

研究計画書

1. 研究の名称

生体検体を用いた胆管腫瘍および膵臓腫瘍の発生・進展過程に関する分子病理学的解析
(主研究機関である大分大学の臨床研究に協力するものである)

2. 研究の目的及び意義

癌は遺伝子異常に伴って、がん関連遺伝子(がん遺伝子やがん抑制遺伝子)の機能が変化することにより発症・進展すると考えられている。したがってその発症・進展に関わる分子メカニズムを解明するためには、個々の癌症例から癌組織を採取して培養組織を樹立することが有用である。本研究では、難治癌である胆管癌および膵癌を疑う患者から、診断・治療目的で採取した生体検体(胆汁や膵液、腹水など)の余剰分を用いて培養組織を樹立する。そして、それらのゲノム DNA の異常や RNA の発現異常、タンパクの活性化異常等を詳細に解析する。さらに抗癌剤やシグナル阻害剤に対する感受性を調べ、これらの解析結果と臨床情報を統合することによって、胆管癌および膵癌の発症・進展のメカニズムを解明する。また、治療の標的となりうる遺伝子やシグナルパスウェイを特定することによって、胆管癌および膵癌に対する新規治療法の確立を目指す。

3. 研究の対象および選定方法

倫理委員会承認日から西暦 2025 年 3 月 31 日までに、大分赤十字病院で診断・治療目的のため胆汁、膵液、腹水等の生体検体を採取された胆管癌および膵癌疑い患者を研究対象とする。抗生剤治療抵抗性の感染症や重複癌を有する患者は除外する。

4. 研究方法

【研究種別】 いずれかに

単独研究(当院のみ) 多施設共同研究(当院が主) 多施設共同研究(当院が分担)

【研究内容】 いずれかに

侵襲: なし あり(軽微な侵襲) あり(侵襲)

ありの場合はその内容()

介入: なし あり

ありの場合はその内容()

【研究方法】

- ① 診断・治療目的のため胆管癌および膵癌疑い患者から採取された胆汁、膵液、腹水等の生体検体の余剰分を得る。
- ② これらに含まれる正常細胞および癌細胞から培養組織を樹立する。
- ③ 培養組織に抗癌剤(ゲムシタビン、シスプラチン等)やシグナル阻害剤(MAP キナーゼ阻害剤、AKT 阻害剤、RTK 阻害剤等)を添加して感受性を調べる。
- ④ ゲノム DNA を抽出して、アレイ Comparative Genomic Hybridization (CGH)解析やシーケンス解析を施行して、癌関連遺伝子のコピー数異常や変異を調べる。
- ⑤ RNA を抽出して、mRNA ならびに microRNA の発現を網羅的に調べるトランスクリプトーム解析や Real-time PCR 解析を施行して、癌関連遺伝子の発現動態を調べる。

- ⑥ タンパクを抽出して、Western blot 法や ELISA 法による発現解析、タンパクアレイ解析を施行して癌関連タンパクの発現異常、活性化レベルを調べる。
- ⑦ これらの解析結果と臨床病理学的情報（患者の年齢、性別、術後生存期間、術後化学療法施行の有無とその効果、再発の有無、膵癌組織の組織型、分化度、TMN 分類、臨床学的ステージ）との関連性を検討する。

【業務委託の有無】

- なし
- あり 業務内容（ ）
委託先の監督方法（ ）

【謝礼の有無】

- なし
- あり 積算根拠（ ）
支払手順（ ）

【将来の研究利用】 いずれかに

- なし
- あり（樹立された培養組織は、胆管癌および膵癌の将来の研究に大いに貢献できる可能性のある貴重な資源であることから、研究期間の終了後も提供者の同意が得られたものについては匿名化した上で保管する。研究が進展して新しい発見があった場合、本計画書に記載されていない研究にさらに試料・情報を利用する可能性がある。その場合は、あらかじめ主研究機関である大分大学医学部倫理委員会で厳正な審査を受けた上で、大分大学ホームページ上にどのような研究が行われているかを公表する。試料提供者がそれらの研究に参加を拒否する場合は研究対象から除外する。ただし、研究成果を論文として発表した後に参加拒否の申し出があった場合は、すでに発表した論文を取り下げない。）

