

「課題名：経時的遺伝子発現解析を用いた敗血症慢性重症経過の病態解明と予測モデル構築」
にご協力いただく方への説明書（患者さん向け）

（1）研究の概要について

承認番号： 第 M2022-235 番

研究期間： 医学部倫理審査委員会承認後から西暦 2028 年 3 月 31 日

研究代表者：東京医科歯科大学病院 生体集中管理学分野 特任助教 内御堂 亮

研究責任者：共同研究機関 Genomedia 株式会社 代表取締役 山田智之

本研究は東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認及び機関の長の許可を得ています。

＜研究の概略＞

敗血症は細菌やウイルス感染により重篤な臓器障害が生じた症候群を指します。近年の治療の発達により死亡率全体は減少しましたが、早期治癒せず治療期間が 2 週間を超える慢性重症経過患者が増え、その死亡率が 40%と高いことが明らかになってきています。現状、慢性化した敗血症に対する治療は既存の薬剤や治療法を用いたものが多いため、患者さんにより良い治療を提供するためにその病態の解明が喫緊の課題となっています。本研究で用いるデータはマイクロアレイ並びに RNA シークエンスを用いた遺伝子発現解析により取得します。研究成果を通して実臨床の観点から敗血症慢性重症経過の早期発見と病態解明に貢献いたします。

（2）研究の意義・目的について

敗血症に対して 2 週間以上の長期間の治療を必要とする場合、これを敗血症の慢性重症化と言います。慢性重症化の患者さんは、既存の治療では回復が困難であることが明らかになっており、予後を改善するような効果的な治療法は未だ確立していません。そのため、患者さんの情報を分析することで、病態を明らかにし、新規治療法を生み出すことが求められています。本研究では、網羅的に遺伝子を解析する手法であるマイクロアレイや RNA シークエンスを用いることで、病態解明に必要な遺伝子データを集めます。これらデータを AI 技術を用いて解析することで、敗血症の慢性重症経過に重要な役割を果たす遺伝子を特定することを目的としています。また、このような解析により、敗血症慢性重症経過に陥るリスクが高い患者さんを早期に見つけることができるようになります。さらに、関連する遺伝子を見つけるだけでなく、その遺伝子がどのように制御されているかを明らかにすることで、慢性重症経過をたどる敗血症患者さんに対する新しい治療法を確立することを目指します。

（3）研究の方法について

本研究は東京医科歯科大学病院集中治療科（研究責任者：内御堂亮）と Genomedia 株式会社（研究責任者：山田智之）が中心に行います。

本研究は東京医科歯科大学集中治療室に入院した 18 歳以上の敗血症が疑われる患者さんを対象とします。本研究では意思の表示が困難と考えられる症例も対象としますが、それは敗血症が意識状態を問わず発症する疾患であるためです。研究責任者が研究対象として不適切と判断した患者さんは研究対象としません。研究予定参加者数は 180 名としております。また、集中治療室に入院した患者さんに加え、約 20 名の健康成人ボランティアの方にも同様の研究を実施することで、両者の差異を明らかにし敗血症の病態明らかにすることも目的とします。

集中治療室入室患者さんにおいては動脈に留置された動脈ラインから、下記スケジュールに沿って 1 回あたり血液検体を 14ml 採取いたします（この場合研究用の新たな血管穿刺はありません）。動脈ラインが留置されていない場合は、通常診療による採血時に研究用検体も採取し、研究用の新たな血管穿刺を最大限に避けます。通常診療による採血がない場合には新たに研究用に血管（静脈）穿刺し検体採取を行います。また留置された尿カテーテルから尿検体を 5ml 採取いたします。集中治療室に入室している患者様には基本的に全例尿道カテーテルが留置されていますので、この研究では尿道カテーテルが留置されていない場合は想定しておりません。

集中治療室患者さんにおける検体採取スケジュール

スケジュール 1-1 急性期採血・採尿

-集中治療室入室後 1 日目、2 日目、3 日目、5 日目、7 日目、14 日

スケジュール 1-2 慢性期採血・採尿

-集中治療室入室後 21 日目、28 日目、35 日目、42 日目…以下退室まで 1 週間おき、ICU 退室日

スケジュール 2 血流感染疑い時採血・採尿

-血液培養検査検体採取日（もしくはその翌日）に研究用検体採取を実施

（血液培養検査は血流感染を疑った際に医師の判断で実施される検査で、不定期に実施される）なお、スケジュール 1-1、1-2 と同日になった場合はスケジュール 2 は実施されません。

上記に加えて、下記の日々の診療情報を記載したスケジュールに収集して、本研究に用います。

- ①基本情報：年齢、性別、身長、体重、共存症、治療内容、受診日、病院転帰
- ②生理的情報：意識レベル（Glasgow Coma Scale）、血圧、呼吸数、心拍数、体温、尿量、酸素飽和度
- ③血液検査：白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、血小板数、総ビリルビン、クレアチニン、Na、K、LDH、フィブリノゲン、プロトロンビン時間、FDP、D ダイマー
- ④血液ガス：FI_{O2}、pH、PaCO₂、PaO₂、HCO₃⁻、BE、lactate、血糖
- ⑤画像検査：胸部 CT 画像、胸部レントゲン画像
- ⑥各種スコア：APACHE II スコア、SOFA スコア（これらのスコアは患者さんの重症度を評価するためのスコアです）
- ⑦感染情報：培養検査結果、投与抗菌薬
- ⑧重症治療情報：循環作動薬、人工呼吸器設定、体外循環（ECMO）、腎代替療法

