

会等の承認を受け、学長が許可した研究計画書において匿名化を行わないことが認められている場合には、個人識別情報の学外の機関への提供を行うことができる。

- 8 情報管理者等は、学長が指名した外部の調査担当者が行う実地調査に協力する場合には、その調査担当者に個人識別情報を含む情報を開示できる。
- 9 情報管理者等は、匿名化作業の実施のほか、匿名化されていない試料等を使用する研究実施担当者を適切に監督するなど、個人識別情報が含まれている情報が漏洩しないよう厳重に管理しなければならない。
- 10 この条に定めるもののほか、個人識別情報を含む情報の管理に関して必要な事項は、別に定める。

(遺伝カウンセリング)

第 28 条 必要に応じて試料等提供者等に遺伝カウンセリングを行うため、大学に遺伝カウンセラーを置く。

- 2 遺伝カウンセラーは、大学の教員の中から学長が委嘱する。
- 3 遺伝カウンセリングに関して必要な事項は、別に定める。

第6章 補則

(庶務)

第 29 条 遺伝子解析研究に関する庶務は、大学事務部学事課が行う。

(規程の改正)

第 30 条 この規程の改正は、生命倫理委員会の議を経て、自治医科大学教授会の承認を得るものとする。

(補則)

第 31 条 この規程に定めるもののほか、遺伝子解析研究の実施に関して必要な事項は、生命倫理委員会の議を経て、学長が別に定める。

附 則

この規程は、平成 13 年 4 月 1 日から施行する。

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書
ヒト肝細胞を用いた研究に提供された転移性肝癌切除例の病理学的検討

分担研究者 斎藤 建 自治医科大学病理学講座教授

研究要旨

ヒト肝細胞を用いた研究に提供された肝切除例10例を病理学的に検索し、以下の結果を得た。

1. 大腸癌肝転移9例、乳癌肝転移1例の非腫瘍部が提供されていた。
2. 全例で適切な手術検体からほぼ健常な肝細胞が採取されていた。

A. 研究目的・材料・方法

ヒト手術検体の健常部から、研究を目的として組織・細胞を採取する際に必須なのは、臓器・組織切除術式が倫理的に妥当であることの第三者による確認である。このための基礎的検索は既に行われたので、今回は、平成15年2月から平成16年10月までに自治医科大学附属病院で行われた手術例のうち、ヒト肝細胞を用いた研究のために肝組織が提供された10例の転移性肝癌切除検体について病理学的に検索し、以前の検索結果と対比して検討した。

(倫理面への配慮)

この研究は、手術例全例について病理診断部で行っている病理学的検索を基礎とするものであり、倫理的問題はない。

B. 検索結果

1. 臨床的事項

原発巣切除と肝転移切除が同時に行われたのは1例で、残る9例では、原発巣切除後出現した転移に対し肝切除が行われた。9例が大腸癌の転移、1例が乳癌の転移であることは、病理組織学的所見の対比と免疫組織化学的検索により確認した。原発巣切除から肝切除までの期間が最も長いのは乳癌の10年で、最も短いのは2ヶ月だった。

2. 切除肝所見

3例で左葉切除、1例で右葉切除が行われていた。最も巨大な転移は右葉切除例に認められ、最大径14cm(切除肝重量2600g)だった。この4片葉切除例の転移巣から切除縁までは5mm未満だ

った。肝区域切除が行われた6例の転移巣遠位に認められた非癌組織は全て4cm未満で、5例では転移巣から切除縁までは5mm未満だった。転移から切除縁まで12mmだった1例の転移は被膜下に存在した。

3例で、研究試料が採取された非癌部に軽度の肝細胞脂肪化を認めた。残る7例中、巨大転移を認めた右葉切除例では、転移周囲肝細胞変性が高度だったが、研究試料採取部はほぼ正常だった。残る6例の非癌部に異常はなかった。

