

研究計画書

研究課題名：難治性下部消化管疾患の病態解明及びバイオマーカー・新規治療標的の探索

JRCT 登録番号:なし

研究責任者：氏名：土屋輝一郎、所属機関・診療科(部)：筑波大学医学医療系・消化器内科、住所：茨城県つくば市天王台 1-1-1、電話番号(内線)：029-853-3109、FAX 番号：029-853-3109、E-mail アドレス：kii.gast@md.tsukuba.ac.jp
緊急連絡先：029-853-3109

研究実施予定期間：2022 年 4 月 1 日-2027 年 3 月 31 日

作成日・改訂日：

| | |
|----------------|---------|
| 2022 年 2 月 1 日 | 第 1.0 版 |
| 2022 年 5 月 3 日 | 第 1.1 版 |

<目次>

0. 研究の概要
1. 背景
2. 目的と必要性
3. 研究対象者
4. 観察研究の概要
5. 研究対象者等に説明し同意を得る方法
6. 方法
7. 観察および検査項目、試料・情報の取扱いについて
8. 中止基準
9. 有害事象発生時の取扱い
10. 研究計画書からの逸脱の取扱い
11. 研究の終了・中止・中断
12. 研究実施期間
13. 統計学的事項
14. データマネジメント、モニタリング、監査
15. 研究対象者等の利益、予想される不利益やリスク、および安全性・人権等への配慮
16. 研究対象者の費用負担
17. 健康被害の補償および保険への加入
18. 試料・情報の保管および廃棄の方法、および他の機関への授受の記録
19. 研究に関する情報公開の方法
20. 研究により得られた結果等の取扱い
21. 研究実施体制
22. 研究資金および利益相反
23. 研究計画等の変更
24. 参考資料・文献リスト
25. 付録

0. 研究の概要

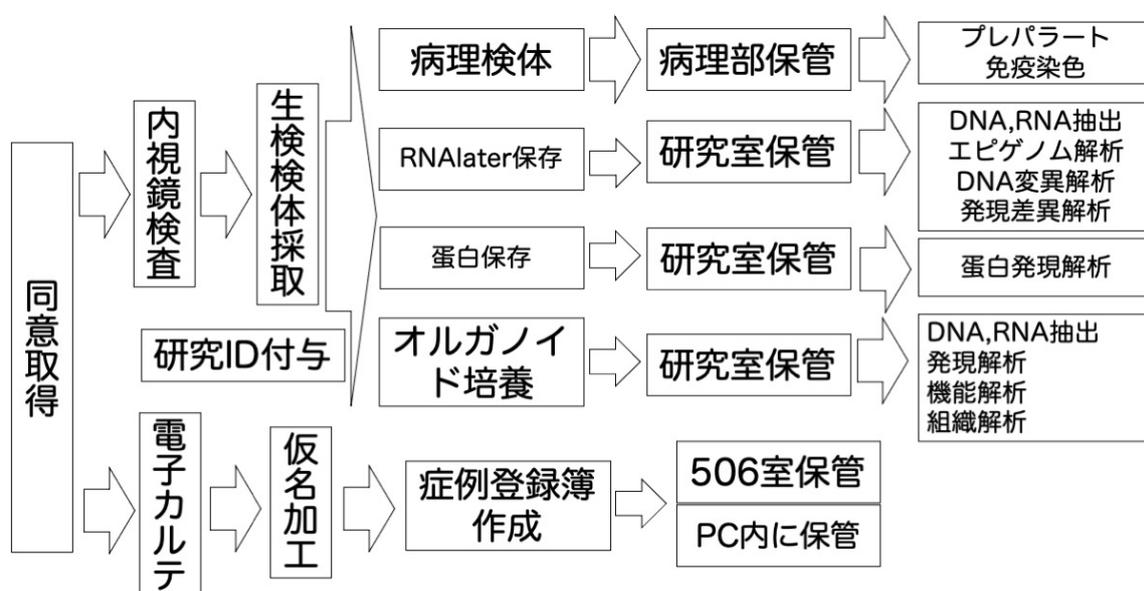
研究課題名：難治性下部消化管疾患の病態解明及びバイオマーカー・新規治療標的の探索

