

ピロリ菌除菌後の胃がん発生リスク診断の ための新しい検査法の研究へのご協力をお願い

研究課題名「ピロリ菌除菌後健康人における胃粘膜 DNA メチル化
レベルを用いた胃がん発生高危険度群の捕捉に関する
多施設共同前向きコホート研究」

◆◆お願いしたい内容◆◆

以前、本研究にご同意を頂き胃内視鏡検査（および次回後 2 年目の胃内視鏡検査）の際に、胃の中の 2 カ所から組織を採取させて頂いた皆様。

今回、ご同意いただきたいことは大きく以下の点です。

2023 年 2 月、本研究の追跡期間を 5 年→10 年に延長することが決定しました。追跡延長の拒否を希望される場合には、6 年目以降の内視鏡検査データを本研究に使用しませんので、2024 年 5 月 31 日までに上記のお問い合わせ先までお申し出ください。

引越等でご連絡が取れなくなってしまった際に、あなたのカルテのご連絡先に電話もしくは手紙を郵送することをご許可ください。

1. この研究の概略と説明文書について

病気の診断や治療の方法の開発のためには多くの研究が必要です。現在行われている診断や治療の方法も長い時間をかけて研究され、進歩してきました。大分大学も、がん医療の発展に貢献するため、さまざまな研究に積極的に取り組んでいます。臨床研究には患者さんをお願いする協力内容によって大きく、「臨床試験」と「観察研究」に分けることができます。「臨床試験」は、患者さんに直接参加いただいて病気の予防・診断・治療に関わる医療方法の有効性などを評価することを目的とします。

「観察研究」は、患者さんに生体試料（血液、尿や組織など）や診療記録のデータを提供いただいたり、アンケートや定期的な調査にご協力していただいて、病気の予防・診断・治療に関する情報を集めることで新たな医学的知識を明らかにすることを目的とします。これまでがんと喫煙との関係など、様々な医学的知識がこの「観察研究」により明らかにされてきました。今回ご説明するのは、「観察研究」のなかでも「橋渡し研究（トランスレショナルリサーチ）」と呼ばれるものです。これまで基礎研究により明らかにされた医学知識を用いて、実際に病気の予防・診断・治療に応用し実用化するために、患者さんにご協力をお願いして行われる研究です。

具体的には、ピロリ菌除菌後の方を対象に、胃粘膜に蓄積した「DNA メチル化異常」を測定することで胃がんになりやすい人を診断することを目的に行う観察研究となります。研究の名前は【ピロリ菌除菌後健康人における胃粘膜 DNA メチル化レベルを用いた胃がん発生高危険度群の捕捉に関する多施設共同前向きコホート研究】となります。この臨床研究への参加を検討する上で、担当医の説明を補い、この研究の内容を理解して、参加するかどうかを考えていただくための資料として、この説明文書をご用意しました。担当者から説明を聞き、わからないことなどがありましたら何でもご質問ください。

これから、この臨床研究の詳しい説明をお読みになり、また担当者からの説明を受け、臨床研究の内容をご理解いただき、参加してもよいと思われましたら、最後のページの同意書にサインをお願いいたします。

2. この臨床研究の倫理審査について

この臨床研究は全国の多施設で同時に行われます。この臨床研究を実施するにあたって、患者さんの人権や安全への配慮について、医学の発展に役立つかどうかについて、国立がん研究センター研究倫理審査委員会および実施施設における倫理審査委員会で検討され、承認を受けています。また国立がん研究センター理事長、星薬科大学学長、および実施施設病院長の許可を受けております。また、観察研究を行う際のガイドラインである「疫学研究に関する倫理指針」に従って計画された研究であることも審査されています。

