

2023年8月7日作成

## 研究計画書

Alkalization therapy のがん治療に対する影響：後ろ向き観察研究

The impact of alkalization therapy on cancer treatment: a retrospective observational study

研究代表者：日本がんと炎症・代謝研究会 浜口 玲央

Version 1.0, 2023.8.7

## 目次

1. 研究の名称.....	4
2. 研究の実施体制.....	4
3. 研究の目的及び意義.....	4
4. 研究の方法及び期間.....	5
5. 研究対象者の選定方針.....	6
6. 研究の科学的合理性の根拠.....	6
7. 倫理指針第8の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続き等 7	
8. 個人情報等の取り扱い.....	8
9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合 的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策.....	8
11. 研究機関の長への報告内容及び方法.....	10
12. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究 者等の研究に係る利益相反に関する状況.....	10
13. 研究に関する情報公開の方法.....	10
14. 研究により得られた結果等の取扱い.....	10
15. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及 び相談窓口.....	10
16. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容 11	
17. 侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応.....	11
18. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補 償の内容.....	11
19. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究 実施後における医療の提供に関する対応.....	11

20. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法.....	12
21. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容.....	12
22. 倫理指針第 14 の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順.....	12
23. 参考文献リスト .....	12

## 1. 研究の名称

Alkalinization therapy のがん治療に対する影響：後ろ向き観察研究

The impact of alkalinization therapy on cancer treatment: a retrospective observational study

## 2. 研究の実施体制

### 【研究代表者】

日本がんと炎症・代謝研究会 浜口 玲央

### 【研究分担者】

日本がんと炎症・代謝研究会 磯和 賢秀

日本がんと炎症・代謝研究会 成井 諒子

### 【連絡先】

日本がんと炎症・代謝研究会

研究代表者 浜口 玲央

住所：京都府京都市中京区西押小路町 119 番地

TEL：075-223-1100

E-mail：reo-h@nifty.com

### 【共同研究機関】

からすま和田クリニック

研究責任者 和田 洋巳

研究分担者 森川 洋匡

住所：京都府京都市中京区烏丸通御池上る二条殿町 538 ヤサカ烏丸御池ビル 2 階

TEL：075-213-0080

## 3. 研究の目的及び意義

がん細胞は、正常細胞における細胞呼吸による酸化的リン酸化ではなく、解糖系に依存したエネルギー代謝を行っており、これはワールブルグ効果と呼ばれている(1, 2)。がん細胞は、その生存と増殖のためにエネルギー状態を維持する迅速な ATP 生成、マクロ分子の生合成の増加、適切な細胞の酸化還元状態の維持が必要であり、活発なエネルギー代謝は、酸化還元バランスを維持するために必要な還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン

酸 (NADP) を生成し、これは、急速ながんの成長過程で生成される反応性酸素種から保護する抗酸化物質としても機能する(3)。がん細胞の活性化された好氣的解糖に伴い、がん細胞内では大量の酸性物質 ( $H^+$ ) が生成され、がん細胞膜に発現したプロトン輸送体によって  $H^+$  を細胞外に排出し、結果として細胞内はアルカリ性、細胞外は酸性となる(4)。正常細胞の細胞外 pH は pH 7.2 から 7.4 に保たれるが、がん細胞の周囲の pH は pH 6.2 から 6.8 となり(5)、この TME の酸性化は、がんの進行、薬剤耐性、免疫回避に関わることが知られている(2, 6, 7)。そのため、がん特異的な代謝によって作られる腫瘍微小環境 (Tumor microenvironment: TME) の pH 勾配の逆転は、がん治療において多大な注目を集めている(8)。基礎報告が主体であるが、TME の pH に関連した報告多数されており、がん細胞の細胞内 pH を下げる (細胞外 pH を上げる) ことは、さまざまな化学療法薬に対する耐性を減弱させることが期待されている(6, 9, 10)。さらに、酸性化した TME のアルカリ化は、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、細胞傷害性 T 細胞、マクロファージなどの免疫細胞の機能を改善することが期待されている(11, 12)。この酸性化した TME のアルカリ化の臨床的な方法として、アルカリ化食やアルカリ化剤、プロトンポンプ阻害剤によるアルカリ化療法が報告されているが(13-15)、臨床的な報告はまだ非常に少ない。

