

肺疾患における DNA 修復機構の機能解析

研究実施計画書

研究代表者:三重大学医学部附属病院呼吸器外科

小林 晶

〒514-8507 津市江戸橋 2-174

電話:059-231-5021 (内線 4830)

FAX:059-231-2845

E-mail: aki-katarina@clin.medic.mie-u.ac.jp

2015 年 7 月 8 日 計画書案 Ver. 0.0

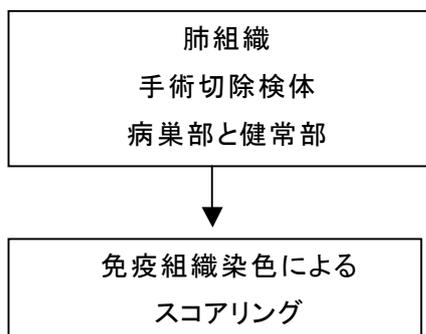
2015 年 11 月 30 日 三重大学医学部附属病院 臨床研究倫理審査委員会承認 Ver.1.0

目次

0. シェーマ	1
0.1. 研究デザインの要約	1
1. 目的	2
2. 背景および科学的合理性の根拠	2
2.1. 背景	2
2.2. 研究の科学的合理性の根拠	2
3. 試薬情報	3
4. 診断基準と病期・病型分類	3
5. 適格規準	3
5.1. 選択規準	3
5.2. 除外規準	3
6. 登録・割付	3
7. 研究計画	3
7.1. プロトコール	3
7.1.1. 新規に集める場合	3
7.1.2. 既存試料を利用する場合	3
8. 観察・検査・報告項目とスケジュール	4
8.1. 観察・検査項目	4
8.2. 試料等の保存等および他の機関等の試料等の利用等	4
9. 目標症例数と研究期間	4
9.1. 目標症例数	4
9.2. 研究期間	4
10. 有害事象の評価・報告	4
10.1. 有害事象の定義	4
10.2. 有害事象の評価と報告	5
11. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	5
11.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク	5
11.2. 研究対象者に予想される利益	5
11.3. これらの総合評価並びに負担及びリスクを最小化する対策	5
12. 研究機関の長への報告内容及び方法	5
12.1. 研究者等からの報告	5
12.2. 研究責任者からの報告	6
13. エンドポイントの定義	6
13.1. 主要エンドポイント	6
13.2. 副次エンドポイント	6
14. 統計学的考察	6
14.1. 目標症例数の設定根拠	6

15. 症例報告書の記入と提出.....	6
15.1. 様式と提出期限.....	6
15.2. 記入方法.....	6
16. モニタリング.....	7
17. 品質管理・保証.....	7
17.1. 原資料の直接閲覧の保証.....	7
18. 倫理的事項.....	7
18.1. 遵守すべき諸規則.....	7
18.2. 説明文書・同意書(様式)の作成と改訂.....	7
18.3. インフォームド・コンセント.....	7
19. 個人情報の取扱い.....	8
20. 研究の費用負担.....	8
20.1. 資金源および財政上の関係.....	9
20.2. 研究に関する費用.....	9
21. プロトコルの逸脱・変更・改訂.....	9
21.1. 研究実施計画書の逸脱または変更.....	9
21.2. 研究実施計画書の改訂.....	9
22. 臨床研究の終了と早期中止.....	9
22.1. 臨床研究の終了.....	10
22.2. 臨床研究の早期中止.....	10
23. 臨床研究に関する資料の取り扱い.....	10
24. 研究成果の帰属と結果の公表.....	10
25. 研究組織.....	10
25.1. 実施医療機関.....	10
25.2. 研究責任医師.....	10
25.3. 研究分担医師.....	10
25.4. 研究事務局.....	10
26. 相談窓口.....	11
27. 文献.....	11
28. 付録.....	12

0. シェーマ



臨床所見、病歴、病理学的所見と免疫組織染色の結果との関連性を評価する。

0.1. 研究デザインの要約

手術時の検体を用いた観察研究

1. 目的

肺疾患におけるDNA修復遺伝子の発現状態を評価し、発癌および肺疾患との関連について評価を行う。

2. 背景および科学的合理性の根拠

2.1. 背景

遺伝情報を担う DNA は、紫外線や放射線、発ガン物質、代謝の過程で生じる活性酸素など、種々の外的・内的要因により絶えず影響を受け塩基レベルでの損傷を受けている。塩基レベルの損傷であっても、細胞周期や細胞増殖に関与する遺伝子内での損傷はその産物にも影響を与え、結果として細胞死や突然変異・ゲノム不安定性を誘発する。その結果細胞の異常増殖や機能不全を来し、がん化や重篤な器質性変化へとつながっていく。