5. 研究対象者の負担等

本研究は、診断・治療目的のため採取された胆汁、膵液、腹水等の生体検体の余剰分を用いて行う研究であるので、研究そのものが研究対象者に侵襲をもたらすことはない。したがって、本研究によって生ずる健康被害はない。研究対象者の個人情報については厳格に保護すると共に、本研究に対する不安に対しては研究担当者もしくは主治医が対応する。

6. 研究対象者からの同意取得方法

【取得方法】 いずれかに

- 新規試料・情報による研究

文書 IC

文書により説明し、文書により同意を受ける。

口頭 IC（記録作成を含む）

（口頭 or 文書）により説明し、（口頭 or 文書）により同意を受ける。

記録作成は、同意の日時、説明方法、説明者、同意事項等について記載する。

記載場所：

- 適切な同意

- 口頭による意思表示
- 書面の受領（電磁的記録を含む）
- メールの受信
- 確認欄へのチェック（チェックボックス）
- ホームページ上のボタンのクリック
- その他（ ）

オプトアウト（情報公開+拒否機会）

あらかじめ情報を通知・公開し研究対象者等が拒否できる機会を保障する。

公開場所（URL）：

既存試料・情報による研究

文書 IC

文書により説明し，文書により同意を受ける。

口頭 IC（記録作成を含む）

（口頭 or 文書）により説明し，（口頭 or 文書）により同意を受ける。

記録作成は，同意の日時，説明方法，説明者，同意事項等について記載する。

記載場所：

オプトアウト（情報公開+拒否機会）

情報を通知・公開し研究対象者等が拒否できる機会を保障する。

公開場所（URL）：大分大学医学部分子病理学講座ホームページ

(<http://www.med.oita-u.ac.jp/byori2/index.htm>)

適切な同意

- 口頭による意思表示
- 書面の受領（電磁的記録を含む）
- メールの受信
- 確認欄へのチェック（チェックボックス）
- ホームページ上のボタンのクリック
- その他（ ）

【代諾者等】 いずれかに☑

なし

あり（原則本人からインフォームド・コンセントを受けることができる成人例を対象とするが、本疾患は高齢者も多く、遺伝子解析の理解が困難な症例も予想される。ゆえに老衰などで試料提供者から有効なインフォームド・コンセントを得ることができないが本研究のために有益であると判断した症例に限っては、代諾者を選定しインフォームド・コンセントを得るよう努力する。その場合、代諾者は提供者本人の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫とする。）

【インフォームド・アセント】 いずれかに☑

行う（意思表示可）

行わない（理由： ）

7. 研究対象者のプライバシー保護

研究試料や診療情報は、解析前に住所、氏名、生年月日を削除し、符号を付して匿名化することに

より個人の特特定が出来ないようにする。

【匿名化の方法】

対応表を残す匿名化を行い、対応表は研究責任者がパスワード付きのパソコンおよび外付けハードディスクで保管する。

【公表の配慮】

得られたデータは学会や学術雑誌で発表する以外の目的には研究組織以外には公表しない。また、発表の際には、氏名、生年月日等のような個人特定が出来ないようにプライバシーに配慮する。

8. 試料および情報の保存

【試料】

保存方法：試料は研究担当者が大分大学医学部分子病理学講座の鍵のかかる冷凍庫で匿名化した上で保存する。

期 間：樹立された培養組織は、胆管癌および膵癌の将来の研究に大いに貢献できる可能性のある貴重な資源であることから、研究期間の終了後も提供者の同意が得られたものについては匿名化した上で保管する。具体的には、結果の最終の公表について報告後 10 年を経過した日まで保存する。