C. 考察

以前の転移性肝癌手術例の検討により、肝区域切除例では、転移巣から切除縁まで1cm以下、転移巣遠位非癌部肝組織4cm以下でも、80%以上で研究に適した光顕的に正常肝組織が存在した。したがって、肝細胞採取に際しても、原則としてこの範囲の肝切除を行うべきである。なお、手術の縮小傾向を反映し、このような肝切除例は前期には41%だったが、後期には72%と増加していた。

肝細胞採取が行われた今回の検索例では、区域切除が行われた6例全例で転移巣遠位非癌部は4cm未満であり、転移が被膜下にあった1例を除く5例で、転移巣から切離縁まで5mm未満だった。片葉切除が行われた4例でも、転移巣から切除縁までは5mm未満だった。こ

のように、以前より切除範囲は縮小しているに拘わらず、全例でほぼ正常な肝組織が研究試料として採取されていた。

D. 結論

ヒト肝細胞を用いた薬剤曝露、遺伝子発現に関する研究のための肝細胞採取が行われた10手術例に倫理的問題はなく、肝細胞採取部は組織学的にほぼ正常だった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
 1. 実用新案登録:なし
- その他:なし

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書
肝切除症例の臨床的検討

分担研究者 永井秀雄 自治医科大学消化器一般外科教授
分担研究者 安田是和 自治医科大学消化器一般外科教授
研究協力者 佐田尚宏

研究要旨

2004年自治医科大学消化器一般外科では78例の肝切除術を施行した(男性53例、女性25例、平均年齢は59.8歳、肝移植ドナー15例を除くと65.8歳)。疾患別の内訳は転移性肝癌31例、肝細胞癌20例、肝移植ドナー15例、その他12例であった。術後合併症としては胆汁漏6例、創感染・創哆開3例、呼吸器合併症3例、肺梗塞2例がみられたが、死亡例はなかった(morbidity 24.4%、mortality 0%)。十分にインフォームド・コンセントを行った上、薬剤曝露、遺伝子発現に関する研究に供するために3例の切除肝を提供した。

A. 研究目的

2004年における当科の肝切除症例を臨床的に検討する。

手術を行った。そのうち肝切除術を施行した症例は78例(男性53例、女性25例、平均年齢は59.8歳、肝移植ドナー15例を除くと65.8歳)であった。疾患別の内訳は転移性肝癌31例、肝細胞癌20例、肝移植ドナー15例、その他12例であった(表1)。術前併存症としては肝硬変、慢性肝炎が15例にみられ、その他高血圧8例、糖尿病10例、肺疾患8例、心疾患3例、慢性腎不全1例がみられた(表2)。術後入院死亡はみられなかった。術後合併症としては胆汁漏6例、創感染・創哆開3例、呼吸器合併

B. 研究方法

2004年における当科の肝切除症例の病歴および外科データベース¹⁾²⁾から、その臨床的特徴を抽出、検討する。

手術を行った。そのうち肝切除術を施行した症例は78例(男性53例、女性25例、平均年齢は59.8歳、肝移植ドナー15例を除くと65.8歳)であった。疾患別の内訳は転移性肝癌31例、肝細胞癌20例、肝移植ドナー15例、その他12例であった(表1)。術前併存症としては肝硬変、慢性肝炎が15例にみられ、その他高血圧8例、糖尿病10例、肺疾患8例、心疾患3例、慢性腎不全1例がみられた(表2)。術後入院死亡はみられなかった。術後合併症としては胆汁漏6例、創感染・創哆開3例、呼吸器合併

C. 研究結果

2004年1月より12月までの12ヶ月間、自治医科大学消化器一般外科では1894名の入院症例があり、1325件の

症 3 例、肺梗塞 2 例などがみられた (morbidity 24.4%、表 3)。

肝切除検体を薬剤曝露、遺伝子発現に関する研究に供するために肝切除量に配慮することはなかった。また検体を上記研究に供するときは、自治医科大学倫理委員会により承認された、説明文書および同意書(別紙)を用い、十分にインフォームド・コンセントを行った。上記検討には 3 例の切除肝を提供した。

