

研究計画書

研究担当者

所属 神戸大学大学院医学研究科
内科系講座小児科学分野
こども急性疾患学部門

氏名 森岡 一郎 印

研究課題名	乳幼児発熱性疾患とヒトヘルペスウイルス6との関連性に関する研究		
審査対象の指針	<input type="checkbox"/> (1)疫学研究 <input checked="" type="checkbox"/> (2)臨床研究(観察研究) <input type="checkbox"/> (3)その他()		
研究責任者	所属	神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科学分野 こども急性疾患学部門	氏名 森岡 一郎
研究担当者	所属	神戸大学大学院医学研究科 臨床ウイルス学分野	氏名 森 康子
	所属	神戸大学大学院医学研究科 小児科学分野	氏名 長坂美和子
	所属	神戸こども初期急病センター	氏名 石田明人、井上祐司、石橋和人
	所属		氏名
	所属		氏名
研究組織	* 多施設共同研究の場合の研究組織、連絡先等 上記のように神戸大学と神戸こども初期急病センターでの共同研究 倫理委員会の承認状況(承認済み:神戸大学倫理委員会承認(#1578, 2014年5月16日))		
データベース登録先	(データベースに登録しない場合は、その理由) 本研究は侵襲性を伴う介入研究ではないため、データベース公開は行わない。		

1. 研究の意義 ・目的	(所定の期間内に何をどこまで明らかにするか) HHV-6は、in vitroにおいて活性化されたT細胞でのみ増殖できることより、HHV-6感染によりウイルス血症を起こしている患児の血中においても活性化されたT細胞、すなわちCD134高発現のT細胞が増えている可能性が考えられる。しかし、実際にHHV-6のウイルス血症をおこした児においてCD134高発現T細胞が増えていることを証明した報告はない。本研究の目的は、HHV-6感染児のT細胞でCD134が実際に高発現していること、すなわちCD134発現T細胞が増えていることを証明することである。
2. 研究の背景	: HHV-6の初感染の多くは乳幼児において突発性発疹を引き起こす。一般的には予後良好といわれているが、中枢神経系合併症としてHHV-6 脳炎/脳症の発症が報告されている。この合併症は予後に大きく影響を及ぼすため、HHV-6の病原性発症機序の解明や治療法の確立が必要となっている。HHV-6感染に伴う重篤な合併症の発症機序や治療法を考えるためには、まず、HHV-6自体の感染成立機序を明らかにしておくことが必要である。以前からHHV-6はT細胞、特に活性型CD4+T細胞に細胞向性を持つことが知られていたが、その感染成立の機序は不明であった。最近、HHV-6の宿主レセプターが活性化されたT細胞に発現しているCD134であることが発見された(Tang, Mori, et al.Proc Natl Acad Sci USA, 2013)。CD134は分子量35kDaのI型膜貫通タンパクで、腫瘍壊死因子(TNF)受容体スーパーファミリーの一つである。また、CD134は免疫シナプス構成因子のひとつであり、CD134を介するシグナル伝達の乱れは、異常な免疫反応の引き金となることが推察される。よって、HHV-6感染によるCD134を介した異常シグナル伝達が起これば種々の免疫疾患を引き起こす可能性が示唆される。
3. 被験者の選定方針	(1)適格基準 以下の基準を全て満たす者とする。 ・0～3歳の乳幼児 ・ヘルペスウイルス感染が疑われている患者あるいは発熱性疾患の患者 ・本研究に必要な残余血液がある患者 (2)除外基準 特になし
4. 研究の内容	研究のデザイン: 前向き観察研究 神戸大学医学部附属病院小児科に入院あるいは通院、もしくは神戸こども初期急病センターに受診した患者のうち、ヘルペスウイルス感染が疑われている患者あるいは発熱性疾患の患者を本研究の対象とする。 試料等について: 神戸大学医学部附属病院小児科および神戸こども初期急病センターで試料等の収集を行う。 種類(および量): 血液0.5-1ml(残余) 臨床データ(年齢、性別、既往歴、現病歴、現症、臨床診断、治療経過) 収集方法: 血液: 通常の診断目的に実施される採血の際の残余検体を収集する。 臨床データ: カルテより収集する。 残余分より収集した血液検体を用い、神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学分野で下記の方法で検査を行う。 得られた血液から、末梢血単核球、血清を分離し、分離した単核球からウイルス分離 やウイルスゲノムDNA, ウイルスmRNA量の測定、ウイルス感染細胞のサブセットの解析などを行い、分離した血清を用いてサイトカインやウイルス抗体価、ウイルスゲノムDNAなどを測定する。
	HHV-6感染時にCD134が高発現していることの証明

5. 研究の
評価方法

- 1) HHV-6感染児のT細胞でCD134が発現していることを確認する。
HHV-6感染時にのみCD134が発現していることの証明
- 2) ウイルス感染症と診断された乳児を対象に、HHV-6 の分離やゲノムDNAの検出を行い、HHV-6感染かどうかを確認する。
- 3) HHV-6が検出された児と検出されずHHV-6の感染が否定された児に分け、CD134の発現に違いがあるかを比較検討する。
上記計画でHHV-6感染患者のT細胞でCD134が高発現していること証明する。

