

申請区分 (新規の場合は空欄で提出下さい)
<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 修正 (承認番 22001)

事務局受理日 2023 年 4 月 12 日

提出日 (西暦) 2023 年 4 月 12 日

申請者氏名 河合 隆
(研究責任者または研究分担者)

研究計画書

研究課題名

Helicobacter pylori 除菌後胃癌と胃内細菌叢に関する研究

研究の分類

- A: 人を対象とする医学系研究で既存試料・情報を用いる研究 (介入なし・侵襲なし・生体試料なし)
- B: 人を対象とする生命科学・医学系研究で既存試料・情報を用いる研究 (介入なし・侵襲なし・生体試料あり)
- C: 人を対象とする医学系研究で研究のために新たに試料・情報を取得する研究 (介入なし・侵襲なし・生体試料なし)
- D: 人を対象とする医学系研究で研究のために新たに試料・情報を取得する研究 (介入なし・侵襲なし・生体試料あり)
- E: 人を対象とする医学系研究で研究のために新たに試料・情報を取得する研究 (介入なし・軽微な侵襲あり)
- F: 人を対象とする医学系研究で研究のために新たに試料・情報を取得する研究 (介入あり and/or 侵襲あり)
- G: 人を対象とする医学系研究ではない (倫理審査目的記載)

遵守規則 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 その他 (具体的に)

研究の実施体制 研究者 (責任者、分担者) は COI 申告、講習受講、所属機関倫理審査または代わる対応が必要
倫理講習受講: CITI「人を対象とした講習基盤編」または相当する講習: 3年有効 (受講修了書提出)
所属機関審査対応: A 所属機関倫理審査 B 所属機関長許可 C その他
全て満たされたことを事務局報告いただいた日が研究計画承認日

研究代表者

氏名	所属	役職	役割分担	COI	講習受講	機関審査
河合 隆	東京医科大学病院 消化器内視鏡学	主任教授	研究統括	無	その他	C

研究分担者

辻 陽介	東京大学医学部附属 病院 消化器内科	特任講師	東京大学医学部 附属病院の研究 責任者、データ 収集、管理	無	その他	C
久松 理一	杏林大学医学部附属 病院 消化器内科	教授	杏林大学医学部 附属病院の研究 責任者、データ 収集、管理	無	その他	C
大崎 敬子	杏林大学 医学部	教授	基礎実験	無	その他	C

事務局受理日 2023年4月12日

	感染症学教室					
土肥 統	京都府立医科大学附属病院 消化器内科	講師	京都府立医科大学附属病院の研究責任者、データ収集、管理	無	その他	C
兒玉 雅明	大分大学医学部 先進医療科学科	教授	大分大学医学部附属病院の研究責任者、データ収集、管理	無	その他	C
磯本 一	鳥取大学医学部附属病院 消化器内科	教授	鳥取大学医学部附属病院の研究責任者、データ収集、管理	無	その他	C
布袋屋 修	虎の門病院 内視鏡部	部長	虎の門病院の研究責任者、データ収集、管理	無	その他	C
新倉 量太	東京医科大学病院 消化器内視鏡学 東京大学医学部附属病院 消化器内科	講師	東京医科大学病院の研究責任者、データ管理、基礎実験、統計解析	無	その他	C

事務局受理日 2023年 4月 12日

研究協力者 あり なし ありの場合は研究協力者（機関）の条件、試料・情報提供の手続を記載

--

事務局（モニタリング、監査、個人情報管理などの組織を設置する場合は続いて別途記載してください）

--

※事務局記入	
改訂履歴	2022/11/8 条件付き承認
	2022/11/10 修正版提出
	2022/11/14 承認
	2022/12/13 追加修正版提出
	2022/12/19 修正承認
	2023/3/6 修正版提出
	2023/3/14 承認
	2023/4/12 修正版提出
	2023/4/14 承認
講習受講確認日	年 月 日
所属機関 倫理対応確認日	年 月 日