研究の目的：難治性下部消化管疾患の病態解明やバイオマーカー・新規治療薬標的に関わる因子を同定することを目的とする。

評価項目：病態、難治化、新規治療薬標的に関わる因子の同定

研究のデザイン：軽微な侵襲を伴う探索的観察研究

フローチャート：下部消化管疾患にて内視鏡検査を受ける患者を対象に、内視鏡生検検体を採取する。生検検体を用いた各種解析により、病態、バイオマーカー、新規治療薬標的に関する因子を同定する。



研究対象者：

選択基準

消化管疾患により、下部消化管内視鏡、バルーン内視鏡を施行する患者

除外基準

通常診療にて生検検査が不要な患者

出血傾向など生検検査が不適な患者

観察研究治の概要

下部消化管疾患にて内視鏡検査を受ける患者を対象に、内視鏡生検検体を採取する。生検検体を用いた各種解析により、病態、バイオマーカー、新規治療薬標的に関する因子を同定する。

予定症例数：300 例

研究実施期間：倫理審査委員会承認後から 2027 年 3 月 31 日

临床上・実施上特に注意すべき事項等：軽微な侵襲であり特に注意すべき事項はない。

1. 背景

近年、本邦においてピロリ菌の発見及び感染率の低下により、胃潰瘍・胃癌などの上部消化管疾患は減少している。一方で、下部消化管疾患は大腸癌、炎症性腸疾患をはじめ増加している。さらに小腸内視鏡の発達などにより、新たな下部消化管疾患も発見されており多岐にわたる。難病としては炎症性腸疾患（IBD）が代表的であり、主に潰瘍性大腸炎（UC）・クローン病（CD）に分類されるが、UC、CDに分類不能のIBDも存在し、家族性地中海熱遺伝子関連腸炎など希少難病の増加も指摘されている。大腸腫瘍に関しても発癌形式（腺腫、鋸歯状病変、炎症など）や癌形質が多様化し、それぞれに対する治療の体系化が進められている。しかしながら、各疾患の病態及び難治性の原因は未だ明らかではなく、その解明が望まれている。申請者は以前より内視鏡生検検体を用いた消化器難病に関する研究を遂行しており、クローン病内視鏡生検検体から患者小腸では抗菌物質の産生が低下していること明らかとした（文献1）。また潰瘍性大腸炎患者生検検体から培養細胞を樹立し、粘膜再生不良に関与する因子を発見した（文献2,3）。以上より、生検検体を用いた研究が病態解明や治療薬開発に有益であることが示唆されている。

2. 目的と必要性

そこで、本研究では各種消化管難治性疾患の内視鏡検体を用いて多角的な解析により、その原因、病態、難治化に関する因子を同定することを目的とする。モデル動物ではヒト疾患が完全に反映されずヒト特異的因子の抽出が困難であることから、ヒト臨床検体の解析が必要である。また、ヒト解析では個人差が認められることから各疾患において一定数の数量が必要である。さらに、各疾患の多様性や共通性を把握するために複数の疾患を対象とした横断的な解析が必要である。本研究の成果により、下部消化管難治性疾患の病態解明から診断マーカーの特定や難治化機序の同定による新規治療薬の開発など医療に貢献できると期待される。

3. 研究対象者

小腸・大腸疾患（腫瘍性、炎症性、希少難病を含む）患者のうち、消化管精査、診断、治療のために筑波大学附属病院光学医療診療部において内視鏡検査（下部内視鏡・バルーン内視鏡）を施行される患者

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

想定される疾患名としては、大腸癌、小腸癌、炎症性腸疾患、家族性地中海熱関連腸炎、免疫チェックポイント阻害剤関連腸炎を含む薬剤性腸炎、家族性ポリポーシス、回腸囊炎、腸管ベーチェット、未診断疾患腸管病変、診断のつかない炎症性消化管疾患、診断のつかない消化管腫瘍疾患など。

3.1 選択基準：以下の基準をすべて満たすものを対象とする。

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上、性別は問わない。
- 2) 小腸・大腸の疾患により、下部消化管内視鏡もしくはバルーン内視鏡を施行される患者。
- 3) 疾患の診断、病勢把握のために生検を行うことが予定される患者。
- 4) 本研究の参加について適切に説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による

