

倫理審査申請書

令和 3 年 6 月 6 日

国立大学法人千葉大学総合安全衛生管理機構長 殿

申請者（研究実施責任者）

所属 総合安全衛生管理機構

職名 助教

氏名 齊藤 朋子

受付番号

1 審査対象	実施計画	
2 課題名	学生の腸内細菌叢と肝障害についての検討	
3 研究実施責任者	所属	総合安全衛生管理機構
	職名	助教
	氏名	齊藤 朋子
4 研究実施担当者		
医師	今関 文夫	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
医師	加藤 直也	所属機関：千葉大学大学院医学研究院消化器内科学
医師	高田 護	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
医師	小笠原定久	所属機関：千葉大学医学部附属病院臨床研究開発推進センター
医師	對田 尚	所属機関：千葉大学医学部附属病院腫瘍内科
看護師	生稲直美	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
看護師	鈴木のり子	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
看護師	岩倉かおり	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
看護師	田中麻由	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
看護師	鍋田満代	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
看護師	横地紀子	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
臨床検査技師	寺山多栄子	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
技術職員	北橋美由紀	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構
<u>個人識別情報管理者</u>		
医師	潤間 励子	所属機関：千葉大学総合安全衛生管理機構

5 研究等の概要

わが国では食習慣の欧米化や運動量の低下などライフスタイルの変化に伴い肥満人口が増加したことから、非飲酒者に生じた脂肪性肝疾患全体を示す非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) は肝疾患の中で最も頻度が高く、成人検診におけるNAFLD合併率は男性の20~30%、女性の10~20%にも上るほどCommon Diseaseとなっている。NAFLDはその一部で肝に炎症・線維化を起こした非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) の状態に至り、さらにその一部で肝硬変・肝癌に進展しうることが知られている。ウイルス肝炎の治療が飛躍的に進歩し、NASH/NAFLDのようにウイルス肝炎を原因としない肝細胞癌の割合が増加しているとともに、その絶対数も増加しており対策が急務となっている。

さらに、若年者においても肥満およびNAFLDの増加が全世界的に問題となっている。実際に本学においても「肥満」とされるBMI25以上者は学生の5~10%、職員の約20%を占めている。近年特定の腸内細菌が腸以外の臓器の炎症性疾患に関与することが報告されており、NASH/NAFLDに関しても、腸内細菌叢の変化が発症および増悪に関与することが示唆されている。すなわち肥満者において腸内細菌叢が健常者と異なっており腸内細菌の遺伝子パターンが変化していることが明らかにされている。一方肥満の指標としてBMIが知られているが、BMIを越えて体脂肪量・体脂肪率や骨格筋量などの「体組成」と肝疾患の関連性も指摘されている。

肥満歴が相対的に短いと考えられる若年者において上記のような知見があてはまるのかという研究自体がなされていないのが現状である。若年者であってもNASHへの進展リスクを既に有する集団とそうでない集団に分けられる可能性があり、本研究は高度肥満学生についてこの差異を明らかにすることでNAFLDの詳細な病態理解と治療法の創出につなげることを目標にする。

6 研究等の対象及び実施場所

研究対象者：本学の18歳以上25歳未満の学生。

検査項目：

(1) 臨床情報：年齢、性別、身長、体重、体組成、飲酒量、既往歴、内服薬、家族歴、生活習慣などの情報

(2) 臨床検査：AST、ALT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、プロトロンビン時間、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、ヘモグロビンA1c、総胆汁酸量、フェリチン値、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、HBs抗原、HCV抗体、腫瘍マーカー (AFP)、肝線維化マーカー (4型コラーゲン7s)、アディポカイン (レプチン、アディポネクチン)、エンドトキシンなど。

