

200936129A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症筋無力症の前向き臨床研究と
生体試料バンクの構築に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 本村 政勝

平成 22(2010) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症筋無力症の前向き臨床研究と
生体試料バンクの構築に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 本村 政勝

平成21（2009）年 3月

目次

I. 総括研究報告	
重症筋無力症の前向き臨床研究と生体試料バンクの構築に関する研究 本村政勝	1
(資料) 患者さんへの説明書, 及び同意書	4
II. 分担研究報告	
1. 重症筋無力症の前向き臨床研究と生体試料バンクの構築に関する研究 江口勝美	7
2. 重症筋無力症の前向き臨床研究と生体試料バンクの構築に関する研究 吉村俊朗	9
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	12
IV. 研究成果の刊行物・別刷	14

I. 総括研究報告

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服 研究事業）
（総括・分担）研究報告書

重症筋無力症の前向き臨床研究と生体試料バンクの構築に関する研究に関する研究

研究代表者 本村 政勝
長崎大学医歯薬学総合研究科、講師

研究要旨

重症筋無力症（MG）の前向き臨床研究と自己抗体、アセチルコリン受容体（AChR抗体）、筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK抗体）解析のための血清を経時的に収集し、生体試料バンクの構築を行うことを目的とした。重症筋無力症の前向き臨床研究は順調に進んだが、生体試料バンクのために必要な同意書などの書類が十分に準備できなかった。その原因として、研究期間が1年間という制限と倫理面の問題があると思われた。今後、この研究促進のために、迅速にそのシステム化を行うべきである。

研究分担者

江口 勝美・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、教授

吉村 俊朗・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、教授

A. 研究目的

本研究の目的は、重症筋無力症（MG）の前向き臨床研究と自己抗体、アセチルコリン受容体（AChR抗体）、筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK抗体）解析のための血清を経時的に収集し、生体試料バンクの構築を行うことであるが、難治性神経疾患であるMGの病態解明と治療法の開発を最終目標とする。

B. 研究方法

本研究期間は1年間であるが、我々は10年以上に渡り全国の神経内科施設よりMGやLambert-Eaton筋無力症候群の自己抗体測定の依頼を受けてきた。その結果を報告し、同時に、診断・治療の相談を受けつつ、臨床情報と血清サンプルの蓄積を行ってきた。そのシステムを活用し、さらに発展させ、MGの前向き臨床研究と生体試料のバンク化を同時に行う研究を企画した。以下に研究計画・方法を列挙する。

1. 対象患者は、全国の協力施設のMG症例で、原則として、MG症状出現から1年以内でステロイド未治療を対象とする。各担当医が本研究の趣旨を患者さんに文書で説明し、最終的に文書で患者さんの同意書を取得する。
2. その後、各担当医から、MG患者のプロフィール（年齢・性、簡単な病歴、MGFA分類、MG-ADL score、抗AChR抗体の有無、胸腺腫の有無、嚥下障害の有無な

ど）と研究同意書を長崎大学本研究センターに送って戴く。

3. 血清サンプルは、経時的に、初診時、3か月、6か月、そして、1年後の血清数mlを当センターへ搬送する。さらには、入院が必要なMG増悪時に血清を当センターへ搬送する。
4. AChR/MuSKなどの自己抗体測定は、長崎大学で行う。その結果を各担当医に報告し、診断・治療に役立てて戴く。
5. 原則、各施設の治療方針には、全く干渉しない。
6. 目標は、1年間で100症例、その後も、その臨床情報と経時的血清サンプルを保管・管理する。
7. 免疫性神経疾患に関する調査研究班と連携しながら、その貴重な情報・試料は、将来にわたり、MGの病態解明のために使用できる体制を整える。

本研究を実施するために使用する研究施設は、現在使用している場所で行う。臨床情報の管理は、研究代表者が行い、自己抗体の検索は、長崎大学・先導生命科学研究支援センター施設に常備されている設備を用いて行う。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮としては、本研究の参加症例は各施設で符号化され、血清は連結可能匿名化に基づく情報管理を行う。試料提供に際して、事前に研究内容を十分に説明する。患者本人から同意を得るのが原則であるが、説明を理解できない状態の場合は家族に説明し同意を得る。試料提供への同意・不同意は自由であり、不同意によっても不利益を被らない。また、同意は随時撤回できる。試料、検査結果は連結可能匿名化として扱い、すべての情報の秘密を厳守する。一方、患者さんの自己抗体の結果は各施設の担当医に報告され、MGの診断・治

療に役立ててもらふことになる。本研究は、既に、長崎大学の倫理委員会の承認を得て、患者さんへの説明書と同意書は出来ている。主な研究協力施設においては、可能な限り、その施設での倫理委員会の承認を得て、本研究を実施する予定である。

