

口腔扁平苔癬、白板症、口腔癌、シェーグレン症候群および IgG4 関連疾患における 唾液・腸内細菌叢と病態の関係の解明

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院顎口腔外科・顔面口腔外科では、現在口腔扁平苔癬、白板症、口腔癌、シェーグレン症候群および IgG4 関連疾患の患者さんを対象として、唾液・腸内細菌叢と病態の関係に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2030年10月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

口腔扁平苔癬は頬、舌や唇にできる白い粘膜の病気です。この病気は摂食痛を生じるなど日常生活に支障をきたすこともあります、また癌化することもある難治性疾患です。口腔扁平苔癬は、未だその病因が不明であり、明確な治療法がありません。これまでの研究で私達は、免疫細胞の一種である T 細胞が病気の進展に関与すること報告してきました。

口腔扁平上皮癌 (OSCC) は、舌、歯肉、口唇、頬粘膜などの口腔粘膜に発生する悪性腫瘍であり、比較的高頻度に遭遇するがんであり、早期に発見されることが多いものの、術後の摂食障害や構音障害など、生活の質 (QOL) に重大な影響を及ぼす疾患です。近年、病変組織における免疫が癌の進行に関与している可能性が報告されています。

白板症は口腔粘膜に生じる摩擦によって除去できない白斑様の病変で、低い確率 (1-2%) ではあるものの、一部では口腔扁平上皮癌への進展することが知られており、口腔潜在的悪性疾患に分類される疾患です。明確な原因は不明ですが、誘因としては局所の慢性的な刺激（合っていない義歯、歯の鋭縁）、タバコ、アルコールが挙げられています。

シェーグレン症候群は初発症状としてはドライマウス、ドライアイなどを引き起こす自己免疫疾患です。これまでに私達は、唇の唾液腺で T 細胞の解析を行い、シェーグレン症候群の発症のメカニズムについて報告してきました。しかしながら未だ免疫機構の全貌は解明できておりらず、免疫機構を制御する確立した治療方法もなく、対症療法のみが行われているのが現状です。

一方 IgG4 関連疾患は、顔の領域では涙腺および唾液腺の腫れ、そしてドライマウスが症状として現れる日本で初めて報告された病気です。しかし、いまのところ、まだ不明なことが多い病気です。

近年の研究で唾液や腸内常在細菌の変化が全身に免疫反応の異常を惹起することが、川崎病やリウマチなどで明らかとなっていました。口腔扁平苔癬、シェーグレン症候群や IgG4 関連疾患、白板症、口腔癌の発症にも口や腸内の細菌叢の変化が関与するのではないかと考え、本研究を計画しました。

最終的には細菌叢をターゲットにした治療法の開発にも結びつけたいと考えております。

3. 研究の対象者について

九州大学病院顎口腔外科・顔面口腔外科に口腔扁平苔癬、白板症、口腔癌、シェーグレン症候群や IgG4 関連疾患、またはその疑いで入院または通院されている患者さんで、200名を対象に研究を行う予定です。また対照群として、拔歯や囊胞の治療に同科に入院または通院中の患者さん 40 名も対象とする予定です。

また、この研究では組織所見と細菌叢の比較も行うために、下記の先行研究に参加した方の診療情報

も利用させていただく予定です。

先行研究で得られた試料・情報の利用（口腔扁平苔癬）

許可番号：21192

課題名：口腔扁平苔癬の病態進展メカニズムの解析

許可期間：令和1年6月21日～令和6年3月31日

先行研究で得られた試料・情報の利用（SS・IgG4-RD）

許可番号：22005

課題名：IgG4関連疾患および類似疾患の病態メカニズム解明のための
多施設共同研究

許可期間：平成29年6月19日～令和8年6月30日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：

平成元年4月1日～許可日

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際はカルテより以下の情報を取得します。

[取得する情報]

- ① 年齢・性別
- ② 病歴に関する情報（現病歴、既往歴、家族歴、薬歴）
- ③ 身長、体重、体温
- ④ 摂食状況・排泄状況・服薬状況
- ⑤ 血液検査結果（CBC、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗核抗体、RF、免疫グロブリン量（IgGサブセットを含む））
- ⑥ SS または IgG4-DS の診断根拠となる検査（病理検査、画像検査（CT、MRI、US、唾液腺造影、唾液腺シンチ）、唾液分泌量（ガムテスト、サクソンテスト、吐唾法）
- ⑦ 口腔、眼、全身所見についてのカルテ記載
- ⑧ 生検時の病理レポート

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

生検結果と取得した情報の関係性を分析し、病気の発症への影響を明らかにします。

匿名化された糞便サンプルは、タカラバイオ株式会社に郵送し、メタ 16S データを依頼します。

さらに、得られた情報を関西医科大学を提供し、Qiime2 を用いた菌叢解析を依頼します。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

あなたの病理組織、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、あなたが特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野・教授・森山雅文の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

研究対象者の糞便や病理組織、測定結果、カルテの情報をタカラバイオ株式会社、関西医科大学へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることは 없습니다。

7. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られたあなたの病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野において同分野教授・森山雅文の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られたあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面外科学分野において同分野教授・森山雅文の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られたあなたの試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、日本学術振興会からの科学研究費（国際共同研究強化B）、持田記念医学薬学振興財団からの寄附金である持田記念研究助成、アステラス病態代謝研究からの寄附金であるアステラス病態研究助成金でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨してい

ます。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は日本学術振興会からの科学研究費（国際共同研究強化B）、持田記念医学薬学振興財団からの寄附金である持田記念研究助成、アステラス病態代謝研究からの寄附金であるアステラス病態研究助成金で、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性がありますが、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性がありますが、これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院顎口腔外科 九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面外科学分野
研究責任者	九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野 教授 川野真太郎 <u>九州大学病院 顎面口腔外科</u> 講師 大山順子
研究分担者	九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面外科学分野 助教 金子直樹 九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野 助教 坂本瑞樹 <u>九州大学病院 顎口腔外科</u> 医員 横溝志保 九州大学大学院歯学府 口腔顎顔面病態学分野 大学院生 長野晴紀 <u>九州大学大学院歯学府 顎顔面腫瘍制御学分野</u> 大学院生 宇野拓也 九州大学大学院歯学府 口腔顎顔面外科学分野 大学院生 藤野晴絵 九州大学大学院歯学府 口腔顎顔面外科学分野 大学院生 城戸孟 九州大学大学院歯学府 口腔顎顔面外科学分野 大学院生 南部孝樹

共同研究機関等	機関名／研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	関西医科大学小児科学講座 教授 金子一成 (金子一成) 准教授 辻章志 講師 赤川翔平	データ解析
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：タカラバイオ株式会社 所在地：滋賀県草津市野路東七丁目4番38号 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。 提供する試料等：唾液、糞便	遺伝子解析

1.4. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学大学院歯学研究院顎顔面外科学分野 助教 金子直樹 連絡先：[TEL] 092-642-6447 (内線 2223) [FAX] 092-642-6386 メールアドレス：kaneko@dent.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史