D. 考察

2004 年当科における入院数、手術件数は、2000 年と比較すると、入院件数で約 2 倍、手術件数で約 1.5 倍と著明な増加傾向にある。その中で肝切除術も、2000 年 39 例、2001 年 56 例、2002 年 71 例、2003 年 68 例と増加の傾向であり、2004 年は 78 例と前年比 10 例増加した(図 1)。2004 年の疾患別内訳では肝細胞癌、転移性肝癌で 65.4%を占めた。Mortality は 2002 年 18.3%、2003 年 13.2%であったが、2004 年は 24.4%とやや増加した。これは、術前併存疾患あり症例が 42 例(53.8%)と、手術高リスク症例が多かったためと考えられる。2004 年肝切除による死亡例はなく、68 例中 1 例を失った 2003 年の成績(mortality 1.5%)と比較して改善した。肝臓の薬剤代謝を考える上では、肝細胞癌症例は背景に肝硬変を認めるため、別個に検討する必要がある。転移性肝癌症例な

どが薬剤曝露、遺伝子発現の検討には有効であると考えられた。

E. 結論

2002 年当科における肝切除症例は 78 例あり、morbidity 24.4%、mortality 0%であった。近年当科における肝切除症例は増加の傾向にあり、2004 年は死亡例なく、安全に手術を施行し得た。

F. 参考文献

- 1) 自治医科大学消化器一般外科業績集 2003
- 2) 自治医科大学消化器一般外科業績集 2004

G. 健康危険情報

該当なし。

H. 研究発表

該当なし。

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし。

表 1 肝切除症例の疾患別内訳(2004 年)

転移性肝癌	31 例
肝細胞癌	20 例
肝移植ドナー	15 例
胆管癌	5 例
胆嚢癌	3 例
胆腫瘍・血管腫	2 例
胆内結石症	1 例
胆嚢胞	1 例
計	78 例

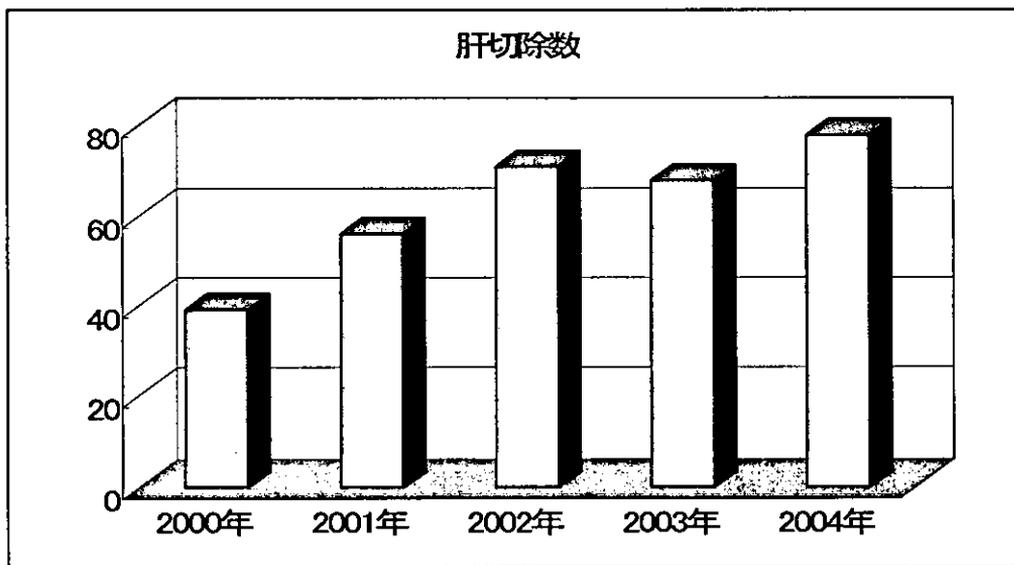
表 2 肝切除症例の術前併存症(2004 年、重複あり)

