

研究計画書

TSH バイオアッセイ法 ならびに 甲状腺刺激抗体(TSAb)測定法の開発と
その臨床的意義に関する研究

第1版 作成日:2020年9月7日
第2版 作成日:2020年9月11日

(1)研究の目的および概要

甲状腺機能を評価する上で TSH はもっとも重要な因子であるが、その測定は抗体を用いた免疫学的測定法でなされ、TSH の生物活性を反映するものではない。そのため測定干渉物の存在や TSH 自己抗体保有者で、しばしば病態とかけ離れた測定値を示す。

また、バセドウ病の診断には TSH 受容体に対する自己抗体 (TRAb) の存在を証明することが必要であるが、TRAb の測定には①TSH 受容体に対する TSH の結合を自己抗体が阻害する比率でみる方法 (TBII) と、②TSH 受容体を発現している細胞に対する刺激活性をみる方法 (TSAb) がある。TSH 受容体に対する自己抗体には刺激抗体の他に、阻害抗体さらには中性 (neutral) 抗体が存在することが知られているが、現在広く用いられている①の方法では抗体の生物学的機能を知ることは出来ない。②の方法は理論上は刺激抗体のみを測定するものであるが、現在日本で汎用されている測定キット (A 社 TSAb 測定キット) には、感度、特異度などにまだ種々の問題点がある。

このたび株式会社コスミックコーポレーションは、ヒト TSH 受容体と TSH 受容体を介した細胞内受容体伝達系を組み込んだ HEK293 細胞を用い、患者血清中の TSH 受容体結合物質の生物活性を測定する系を開発した。この系を用いることで、血清中に存在する刺激抗体、および生物活性のある TSH を測定することが可能となる。

今回、医療法人董甲会岡本甲状腺クリニックと株式会社コスミックコーポレーションは共同で、(I) 新しい TSAb 測定系、および (II) TSH バイオアッセイ系を開発し、これらの方法を用いた TSAb 及び活性型 TSH 測定の甲状腺疾患患者における臨床有用性を検討するものである。

(2)研究方法

(I) 新しい TSAb 測定系に関する検討

第1段階

研究責任者の指導のもと、株式会社コスミックコーポレーションの共同研究者は TSH 受容体を発現させた HEK293 細胞を用いた TSAb の測定系の基礎を組み立てる。バセドウ病患者血清 30 例、無痛性甲状腺炎患者血清 20 例、健康成人血清 50 例の測定を行い、同時再現性、測定間再現性およびポリエチレングリコール添加の TSAb 測定値への影響などを検討する。

なお、特に興味ある検体で本測定系の意義を確認し得ることが期待される検体が岡本甲状腺クリニックから提供された場合は、この段階で測定を行う。

第2段階

1. 研究責任者および共同研究者間で第1段階の結果を評価し、TSAb測定系としての妥当性が確認された後、岡本甲状腺クリニックより提供される未治療バセドウ病患者血清 30 例、無痛性甲状腺炎患者血清 20 例、その他の甲状腺中毒症患者血清 20 例、および健

- 健康成人血清(コスミック社保管)30例で、(a) A社 TSAb 測定キット、(b) RSR TSAb 測定系および(c) コスミック TSAb 測定系による TSAb 測定を行い、各測定法の特性を検討する。
2. 各測定法の特性を理解するため、未治療バセドウ病患者血清を用いて、TSAb の TSH 受容体への親和定数を Scatchard plot 法で推定し、患者間の TSAb の親和定数に差異が見られるか否か、その差異が測定値にどのように影響しているかについて検討する。
 3. 岡本甲状腺クリニックより提供される30例のバセドウ病経過観察患者で、初診未治療時および治療経過中定期的に採取した被検血清を用い、A社 TSAb 測定キット、RSR TSAb 測定系、コスミック TSAb 測定系による TSAb、および M22-TRAb 測定系での TBII を測定し、それぞれの患者の臨床的病態との比較を行う。