主要評価項目: HHV-6抗体価、HHV-6ウイルス分離の有無、血中サイトカインの量、ウイルス感染細胞のサブセットの解析、ウイルス遺伝子の検出

(様式2-2)

<p>6. 倫理的配慮について</p>	<p>(1)被験者本人に得られることが期待される利益 本研究に参加することで、HHV-6感染であるか否かが診断することができるが、急病センターという環境では再診はないので、直接的な利益は得られない。また、本研究により発熱性疾患や脳炎、脳症の病態が解明されれば今後の当該疾患の治療法や予防法の開発に繋がるため、将来の小児診療に還元できる可能性がある。</p> <p>(2)被験者本人に必然的に伴う心身に対する不快な状態 通常の診断目的に実施される採血の際の残余分およびカルテからの臨床データのみを用いるため、不利益やリスクは生じない。</p> <p>(3)(2)以外に被験者本人に生じることが予想される危険・不利益はない</p> <p>(4)有害事象発生時の周知・報告方法 血液採取は診療目的で行われるものであるため、本研究に参加することで、新たに有害事象は発生することはない。</p>
<p>7. 予想される結果とその意義</p>	<p>HHV-6感染患者でのみ特異的にリンパ球CD134が発現していることが証明される。その結果、ヘルペスウイルスと熱性疾患、脳炎、脳症などの病態解明により予防法や治療法の開発へと繋がることが考えられる。</p>
<p>8. 研究(予定)期間</p>	<p>(1)症例集積期間 承認後～ 2018年3月31日</p> <p>(2)症例追跡期間 承認後～ 2018年3月31日</p>
<p>9. 予定症例数とその設定根拠</p>	<p>(症例数)研究期間中に約300例を予定している。(このうち、神戸こども初期急病センターでは200例を予定している。)</p> <p>(根拠) HHV-6感染者は年間に多くの症例があるが、データ解析の上最低必要と考えられる症例数が上記となる(具体的にどの程度必要になるかは解析結果をまたなくてはならないが、世界中で誰もこの解析をおこなっていないので、現時点では</p>

(様式2-2)

10.研究対象者の個人情報保護方法	(匿名化の有無も含め、個人情報の保護方法を明記すること) 神戸こども初期急病センターで得られた血液は、個人を特定できないように匿名化される。患者の血液については、個人情報管理者(池田真理子特命講師)により連結可能匿名化され、研究担当者に提供される。 また、コード化された検体情報は、暗号化されたファイルによって提供を受け、情報漏えいの防止を図る。得られたデータの保管については、インターネットに接続されない外部記憶装置に記録し、神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野の研究室内にある施錠可能な保管庫に保管する。
11.インフォームドコンセントの方法	本研究の対象者は乳幼児であるため、代諾者には来院時に説明書を用いて説明し、代諾者から署名により同意を取得する。
12.健康被害に対する補償方法	本研究に参加することで、健康被害が生じることはない。
13. 研究に係る費用負担・謝礼の有無	この研究にかかる費用は研究者側で負担する。 ただし、お子さんの病気の治療にかかる医療費については、健康保険からの給付を除く部分は代諾者の方の自己負担になる。 この研究に参加していただいても謝礼はない。
14.研究成果(知的財産権等)の帰属先・結果の公表	本研究の成果は、研究対象者およびその家族の氏名等個人情報が明らかにならないようにして、学会発表や学術雑誌等で公に発表することがある。 本研究結果の結果として特許権等が生じる場合は、その権利は神戸大学あるいは研究者に帰属し、試料等提供者には属さない。
15.研究資金源と研究者の利益相反状況の有無	すでに獲得している科学研究費助成金を用いる。 利益相反状況 無
16.試料等の保存について(保存期間・使用方法 研究終了後の扱い)	対象者より提供を受けた試料等(血液、臨床データ)は、研究期間中は連結可能匿名化した状態で神戸大学大学院医学研究科小児科学研究室および臨床ウイルス学研究室において厳重に保存する。 研究終了後については、これらの試料等が今後の医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような目的(研究)に使用することがあるため、代諾者との間で文書による同意を得た上で、試料等を保存する。保存の場合には、試料等は連結可能匿名化した状態で神戸大学大学院医学研究科小児科学研究室および臨床ウイルス学研究室で厳重に保存する。一方、代諾者が本研究への参加を撤回した場合や、研究終了後の試料等の保存に同意が得られなかった場合は、患者個人を特定できない状態で試料等を廃棄する。 なお、当該保存試料等を用いて新たに研究を実施する際には、実施前に該当する倫理委員会に研究実施内容の審査を諮り、承諾を受けるものとする。

17.その他	
18.参考文献	Tang, Mori, et al.Proc Natl Acad Sci USA, 2013