検査・情報・同意取得スケジュール

	ICU 入室時	ICU 入室中	ICU 退室時	退院時
患者さん基本情報	○			
生理的情報	○	○	○	
血液検査	○	○	○	
血液ガス	○	○	○	
画像検査	○	○	○	○
各種スコア	○	○	○	○

感染情報	○	○	○	
重症治療情報	○	○	○	
転帰			○	○

ICU 入室中に取得を計画している診療情報については毎日収集いたします。

採取後の検体処理

東京医科歯科大学病院疾患バイオリソースセンターを利用して検体を処理・管理します。本研究用に血液を 14ml 採取し、の血液は、それぞれ、血清抽出用採血管 1 本 (7ml)、血漿・DNA 抽出用採血管 1 本 (5ml)、RNA 抽出用採血管 1 本 (2ml) に分注されます。抽出された血清、血漿、DNA あるいは RNA は、それぞれ約 6 本に等量小分けして保管します。尿も 6 本に等量小分けして保管します。

(4) 試料等の保管・廃棄と、他の研究への利用について

採取した東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンターで管理し、一定数の血液検体が集まった時点で、匿名化した上で Genomedia 株式会社へ血液を送り血液検査を行います。本研究に使用した血液検体および臨床情報は研究期間終了後または論文発表後 10 年間保管し、その後試料等は匿名化し、データは復元不可能な状態に処理し廃棄致します。新しい研究で今回採取した血液や集めた情報を利用する場合は、医学部倫理審査委員会に諮り承認を得られた後に、本学生命倫理研究センター（もしくは診療科・講座等）の HP にポスター掲示を行います。

(5) 予測される結果（利益・不利益）について

通常診療とは別に 1 回 14ml の血液採取を複数回異なる日程で行いますが、この量の採血による患者さんへの影響（健康被害）は生じないと考えております。なお、本研究は患者さんへの直接の利益はありませんが、将来の患者さんに役に立つ可能性があります。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

研究への参加は患者さんの自由意思によるものであり、一旦同意されてもその後の撤回は自由です。同意しないもしくは同意を撤回することによって一切の不利益を被りません。同意撤回後の試料・データは復元不可能な状態に処理して廃棄致します。

(7) 個人情報の保護について

患者さんのプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には研究対象者識別コードを用い、研究対象者の個人情報を保護します。研究結果を公表する場合であっても、患者さんの身元を特定できる情報は保護します。情報・記録はパスワードで管理されたパソコンと、研究責任者が管理する鍵のかかる引き出しで保管します。

(8) 研究に関する情報公開について

本研究の成果は国内外の学会での発表および国内外の科学雑誌での掲載により公開します。知的財産権は Genomedia 株式会社、東京医科歯科大学集中治療部の双方へ帰属する予定であり、その配分は研究への寄与度に応じて行われます。

(9) 研究によって得られた結果のお知らせ

本研究の遺伝子発現解析で得られる結果については、基本的に個別の結果の説明はおこないません。しかし、患者さんや患者さんのご家族にとって重要であると思われる結果が判明し、診断・治療に有益と考えられる場合には、倫理審査委員会で審議・承認後、結果について説明を希望されるかどうか、患者さんのご意向をお伺いし対応いたします。また、遺伝子発現解析を受けることへの不安やご質問がある場合には、研究代表者が適宜ご相談に応じますので、遠慮なくお尋ねください。なお、本研究に関連して遺伝子カウンセリングは実施しません。本研究では正常細胞のゲノム解析は実施しません。遺伝子発現情報からは個人を特定できる情報は得られませんし、世代を経て受け継がれる情報もございません。

(10) 研究資金および利益相反について

本研究は、Genomedia 株式会社との共同研究として行っています。Genomedia 株式会社からは遺伝子発現解析の役務が無償提供されます。本研究の実施にあたっては、本学利益相反マネジメント委員会に対して研究者の利益相反状況に関する申告を行い、同委員会による確認を受けています。また、共同研究契約により Genomedia 株式会社に特段有利になることがないように運用されておりますし、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。なお、本研究の資金源は科研費（2021年度 基盤研究(C) 21K09067）です。

※利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのではないか・研究結果の公表が公正に行われぬのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態のことを指します。

(11) 研究に係るご相談・問い合わせ等の連絡先

研究者連絡先：東京医科歯科大学医学部附属病院 集中治療部
特任助教 内御堂亮
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
03-5803-5959 (ダイヤル) (対応可能時間帯：平日 9:00～17:00)
FAX：03-5803-0168
e-mail:uchrccm@tmd.ac.jp

苦情窓口：東京医科歯科大学医学部総務係
03-5803-5096 (対応可能時間帯：平日 9:00～17:00)

※他の研究参加者の個人情報や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画書や研究の方法に関する資料を閲覧することができます。ご希望の際は、上記の研究者連絡先までお問い合わせください。