本研究では、アルカリ化作用のある食事として、野菜と果物が豊富で、肉類や乳製品の少ないアルカリ化食による療法、及び、アルカリ化剤として炭酸水素ナトリウム、クエン酸製剤による療法をアルカリ化療法 (Alkalinization therapy) と定義する(16, 17)。からすま和田クリニック (京都市、京都) では、がん患者に対して標準治療 (手術、化学療法、放射線) に加えて、補助療法として Alkalinization therapy を提供している。そのため、本研究では、Alkalinization therapy が各がん種の治療経過に与える影響を調査することを目的として、からすま和田クリニックでがん補助療法を受けた患者の診療録データを後ろ向きに収集し、評価を行う。

#### 4. 研究の方法及び期間

(1) 研究実施期間：研究実施許可日～2024年12月31日

(2) 研究のデザイン

後ろ向き観察研究としてデータを収集する。

(3) 研究のアウトライン

本研究は、からすま和田クリニックにてがん補助治療を受けた患者のデータを後ろ向き

に取得する観察研究である。

#### (4) 症例登録の方法

本研究は後ろ向き観察研究であり、対象者には個別の対象者には個別の研究用 ID が与えられ、収集されるデータは ID に紐付けられ管理される。

#### (5) 研究対象者のデータ取得対象期間

2023 年 7 月 31 日までに受診した研究対象者のカルテ記録を対象としてデータを取得する。

#### (6) 収集するデータ

本研究では、診療録より下記のデータを取得する

- (a) 患者背景：年齢、性別、身長・体重、生活習慣歴、嗜好品（アルコール、喫煙）、現在治療中の疾患（治療中の疾患の有無、薬の服用の有無）、既往歴
- (b) 血液検査・尿検査データ
- (c) 病理検査データ
- (d) 画像検査データ（XP、CT、MRI、PET/CT、シンチグラフィ、エコー）

### 5. 研究対象者の選定方針

#### (1) 研究対象者

からすま和田クリニックにて、がん補助治療を受けた方を対象とする。

#### (2) 適格規準

1. がん補助治療を行っている方
2. データ取得時に年齢が 20 歳以上、90 歳までの男女

#### (3) 除外規準

1. オプトアウトにより本研究への参加を希望しないもの
2. 受診歴が 2 回以下の患者

### 6. 研究の科学的合理性の根拠

#### (1) 研究対象者数とその設定根拠

からすま和田クリニックには、2011年1月の開院時から2023年7月までにおいて、4000人超が受診しており、およそ9割ががん患者と推定される。そのうち6割程度が本研究の対象となると仮定し（約2000人）、各がん種ごとにデータを収集する。

## (2) 評価項目

主要評価項目：

- ・各がん種ごとの生存期間中央値

副次評価項目：

- ・各がん種ごとの生存期間中央値の Alkalization therapy の有無による比較
- ・各がん種ごとの生存期間中央値と各種データとの相関
- ・各がん種ごとの Alkalization therapy と各種データとの相関

## (3) 統計解析方法

診療録から取得できる情報に基づき、記述統計を実施する。また、 Kaplan-Meier 法を用いて各がん種ごとの生存期間中央値を解析する。同様に、 Alkalization therapy の有無について Kaplan-Meier 曲線を作成し解析する。各種データの比較は t 検定を実施する。

## 7. 倫理指針第8の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続き等

本研究は、からすま和田クリニックにてがん補助治療を受けた方を対象としてデータを後ろ向きに解析するものであり、必ずしも文書によるインフォームド・コンセントを受けることを必要としない。本研究に関する以下の事項をからすま和田クリニックのホームページで公開し、当該データを研究に使用すること等について研究参加者が拒否できる機会を保障すること（オプトアウト）で同意に代える。情報公開文書は、倫理審査委員会で承認を得たものを使用する。