C. 研究結果

本年度は、現在、約 400 症例の血清が全国の医療施設から集まった。その一部は、AChR、MuSK、そして、P/Q型カルシウムチャンネル抗体陽性血清であった。そして、今回の前向き研究の症例の検体も集まり、臨床研究が開始されている。このように、検体は、順調に集まった。しかしながら、生体試料バンクに登録するための同意書などの書類が準備できず、検体をバンクに登録するまでに至らなかった。

D. 考察

1) 達成度について

臨床研究の達成度は、1年間で100症例を目標としていたので、現時点で血清が目標の約30%程度、恐らく、本年度末までに50%以上は達成できると推測される。ところが、生体試料バンク化の達成度は、「難病研究資源バンク」当局の同意書などの準備不足のためにほとんど進捗していない状況であり、その達成度の見通しがつかない状況である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の特徴である前向き研究により、難治性神経疾患であるMG症例で、発症してから1年間の臨床実態とAChR/MuSK抗体価の経時的変化を解明することができる。これらの結果は、現在問題となっている高齢者発症MG患者さんの胸腺摘除の適応やその後の予後を検討する上で、重要な資料になると考えられる。

3) 今後の展望について

これまでに、MGの研究は、研究班主導で全国の神経内科施設を網羅する後ろ向きの研究は為されてきたが、前向き研究はほとんど無かったので、本研究で収集された血清試料は、その病態解明に非常に役立つと思われる。また、MGにおいて試料のバンク化は、AChR抗体、MuSK抗体に次ぐ、新しい自己抗体の検索においても、重要な役割を果たすものと考えられる。

4) 研究内容の効率性について

臨床研究自体は効率的に進んでいるものと思われるが、生体試料バンク化は、同意書などの準備不足のためにほとんど進捗していない状況である。

E. 結論

重症筋無力症の前向き臨床研究は順調に進んだが、生体試料バンクのために必

要な同意書などのシステムが十分に準備できなかった。原因として、研究期間が1年間という制限と倫理面の問題があると思われるが、今後の私達の研究促進のために、迅速にそのシステム化を行うべきである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

原著論文による発表 1件
それ以外（レビュー等）の発表 4件

1. 塩山実章、上田治夫、青松宏美、三井良之、内木義人、鮫島謙一、船内正憲、白石裕一、本村政勝、楠進：抗MuSK抗体陽性の重症筋無力症にネフローゼ症候群が合併した1例。臨床神経 49:424-427, 2009

それ以外（レビュー等）の発表

1. 本村政勝、中田るか：Lambert-Eaton筋無力症候群の診断と治療のup-to-date(Q&A) 日本医事新報 (0385-9215)4456号 2009
2. 本村政勝、栞田智子、徳田昌紘、吉村俊朗：【神経難病 神経と免疫のかかわり】重症筋無力症 病態と治療 update BIO Clinica 24: 809-815, 2009
3. 栞田智子、本村政勝、福田卓、徳田昌紘、吉村俊朗：【呼吸器症候群(第2版) その他の呼吸器疾患を含めて】腫瘍性疾患 上皮性(原発性)腫瘍 Lambert-Eaton筋無力症候群を伴う腫瘍(解説/特集) 日本臨床別冊呼吸器症候群 III: 12-15, 2009
4. 本村政勝：【傍腫瘍性神経筋疾患 update】重症筋無力症 病原性のある自己抗体は何か(解説/特集) 神経研究の進歩 62: 4, 411-418, 2010

2) 海外

原著論文による発表 10件
それ以外（レビュー等）の発表 0件

そのうち主なもの

論文発表

1. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N. Autoimmune Targets of Heart and Skeletal Muscles in Myasthenia Gravis. Arch Neurol. 66:1334-1338. 2009
2. Yanagawa Y, Hongo Y, Shiozaki H, Kamakura K, Sonoo M, Motomura M.