文書同意が得られた患者

3.2 除外基準：以下のいずれかに抵触するものは本研究の対象から除外する。

- 1) 通常診療において、内視鏡検査時に生検検査を必要としない患者。
- 2) 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインに準拠していない患者。具体的には、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬のいずれか2剤以上を内服し、必要な休薬期間を休薬していない。ワルファリン内服患者でPT-INR が通常の治療域から逸脱している。
- 3) 内視鏡施行医が通常の医療行為においても生検は不相当と判断した患者。具体的には易出血状態、重篤な場合、今後の治療に影響するなど。
- 4) その他、研究者等が研究対象者として不相当と判断した患者

[設定根拠]

- 1) - 4) 安全性への配慮のため

4. 観察研究の概要

4.1 本研究の内容

内視鏡観察範囲内で病変部と非病変部それぞれから生検鉗子にて3個生検検体を採取する。観察範囲内が全て病変部の場合は、活動性の高い箇所と低い箇所から採取する。採取した検体を用いて各種解析を行い、病態解明、バイオマーカー・新規治療薬標的の探索を行う。

4.2 予期される有害事象

生検による出血の可能性がある。日本消化器内視鏡学会の報告によると内視鏡検査で合併症がおこる頻度は0.012%と報告されている。内視鏡下の生検について、凝固異常を伴う患者、重篤な疾患を有する患者は除外するなど、生検が安全に行える患者を慎重に選択し、十分な説明を行うことは通常診療と同様である。2カ所の生検3個、合計6個分のリスクが患者の不利益となるが、6個の生検を追加することによって通常診療と比較して特段にリスクが加わることはないと考えられる。

5. 研究対象者等に説明し同意を得る方法

5.1 インフォームド・コンセントを受ける手続き

倫理審査委員会で承認の得られた説明文書・同意書を用いて、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を得る。

研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時や、同意に影響を及ぼすような研究計画等の変更が行われる時は、倫理審査委員会等の承認を得て説明文書・同意書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

説明文書・同意文書には、研究対象者が理解しやすい表現に配慮し、以下の説明事項を含めて記載する。

研究の名称、研究の実施について研究機関の長の許可を受けていること

- ① 研究機関の名称、研究責任者の氏名（多機関共同研究では、研究機関の名称および共同研究機関の研究責任者の氏名）
- ② 研究の目的と意義
- ③ 研究の方法と期間（研究対象者から取得された資料・情報の利用目的、取り扱いを含む）
- ④ 研究対象者として選定された理由
- ⑤ 研究対象者に期待される利益、起こり得る不利益や負担、予測されるリスク
- ⑥ 研究の参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること（撤回の内容に従った措置を講じることが困難な場合は、その旨と理由など。埋植機器によっては、リスクにより摘出することができないなど）
- ⑦ 研究に同意しない or 撤回した場合に、研究対象者等が不利益な扱いを受けない旨
- ⑧ 研究に関する情報公開の方法（公開データベースへの登録、学会や論文発表等に関すること、個人が特定されるような情報は明らかにならないこと等）
- ⑨ 研究対象者等の求めに応じて、個人情報等の保護や当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画書や研究の方法に関する資料を入手・閲覧できる旨とその方法
- ⑩ 個人情報等の取扱い（仮名加工情報を作成する方法、管理の方法、個人情報の管理責任者を置く場合はその旨および氏名など）
- ⑪ 試料・情報の保管、廃棄の方法
- ⑫ 研究の資金源、利益相反に関する状況など
- ⑬ 研究により得られた結果等の取扱い（二次的所見・偶発的所見含め、研究対象者に説明するかの方針、その方法など）
- ⑭ 研究対象者等からの相談等への対応（遺伝カウンセリング含む）
- ⑮ 研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合には、その旨および内容
- ⑯ 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と内容（臨床研究保険への加入など含む）
- ⑰ 取得した試料・情報について、将来の研究のために用いられる可能性や他の研究機関に提供できる可能性があれば、その旨と想定される内容（二次利用に関すること）。二次利用に際しては別途倫理審査委員会による承認を得る旨。