- 1) 研究の名称、及び、当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- 2) 情報の利用目的及び利用方法
- 3) 利用し、又は提供する情報の項目
- 4) 利用する者の範囲
- 5) 情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 6) 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他

の研究期間への提供を停止すること

- 7) 6)の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法
- 8) データの二次利用について

## 8. 個人情報等の取り扱い

### (1) 個人情報等の管理

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識して必要な管理対策を講じ、プライバシー保護に務める。本研究を実施するにあたり、以下の法令・規範を遵守する。

- ・個人情報の保護に関する法律(平成15年5月30日法律第57号、最終改正:令和2年6月12日法律第44号)
- ・ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年6月30日施行)

### (2) 匿名化と対応表の管理

研究実施に係る情報を取扱う際は、個人情報とは関係ない研究用IDを付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。作成した対応表は、からすま和田クリニックのパソコンでパスワード管理の元、研究責任者が厳重に管理する。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

### (3) データの二次利用について

本研究で得られたデータの二次利用や他の研究機関に提供することは予定していない。ただし、倫理審査委員会に承認された場合に限り、インフォームド・コンセント、あるいは、当該データを研究に使用すること等について研究参加者が拒否できる機会を保障すること(オプトアウト)により、データを二次利用することがあり得る。

## 9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

### (1) 予想される利益

本研究は、がん補助療法を受けている患者のデータを後ろ向きに収集するものであり、参加者本人への直接的な利益はない。



(2) 予想される不利益（有害事象）

本研究は後ろ向き観察研究であり、参加者に対して不利益や危険性が発生することはない。

(3) 研究計画等の変更

取得データの追加等が行われる場合は、研究計画書および情報公開文書を変更する。研究計画書や情報公開文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を必要とする。

(4) 個々の研究対象者における中止基準

研究対象者からオプトアウトの申し出があった場合には、本研究から除外する。なお、オプトアウトによる除外は解析開始前までとする。

## 10. 情報の保管および廃棄の方法

(1) 情報の保管期間

本研究で解析対象とする情報、および解析結果については、本研究もしくは研究終了後、または、本研究内容の論文等での公表後のうち、最も後の時点から少なくとも5年間は保管する。

(2) 情報の保管方法(漏えい、混交、盗難、紛失などの防止対策)

本研究で得られたデータ、及び、対応表は、日本がんと炎症・代謝研究会、及び、からすま和田クリニックのパスワード管理されたパソコンでそれぞれ保管される。なお、本研究の実施に係わる上記以外の重要な文書（各種申請書・報告書の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）は、各研究機関にてパスワード管理されたパソコン、あるいは、施錠された場所へ保管される。全てのデータの保管は、「人を対象とする医学系研究に係る試料及び情報等の保管に関する標準業務手順書」に従って行われる。

(3) 情報の提供に関する記録の作成

本研究では、からすま和田クリニックで取得されたデータが日本がんと炎症・代謝研究会に提供され、解析される。情報の提供に際し、①情報の授受の発生した日付、②研究対象者の研究用ID・提供される情報の内容、③オプトアウトの有無、について記録し、提供元と提供先の各研究機関においてそれぞれ情報の提供に関する記録を保管する。これらの記録は、研究の中止または終了後5年が経過した日まで各施設にて保存し、その後は個人情報

に注意して廃棄する。

## 11. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究機関の長への報告については下記の通りとする。

- (1) 年1回、研究実施状況について報告し、研究継続の適否について倫理審査委員会の審査を受ける。
- (2) 申請時審査に用いた書類に変更が生じる場合には、事前に倫理審査委員会に申請し、承認を受ける。
- (3) 研究の終了時（中止または中断の場合を含む）には、研究機関の長に報告する。