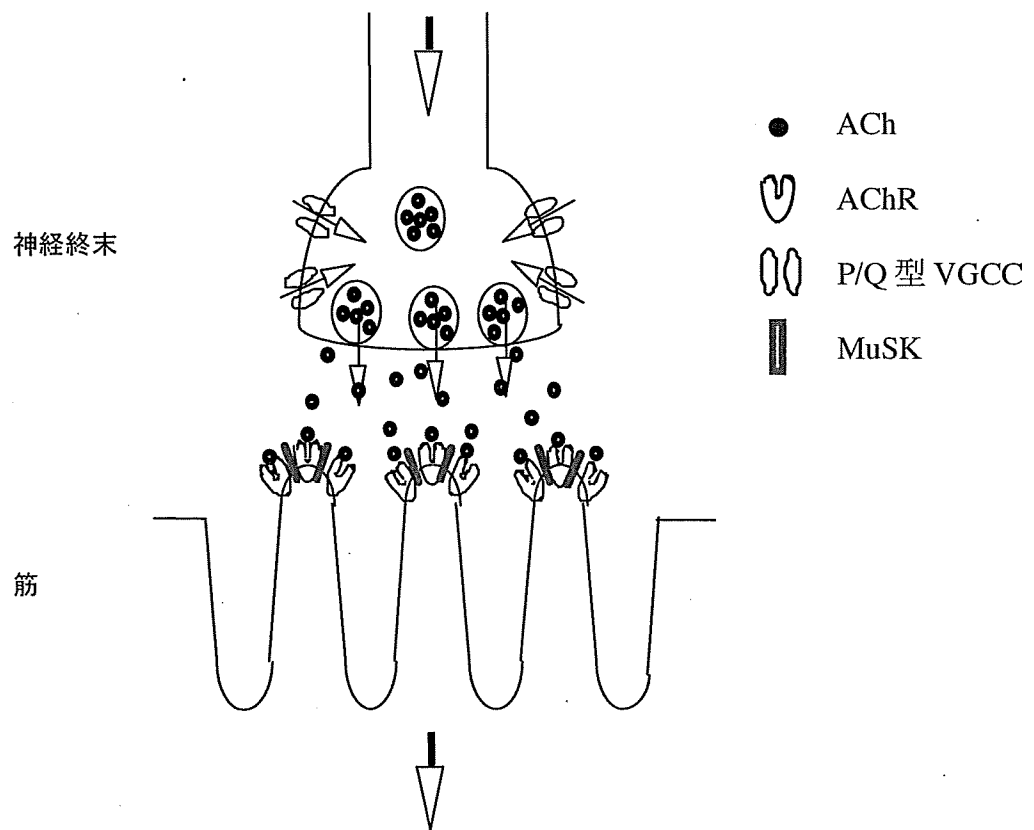
- Muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenic crisis with detailed electrophysiologic studies. *Am J Emerg Med.* 27:75, 2009
3. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Motomura M, Imanishi D, Eguchi K. Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. *Rheumatol Int.* 2009 In Press
 4. Ueda T, Kanda F, Kobessho H, Hamaguchi H, Motomura M. "Dropped head syndrome" caused by Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve.* 40:134-136, 2009
 5. Kano O, Arasaki K, Ikeda K, Aoyagi J, Shiraishi H, Motomura M, Iwasaki Y. Limbic encephalitis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009 18:1316-9.
 6. Fukuda T, Shiraishi H, Nakamura T, Tanaka K, Nakamura H, Tsujino A, Nishiura Y, Yoshimura T, Motomura M, Eguchi K. Efficacy of tacrolimus in Sjögren's syndrome-associated CNS disease with aquaporin-4 autoantibodies. *J Neurol.* 256(10):1762-4. 2009
 7. Migita K, Ueda-Nakata R, Masuda T, Miyashita T, Koga T, Izumi Y, Ichinose K, Ezaki H, Ito M, Motomura M, Eguchi K. Macrophagic myofasciitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010 In Press
 8. Tsuda E, Imai T, Hozuki T, Yamauchi R, Saitoh M, Hisahara S, Yoshikawa H, Motomura M, Shimohama S. Correlation of bite force with excitation-contraction coupling time of the masseter in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol.* 2010 In Press
 9. Koga T, Kouhisa Y, Nakamura H, Mizokami A, Motomura M, Kawakami A, Eguchi K. A case of primary Sjögren's syndrome complicated with inflammatory myopathy and interstitial lung disease. *Rheumatol Int.* 2010 In Press
 10. Morimoto M, Osaki T, Nagara Y, Kodate M, Motomura M, Murai H. Thymoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2010 89:2001-3
2. 学会発表
- 国内 6 件
1. 長根百合子、槍沢公明、本村政勝：6歳で発症したランバート・イートン症候群 臨床神経 49:504、2009
 2. 鈴木重明、槍澤公明、吉川弘明、本村政勝、松原四郎、横山和正、長根百合子、丸田高広、桑名正隆、鈴木則宏：重症筋無力症における心筋・骨格筋に対する自己免疫反応 神経免疫学、17:130、2009
 3. 村井弘之、野村芳子、山下夏美、本村政勝、吉川弘明、藤井義敬、渡邊至、中村好一、吉良潤一：わが国における新生児期～幼児期発症の重症筋無力症の特徴。神経免疫学、17:130、2009
 4. 栢田智子、本村政勝、徳田昌紘、福田卓、石飛進吾、佐藤克也、辻野彰、吉村俊朗、江口勝美、辻畑光宏：アセチルコリン受容体・ α 67-76抗体は重症筋無力症の重症度と相関する。神経免疫学、17:127、2009
 5. 本村政勝：イオンチャンネルと神経免疫疾患 Lambert-Eaton 筋無力症候群と小脳失調。神経免疫学、17:27、2009
 6. 栢田智子、本村政勝、石飛進吾、徳田昌紘、立石洋平、福田卓、佐藤克也、辻野彰、吉村俊朗、江口勝美：重症筋無力症の嚥下機能評価に関する検討。日本内科学会 98:241、2009
- H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）
- 1) 特許取得
なし。
 - 2) 実用新案登録
なし。
 - 3) その他
なし。