また、大分大学医学部倫理委員会の承認を得ております。

3. 参加の自由について

この研究へ参加するかどうかはあなた自身の考えでお決めください。この臨床研究についてさらにくわしく知りたい場合は、担当者にお尋ねください。

研究に参加しない場合でも、それによってあなたが診療上で不利益を受けることは一切ありません。もちろん一旦同意頂いたあとでも、いつでもどんな理由でも研究参加を取りやめることができます。その場合も、あなたはなんら不利益を受けません。ただし、あなたの試料や情報を用いて既に研究結果（勿論、あなた個人に関する情報はありませぬ）が公開されている場合には、その結果は取り消せません。

4. この臨床研究の対象となる方について

この研究では、20歳以上75歳以下でピロリ菌除菌治療を受けられた方（2013年2月以降）のうち、内視鏡検査でピロリ菌感染による胃粘膜の萎縮性変化（5を参照ください）が広範囲にある方を対象としています。なぜなら、次に述べますように、このような方は胃がんを発症する危険度が高いことがわかっているからです。

ただし、無病期間が5年以内のがんの既往がある方、胃の手術を受けた方、血液を固まりにくくする薬のうち抗血小板薬を2種類以上内服されている方もしくは抗凝固薬を内服されている方などは対象外となります。

5. この臨床研究の目的と意義について

ピロリ菌は現在人口の半分が感染しているといわれています。ピロリ菌は幼少時に感染し、その後持続的に胃に炎症を引き起こします（慢性胃炎）。その結果、胃の粘膜は荒れ、萎縮という変化が生じます。その経過の中で、胃の粘膜の細胞には、「遺伝子のひっかき傷」（DNAメチル化）が生じ、徐々に蓄積していくことが知られています。多少のDNAメチル化だけではがん化には結びつかなくとも、そこにさらなるDNAメチル化や遺伝子の突然変異が起こるとがん化に結びついてしまいます。このように見た目には正常な胃の粘膜にも「がんの素地」ができてしまっている場合があります。ピロリ菌を除菌すると、DNAメチル化は少なくなります、完全にはなりません。これまでに、この残ったDNAメチル化の程度によって胃がんになりやすさが異なることが分かっています。

あなたは既にピロリ菌を除菌されましたが、胃粘膜の荒れ（萎縮）が広範囲に認められています。この萎縮が広範囲に認められる人の胃にはDNAメチル化が蓄積しており、萎縮がない人・萎縮の範囲が狭い人と比べて2倍以上胃がんになりやすいといわれています。しかし、胃粘膜の萎縮が広範囲に認められる人の中でも胃がんになりやすい人となりにくい人がいらっしゃいます。内視鏡で見た萎縮の程度だけでは、DNAメチル化がどのくらい蓄積しているかはわかりません。この研究では、そのDNAメチル化の蓄積の程度を実際に測定することによって、その人に将来胃がんができやすいか否かを予測できるかどうかを解明します。

科学的にしっかりとした研究成果が得られ、胃がんになりやすい方を見つけることができるようになれば、ピロリ菌を除菌時に胃粘膜の荒れが広範囲に認められる方々に最適な定期検査方法を提案できると考えられます。つまり、胃がんになりやすい方には毎年の内視鏡検査を受けていただき、胃がんになりにくい方には検査の間隔を長くしたりして検査を減らすことができます。

また研究成果は科学雑誌に発表され、広く日本や世界の多くの医師や研究者に共有されます。その結果、実際の医療へ応用されるだけでなく、新たな研究のヒントになり医学の進歩に貢献することもできます。

用語の説明

①「遺伝子のひっかき傷」(DNA メチル化) とは

遺伝子に「傷」がつき、それが蓄積した場合にがんが発生するとされています。この場合の、「傷」とは「突然変異」を指し、遺伝子の暗号自体が間違ってしまったものです。一方、最近、遺伝子暗号自体は大丈夫でも、遺伝子の使い方が間違ってしまうとがんが発生することがわかってきました。遺伝子の使い方を決める装置が「DNA メチル化」というものです。この DNA メチル化の間違いを「ひっかき傷」と表現しました。DNA メチル化の間違いは、遺伝子暗号の間違いと異なり、薬剤などで元に戻すことが可能ですし、少々存在していても細胞に異常はでませんので、「ひっかき傷」のイメージによく合うのです。