ヒトを含めた全ての生物はこれらの DNA 損傷に対して、DNA 修復を始めとする多様な DNA 損傷応答機構を進化の過程で獲得し、遺伝情報の維持を計ってきた。ヌクレオチド除去修復(nucleotide excision repair:NER)は、紫外線や活性酸素による損傷を始め多様な DNA 損傷を修復できる重要な遺伝情報維持機構である。

NER 機構に異常をもつヒト遺伝性疾患として、日光露出部位での高頻度皮膚発がんや種々の神経症状を示す色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum:XP)、身体発育不全、精神神経症状や早期老化を示すコケイン症候群(Cockayne syndrome:CS)などが知られている。

肺癌の発がんの詳細な形式は知られておらず、様々な外的要因によって病態が惹起されると想定される。また間質性肺炎や肺繊維性疾患においても DNA 損傷が要因となっていることが推察される。これらの疾患の発症の要因の一つとして DNA 修復機構の機能不全が関与している可能性がある。特に XP 遺伝子の polymorphism が肺癌の発症リスクであるとの Meta-analysis もあり、実際の腫瘍細胞でのNER関連遺伝子の発現パターンを知るという研究は非常に意義深いものと思われる。

肺腫瘍や肺変性性疾患ではおそらく活性酵素などによる遺伝子損傷が起こっているものと推察される。従って XP 関連遺伝子の発現パターンをリスク因子に用いて評価することが可能であると考えられる。これらをバイオマーカーとして利用できれば、肺疾患のスクリーニングや術前のリスク評価に用いる事を目的とする。

2.2. 研究の科学的合理性の根拠

これまでも参考文献にあるように、肺癌や慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの肺疾患と DNA 損傷との関連性は示唆されており、DNA 修復能不全が発癌や発病の要因となっていることが推察される。

本研究では特に XP グループに着目し発病と遺伝子発現産物である蛋白の染色パターンとの関連性を求めることを目的とする。

3. 試薬情報

検査の再現性や数値評価の基準を一定に保つために XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV, ERCC1 抗体 DAB 染色キットなど、原則として一般に市販されているものを使用する。

4. 診断基準と病期・病型分類

肺切除標本に対して免疫組織染色を行い、染色の程度を数値化してデータベース化する。病期と病型分類については臨床所見と病理学的所見から総合的に判断する。

5. 適格規準

5.1. 選択規準

1) 肺癌、間質性肺炎などの肺疾患および良性肺腫瘍の切除検体が得られる症例と病歴および画像検査データの得られる症例

5.2. 除外規準

- 1) 研究協力者から研究参加に拒否された場合
- 2) 検体不良で測定できない場合
- 3) その他、研究担当者が適切でないと判断した場合

6. 登録・割付

7. 該当なし。研究計画

7.1. プロトコール

7.1.1. 新規に集める場合

当科に外来通院中または今後手術予定で入院される患者に対して担当医、もしくは研究責任者から本研究に関する説明文書に沿って説明をし、同意を得る。

登録された協力者より摘出され病理診断の確定した症例において、残った組織標本を本研究の試料として使用する。

7.1.2. 既存試料を利用する場合

三重大学大学院医学系研究科「胸部心臓血管外科学教室」のホームページ (<http://www.medic.mie-u.ac.jp/kyobugeka/>) で研究の案内を行う。利用を希望されない場合には窓口に連絡していただき、その試料は利用しない。

8. 観察・検査・報告項目とスケジュール

8.1. 観察・検査項目

研究開始前

研究対象者情報：識別コード、性別、生年月日、身長、体重、合併症、既往症、現病歴、前治療、腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、SCC、Cyfra、KL-6、AFP など

動脈血ガス分析：PaO₂、SaO₂

胸部 CT PET-CT 胸部レントゲンなどの画像検査

呼吸機能検査：FEV1.0%、%VC

病理組織所見

診療記録を参照した病状経過

8.2. 試料等の保存等および他の機関等の試料等の利用等

- ① 試料等の名称 肺組織
- ② 個人情報の管理 番号割り付けを行い個人情報については研究室外への持ち出しを禁止する
- ③ 保存方法、保存場所 胸部心臓血管外科学教室 第2研究室
- ④ 使用方法、保存期間 免疫組織染色を行う 保存期間は5年間
- ⑤ 管理者、管理者の連絡先、 新保秀人 胸部心臓血管外科学教室
- ⑥ 廃棄方法 研究発表終了後5年を経過した組織は廃棄する
- ⑦ 研究対象者等から得た同意内容 本研究の説明書にあるとおり肺疾患のDNA修復機構の評価目的で切除肺検体を免疫組織学的検索を行う目的で使用する。
ただし、個人情報は匿名化され保護されており、同意は研究のどの段階でも自由に撤回することができる。
- ⑧ 研究終了後の試料等の措置 検査結果データとともに5年間は保存しその後は廃棄する。

