

造血細胞移植における口腔常在微生物叢の変化およびその影響に関する調査

1. 観察研究について

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、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に臨床研究といい、その中でも健康に関わる事実や、ある疾病に対して従来行っている治療の効果などについて、情報を収集して観察する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学歯学研究院口腔予防医学分野では九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科および高齢者歯科・全身管理歯科と共同で、現在造血器悪性腫瘍の患者さんを対象として、造血細胞移植における口腔常在微生物叢の変化およびその影響に関する「観察研究」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、2026年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

造血細胞移植では移植前処置として大量化学療法や全身放射線照射を受け、患者さんは重度の骨髄抑制状態となります。その期間には感染症予防のための抗菌薬投与も行われるため、我々の体の内外表面に存在する常在微生物叢も大きな影響を受けます。こうした移植前処置に伴う腸内微生物叢の乱れの移植後の予後への関与が次々と報告され、近年腸内微生物叢管理の重要性に注目が集まっています。

我々は以前の研究で常在微生物叢の大きな変化は口腔でも起こっていること、さらに通常まずみられない二つの菌種の口腔からの検出と移植後の生存率とが関連することを明らかにしました。今回はこの研究をさらに拡大し他にも同様の菌種がないかを調査しながら、それらの菌を分離培養して詳細な検討を行います。またそうした菌が腸内微生物叢に移行していないかも便を利用して検証します。また退院後歯科を受診した際にも口腔から検体を採取し、口腔微生物叢の異常がどのくらいの期間起こっているのかを明らかにします。この研究の結果は口腔微生物叢の異常が移植予後に寄与するメカニズムを知るための重要なデータとなると考えています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科に造血器悪性腫瘍で入院されている満20歳以上の患者さんで、造血幹細胞移植を受ける可能性がある方、かつ全身管理歯科にて口腔内の観察、治療および口腔ケアを行っている方120名を対象とさせていただき予定です。

重篤な合併症があるなど本研究参加が不相当と判断される方は、この研究にご参加いただくことはできません。

また、この研究では移植予後と関連する口腔微生物の特定を行うために、下記の先行研究に参加した120名の方の口腔微生物叢DNAと診療情報も利用させていただき予定です。

許可番号：2019-246

課題名：造血器悪性腫瘍患者の治療前後における口腔内細菌叢の変化と口腔粘膜障害との関連性についての調査

許可期間：令和元年9月4日～令和6年7月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：令和元年9月4日～令和3年9月30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

この研究への参加に同意いただきましたら、採取用電動ブラシを用いて、舌苔を移植前歯科受診時、移植日、3週間後、6ヶ月後、1年後、2年後の最大6回採取します。移植当日には生きた菌を得るための別に舌拭い検体も採取し、また唾液をチューブに出して頂きます。また、移植日から一週間以内に通常診療での培養検査用便スワブ検体に追加して、研究用のスワブ検体を一本採取致します。加えてカルテから以下の情報を取得します。治療後の経過に関する情報は移植後1年ないし2年経過したのちに再度カルテから取得します。

[取得する情報]

年齢、性別、原疾患、併存疾患、治療歴、Performance Status、血液検査結果（血液・凝固・線溶系検査、生化学的検査、内分泌代謝系検査、免疫学的検査）、造血幹細胞移植に関する情報（移植方法、移植ソース等）、口腔保健に関する情報（歯科治療歴、口腔内清掃状態、口腔粘膜障害の有無・程度・期間等）、治療後の経過に関する情報

採取した舌苔、便は微生物のDNAを分析する手法を使って微生物の量と構成を明らかにします。また検体のなかの微生物の薬剤耐性遺伝子の有無を調べます。微生物の構成と取得した情報の関係性を分析し、移植予後と関連がある口腔微生物種を明らかにします。特定された微生物種は培養し、その性状と特徴を詳細に調べます。またその菌が腸に移行していないかと口腔微生物叢の異常がどのくらいの期間起きているについても調べます。

唾液は抗体や炎症性サイトカインといった体の防御に関わる成分が唾液にどの程度出ているかも調べます。

DNAの塩基配列解読は上記のとおり九州大学内の装置に加え、株式会社かずさゲノムテクノロジーズにも依頼して詳しい分析を行います。この時送付するのは微生物叢DNA検体のみで個人を識別できる情報は一切渡すことはありません。他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の舌苔、唾液、便、それらの解析結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者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。研究対象者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予防医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、研究対象者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予防医学分野・教授・竹下 徹の責任の下、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。

6. 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研究対象者の舌苔、唾液、便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予防医学分野において同分野教授・竹下 徹の責任の下、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研究対象者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予防医学分野において同分野教授・竹下 徹の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、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、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います。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。

7. 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文部科学省科学研究費であり、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)

8. 研究に関する情報の開示について

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。

9. 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	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 九州大学病院高齢者歯科・全身管理歯科 九州大学大学院歯学研究院 口腔予防医学分野
研究責任者	九州大学大学院歯学研究院口腔予防医学分野・教授 竹下 徹
研究分担者	九州大学病院高齢者歯科・全身管理歯科・助教・奥 菜央理 九州大学病院高齢者歯科・全身管理歯科・教授・柏崎 晴彦

	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・森 康雄 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・看護師・中村 美樹子 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・看護師長・稲田 明美 九州大学大学院歯学研究院口腔予防医学分野・助教・影山 伸哉 九州大学大学院歯学研究院口腔予防医学分野・助教・朝川 美加李 九州大学歯学府高齢者歯科学・全身管理歯科学・大学院生・塚本葉子
業務委託先	企業名等：株式会社かずさゲノムテクノロジーズ 所在地：千葉県木更津市かずさ鎌足二丁目6番地7

10. 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口腔予防医学分野・准教授・竹下 徹
連絡先：〔TEL〕 092-642-6353
〔FAX〕 092-642-6353
メールアドレス：taketooo@dent.kyushu-u.ac.jp