

**研究名：**関節リウマチにおける薬剤性肺障害発症に関する遺伝子の探索

**研究責任者：** 臨床研究部長 古川 宏

**研究の背景・意義・目的：**

近年の関節リウマチ治療は種々の抗リウマチ薬や生物学的製剤により格段の進歩をみせており、特に関節破壊抑制効果に極めて有効な結果が報告されています。しかし、関節リウマチに合併する関節外病変として間質性肺病変は生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分です。又、本邦関節リウマチ患者では薬剤誘発性間質性肺病変の発症頻度が他国と比し著しく高いとの報告もあり、関節リウマチに関連する間質性肺病変発症機序の解析は極めて重要な研究課題です。

関節リウマチでは、重篤な合併症のひとつとして間質性肺病変の発症をみることがあります。そして、その一部は薬剤誘発性です。本研究の目的は、一塩基多型解析法という手法を用いて間質性肺障害などの合併症を含む関節リウマチの病態や薬剤性肺障害などの有害事象を含む薬剤応答性に関わる遺伝的素因と臨床情報を探索することにあります。この研究により薬剤性間質性肺炎発症リスクが明らかとなれば、抗リウマチ薬のより安全な選択基準を作成することができます。

関節リウマチに関連する間質性肺病変発症の病因解明、あるいは新規治療法の開発に有用な知見を得ることができます。

**研究の方法：**

**・対象となる患者さん**

本研究への文書による同意が得られている関節リウマチ患者を対象とします。

**・研究期間** 院長の研究実施に関する決定通知発行後から西暦 2032 年 3 月 31 日

**・利用する検体、カルテ情報**

- 1) 末梢静脈血約 7ml を採取します。
- 2) 採取された血液から血清・血漿とゲノム DNA（いわゆる遺伝子）と RNA（DNA から最終産物である蛋白が產生される時の中間産物）を抽出します。尿・鼻咽頭ぬぐい液も採取します。この際上記検体の十分な匿名化を行います。

国立病院機構相模原病院臨床研究センターまたは共同研究施設にて、抽出されたゲノム DNA から全遺伝子配列・メチル化を決定します。また、抽出された RNA や分離された血清・血漿や尿・鼻咽頭ぬぐい液を用いて、疾患との関連が予想される遺伝子の発現量あるいは血清・血漿・尿・鼻咽頭ぬぐい液中の細菌・ウイルスなどの数や測定可能なサイトカイン・自己抗体・蛋白質・アミノ酸を含む代謝産物の濃度を網羅的に測定します。

解析に必要な臨床情報は、基本的患者情報（年齢・性別・診断・発症年齢等）や、診療過程・アンケート・問診等で得られる病状・検査所見・薬歴等です。基本情報のほか、疾患活動性、治療、通院、入院、手術、レントゲン、薬剤、人工関節、生活の質、不安・うつ、血液検査所見、挙児希望・妊娠・出産・授乳、帶状疱疹、悪性疾患、経済状況、新型コロナウイルス感染症、フレイル評価、悪性腫瘍、リンパ増殖性疾患の履歴、帯状疱疹ワクチン接種歴、その他、通常診療で得られる情報も収集します。

- 3) 遺伝子型・遺伝子の発現量・疾患感受性との関連を解析します。

**・検体や情報の管理**

血液検体から血清・血漿およびゲノム DNA・RNA を抽出します。国立病院機構相模原病院の個人情報管理者が検体に番号を付け、一部を国立病院機構相模原病院で保存し、残りを国内の遺伝子解析機関に送ります。臨床情報は、研究代表者機関である相模原病院から遺伝子解析機関に送ります。

**研究組織：**

この研究は、多施設共同研究で行われます。研究で得られた情報は、共同研究機関内で利用されることがあります。

研究代表者（研究全体の責任者）：国立病院機構東京病院（検体採取・遺伝子解析機関）  
リウマチ科 古川 宏

その他の共同研究機関：

(検体採取・遺伝子解析機関)

伊藤健司 国立病院機構東京病院  
當間重人 国立病院機構東京病院  
岡 笑美 国立病院機構東京病院  
樋口貴士 国立病院機構東京病院

(検体採取機関)

松井利浩 国立病院機構相模原病院 リウマチ科  
藤森美鈴 国立病院機構姫路医療センター 内科  
末永康夫 国立病院機構別府医療センター リウマチ科  
千葉実行 国立病院機構盛岡病院 リウマチ科  
吉川教恵 国立病院機構都城病院 整形外科  
市川健司 国立病院機構北海道医療センター リウマチ科  
杉本豊彦 国立病院機構下志津病院 リウマチ科  
末松栄一 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科  
荒武弘一朗 国立病院機構嬉野医療センター リウマチ内科  
吉永泰彦 倉敷成人病センター  
島田浩太 東京都立多摩総合医療センター  
長岡章平 国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院  
大野 滋 公立大学法人横浜市立大学付属市民総合医療センター  
右田清志 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学講座  
高岡宏和 くまもと森都総合病院リウマチ膠原病内科  
茂木 充 国立病院機構高崎総合医療センター  
伊藤 聰 新潟県立リウマチセンター  
瀬戸口京吾 がん・感染症センター都立駒込病院アレルギー膠原病科  
河野 肇 帝京大学 内科  
松多邦雄 松多内科医院  
渡邊紀彦 千葉県済生会習志野病院  
長谷川公範 札幌山の上病院リウマチ膠原病センター  
八田和大 天理よろづ相談所病院膠原病センター  
森 俊輔 熊本再春荘病院リウマチ科  
鈴木道太 国立病院機構名古屋医療センター膠原病内科  
角田慎一郎 住友病院膠原病・リウマチ内科  
篠原 聰 栃木リウマチ科クリニック  
星田義彦 国立病院機構大阪南医療センター 臨床検査科

(遺伝子解析機関)

徳永勝士 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野

Philippe Dieudé Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat Claude-Bernard

個人情報の取扱い：

研究に利用する検体や情報には個人情報が含まれますが、院外に提出する場合には、お名前、住所など、個人を直ちに判別できる情報は削除し、研究用の番号を付けます。また、研究用の番号とあなたの名前を結び付ける対応表を当院の研究責任者が作成し、研究参加への同意の取り消し、診療情報との照合などの目的に使用します。対応表は、研究責任者が責任をもって適切に管理いたします。検体や情報は、当院の研究責任者及び検体や情報の提供先である相模原病院が責任をもって適切に管理いたします。研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も個人を直ちに判別で

きるような情報は利用しません。

#### 研究計画書等の公表：

この研究に関連した各種データについて知りたい場合は、担当医師を通じてその情報の開示を求めるすることができます。また、ご希望があれば、研究計画書や研究の方法に関する資料の閲覧や、ご提供することも可能です。ただし、他の患者さんの個人情報や研究の知的財産など、情報の種類によっては開示できないものがあります。

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、ご自身の検体やカルテ情報を当該研究に利用することをご了解できない場合などは、研究対象とはしませんので、研究責任者までお申し出ください。その場合でも皆様に不利益が生じることはございませんのでご安心ください。

<問い合わせ先> 独立行政法人国立病院機構 東京病院 リウマチ科 氏名：古川 宏  
住所 東京都清瀬市竹丘 3-1-1 電話：042-491-2111 (代)

独立行政法人国立病院機構 東京病院 臨床研究部長