5.2 代諾に関する規定と代諾者の選定方針等

代諾は設定しない。

6. 方法

6.1 研究の種類・デザイン

軽微な侵襲を伴う探索的観察研究

6.2 研究のアウトライン

筑波大学附属病院にて内視鏡施行前に同意を取得する。通常診療において、疾患の診断、病勢

把握のために生検検査が必要であることを確認する。内視鏡施行中に病変部と非病変部を特定する。観察範囲内が全て病変部の場合は、活動性の高い箇所と低い箇所軽度を特定する。特定した箇所から生検を3個ずつ採取する。

6.3 症例登録

仮名加工情報の管理、方法

同意を得られた患者の生検検体を採取した際に検体ごとに研究 ID を付与する。患者診察券番号と研究 ID が記載された症例登録簿 1 を作成する。生検検体番号ごとに研究 ID を含めた臨床情報の症例登録簿を作成する。症例登録簿 1 と 2 はそれぞれ暗号化した電子ファイルとして PC 内に保管する。

7. 観察および検査項目、試料・情報の取扱いについて

7.1 観察項目や検査項目

以下のデータを収集する。なお、内視鏡検査当日を Day 0、その前日を Day -1 と定義する。

1. 患者背景：カルテより収集。
診察券番号、性別、年齢、身長、体重、アレルギー、原病歴（前治療等含む）、合併症、併存疾患、既往歴、常用薬
時期：仮名加工情報作成時までのカルテに記載されている全観察期間
2. 自覚症状：カルテより収集。
時期：仮名加工情報作成時までのカルテに記載されている全観察期間
3. 他覚所見：カルテより収集。
時期：仮名加工情報作成時までのカルテに記載されている全観察期間
4. 有害事象等の確認：内視鏡施行中に生検部位の持続出血の有無を1分程度確認する。
時期：内視鏡検査施行中
5. 血液検査結果：通常診療として施行された検査項目をカルテより収集。
検査項目：赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ナトリウム、カリウム、クロール、BUN、クレアチニン、アルブミン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、総タンパク、総ビリルビン、CK、CRP、血沈、PT、aPTT、D-dimer、LRG、腫瘍マーカーなど
時期：仮名加工情報作成時までのカルテに記載された全観察期間
6. 便検査結果：通常診療として施行された検査項目をカルテより収集
検査項目：便中カルプロテクチン、便潜血、便培養など
時期：仮名加工情報作成時までのカルテに記載された全観察期間
7. 画像検査結果：通常診療として施行された検査結果をカルテより収集。
検査項目：CT 検査、MRI 検査、レントゲン検査、エコー検査
時期：仮名加工情報作成時までのカルテに記載された全観察期間消化器
8. 内視鏡検査結果、病理検査結果

検査項目：内視鏡検査結果、病理診断結果

時期：仮名加工情報作成時までのカルテに記載された全観察期間

9. 生検検体解析：各部位の生検検体3個のうち、1個は病理組織検査にて病理部へ提出、2個はその他の解析のため消化器内科研究室に移動して行う。

・病理部

生検検体に対して、HE染色等にて病理組織評価を行う。残余検体にて免疫組織化学による蛋白発現を評価する。免疫組織化学は病理部、消化器内科研究室にて施行、もしくはつくばヒト組織バイオバンクセンター基礎研究支援部門(T-PASS)に委託する。

・消化器内科研究室

残りの生検検体2個は下記の各解析を行う。

1) DNA 解析

生検検体に対してDNAを抽出し、シーケンサーを用いたエピゲノム解析を行う。また、下記で抽出される遺伝子について、部分的なシーケンスにてゲノム変異の有無を確認する。下記で抽出された遺伝子のプロモーター部分を同定し、活性解析を行う。個人識別符号となるゲノム配列解析は行わない。

2) RNA 解析

生検検体に対してRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いたRNAシーケンス解析を行う。網羅的RNA解析により、抽出された遺伝子について、定量RT-PCRを行いその発現を評価する。

