

人を対象とする医学系研究についての「情報公開文書」

研究課題名： 左室駆出率の保たれた心不全患者における、腸内細菌由来物質と予後との関連についての検討

・はじめに

何らかの原因によって心臓の機能が低下して、浮腫や息切れなどの症状が現れる状態を心不全と呼びます。左心室は収縮と拡張を繰り返し全身に血液を送る重要な役割を担っており、左心室の異常がこの心不全の病態に大きく関わっています。これまで、心不全患者さんのほとんどでこの左心室の収縮する力（駆出率）が低下していると考えられてきました。しかし、ここ10年ほどの研究によって心不全患者さんの約半数が、この駆出率が正常範囲内の「左室駆出率の保たれた心不全」であることが分かってきました。この左室駆出率の保たれた心不全の原因は心臓が硬くなることで、拡張する機能（拡張能）が低下することだと考えられています。ここ最近の研究によって、肥満や糖尿病などに由来する全身性の炎症が心臓自体を障害することが心臓を硬くする原因だということが明らかになってきました。

腸内細菌は腸内の恒常性の維持に重要な役割を担っていますが、心疾患の発症にも関与していることが明らかになってきています。トリメチルアミン-N-オキシド（Trimethylamine-N-Oxide: TMAO）は腸内細菌がタンパク質のひとつであるカルニチンから産生する代謝産物です。赤身肉や加工肉を頻繁に摂取すると心血管死亡が増加することがよく知られていますが、赤身肉に多く含まれるこのカルニチンからTMAOが産生され、動脈硬化を促進させることが原因だということが分かってきています。米国からの報告では、左室駆出率の低下した心不全患者さんでは、このTMAO濃度が上昇しており、TMAOの上昇は生存率の低下と関連していることが報告されました。また、TMAOの他に腸内細菌由来の炎症性代謝産物としてインドキシル硫酸やパラクレシル硫酸があります。一方で、前述した左室駆出率の保たれた心不全患者さんでこれらの腸内細菌由来の炎症性物質がどのように変化するか、またその変化と心機能や予後がどのように関連しているかは分かっていません。

そこで、群馬大学医学部附属病院循環器内科で実施している別の二つの研究（「群馬県内の急性心不全患者の発生状況、予後に関する多施設前向き調査、群馬県急性心不全患者登録研究：Gunma Heart Failure Registry〔受付番号15-70〕」と「急性心筋梗塞早期診断マーカーとしても血中FABP4濃度の検討〔IRB承認番号961〕」）に参加した患者さんを対象に、左室駆出率の保たれた心不全

患者さん、左室駆出率の低下した心不全患者さん、非心不全患者さんで腸内細菌由来の炎症性物質とそれらと心機能、予後との関連を調べる研究を計画しました。

・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

研究期間は医学部長承認日より2023年12月31日までです。本研究は心不全患者さんの予後予測因子の同定に注目しているという点で、前述した先行研究に関連しており、先行研究で取得した既存試料、情報のみを用いる後ろ向き研究です。先行研究で既に採取・凍結保存してある血清を自治医科大学医学部附属病院循環器センターに送り（患者さんの個人情報を排除して、別の番号で匿名化し管理しているため、個人情報が自治医科大学附属病院に送られることはありません）、腸内細菌由来の炎症性物質を測定します。診療記録を閲覧しながら病歴・治療内容・臨床経過・心エコー図検査・右心カテーテル検査・予後に関する情報を集めます。集めた情報は患者さんの個人情報を排除して、別の番号で匿名化し管理します。収集する予定の具体的な項目は下記「**研究に用いる試料・情報の項目**」に明記してあります。そして、左室駆出率の保たれた心不全患者さん、左室駆出率の低下した心不全患者さん、非心不全患者さんの3つのグループで、これらの血液検査値を比較します。次に、腸内細菌由来の炎症性物質と心機能、心内圧の程度に関連があるかについても評価します。また、これらの血液検査値が予後と関係しているかについても調査します。

・研究の対象となられる方

群馬大学医学部附属病院循環器内科で実施している別の二つの研究（「群馬県内の急性心不全患者の発生状況、予後に関する多施設前向き調査、群馬県急性心不全患者登録研究：Gunma Heart Failure Registry〔受付番号15-70〕」と「急性心筋梗塞早期診断マーカーとしても血中FABP4濃度の検討〔IRB承認番号961〕」）に参加した群馬大学医学部附属病院の患者さん約210名を対象にする予定です。対象となることを希望されない方（もしくはその父母、兄弟姉妹、配偶者、2親等までの親族の方）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2020年4月以降になった場合には、研究に使用される可能性があることをご了承ください。