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンスでは研究計画書に 25 項目記載を指示
項目 (3) から (14) (項目 1 : 研究の名称 (研究課題名) 項目 2 ; 研究の実施体制は前ページに記載)

(3) 研究の目的及び意義 (6) 研究の科学的合理性の根拠 を最小限の文献添付し合わせて記載してください。
Helicobacter pylori (*Hp*) 感染は胃癌の最大のリスク因子である。抗生剤による *Hp* 除菌治療により胃癌の発症リスクを減らすことができることが証明されている (N Engl J Med 2018;378:1085)。しかし除菌後にも胃癌を発症する症例があることが多くの疫学研究から報告されており (Gastrointest Endosc. 2016;84:618)、*Hp* 除菌後胃癌に対するサーベイランス、治療、予防戦略が求められている。本研究の目的は、*Hp* 除菌後胃癌と関連がある driver bacteria を同定し、胃癌との関連性について検討を行うことである。
これまでに諸外国を中心に 10 種類程度の *Hp* 除菌後胃癌との関連が示唆される driver bacteria (*Streptococcus*、*Lactobacillus*、*Acinetobacter*、*Bacillus*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus*、*Veillonella*、*Haemophilus*、*Leptotrichia*、*Corynebacterium*、*Serratia*、*Parvimonas*、*Arthrobacter*、*Lactococcus* 属) が報告されている (Pathobiology 2021;88:156-169)。しかし、本邦の *Hp* 除菌後胃癌患者検体において、これらの driver bacteria との関連について、これまでに得られている知見は限られている。特に、driver bacteria と胃癌の組織型、driver bacteria の carcinogenesis、癌部と非癌部における driver bacteria の分布の違いに関して十分な知見が得られておらず、病態解明のための研究が求められている。さらに、*Hp* 除菌後胃癌と *Hp* 陽性胃癌のこれらの bacteria の分布の違いを検討することも重要な課題である。本研究は、特に本邦の *Hp* 除菌後胃癌患者に焦点を当てて、解明されていないこの重要な病態解明を行うために臨床研究を遂行していく。

(4) 研究の方法及び期間 (開始、終了予定を明記) 研究結果公表 (時期、方法を具体的に記載してください)

<方法>

後ろ向き case control studies (i) Case: 除菌後胃癌患者の胃癌部 Control: 除菌後胃癌患者の非癌部、
(ii) Case: *Hp* 陽性胃癌患者の胃癌部 Control: *Hp* 陽性胃癌患者の非癌部 (iii) Case: 除菌後胃癌患者の癌部 Control: *Hp* 陽性胃癌患者の癌部 (iv) Case: 除菌後胃癌患者の非癌部 Control: *Hp* 陽性胃癌患者の非癌部のプレパラート標本および内視鏡的外科的摘除した切除標本、診療情報を、後ろ向きに収集する。

収集する診療情報

- 1) 患者情報 (年齢、性別、身長、体重、喫煙、内服歴*、*H. pylori* 感染、除菌歴)
- 2) 胃癌に関する情報 (内視鏡画像所見、病理診断所見[§])

*アスピリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、ステロイド、免疫抑制薬

&胃癌の組織型 tub, por, sig, muc、非癌部の updated シドニースコア

<解析>

主要評価項目: 除菌後胃癌患者の癌部と非癌部における Driver bacteria [*Streptococcus*、*Acinetobacter*、*Bacillus*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus*、*Veillonella*、*Haemophilus*、*Leptotrichia*、*Corynebacterium*、*Serratia*、*Parvimonas*、*Arthrobacter*、*Lactococcus*、*Neisseria* 属]の種類および割合
設定理由: 2021 年までに諸外国を中心に得られたデータのメタ解析において、除菌後胃癌との関連性が示唆されている 14 種類の bacteria が報告されているため [Pathobiology 2021;88:156-169]

副次評価項目:

- ① *Hp* 陽性胃癌患者の癌部と非癌部における Driver bacteria の割合
- ② 除菌後胃癌患者の癌部と *Hp* 陽性胃癌患者の癌部における Driver bacteria の割合
- ③ 除菌後胃癌患者の非癌部と *Hp* 陽性胃癌患者の非癌部における Driver bacteria の割合
- ④ Driver bacteria と胃癌組織型、MSI、HER2、PD-L1、EBV、T細胞、B細胞、マクロファージの関連

⑤ Driver bacteria と代謝物の関連(探索的)

細菌叢解析方法、免疫染色方法

**胃癌部ホルマリン固定薄切標本(必要標本量: $3\mu \times 3$ 枚)から DNA を抽出し、16srRNA シークエンスを行い、属(genera)レベルの胃癌細菌叢の解析を行う。さらに、アンプリコア解析により、属(genera)レベルでの菌種の同定から種(species)レベルの菌種の同定を行う。アンプリコア解析はドライラボ解析のため、解析にあたり必要標本量以上の使用を必要としない。

**非癌部ホルマリン固定薄切標本(必要標本量: $3\mu \times 3$ 枚)から DNA を抽出し、16srRNA シークエンスを行い、属(genera)レベルの胃癌細菌叢の解析を行う。さらに、アンプリコア解析により、属(genera)レベルでの菌種の同定から種(species)レベルの菌種の同定を行う。アンプリコア解析はドライラボ解析のため、解析にあたり必要標本量以上の使用を必要としない。

代謝物の推定は、胃癌部・非癌部ホルマリン固定薄切標本から抽出した DNA を用いる。測定は、①16srRNA シークエンスデータを用いて KEGG データベースから関連する代謝物を predict する。②①の結果、特異的な代謝物が同定できた場合、抽出 DNA を用いて特定の代謝物産生に関連する細菌の遺伝子を qPCR により定性・定量測定を行う。ホルマリン固定薄切未染色標本は各研究施設にて作製する。細菌叢解析、免疫染色、代謝物の測定は東京医科大学、東京大学、杏林大学にて実施する。

<期間>

開始時期: 倫理委員会承認日

終了予定: 2025 年 3 月 31 日

<研究結果公表>

中間報告

時期: 2024 年 6 月

方法: 日本ヘリコバクター学会学術集会での発表

最終報告

時期: 2025 年 3 月

方法: 論文発表、日本ヘリコバクター学会学術集会での発表

(5) 研究対象者の選定方針(適格基準、除外基準を明記) (9) 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び利益、負担及びリスクを最小化する対策 (14) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応(窓口を明記してください)