肝硬変・慢性肝炎	15 例
糖尿病	10 例
高血圧	8 例
肺疾患	8 例
心疾患	3 例
慢性腎不全	1 例
その他	4 例
計	42 例

表 3 肝切除術の術後合併症(2004 年)

胆汁漏	6 例
創感染・創哆開	3 例
呼吸器合併症	3 例
肺梗塞	2 例
イレウス	1 例
神経障害	1 例
乳び漏	1 例
腹腔内膿瘍	1 例
仙骨部褥瘡	1 例
計	19 例

図1 肝切除数の年別推移(自治医科大学消化器一般外科)



(別紙 1) 研究計画書・説明文書および同意書

(平成 14 年 3 月 11 日 申請, 平成 14 年 5 月 16 日 再提出
平成 14 年 6 月 10 日 再々提出, 平成 14 年 6 月 21 日 研究許可決定通知
平成 14 年 11 月 12 日 変更許可申請, 平成 15 年 1 月 8 日 変更許可再申請, 平成 15 年 2 月 3 日 変更許可決定
通知, 平成 15 年 12 月 8 日 変更許可申請)

研究計画書

課題名:薬物による肝障害の予防に関する研究

研究責任者の所属・職・氏名:自治医科大学臨床薬理学講座 助手 大島康雄

- (1) 試料等提供者の選定方針(合理的に選択していることがわかる具体的な方法。試料等提供者が疾病や薬剤反応性異常を有する場合等にあつては、病名又はそれに相当する状態像の告知方法等。)

目標解析数は 120 で、研究参加に同意された順に研究に参加していただくことを基本方針とする。対象は肝臓の腫瘍性疾患など(肝臓原発の腫瘍・他臓器原発の腫瘍性疾患で肝臓への転移などが考えられるがこれらに限定はしない)のために、医学的に治療上肝臓の切除の適応があると判断された 18 才以上の患者で、書面で確認されたインフォームドコンセント((7)インフォームドコンセント説明文書および同意文書)を得ることができた患者でかつ以下の除外項目を有しない患者。

除外項目は、薬物性の肝障害を起こしている疑いが強い場合、遺伝性の疾患またはその疑いが濃厚である場合、またはその他担当者が不適切と認める場合。

- (2) 研究の目的、意義、方法(対象とする疾患、分析方法等。将来の追加、変更が予想される場合はその旨。第一群試料等提供者の場合には研究の必要性、不利益を防止するための措置等。)、期間、予測される結果、予測される試料等提供者に対する危険及び不利益並びに個人に関する情報の保護の方法(匿名化しない場合の取扱いを含む。)

① 目的

化学物質のヒト肝細胞障害時の遺伝子発現を明らかにすることにある。化学物質を肝臓の細胞に *in vitro* で作用させた場合の遺伝子発現の変化を肝障害が懸念される化学物質とそうでない化学物質などで GeneChip®を用いて比較検討する。従来の前臨床試験としての毒性試験において、齧歯類などの小動物や細胞株を用いた検討では肝障害(細胞障害)を引き起こさないが、個体としてのヒトでは肝障害を引き起こす化学物質がある。このような現在の前臨床研究では見過ごされるような場合でも、遺伝子レベルでは何らかの変化が生じている可能性は高いと考えられる。そこで、本研究ではこの遺伝子レベルでの変化を検出することを目的とする。

② 意義

遺伝子発現情報を基に肝障害を来しうる化学物質を、開発段階で検出するための基礎データの構築

③ 方法

様々な化学物質を *in vitro* で肝臓の細胞に作用させた場合の遺伝子発現の変化を GeneChip®を用いて検討する

④ 期間

研究許可を得てから平成 19 年 6 月 30 日まで

⑤ 予測される結果

当研究班でのデータとしては、非腫瘍性(または非罹患部)の肝臓組織を用いて、様々な化学物質を作用させた場合の遺伝子発現プロファイルが得られる。肝障害が懸念される化学物質とそうでない化学物質の遺伝子発現プロファイルを比較することにより肝障害を来たす可能性の高い化学物質に特異的な遺伝子発現プロファイルデータベースを構築することが予定されている。中期的には、これらの情報と齧歯類や細胞株での遺伝子プロファイリングの相関を検討し、ヒトにおける化学物質性肝障害の発現を齧歯類などの小動物での研究や細胞株を利用した *in vitro* 実験で予測する方法を探る