自己抗体検索の説明書

1. 研究の目的

本研究は、重症筋無力症や Lambert-Eaton 筋無力症などの自己免疫的機序（特に液性免疫）を介して神経筋接合部症状を呈する患者において、各種自己抗体を患者の血清で検出し、その標的抗原を検討します。下図は、神経筋接合部の模式図で、神経終末に P/Q 型カルシウムチャネル(P/Q 型 VGCC)、筋肉側にアセチルコリン受容体 (AChR) や抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) などの標的抗原があります。それらに対して自己抗体が生じ、筋力低下などの神経症状が出現します。

神経筋接合部と標的抗原



2. 研究の方法

患者さんから、研究の同意を得た後に、10ml の血液を採血をさせていただきます。その血清成分を用いて、疾病との関連性が確立している自己抗体、例えば、抗アセチルコリン受容体抗体、抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体、抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (P/Q 型 VGCC) 抗体を検討します。また、同意が得られた場合においては血清を保存させていただきます。将来、新たな標的抗原が発見された際に検討させていただきます。保存方法はマイナス 20 度凍結で、その期間は研究期間終了後 10 年間とします。その保存期間に、新しい検査法が見つかった際には、再度、倫理委員会に申請を行うこととします。

3. 試料提供者にもたらされる利益および不利益

抗体検索により病型が診断された場合は免疫療法の選択や治療効果の評価など本疾患に有効とされる治療の適応となり試料提供者には十分な利益となり得ます。また、研究に用いる試料は、通常の診療において採取したものを、この研究のために新たに検査する必要ありません。

4. 個人情報の保護について

ご提供いただいた試料は提供者の名前等、個人を特定できる情報を取り除き、番号だけをつけて（つまり匿名化されて）研究に用います。研究結果を分析する際に病状などの個人情報と照らし合わせる必要がある場合には、研究には関与していない第三者である「情報管理者」の秘密管理の下で個人のプライバシーに十分配慮しつつ分析を行います。もちろん、研究結果を含む個人情報が漏洩し、試料提供者に不利益をもたらすことは全くありません。

5. 研究結果の公表について

研究結果については学会や学会誌等で公表されますが、その際には個々の試料は提供者が特定できないように匿名化されますので、提供者のプライバシーは十分に守られます。

6. 研究から生じる知的財産権の帰属

研究から得られた成果から何らかの知的財産権が生じた場合には、患者様や御家族には帰属いたしません。

7. 研究終了後の試料等の取り扱いの方針

試料は研究期間中に匿名化された上で、研究終了後については、試料はご提供いただいた方の意志に従い、廃棄するか、またはさらに保存し、本疾患の病態機序解明に関する研究やその他の神経疾患の研究に活用させていただきます。この選択は完全にご提供者の意志に従います。他の研究で活用させていただく場合にも、改めて長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理審査委員会の承認を受け、その上で試料を匿名化して活用させていただきます。その場合にもご提供いただいた方のプライバシーは厳重に保護されます。

8. 研究協力の任意性と撤回の自由

試料のご提供は全くの任意であって、ご協力いただけない場合にも、そのことで何らかの不利益を被るような心配は全くありません。また、いったん同意をいただいた後で、これを撤回されることも可能です。同意を撤回された場合には、ご提供いただいた試料を廃棄し、研究に使用することはありません。そのことで不利益を被ることもありません。このように試料のご提供は提供者の全くの自由意志によるもので、無償でご提供いただきます。

9. 費用負担に関する事項

研究に関わる費用は研究費よりまかなわれ個人負担はありません。

10. 問い合わせ先

この研究に関わる御質問やお問い合わせは、研究責任者の本村政勝（長崎大学大学医学部歯学部病院・第一内科・神経内科、講師、電話 095-819-7265、ファクシミリ：095-849-7270、e-mail:lems@net.nagasaki-u.ac.jp）まで、お願いします。

同意書

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科（第一内科・神経内科）
研究等責任者 本村 政勝 殿

【自己免疫性神経筋接合部疾患における自己抗体の検出とその標的抗原の検討】について、別紙説明書を提示の上、口頭で下記1～6の説明を受け、十分理解しましたので、この臨床研究に参加することを同意いたします。