3) 蛋白抽出

生検検体に対して蛋白を抽出し、ウェスタンブロット解析を行い、上記網羅的解析により抽出された遺伝子についてその蛋白発現を評価する。

4) 初代培養

生検検体から初代培養細胞を樹立し、オルガノイドとして3次元の継代培養を行う。培養した細胞は随時凍結保存する。

4)-1 DNA 解析

オルガノイドに対してDNAを抽出し、エピゲノム解析を行う。下記で抽出される遺伝子について、部分的なシーケンスにてゲノム変異の有無を確認する。下記で抽出された遺伝子のプロモーター部分を同定し、活性解析を行う。個人識別符号となるゲノム配列解析は行わない。

4)-2 RNA 解析

オルガノイドに対してRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いたRNAシーケンス解析を行う。網羅的RNA解析により、抽出された遺伝子について、定量RT-PCRを行いその発現を評価する。

4)-3 蛋白抽出

オルガノイドに対して蛋白を抽出し、ウェスタンブロット解析を行い、上記網羅的解析により抽出された遺伝子についてその蛋白発現を評価する。

4)-4 細胞免疫染色解析

オルガノイドに対して、上記解析により抽出された遺伝子について、細胞免疫染色を行いその発現を評価する。

4)-5 疾患モデル構築

オルガノイドから体内の疾患状態を模倣した系を樹立する。腸炎であれば、炎症性サイトカイン、腸内細菌成分を添加し炎症刺激を行う。腫瘍であれば、APC、P53 遺伝子などを CRISPR/CAS9 の技術を用いて変異株を樹立する。

4)-6 疾患特異的遺伝子機能解析

上記解析により、病態、難治性などに関与する候補遺伝子をオルガノイドに強制発現もしくは欠損させることにより、オルガノイドの機能の変化を解析する。同時に、病態を正常化する遺伝子の機能解析や候補治療薬の効果を検討する。

4)-7 組織解析

上記解析にて樹立したオルガノイドを免疫不全マウスの腸管に移植する。移植後に腸管組織を抽出し、腺管構造を解析する。

時期：検体処理は内視鏡生検検体採取時に行う。各解析については研究期間内に行う。

7.2 取得する資料・情報の取扱い

1) 仮名加工情報作成の方法とタイミング：

臨床情報については、電子カルテから症例報告書(case report form; CRF)に記載する時点で氏名、生年月日、住所、病院名を排して、7.1 の情報のみを記載し、新たな研究 ID を伏して仮名加工情報を作成する。

2) 個人情報（個人識別符号含む）の有無：有り（要配慮個人情報を含む仮名加工情報）

3) 他の研究機関等への情報の提供：無し

7.3 取得する試料とその取扱い

1) 取得する試料：

内視鏡生検検体 合計 6 個

2) 取得方法と取得時期：

内視鏡検査施行時に生検を行い採取する。

3) 仮名加工化の方法とタイミング：

検体採取時に研究独自のコード(研究用 ID)を検体ごとに付与する。研究用 ID を症例報告書に記載する。

4) 個人情報（個人識別符号含む）の有無：無し

5) 他の研究機関等への情報の提供：無し

8. 中止基準

以下の項目に該当する場合は、研究対象者における研究を中止する。

- 1) 研究対象者等から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 有害事象により研究の参加継続が困難な場合
- 4) 研究全体が中止された場合
- 5) その他の理由により、中止することが適当であると研究者等が判断した場合

研究者等は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験を中止するとともに中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに症例報告書に記載するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。

有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローを行う。研究対象者の申出により中止した場合でも、最善の治療の機会を提供する。

9. 有害事象発生時の取扱い

9.1 有害事象への対応

研究者等は、有害事象の発生を知った時は、直ちに適切な処置を講じるとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

9.2 重篤な有害事象の報告と手順

研究者等は、下記の(1)に規定する重篤な有害事象の発生を知った場合には、研究計画書(手順書があれば手順書)に従い、研究対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告する。

研究責任者は、速やかに当該重篤な有害事象や研究の継続等について倫理審査委員会に意見を聴いた上で、その旨を研究機関の長に報告するとともに、手順書等に従い適切な対応を図る。また、速やかに当該研究の実施に携わる研究者等に対して、有害事象の発生に係る情報を共有する。

報告は第一報(緊急報告)および第二報(詳細報告)とする。

(1) 重篤な有害事象の定義

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 死に至るものまたは死亡につながるおそれ
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