## 12. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究の実施に必要な経費は日本がんと炎症・代謝研究会の研究費で賄われ、外部からの資金提供はなく、研究者個人が本研究から直接的な金銭的利益を得ることもない。そのため、本研究に関して起こりうる利益相反はない。

## 13. 研究に関する情報公開の方法

本研究で得られた結果は、学会発表および論文発表を行う予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

## 14. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究により得られた結果については原則開示するが、結果を開示することにより提供者若しくは第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれ、または、当該研究を行う機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合には、全部又は一部を開示しないこととする。

## 15. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体

## 制及び相談窓口

研究全般に関する相談について、下記相談窓口にて対応する。

### 【相談窓口】

日本がんと炎症・代謝研究会

研究代表者：浜口 玲央

住所：京都府京都市中京区西押小路町 119 番地

TEL：075-223-1100

研究対象者等及びその関係者からの相談について、下記相談窓口にて対応する。

### 【相談窓口】

からすま和田クリニック

研究責任者：和田洋巳

住所：京都府京都市中京区烏丸通御池上る二条殿町 538 ヤサカ烏丸御池ビル 2 階

TEL：075-213-0080

## 16. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究は後ろ向き観察研究であり、本研究の参加に伴う経済的負担や謝礼はない。

## 17. 侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は観察研究であるため該当しない。

## 18. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の内容

本研究は観察研究であるため該当しない。

## 19. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は観察研究であるため該当しない。

20. **研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法**

本研究では該当しない。

21. **研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容**

現時点では、本研究で得られたデータについて二次的な利用、または、他の研究機関に提供することは予定していない。データの二次利用は、該当する倫理審査委員会の審査を経て承認された場合に限り行うこととする。

22. **倫理指針第 14 の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順**

本研究は観察研究であり、モニタリング・監査については実施しない。

23. **参考文献リスト**

1. WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309-14.
2. Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol*. 2020.
3. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. 2004;4(11):891-9.
4. Spugnini EP, Sonveaux P, Stock C, Perez-Sayans M, De Milito A, Avnet S, et al. Proton channels and exchangers in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1848(10 Pt B):2715-26.
5. Cardone RA, Casavola V, Reshkin SJ. The role of disturbed pH dynamics and the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(10):786-95.

6. Harguindey S, Orive G, Luis Pedraz J, Paradiso A, Reshkin SJ. The role of pH dynamics and the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin--one single nature. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1756(1):1-24.
7. Gillies RJ. Cancer heterogeneity and metastasis: life at the edge. *Clin Exp Metastasis*. 2021.
8. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):85-95.
9. Keizer HG, Joenje H. Increased cytosolic pH in multidrug-resistant human lung tumor cells: effect of verapamil. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(9):706-9.
10. Robey IF, Baggett BK, Kirkpatrick ND, Roe DJ, Dosesco J, Sloane BF, et al. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. *Cancer Res*. 2009;69(6):2260-8.
11. Boedtkjer E, Pedersen SF. The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:103-26.
12. Wang JX, Choi SYC, Niu X, Kang N, Xue H, Killam J, et al. Lactic Acid and an Acidic Tumor Microenvironment suppress Anticancer Immunity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21).
13. Wang BY, Zhang J, Wang JL, Sun S, Wang ZH, Wang LP, et al. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015;34(1):85.
14. Harguindey S, Arranz JL, Wahl ML, Orive G, Reshkin SJ. Proton transport inhibitors as potentially selective anticancer drugs. *Anticancer research*. 2009;29(6):2127-36.
15. Hamaguchi R, Isowa M, Narui R, Morikawa H, Wada H. Clinical review of alkalization therapy in cancer treatment. *Front Oncol*. 2022;12:1003588.
16. Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc*. 1995;95(7):791-7.
17. Wada H, Hamaguchi R, Narui R, Morikawa H. Meaning and Significance of "Alkalization Therapy for Cancer". *Frontiers in Oncology*. 2022;12.