9. 目標症例数と研究期間

9.1. 目標症例数

200例(新規200例、既存200例)

9.2. 研究期間

倫理委員会承認日～2017年9月30日

総研究期間 2年間

10. 有害事象の評価・報告

10.1. 有害事象の定義

有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候(臨床検査値の異常を含む。)をいう。

「重篤な有害事象」とは、有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 子孫に先天異常を来すもの

「予測できない重篤な有害事象」とは、重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

本研究は手術によって得られた組織標本を元に行う観察研究であり、組織提供者および広く一般に有害事象を生ずる可能性は極めて低いものとする。

10.2. 有害事象の評価と報告

本研究は観察研究であり、有害事象の発生は極めて低いため、該当しない。

11. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

11.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク

手術時に切除された標本の残余部分を利用するため、負担およびリスクはない。個人情報漏洩する可能性がある。

11.2. 研究対象者に予想される利益

特になし。

11.3. これらの総合評価並びに負担及びリスクを最小化する対策

個人情報管理を厳密に行う。

12. 研究機関の長への報告内容及び方法

本研究において、研究機関の長へ報告内容は以下の項目とする。方法は各施設の規定により行う。

12.1. 研究者等からの報告

研究者等は以下の場合、研究機関の長に報告をする。

- 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の

観点から重大な懸念が生じた場合

- 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

12.2. 研究責任者からの報告

研究責任者は以下の場合、研究機関の長に報告をする。また、これに合わせて必要に応じて、研究の停止もしくは中止、および研究計画書の変更を検討する。

- 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若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らるるものを得た場合
- 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 研究の進捗状況
- 研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- 研究を終了(中止の場合を含む。)した場合。結果概要を付けた研究終了報告書を作成し、報告する。
- 人体から取得された試料及び情報等の管理の状況

13. エンドポイントの定義

13.1. 主要エンドポイント

DNA 修復機構遺伝子産物がバイオマーカーとして有用であることのデータ化を行う。
肺組織の免疫染色パターン疾患に関連性を見いだすことが目標である。

13.2. 副次エンドポイント

再現性

14. 統計学的考察

14.1. 目標症例数の設定根拠

本研究では、既存試料として200件、新規に試料を集める症例として200件を予定している。

15. 症例報告書の記入と提出

15.1. 様式と提出期限

症例報告書は単票型で研究終了時に提出する。

15.2. 記入方法

黒または青のボールペンを用い、症例報告書の形式通りに記載する。

16. モニタリング

本研究ではモニタリングは行わない。

17. 品質管理・保証

17.1. 原資料の直接閲覧の保証

実施医療機関の長および研究責任医師は、規制当局および臨床研究倫理審査委員会による調査の際に、原資料等すべての試験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

18. 倫理的事項

18.1. 遵守すべき諸規則

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を施行する。

18.2. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

新規試料を取得する際には三重大学式の書式に則って作成した説明文書・同意書を使用する。
既存試料を使用する際には上記説明文を当科のホームページ上で公開する。

18.3. インフォームド・コンセント

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第5章 インフォームド・コンセント等 第12 インフォームド・コンセントを受ける手続等 3 説明事項

インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に対し説明すべき事項は、原則として以下のとおりとする。ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨

及びその理由)

- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む。)
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑯ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- ⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑱ 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い
- ⑲ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑳ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ㉑ 侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

19. 個人情報の取扱い

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

個人情報管理者として、胸部心臓血管外科学教室講師 金光真治を置く。

20. 研究の費用負担

20.1. 資金源および財政上の関係

平成 27 年度病院長裁量研究支援の研究助成「肺腫瘍における DNA 修復機構関連遺伝子の解析」を得て行う。本研究にかかる利益相反はない。

20.2. 研究に関する費用

本研究で使用する試薬等は【所管】 11LB021509 小林晶(医)【財源】
O102 授業料収入等【目的】 B105031901 学部内裁量経費 1 により
負担する。研究協力者の費用負担はない。

21. プロトコルの逸脱・変更・改訂

21.1. 研究実施計画書の逸脱または変更

研究責任医師または分担医師は、研究代表者の事前の合意および臨床研究倫理審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

研究責任医師または研究分担医師は、緊急回避等のやむ得ない理由により、研究代表者との事前の合意および臨床研究倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任医師または研究分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および臨床研究倫理審査委員会に提出し、研究代表者、臨床研究倫理審査委員会および病院長の承認を得るものとする。