(2) 重篤な有害事象の報告対象

報告の対象となる有害事象：

- ・ 研究期間中に発生した、本研究との因果関係の有無にかかわらず全ての重篤な有害事象
- ・ 研究期間終了(中止)後に発生した、本研究との関連性が疑われる重篤な有害事象

9.3 厚生労働省大臣への報告

・ 研究責任者は、予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究と直接の因果関係が否定できない場合には、速やかに対応の状況と結果を厚生労働大臣に報告し、公表を行う。

10. 研究計画書からの逸脱の取扱い

・ 研究責任者は、あらかじめ研究計画書を作成し、研究の実施の適否について倫理審査委員会に意見を聴いた後に、研究機関の長が求める書類を研究機関の長に提出し、研究の実施について許可を受けなければならない。倫理審査委員会の事前の審査および研究機関の長の承認を得る前に、研究計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

・ 研究者等は、緊急回避等のやむを得ない理由により、倫理審査委員会の手前の承認を得る前に、研究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、研究責任者は、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに倫理審査委員会に提出し、倫理審査委員会および研究機関の長の承認を得るものとする。

・ 研究者等は、研究計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録しなければならない。

・ 研究責任者は、当該研究について、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に適合していないこと（不適合）を知った場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要な対応を行う。不適合の程度が重大である場合は、研究機関の長から大臣への報告・公表に協力しなければならない。

11. 研究の終了・中止・中断

11.1 研究の終了

研究責任者は、研究を終了（中止の場合も含む）した場合、その旨と研究結果の概要を、文書または電磁的方法で遅滞なく倫理審査委員会および研究機関の長に報告する。

また、「20. 研究計画書の登録および研究結果の公表」に従い、結果を公表する。

11.2 研究の中止・中断

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 研究の実施の適正性や信頼性を損なう事実または情報等が得られた場合
- 2) 研究対象者のリクルートが困難で、予定症例数を達成することが困難であると判断された時
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、中間解析等により試験の目的が達成された時、期待する結果が得られないと判断された時、期待される利益よりも予測されるリスクの方

が高いと判断された時

- 4) 倫理審査委員会等により、研究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時

研究責任者は、上記1)に該当する場合は、速やかに研究機関の長に報告し、必要に応じて研究計画書を変更する。

- 研究責任者は、上記1)または2)に該当する場合は、速やかに研究機関の長に報告し、必要に応じて研究計画書を変更する。
- 倫理審査委員会（または効果安全性評価委員会（設置した場合））により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。
- 多機関共同研究の場合は、研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、研究の継続の可否を検討する。
- 研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究機関の長および各機関の研究責任者にその理由とともに文書または電磁的方法により報告する。

11.3 研究中止・終了後の研究対象者への対応方針

当該研究を終了した後においても、研究対象者が当該研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を受けることができるよう努める。

12. 研究実施期間

研究機関の長の研究実施許可から 2027 年 3 月 31 日まで

（症例登録期間 2027 年 3 月 31 日まで）

13. 統計学的事項

13.1 目標症例数および設定根拠

300 例

探索的研究のため、統計学的な設定根拠はない。

当院で週に約 1 例として、5 年の研究期間で 250-300 症例を想定している。

13.2 解析対象集団

病変部-非病変部、活動性の高い部位-低い部位、腫瘍性疾患-炎症性疾患 などの解析対象集団を設定する。それぞれの対象集団での差異解析を行い特異的な因子を抽出する。

13.3 解析項目、方法

7. 観察および検査項目、試料・情報の取扱いについての 7.1 観察項目や検査項目 1-9 を用いて解析を行う。具体的には上記解析対象集団による差異解析にて特異的な因子を抽出すると共に、オルガノイドを用いた因子の機能検証、疾患モデル構築による検証を行う。

14. データマネジメント、モニタリング、監査

14.1 データマネジメント

1) データマネジメント担当者：「22. 研究実施体制」を参照。

探索的研究であり、診療科内に研究事務局を置き、臨床評価に係わらない者、かつデータマネジメントの教育を受けた者の中からデータマネジメント担当者を定める。

2) データの収集：症例報告書 (Case report system, CRF) の形式はビジットタイプの紙媒体とする。紙媒体のCRFは消化器内科研究室内の鍵のかかる書棚に保管する。CRFの情報はデータベースに入力し電子化する。電子化したファイルの開封にはパスワードを設定する。

