解析が必要となる。現在までの研究結果から RA の遺伝素因の関与を予想させるそれは無い。以上から遺伝子カウンセリングの必要性は無い。

患者さんへの説明・同意文書

研究課題名：関節リウマチ・骨粗鬆症患者の重症化防止治療開発研究（H-免疫-007）

1: 患者さんあるいは代諾者の方への御願い

この文書では、あなたに「関節リウマチ・骨粗鬆症患者の重症化防止治療開発研究」への御協力を御願いするため、研究の内容や研究協りに同意していただくための手続きなどについて御説明します。この説明を十分に理解し、研究に御協力頂ける場合には「関節リウマチ・骨粗鬆症患者の重症化防止治療開発研究説明・同意書」に署名または記名・押印し、同意したことをはっきり示してくださるよう御願い申し上げます。

2: この研究の目的とあらまし

関節リウマチは世界中で人口の約0.5-1%に発症し、日本でも約50-70万人の患者がいると考えられています。慢性炎症持続と共に全身性の骨・関節破壊が進行し、更に加齢に伴って取り分け顕著な骨粗鬆症が進行するため、機能障害も重度で大きな社会問題になっています。リウマチの原因や、なぜ骨・関節破壊が進行するかという病態も尚不明ですが、近年、骨髄に重要な病巣があることがわかり、リウマチでは顕著な骨粗鬆症が進行し、骨・関節破壊の誘因になっていることなどが見いだされてきました。

従来に引き続き、厚生労働省から研究費の支援を得て、日本の骨・骨粗鬆症研究を活発に行ってきた独立行政法人国立病院機構相模原病院、大阪大学大学院医学系研究科、東京大学大学院医学系研究科、大阪市立大学院医学系研究科、大阪大学微生物研究所、北里大学膠原病・感染内科学教室、慶応大学医学部、岩手医科大学、行岡病院、協和会病院、星が丘厚生年金病院、塩野義製薬株式会社研究所などの国公立および私立の医療・研究施設、および米国国立研究所(NIH)が加わった研究グループを作り関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化に伴う骨・関節破壊の病態解明と予防方法・治療開発研究を進めることになりました。

既にリウマチ骨髄には独自の病的変化が起き、特異な破骨細胞(骨を破壊する細胞)などが多数生じて骨・関節破壊、骨粗鬆症を引き起こしているらしいことなどが明らかにされてきました。手術時に切除する病変部分と併せて全身状態を知るために血液など採取して行う今回の研究は長年行われてきましたが、従来の解析では病因・病態は解明できませんでした。今回の研究班では、手術時切除の病変部分、血液と尿そして骨髄病変を知るために骨髄液を採取して、従来の解析方法とともに遺伝要素解析研究も含めて、広範な研究施設協力で行われる研究で大きな期待が寄せられています。

3: この研究への御協力を御願いするにあたって

関節リウマチ、骨粗鬆症さらに対照疾患としての変形性関節症などの関節疾患で未だ不明の、「なぜ病気が起きるのかの原因、なぜ高度な骨・関節破壊や骨粗鬆症が起きるのか？」の病態を解明して、その結果に基づいて根本的治療薬を開発するために、国内外の有力な研究者による研究班が作られました。

あなたは関節疾患に罹って治療・手術を受けられますが、その時に切除した病的な部分を研究材料として使わせて頂きたいと共に、血液(5-10ml)、滑液(5-10ml)、腸骨骨髓血(5-10ml)と尿(5-10ml)を採取して、あなたに起きている病変を正確に把握させて頂きたいのです。

— 次にあなたに研究への御協力をお願いするに当たって御理解頂きたい事項について順次御説明します—

研究協力はあなたの任意ですし、撤回もできます

研究協力に同意されるかどうかは任意です。あなたの自由意志で決めて下さい。研究協力に同意されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供します。

一旦同意された場合でも不利益を受けることなく、いつでも一方的に文書により同意を撤回することができます。その場合は提供いただいた組織、血液、腸骨骨髓液や研究結果は破棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合や試料等が誰のものか完全に分からないようにする連結不可能匿名化されていた場合など、研究結果を破棄できない場合があります。

なぜ、あなたに御願しているか

この研究では、関節リウマチや変形性関節症などの関節疾患で手術を受けられる方に研究の協力をお願いしています。

代諾者が選定されることもあり得ます

患者本人が不幸にして既に死亡している場合でも、御本人に生前頂いた医学研究に対するインフォームドコンセントおよび御自身の組織を提供する意思が明らかな場合に限り、代諾者に手術時試料を用いての研究に対する協力・同意をお願いしています。

1) 研究の方法、期間、試料等の種類

① 方法：手術時に切除した関節病変組織、血液、尿、腸骨骨髓液から病理学所見、細胞、蛋白、遺伝子発現などを解析し、関節疾患の病因、骨・関節破壊機序、炎症持続や関節破壊の重傷度、疾患の予後とどのような関係があるかを検討し、その結果に基づいて根本的治療薬開発へと研究を進めます。

② 期間：平成17年4月1日(申請が許可された時点)から平成19年3月31日までを予定しています。

③ 試料：手術切除された病的組織、腸骨骨髓血、滑液、血液と尿を使用します。

2) 予想される研究結果

関節リウマチに伴う骨・関節破壊、高度な骨粗鬆症の原因が解明されて画期的治療薬開発が期待されます。

3) 研究責任者の氏名、職名及び所属名

病院名・役職名

氏名

4: 試料等を提供した人にとって予想される結果と、危険、利益及び不利益について

臨床経過のデータを集計させて頂き、そして、治療の一環として外科手術を受けられる方は、手術時に摘出した組織を研究に使わせて頂きますので、この研究によって提供者に負担が掛かることは一切ありません。血液は血管から、尿は排泄時に、骨髓血は手術時に腸骨穿刺させて戴きますので痛みも危険もありません。

この研究では、多くの方々の協力を得て、関節リウマチなどの病的組織、血液、骨髓液、滑液、尿などを総合的に調べるものです。この結果、なんらかの結果が見出されたとしてもその意義を明らかにし、実際に応用するには、更に多くの研究の積み重ねが必要です。したがって、あなたからの試料の解析結果だけからでは、あなたの治療などに有益な結果が出る可能性は極めて低いので、あなた御自身には利益はありません。

この研究では、研究者が誰の試料を解析しているのか分からないように、6の項で述べる匿名化などを行って、個人情報を厳重に管理します。万一、試料解析の結果によって将来の就職・結婚・保険への加入などに関して、思いがけない不利益が生じる可能性がないように厳密な注意を払う為です。

5: あなたが研究計画などを見ることができます

あなたが希望すれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。

6: あなたの個人情報は保護されています

試料解析の結果は、他人に漏れないように取扱いを厳重にしています。解析の開始前に、あなたの検査結果や診療情報からは住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号がつけられます。これを暗号化といいます。新しい符号とあなたを結びつける対応表は、当院の研究責任者が厳重に管理します。これを連結可能匿名化といいます。こうすることによって、あなたの試料解析を行う者には符号しか分からず、誰の試料を解析しているのか分かりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、研究責任者がこの符号を元に戻します。

また採取した組織を他施設で解析する場合には、一旦独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターに集め、本研究班全体としての匿名登録した上で必要な研究機関に送り共同研究を進めることとなります。その過程でも一貫して、あなたの試料の解析を行う者には符号しか分からず、誰の試料を解析しているのかわかりません。