

**2000年4月1日～2021年12月31日の間に
札幌医科大学附属病院消化器・総合、乳腺・内分泌外科において、
クローン病・潰瘍性大腸炎・大腸もしくは小腸腫瘍に対して、
大腸もしくは小腸切除術を受けられた方へ**

— 「クローン病患者の腸管局所におけるメモリーT細胞の^{ラップワンエー}RAP1A発現と
炎症抑制関連性の前向き観察研究」へご協力をお願い—

研究機関名 札幌医科大学附属病院

研究機関長 病院長名 土橋 和文

研究責任者 札幌医科大学附属病院 消化器内科 教授 仲瀬 裕志

研究分担者 札幌医科大学附属病院 消化器内科 助教 石上 敬介

札幌医科大学附属病院 消化器内科 助教 我妻 康平

札幌医科大学附属病院 消化器内科 診療医 平山 大輔

札幌医科大学附属病院 消化器内科 診療医 風間 友江

札幌医科大学附属病院 消化器内科 診療医 山川 司

1. 研究の概要

1) 研究の目的

炎症性腸疾患は症状が良くなったり悪くなったりを繰り返しながら経過する難治性の慢性疾患です。炎症性腸疾患の罹患率は元々欧米で高い値を示していましたが近年ではアジアでも患者数の急速な上昇を認めており本邦でも患者数が増加しています。炎症性腸疾患の発症には遺伝子的な要因、腸内細菌(大腸や小腸の中にいる細菌)の変化、ライフスタイルの西洋化などの様々な要因が複雑に絡んでいると考えられています。一般的に炎症性腸疾患は遺伝子疾患ではないため病気自体が遺伝することはないですが、一方で病気のなりやすさは遺伝します。このような多数の小さな炎症性腸疾患の発症リスクを規定している遺伝要因を疾患感受性遺伝子と呼びます。

疾患感受性遺伝子はありふれた遺伝子多型より構成されており、近年ではある病気の患者さんとある病気ではない患者さんで全ゲノムにおいて頻度を比較するゲノムワイド相関解析を行えるようになりました。中でも2018年に東北大学と九州大学が合同で日本人ゲノムワイド相関解析を行い新たなクローン病疾患感受性遺伝子であるRap1A(ラップワンエー)を同定し報告しました。Rap1Aが属するRap1は血管内のリンパ球が腸管組織に移動す

る場合に必要なたなぎを抑制する分子であり、Rap1の発現を抑えたマウスでは腸炎を発症することが報告されています。また、Rap1Aの遺伝子多型について、クローン病の危険対立遺伝子を保有するほど患者の腸管局所におけるメモリーT細胞のRap1Aの発現が低下しており、この遺伝子多型によるRap1Aの発現低下が腸管へのリンパ球の移行を促進し炎症を誘導している可能性が示唆されます。

しかし、クローン病の腸管局所におけるメモリーT細胞のRap1Aの発現の機序については、未だ十分な検討はされていません。クローン病患者の腸管局所におけるメモリーT細胞のRap1A発現の減少を確認しその機序を解明することは、クローン病の病態の解明や新たな治療方法の開発につながると考え本研究を計画しました。

2) 研究の意義・医学上の貢献

現時点で本研究結果により直ちに診断や治療方法が変更となる可能性は低いと考えられます。しかし、本研究の成果によりクローン病患者さんの腸管局所におけるメモリーT細胞のRap1A発現の減少を確認しその機序を解明することは、将来的にクローン病の病態の解明や新たな治療方法の開発につながると予想されます。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

2000年4月1日～2021年12月31日の間に札幌医科大学附属病院消化器・総合、乳腺・内分泌外科において、クローン病・潰瘍性大腸炎・大腸もしくは小腸腫瘍に対して、大腸もしくは小腸切除術を受けられた方が研究対象者です。