3) データマネジメントの手順：

進捗管理、クエリーの基準・手順、データレビュー、ビジット毎・症例毎のデータ固定、解析用データセットの作成等についてマネジメントを行う。

14.2 モニタリング

モニタリングは行わない。

15. 研究対象者等の利益、予想される不利益やリスク、および安全性・人権等への配慮

15.1 研究対象者の利益

本研究を通じて収集された試料とそれを用いた解析により、消化管難治性疾患の発症と進展に関わる責任遺伝子の同定や分子機構の解明等を通じて、画期的な診断・治療・予防法の開発と難治疾患克服の可能性が期待される。また学会発表・論文掲載などを通じ、本邦の消化器疾患専門医師に情報提供することが可能となり、最終的には研究対象者に有益であると考えられる。

15.2 予想される不利益やリスク、および安全性の配慮

生検検体は内視鏡の時間の延長に対して、苦痛が生じる場合がある。また生検による出血の可能性もある。日本消化器内視鏡学会の報告によると内視鏡検査で合併症がおこる頻度は0.012%と報告されている。内視鏡下の生検について、凝固異常を伴う患者、重篤な疾患を有する患者は除外するなど、生検が安全に行える患者を慎重に選択し、十分な説明を行うことは通常診療と同様である。研究のために行う生検3個、2カ所の合計6個分のリスクが増すことが患者の不利益となるが、6個の生検を加えることによって通常診療とくらべて特段にリスクが加わることはないと考えられる。生検に伴う合併症が発生した場合は、通常診療と同様にクリッピングによる止血術など必要な処置を行う。苦痛が生じる場合には鎮静剤の投与など対処を行う。また、研究用の生検検査を追加する事で、検査時間が5分程度長くなる。

15.3 人権への配慮（個人情報保護、目的外使用の禁止等）

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「ヘルシンキ宣言」および「各研究実施機関の規則等」を遵守して実施する。

本研究で得られた試料・情報は、本研究および付随する研究（二次利用含む）以外の目的には使用しない。二次利用に関しては、詳しくは「19.3 本研究で得られた試料・情報の二次利用に

関して」を参照のこと。

16. 研究対象者の費用負担および謝金等の支払い

本研究の遂行に対する研究対象者の費用負担はない。ただし、有害事象発生時には必要な治療を行い、保険診療における費用負担が発生する。謝金等はない。

17. 健康被害の補償および保険への加入

17.1 健康被害の補償

軽微な侵襲であることから、臨床研究保険へは加入しない。

17.2 賠償責任保険への加入

賠償責任に備え、研究責任者および研究分担者の医師は医師賠償責任保険に加入する。

18. 試料・情報の保管および廃棄の方法、および他の機関への授受の記録

18.1 資料・情報の保管と廃棄

1) 保存管理体制：

同意文書は電子カルテに取り込み保管する。紙媒体のCRF及び電子データの記録媒体（HDD、USBメモリ等）は、施錠可能な部屋（医学系学系棟 506）で施錠可能な棚に保管し、常に施錠を行う。仮名加工情報はファイル・フォルダにパスワード付きで保管し土屋 輝一郎が管理する。