⑥ 予測される試料等提供者に対する危険及び不利益

手術は全て臨床上適応がある場合のみであり、切除範囲も臨床上必要な範囲のみに限定する。手術の臨床上適応・切除範囲および術式は、外科の治療方針に則り、最終的には術前カンファランスの出席者の合意をもとに選択される。本研究では予定切除範囲内の非腫瘍部分(または非罹患部)を分離して使用する。術者や助手など手術に直接関わるスタッフは検体を切除し、これを控えている検体処理要員へ渡すのみであるので、手術時間が著しく延長する可能性は低いと考えられる。これまでも病理検査目的での試料の処理は当院で安全に行われてきており、本研究のための試料提供により手術上の危険性および不利益はないと考える

⑦ 個人に関する情報の保護の方法

本学の個人識別情報管理者により連結不可能匿名化が行われる

(3) 試料等の種類及び量

試料等の種類: 肝臓切除領域のうち非罹患部分の組織 量:1-10 g 程度, 予定人数:120 人

(4) 共同研究機関の名称(あらかじめ共同研究機関を特定できない場合にはその理由及び将来参加が予測される共同機関の類型)、共同研究者の職・氏名

厚生労働省(国立医薬品衛生研究所), 毒性部室長 菅野純 ら との共同研究となる予定である

(5) 研究責任者、インフォームド・コンセントのための説明者その他研究実施担当者の所属・職名及び氏名

研究責任者

自治医科大学臨床薬理学講座 助手 大島康雄

インフォームド・コンセントのための説明者その他研究実施担当者

自治医科大学外科学講座 教授 永井秀雄

自治医科大学外科学講座 教授 安田是和

自治医科大学臨床薬理学講座 教授 藤村昭夫

自治医科大学臨床薬理学講座 助手 大島康雄

(6) インフォームド・コンセントのための手続及び方法

別紙説明書により研究責任者または説明者が説明する。同意が得られた場合には書面として記録に残す

(7) インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書

別紙のとおり

(8) 代諾者等を必要とする試料等提供者が予定されている場合には、その試料等が研究のために必須である理由及び代諾者等の選定に関する基本的な考え方

試料等提供者が未成年である場合は本研究においては本人の同意および代諾者の同意を必要とする。痴呆などのため代諾が必要となる場合は代諾者の同意を必要とする。代諾者の選定は、試料提供者の意志を尊重することができ、試料提供者について十分理解をしている成人であって、任意後見人・親権者・後見人もしくは保証人が定まっているときはその人または本人の配偶者・成人の子・父母・成人の兄弟姉妹・孫・祖父母・同居の親族またはそれらに準ずると考えられるひとを優先的に代諾者として考慮する。

(9) 遺伝情報の開示に関する考え方

連結不可能匿名化のため開示しない

(10) 研究実施前提供試料等を使用する場合には、その試料等の提供の時期、提供を受けたときの同意の有無、同意を得ている場合にはその内容、同意がない又は不十分な場合には研究対象として使用する必要性

本研究において研究実施前提供試料等を使用する予定はない

(11) 他の研究実施機関から試料等又は遺伝情報の提供を受ける場合には、他の研究実施機関が受けるインフォームド・コンセントの内容

本研究において国立衛生研究所を含む基礎研究を行っている他の研究機関から動物実験などの基礎的遺伝情報の提供を受ける可能性がある。本研究では発現解析が目的であり、ヒトゲノム遺伝子情報の提供を受ける可能性はない。