廃棄方法：オートクレーブにて滅菌した後、適切に焼却する。

【情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）】

保存方法：分子病理学講座のパスワード付きのパソコンおよび外付けハードディスクに保管する。

期 間：研究機関終了後も提供者の同意が得られたものについては匿名化した上で保存する。

具体的には、結果の最終の公表について報告後 10 年を経過した日まで保存する。

廃棄方法：当該ファイルをパソコンおよび外付けハードディスクから復元できないように完全に消去する。

9. 他機関への試料・情報の提供、および他機関からの試料・情報の授受 いずれかに☑

他機関へ試料・情報を提供する（大分大学医学部付属病院）

他機関より試料・情報を受取る

第三者へ試料・情報を提供する

他機関へ試料・情報を提供しない、他機関より試料・情報を受取らない

10. 研究機関の長への報告内容及び報告方法

主研究機関である大分大学医学部付属病院が「倫理委員会・ヒトゲノム研究倫理審査委員会申請の手引」に基づき、医学部長に所定の報告書を提出する。

11. 遺伝的特徴に関する重要な知見

なし

あり（ ）

12. 健康被害に対する補償および賠償

なし

あり（ ）

13. 研究資金

本研究は、主研究機関である大分大学医学部分子病理学講座ならびに消化器内科学講座の公的な資金である基盤研究経費を用いて実施する。

14. 本研究に係る利益相反

本研究は、上記研究資金を用いて実施する研究であり、特定の営利に関わるものではない。したがって、本研究に関わる全ての者が、本学利益相反マネジメントポリシーに抵触する利益相反を有しない。

15. 研究の実施場所

大分大学医学部分子病理学講座研究室および消化器内科学講座研究室

16. 研究期間

倫理委員会承認日から 2025 年 3 月 31 日まで

17. 研究の実施体制

研究責任者：	大分大学医学部分子病理学講座	准教授	泥谷直樹	経験年数 30 年
研究分担者：	同消化器内科学講座	教授	村上和成	経験年数 36 年
	同消化器内科学講座	助教	岡本和久	経験年数 16 年
	同消化器内科学講座	大学院生	木下慶亮	経験年数 8 年
	大分赤十字病院	第 2 肝胆膵内科部長	本村充輝	経験年数 17 年

18. 相談等の対応

【相談窓口】

担当者氏名：本村充輝

連絡先：大分赤十字病院

電話 097-532-6181

【研究公開先】

大分大学医学部分子病理学講座ホームページ

URL : <http://www.med.oita-u.ac.jp/byori2/index.htm>

19. 研究に関する情報公開

研究対象者の求めに応じ、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、主研究機関である大分大学医学部分子病理学講座ホームページにおいて研究計画書及び研究の方法に関する資料の情報公開を行う。

20. その他

なし。

説 明 書

本研究は主研究機関である大分大学の臨床研究に協力して行うものです。大分赤十字病院倫理委員会で審議され、大分赤十字病院長の許可を得ています。

倫理委員会では「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、外部委員を交え、倫理的・科学的観点から審査を行います。

1. 研究の名称

生体検体を用いた胆管腫瘍および膵臓腫瘍の発生・進展過程に関する分子病理学的解析

2. 研究の目的及び意義

この文書は、診断や治療のために採取した胆汁や膵液、腹水などの生体検体の余剰分を研究のために使用させていただくための説明書です。これから研究の内容について説明いたします。

【背景】

腫瘍は遺伝子の病気だということが最近、明らかになってきました。遺伝子の病気といっても親から子へ伝わっていく遺伝的な病気ではありません。正常の体細胞（例えば胃の細胞や肺の細胞）の遺伝子が量的あるいは質的に異常を起こし、その結果異常なタンパクが作られて、正常な細胞増殖がコントロールできなくなると、腫瘍になると考えられています。また、治療薬の効き目も遺伝子やタンパクの異常に影響されることが明らかになっています。最近では、一部の腫瘍については、特定の遺伝子やタンパクの異常を調べることで、早期発見や治療薬の効き目を予測することが可能になっています。しかし、胆管や膵臓にできる腫瘍にはそのような遺伝子やタンパクはみつかりません。そのためどちらの腫瘍も早期発見が難しく、治療成績も良くないのが現状です。

