

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：菌状息肉症における PD-1, PD-L1 の発現及び血中

sPD-1, sPD-L1 値と病態への関与について

・はじめに

菌状息肉症は、原発性皮膚リンパ腫の中で最も頻度が高い低悪性度のT細胞性リンパ腫です。数年から10数年をかけて早期病変（紅斑期）から扁平浸潤期を経て進行病変（腫瘤期）に至ります。早期病変ではステロイド外用や紫外線治療を主体とした治療を行い病勢が安定することが多いとされています。しかし約10%は進行性の経過を呈するためインターフェロン療法や化学療法による治療を行うことがあります。難治例も未だ多く、さらなる病態の解明や新規バイオマーカーの同定が重要と考えられています。

近年、がん免疫療法における治療ターゲットとしてPD-1/PD-L1チェックポイント経路が注目されています。PD-1 (programmed cell death - 1) 受容体は活性化 T 細胞の表面に発現します。一方 PD-1 に結合する特異的蛋白質 (リガンド) である PD-L1 および PD-L2 は、通常抗原提示細胞の表面上に発現します。PD-1、PD-L1 および PD-L2 は、T 細胞応答を抑制もしくは停止させる共同抑制因子として働く、免疫チェックポイント・タンパク質です。癌細胞は PD-L1 を発現し、細胞障害性T細胞上のPD-1に結合することで細胞障害性T細胞からの認識を逃れています。この腫瘍細胞に有効ながん免疫療法としてモノクローナル抗体(ニボルマブ、ペンブロリズマブなど)を用いた治療が悪性黒色腫や非小細胞肺癌などで行われています。またT細胞性リンパ腫においては腫瘍細胞においてPD-L1の発現が上昇し、PD-L1の発現が予後規定と相関すると報告されています。さらに癌患者における血液中の可溶性免疫チェックポイント分子(sPD-1, sPD-L1)の値が健常人と比較して上昇することが知られています。さらに悪性リンパ腫(B細胞性リンパ腫、NK/T細胞リンパ腫)においても血中sPD-1, sPD-L1値が上昇するとの報告があり、新規バイオマーカーとして注目されています。しかし、菌状息肉症の病態における腫瘍細胞のPD-1およびPD-L1の発現および血中sPD-1, sPD-L1による病態への関与やその機序についてはこれまでに明らかとなっておりませんでした。そこで今回、菌状息肉症における腫瘍細胞のPD-1, PD-L1の発現及び血中のsPD-1, sPD-L1値について、病期や予後との相関の有無を明らかにする目的で、菌状息肉症の患者さんおよび非癌患者さん(癌および悪性リンパ腫に罹患していない患者さん)の血清および皮膚組織検体を用いて検討を行います。

この研究により菌状息肉症の新たな病態を明らかにし、また今後新たなバイオマーカーや治療法の開発の可能性につながると考えます。

この病院では、このような研究を行う場合には研究倫理審査委員会を設置し、その研究内容について医学的な面だけでなく、患者さんの人権、安全および福祉に対する配慮も十分検討し、問題がないと考えられた研究だけ、医学部長の許可を得て行うこととしております。

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

2010年4月1日から2020年3月31日の間に群馬大学皮膚科を受診し、菌状息肉症と診断された患者さん70例を抽出します。また、比較対象として上記期間に群馬大学皮膚科を受診した非癌患者さん(癌および悪性リンパ腫に罹患していない患者)のうち30例を抽出します。抽出した患者さんから性別、年齢、基礎疾患などの情報を取得します。これらの患者さんが、診断ないし治療の際に得られた血液検体のうち、診断に必要な余剰な血液を使用しELISA法((Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; エライザ法)試料溶液中に含まれる目的の抗原あるいは抗体を、特異抗体あるいは抗原で捕捉するとともに、酵素反応を利用して検出・定量する方法)を用いてsPD-1, sPD-L1の濃度を測定します。抽出した菌状息肉症と診断された70例の菌状息肉症の患者さんの生検検体のうち、診断等に必要な余剰な組織標本を用いてPD-1, PD-L1の免疫染色を行います。菌状息肉症の患者さんについては病期、生命予後、血中LDH、IL-2R, TARCについての情報をカルテより抽出し、結果を匿名化した後にPD-1, PD-L1の発現量および血中sPD-1, sPD-L1値との相関性を統計学的に比較検討します。

・研究の対象となられる方

2010年4月1日から2020年3月31日の間に群馬大学皮膚科を受診し、菌状息肉症と診断された患者さん70例を抽出します。また、比較対象として上記期間に群馬大学皮膚科を受診した非癌患者さん(癌および悪性リンパ腫に罹患していない患者)のうち30例が対象となります。ただし、いずれも、20歳以上の成人患者さんに限ります。研究対象者が既に亡くなっている場合もあります。

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。

対象者が、身体的もしくは精神的な理由により有効な意思表示ができないと客観的に判断された場合、もしくは亡くなっている患者さんの場合にはその人に代わって代諾者（被験者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又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））による参加拒否も可能です。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9月1日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2022年3月31日までです。

・研究に用いる試料・情報の項目

患者さんの情報（年齢、性別、重症度など）をカルテより採取します。採血で得られた血液検体のうち、診断等に必要のない余剰な血液を用いて sPD-1, sPD-L1 の濃度を測定します。生検により診断に十分量の組織が得られている患者さんの皮膚組織を用いて PD-1, PD-L1 の免疫染色を行い発現量を定量します。得られた結果を統計学的に比較解析します。

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

本研究は既存試料・情報を用いた研究であり、被験者に対して介入を伴うことがないため不利益は生じません。また、被験者に直接的な利益（謝礼など）も生じません。また研究に同意しない場合でも、患者さんに不利益を生じることはありません。

・個人情報の管理について

個人情報の漏洩を防ぐため、群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教室においては、個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、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。

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

研究のために集めた情報及び試料は、当院の研究責任者が責任をもって群馬大学医学系研究科皮膚科学教室のインターネットに接続されないコンピューター及び施錠可能な部屋で保管し、研究終了後は10年間保存します。

これらの試料・情報は、研究終了後データは抹消ソフトを用いて消去します。試料は個人情報を取り除いた上で破棄します。

(管理責任者 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授 茂木精一郎)

・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。

・試料・情報の将来の研究使用の可能性について

本研究で得られたデータについては、審査委員会等の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で二次利用(メタアナリシス等)することがあります。その際には改めてその医学研究を倫理審査委員会に付議し、承認を得た上で利用します。

・研究資金について

この研究は、研究責任者の寄附金(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、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われぬのではないか(企業に有利な結果しか公表されないのではないか)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。

(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、群馬大学医学系研究科皮膚科学によって行っています。

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。

研究責任者

所属・職名： 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授
氏名： 茂木 精一郎
連絡先： 027-220-8284

研究分担者

所属・職名： 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
氏名： 内山 明彦
連絡先： 027-220-8284

所属・職名： 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
氏名： 関口 明子
連絡先： 027-220-8284

所属・職名： 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
氏名： 藤原 千紗子
連絡先： 027-220-8284

所属・職名： 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
氏名： 山崎 咲保里
連絡先： 027-220-8284

所属・職名： 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
氏名： 井上 裕太
連絡先： 027-220-8284

・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：群馬大学医学系研究科皮膚科学 准教授

氏名： 茂木 精一郎

連絡先： 住所： 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

TEL：027-220-8284

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