

「人を対象とする生命科学・医学系研究についての情報公開文書」

研究課題名：LPS (Lipopolysaccharide) に着目した食道扁平上皮癌手術症例におけるバイオマーカー研究

・はじめに

食道癌は世界のがん関連死の原因第6位となる悪性腫瘍です。切除可能な症例に関しては外科的手術が、切除不可能な症例に関しては化学療法が行われますが、切除不能進行・再発食道癌に対して、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ（抗PD-1抗体）は化学療法（シスプラチン+5-FU）およびイピリムマブ（抗CTLA-4抗体）と併用することで、全生存期間を延長したというCheckMate-648試験の結果を踏まえ、食道癌ガイドラインにおいて切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療として承認されています。そして、奏効率を向上させるため、治療効果予測マーカーや治療効果を高める何らかの方法が求められています。

LPS (Lipopolysaccharide) はもともと土壌などに含まれる細菌の一部ですが、近年の研究で癌細胞内に細菌由来のLPSが存在することが明らかになり、また癌抗原としての役割を担うことで宿主の免疫応答に寄与すると考えられています。また、LPSと免疫チェックポイント阻害剤との関連も近年指摘されています。そこで本研究の目的は、食道癌におけるLPSの意義を明らかにし、特に免疫チェックポイント阻害剤使用症例においてLPSは治療感受性予測バイオマーカーとなりうるか解析し明らかにすることです。

こうした研究を行う際には、血液、組織、細胞など人のからだの一部で、研究に用いられるもの（「試料」といいます）や診断や治療の経過中に記録された病名、投薬内容、検査結果など人の健康に関する情報（「情報」といいます）を用います。ここでは、既に保管されているこうした試料や情報の利用についてご説明します。

・研究に用いる試料や情報の利用目的と利用方法（他機関に提供する場合にはその方法を含みます）について

群馬大学医学部附属病院外科において、食道癌手術を施行された食道癌切除検体を使って、標本のLPSの存在を調べ、この結果と患者さんの背景（年齢、性別、病理診断、腫瘍長径、再発の有無など）や血液検査データ（白血球数、白血球分画、血小板、アルブミンなど）や、術前後の内視鏡・CT・PET画像所見を統合的に解析し、LPSがバイオマーカーや治療標的となるか、およびLPSと全身炎症との関係性について考察します。

・研究の対象となられる方

群馬大学医学部附属病院外科(旧第一外科・旧第二外科・外科診療センター)において2008年1月1日から2022年12月31日までに食道癌(組織型は扁平上皮癌に限る)の診断で手術を受けられた20歳以上の方の切除標本および術前血液検体が保管されている方のうち、180名を対象に致します。

対象となることを希望されない方は、相談窓口(連絡先)へご連絡ください。希望されなかった方の試料または情報は、研究には使用しません。ただし、対象となることを希望されないご連絡が、論文等に公表される以降になった場合には、ご希望に添えない可能性があることをご了承ください。

本研究は保存検体を用いた侵襲・介入のない後ろ向き観察研究です。日常診療のために採取された保存検体のみを用いることから、「倫理指針」において、本研究は同意を得ることを必ずしも必要としません。そこで、研究実施の情報を公開し、研究参加を拒否できる機会を保証したうえで当該研究にその保存検体を使用いたします。研究対象者が以下の場合は、代諾者からの申し出も受け付けます。

亡くなっている場合

十分な判断力がないと客観的に判断される成年者

意識のない場合、または緊急かつ生命の危機が生じている成年者

病名に対する配慮が必要な成年者

代諾者は研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族またはそれら近親者に準ずると考えられる者(未成年者を除く)とします。

・研究期間

研究を行う期間は医学部長承認日より2028年3月31日までです。

・研究に用いる試料・情報の項目

本試験は2008年1月1日～2022年12月31日の期間に群馬大学医学部附属病院で手術を施行され、日常診療のために採取され、病理部に保存されている食道癌切除検体を対象とします。LPSの存在を調べ、臨床データ[年齢、性別、治療歴、手術日、治療施行日、病理診断、組織型、病理学的腫瘍浸潤の程度、腫瘍長径、リンパ節転移の有無、転移の部位、脈管浸潤の有無、化学療法や放射線治療の実施の有無、副作用の発生状況、免疫チェックポイント阻害剤治療感受性/投与コース数、治療後予後、再発の有無と確認日、生存および死亡の確認日、血液検査データ(白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板、PT、