(3) 腸内細菌叢解析：糞便から腸内細菌のゲノムDNAを抽出し、次世代シーケンサ

<p>ーを用いて、細菌 16S rRNA を解析し、腸内細菌を同定する。</p> <p>研究場所：総合安全衛生管理機構（データ収集）および医学部附属病院消化器内科（解析）</p>	
7 研究等実施予定期間	2020 年承認日から 2023 年 3 月 31 日まで
<p>8 研究等における倫理的配慮について</p> <p>(1) 研究等の対象となる個人の人権の擁護</p> <p>被験者個人が特定できる一切の情報（名前、住所）を公表しない。解析結果の報告や発表の際には年齢、性別を公表することがあるが、被験者の氏名を匿名化することで個人の尊厳を確保する。</p> <p>(2) 対象者に理解を求め同意を得る方法</p> <p>総合安全衛生管理機構ホームページにおいても、研究について周知する文章を掲載するとともに、健診システム HMneo から研究協力についての案内メールを送付し、協力者を募る。機構内にも研究協力を呼び掛けるポスターを掲示する。応募してきた者に 1 名 1 名面談し、文書を用いて同意を得る。</p> <p>(3) 研究等によって生じる個人への不利益及び危険性</p> <p>本研究は、個人情報と厳重に管理する手続、設備、体制等を整備することにより、被験者へ不利益が生じることは極めて低いものと予想される。被験者への軽微な侵襲としては採血がある。</p> <p>また同意はいつでも撤回でき、同意撤回によっていかなる不利益、不当な扱いも受けない。</p> <p>(4) 学問上の貢献の予測</p> <p>この研究によって解明された成果が社会へ還元されることにより、当該研究に協力した学生は、この研究の意義、方法、得られた研究成果について学び、知ることができる。</p> <p>(5) 個人情報の保護方法</p> <p>i) 得られたデータを解析する際は匿名化し、特定の個人を識別できないようにする。解析用データは総合安全衛生管理機構内でのみアクセス可能なテラステーションに保管する。</p> <p>ii) 結果は研究責任者および実施者のみが取り扱うものとする。</p> <p>iii) 附属病院内の研究実施者が取り扱う際はデータ匿名化し、特定の個人を識別できないようにした状態でパスワードのかかった USB に保存し総合安全衛生管理機構から附属病院内に持ち込む事とする。その際は、附属病院 2 階消化器内科臨床研究室において解析し、解析時以外は USB を臨床研究室内の施錠されたキャビネットに保管する。</p> <p>(6) その他</p> <p>研究実施責任者が、研究を中止し又は終了した場合には、その旨を千葉大学総合安全衛生管理機構長に報告を行うものとする。</p> <p>添付資料：</p>	

- | |
|--|
| 1. 研究計画書
2. 総合安全衛生管理機構ホームページ掲載文
3. 研究同意書、撤回書
4. アンケート
本件問い合わせ先： 総合安全衛生管理機構 助教 齊藤 朋子
E-mail : saito_tomoko@chiba-u.jp |
|--|

*通知年月日	*通知番号
--------	-------

- 注意事項 1 審査対象は非該当部分を消してください。
2 審査対象となる研究計画書等, インフォームド・コンセントの説明書及び同意書を添付してください。

研究計画書

学生の腸内細菌叢と肝障害についての検討

研究責任者：齊藤 朋子

千葉県稲毛区弥生町 1-33 千葉大学総合安全衛生管理機構

電話番号：043-290-2214

FAX 番号：043-290-2220

E-mail アドレス：info-hsc@office.chiba-u.jp

緊急連絡先：千葉大学総合安全衛生管理機構

臨床研究実施予定期間：2020 年承認後から 2023 年 3 月 31 日

作成日・承認日・改訂日：

2020 年 10 月 28 日 計画書案第 1 版作成

2020 年 11 月 20 日 計画書案第 2 版作成

2021 年 1 月 15 日 計画書案第 3 版作成

2021 年 6 月 6 日 計画書案第 4 版作成

研究実施計画書 目次

1. 研究の背景と目的
2. 研究対象者の選定
3. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠
4. 研究実施期間
5. 予期される利益と不利益
6. インフォームド・コンセントを受ける手続き
7. 健康被害発生時の対処方法
8. 個人情報等の保護方法
9. 研究資金および利益相反
10. 試料・情報の2次利用および他研究機関への提供の可能性
11. 研究組織
12. 記録等の保管
13. 研究成果の発表方法
14. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼
15. 参考資料・文献リスト

1. 研究の背景と目的

わが国では食習慣の欧米化や運動量の低下などライフスタイルの変化に伴い肥満人口が増加したことから、非飲酒者に生じた脂肪性肝疾患全体を示す非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease ; NAFLD）は肝疾患の中で最も頻度が高く、成人検診におけるNAFLD合併率は男性の20～30%、女性の10～20%にも上るほどCommon Diseaseとなっている。NAFLDはその一部で肝に炎症・線維化を起こした非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis; NASH）の状態に至り、さらにその一部で肝硬変・肝癌に進展しうることが知られている。ウイルス肝炎の治療が飛躍的に進歩し、NASH/NAFLDのようにウイルス肝炎を原因としない肝細胞癌の割合が増加しているとともに、その絶対数も増加しており対策が急務となっている。

