

# 研究計画書

一般健常人血液検体を用いた

末梢血細胞外遊離クロマチンに関する基盤的研究

研究責任者： 高田 護

所属機関・診療科：千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学

住所：〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

電話番号：043-226-2269 FAX 番号：043-222-5241

E-mail アドレス：mamoru@chiba-u.jp

緊急連絡先：千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学

臨床研究実施予定期間：令和5年承認後から令和8年3月31日まで

作成日・承認日・改訂日：

2023年4月11日 計画書案作成

2023年7月4日 改訂

2023年 月 日 承認

## 臨床研究実施計画書 目次

1. 研究の背景と目的
2. 研究対象者の選定
3. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠
4. 研究実施期間
5. 予期される利益と不利益
6. インフォームド・コンセントを受ける手続き
7. 健康被害発生時の対処方法
8. 個人情報等の保護方法
9. 研究資金および利益相反
10. 試料・情報の2次利用および他研究機関への提供の可能性
11. 研究組織
12. 記録等の保管
13. 研究成果の発表方法
14. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼
15. 参考資料・文献リスト

## 1. 研究の背景

我々はこれまで乳癌患者の末梢血検体を用いて、血液中の遊離 DNA 断片や遊離クロマチンの解析を行ってきた。血液中の遊離 DNA 断片に関する研究は世界中で盛んに進められているが、我々が注目している遊離クロマチンは世界で唯一のデータであり、乳癌患者の対称となる健常人のデータは存在しない。つまり我々が進めてきたこれらのデータは全て乳癌患者のもののみであり、ベースとなる健常人検体のデータが不足している。遊離クロマチンが、乳癌患者の治療効果判定に有効であることは確認できているが、一般人の乳癌診断、つまり検診に有用であるか否かは健常人のデータとの比較が肝要となる。

本研究では健康診断で採血を行う健常人の採血検体を用いて、免疫細胞、遊離 DNA 断片、遊離クロマチンの解析を行い、健常人 reference データとして今後の末梢血中遊離クロマチン研究の基礎的な基盤となるデータ作成を目的とする。

## 2. 研究対象者の選定

千葉大学総合安全衛生管理機構で行う健康診断で採血を施行する千葉大学職員を対象とする。対象者は100人を目標とする。

### (1) 選択基準：

2023年5月より、千葉大学総合安全衛生管理機構で実施される健康診断において採血を行う千葉大学職員を対象とする。つまり職員健康診断対象となる35歳ないしは40歳以上が対象となる。本研究に同意されることを必須とする。

### (2) 除外基準：

- 1) 研究責任(分担)医師が被験者として不相当と判断した人
- 2) 同意取得が得られなかった人
- 3) 悪性腫瘍の既往歴がある、ないしは治療中の人

## 3. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠

○観察研究デザイン：観察研究

○方法：

被験者に同意説明文書を渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。

同意が得られた被験者に対して、通常健診として行う採血に研究用スピッツ(10mL)を追加する。研究目的の採血は、通常健診で行う採血と同時に行うため、採血回数が増加することはない。

得られた試料を用いて免疫関連分子や、免疫細胞、遊離 DNA 断片、遊離クロマチンの解析を行う。

本研究の解析は、千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科の研究室で行われ、外部業者や外部研究機関に委託することはない。

同意が得られた被験者について、匿名化した情報を入力した Excel ファイルを、診療用パソコン内に保存し、解析のためのデータベースを作成、維持する。

○検討項目：

- (1) 臨床情報：年齢，性別，身長，体重，閉経状況，合併症，既往歴，内服薬など。（健診情報から抽出する）
- (2) 臨床検査：AST, ALT, ALP, g-GTP, 総ビリルビン値，血清アルブミン値，血清クレアチニン値，白血球数，好中球数、ヘモグロビン値，血小板数など。
- (3) 解析：治療標的関連分子，免疫関連分子や，免疫細胞，遊離 DNA 断片、遊離クロマチンの解析，PCR 法，RNAseq, WES, WGS などの手法を用いて検討する。免疫細胞に関しては機能解析も検討する。
- (4) 検体について：千葉大学医学部 6 階臓器制御外科学教室で保存保管する
- (5) 統計学的手法：関連因子解析においては Cox' s proportional Hazard model, その他カイ二乗検定・t 検定・U 検定などの医学研究における基本的解析手法・その他)を用いて解析する。

研究スケジュール

項目	研究開始時
時期	当日
受診	当日
患者背景の確認	当日
臨床症状の確認	当日
同意取得	当日
有害事象の観察*	○

#### 4. 研究実施期間

令和 5 年承認後から令和 8 年 3 月 31 日

研究実施責任者が，1 年に 1 回以上，研究結果・進行状況，問題発生の有無などについて，千葉大学大学院医学研究院長に報告を行うものとする。

#### 5. 予期される利益と不利益

○利益：

本研究によって解明された結果が社会へ還元されることにより，将来的に被験者も最善の医療を享受できる可能性があるが直接的な利益はない。

○不利益：

通常採血でスピッツが追加になるのみであるが、通常よりも採血の量が増えるが、健康上問題ない量であると考えられる。安全性に十分に留意し、手技に習熟した経験豊富な看護師によって施行されるが万が一、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。万一合併症が生じた際は早急に適切な処置を行い、適切に報告する。