選択基準: ①かつ②

① 2016 年 1 月～2021 年 12 月に病理組織学的に局所切除可能な胃癌と診断され、内視鏡手術または外科手術を受けた患者 200 名

②①のうち *Hp* 除菌後胃癌患者を 150 名含む

* *Hp* 除菌後は、尿素呼気試験または便中 *Hp* 抗原検査にて *Hp* 除菌治療が成功と診断され、除菌後 1 年以上経過した患者と定義する。

** *Hp* 現感染は、血清 *Hp* 抗体検査、尿中 *Hp* 抗体検査、尿素呼気試験、便中 *Hp* 抗原検査、鏡顕法にて陽性と診断された患者と定義する。

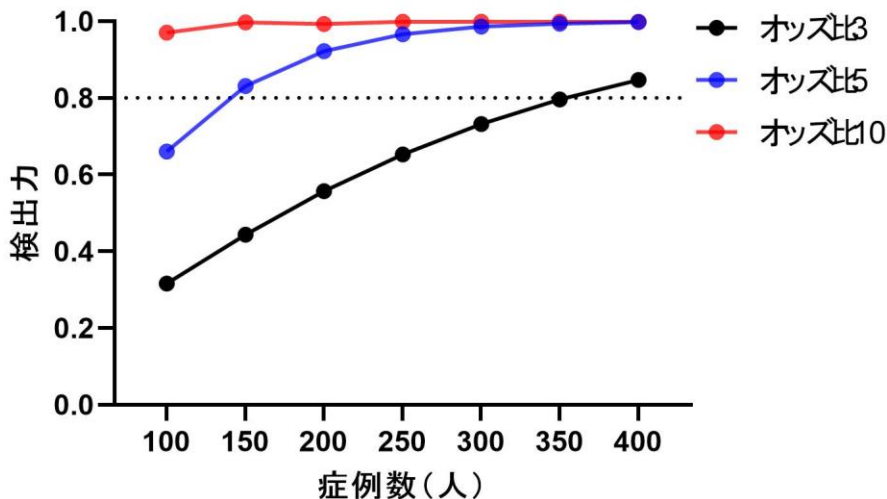
除外基準: ①②のいずれかを満たす患者

①研究目的に診療情報および既存試料が利用されることを望まない患者

②再発胃癌患者

患者数の設定根拠

- ① 主要評価項目である *Hp* 除菌後胃患者の癌部、非癌部の患者割合 1:1
- ② 除菌後非癌部における driver bacteria の存在割合が 5%と仮定 (χ 二乗検定)
- ③ 東京大学・東京医科大学で行われた後ろ向き観察研究において、driver bacteria の非癌部における存在割合は 4-5%検出された
- ④ 症例数：統計学的検出力 0.8 を満たす、除菌後胃癌患者 150 人である。



(9) 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び利益、負担及びリスクを最小化する対策

本研究はすでに行われた診療情報および既存試料を利用する観察研究のため、研究対象者に生じる負担はない。研究対象者本人には利益は生じないが、社会的貢献の価値がある。本研究では患者情報および既存試料の移送を行うため、情報漏洩のリスクを伴う。情報漏洩のリスクへの対策として、~~データ~~試料・情報は特定の個人を識別することができない情報として扱う。

(14) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応は、各施設の研究責任医師が行う。

(7) インフォームド・コンセントの手続等(規定による説明及び同意に関する事項を含む。) ガイダンス第12章参照
下記より選択した同意(複数選択可)が研究分類(様式1)に対して適切であることを合わせて記載してください

- 文章同意(説明文書を別途添付してください)
- 口頭同意(説明内容と同意取得に関して診療録に記録を残す)
- 研究内容を公開し参加拒否の機会を与えるオプトアウト(別途文書を添付してください)
- 取得不要
- その他(具体的に)

本研究は、*Hp* 除菌後胃癌の病態と関連する細菌を同定するという社会的に極めて重要性が高い研究である。本研究では既存試料を使用する。この試料を使用することで研究対象者に侵襲は生じない。また本研究の対象者は既に疾患の診療が完了している。このためインフォームド・コンセントの手続きを簡略することで研究対象者に不利益は生じない。さらに、診療が完了しており、通院を継続していないため、インフォームド・コンセントの手続きを簡略しなければ本研究の実施が極めて困難な状況になる。このため、本研究では、インフォームド・コンセントの手続きを簡略したオプトアウトを実施する。

(8) 個人情報等の取扱い

研究対象者の試料・情報を扱う研究施設において、個人情報は、特定の個人を識別することができない情報として保管する。試料・情報は、収集を行う施設において個人を識別することができないよう加工してか

ら、解析を実施する施設に提供される。

試料：研究対象者の氏名、病院 ID の情報を削除（削除情報）し、別途研究用の識別番号（例. 施設名 1）を付与して保管する。

情報：研究対象者の氏名、病院 ID の情報を削除（削除情報）し、別途研究用の識別番号（例. 施設名 1）を付与して保管する。

（10）試料・情報（研究に用いられる情報）の保管及び廃棄の方法

解析を実施する施設：東京医科大学病院、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部感染症学教室

収集を行う施設：東京医科大学病院、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、大分大学医学部附属病院、鳥取大学医学部附属病院、虎の門病院

