

ぐんま耳鼻咽喉科クリニック 頭頸部免疫研究室 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会
研究計画書

研究課題番号:01-03

研究課題名:**健常人末梢血と不死化初代培養組織を用いた autologous システムによる
抗腫瘍免疫応答の研究**

研究責任者:ぐんま耳鼻咽喉科クリニック 頭頸部免疫研究室 室長 坂倉 浩一
〒370-3519 群馬県高崎市冷水町 130-1 電話:027-381-5108

研究分担者:ぐんま耳鼻咽喉科クリニック職員
必要に応じ群馬大学など公的研究機関

人を対象とする医学系研究倫理審査委員会 委員名簿 (2018年2月1日現在)

- ・解良 恭一 (群馬大学大学院 医学系研究科 がん治療臨床開発学講座 教授)
- ・鈴木 真輔 (秋田大学大学院 医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授)
- ・樋口 治朗 (南青山J's 法律事務所 弁護士)

研究の種類:多施設共同・後ろ向き研究・介入無し・侵襲無し・ヒト検体の利用あり・
既存試料を使用・採取時に使用同意あり

特記事項:ヒトゲノム/遺伝子解析研究を含む人を対象とする研究である
遺伝子治療臨床研究ではない
ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究ではない
企業治験/医師主導治験/製造販売後ではない
企業主導並びに医師主導臨床試験ではない

研究期間:研究倫理審査委員会承認後～2023年3月31日の約5年間

進行状況により再度研究倫理審査委員会の審査・承認を経て延長できる

研究実施場所:ぐんま耳鼻咽喉科クリニック 頭頸部免疫研究室
群馬大学 共同利用機器部門
群馬大学 生体情報ゲノムリソースセンター
群馬大学大学院 医学系研究科

研究の目的と意義

舌癌・喉頭癌など頭頸部癌は免疫応答を比較的誘発しやすい癌であり、将来的に免疫療法の良い適応となり得る。室長は頭頸部癌における免疫応答や免疫療法についての研究業績が多く(当院 HP 参照 <http://gunma-ent.com>)、当研究室では染色・培養から蛋白・遺伝子解析まで、基礎研究に必要な設備が揃っている。そのため頭頸部癌の免疫応答の解明や免疫療法への応用の可能性を探る研究を行っていく。

本研究では健常人ボランティアの末梢血と、頭頸部癌細胞株あるいは遺伝子導入などで不死化した本人の細胞との間の、相互作用を体外の試験管内で忠実に再現することを第一の目的とする。その上でそのモデルを用いて、癌と免疫細胞とのさらなる関係の解明(自然免疫・獲得免疫)や、免疫療法への応用(アジュバント療法やワクチン療法など)を解析する。

このように完全に自分の免疫細胞・血清・癌細胞を用いた、autologous な系で腫瘍免疫の実験を行った報告はほとんど無く、多くの研究は牛の血清と他人の癌細胞株を用いたものである。そのため癌細胞相手ではなく、異種細胞に対する免疫応答を見ている可能性があり、特に自己と非自己の間にある癌細胞に対する免疫反応を正確に評価しているとは言いにくい。本研究は、全て自己の細胞や血清で完結した培養系を確立し、癌というネオ・セルフに対する正確な免疫応答の検証と、新たな免疫治療戦略の確立を目指すものである。

研究の方法

1. 対象症例

健常成人(室長を主として想定)を対象とし、研究について十分に説明を受け同意し、貧血の無い症例。

【除外基準】HBV, HCV, HIV 陽性症例、ステロイド・免疫抑制剤投与例

【中止基準】同意の撤回があった症例、研究責任者が対象として不適切と判定した症例

2. 同意の取得と検体の採取

被験者は本研究に先立ち、1) 研究の目的、2) 研究内容、3) 採取検体、4) 個人情報保護、5) 予想されるリスクと利益、6) 研究の参加/辞退の自由、7) 研究結果の公表と被験者への結果の通知、8) 研究資金と成果の帰属について、文書で説明を受け、同意を書面で残す。

被験者は 1 ヶ月に 400cc を越えない静脈血液と、綿棒による拭い液などによる口腔粘膜細胞を提供する。

3. 検体の解析

【Autologous な実験系の確立】

血液検体から血清と末梢血単核球 (PBMC) を分離し、リンパ系細胞・骨髄系細胞を自己の血清とサイトカインで培養する。採取された口腔粘膜の扁平上皮細胞を、hTERT 遺伝子や Bmi-1 遺伝子、ヒト乳頭腫ウイルス E6 蛋白の導入によって不死化し、扁平上皮癌のモデルとする。自己の免疫細胞と血清、癌の共培養による autologous な実験系の確立を試みる。

