

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：残余皮膚検体を用いたRNA・蛋白質の発現解析

・はじめに

本研究はこれまでに群馬大学皮膚科にて、診断や治療のために患者さんより採取し、診断や治療などへの使用が終了し、今後診療に使用せず、不要となった残余皮膚組織を用いて、現在の検査手法では早期診断が困難な皮膚疾患や、解明されていない皮膚良性・悪性腫瘍の発生機序、さらに薬疹における皮膚における特異的な変化や病態制御について検討し、新たな診断法や治療法の開発を目的とするものです。

基底細胞癌は、皮膚がんの1つであり、皮膚における頻度の高い悪性腫瘍です。顕微鏡で行う病理組織学的な形態分類には結節型、表在型、浸潤型、斑状強皮症型、微小結節型に分類されます。生命予後は他の皮膚癌と比較して良いとされていますが、長期に渡る経過では垂直方向への浸潤による神経浸潤や骨破壊を生じ、まれに遠隔転移を生じることがあります。組織学的な検討により、結節型や表在型などと比較して斑状強皮症型は局所再発のリスクが高く、予後が不良であることが知られています。しかし、その詳細な原因については未だ明らかとなっていない点が多くあります。

近年、腫瘍細胞から少量のRNAを採取し、生化学的技術を用いてRNAからDNAに変換し増幅する方法（PCR法）を用いて腫瘍細胞が発現している遺伝子を網羅的に解析する方法（マイクロアレイ法やRNAシーケンス法）が飛躍的に進み、これまでに組織学的検討のみでは明らかにならなかった遺伝子レベルでの変異による新たな腫瘍における病態が次々と解明されています。しかし、基底細胞癌に関して、特に病理組織学的における形態分類の違いがどのように腫瘍の増殖や転移に関する影響を及ぼしているかは未だ明らかになっていません。そのため、その制御機構を解明することは未だ解明されていない腫瘍増殖の原因解明や治療法の開発に非常に重要であるとされています。

また皮膚表皮細胞が癌化する詳細な発症機序に関しては未だ不明な点が多いですが、これまでの報告では、がん抑制遺伝子や細胞増殖などを制御する遺伝子の異常により悪性腫瘍が発症する可能性が示唆されています。

そこで今回私たちは、①基底細胞癌（各組織型の分類）における悪性化などを含む病態への関与ならびに腫瘍増殖や治療のターゲットとなる遺伝子の変異などの検索・同定および悪性化に関する検討に関する対照疾患として、毛芽腫（皮膚良性腫瘍の1つで組織学的に基底細胞癌に類似するため鑑別が必要とな

る疾患)を用いた悪性化に関する新規遺伝子や遺伝子変異の同定を目的として、皮膚腫瘍組織を用いた網羅的な遺伝子解析および蛋白質の発現の量の検討を行います。この研究により皮膚基底細胞癌の病態の一端を明らかにすることで、今後新たな予後に影響を及ぼす因子や治療法の開発につながると考えます。

現在、医療の進歩とともに、様々な有益な薬剤が開発され、その数は日々増えつつあります。それに伴い、その副作用も多岐にわたるようになり、時には原疾患以上に対応に難渋することも稀ではありません。薬疹は、薬剤による副作用としては最も頻度の高い事象の1つです。原因薬の中止により後遺症なく、速やかに軽快する薬疹は問題になりませんが、中止のみでは病勢が抑えきれず、結果として、患者さんの生命を脅かしたり、失明や慢性呼吸障害などの後遺症により患者の生活の質を障害することもあります。これらの薬疹は重症薬疹として区別され、スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)や中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)などが含まれます。これまで、これらの重症薬疹は、臨床所見及び組織学的所見をもって複合的考察のもと、通常の薬疹と区別されてきましたが、予後不良となる症例も多くみられることから、重症薬疹を初期段階で他の薬疹症例と速やかに区別し、対応を行うことが必要と考えられます。

近年、網羅的な遺伝子解析技術が飛躍的に進み、これまでに組織学的検討のみでは明らかになっていなかった遺伝的な検討による病気の早期発見が次々と示されています。そこで今回、薬疹の重症化の原因となる要因の検索・同定を目的として、病変皮膚組織を用いた網羅的な遺伝子解析および蛋白質の発現の量の検討を行います。

また本研究は群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教室と琉球大学大学院医学研究科皮膚科学講座との共同研究として行われます。琉球大学では様々な皮膚疾患に対する残余皮膚検体を用いたRNA・蛋白質の発現解析を行う研究を行っています。本研究は琉球大学で行っている研究の一部であり、群馬大学では基底細胞癌および毛芽腫および薬疹の検体を用いた検討を行います。

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

2000年1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、皮膚生検もしくは手術において基底細胞癌と診断された患者さんの中で、組織学的に斑状強皮症型と診断された5人を抽出します。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毛芽腫と診断された患者さん5人を抽出します。上記期間における薬疹と診断された患者のうち重症薬疹（スティーヴンス・ジョンソン症候群[SJS]、中毒性表皮壊死症[TEN]、薬剤性過敏症症候群[DIHS]）に当てはまる患者さん15人を抽出します。

これらの患者さんが、診断ないし治療の際に得られた腫瘍組織検体や診断等に必要のない余剰な組織標本を用いて網羅的な遺伝子解析を行います。得られた結果を匿名化した後に統計学的手法を用いて遺伝子変異や治療ターゲットとなり得る遺伝子の同定を行います。さらに免疫染色法を用いて詳細な検討を行います。

・研究の対象となられる方

2000年1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、皮膚生検もしくは手術において基底細胞癌（斑状強皮症型）と毛芽腫と診断された患者さんが対象となります。上記期間における薬疹と診断された患者さんのうち重症薬疹（スティーヴンス・ジョンソン症候群[SJS]、中毒性表皮壊死症[TEN]、薬剤性過敏症症候群[DIHS]）に当てはまる患者さんが対象となります。いずれも、20歳以上の成人患者さんに限ります。

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12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、合併症)と疾患の情報(部位、診断名、採取部位、手術記録、病理所見)をカルテより採取します。悪性腫瘍ないしは良性腫瘍の生検ないし手術検体、薬疹の生検検体のうち、診断等に必要のない余剰な組織標本を用いて網羅的な遺伝子解析を行い、統計学的手法を用いて解析を行います。また組織標本を用いて蛋白質の発現量を評価します。

・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。本研究で対象となる患者さんへの経済的負担や謝礼はありません。

・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。

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、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廃棄いたします。データは抹消ソフトを用いて消去します。

(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)

・研究終了後の対応について

研究終了後も、今までどおり、あなたの状態に合った治療を行います。

・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 臨床教授

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 講師

氏名： 安田 正人

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： 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： 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

共同研究機関研究総括施設

所属・職名： 琉球大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授
氏名： 高橋 健造
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