2) 研究期間

臨床研究審査委員会承認後～2022年3月31日

3) 予定症例数

2021年12月31日の時点で

・手術を受けた炎症性腸疾患患者さん：当院 10症例

(研究全体 参加施設2施設、予定症例数 30症例)

・手術を受けた大腸もしくは小腸腫瘍患者さん：当院 20症例 (研究全体 20症例)

を予定しています。

4) 研究方法

2000年4月1日～2021年12月31日の間に当院において、クローン病・潰瘍性大腸炎・大腸もしくは小腸腫瘍に対して、大腸もしくは小腸切除術を受けられた方で、手術標本を用いて免疫染色を行いCD4 (シーディーフォー)陽性T細胞 のRap1の発現解析を行います。

また、対象となった患者さんの臨床情報や検査情報との関連を検討します。

5) 使用する試料

この研究に使用する試料として、すでに手術で切除した大腸もしくは小腸の手術標本を使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報が漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

6) 使用する情報

この研究に使用するのは、大学病院のカルテに記載されている情報の中から以下の項目を抽出し使用させていただきます。分析する際には氏名、生年月日などのあなたを特定できる情報は削除して使用します。また、あなたの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- ・ 病歴:既往歴,生活歴,家族歴など
- ・ 身体所見:身長,体重,血圧,脈拍,体温,腹部所見,排便状況など
- ・ 画像診断:内視鏡的所見など
- ・ 臨床検査(血液):白血球、赤血球、肝機能、膵酵素、腎機能、炎症反応など。
- ・ 病理診断 (病理組織検査、細胞診検査 等)

7) 試料・情報の保存、二次利用

この研究に使用した試料・情報は、研究の中止または研究終了後5年間、札幌医科大学医学部 消化器内科学講座の医局の施錠される棚で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で管理・制御されたコンピューターに保存します。その他の試料・情報は施錠可能な保管庫に保存します。なお、保存した試料・情報を用いて新たな研究を行う際は、臨床研究審査委員会（倫理委員会）にて承認を得ます。

8) 試料・情報の管理責任者

この研究で使用する試料・情報は、以下の責任者が管理します。

札幌医科大学附属病院 消化器内科学講座 講師 阿久津 典之

9) 研究結果の公表

この研究は氏名、生年月日などのあなたを特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

匿名化の方法

- ① 研究に参加された方のデータは、個人が特定できないように識別コード（文字や記号の羅列）を付けて管理します。

- ② 個人と識別コードを照らし合わせる一覧表は、研究データとは別に管理します。
- ③ 本研究の成果は学会や論文等に公表しますが、その際は識別コードを付した方のデータのみが公表され、個人が識別できるものは一切公表されません。

10) 研究に関する問い合わせ等

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代理人の方にご了承いただけない場合には研究に使用しませんので、2022年2月28日までの間に下記の連絡先までお申し出ください。お申し出をいただいた時点で、研究に用いないように手続をして、研究に用いられることはありません。この場合も、その後の診療など病院サービスにおいて患者の皆様には不利益が生じることはありません。

ご連絡頂いた時点が上記お問い合わせ期間を過ぎていて、あなたを特定できる情報がすでに削除されて研究が実施されている場合や、個人が特定できない形ですでに研究結果が学術論文などに公表されている場合は、解析結果からあなたに関する情報を取り除くことができないので、その点はご了承下さい。

<問い合わせ・連絡先>

札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座

氏名：

消化器内科	教授	仲瀬 裕志	(研究責任者)
消化器内科	助教	石上 敬介	(研究分担者)
消化器内科	助教	我妻 康平	(研究分担者)
消化器内科	診療医	平山 大輔	(研究分担者)
消化器内科	診療医	風間 友江	(研究分担者)
消化器内科	診療医	山川 司	(研究分担者)

電話：011-611-2111 内線 32110 (平日：8時45分～17時30分)

011-611-2111 内線 39390 (夜間：17時30分～8時45分、休日) 9階西病棟

ファックス：011-611-2282 (平日：8時45分～17時30分)