## 6. インフォームド・コンセントを受ける手続き

千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会で承認の得られた当研究計画の同意説明文書を用い、文書及び口答による十分な説明を行い、同意を得た上で研究に使用する。

一度同意を得た場合でも、被験者が文書を持って同意撤回の意思を表示した場合には、同意を撤回することができる。ただし、同意撤回の文書を提出した時点ですでに研究結果が学会や論文等で報告されていた場合など、解析結果を廃棄することが困難な場合には同意を撤回することはできない。

また一度同意を得た後に検討項目の追加がある場合、情報公開文書を用いて、掲示等により研究の周知を図る。

## 7. 健康被害発生時の対処方法

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。

被験者から通常診療で採血する採血量に追加して、10mlの研究用採血を行うので、通常よりも採血の量が増えるが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。

## 8. 個人情報の保護方法

被験者データは匿名化された上でデータ処理を行うため、個人が特定されるデータは用いない。匿名化されたデータは、臓器制御外科学研究室において集積、管理する。

外部業者や外部研究機関に対し個人が特定されるデータが渡されることはない。

この試験で得られた結果を学会や学術雑誌に発表する際にも、個人に関する情報が公表されることはない。

同意撤回後は、血液検体および臓器制御外科学研究室で保管するデータは個人名が特定出来ない状態で破棄する。ただし、同意撤回の文書を提出した時点ですでに研究結果が学会や論文等で報告されていた場合など、解析結果を廃棄することが困難な場合には同意を撤回することはできない。

匿名化の照合表は診療用パソコン上でパスワードによるアクセス制限をかけて管理する。

## 9. 研究資金および利益相反

本研究は主に奨学寄附金を使用する。本研究責任者・分担者の利益相反は別途報告する。

## 10. 試料・情報の2次利用および他研究機関への提供の可能性

本研究で採取した血液検体，臨床情報は，本研究以外の研究で使用する場合，別途倫理審査委員会の審査を経て，掲示等で研究計画を研究対象者へ周知した上で，2次利用や他研究機関への提供を行う可能性がある。

### 11. 研究組織

研究代表責任者

千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学

千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学

助教	高田 護	本院における本臨床研究の管理と遂行の総責任 被験者への説明と同意の取得、各種解析
----	------	---

研究分担者

千葉大学総合安全衛生管理機構

機構長	潤間 励子	研究実施・被験者への説明と同意の助言・補佐
教授	大溪 俊幸	同 上
助教	齊藤 朋子	同 上
助教	林 愛子	同 上
特任助教	橘 真澄	同 上
看護師	生稲 直美	採血・健康観察
看護師	岩倉 かおり	同 上
看護師	水谷 知聖	同 上
看護師	吉田 智子	同 上
看護師	田中 敦子	同 上
看護師	寺山 多栄子	同 上
看護師	横地 紀子	同 上
看護師	丸山 博美	同 上

千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学

教授	大塚 将之	各種解析への助言
准教授	長嶋 健	同 上
講師	藤本 浩司	同 上
助教	榊原 淳太	同 上
医員	山田 英幸	同 上
医員	山本 寛人	同 上
医員	粕谷 雅晴	同 上
医員	吉村 悟志	同 上

### 12. 記録等の保管

(1) 試験等に係る文書等の保管

試験等の実施に係わる必須文書は、研究責任者を保管責任者とし、臓器制御外科学研究室内の施錠可能な保管庫に、10年間保管する。研究室の出入り口も施錠を行う。なお、保管文書には外部業者や外部研究機関との間における、提供される試料・情報の内容などが記載されたものも含まれる。保管期間終了後にはシュレッダーにかけるなど、個人情報が入り込まない状態に処理した上で廃棄する。

#### (2) 試験等に係る試料の保管

試料等は、匿名化したのち千葉大学医学部6階臓器制御外科学の施錠可能な冷凍庫などに保管する。のちに2次利用や他研究機関への提供を行う場合にも備えて、採集された試料等は長期にわたって保存する。

### 1 3. 研究成果の発表方法

本研究で得られた研究成果は、学会や学術誌、データベース上などで発表する。発表する際には、患者の個人に関する情報が公表されることはない。

### 1 4. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼

本研究にかかる費用は奨学寄附金を主として供出されるため、研究対象者に経済的負担は発生しない。また、交通費や研究参加への謝礼は支給しない。

### 1 5. 参考資料・文献リスト

- 1) Peneder, P., Stütz, A.M., Surdez, D. *et al.* Multimodal analysis of cell-free DNA whole-genome sequencing for pediatric cancers with low mutational burden. *Nat Commun* 12, 3230 (2021).
- 2) Sadeh, R., Sharkia, I., Fialkoff, G. *et al.* ChIP-seq of plasma cell-free nucleosomes identifies gene expression programs of the cells of origin. *Nat Biotechnol* 39, 586–598 (2021).
- 3) Mapping Transcription Factor-Nucleosome Dynamics from Plasma cfDNA  
Satyanarayan Rao, Amy L. Han, Alexis Zukowski, Etana Kopin, Carol A. Sartorius, Peter Kabos, Srinivas Ramachandran *Sci Adv.* 2022 Aug 26;8(34):eabm4358.