②DNA メチル化の働き

ヒトの体では、一個の受精卵から、皮膚や消化管や神経など、様々な臓器が作られます。しかし、ほとんどすべての細胞は同じ遺伝子を持っています。なぜ、同じ遺伝子を持ちながら、全く、別の細胞になるのでしょうか。答えは、「遺伝子の使い方が、細胞の種類毎に異なり、その使い方は一度決まると容易には変わらないから」です。使う遺伝子と使わない遺伝子に目印をつけている本体が、DNA メチル化です。同じ遺伝子を持っていても、DNA メチル化による目印が異なるので、皮膚になったり、消化管になったりするわけです。DNA メチル化は一度つくると簡単にはとれませんので、いつまで経っても皮膚は皮膚、消化管は消化管のままです。

③DNA メチル化とがんとの関係

がん細胞では、本来、DNA メチル化がないはずの遺伝子に DNA メチル化があったり、逆の場合があったりすることがわかっています。そのために、細胞が増えすぎるのが止まらなくなったり、はがれて転移しやすくなったりしています。最近、がん患者さんのがんではない組織を詳細に調べると、そこにも既に、ないはずの DNA メチル化が少量ながら認められることがわかってきました。このような DNA メチル化は、細胞が増えたり、転移したりすることとは関係のない遺伝子におきていて、細胞の性質には関係ありませんので、「ひっかき傷」のようなものです。しかし、これらの DNA メチル化の蓄積の程度は、将来がんを発生する危険と関係があることもわかってきました。本研究では、この DNA メチル化を測定することで胃がんのなりやすさを調べます。

6. この研究の方法

以前、本研究にご同意を頂き、下記の①から⑤の方法にて、胃粘膜組織採取をさせて頂いた方、その後年1回の内視鏡検査を受けておられる方が今回の対象です。

今回、追跡期間が5年から10年と延長になったため、生検を行った時（観察開始）から10年間にわたり、あなたに胃がんができないか観察いたします。そのため、もしご連絡が取れなくなった場合には、健康状態を確認させて頂き、またご来院いただくために担当医より電話もしくは、お手紙による連絡をさせていただきたいと考えています。がん罹患状況を正確に把握するため、適正な手続きにしたがい、研究に参加された施設の院内がん登録、公的がん登録（全国がん登録や地域がん登録など）の利用を行うことがあります。

追跡延長の拒否を希望される場合には、6年目以降の内視鏡検査データを本研究に使用しませんので、2024年5月31日までに上記のお問い合わせ先までお申し出ください。ご連絡をいただかなかった場合には、追跡延長をご了承いただいたものとさせていただきます。

下の①—⑤の項目は既に終了した内容であり、今後新たに登録はされません。

①検体の採取

この研究への参加に同意いただけましたら、次回の胃内視鏡検査の際に、あなたの病変のない胃粘膜を2か所から組織採取（生検）させていただきます。生検とは、鉗子（かんし）という細い道具を内視鏡を通して組織をかじりとることを指します。採取される組織はほぼゴマ粒ひとつくらいの小さな大きさですか、使い方によっていろいろ調べることができます。がんなどの病変の診断や感染症の有無など診療において一般的に行われている医療行為です。

この研究には同意をいただきました2,000人の方々に参加頂く予定です。またそのうち、各共同研究施設にて新たに除菌療法を受けられた15人の方々に（計120人）に、DNAメチル化が除菌後どのように変化をするかをみるために、観察開始から2年後の胃内視鏡検査の際にも同じ場所から再度生検をさせていただきたいと考えています。あなたがその方に該当するか担当医からご説明させていただきます。

②検体の保存と解析

採取した生検組織はただちに保存液に入れられ、その後国立がん研究センター研究所に搬送されます。研究所においてDNAを抽出し、純化・濃縮して、DNAメチル化の蓄積の程度を測定します。