2) 保存期間：

筑波大学研究資料等の保存に関するガイドライン(H29年3月2日)に基づき、当該論文等の発表後10年間保存する。

3) 廃棄方法：

保管期間終了後、関連するファイル・データを完全に消去する。データが保存されていたHDD・SSD等を破棄する場合は、復元できないよう物理的に破壊した後に廃棄する。

18.2 試料の保管と廃棄

本研究で用いた試料は、筑波大学研究資料等の保存に関するガイドライン(H29年3月2日)に基づき、当該論文等の発表後5年間保存する。

試料はすべて研究用IDのみが記載されており、仮名加工情報である。

保管は以下の通りである。

病理組織：病理部

病理プレパラート：病理部及び消化器内科研究室（医学系学系棟043）

RNAlater保存検体：消化器内科研究室（医学系学系棟062）の鍵のかかる-80℃の冷凍庫

RNA検体：消化器内科研究室（医学系学系棟062）の鍵のかかる-80℃の冷凍庫

DNA検体：消化器内科研究室（医学系学系棟062）の鍵のかかる-80℃の冷凍庫

蛋白抽出検体：消化器内科研究室（医学系学系棟062）の鍵のかかる-80℃の冷凍庫

オルガノイド検体：消化器内科研究室（医学系学系棟723）の液体窒素容器

保管期間終了後は、研究用ID等を消去した後、大学もしくは大学病院の規定に従い、適切に廃棄を行う。

18.3 本研究で得られた試料・情報の二次利用に関して

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を記載する。

19. 研究に関する情報公開の方法

19.1 公開データベースへの登録

本研究は、公開データベースには登録しない。

19.2 研究結果の公表

研究終了後は、遅滞なく結果の公表を行う。研究結果の公表、得られた研究データの公開については、学会発表及び学術論文発行により公表を行う。

20. 研究により得られた結果等の取扱い

探索的研究であり、得られた結果の不確実性、結果説明の複雑性を考慮し、基本的に個別の結果開示は行わない。

21. 研究実施体制

21.1 研究責任者

筑波大学 医学医療系 消化器内科 教授 土屋 輝一郎

〒305-8575 茨城県つくば市 天王台 1-1-1

TEL 029-853-3109、 FAX 029-853-3109、 E-mail kii.gast@md.tsukuba.ac.jp

21.2 研究分担者

鈴木 英雄、坂本 琢、奈良坂 俊明、森脇 俊和、秋山 慎太郎、小林 真理子、遠藤 壮登、瀬尾 恵美子、山田 武史、岡田 浩介、鈴木 宏清、小野田 翼、新里 悠輔、陶 経緯
松原 大祐

21.3 データマネジメント責任者および担当者

長谷川 直之

22. 研究資金および利益相反

22.1 研究資金および研究組織の利益相反

本研究は下記の公的研究費を得て実施する。

令和3-5年度、科学研究費補助金、基盤研究B 研究代表者 土屋輝一郎（助成番号 21H02898）

令和4-6年度、科学研究費補助金、基盤研究C 研究代表者 秋山慎太郎（助成番号 未採番）
令和4-6年度、科学研究費補助金、基盤研究C 研究代表者 山田 武史（助成番号 未採番）
令和4-6年度、科学研究費補助金、基盤研究C 研究代表者 小林真理子（助成番号 未採番）
令和4-6年度、科学研究費補助金、基盤研究C 研究代表者 森脇 俊和（助成番号 未採番）

22.2 研究者の利益相反

本研究の研究者等には開示すべき利益相反はない。

22.3 開示事項の更新

研究責任者は、本研究の計画・実施・報告において、結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たな「利益相反」が生じていないかを研究者等に継続的に年度初めに確認し、研究の実施が研究対象者の権利等をそこねることがないことを確認する。

23. 研究計画書等の変更

研究計画書や説明文書・同意文書の変更(改訂)を行う場合は、予め倫理審査委員会等の承認を必要とする。

24. 参考資料・文献リスト

1. Hayashi R, Tsuchiya K*, Fukushima K, Horita N, Hibiya S, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Fukuda S, Ohno H, Okamoto R, Nakamura T, Tanaka S, Chayama K, Watanabe M. Reduced Human α -defensin 6 in Noninflamed Jejunal Tissue of Patients with Crohn's Disease. **Inflamm Bowel Dis.** 22:1119-28, 2016.
2. Watanabe S, Nishimura R, Shirasaki T, Katsukura N, Hibiya S, Kirimura S, Negi M, Okamoto R, Matsumoto Y, Nakamura T, Watanabe M, Tsuchiya K*. Schlafen 11 is a novel target for mucosal regeneration in Ulcerative Colitis. **J Crohns Colitis.** 15:1558-1572, 2021.
3. Watanabe S, Hibiya S, Katsukura N, Kitagawa S, Sato A, Okamoto R, Watanabe M, Tsuchiya K*. Importance of telomere shortening in the pathogenesis of ulcerative colitis: A new treatment from the aspect of telomeres in intestinal epithelial cells. **J Crohns Colitis.** 16:109-121, 2022.

25. 付録

なし

<添付資料>

なし