

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:01-01

研究課題名: **耳鼻咽喉科患者検体やデータを用いた各疾患の免疫能の評価と免疫療法のモニタリング**

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

耳鼻咽喉科・頭頸部領域には、免疫学的な機序が関与している疾患が少なくないが、多くはその詳細が判明していない。研究が可能な大学病院のような研究施設には、各疾患の症例数が限られ、一方で症例数の多い市中病院・開業医では、その蓄積を研究に活かすことができていない。本研究室は、症例豊富な耳鼻咽喉科開業クリニック内に設置され、染色・培養から蛋白・遺伝子解析まで可能な設備を有する。そのため、頭頸部領域における common disease の免疫学的基礎研究に最適であり、諸疾患の病態や治療法の解明を目指していく。

特に全身の免疫能を反映する血液や、局所の免疫能を反映する耳漏、鼻汁や喀痰は、生体内の多くの情報を解明する鍵となりうる。局所の細菌叢を含めた免疫学的因子の解析は、各疾患の病態の一助となる。さらに当院で行うスギ花粉・ダニ抗原に対する舌下免疫療法や、頭頸部癌に対するピンバニールを用いた免疫療法の症例において、治療に対する免疫応答を反映する因子を見出し、免疫能のモニタリングを可能にすることを目的とする。

## 研究の方法

### 1. 対象症例

まずは以下のような、免疫能が関与している可能性がある頭頸部疾患を対象とする。

■内耳/めまい疾患: 突発性難聴・特発性難聴・老人性難聴・メニエール病・急性低音障害型感音難聴・椎骨脳底動脈系循環不全・前庭神経炎・自律神経失調症

■中耳/外耳疾患: 小児急性中耳炎・滲出性中耳炎・慢性中耳炎・真珠腫性中耳炎・難治性外耳道炎・耳介軟骨膜炎

■鼻疾患: アレルギー性鼻炎・萎縮性鼻炎・急性副鼻腔炎・慢性副鼻腔炎・好酸球性副鼻腔炎

■口腔咽喉頭疾患: 上気道炎・急性扁桃炎・伝染性単核球症・反復性アフタ・特発性咽頭潰瘍・舌痛症・ヘルパンギーナ・手足口病・急性喉頭蓋炎・口腔/咽頭/食道カンジダ症

■唾液腺疾患: シェーグレン症候群・反復性耳下腺炎・流行性耳下腺炎・化膿性耳下腺炎

■甲状腺疾患: バセドウ病・橋本病・亜急性甲状腺炎・無痛性甲状腺炎

■腫瘍性疾患: 頭頸部癌/悪性腫瘍・甲状腺癌/腫瘍/嚢胞・亜急性壊死性リンパ節炎

また、精査の結果明らかな疾病の認められなかった症例50例以上を、対照群とする。未成年の症例については、保護者などの代諾者の承諾を得てエントリーする。

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

【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

### ● 予定症例数

本研究は探索研究であり、今後行う研究の仮説を生成するための研究である。この仮説生成のための研究に多くの被験者に協力いただくことは倫理的な問題を産み、さらにコストの多くをそこに

は掛けたくないという考えが働く。このため、この試験で得られた結果は統計学的な検出力の担保された結果とはなっていないが臨床研究をすすめていくうえでは他の相と同様に重要な研究の一つである。

探索研究はこのような研究は基礎的な研究でよく用いられるデザインであるが、近年臨床検体を用いて行う探索研究が少なくない。文献上でも 2011 年に Charity G. Moore らにより探索研究の研究計画に於いての推奨法について議論されているように、症例数に関する正当性がない研究となってしまうが、この研究を行わずに仮説について曖昧な状態で臨床試験に進むほうが非倫理的と研究グループとして考えている。