なお、第一段階と同様に、本測定系の意義を確認し得ることが期待される検体について、研究責任者から指示があり、岡本甲状腺クリニックから検体が提供された場合、その測定を併せて実施する。なお、上記の例数は研究責任者の指示により変更ならびに追加される場合があり、上記甲状腺疾患以外の甲状腺疾患の症例が追加される場合がある。

(II) TSH バイオアッセイ系に関する検討

第1段階

研究責任者の指導のもと、株式会社コスミックコーポレーションの共同研究者は当該共同研究者が有する検体を用いて、TSH のバイオアッセイ系の基礎を組み立てる。検討においては、TSH と同様に TSH 受容体に結合し得る TSAb および TSBAb を除外した検体を用い、TSH 測定系としての妥当性を確認する。

検体としては、既存法による TSH および M22-TRAb 測定値の判明しているバセドウ病患者血清 20 例、橋本病患者血清 20 例、健康成人血清 20 例を用い、プロテイン G 処理後に TSH の測定を行い、同時再現性、測定間再現性、希釈定量性および hTSH 添加回収試験、ならびに既存法 TSH との測定値の比較を行う。

なお、特に興味ある検体で本測定系の意義を確認し得ることが期待される検体が岡本甲状腺クリニックから提供された場合は、この段階での測定を行うことができる。

第2段階

研究責任者および共同研究者間で第1段階の結果を評価し、TSH 測定系としての妥当性が確認されたのち、岡本甲状腺クリニックより提供される TSH 高値の種々の患者血清(橋本病その他の機能低下症患者、不適切 TSH 分泌状態患者、マクロ TSH 患者など)および健康成人血清(コスミック社保管)30 検体で、TSH バイオアッセイ系による TSH 測定を行い、免疫学的測定法による TSH 測定値と比較検討する。

バイオアッセイ系での TSH 測定感度が十分高いと判断されたら、妊婦での TSH 測定を行い、免疫学的測定法による TSH 測定値と対比する。

第一段階と同様に、本測定系の意義を確認し得ることが期待される検体について、研究責任者から指示があり、岡本甲状腺クリニックから検体が提供された場合、その測定を併せて実施する。なお、上記の例数は研究責任者の指示により変更ならびに追加される場合があり、上記甲状腺疾患以外の甲状腺疾患の症例が追加される場合がある。

(3) 研究対象者

岡本甲状腺クリニックに通院歴がある、あるいは通院中の患者で、年齢、性別、罹病期間は問わない。なお、研究責任者もしくは本研究に参加する研究分担医師が本研究対象として適切でないと判断した患者は本研究の対象者から除外する。また、研究対象者が、本研究への参加の中止したい旨の意思表示があった場合、その他、研究責任者または研究分担医師が当該患者に対して本研究の中止が望ましいと判断した場合、当該患者を本研究の対象から除外する。

(4) インフォームド・コンセント

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開(クリニックホームページへの掲載)し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

(5) 個人情報

研究に関わる関係者は、患者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、患者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。関係者がその職を退いた後も同様とする。また、研究結果を公表する際は個人情報を含まないように十分配慮する。

(6) 研究成果の帰属

本研究から得られた成果は、研究責任者により学会発表、学術雑誌などにより公表し、株式会社コスミックコーポレーションが得られた研究結果をもとに体外診断用医薬品の製造販売申請を望むときに使用することができる。なお、得られた研究成果は、岡本甲状腺クリニックおよび株式会社コスミックコーポレーションの共有のものとする。

本研究の実施に必要な研究費については、岡本甲状腺クリニックと株式会社コスミックコーポレーションとの協議により決定され、株式会社コスミックコーポレーションから支払われるものとする。

(7) 研究期間:2020年 9月 1日~2021年 9月 30日

(8)研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

岡本甲状腺クリニック 中村 浩淑

【研究協力者】

岡本甲状腺クリニック(院長) 岡本 泰之

【共同研究者】

株式会社コスミックコーポレーション 商品企画部 研究開発課 富樫 和美