＜施設間の提供＞

1. 収集を行う施設から、解析を実施する施設へ試料と情報を提供する。
2. 試料の提供は、郵送により行う。提供の都度、提供記録を提供側と受け取り側でそれぞれ記載する。提供記録は研究期間保管を行う。
3. 情報の提供は、クラウドサービスにより行う（Google ドライブ、サーバ設置場所：日本東京都）。提供の都度、提供記録を提供側と受け取り側でそれぞれ記載する。提供記録は研究期間保管を行う。

＜試料・情報の提供記録の作成方法＞

作成する時期：提供の度に作成する

記録媒体：電子ファイル

作成者：提供側の研究責任医師または分担医師、受取側の研究責任医師または分担医師

別に作成する書類による代用：無

保管方法：各研究施設内の施錠可能な PC 内

保管期間：提供側は提供を行った日から 3 年間、受取側は研究終了後 5 年間

＜保管＞

試料：各施設の研究責任医師が施錠できる施設内のラックに保管する。

情報：各施設の研究責任医師が施錠できる施設内のセキュリティーが確保されたコンピューター内に保管する。

削除情報：各施設の研究責任医師が施錠できる施設内のセキュリティーが確保されたコンピューター内に保管する。

提供記録：各施設の研究責任医師が施錠できる施設内のセキュリティーが確保されたコンピューター内に保管する。

＜廃棄＞

試料は研究終了または論文公表から 5 年後に、焼却廃棄する。

情報は研究終了または論文公表から 5 年後に、データ消去ソフトの利用により廃棄する。

削除情報は研究終了または論文公表から 5 年後に、データ消去ソフトの利用により廃棄する。

提供記録は、提供側は提供を行った日から 3 年間、受取側は研究終了後 5 年間後に、データ消去ソフトの利用により廃棄する。

（11）研究機関の長への報告内容及び方法

各研究施設の研究責任医師は、各研究機関の長、日本ヘリコバクター学会倫理審査委員会に対して年 1 回の

定期報告を行う。研究の終了・中止、その他報告が必要な事項が発生した場合も、各機関の長、日本ヘリコバクター学会倫理審査委員会に対して報告を行う。

(12) 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

<資金源>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 次世代がん医療加速化研究事業費

<利益相反>

別紙にて、当該研究者の利益相反を倫理委員会へ申告する。各施設の研究責任者が各施設の当該研究者の利益相反に関する責任を持つ。

(13) 研究に関する情報公開の方法

研究対象者の試料・情報を扱う各研究施設のホームページに、以下の①～⑥の内容を通知・公開し研究対象者に拒否できる機会を保障する（別紙参照）。

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイドンスでは研究計画書に 25 項目記載を指示
項目 (15) から (25) 該当する項目のみ記載してください

(15) 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、ガイドンス第 13 の規定による手続
(第 12 及び第 13 の規定による代諾者等の選定方針並びに説明及び同意に関する事項を含む。)

(16)

インフォームド・アセントを得る場合には、ガイドンス第 13 の規定による手続 (説明に関する事項を含む。)

(17) ガイドンス第 12 の 6 の規定による研究を実施しようとする場合には、同規定に掲げる要件の全てを
満たしていることについて判断する方法

(18) 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

(19) 侵襲 (軽微な侵襲を除く。) を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

(20) 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

(21)

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

(22) 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

(23) 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

(24) 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

(25) ガイドンス第 21 の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手
順

該当する項目のみ下記に記載してください ■全て該当なし

臨床研究へのご協力のお願ひ

●●では、東京医科大学病院、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、大分大学医学部附属病院、鳥取大学医学部附属病院、虎の門病院と共同にて下記の臨床研究を日本ヘリコバクター学会倫理審査委員会の審査を受け、各機関の長の許可のもと実施いたしますので、研究の趣旨をご理解いただきご協力をお願いいたします。