【目的】

血液検査や画像検査（CTやMRIなど）で胆管や膵臓の腫瘍が疑われる患者さんから、診断や治療の目的で胆汁や膵液、腹水などの生体検体が採取されることがあります。本研究は、これらの生体検体の余りを利用します。生体検体中に含まれると予想される正常細胞や腫瘍細胞をそれぞれ培養して比べることで、腫瘍細胞の特徴（遺伝子やタンパクの異常の有無や、治療薬の効き目など）を明らかにします。

【意義】

もし胆管や膵臓の腫瘍の発生や悪性度と関連する遺伝子異常やタンパク異常が見つければ、それらは胆管や膵臓の腫瘍を早期発見・早期治療する重要な目印になります。また治療薬の効き目を投与前に予測することも可能になり、胆管や膵臓の腫瘍の治療成績の改善が期待されます。

3. 研究方法及び期間

【研究方法】

まず生体検体の余りから正常細胞や腫瘍細胞を含む細胞成分を抽出します。それらを分離・培養します。次に、培養した組織の遺伝子の異常やタンパクの異常の有無を調べます。さらに、胆管や膵臓の腫瘍に対して使用されている治療薬を加えて、それらの効き目を調べます。個々の患者さんについて、培養した組織から得られた結果と診療情報（カルテ情報〔年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、

既往歴)や画像検査の所見、実際受けられた治療の効果など)との関連性を調べます。最終的には、本研究で得られた成果を胆管や膵臓の腫瘍の早期診断や有効な治療法に開発に役立てます。

【研究期間】

2020年4月27日から2025年3月31日まで

4. 研究対象者として選定された理由

胆管や膵臓の腫瘍が疑われる患者さんのうち、診断や治療のために胆汁や膵液、腹水などの生体検体を採取する予定の患者さんを対象とします。

5. 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

本研究を実施するに当たって、患者さんの費用負担はありません。本研究は、診断や治療目的で採取された生体検体の余りおよびカルテなどに記載される情報を使わせていただくため、新たな身体的リスクは生じません。また、本研究の成果が将来診断法や治療法の開発につながり、利益が生まれる可能性があります。万一利益が生まれた場合、患者さんがそれを請求することはできません。本研究を行う過程で、生体検体の余りおよびカルテなどの情報を提供していただいた患者さんご本人に直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどありません。しかし研究の成果は、今後医学が発展することに役立ちます。その結果、将来、病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになることが期待されます。

6. 遺伝的特徴に関する重要な知見

本研究で明らかにする遺伝子異常は腫瘍組織特異的であり、子孫に受け継がれることのない異常であるため、遺伝的特徴に関する重要な知見が明らかになることはありません。

7. 健康被害に対する補償および賠償

本研究は、治療・診断目的で採取された生体検体の余りおよびカルテなどの情報を用いますので、本研究に参加されることで健康被害が及ぶことはありません。

8. 研究への参加は自由であること

この研究へ参加するかどうかはあなたの自由です。また、一度参加すると決めた場合でも、いつでも撤回することができます。同意されなくても、研究対象者等が不利益な取り扱いを受けることはなく、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されている場合のように、研究結果からあなたを外すことが出来ない場合があります。

9. 個人情報等の取扱い

【匿名化の方法】

提供者の氏名を記号などに置き換えて、提供者の氏名が識別できないようにする匿名化を行います。ただし、必要な場合には提供者の特定が出来るよう、記号とその提供者の氏名が分かる対応表を保有しますが、この対応表は鍵のかかる金庫で保管します。

【公表の配慮】

この結果はきちんと記録し、学会や医学雑誌に発表されることもあります。いずれの場合にもあ

あなたのプライバシーに関するすべての秘密を保持することを保証します。

10. 試料および情報の保存

【試料】

保存方法：培養した組織は研究実施担当者が研究実施機関である大分大学医学部分子病理学講座の鍵のかかる冷凍庫で匿名化した上で保存します。

期 間：培養した組織は将来、腫瘍の悪性化や治療薬耐性化のメカニズム解明に大いに貢献できる可能性のある貴重な資源であることから、研究期間の終了後も提供者の同意が得られたものについては匿名化した上で保存します。具体的には、結果の最終の公表について報告された日から10年を経過した日まで保存します。