さらに、若年者においても肥満およびNAFLDの増加が全世界的に問題となっている。NASH/NAFLDの病態機序としてはインスリン抵抗性をもとに、PNPLA3 に代表される遺伝的背景、サイトカイン、エンドトキシン、腸内細菌、酸化ストレスなど様々な要因・病態が関与して肝臓に惹起される炎症が脂肪化と同時あるいは先行して起こることで、NAFLDを進展させるという“multiple parallel hits hypothesis”が近年提唱されており精力的に研究されている¹⁾。

中でも近年特定の腸内細菌が腸以外の臓器の炎症性疾患に関与することが報告されている。NASH/NAFLDに関しても、腸内細菌叢の変化が発症および増悪に関与することが示唆されている。

肝臓はその血流の多くを腸管由来の門脈から供給されており、菌体成分や代謝産物（短鎖脂肪酸や二次胆汁酸など）などの腸内細菌由来の様々な因子に暴露されている。健常時には、これらの因子の肝臓への流入はごくわずかであるが、腸管の炎症や腸内細菌叢の変化などによって腸管のバリア機能が破綻すると、腸管透過性亢進による腸内細菌由来因子の肝臓への流入が増加し、過剰な免疫応答や直接的な毒性によって肝障害が惹起されるというものである。

肥満者において腸内細菌叢が健常者と異なっており腸内細菌の遺伝子パターンが変化していることが明らかにされている。NAFLDの場合も腸内細菌由来のエンドトキシンの門脈血流への流入に伴い肝マクロファージであるKupffer細胞の活性化が生じ、肝障害進展に寄与していることが想定されている。最も新しい研究の1つにおいては、NAFLD患者で高頻度に見られるアルコール高産生肺炎桿菌（high-alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae*）をSPFマウス（specific pathogen-freeマウス）に摂取させるという実験系でマウスNAFLDの進展が報告されている²⁾。

さらに肥満の指標としてBMIが知られているが、BMIを越えて体脂肪量・体脂肪率や骨格筋量などの「体組成」と肝疾患の関連性も指摘されている。脂肪組織や骨格筋はインスリンの重要な標的臓器であり、とりわけサルコペニア（骨格筋肉量の減少）はNAFLDの危険因子である。この他にも脂肪細胞から分泌される生理活性分子の総称であるアディポカインとしてレプチン、アディポネクチンなどがあるがこれらが肥満における脂肪組織由来の慢性炎症としての病態生理的意義が注目されている³⁾。

しかしながら肥満歴が相対的に短いと考えられる若年者において上記のような知見があてはまるのかという研究自体がなされていないのが現状である。若年者であってもNASHへの進展リスクを既に有する集団とそうでない集団に分けられる可能性があり、本研究はこの差異を明らかにすることでNAFLDの詳細な病態理解と治療法の創出につなげることを目標にする。

そこで、本研究においては、NAFLD患者の糞便や血液検体を用い、若年肥満者の肝障害あるいは肝線維化に關与しうる腸内細菌を同定することを目的とする。最終的にはNASH発症の高リスク群の同定による若年者NASH予備軍サーベイランス法の開発や、腸内細菌制御による

予防に寄与することを目標とする。具体的には、肥満学生および非肥満学生の糞便および末梢血を採取し、糞便中の腸内細菌を網羅的に測定し、血液検査上の肝障害がある群で、もしくは脂肪肝が見られる群で特異的に変化している腸内細菌および代謝産物を同定する。

2. 研究対象者の選定

2023年3月31日までに、本研究についての同意が得られた18歳以上25歳未満の学生。

総合安全衛生管理機構で血液検査を行い、糞便は採便容器を対象者に配布し、学内あるいは自宅で採取し提出してもらう。

目標症例数：約100名

(1) 選択基準：

- 1) 18歳以上25歳未満の者
- 2) 研究の趣旨を理解し同意した者（未成年者は保護者の署名を取得）

(2) 除外基準：

- 1) 持病があり内服治療を受けている者
- 2) 医師が安全面を考慮した結果不相当であると判断した者

3. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠

○観察研究デザイン：前向きコホート研究

○方法

対象者に同意説明文書を渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、対象者の自由

意思による同意を文書で得る。

同意が得られた者について、匿名化したデータ（臨床情報 [年齢、性別、飲酒量等]、血液検査所見 [AST 値、ALT 値、血小板数等]）を入力した Excel ファイルを、作成しセキュリティに配慮して保存・解析する。