1. 本研究の目的
2. 本研究の方法
3. 副作用、危険性とその対策
4. 個人情報の保護
5. 経済的負担
6. 本研究への自由意思による参加と撤回

御希望の抗体測定にチェックをいれてください。

- アセチルコリン受容体抗体
 P/Q型カルシウムチャンネル抗体
 筋特異的チロシンキナーゼ，MuSK抗体

本研究終了後の試料について 以下のどちらかを選択ください。

- 本研究以外に新たに計画・実施される神経疾患の研究に使用されることに同意します。保存方法はマイナス20度凍結で、その期間は研究期間終了後10年間とします。
 本研究が終了したとき、速やかに試料等を廃棄してください。

同意日 平成 年 月 日

同意者 _____ 印

代諾者 _____ 印
本人との関係()

【自己免疫性神経筋接合部疾患における自己抗体の検出とその標的抗原の検討】について、別紙説明書を提示の上、口頭で上記1～6の説明を十分に行い、上記のとおり同意を得ました。

説明日 平成 年 月 日

所属

説明医師 _____ 印

※本同意書は、研究対象者と担当医師がそれぞれ一部ずつ保管するもの。

II. 分担研究報告

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服 研究事業）
（分担）研究報告書

重症筋無力症の前向き臨床研究と生体試料バンクの構築に関する研究に関する研究

研究分担者

江口 勝美・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、教授

研究要旨

重症筋無力症（MG）の前向き臨床研究と自己抗体、アセチルコリン受容体（AChR抗体）、筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK抗体）解析のための血清を経時的に収集し、生体試料バンクの構築を行うことを目的とした。研究の総括の立場として、本研究に関わり、論文などの指導を戴いた。

A. 研究目的

本研究の目的は、重症筋無力症（MG）の前向き臨床研究と自己抗体、アセチルコリン受容体（AChR抗体）、筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK抗体）解析のための血清を経時的に収集し、生体試料バンクの構築を行うことであるが、難治性神経疾患であるMGの病態解明と治療法の開発を最終目標とする。

B. 研究方法

本研究期間は1年間であるが、我々は10年以上に渡り全国の神経内科施設よりMGやLambert-Eaton筋無力症候群の自己抗体測定の依頼を受けてきた。その結果を報告し、同時に、診断・治療の相談を受けつつ、臨床情報と血清サンプルの蓄積を行ってきた。そのシステムを活用し、さらに発展させ、MGの前向き臨床研究と生体試料のバンク化を同時に行う研究を企画した。以下に研究計画・方法を列挙する。

1. 対象患者は、全国の協力施設のMG症例で、原則として、MG症状出現から1年以内でステロイド未治療を対象とする。各担当医が本研究の趣旨を患者さんに文書で説明し、最終的に文書で患者さんの同意書を取得する。
2. その後、各担当医から、MG患者のプロフィール（年齢・性、簡単な病歴、MGFA分類、MG-ADL score、抗AChR抗体の有無、胸腺腫の有無、嚥下障害の有無など）と研究同意書を長崎大学本研究センターに送って戴く。
3. 血清サンプルは、経時的に、初診時、3か月、6か月、そして、1年後の血清数mlを当センターへ搬送する。さらには、入院が必要なMG増悪時に血清を当センターへ搬送する。
4. AChR/MuSKなどの自己抗体測定は、長崎大学で行う。その結果を各担当医に報告し、診断・治療に役立てて戴く。

5. 原則、各施設の治療方針には、全く干渉しない。
6. 目標は、1年間で100症例、その後も、その臨床情報と経時的血清サンプルを保管・管理する。
7. 免疫性神経疾患に関する調査研究班と連携しながら、その貴重な情報・試料は、将来にわたり、MGの病態解明のために使用できる体制を整える。

本研究を実施するために使用する研究施設は、現在使用している場所で行う。臨床情報の管理は、研究代表者が行い、自己抗体の検索は、長崎大学・先導生命科学研究支援センター施設に常備されている設備を用いて行う。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮としては、本研究の参加症例は各施設で符号化され、血清は連結可能匿名化に基づく情報管理を行う。試料提供に際して、事前に研究内容を十分に説明する。患者本人から同意を得るのが原則であるが、説明を理解できない状態の場合は家族に説明し同意を得る。試料提供への同意・不同意は自由であり、不同意によっても不利益を被らない。また、同意は随時撤回できる。試料、検査結果は連結可能匿名化として扱い、すべての情報の秘密を厳守する。一方、患者さんの自己抗体の結果は各施設の担当医に報告され、MGの診断・治療に役立ててもらふことになる。本研究は、既に、長崎大学の倫理委員会の承認を得て、患者さんへの説明書と同意書は出来ている。主な研究協力施設においては、可能な限り、その施設での倫理委員会の承認を得て、本研究を実施する予定である。

