

以下、本文-----

リツキシマブによる重症低ガンマグロブリン血症・無顆粒球症に関連する遺伝子の探索に関する研究

1. 研究の対象

当センター腎臓科でリツキシマブ治療を受けた小児期発症特発性ネフローゼ症候群の患者さんで、無顆粒球症あるいは低 IgG 血症を呈した方

2. 研究目的・方法・研究期間

意義と目的

小児のネフローゼ症候群の患者さんの約 90%はステロイドが良く効きます。しかし 30-40%の患者さんはその後に何度も再発を繰り返したり(頻回再発)ステロイドの効果が足りなくなってきたりします(ステロイド依存性)。また一部の患者さんではステロイドが十分に効きません(ステロイド抵抗性)。このような多量のステロイドを必要とする難治性ネフローゼ症候群の患者さんではステロイドの副作用が問題となります。この対策としてステロイドの使用量を減らすことができるようにネオオラル[®]、セルセプト[®]などの免疫抑制薬が開発されてきましたが、それでもなお 10-20%の患者さんでは十分に再発を抑えることができませんでした。このような難治性のネフローゼ症候群の患者さんへの新たな治療薬として使用されるようになってきたのがリツキサン[®]です。

リツキサンを使うことによって、難治性ネフローゼ症候群の患者さんの治療の成績は以前と比較してずっと良いものになりました。しかしその一方で、リツキサンの投与後に重症低ガンマグロブリン血症や無顆粒球症を発症し、感染症の反復や感染症の重症化などを合併し、ガンマグロブリン製剤の定期投与や抗菌薬の予防的投与を余儀なくされている患者さんが存在することがわかってきました。しかし、どのような患者さんでこのような事が起こるのか、その原因や理由はまだわかっていません。これらの副作用と関連する要因を見つけることができれば、治療を計画する前にあらかじめ副作用が起こりやすいかどうかを予測して、それぞれの患者さんに合わせてより有効でより安全な治療を計画することができます。

この研究では、小児期にネフローゼ症候群と診断され、リツキサン治療を受けた後に無顆粒球症、あるいは重症低ガンマグロブリン血症を発症しそれが遷延する患者さんについて網羅的な遺伝子解析(GWAS といいます)を行って副作用と関連する遺伝的要因を探します。そしてそれらの要因を考慮することによって副作用の発症リスクを予測することができるかどうかを検討します。また、重症低ガンマグロブリン血症を発症した患者さんについては同時に血液中の

免疫に関連する細胞の解析や蛋白の測定も行って病態を詳しく調べます。

研究期間

倫理委員会の承認から（西暦）2027年3月31日まで行われます。

研究の方法

通常の採血時に、①無顆粒球症を発症した患者さんからは遺伝子解析用の血液検体を2 mL、②低 IgG 血症が持続している患者さんあるいは副作用を来さなかった対照群からは遺伝子解析用の血液検体に加え細胞解析用と血清蛋白解析用を合わせて合計 6mL を追加で採取します。

遺伝子解析用の血液検体とは理化学研究所に送られ DNA 抽出後、遺伝子多型解析を行います。また患者さんの臨床情報は遺伝子多型情報と合わせて理化学研究所で関連解析を行います。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：対象患者の生年月日、発症年齢、性別、人種、腎組織型、臨床経過、治療内容、治療反応性、リツキシマブ投与時以降の検査データ、併用療法、無顆粒球症あるいは低 IgG 血症に伴う有害事象の有無とその対応 等

試料：血液

4. 外部への試料・情報の提供

データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

5. 研究組織

横浜市立大学医学部 発生成育小児医療学講座 伊藤秀一

国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 亀井宏一

国立成育医療研究センター臨床研究センター開発推進部臨床試験推進室 佐古まゆみ

神戸大学医学部附属病院 小児科 野津寛大

東京女子医科大学病院 腎臓小児科 三浦健一郎

東京都立小児総合医療センター腎臓・リウマチ膠原病科 濱田陸

福岡市立こども病院	腎疾患科	郭義胤	
名古屋第二赤十字病院	小児腎臓科	後藤芳充	
静岡県立こども病院	腎臓内科	北山浩嗣	
理化学研究所生命医科学研究センター	ファーマコゲノミクス研究チーム		蒔田泰誠
理化学研究所生命医科学研究センター	ゲノム解析応用研究チーム		寺尾知可史

その他、全国で合計約 50 施設

6. お問い合わせ先

本研究に関する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。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、
研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

あいち小児保健医療総合センター

部署名 腎臓科 担当者名 藤田直也（研究責任者）

〒474-8710 愛知県大府市森岡町七丁目 426 番地

電話 0562-43-0500（代表）FAX 0562-43-0513

研究代表者：

横浜市立大学医学部 発生成育小児医療学講座 主任教授 伊藤秀一

-----以上