試料提供の同意が得られた後に、採便管を配布し糞便検体を自己で採取してもらう。血液の採取は総合安全衛生管理機構にて行う。

糞便試料は、個人情報特定できない状態で外部の解析会社に送付され、腸内細菌のゲノム DNA 抽出に用いられる。血液試料は、個人情報特定できない状態で外部の検査会社に送付され、測定に用いられる。

〈研究スケジュール〉

- ① 医師からの研究説明、同意書記入、身体測定、腹部超音波検査、病歴記入（40 分程度）
- ② 糞便提出、血液検査結果説明（15 分程度）

○検討項目：

（1）臨床情報：年齢、性別、身長、体重、体組成、飲酒量、既往歴、内服薬、家族歴、生活習慣などの情報

（2）臨床検査：AST、ALT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、プロトロンビン時間、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビン A1c、総胆汁酸量、フェリチン値、白血球数、ヘ

モグロビン値、血小板数、HBs 抗原、HCV 抗体、腫瘍マーカー（AFP）、肝線維化マーカー（4 型コラーゲン 7s）、アディポカイン（レプチン、アディポネクチン）、エンドトキシンなど。

（3）腸内細菌叢解析：糞便から腸内細菌のゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて、細菌 16S rRNA を解析し、腸内細菌を同定する。

（4）統計学的手法：カイ二乗検定・t 検定・U 検定などの医学研究における基本的解析手法を用いて解析する。

4. 研究実施期間

2020 年承認後から 2023 年 3 月 31 日

研究実施責任者が、1 年に 1 回以上、提供された試料の数、研究結果・進行状況、問題発生の有無などについて、千葉大学総合安全衛生管理機構長に報告を行うものとする。

5. 予期される利益と不利益

○利益：

本研究により被験者がすぐに受けられる利益は無いが、本研究によって解明された結果が社会へ還元されることにより、将来的に被験者も最善の医療を享受できる可能性がある。また、血液検査での肝炎ウイルス感染や腹部超音波検査での異常所見が判明した場合に研究代表医師・分担医師の判断で外部医療機関に紹介し円滑な医療につなげることが出来る。

○不利益：

糞便は排泄物であるため、検体採取に際して不利益は発生しない。

採血量は、健康上支障ない量であると考えられる。万が一、採血時に気分が悪くなった

被験者については、すぐに採血を中止し、担当医師が適切な対応を取る。

6. 同意を受ける手続き

千葉大学総合安全衛生管理機構倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を試料提供者に配布し、文書及び口答による十分な説明を行い、試料提供者の自由意志による同意を文書で得る。代諾者による同意は認めない。ただし、未成年の場合は本人に加えて保護者の同意（署名）を得る。

患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

一度同意を得た場合でも、試料提供者が文書を持って同意撤回の意思を表示した場合には、同意を撤回することができる。ただし、同意撤回の文書を提出した時点ですでに研究結果が学会や論文等で報告されていた場合など、解析結果を廃棄することが困難な場合には同意を撤回することはできない。

7. 健康被害発生時の対処方法

本研究は、被験者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害は原則として発生しないものと考えており、特別な補償は設けない。

糞便は排泄物であるため、検体採取に際して健康被害は発生しない。

被験者から通常診療相当の採血量（5-20ml）よりやや多い、30ml程度の採血を行うが、健康上支障ない量であると考えられる。万が一、採血時に気分が悪くなった被験者につい

ては、すぐに採血を中止し、担当医師が適切な対応を取る。

8. 個人情報等の保護方法

患者データは匿名化された上でデータ処理を行うため、個人が特定されるデータは用いない。匿名化されたデータは、総合安全衛生管理機構において集積・管理し、研究実施期間が終了した際は廃棄する。