- (12) 試料等又は遺伝情報を国内外の公的研究機関、営利を目的としない団体の研究機関又は他の大学に対して提供する場合には、次の事項
- ア 提供の必要性
 - イ 提供先の機関名
 - ウ 大学において行われる匿名化の方法
 - エ 匿名化しない場合には、その理由及び個人識別情報を含む情報の保護の方法
 - オ 試料等を提供する機関において、提供する試料等の遺伝子解析研究を行うか否か
 - カ 反復、継続して提供するか否か

本研究において収集された試料を国内外の公的研究機関／営利を目的としない団体の研究機関または他の大学に対して提供する予定はない

- (13) 試料等若しくは遺伝情報を国内外の営利を目的とする団体の研究実施機関に提供する場合又は国内外の民間の機関に遺伝子解析の一部の作業若しくは研究用資材の作成を委託する場合には、次の事項
- ア 提供の必要性
 - イ 提供先の機関名
 - ウ 大学において行われる匿名化の方法
 - エ 提供先における責任者の氏名、責任体制及び予定する契約の内容

本研究において試料等若しくは遺伝情報を国内外の営利を目的とする団体の研究実施機関に提供する場合又は国内外の民間の機関に遺伝子解析の一部の作業若しくは研究用資材の作成を委託する予定はない

- (14) 研究期間の終了後に研究遂行者が試料等を大学で保存する場合には、保存の方法及び必要性(他の研究への利用の可能性及び予測される研究内容を含む。)

試料は研究期間終了後まではフリーザーに凍結保存される。基本的には研究期間終了後は廃棄処分される。しかし、他の研究への利用について同意が得られた検体については、研究期間終了後に保存されている検体を使用して追加解析を行うことがある。これは学会で発表した時または論文を投稿した時に他の科学者から、研究の学術的価値をより高める目的で追加実験をすすめられることが希でないし、また、より学術的価値の高い研究へと発展させることは全ての研究について求められていることである。一方、本研究と明らかに趣旨の異なる研究への利用に関しては再度遺伝子解析研究の許可を申請してから行う。

- (15) ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合には、当該バンクを運営する機関の名称、当該バンクの名称及び責任者の氏名並びに試料等の匿名化の方法

本研究においてヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する予定はない

- (16) 試料等を廃棄する場合には、廃棄の方法及びその際の匿名化の方法

試料を廃棄する時はオートクレーブした後に廃棄される。この時点では試料には、個人情報とは連結不可能な ID コードが付されているのみであるため、またオートクレーブ後は試料から遺伝情報を抽出するのが困難となるため通常の廃棄物として処分される

- (17) 第二群、第三群又は第四群試料等提供者から試料等の提供を受ける場合には、遺伝カウンセリングの必要性の有無(第一群試料等提供者から試料等の提供を受ける場合には、試料等提供者等からの求めに応じ、遺伝カウンセリングを実施するものとする。)

本研究は第三群試料等提供者からの試料提供となる。連結不可能匿名化を実施しての解析なので遺伝カウンセリングは必要ない

- (18) 研究資金の調達方法

厚生労働省・文部科学省・経済産業省などの公的グラント(研究資金)及び民間の研究助成金などをもって研究を実施する

遺伝子解析研究(研究題目薬物による肝障害の予防に関する研究)への協力のお願いと説明文書

これから、あなたにこの遺伝子解析研究への協力をお願いするため、研究の内容や研究協力に同意していただくための手続などについて説明します。

この説明を十分に理解し、研究に協力しても良いと考えられた場合には、「遺伝子解析研究への協力についての同意書」に署名又は記名・押印し、同意したということをはっきり示して下さるようお願いいたします。

1 遺伝子と病気

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気にかかりやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。遺伝子の本体は「DNA」という物質です。「DNA」はA、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子になります。

1つの細胞の中には数万種類の遺伝子が散らばって存在しています。全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。人体は約60兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つに全ての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、精密な「体の設計図」です。受精した一つの細胞は分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は、「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。

ほとんど全ての病気は、その人の生れながらの体質(遺伝素因)と病原体、生活習慣などの影響(環境因子)の両者が合わさって起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合っているものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せも重要です。