研究責任医師または研究分担医師は、研究実施計画書からの逸脱があった場合には逸脱事項をその理由とともにすべて記録しなければならない。

21.2. 研究実施計画書の改訂

研究責任医師は、研究開始前に研究実施計画書を実施医療機関の長へ提出し、研究の実施に関して臨床研究倫理審査委員会および実施医療機関の長の承認を得る。

研究実施計画書の改訂を行う場合、研究責任医師は、変更の妥当性および研究の評価への影響について、必要に応じて統計解析責任者等と協議した上で改訂を決定する。改訂の際には改訂した研究実施計画書を実施医療機関の長に提出し、臨床研究倫理審査委員会および実施医療機関の長の承認を得なければならない。重大な変更の場合は、研究対象者保護の観点から症例登録の一時中止を検討し、事前にデータモニタリング委員会の審議を受ける。

改訂の承認を得た後、研究責任医師は、改訂内容を研究分担医師やデータセンター等、研究関係者に速やかに伝達する。

22. 臨床研究の終了と早期中止

22.1. 臨床研究の終了

研究終了時には、研究責任医師は、速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。多施設において実施する場合は、研究代表者および研究事務局にも終了報告書を提出する。

22.2. 臨床研究の早期中止

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- 1) 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき
- 2) 臨床研究倫理審査委員会(もしくは IRB)により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき

23. 臨床研究に関する資料の取り扱い

研究責任医師は、研究等の実施に係わる文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を保存し、研究発表 5 年後に廃棄する。

24. 研究成果の帰属と結果の公表

(1)本研究は研究開始前に、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)に登録を行う。

本研究の成果は、研究グループに帰属するものとする。研究責任医師および研究分担医師が協議して著者を選出し、学会または論文にて報告する。

(2)本研究の協力者に対し、本研究の結果は非開示とする。これは本研究結果の意義が不明であるためである。

(3)本研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある。このため、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)に関しては当院オーダーメイド医療部と相談しつつ、研究対象者に結果を報告する。

25. 研究組織

25.1. 実施医療機関

三重大学医学部附属病院 病院長 伊藤正明

〒514-8507 津市江戸橋 2-174

電話:059-232-1111(代表)

25.2. 研究責任医師

三重大学医学部附属病院 胸部心臓血管外科 助教 小林 晶

25.3. 研究分担医師

三重大学医学部附属病院 胸部心臓血管外科 助教 小林 晶

25.4. 研究事務局

〒514-8507 津市江戸橋 2-174 担当 小林 晶
電話:059-231-5021 (内線 4830)
FAX:059-231-2845
E-mail:aki-katarina@clin.medic.mie-u.ac.jp

26. 相談窓口

研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応窓口として、研究事務局が対応する。

〒514-8507 津市江戸橋 2-174 担当 小林 晶
電話:059-231-5021 (内線 4830)
FAX:059-231-2845
E-mail:aki-katarina@clin.medic.mie-u.ac.jp

27. 文献

1 .Association of XRCC1 gene polymorphisms with risk of non-small cell lung cancer.
Kang S, Ma Y, Liu C, Cao C, Hanbater, Qi J, Li J, Wu X.

Int J Clin Exp Pathol. 2015 Apr 1;8(4):4171-6. eCollection 2015.

2. Functional intronic ERCC1 polymorphism from regulomeDB can predict survival in lung cancer after surgery.

Lee SY, Hong MJ, Jeon HS, Choi YY, Choi JE, Kang HG, Jung DK, Jin C, Do SK, Yoo SS, Seok Y, Lee EB, Shin KM, Jeong JY, Lee WK, Lee J, Cha SI, Kim CH, Kim YT, Jheon S, Park JY.

Oncotarget. 2015 May 27. [Epub ahead of print]

3. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer.

Caramori G, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, Villetti G, Civelli M, Carnini C, Chung KF, Barnes PJ, Papi A.

Thorax. 2011 Jun;66(6):521-7. doi: 10.1136/thx.2010.156448. Epub 2011 Apr 2.

PMID:21460372

4, Evaluation of DNA damage in COPD patients and its correlation with polymorphisms in repair genes.

da Silva AL, da Rosa HT, Karnopp TE, Charlier CF, Ellwanger JH, Moura DJ, Possuelo LG, Valim AR, Guecheva TN, Henriques JA.

BMC Med Genet. 2013 Sep 20;14:93. doi: 10.1186/1471-2350-14-93.

5. DNA damage due to oxidative stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Neofytou E, Tzortzaki EG, Chatziantoniou A, Siafakas NM.

Int J Mol Sci. 2012 Dec 10;13(12):16853-64. doi: 10.3390/ijms131216853.

28. 付録

特になし。