この研究の実施にあたっては患者さんの新たな負担(費用や検査など)は一切ありません。また個人が特定されることのないように個人のプライバシーの保護には最善を尽くします。

この研究の計画や研究の方法について詳しくお知りになりたい場合や、この研究に試料または診療情報を利用することを了解いただけない場合などは、下記の「問い合わせ先」へご連絡ください。不参加のお申し出があった場合も、患者さんに診療上の不利益が生じることはありません。

[研究名称]

Helicobacter pylori 除菌後胃癌と胃内細菌叢に関する研究

[研究の背景]

Helicobacter pylori (ピロリ菌) は、主な胃癌のリスクとなる細菌です。日本はピロリ菌の感染率が高く、胃癌の患者さんが多い代表的な国です。近年、ピロリ菌を抗生剤により除菌する治療が普及し、胃癌の患者さんの発生リスクは減ってきています。しかし、昨今報告されている多くの疫学研究において、ピロリ菌を除菌した後にも、不幸にも胃癌を発症してしまう患者さんが一定おられることが明らかになってきました。このピロリ菌除菌後の胃癌のリスクについて、多くの研究が行われていますが、これまでの所、確定したリスク因子は明らかになっておりません。最近報告されている研究において、ピロリ菌除菌後胃癌の患者さんの胃の中には、ピロリ菌とは別な細菌感染が発見されており、これらの細菌が発癌に寄与している可能性が考えられています。この研究では、これまでに胃癌と診断され、治療が行われた患者さんの胃の組織を評価し、ピロリ菌除菌後胃癌との関連が疑われる細菌を明らかにし、将来の胃癌予防の治療戦略を構築することを目指します。

[研究の目的]

すでに治療が行われた胃癌標本と診療録を用いて、除菌後胃癌の臨床的な特性、癌部と非癌部の細菌叢の解析を行います。

[研究の方法]

●対象となる方



2016年1月1日～2021年12月31日の期間に胃癌の内視鏡手術または外科手術を受けた方

●除外となる方



再発胃癌の方、研究に不参加の申し込みがあった方

●研究期間

研究許可日 ～2025年3月31日

●利用する試料・情報

試料

胃癌部、非癌部のプレパラート標本および内視鏡的外科的摘除した切除標本

情報

年齢・性別・身長・体重・喫煙・内服歴・ピロリ菌感染治療歴、内視鏡画像、病理診断所見

●試料・情報の管理

解析を実施する施設：東京医科大学病院、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部感染症学教室

収集を行う施設：東京医科大学病院、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、大分大学福祉健康科学部、鳥取大学医学部附属病院、虎の門病院

研究開始後に収集した試料・個人情報、氏名等の直ちに個人が判別できる情報は削除し、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないように情報を加工します。その後、収集を行う施設から、解析を実施する施設へ試料は郵送にて情報はクラウドサービスにて提供します。保管期限は研究終了または論文公表から5年間です。

[提供する試料・情報を用いる研究に関わる研究代表者]

東京医科大学 消化器内視鏡学 河合 隆

[解析を実施する研究者]

杏林大学 感染症学教室 大崎 敬子

東京医科大学 消化器内視鏡学、東京大学 消化器内科 新倉 量太

[試料・情報の管理者]

所属	氏名
東京医科大学病院 消化器内視鏡学	新倉量太
東京大学医学部附属病院 消化器内科	辻 陽介
杏林大学医学部付属病院 消化器内科	久松 理一
京都府立医科大学附属病院 消化器内科	土肥 統
大分大学医学部附属病院 先進医療科学科	兒玉 雅明
鳥取大学医学部附属病院 消化器内科	磯本 一
虎の門病院 内視鏡部	布袋屋 修

[問い合わせ先：●●●]

相談窓口	担当者名	●●
	住所	●●
	施設名	●●
	電話番号	XX-XXX-XXXX 内線 XX (平日 9:00~17:00)