

※受付番号	
-------	--

申請年月日:平成 年 月 日

「人を対象とする医学系研究」研究計画書

I.	<p>研究の名称</p> <p>Sirt7 の炎症性腸疾患の活動性への関与の解析</p>
II.	<p>研究の実施体制(共同研究機関、共同研究者を含む。研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法)</p> <p>研究責任者</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 教授 佐々木裕(研究の統括)</p> <p>研究担当者</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 准教授 田中基彦(統計処理)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 助教 直江秀昭(統計処理)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 助教 庄野孝(統計処理)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 助教 渡邊丈久(統計処理)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 特任助教 階子俊平(データ入力)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 医員 小山真一郎(データ入力)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 医員 小林起秋(データ入力)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 医員 具嶋亮介(免疫染色)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 医員 宮本英明(データ入力)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 医員 千代永卓(データ入力)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 医員 古田陽輝(qPCR、免疫染色、統計処理)</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 医員 脇幸太郎(データ入力)</p> <p> </p> <p>共同研究者</p> <p>熊本大学大学院生命科学研究部病態生化学分野 教授 山縣和也(研究発案、基礎的実験)</p>
III.	<p>研究の目的及び意義</p> <p>潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)に代表される炎症性腸疾患(IBD)は、消化管に慢性炎症をきたす疾患で、増悪と寛解を繰り返す疾患である。現在の治療目標は、寛解導入を行い、その後は寛解を可能な限り維持することである。本邦における患者数は年々増加傾向であるが、その発症のメカニズムや増悪の誘因は未だ不明であり、その解明が望まれている。</p> <p>長寿遺伝子として知られている Sirtuin ファミリーには Sirt1 から Sirt7 が含まれ、機能として代謝制御が報告されている。なかでも Sirt7 は、これまでに肝臓や心臓における機能は解明されてきたが、大腸にも高発現しているものの、その生理学的意義は明らかになっていない。Sirt7 欠損マウスを用いた先</p>

行研究では、潰瘍性大腸炎のモデルであるデキストラン硫酸 (DSS) 誘導腸炎が、野生型に比較して有意に軽減することから、Sirt7 が腸管炎症に関与していることが示唆されている。

今回、活動期や寛解期の IBD 患者における Sirt7 の発現を解析し、疾患活動性と発現量の関連を明らかにすることで、新たな疾患活動性のマーカーとなり、ひいては Sirt7 が IBD の治療標的になりうるかを検討する。

➤ 研究の方法

1. 研究の概要

- ・研究方法: 症例対照研究
- ・目的: IBD 患者の疾患活動性と腸管上皮細胞における Sirt7 の発現の関連を解析し、新たな疾患活動性マーカーとなりうるかどうかを検証する。

・解析方法

IBD 患者および、非 IBD 疾患にて大腸内視鏡検査を行った患者より、炎症部や非炎症部の腸管組織を生検にて 2 ないし 3ヶ所から採取し疾患の活動性を病理組織学的に評価すると共に、Sirt7 の遺伝子発現および蛋白発現量について qPCR 法や免疫染色にて解析する。さらに同時期の血液(約10ml)、糞便を採取し、疾患活動性と Sirt7 の発現量について関連を検討する。

得られたデータを IBD 活動期、IBD 寛解期、非 IBD 疾患のグループに分けそれぞれにおける Sirt7 の遺伝子・蛋白質の発現を解析し、Sirt7 が IBD の疾患マーカーとなりうるか検証する。

- ・解析に関しては、熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学で行う。
- ・研究成果に関しては、関連学会にて発表し、論文作成を行う。
- ・本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に遵守する。

➤ サンプル

・対象者

申請受理後より、熊本大学医学部附属病院消化器内科で同意書を取得の上、IBD 患者ならびに非 IBD 患者で同意を得られたもの。

(選定基準)

内視鏡検査が行われ、生検可能であった患者。

(除外基準・中止基準)