③アンケート（内服薬、生活歴、既往歴）

本研究では、データの解析にあたって生活歴、既往歴および内服薬のデータを用います。そのために別紙のアンケート（9ページ程度）にご記入頂きます。アンケート記入の所要時間は約10分です。

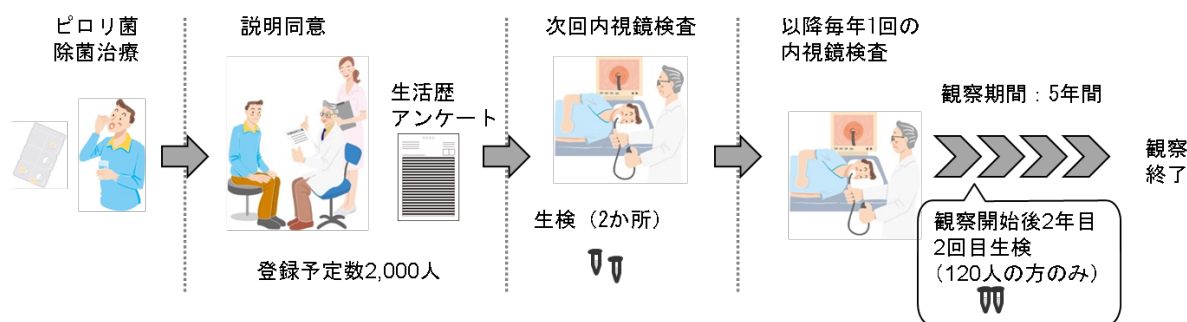
④内視鏡検査

胃粘膜の萎縮が広範囲に広がっている人は胃がんになりやすいことから、現在、通常毎年1回の内視鏡検査がすすめられています。これは、胃がんを早期発見することで内視鏡治療による完治が望めるからです。今後、あなたにも保険診療にて毎年内視鏡検査を受けていただき、胃がんが発生していないか確認させていただきます。万一胃がんが見つかった場合には、通常の診療として最適な対応をさせていただきます。この検査のときの情報を、本研究に利用させていただきます。

観察開始時に採取させて頂いた生検組織が微量であった場合や、きちんと採取できていなかった場合には、次回の内視鏡検査の際に生検をお願いすることがあります。御同意頂けた場合、再生検の 때가観察開始時となります。

⑤その後のご連絡・追跡調査

この研究では、生検を行った時（観察開始）から約5年間にわたり、あなたに胃がんができないか観察いたします。そのため、もしご連絡が取れなくなった場合には、健康状態を確認させて頂き、またご来院いただくために担当医より電話もしくは、お手紙による連絡をさせていただきたいと考えています。がん罹患状況を正確に把握するため、適正な手続きにしたがい、研究に参加された施設の院内がん登録、公的がん登録（全国がん登録や地域がん登録など）の利用を行うことがあります。



7. この研究への参加により予想される利益と不利益について

予想される利益として

本研究へ参加することにより、新しい診断法の確立に貢献することができます。臨床研究はみなさまのご理解とご協力によって初めて成り立つものであり、現在ある多くの医学的知識もこれまで研究に参加して下さった多くの方々のご協力の結果によるものです。ぜひ本研究への参加いただき、医学の進歩のためにご協力をお願いいたします。

また、本研究の結果、胃粘膜のDNAメチル化の測定が胃がんの危険を知るために大変に有用だと分かった場合には、希望された方には結果をお知らせします（8年後くらい）。

①予想される不利益として

生検することによる副作用に出血があります。生検を一回行うことによる出血の発生率は、これまで発表された論文によるとおよそ0.007-0.01%（7/10万～1/1万）と極め

てまれであるとされています。2箇所採取させていただきますので、それによる出血の危険はおよそ0.02%（1万人に2人程度）となります。検査後に万が一、吐血や下血等を認めた場合には通常の保険診療のもとで、適切に対応いたします。