・研究期間

研究を行う期間は医学部長承認日より2023年12月31日までです。

・研究に用いる試料・情報の項目

試料・情報は患者さんの個人情報を排除して、別の番号で匿名化した後で、自治医科大学で血液検査の測定と、病歴・治療内容・臨床経過・心エコー図検査・右心カテーテル検査・予後に関する情報を集めます。測定する血液検査値は以下です：血中 TMAO、インドキシル硫酸、パラクレシル硫酸

また収集する予定の具体的な情報は以下です：臨床データ（性別、年齢、身長・体重、診断名、既往歴、喫煙歴、治療状況、服薬状況）、心エコー図検査（左室収縮機能、左室容積、左房容積、左室拡張機能、肺動脈圧、右室収縮能）、右心カテーテル検査（右房圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量）、予後データ（心臓死、心不全入院）。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経済的負担が生じることはありません。また研究に参加することで謝礼もありません。

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

本研究は、すでに採取した血清を用いるものであり、直接的な侵襲性を伴う行為は一切行わないため、本研究に起因する健康被害が発生することはありません。このため、本研究に由来する健康被害への補償もありません。本研究により被験者となった患者さんが直接受けることができる利益はありませんが、将来研究成果は心不全患者さんの診療の一助になり、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

個人情報漏洩を防ぐため、群馬大学内科学講座循環器内科分野においては、個人を特定できる情報を削除し、データの数値化、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おります。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一切含まれません。

・試料・情報の保管及び廃棄

この研究で使う試料（血清）は群馬大学内科学講座循環器内科分野研究室に保管されています。この研究により集めた情報は、個人が特定できないデータに変換し（これを匿名化といいます）当院の管理責任者（須永浩章、小保方優）が責任をもって、パスワードロックがかかる状態で群馬大学内科学講座循環器内科分野医師室に保管します。研究終了後、血清の残りは自治医科大学附属病院から群馬大学内科学講座循環器内科分野に再度発送され 5 年間保存し、匿名

化した情報は10年間保存し、保存期間が終了した後に個人を識別できる情報を取り除いた上で電子データを廃棄、血清はオートクレープで処理いたします。

・データの二次利用について

この研究のために集めたデータを別の研究に利用する場合があります。今はまだ計画・予想されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。将来データを利用させていただく場合は、当院のホームページ内でお知らせいたします。

・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

この研究は研究責任者（小保方優）の研究助成金にて行います。

・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かと、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われなかったのではないかと（企業に有利な結果しか公表されないのではないかと）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。また群馬大学の研究責任者、研究分担者に利益相反はありません。

・研究結果の公表について

得られた結果については論文あるいは学会で発表します。個人情報の開示を希望される場合には原則的に開示しますが、個人情報を提供することにより、提供者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがあり、開示しないことについて提供者のインフォームド・コンセントを受けている場合には、その全部又は一部を開示いたしません。

・「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。

(ホームページアドレス：<https://www.rinri.amed.go.jp/>)

・研究組織について

この研究は群馬大学医学部附属病院循環器内科と自治医科大学医学部附属病院循環器センターで行っています。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。

研究代表者

所属・職名：群馬大学内科学講座循環器内科分野・教授（研究分担者）

氏名：倉林正彦

連絡先：027 220 7111（内線 8145）

研究責任者

所属・職名：群馬大学医学部附属病院循環器内科・助教

氏名：小保方優

連絡先：027 220 7111（内線 8144）

研究分担者

所属・職名：群馬大学内科学講座循環器内科分野・大学院生

氏名：原田智成

連絡先：027 220 7111（内線 8144）

研究分担者

所属・職名：群馬大学内科学講座循環器内科分野・研究員

氏名：須永浩章

連絡先：027 220 7111（内線 8144）

研究分担者

所属・職名：群馬大学医学部附属病院検査部・助教

氏名：加藤寿光

連絡先：027 220 7111（内線 8144）

・ 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・氏名：群馬大学医学部附属病院循環器内科
小保方優（助教）

連絡先：〒371 8511

群馬県前橋市昭和町3 39 15

Tel：027 220 7111（内線 8144）

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