APTT、INR、FDP、フィブリノーゲン、D-dimer、アルブミン、プレアルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、尿素窒素、クレアチニン、T-choI、ナトリウム、カリウム、クロール、CRP、CEA、CA19-9、SCC、CYFRA)、術前後の内視鏡・CT・MRI・PET画像所見と遺伝子発現 (LPS と関連することが予想されるTGF- β シグナル、Wnt シグナル、E-cadherin やCaludin、コネキシンなどの細胞接着分子、CD8 陽性T 細胞、PD-L1 発現、HER2 発現、GLUT1発現) との関連について検討を行います。また、既存の血液検査データからInflammation based prognostic score (NLR：好中球/リンパ球比、PLR：血小板/リンパ球比、LMR：リンパ球/単球比、SIRI：好中球 \times 単球/リンパ球、CAR：CRP/アルブミン比、PNI： $10 \times$ アルブミン+0.005 \times 総リンパ球、mGPS：CRPとアルブミンで定めたスコア) を算出し、さらに術前のFDG-PETおよびFAMT-PETのSUV値を測定し解析を行うことで、LPSと全身炎症との関連を評価します。また、LPSの存在が遺伝子発現にどのような影響を及ぼすか、FFPEスライドを用いてRNA seqで遺伝子解析を行い検討します。

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。また、本研究により対象者となった患者さんが直接受けることのできる利益及び不利益(リスク)はありませんが、将来研究成果は食道癌の悪性度亢進メカニズムの解明及び新しい治療法や診断法の発見の一助になり、多くの患者さんの治療と健康に貢献できる可能性があると考えています。

・個人情報の管理について

個人情報の漏洩を防ぐため、群馬大学大学院総合外科学教室においては、個人を特定できる情報を削除し、データの数字化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしています。具体的には電子カルテのID・病理検体の番号と、研究固有番号の紐付けを行います。

また、本研究の実施過程及びその結果の公表(学会や論文等)の際には、患者さんを特定できる情報は含まれません。

・試料・情報の保管及び廃棄

この研究により得られた検体(病理組織プレパラート)および情報は、総合外科学講座研究室の鍵のかかる棚に保管します(管理責任者：宗田 真 准教授)。臨床データも群馬大学外科学講座研究室内のパソコンにPCおよびファイルにパスワードをかけた状態で保管いたします。検査を終えた検体および臨床データ

は、今後の研究のために、研究終了後は永年保存します。なお個人を識別できる情報は初期段階で取り除きます。本研究は群馬大学総合外科学講座と群馬大学病理診断科との間での 組織量が少ない検体は解析から外す 最も状態の良い検体ブロックは極力使用しない、という条件下での研究同意のもと遂行されません。

・研究成果の帰属について

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の特許権等は研究者もしくは所属する研究機関に帰属することになり、あなたにこの権利が生じることはありません。

・研究資金について

この研究を行うために必要な研究費は、総合外科学の寄付金（研究助成金）総合外科学の科学研究費(タイトル：「食道癌個別化治療の実現を目指した免疫チェックポイント阻害薬効果予測モデルの確立」)をもって行います。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではない、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われたいのではない（企業に有利な結果しか公表されないのではない）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保ちます。

・「群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では人を対象とする医学系研究倫理審査委員会を設置しており、この委員会において科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、承認を受けています。

・研究組織について

この研究は、群馬大学大学院総合外科消化管グループが主体となって行っています。消化管グループとは、上部・下部消化管疾患の手術や抗がん剤加療を含

めた治療を実践しているグループです。研究責任者の宗田 真(准教授)や、佐伯 浩司(教授)が中心となりこの研究を実施しています。

この研究を担当する研究責任者、研究分担者は以下のとおりです。

研究責任者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・准教授
氏名：宗田 真
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・大学院生
氏名：内田 真太郎
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・講師
氏名：小川 博臣
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：統合腫瘍学研究部門・准教授
氏名：横堀 武彦
連絡先：027-220-8222

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・講師
氏名：酒井 真
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・助教
氏名：佐野 彰彦
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・助教

氏名：大曾根 勝也
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・助教
氏名：岡田 拓久
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・助教
氏名：白石 卓也
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・助教
氏名：小澤 直也
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・助教
氏名：中澤 信博
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・大学院生
氏名：小峯 知佳
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・大学院生
氏名：柴崎 雄太
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・大学院生

氏名：齊藤 秀幸
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・医員
氏名：塩井 生馬
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・医員
氏名：渡邊 隆嘉
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・大学院生
氏名：山口 亜梨紗
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・大学院生
氏名：館野 航平
連絡先：027-220-8224

研究分担者

所属・職名：医学系研究科総合外科学・教授
氏名：佐伯 浩司
連絡先：027-220-8224

・ 研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または研究対象者に健康被害が発生した場合に、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

試料・情報を研究に用いることについて、対象者となることを希望されない方

は、下記連絡先までご連絡下さい。研究対象者とならない場合でも不利益が生じることはありません。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名：群馬大学大学院総合外科学講座 准教授（責任者）

氏名：宗田 真

連絡先：〒371 8511

群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel：027-220-8224

担当：内田 真太郎

上記の窓口では、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
利用し、または提供する試料・情報の項目
利用する者の範囲
試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法