糞便および血液試料は外部検査機関へ送付されるが、この際にも個人が特定されるデータが用いられることは無い。

この試験で得られた結果を学会や学術雑誌に発表する際にも、患者の個人に関する情報が公表されることはない。

同意撤回後は、血液検体、糞便検体および患者データは個人名が特定出来ない状態で破棄する。ただし、研究結果が学会や論文等で報告されていた場合に当該者のみの解析結果を廃棄することが困難な場合には同意を撤回することはできない。

匿名化の照合表は診療用パソコン上でパスワードによるアクセス制限をかけて管理し、千葉大学総合安全衛生管理機構内の施錠可能な部屋の施錠可能なキャビネットに、保管する。

9. 研究資金

本研究は主に、科研費を使用する。

10. 試料・情報の2次利用および他研究機関への提供の可能性

本研究で得られた試料・情報は、2次利用や他研究機関への提供を行う事はない。

1 1. 研究組織

研究代表者

千葉大学総合安全衛生管理機構

助教	齊藤 朋子	被験者への説明と同意の取得、臨床情報・診療データの取得 取得したデータの総合安全衛生管理機構における管理
----	-------	---

研究分担者

千葉大学総合安全衛生管理機構

機構長	今関 文夫	被験者への説明と同意の取得、臨床情報・診療データの取得、研究についての指導
-----	-------	---------------------------------------

助教	高田 護	データ解析、取得したデータの総合安全衛生管理機構における管理
----	------	--------------------------------

千葉大学大学院医学研究院消化器内科学

教授	加藤 直也	研究についての指導
----	-------	-----------

千葉大学医学部附属病院 臨床開発推進センター

特任講師	小笠原 定久	データ解析、取得したデータの亥鼻地区における管理
------	--------	--------------------------

千葉大学医学部附属病院 腫瘍内科

医員 對田 尚 データ解析、取得したデータの亥鼻地区における管理

千葉大学総合安全衛生管理機構

看護師	生稻 直美	臨床情報の取得
看護師	鈴木 のり子	臨床情報の取得
看護師	岩倉 かおり	臨床情報の取得
看護師	田中 麻由	臨床情報の取得
看護師	鍋田 満代	臨床情報の取得
看護師	横地 紀子	臨床情報の取得、情報の整理、検体の送付作業
臨床検査技師	寺山 多栄子	臨床情報の取得
技術職員	北橋美由紀	被験者の予約取得、被験者リクルート活動の補助

12. 記録等の保管

(1) 試験等に係る文書等の保管

試験等の実施に関わる必須文書は、研究代表者を保管責任者とし、千葉大学総合安全衛生管理機構内の施錠可能な部屋の施錠可能なキャビネットに保管する。研究期間終了後は、シュレッダーにかけるなど個人情報特定できない状態に処理した上で廃棄する。

(2) 試験等に係る試料の保管

生体試料は、外部検査機関での検査・測定に用いるのみで、千葉大学内での保管は行わ

ない。

1 3. 研究成果の発表方法

本研究で得られた研究成果は、学会や学術誌、データベース上などで発表する。発表する際には、患者の個人に関する情報が公表されることはない。

1 4. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼

本研究にかかる費用は科研費を主として供出され研究対象者に経済的負担は発生しない。また研究参加への謝礼として血液・糞便・臨床情報の全てを提供した被験者1名につき、クオカード3000円分を進呈する。交通費は支給しない。のちに同意を撤回した場合でも謝金の返還は求めない。

1 5. 参考資料・文献リスト

1. Fernando Bessone, María Valeria Razori, Marcelo G Roma Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci.*2019;76:99-128.
2. Jing Yuan, Chen Chen, Jinghua Cui, Jing Lu, Chao Yan, Xiao Wei, Xiangna Zhao, NanNan Li, Shaoli Li, Guanhua Xue, Weiwei Cheng, Boxing Li, Huan Li, Weishi Lin, Changyu Tian, Jiangtao Zhao, Juqiang Han, Daizhi An, Qiong Zhang, Hong Wei, Minghua Zheng, Xuejun Ma, Wei Li, Xiao Chen, Zheng Zhang, Hui Zeng, Sun Ying, JianXin Wu, Ruifu Yang, Di Liu et al. Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Cell Metab.* 2019;30:1172.
3. Stergios A. Polyzos, Jannis Kountouras, Christos S. Mantzoros. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *METABOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL* 2016;65:1062-1079

