

1990年4月1日～2021年3月31日の間に リウマチ・膠原病内科、口腔外科を受診された方へ

—「シェーグレン症候群の発症メカニズムに関する検討」へご協力のお願—

研究機関名 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

研究機関長 大塚 愛二

研究機関名 岡山大学病院

研究機関長 金澤 右

研究分担者

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	細胞組織学分野	特別研究員
	スペシャルニーズ歯科センター	医員 皆木 瞳
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授 和田 淳
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	腎・免疫・内分泌代謝内科学	助教 勝山 隆行
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	病理学（腫瘍病理）分野	教授 吉野 正
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	病理学（腫瘍病理）分野	助教 田中健大
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	口腔病理学分野	教授 長塚 仁
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	口腔病理学分野	准教授 中野 敬介
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	口腔病理学分野	助教 高島清文
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	顎口腔再建外科学分野	教授 飯田征二
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	口腔顎顔面外科学分野	教授 佐々木 朗

研究責任者

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞組織学分野 教授 大内淑代

1. 研究の概要

1) 研究の背景および目的

自己免疫疾患であるシェーグレン症候群（SS）は涙腺、唾液腺、上気道、膣などの外分泌腺障害による乾燥症状とともに、関節、肺、腎臓、甲状腺などが障害される難病のひとつです。我が国にSSの患者さんは10～30万人いると推定され、増加傾向にあると言われていています。2015年以降、新たに指定難病となり、診断基準と重症度基準を満たした場合には医療費助成の対象となるなど、患者さんへの支援体制は整備され始めたところです。また過去に行われた数多くの疫学研究の結果から、自己免疫疾患であるシェーグレン症候群における遺伝因子の働き方は単一遺伝子の異常に起因する遺伝子病のように単純ではなく、複雑な環境要因と複数の遺伝子が相互作用を及ぼしあいながら発症に影響を与えていることが知られています。その中でもSSの最大の病因と目されている免疫システムは、数多くの分子が複雑なネットワークを形成し発症するとされています。このような事実から、SSの病因となる遺伝子の包括的かつ詳細な解析が必要とされています。また近年同じ自己免疫疾患であるIgG4関連疾患（IgG4-RD）もSSと鑑別すべき疾患の一つですが、いまだ未知の領域の多い疾患です。SSとIgG4-RDはともに全身性リンパ増殖性疾患であること、リンパ腫へ進展する可能性があることなどいくつかの共通点があります。そこで本研究ではSSにおける免疫学的な発症メカニズムを解析することが目的です。SSとIgG4-RDのパラフィン包埋サンプル、血液サンプルを用いて、対照群と形態学的な比較を行います。またSS群と対照群の血液検査や画像検査、患者さんの背景も合わせたデータ解析を目的としています。

2) 予想される医学上の貢献及び研究の意義

唾液腺疾患であるSSに対して、詳細な発症メカニズム解析に成功することができればSSの治療法を樹立する研究基盤を確立することとなり、非常に特色のある研究になる。難病であるシェーグレン症候群の治療法の開発が加速する新しい方向性に展望を与え、ひいては口腔乾燥で苦しむ多くの患者さんを救うことにつながります。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

1990年4月1日から2021年3月31日の間に岡山大学病院にて唾液腺摘出術、唾液腺の生体組織診断を受けられた方200名を研究対象とします。

2) 研究期間

2021年5月～2026年3月末日

3) 研究方法

患者さんを3群に分けることを考えています。症例群としてはシェーグレン症候群患者さん(シェーグレン症候群疑いにより口唇生検を行い陽性だった患者さん：以下SS患者さん)、またIgG4関連疾患患者さん(以下IgG4-RD)、さらに対照群シェーグレン症候群疑いにより口唇生検を行い陰性だった患者さん(以下SS疑い患者さん)、粘液嚢胞により唾液腺摘出術を行った患者さん、唾液腺の悪性腫瘍により唾液腺摘出術を行った患者さん、唾液腺の良性腫瘍により唾液腺摘出術を行った患者さん(以下非SS患者さん)です。既に採取された唾液腺組織のサンプルを3群に分けた切片化し染色を行います。HE染色でリンパ球浸潤の程度を測定し、免疫組織染色を用いた多重組織染色により免疫機構の詳細な解析を行います。また口腔検査所見(ガムテスト、サクソントテスト)、X線学的検査(パノラマX線写真、唾液腺造影検査)、眼科検査(シルマー試験、ローズベンガルテスト、蛍光色素試験)、血液検査(SS-A、SS-B抗体)、患者さんの背景(年齢、性別、既往歴、現病歴)に差があるかを調べます。

5) 使用する情報・試料

・情報

この研究に使用する情報として、カルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- 1) 患者さん基本情報：年齢、性別、診断名、家族歴、既往歴、身体所見
- 2) 血液検査(SS-A、SS-B抗体)
- 3) X線学的検査(パノラマX線写真、唾液腺造影検査)
- 4) 眼科検査(シルマー試験、ローズベンガルテスト、蛍光色素試験)

・試料

この研究に使用する組織としては、組織生検に用いられた残差を使用します。氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

1) パラフィン包埋(FFPE)サンプル：

- ・シェーグレン症候群患者さんの小唾液腺(口唇)FFPEサンプル
- ・IgG4関連疾患患者さんの大唾液腺(顎下腺)FFPEサンプル
- ・小唾液腺(口唇)FFPEサンプル(シェーグレンのコントロールとして)
- ・大唾液腺(顎下腺)FFPEサンプル(IgG4関連疾患のコントロールとして)
- ・シェーグレン症候群疑いで生検をして陰性であった患者さんの小唾液腺(口唇)FFPEサンプル

2) BioBankに委託された血液(血漿、血清、血球)サンプル

- ・シェーグレン症候群患者さんの血液サンプル

- ・ IgG 4 関連疾患患者さんの血液サンプル
- ・ 小唾液腺（口唇）の生検を行った患者さんの血液サンプル（シェーグレンのコントロールとして）
- ・ 大唾液腺（顎下腺）の生検を行った患者さんの血液サンプル（IgG 4 関連疾患のコントロールとして）

6) 外部への試料・情報の提供

この研究に使用する情報は、以下の共同研究機関にある機械で解析させていただきます。提供の際、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し、提供させていただきます。

九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野 助教 宮脇恒太

7) 情報の保存、二次利用

この研究に使用した情報は、研究の中止または研究終了後5年間、細胞組織学倉庫で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピューターに保存し、その他の情報は施錠可能な保管庫に保存します。なお、保存した情報を用いて新たな研究を行う際は、倫理委員会にて承認を得ます。

8) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

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、あなたの情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、2021年12月31日までの間に下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者さんの皆様に不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・連絡先>

岡山大学病院スペシャルニーズ歯科医員・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞組織学特別研究員

氏名：皆木 瞳

電話：086-235-7083（平日：8時30分～17時00分）

岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 助教

氏名：勝山 隆行

電話：086-235-7235（平日：8時30分～17時00分）