C. 研究結果

本年度は、現在、約400症例の血清が全国の医療施設から集まった。その一部は、AChR、MuSK、そして、P/Q型カルシウ

ムチャンネル抗体陽性血清であった。そして、今回の前向き研究の症例の検体も集まり、臨床研究が開始されている。このように、検体は、順調に集まった。しかしながら、生体試料バンクに登録するための同意書などの書類が準備できず、検体をバンクに登録するまでに至らなかった。

D. 考察

1) 達成度について

臨床研究の達成度は、1年間で100症例を目標としていたので、現時点で血清が目標の約30%程度、恐らく、本年度末までに50%以上は達成できると推測される。ところが、生体試料バンク化の達成度は、「難病研究資源バンク」当局の同意書などの準備不足のためにほとんど進捗していない状況であり、その達成度の見通しがつかない状況である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の特徴である前向き研究により、難治性神経疾患であるMG症例で、発症してから1年間の臨床実態とAChR/MuSK抗体価の経時的変化を解明することができる。これらの結果は、現在問題となっている高齢者発症MG患者さんの胸腺摘除の適応やその後の予後を検討する上で、重要な資料になると考えられる。

3) 今後の展望について

これまでに、MGの研究は、研究班主導で全国の神経内科施設を網羅する後ろ向きの研究は為されてきたが、前向き研究はほとんど無かったので、本研究で収集された血清試料は、その病態解明に非常に役立つと思われる。また、MGにおいて試料のバンク化は、AChR抗体、MuSK抗体に次ぐ、新しい自己抗体の検索においても、重要な役割を果たすものと考えられる。

4) 研究内容の効率性について

臨床研究自体は効率的に進んでいるものと思われるが、生体試料バンク化は、同意書などの準備不足のためにほとんど進捗していない状況である。

E. 結論

重症筋無力症の前向き臨床研究は順調に進んだが、生体試料バンクのために必要な同意書などのシステムが十分に準備できなかった。原因として、研究期間が1年間という制限と倫理面の問題があると思われるが、今後の私達の研究促進のために、迅速にそのシステム化を行うべきである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

原著論文による発表 0件
それ以外（レビュー等）の発表 0件

2) 海外

原著論文による発表 3件
それ以外（レビュー等）の発表 0件

そのうち主なもの

論文発表

1. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Motomura M, Imanishi D, Eguchi K. Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. *Rheumatol Int.* 2009 In Press
2. Migita K, Ueda-Nakata R, Masuda T, Miyashita T, Koga T, Izumi Y, Ichinose K, Ezaki H, Ito M, Motomura M, Eguchi K. Macrophagic myofasciitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010 In Press
3. Koga T, Kouhisa Y, Nakamura H, Mizokami A, Motomura M, Kawakami A, Eguchi K. A case of primary Sjögren's syndrome complicated with inflammatory myopathy and interstitial lung disease. *Rheumatol Int.* 2010 In Press

2. 学会発表

国内 2件

1. 栞田智子、本村政勝、徳田昌紘、福田卓、石飛進吾、佐藤克也、辻野彰、吉村俊朗、江口勝美、辻畑光宏：アセチルコリン受容体・ α 67-76抗体は重症筋無力症の重症度と相関する。神経免疫学、17:127、2009
2. 栞田智子、本村政勝、石飛進吾、徳田昌紘、立石洋平、福田卓、佐藤克也、辻野彰、吉村俊朗、江口勝美：重症筋無力症の嚥下機能評価に関する検討。日本内科学会 98:241、2009

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1) 特許取得

なし。

2) 実用新案登録

なし。

3) その他

なし。

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服 研究事業）
（分担）研究報告書

重症筋無力症の前向き臨床研究と生体試料バンクの構築に関する研究に関する研究

研究分担者

吉村 俊朗・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、教授

研究要旨

重症筋無力症（MG）の前向き臨床研究と自己抗体、アセチルコリン受容体（AChR抗体）、筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK抗体）解析のための血清を経時的に収集し、生体試料バンクの構築を行うことを目的とした。臨床情報・生体試料の管理者の立場として、本研究に関わった。御指導戴いた倫理委員会の書類を資料として添付する。

A. 研究目的

本研究の目的は、重症筋無力症（MG）の前向き臨床研究と自己抗体、アセチルコリン受容体（AChR抗体）、筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK抗体）解析のための血清を経時的に収集し、生体試料バンクの構築を行うことであるが、難治性神経疾患であるMGの病態解明と治療法の開発を最終目標とする。

B. 研究方法

本研究期間は1年間であるが、我々は10年以上に渡り全国の神経内科施設よりMGやLambert-Eaton筋無力症候群の自己抗体測定の依頼を受けてきた。その結果を報告し、同時に、診断・治療の相談を受けつつ、臨床情報と血清サンプルの蓄積を行ってきた。そのシステムを活用し、さらに発展させ、MGの前向き臨床研究と生体試料のバンク化を同時に行う研究を企画した。以下に研究計画・方法を列挙する。