「学生の腸内細菌叢と肝障害についての検討」の説明書

本文書は、あなたに研究内容、同意に関する事柄などについて説明したものです。この研究は千葉大学総合安全衛生管理機構の倫理審査委員会で、人権擁護の面を含めその倫理性について検討を受け承認されております。この文書をよく理解した上であなたが研究に同意していただける場合には、「同意書」に署名をお願いいたします。もちろん、同意いただけないからといって、そのことによりあなたが不利益をこうむることは一切ありません。

なお、私の説明や以下の文書の中でわかりづらい点、もっと説明して欲しいことがありましたら、遠慮なく質問してください。

(1) 研究の目的および意義

わが国では食習慣の欧米化や運動量の低下などライフスタイルの変化に伴い肥満人口が増加したことから、非飲酒者に生じた脂肪性肝疾患全体を示す非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease ; NAFLD）は肝疾患の中で最も頻度が高く、成人検診におけるNAFLD合併率は男性の20～30%、女性の10～20%にも上るほど一般的な病気となっています。NAFLDはその一部で肝に炎症・線維化を起こした非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis; NASH）の状態に至り、さらにその一部で肝硬変・肝臓に進展します。ウイルス肝炎の治療が飛躍的に進歩し、NASH/NAFLDのようにウイルス肝炎を原因としない肝細胞癌の割合が増加しているとともに、その絶対数も増加しており対策が急務となっています。

中でも近年特定の腸内細菌が腸以外の臓器の炎症性疾患に関与することが報告されています。NASH/NAFLDに関しても、腸内細菌叢の変化が発症および増悪に関与することが示唆されています。

肝臓はその血流の多くを腸管由来の「門脈」から供給されており、腸内細菌由来の様々な因子に暴露されています。健常時には、これらの因子の肝臓への流入はごくわずかであるのに対し、腸管の炎症や腸内細菌叢の変化などによって腸管のバリア機能が破綻すると、腸内細菌由来因子の肝臓への流入が増加し過剰な免疫応答や直接的な毒性によって肝障害が惹起されると考えられます。

一方、肥満の指標として知られるBMIのみならず体脂肪量・体脂肪率や骨格筋量などの「体組成」と肝疾患の関連性も指摘されています。脂肪組織や骨格筋はインスリンの重要な標的臓器であり、とりわけサルコペニア（骨格筋肉量の減少）はNAFLDの危険因子となります。この他にも脂肪細胞から分泌される生理活性分子の総称であるアディポカインとしてレプチン、アディポネクチンなどがありますがこれらが肥満における脂肪組織由来の慢性炎症としての病態生理的意義が注目されています。

肥満およびNAFLDの増加は若年者においても全世界的に問題となっています。しかしながら肥満歴が相対的に短いと考えられる若年者において上記のような知見があてはまるのかという研究自体がなされていないのが現状です。若年者であってもNASHへの進展リスクを既に有する集団とそうでない集団に分けられる可能性があり、本研究はこの差異を明らかにすることでNAFLDの詳細な病態理解と治療法の創出につなげることを目標としています。

(2) 研究の方法・スケジュール

研究協力への同意の意向を示された方には、まず総合安全衛生管理機構に来室いただき、研究担当医師よりお一人お一人に研究内容を説明して同意が得られた方から、30mL程度の血液を採取させていただきます。また、生活習慣、家族歴、既往歴についてのアンケートに記載いただきます。当日または別日に腹部超音波検査・身長体重測定及び体組成検査を行います。また、配布する採便管を使用して、御自身で糞便を採取して持参していただきます。

糞便試料は、個人情報特定できない状態で外部機関に送付され、腸内細菌のゲノムDNA抽出・解析に用いられます。血液試料は、個人情報特定できない状態で外部機関に送付され、測定に用いられます。

また、臨床データ（身長、体重、体組成、生活習慣、家族歴、既往歴、血液生化学データ、超音波検査による画像データなど）は個人が特定できないように処理した上で保管し、解析に利用します。

研究期間は、2023年3月までです。提供いただいたデータは、研究期間が終了しましたら破棄します。提供いただいた生体試料は測定のみで使用され、別途保存するという事はありません。