上記より、統計学的な担保はとれないが、研究リソースが割ける範囲で症例数を 20 例とする。

## 2. 同意の取得と検体の採取 (代諾者から受ける場合は、代諾者の選定方針を含む)

被験者は本研究に先立ち初診時に本研究について、別添説明文書「研究協力のお願い」を用いて十分な包括同意の説明を与えられる。その際、質問する機会と研究に参加するかどうかを判断するのに、十分な時間を与える。説明文書を用いた説明の後、本研究への参加についての判断は被験者本人の自由意思による。参加の有無により被験者の診断や治療について利益又は不利益になるようなことはなく、また、一旦同意した後に、同意を取り消すことも可能であり、同意を取り消したことにより、被験者に不利益になることもない旨、被験者に十分説明した上で、同意を取得する。

自由意思による同意が得られたときは、同意書に被験者の署名及び同意日を得て、コピーを取って返却する。研究の詳細の内容については、待合室に「ぐんま耳鼻咽喉科クリニック 頭頸部免疫研究室 研究の詳細」の冊子を2冊置き、さらにクリニック HP からも閲覧できるようにする。どちらも本計画書まで閲覧可能としておく。

研究のための特別な検体採取は行わず、通常の診療の範囲で採取された検体からの検査データと、検査後の余剰検体を以下のように研究目的に使用する。

- **血液検体**: 余剰血清と、ヘパリン加検体の余剰血球細胞は、凍結保存されるか、あるいは即座に DNA/RNA を採取して凍結保存される。試料・情報は、匿名化後に保管される。
- **鼻汁**: サランラップに採取された鼻汁は、細胞診用以外にもスミア標本などの形で保存される、あるいは即座に DNA/RNA を採取して凍結保存される。
- **穿刺液**: 診断用以外の余剰液は、凍結やサイトスピンやスミア標本として保存される。
- **含嗽液**: 口腔含嗽液もサイトスピンやスミア標本として検討される。
- **体液のスワブ** (微量の払拭サンプル): 診断用標本作製後にスミア標本を作製する。

さらにいずれのサンプルにおいても、診断用標本作製した後に、直接 DNA/RNA 採取・保存のステップに進むことがある。

### 3. 検体の解析

#### 【診療範囲内の検査データ】

血算と白血球5分画、甲状腺ホルモンと甲状腺刺激ホルモン値は院内測定でき、生化学検査については院内で血清を分離し、外注検査を行う。それらの検査データを研究に用いる他、白血球については scatter gram を解析し、微細な形態の変化を追うことが可能である。鼻汁については、鼻汁好酸球数が保険診療加算されている。

#### 【診療範囲外の採集データ】

2.の条件で採取された検体を以下の用途で用いる。

・**血清**:血清中の蛋白や、様々な分子に対する抗体を ELISA 法などで調べる。ゲノム遺伝子の解析や mRNA の発現を見る。

・**血球**:主に白血球の表面抗原や細胞内分子の発現を、フローサイトメーターで調べる。また様々な抗原分子に対する反応や、癌細胞に対する反応を ELISPOT で調べる。スメアの May-Grunwald Giemsa 染色で、末梢血白血球の形態までも判定できる。ゲノム遺伝子の解析や mRNA の発現を見る。

・**鼻汁**:May-Grunwald Giemsa 染色を行う。好酸球数以外の白血球ポピュレーションも比率や形態を調べられる。ELISA による蛋白解析のみならず、ゲノム遺伝子の解析や mRNA の発現を見る。

・**穿刺液・体液**:サイトスピンやスメアとして、あるいは凍結保存され、ELISA などで含まれる蛋白が分析される。残りはスメアにされ、May-Grunwald Giemsa 染色やさまざまな蛋白発現を調べられる。

#### 【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・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設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】

診療の範囲内の検体採取のため、リスクは生じない。また経済的負担も無い。

本研究は、被験者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償は設けない。

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。

集団として遺伝子解析を行うので、提供者各個人それ単独では意味がないため、原則として、遺伝子解析結果等を提供者各々人には開示しない。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ると考えら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。