1. 対象患者は、全国の協力施設のMG症例で、原則として、MG症状出現から1年以内でステロイド未治療を対象とする。各担当医が本研究の趣旨を患者さんに文書で説明し、最終的に文書で患者さんの同意書を取得する。
2. その後、各担当医から、MG患者のプロフィール（年齢・性、簡単な病歴、MGFA分類、MG-ADL score、抗AChR抗体の有無、胸腺腫の有無、嚥下障害の有無など）と研究同意書を長崎大学本研究センターに送って戴く。
3. 血清サンプルは、経時的に、初診時、3か月、6か月、そして、1年後の血清数mlを当センターへ搬送する。さらには、入院が必要なMG増悪時に血清を当センターへ搬送する。
4. AChR/MuSKなどの自己抗体測定は、長崎大学で行う。その結果を各担当医に報告し、診断・治療に役立てて戴く。
5. 原則、各施設の治療方針には、全く干渉しない。

6. 目標は、1年間で100症例、その後も、その臨床情報と経時的血清サンプルを保管・管理する。
7. 免疫性神経疾患に関する調査研究班と連携しながら、その貴重な情報・試料は、将来にわたり、MGの病態解明のために使用できる体制を整える。

本研究を実施するために使用する研究施設は、現在使用している場所で行う。臨床情報の管理は、研究代表者が行い、自己抗体の検索は、長崎大学・先導生命科学研究支援センター施設に常備されている設備を用いて行う。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮としては、本研究の参加症例は各施設で符号化され、血清は連結可能匿名化に基づく情報管理を行う。試料提供に際して、事前に研究内容を十分に説明する。患者本人から同意を得るのが原則であるが、説明を理解できない状態の場合は家族に説明し同意を得る。試料提供への同意・不同意は自由であり、不同意によっても不利益を被らない。また、同意は随時撤回できる。試料、検査結果は連結可能匿名化として扱い、すべての情報の秘密を厳守する。一方、患者さんの自己抗体の結果は各施設の担当医に報告され、MGの診断・治療に役立ててもらうことになる。本研究は、既に、長崎大学の倫理委員会の承認を得て、患者さんへの説明書と同意書は出来ている。主な研究協力施設においては、可能な限り、その施設での倫理委員会の承認を得て、本研究を実施する予定である。

C. 研究結果

本年度は、現在、約400症例の血清が全国の医療施設から集まった。その一部は、AChR、MuSK、そして、P/Q型カルシウムチャネル抗体陽性血清であった。そして、今回の前向き研究の症例の検体も集まり、臨床研究が開始されている。このように、検体は、順調に集まった。しか

しながら、生体試料バンクに登録するための同意書などの書類が準備できず、検体をバンクに登録するまでに至らなかった。

D. 考察

1) 達成度について

臨床研究の達成度は、1年間で100症例を目標としていたので、現時点で血清が目標の約30%程度、恐らく、本年度末までに50%以上は達成できると推測される。ところが、生体試料バンク化の達成度は、「難病研究資源バンク」当局の同意書などの準備不足のためにほとんど進捗していない状況であり、その達成度の見通しがつかない状況である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の特徴である前向き研究により、難治性神経疾患であるMG症例で、発症してから1年間の臨床実態とAChR/MuSK抗体価の経時的変化を解明することができる。これらの結果は、現在問題となっている高齢者発症MG患者さんの胸腺摘除の適応やその後の予後を検討する上で、重要な資料になると考えられる。

3) 今後の展望について

これまでに、MGの研究は、研究班主導で全国の神経内科施設を網羅する後ろ向きの研究は為されてきたが、前向き研究はほとんど無かったので、本研究で収集された血清試料は、その病態解明に非常に役立つと思われる。また、MGにおいて試料のバンク化は、AChR抗体、MuSK抗体に次ぐ、新しい自己抗体の検索においても、重要な役割を果たすものと考えられる。

4) 研究内容の効率性について

臨床研究自体は効率的に進んでいるものと思われるが、生体試料バンク化は、同意書などの準備不足のためにほとんど進捗していない状況である。

E. 結論

重症筋無力症の前向き臨床研究は順調に進んだが、生体試料バンクのために必要な同意書などのシステムが十分に準備できなかった。原因として、研究期間が1年間という制限と倫理面の問題があると思われるが、今後の私達の研究促進のために、迅速にそのシステム化を行うべきである。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

原著論文による発表 0件
それ以外（レビュー等）の発表 2件

それ以外（レビュー等）の発表

1. 本村政勝、 柘田智子、 徳田昌紘、 吉村俊朗：【神経難病 神経と免疫のかかわり】重症筋無力症 病態と治療 update BIO Clinica 24：809-815、2009
2. 柘田智子、 本村政勝、 福田卓、 徳田昌紘、 吉村俊朗：【呼吸器症候群（第2版） その他の呼吸器疾患を含めて】腫瘍性疾患 上皮性（原発性）腫瘍 Lambert-Eaton 筋無力症候群を伴う腫瘍（解説/特集）日本臨床別冊呼吸器症候群 III：12-15、2009