抗血栓薬内服中や出血傾向のある患者。

・研究に用いる試料および情報

血液および糞便を採取し、内視鏡検査時に腸管の粘膜より生検を行い試料を採取する。

➤ 研究の侵襲性と介入の内容

血液採取に関しては、通常の診療時に行われる血液検査と同時に行われるため、患者への新たな侵襲は少ない。また糞便の採取には侵襲性はない。腸管組織は、通常行われる内視鏡検査下病理学的検査として採取する。生検により出血の可能性はあるが、これまでの報告では 0.09% と稀である。しかし、抗血栓薬内服中の患者や出血傾向のある患者は高リスクとなるため除外する。また出血した場合は内視鏡的に止血を行う。

今回の研究では通常の血液検査や大腸内視鏡下病理学的検査で得られた試料を用いるために介入には該当しない。また通常の検査を超える侵襲性はない。

➤ 研究における評価項目

・評価項目

患者背景:

年齢、性別、発症年齢、罹患期間、排便回数、下血の程度、疾患活動性、内視鏡所見、治療内容、腸管外病変について評価する。

臨床検査: TP, Alb, CRP, 血沈について検討する。

➤ 研究期間

大学院生命科学研究部長(医学部附属病院長)承認の日 から 平成 32 年 3 月 31 日まで

➤ 当該研究の実施を研究機関の長に報告する方法とその内容

3 年毎に「人を対象とする医学系研究実施状況報告書」を医学部附属病院長に提出する。研究終了時には終了報告書を提出する。

➤ 研究に関する情報公開・データベース登録の方法(介入を行う研究の場合)

本研究に関する情報公開、データベース登録は行わない。

IV. インフォームド・コンセント

1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けるための手続き(説明同意文書は付録とする。また、研究対象者が未成年や十分な意思決定能力を持たない成人患者である場合には、インフォームド・アセントを受ける手続きについて記載する)

当該医療に関係する全ての研究者は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施する。担当医師は被験者本人から下記の事項に対して十分に説明を行い、自由意思による同意を文書で得るものとする。

- ① 本研究の目的
- ② 本研究の方法
- ③ 副作用、危険性とその対策
- ④ 個人情報の保護
- ⑤ 経済的負担
- ⑥ 本研究への自由意思による参加と撤回

患者の保護

- ① 本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従い実施する。
- ② 試験実施計画書及びその変更については、各々の試験実施医療機関の試験審査委員会、倫理審査委員会、IRB など院内ルールに基づき、その倫理性、科学的妥当性について十分審議を行い、承認された後に試験を実施する。
- ③ 患者から試験参加の同意を取得する際には、十分にその内容について説明を行い、患者本人に対して、試験に参加するか否かを決定するのに十分な時間と質問をする機会を与え、自由意思による同意を文書により取得する。
- ④ 同意文書及び説明文書の作成ならびにその変更については、試験責任医師は各々の試験実施医療機関の試験審査委員会、倫理審査委員会、IRB など院内ルールに基づき承認を得た後、これを使用する。また、変更の場合は、試験への継続参加について改めて患者の同意を文書により得る。

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および文部科学省、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>)に準拠して本研究を実施する。

問い合わせ

研究事務局 古田 陽輝

熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学

TEL: 096-373-5149・5150

FAX: 096-371-0582

e-mail: shonai@kumamoto-u.ac.jp

2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き(同)
対象者が未成年の場合は、保護者を代諾者として、インフォームド・コンセントをうける。しかし、対象者が未成年でも、中学校卒業もしくは16歳を超えており十分に理解が得られると判断された場合は、本人および保護者両者からインフォームド・コンセントを受ける。16歳未満もしくは中学校卒業以前の対象者においても、説明を行い、インフォームド・アセントを取得する。
3. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況において研究を実施しようとする場合の全要件を満たしていることを判断する方法
本研究は治療に影響しないため当てはまらない。
4. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
本研究で得られた試料は熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科において、匿名性をもって保存され、将来的に他の研究に用いられる可能性がある。