（3）検査項目

検査項目は、具体的には以下の通りです。

（i）臨床情報：年齢、性別、身長、体重、体組成、飲酒量、既往歴、内服薬、家族歴、生活習慣などの情報

（ii）臨床検査：AST、ALT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、プロトロンビン時間、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、ヘモグロビンA1c、総胆汁酸量、フェリチン値、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、HBs抗原、HCV抗体、腫瘍マーカー（AFP）、肝線維化マーカー（4型コラーゲン7s）、アディポカイン、エンドトキシンなど。

（iii）腸内細菌叢解析：糞便から腸内細菌のゲノムDNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いて、細菌16S rRNAを解析し、腸内細菌を同定する。

（4）予想される利益

本研究の解析結果からあなたが直ちに受けられる利益はありません。しかしながら、本研究によって解明された結果が社会へ還元されることにより、当該研究に協力したあなたもその社会の一員として、将来この研究によって得られた最善の予防、診断及び治療を受けることができます。また、研究参加への謝礼として血液・糞便・臨床情報の全てを提供した被験者1名につきクオカード3000円分を進呈いたします。のちに同意を撤回した場合でも謝金の返還は求めない事となっております。

一方、提供いただいた試料から高度な肝障害や貧血、肝炎ウイルスへの感染など直ちに医療機関で精密検査を受けたほうが良い所見が見つかることがあります。その際は総合安全衛生管理機構から医療機関への紹介を行い、それらの異常に対して円滑に対応する事が出来ます。

その後医療機関で必要になる医療費については研究と無関係になりますので、自己で負

担となります。

(5) 予想される危険性

通常診療相当の採血量（5-20ml）に加えて研究用採血を行うので、約 30ml と通常よりも採血量が増えますが、健康上支障ない量であると考えます。万が一採血時に気分が悪くなった場合は総合安全衛生管理機構にて適切な処置を行います。

また、糞便の採取の手間がかかりますが、体への危険性はありません。

(6) 同意しない場合でも不利益を受けないこと

この研究にご協力いただくかどうかは、あなたの自由意思で決めていただくこととなります。たとえ同意をしなかったからといって、学内で不利益を受けることは決してありません。

(7) 同意した後、いつでも同意を撤回できること

一旦同意した場合でも、不利益をこうむることなくいつでも同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた試料等や研究の結果などは廃棄され、提供した情報などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。

ただし、同意を取り消した時点ですでに研究結果が論文などで公表されていた場合にはあなたのデータだけを研究結果から取り除いて廃棄することができないと考えられます。もちろんこのような場合でも、個人を特定できる情報が公表されることは一切ありません。

(8) 個人情報の取扱いについて

あなたから提供された診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理されます。あなたの個人情報が本研究に関わる機関以外の外部に漏れることは一切ありません。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関する情報が外部に漏れることは一切ありません。

(9) この研究に関する情報の提供について

この研究用で行った検査データのうち、あなた自身の結果については研究担当医師がご説明します。指定の日までに結果を聞きにおいでください。

(10) 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この研究は、体に大きな侵襲を与えることがありませんので、健康被害が発生することはないと考えられることから、特別な補償制度はありません。

採血の血液の量も健康上問題のない量と考えていますが、もし、採血の際にめまいがしたり、気分が悪くなったりした場合は、すぐに採血を中止し、担当医師・看護師が適切に対応いたします。

(11) 検査結果報告以外の研究成果に関する権利を放棄すること

この研究の結果として特許権などの知的財産権が生じることがありますが、あなたはこれらについて権利があるとはいえません。

(12) 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究は、科研費を使用して行います。

また、研究実施計画は千葉大学総合安全衛生管理機構の倫理審査委員会で審査と承認を受けています。

(13) 研究担当者と連絡先（お問い合わせ窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

【研究実施担当者】

- 齊藤 朋子 千葉大学総合安全衛生管理機構 助教・医師
- 今関 文夫 千葉大学総合安全衛生管理機構 機構長・医師
- 加藤 直也 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 教授・医師
- 高田 護 千葉大学総合安全衛生管理機構 助教・医師
- 小笠原定久 千葉大学医学部附属病院 臨床開発推進センター 特任講師・医師
- ~~対田 尚 千葉大学医学部附属病院 腫瘍内科 医員~~
- 生稲 直美 千葉大学総合安全衛生管理機構 看護師
- ~~鈴木のり子 千葉大学総合安全衛生管理機構 看護師~~
- 岩倉かおり 千葉大学総合安全衛生管理機構 看護師
- 田中 麻由 千葉大学総合安全衛生管理機構 看護師
- 鍋田 満代 千葉大学総合安全衛生管理機構 看護師
- 横地 紀子 千葉大学総合安全衛生管理機構 看護師
- 寺山多栄子 千葉大学総合安全衛生管理機構 臨床検査技師
- 北橋美由紀 千葉大学総合安全衛生管理機構 技術職員