【Autologous の系における抗腫瘍免疫応答の解析】

Autologous の系でリンパ球や単球・マクロファージ・樹状細胞の、自己癌に対する免疫応答を、細胞殺傷率・細胞傷害性サイトカイン産生・貪食能・抗原提示能などで評価していく。また癌と免疫細胞と共培養していく間の、癌抗原の変化(免疫監視機構からの逃避)を観察する。特に癌による免疫抑制機構(抑制性分子の産生など)や免疫監視からの逃避メカニズム(癌抗原の変異や消失など)を解明することにより、それを克服する新たな免疫療法の開発を目指す。

【統計解析や評価の方法】

生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。生存時間の信頼区間の計算には Greenwood の公式を適用する。2群間の生存曲線の比較には主として Logrank 検定を用いる。共変量の調整のために Cox の比例ハザードモデルによる評価も行う。

2群間の割合の比較には Pearson のカイ2乗検定、Spearman の順位相関係数検定、フィッシャー検定を用いる。共変量の調整のために Logistic 回帰分析を行う。

2群間の平均値の比較には t 検定、Wilcoxon 検定、Mann-Whitney 検定を用いる。共変量の調整のために共分散分析を行う。

4. 検体や個人情報の保存・廃棄

【検体・情報の保管方法/場所】

検体・抽出された核酸/蛋白・臨床情報は匿名化状態にてぐんま耳鼻咽喉科クリニック 頭頸部免疫研究室で保管される。

【検体・情報の廃棄方法】

検体・臨床情報は本研究期間終了後もぐんま耳鼻咽喉科クリニック 頭頸部免疫研究室で保存し、将来の新たな医学的研究に用いる可能性もある。新たな医学研究を開始するにあたっては、再度倫理審査委員会での審査承認を経て行う。

【個人情報の取り扱い】

「ヘルシンキ宣言」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で定める人を対象とする医学研究の倫理的原則を遵守し、下記に従ってプライバシー等の個人の人権が侵害されないように行う。

- 1) 研究実施に関わる情報を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。
- 2) 試料や診療情報は匿名化し、管理する。匿名化情報はパスワードが設定され、インターネットに接続されていない施錠可能な場所のコンピューターにて管理される。
- 3) 網羅的解析を行う外部共同研究機関においては匿名化に係る対応表を所有せずに、ゲノム・遺伝子・オミックス解析を行う。

また本研究室のホームページ上に研究内容の詳細を記載し、研究への組み入れに同意しない患者から連絡が後に来た場合、すみやかに研究対象から除外する。

5. リスク管理と利益相反

【被験者への負担・リスク】

1ヶ月に 400cc 以内の採血は献血と同量であり、健康上問題ない量であると考えられる。万が一、採血時に気分が悪くなった被験者については、すぐに採血を中止し、担当医師が適切な対応を取る。また、匿名化を行うことにより個人のプライバシー保護を行うため、不利益はほとんど発生しないと考えられる。

当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合には、その偶発的所見は原則として試料提供者個人には開示しない。但し、診療の必要性が生じた場合や試料提供者の要望に応じて開示することがある。

【研究に関する情報公開】

提供者より研究の計画、研究の方法について問合せがあった場合には、担当医師まで連絡いただき、当該研究に参加している他の提供者の個人情報や、研究の知的財産等に支障がない範囲で研究計画書の閲覧や説明を行う。

研究の成果は、提供者本人及び家族等の氏名等が明らかにならないようにして、学会発表や学術雑誌等で公に発表することがある。得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者あるいは研究者の所属する研究機関に帰属する。

原則として、遺伝子解析結果等を提供者個人には開示しない。但し、開示の求めがあれば、情報を開示する。試料提供者から求めがあった場合で、かつ、研究代表者が妥当であると判断した場合、遺伝カウンセリングを行う。

【研究資金】

本研究は公的団体・製薬会社などあらゆる組織からの支援を受けず、ぐんま耳鼻咽喉科クリニックの資産を用いて遂行される。またいかなる利益相反も無い。

【報告】

本研究の進行状況は、1年に1回倫理審査委員会に報告する。研究終了時には総括報告書を倫理審査委員会へ提出する。

また、以下の場合には速やかに倫理審査委員会に報告する。

- ・重篤な有害事象が発生した場合。
- ・研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実もしくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられとされるものを得た場合。
- ・研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。