V. 試料・情報

1. 試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む)の保管及び廃棄の方法

本研究の被検者のデータは匿名化し管理され、個人のプライバシーが侵害されることのないよう十分に配慮する。またデータはインターネットに接続されない熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学教室のコンピューターに保管され、解析に供される。そのデータのファイルに関してはファイルにはパスワードを設定し把握している人数を制限する。電子データは、10年間保存し、電子データの管理責任は、管理責任者である熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学教授 佐々木裕が行う。人試料及び情報等を廃棄する場合には、匿名化されるよう必要な措置を講じる。

2. 個人情報等の取扱い(匿名化の方法、対応表の作成 などについて)

本臨床研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関係する倫理指針を遵守して実施する。

登録時点で個人が特定される内容(氏名、ID など)の記述等の全部または一部を削除し、個人識別については施設名と登録番号で行うことにより匿名化する。研究に関するすべての記録・資料は、研究成果の発表後 10 年を経過するまで保管する。また、この研究で得られた情報は、学会発表ならびに論文の資料として使用するが、その場合にも患者の名前などプライバシーに関わることは全く公表しない。

VI. 研究対象者に対するリスクの管理及び有害事象への対応

1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価、並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

今回の研究は、通常施行される検査時に行われるため、身体的負担はほとんどない。また介入研究でもないため治療のリスクや利益は生じない。

2. 侵襲を伴う研究によって有害事象が発生した際の対応、補償の有無及びその内容

上記のごとく、生検により出血をきたす可能性は少なからず存在する。検査後に、原疾患による出血が否定され、生検による出血を認めた場合には、保険診療の範囲で適切な治療を行う。

3. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究(介入研究)の場合、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は介入研究でないため該当しない。

VII. 研究の透明性の確保

1. 利益相反の公表と管理

本研究は消化器内科の委任経理金を用いておこなわれる。すべての研究者には利益相反は

ない。

2. モニタリング及び監査を実施する場合の実施体制及び実施手順(侵襲を伴い介入を行う研究の場合)
本研究は介入研究ではないため該当しない。

VIII. 当該経費の負担区分

研究医療費 校費 医療費 その他 (国から交付された研究費)

IX. その他

1. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応、結果のフィードバックなど
研究対象者が情報の開示を希望する場合は、その求めに応じる。また、本研究で新たに判明した情報が、研究対象者に医学的に重大な影響を及ぼすと考えられる場合、研究対象者が情報を知りたいと思っているか否かについて希望を確認した上で開示する。研究対象者以外の人に対しては、研究対象者の同意がない限り開示しない。

連絡先は以下の通りである。

平日8:30～17:00

熊本大学大学院消化器内科学 電話096-373-5150

平日の上記以外の時間帯および土日祝日、年末年始の外来休診日

熊本大学医学部附属病院消化器内科病棟(東病棟3階)

電話・ファックス:096-373-7407

担当者:古田 陽輝

- ・研究対象者が研究成果の開示を求めた場合には、研究事務局に連絡を頂いた後に対応に当たり、書面にて報告する。
- ・本研究で新たに判明した情報が、研究対象者に医学的に重大な影響を及ぼすと考えられる場合、研究対象者が情報を知りたいと思っているか否かについて希望を確認した上で開示する。
- ・研究対象者以外の人に対しては、研究対象者の同意がない限り開示しない。
- ・研究結果は、熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学に帰属する。

2. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼の内容

通常の保険診療にて行われる検査の範疇で、研究参加による経済的負担は発生しない。謝礼も行わない。

本研究に関する問い合わせ先:

所	属	熊本大学大学院生命科学研究部 消化器内科
---	---	----------------------

応答責任者名	古田 陽輝
電 話	096-373-5540
E - m a i l	shonai@kumamoto-u.ac.jp