

(文例) A-1

研究参加者・血液提供者の皆様へ

研究課題「キメラ抗原受容体導入発現 γ δ T細胞による悪性中皮腫 に対する免疫治療法の開発」へのご協力のお願い

1. この研究の概要

【研究課題】

キメラ抗原受容体導入発現 γ δ T細胞による悪性中皮腫に対する免疫治療法の開発

【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関 東京大学大学院医学系研究科 免疫細胞治療学講座

研究責任者 垣見和宏・免疫細胞治療学講座・特任准教授

担当業務 (データ収集・匿名化・検体測定・データ解析)

【研究目的】

免疫細胞治療学 (メディネット) 講座では、がんに対する免疫細胞治療法を開発するために、倫理委員会/治験審査委員会の承認を得て臨床研究を実施しています。臨床試験に進むまでには、試験管内での基礎研究や実験動物を用いた前臨床試験を実施して、新しい免疫細胞治療法の安全性と有効性を検討することが必要です。

本研究では、胸膜中皮腫に対する新しい免疫治療を開発することを目的としています。胸膜中皮腫は、かつて稀な疾患で、アスベスト関連作業者に発生する職業性腫瘍として扱われてきましたが、アスベストによる健康問題が工場周辺の地元住民にも波及し、社会的に大きな問題になっています。アスベストの使用は、工場に限りません。2004年に全面使用禁止されるまで、約950万トンという大量のアスベストが建造物をはじめ様々な家庭用製品にまで使用され、今なお現存しています。2006年胸膜中皮腫の死亡者数は1050人でしたが、中皮腫発生までの40年の潜伏期間を考慮すると今後患者は急増し、今後40年間で10万人以上に達すると予想されています。胸膜中皮腫に対する治療は、手術、放射線治療、化学療法いずれもが、単独では十分な効果が得られず、これらを組み合わせた集学的な治療が必要ですが、まだ決め手となる治療法がありません。

そこで、本研究では、胸膜中皮腫に対する新しい免疫治療を開発するために、提供していただいた末梢血中のリンパ球と血漿を用いて γ δ T細胞を培養し、そこにキメラ抗原受容体*メッセンジャーRNAを導入して悪性中皮腫を効率よく攻撃して破壊するキラー細胞を作成します。そのため、健康な人からの血液が必要です。

キメラ抗原受容体*: 悪性中皮腫細胞の表面に存在するメソテリンと呼ばれる標的分子に結合するように人工的に作成されたT細胞受容体

【研究方法】

①採血量・基準

今回お願いする採血量は、献血(400ml)に比べると少量(50ml)ですが、日本赤十字社が用いている献血時の採血基準に準じて(年齢20-69歳、体重男性45Kg以上、女性40kg以上、血色素量12g/dL以上(最近の検診データを問診で確認する)、年間採血回数: 男性6回以内、女性4回以内、年間総採血量が、

献血などをあわせて男性 1200ml 以内、女性 800ml 以内)、問診・診断にて採血可能か判断します。

年間最大で 30 名を予定しています。

②採血不適格条件

輸血及び臓器移植の経験のある方

3 日以内に抜歯した方

B 型及び C 型肝炎ウイルスキャリアの方

梅毒等の性病、C 型肝炎、マラリア罹患経験のある方

妊娠中、授乳中又は 6 ヶ月以内に出産、早流産した女性の方

その他、採血基準により不適格と判断された方

③採血後の研究

採血で得られた血液を遠心分離によって血漿成分、リンパ球と赤血球に分離します。血漿とリンパ球を採取して、実際の培養に使用するまで凍結保存します。リンパ球に IL-2 という T 細胞増殖因子とゾレドロン酸という薬を作用させて 10-14 日間刺激することで $\gamma\delta$ T 細胞を培養します。得られた $\gamma\delta$ T 細胞にメソテリンに対するキメラ抗原受容体のメッセンジャー RNA をエレクトロポレーションと呼ばれる電気刺激で導入することで、キメラ抗原受容体を発現する $\gamma\delta$ T 細胞を作成します。この細胞が実施にメソテリンを細胞表面に持った胸膜中皮腫細胞を認識し攻撃して破壊することができるかどうかを検討します。

2. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただくかどうかは、研究参加者・血液提供者の皆様の自由意思に委ねられています。もし同意を撤回される場合は、採血を実施するまでに同意撤回書に署名し、研究代表者の垣見にご提出ください。なお、研究にご協力いただけない場合にも、皆様の不利益につながることはありません。

3. 個人情報の保護

この研究に関わる成果は、他の関係する方々に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。あなたの人体試料や情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、当研究室において厳重に保管します。検体およびデータシートには検体 ID ナンバーのみが記された状態で取り扱います。そのため、同意を取り消すこと、および、個人の結果をあなたにお伝えすることはできません。

4. 研究結果の公表

研究の成果は、あなたの氏名など個人情報が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上で公表します。結果については、個人的なお問い合わせがあった場合、全体の結果についてお伝え致します。

5. 研究参加者にもたらされる利益及び不利益

この研究が、あなたに直ちに有益な情報をもたらす可能性は高いとはいえません。しかし、この研究の成果は、今後のがん免疫研究の発展に寄与することが期待されます。したがって、将来、あなたに新しいがんの治療法が提供されるという面で利益をもたらす可能性があると考えられます。

予想される有害事象に関して

採血量は献血よりも少量ですが、同様の有害事象が起きる可能性も否定出来ません。そこで、献血時と同様に適切な対応を準備しています。

① 血管迷走神経反応（VVR）：針を刺すことをきっかけとして、迷走神経（心拍を遅くし血管の緊張を緩める神経）が緊張状態になる為に起こる副作用で、採血中または採血直後に出現し、血圧低下、徐脈になることがあります。処置 1. 下肢挙上（ベッドの頭部を下げ、枕などで足を上げる） 2. 採血の中止（速度を下げ返血後終了） 3. 衣服をゆるめる。で対応します。

② 皮下出血、血腫：針を刺したところや周りが皮下出血や結集のために青く変化することがあります。もし青くなっても、少し拡がりながら青黒く→黄色くなって、7～10日で自然と吸収されます。必ず治るので心配ありませんが、症状出現時には適切な処置をとります。採血終了後、ガーゼ綿をテープでしっかり固定し、圧迫し、10分後に止血を確認して圧迫を解除しますが、30分以上ガーゼ綿は付けたままにして十分止血を確認することであらかじめ予防します。

③ 神経損傷：採血後に手指へ拡がる痛み、しびれなどが生じ、一定時間が経過した後も持続することがあります。約1万～10万回の採血に1回の頻度で起こるとされています。皮膚表層近くの神経は個人差が大きいので、神経損傷を100%防止することはできませんが、通常の採血では、太い神経の断裂などの可能性は低く、損傷は軽度で症状は軽く一時的な場合がほとんどです。しかし非常にまれに不可逆的な神経損傷になることもあります。

有害事象が発生した場合は応急処置を研究室で行った後、必要に応じて附属病院を受診していただき保険診療にて対応します。その際の保険診療における自己負担分は参加者の方にご負担いただきます。

6. 研究終了後の資料（試料）等の取扱方針

あなたからいただいた資料（試料）等は、この研究のためにのみ使用します。

しかし、もしあなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も引き続き保管します。符号により誰の資料（試料）等かが分からないようにした上で、使い切られるまで保管します。なお、将来、当該資料（試料）等を新たな研究に用いる場合は、改めて東京大学医学部倫理委員会の承認を受けた上で用います。

7. あなたの費用負担

今回の研究に必要な費用について、あなたに負担を求めることはありません。あなたへの謝金はございません。

8. その他

この研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施するものです。なお、この研究に関する費用は、文部科学省科学研究費 基盤研究（B）課題番号 24390326 「キメラ抗原受容体導入発現 $\gamma\delta$ T細胞による悪性胸膜中皮腫の免疫療法」から支出されています。ご意見、ご質問などがございましたら、お気軽に下記までお寄せください。

2013年4月16日

【連絡先】

研究責任者：垣見和宏

連絡担当者：松下博和

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科 免疫細胞治療学講座

Tel: 03-5805-3161 Fax: 03-5805-3164