コメントの追加 [TS1]: 追加しました

コメントの追加 [TS2]: 退職されたので、今後配る説明書からは削除します。計画書・申請書には残します。

コメントの追加 [TS3]: 追加しました

【連絡先】

齊藤 朋子

千葉大学総合安全衛生管理機構

住 所： 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1-33

電 話： 043-290-2214

メール： info-hsc@office.chiba-u.jp

同意書

(研究実施担当医師用)

千葉大学総合安全衛生管理機構 機構長 殿

私は「**高度肥満**学生の腸内細菌叢と肝障害についての検討」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭により受け、内容について十分理解し、下記の項目を了承しました。この書面をもって、私がこの研究に参加することを自由意志で決定したことを示すものとします。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックをつけてください。）

- 研究の目的および意義
- 研究の方法
- 予想される利益
- 予想される危険性
- 同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 同意した後、いつでも同意を撤回できること
- 個人情報の取扱いについて
- この研究に関する情報の提供について
- 健康被害が発生した場合の対応と補償について
- 検査結果報告以外の研究成果に関する権利を放棄すること
- 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 研究担当者と連絡先（お問い合わせ窓口）

同意者署名

年 月 日

保護者の署名(学生が未成年の場合)

年 月 日

研究担当医師署名

年 月 日

同意書

(同意者用)

千葉大学総合安全衛生管理機構 機構長 殿

私は「**高度肥満**学生の腸内細菌叢と肝障害についての検討」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭により受け、内容について十分理解し、下記の項目を了承しました。この書面をもって、私がこの研究に参加することを自由意志で決定したことを示すものとします。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックをつけてください。）

- 研究の目的および意義
- 研究の方法
- 予想される効果
- 予想される危険性
- 同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 同意した後、いつでも同意を撤回できること
- 個人情報の取扱いについて
- この研究に関する情報の提供について
- 健康被害が発生した場合の対応と補償について
- 検査結果報告以外の研究成果に関する権利を放棄すること
- 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 研究担当者と連絡先（お問い合わせ窓口）

同意者署名

年 月 日

保護者の署名(学生が未成年の場合)

年 月 日

研究担当医師署名

年 月 日

高度肥満学生の腸内細菌叢と肝障害についての検討

同意撤回書

千葉大学総合安全衛生管理機構 機構長 殿

年 月 日

私は、本研究への以下の項目に関する同意を撤回します。提供した試料・検査データの研究使用を中止してください。

ご署名： _____

※ 研究期間は、2023年3月までです。同意撤回に基づき、検査記録などの廃棄の完了をお知らせするメールもしくは葉書の送付をご希望の方は、以下に記入をお願いいたします。

希望するお知らせ方法のいずれかに☑を付けてください。

メール

葉書

連絡は希望しない

メールアドレス _____ @ _____

ご住所：〒 _____

【送付先】

千葉大学総合安全衛生管理機構 齊藤朋子
住 所：〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町 1-33

10. 朝食は摂っていますか
 ほとんど食べない ・ 週1～2回食べる ・ 週3～4回食べる ・ 毎日食べる
11. 日中に3食以外の間食を摂ることが週3回以上ありますか。
 あり ・ なし
12. 就寝前2時間以内に夕食を摂ることがありますか
 ほぼ毎日あてはまる ・ 週3～4回ある ・ 週1～2回ある ・ ほとんどない
13. 夕食後に夜食（3食以外で）を摂ることが週に3回以上ありますか。
 あり ・ なし
14. 人より食べるペースが速いと思いますか 思う ・ 思わない
15. 1年前と3年前のおおよその体重を教えてください。
 1年前 kg、 3年前 kg
16. 家族で肥満（目安：BMI25以上）の方はいらっしゃいますか いる ・ いない

～ご回答ありがとうございました～

（以下担当者記載）

高度肥満群・対照群

被検者番号

年齢

性別

体重

身長

BMI

その他特記事項