2) 海外

原著論文による発表 2件
それ以外（レビュー等）の発表 0件
そのうち主なもの
論文発表

1. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N. Autoimmune Targets of Heart and Skeletal Muscles in Myasthenia Gravis. Arch Neurol. 66:1334-1338. 2009
2. Fukuda T, Shiraishi H, Nakamura T, Tanaka K, Nakamura H, Tsujino A, Nishiura Y, Yoshimura T, Motomura M, Eguchi K. Efficacy of tacrolimus in Sjögren's syndrome-associated CNS disease with aquaporin-4 autoantibodies. J Neurol. 256(10):1762-4. 2009

2. 学会発表

国内 6件

1. 長根百合子、 槍沢公明、 本村政勝：6歳で発症したランバート・イートン症候群 臨床神経 49:504、2009
2. 鈴木重明、 槍澤公明、 吉川弘明、 本村政勝、 松原四郎、 横山和正、 長根百合子、 丸田高広、 桑名正隆、 鈴木則宏：重症筋無力症における心筋・骨格筋に対する自己免疫反応 神経免疫学、17:130、2009
3. 村井弘之、 野村芳子、 山下夏美、 本村政勝、 吉川弘明、 藤井義敬、 渡邊至、 中村好一、 吉良潤一：わが国における新生児期～幼児期発症の重症筋無力症の特徴。神経免疫学、17:130、2009
4. 柘田智子、 本村政勝、 徳田昌紘、 福田卓、 石飛進吾、 佐藤克也、 辻野彰、 吉村俊朗、 江口勝美、 辻畑光宏：アセチルコリン受容体・ α 67-76抗体は重症筋無力症の重症度と相関する。神経免疫学、17:127、2009

5. 本村政勝：イオンチャネルと神経免疫疾患 Lambert-Eaton 筋無力症候群と小脳失調。神経免疫学、17：27、2009
6. 枘田智子、本村政勝、石飛進吾、徳田昌紘、立石洋平、福田卓、佐藤克也、辻野彰、吉村俊朗、江口勝美：重症筋無力症の嚥下機能評価に関する検討。日本内科学会 98：241, 2009

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

- 1) 特許取得
なし。
- 2) 実用新案登録
なし。
- 3) その他
なし。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Sato H, Sato H, Kuwana M, Suzuki N.	Autoimmune Targets of Heart and Skeletal Muscles in Myasthenia Gravis.	Arch Neurol.	66	1334-1338	2009
Yanagawa Y, Hongono Y, Shiozaki H, Kamakura K, Sonoo M, Motomura M.	Muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenic crisis with detailed electrophysiologic studies.	Am J Emerg Med.	27	75	2009
Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Motomura M, Imanishi D, Eguchi K.	Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. Rheumatol Int.	In Press			2009
Ueda T, Kanda F, Kobessho H, Hamaguchi H, Motomura M.	"Dropped head syndrome" caused by Lambert-Eaton myasthenic syndrome.	Muscle Nerve	40	134-136	2009
Kano O, Arasaki K, Ikeda K, Aoyagi J, Shiraiishi H, Motomura M, Iwasaki Y.	Limbic encephalitis associated with systemic lupus erythematosus.	Lupus.	18	1316-9	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukuda T, Shiraiishi H, Nakamura T, Tanaka K, Nakamura H, Tsujino A, Niishiura Y, Yoshimura T, Motomura M, Eguchi K.	Efficacy of tacrolimus in Sjögren's syndrome-associated CNS disease with aquaporin-4 autoantibodies.	J Neurol.	256(10)	1762-4	2009
Migita K, Ueda-Nakata R, Masuda T, Miyashita T, Koga T, Izumi Y, Ichinose K, Ezaki H, Ito M, Motomura M, Eguchi K.	Macrophagic myofasciitis associated with rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int.	In Press		2010
Tsuda E, Imai T, Hozuki T, Yamamachi R, Saitoh M, Hisahara S, Yoshikawa H, Motomura M, Shimohama S.	Correlation of bite force with excitatory-contraction coupling time of the masseter in myasthenia gravis.	Clin Neurophysiol.	In Press		2010
Koga T, Kouhisa Y, Nakamura H, Mizokami A, Motomura M, Kawakami A, Eguchi K.	A case of primary Sjögren's syndrome complicated with inflammatory myopathy and interstitial lung disease.	Rheumatol Int.	In Press		2010
Morimoto M, Osaka T, Nagara Y, Kodate M, Motomura M, Murai H.	Thymoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome.	Ann Thorac Surg.	89	2001-3	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