廃棄方法：高圧滅菌機にて滅菌した後、適切に焼却します。

【情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）】

保存方法：大分大学医学部分子病理学講座のパスワード付きのパソコンおよび外付けハードディスクに保管します。紙資料は同講座の鍵のかかる保管庫に保管します。

期 間：研究期間終了後も提供者の同意が得られたものについては匿名化した上で保存します。具体的には、結果の最終の公表について報告後10年を経過した日まで保存します。

廃棄方法：当該ファイルをパソコンおよび外付けハードディスクから復元できないように完全に消去します。紙資料はシュレッダーで廃棄します。

11. 他機関への試料・情報の提供

大分赤十字病院の得た試料・情報は主研究機関である大分大学にて保存、解析されます。大分大学以外の他の研究機関へ提供しません。

12. 研究資金

本研究は、大分大学医学部分子病理学講座ならびに消化器内科学講座の公的な資金である基盤研究経費を用いて実施します。

13. 本研究に係る利益相反

本研究は上記の公的な資金を用いて行われ、特定の企業からの資金は一切使いません。「利益相反」とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭及び個人の間接的な関係を含みますが、本研究ではこの「利益相反」は発生しません。

14. 相談等の対応

【相談窓口】

担当者氏名：本村 充輝（もとむら みつてる）

連絡先：大分赤十字病院

電話 097-532-6181

【公開先】

大分大学医学部分子病理学講座ホームページ

URL：<http://www.med.oita-u.ac.jp/byori2/index.htm>

15. 取得した試料・情報の将来の研究利用

この研究のために使われる培養組織や健康状態などの情報は、医学の発展にともなって将来行われる他の研究にとって貴重なものとなる可能性があります。したがって、今回提供していただいた培養組織の残りおよび健康状態などの情報は廃棄すること無く、将来の医学研究の為に保存し、同意を受ける時点では特定されない将来の研究の為に用いられる可能性があります。その点については、逐次お知らせすることはありませんが、外部委員も参加した大分大学医学部倫理委員会で厳正な審査を受けた上で、ホームページ上にどのような研究が行われているかを公表します。もし、それらの研究に参加を拒否される場合は、その旨大分赤十字病院にご連絡いただければ、あなたの培養組織（試料）および健康状態などの情報を研究から除外します。ただし、通常これらの研究成果は学術論文として発表しますが、論文を発表した後に参加拒否の申し出があった場合は、すでに発表した論文を取り下げることはいたしません。

16. 研究に関する情報公開

ご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。詳しくは上記の相談窓口へお問い合わせください。

17. 研究組織

	所属	職名	氏名
研究責任者：	大分大学医学部分子病理学講座	准教授	泥谷直樹
研究分担者：	同消化器内科学講座	教授	村上和成
	同消化器内科学講座	助教	岡本和久
	医学系研究科博士課程（消化器内科学講座）	大学院生	木下慶亮
	大分赤十字病院肝胆膵内科	第2肝胆膵内科部長	本村充輝

主治医氏名 _____

研究分担責任者氏名 本村 充輝 _____

連絡先 大分赤十字病院
(電話) 097-532-6181

同 意 書

大分赤十字病院長 殿

私は、「生体検体を用いた胆管腫瘍および膵臓腫瘍の発生・進展過程に関する分子病理学的解析」について、

(主治医氏名) _____ から下記の事項について十分に説明を受け、本研究について十分理解し、みずからの自由意思に基づき、研究に参加することに同意いたします。

記

1. 研究の名称
2. 研究の目的及び意義
3. 研究方法及び期間
4. 研究対象者として選定された理由
5. 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
6. 遺伝的特徴に関する重要な知見
7. 健康被害に対する補償および賠償
8. 研究への参加は自由であること
9. 個人情報等の取扱い
10. 試料および情報の保存
11. 他機関への試料・情報の提供
12. 研究資金
13. 本研究に係る利益相反
14. 相談等の対応
15. 取得した試料・情報の将来の研究利用
16. 研究に関する情報公開
17. 研究組織

令和 年 月 日

同意者氏名 _____ (本人) (印)

※ なお、本同意書は2部作成し、双方にて保管する。