②本研究に伴う謝礼はありません

本研究にご協力頂くことに伴う謝礼は、一切ございません。

8. 研究全体の実施予定期間とあなたに参加いただく期間

この臨床研究はこの研究の主施設での研究許可日から、9.5年間にわたり行う予定です。あなたに参加いただくのは同意後の次回の内視鏡検査（観察開始）から5年間（60か月）です。

9. あなたが負担する費用について

この研究のために行った生検に関して、本来の診療に必要な費用以外の追加負担が生じることはありません。また本研究は通常の診療に基づいた観察研究であり、経過観察期間においても、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。

10. 健康被害が発生した場合の対応・補償について

内視鏡検査に伴う副作用の治療は保険診療で行われます。万が一本研究による生検で出血がおこって損害が生じた場合は、本研究が加入する臨床研究賠償保険の補償対象となります。あなたの請求に応じて保険による補償をさせていただきます。

11. 個人情報の取り扱いについて

①個人情報の取り扱い

この研究に参加されますとあなたには、国立がん研究センター研究倫理審査委員会もしくは各共同研究施設の倫理審査委員会の承認の上、個人情報管理者のみが知る登録番号が付与されます（連結可能匿名化といいます）。それ以降は、あなたのお名前やカルテ番号は検体や資料から削除され、検体や試料は登録番号により管理されます。また登録番号と個人情報をつなぐ対応表は、個人情報管理者によって厳重に保管されますので、あなたのお名前が国立がん研究センター中央病院の外部に出ることはありません。

あなたの個人情報のうち特定のもの（イニシャル、生年月日）と臨床情報に関する記録の一部は、データマネジャー（メビックス株式会社、〒107-0052 東京都港区赤坂1-11-44）に提出され、厳重に管理されます。またこれらの特定の個人情報は当院と研究事務局（国立がん研究センター中央病院）とのやり取りの際にも使用されます。またアンケートは匿名化された状態で国立がん研究センター社会と健康研究センターに集められて厳重に保管されます。

また、見つかったDNAの変化が、あなたの診療に活用できるかどうか検討するため、主治医または研究代表者が指定した研究者が、カルテを調べさせて頂くことがあります。

その際にも、カルテを調べた人以外に、あなたのお名前やカルテ番号が伝わることはありません。

②国立がん研究センター臨床研究監査部門が実施する内部監査について

またこの研究が正しく行われているかどうかを確認するために、事務局もしくは国立がん研究センター臨床研究監査担当などの第三者が、あなたの診療に関する情報や研究の記録などを確認することがあります。このような場合でも、これらの関係者には、守秘義務があり、あなたの個人情報を守られます。また、この研究で得られたデータを、この研究以外の目的で使用することはありません。

12. 生体試料および研究データの取り扱いについて

あなたの生検検体はがん研究センター研究所に搬送され、DNA の変化が調べられます。検査後も DNA が残る場合がありますが、もし残った場合には厳重に凍結保存され、研究許可日より 15 年間にわたり保管されます。保管された DNA はこの研究で他の遺伝子の DNA メチル化を調べるために、または、国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を得た他の研究に用いられます。同様にあなたの臨床情報や DNA メチル化などの研究データは、本研究以外にも国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を得られた研究に限り、個人情報と結びつかない形で用いられます。

ただしこれらの本研究以外への利用については、あなたに同意いただいた場合のみに行われます。同意文書であなたのお考えをお選びください。

保管期間が終了した DNA は、完全に破壊され破棄されます。

また採取後に、あなたが研究参加を取りやめられた場合には、保存されているあなたの検体や研究データは破棄されます。ただし、それまでの解析で得られた研究成果が既に発表されている場合、その部分に関しては完全に廃棄することはできません。

13. 研究結果の公表および参加者への通知について

研究結果は、科学雑誌および学会などに公表されますが、個人が特定できる情報が公開情報に含まれることはありません。また研究に伴い発生する知的所有権は、他の研究と同様、知的所有権は国及び研究者に帰属します。

本研究で調べる DNA の変化は、後天的に発生したと考えられるものですので、その変化が、あなたのお子さまに伝わる可能性はほとんどありません。またあなたの診療方針が直ちに大きく変わる可能性は少ないため、原則としてご本人には通知いたしません。

しかし本研究結果が公表された段階(8 年後くらい)で、有用性が明らかな場合に限り、希望者に結果を通知いたします。

14. この臨床研究の資金と利益相反について

臨床研究における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益（謝金、研究費、株式等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。本研究は、H26 年度：厚生労働科学研究費「高精度エピゲノム胃

がんリスク診断の確立と多層的食道がんリスク診断の開発」(課題番号 2014-285 研究代表者：牛島俊和)、H27-28 年度：日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業「バイオマーカーによる早期診断技術の確立と実用化に関する研究」「高精度エピゲノム胃がんリスク診断の確立と多層的食道がんリスク診断の開発」、H29-31 年度：日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業「ピロリ菌除菌後健康人を対象とした世界初エピゲノム発がんリスク診断の実用化」、R2-R7 年度：日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業「ピロリ菌除菌後健康人を対象とした世界初エピゲノム発がんリスク診断の実用化」を資金源として実施します。また本研究は臨床実用化を目指して H29 年より株式会社シスメックス社との共同研究により行われます。この他に、特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けておりませんので、研究開始の時点では研究組織全体に関して起こりうる利益相反はありません。

今後、企業からの資金提供が行われる場合もありますが、各研究機関の利益相反委員会が利益相反が適切に管理されているか否かを厳密にチェックします。例えば、国立がん研究センターにおける利益相反の管理は国立がん研究センター利益相反委員会が行っていますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当者までお問い合わせください。

15. 研究組織について

この研究は、星薬科大学エピゲノム創薬研究室 特任助教 山田晴美が責任者となり、行います。研究参加施設は下記の通りです。

研究代表者：山田晴美

星薬科大学エピゲノム創薬研究室

〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41

研究事務局：山田晴美

星薬科大学エピゲノム創薬研究室 〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41

研究参加施設 (順不同)

国立がん研究センター中央病院、和歌山県立医科大学付属病院、富山大学附属病院、東京大学医学部附属病院、日本医科大学付属病院、大分大学医学部附属病院、浜松医科大学医学部附属病院、広島大学病院、滋賀医科大学附属病院およびこれら主幹病院の関連施設。

【本院における研究組織】

| | 所属・職名 | 氏名 |
|-------|-------|------|
| 研究責任者 | 消化器内科 | 因幡和美 |

連絡先： 因幡 和美 TEL：097-556-1772

| | | | |
|------|--|----|---|
| 参加施設 | 大分大学医学部消化器内科学講座 有田胃腸病院 大分県厚生連鶴見病院 あべ胃腸病内視鏡クリニック | 教授 | 村上和成 因幡 和美 内科部長 永井 敬之 院長 阿部 寿徳 |
|------|--|----|---|

データセンター

メビックス株式会社 代表取締役社長 吉田 裕彦
〒107-0052 東京都港区赤坂 1-11-44

角川 康夫（アンケート保管・問い合わせ）
国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院 内視鏡科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

島津 太一（解析担当）
国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康研究センター 予防研究グループ
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

16. 問い合わせと連絡先について

この臨床試験について何か知りたいことや、何か心配なことがありましたら、担当医に遠慮なくおたずね下さい。またこの説明書とそれに基づく説明は理解できたのだけでも、念のため、本研究とは関係のない専門家の意見を聞きたい場合があるかもしれません。その場合には、この資料を専門家に見せて頂いて、意見を聞いて頂いても、全く構いません。

有田胃腸病院

病院住所：〒870-0924 大分県大分市牧 1丁目2-6
TEL: 097-556-1772（代表）

担当医／研究担当者： 因幡和美