2 研究に協力するかどうかを考えるために

この研究は、現在解析可能な全ての遺伝子発現について、その発現を解析し、化学物質の有害反応を予測することが可能かどうかを調べることを目的としています。

あなたは、何らかの病気のために肝臓の摘出術が必要です。あなたの摘出肝臓組織を診療記録とともに、この研究に使用させていただきたいのです。

次に、あなたが、この研究に協力するかどうかを決めるために理解していただきたい事項について、順次説明します。

1. 研究協力の任意性と撤回の自由

研究協力に同意するかどうかは任意です。あなたの自由意志で決めてください。協力に同意されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

いったん同意された場合でも、不利益を受けることなく、いつでも一方的に文書により同意を撤回することができます。その場合は提供いただいた肝臓組織や遺伝子解析の結果は破棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合や試料等が誰のものか完全に分からないようにする連結不可能匿名化されていた場合など、肝臓組織や遺伝子解析の結果を破棄できないことがあります。

2. あなたが選ばれた理由

この研究では、肝臓組織について調べますので、肝臓の摘出術が必要と診断された方全てに研究への協力をお願いしています。あなたは、肝臓の摘出術が必要と診断されましたので、研究への協力をお願いすることにしました。

3. 研究の目的、意義、方法、期間、試料等の種類及び量

① 目的

化学物質のヒト肝細胞障害時の遺伝子発現を明らかにすることにあります。

② 意義

遺伝子発現情報を基に肝障害を来しうる化学物質を、開発段階で検出するための基礎データの構築

③ 方法

取り出した肝臓組織に様々な化学物質を作用させ、遺伝子発現の変化を解析します

④ 期間

研究許可を得てから平成 19 年 6 月 30 日まで

⑤ 試料等の種類量

試料等の種類: 肝臓切除領域のうち非罹患部分³の組織 量:術式によるが最大 10 g 程度(部分切除術 1-2g 程度、区域切除 5g程度、葉切除 10g程度)

4. 研究責任者の氏名、職名及び所属名

大島康雄, 助手, 自治医科大学臨床薬理学講座

5. 予想される研究結果

非腫瘍性(または非罹患部)の肝臓組織を用いて、様々な化学物質を作用させた場合の遺伝子発現情報が得られます。肝障害が懸念される化学物質とそうでない化学物質の遺伝子発現情報を比較すると肝障害を来しやすい化学物質に特異的な遺伝子発現情報を得られることが予想されます。中期的には、これらの情報と齧歯類での遺伝子発現情報の相関を検討し、ヒトにおける化学物質性肝障害の発現を齧歯類などの小動物での研究や動物を使用しない試験管内での実験などで予測する方法を探ります

³ 正常組織が切除されてしまう理由は:

自治医科大学附属病院での肝臓腫瘍の手術では多くの場合、治療目的の病変以外の正常組織もやむなく切除しています。これは例えば部分切除術であれば切除の操作上完全に正常組織と病変部位を分離することが困難であるためです。さらに、安全性を確保する目的で区域切除・葉切除を行う場合には腫瘍と同一の区域内・葉内の正常組織が切除されます。このように本研究で利用させていただきます組織は、病変に付随してやむなく切除されてしまう正常組織であります。さらに術式については本研究へご協力していただくかどうかにかわらず外科学教室で病気の治療として最善と考えられる方法を選択いたします。実際に'やむなく切除されてしまう正常組織'は、腫瘍部位、腫瘍サイズ、術式により幅があります。

6. 試料等を提供した人にとって予想される危険、利益及び不利益

提供いただく試料肝組織の採取は、手術で切除された肝臓を処理して使用します。手術そのものは試料の提供の有無にかかわらず最善と判断される方法で常に行いますので、試料提供により加わる危険性は全くありません。試料をいただきましたら個人情報と完全に切り離して解析されますので、解析結果がいかなるものであれ個人情報とリンクしてご提供いただいた方にとって不利益となる可能性はありませんが、解析結果を今後の患者さんご本人の治療へ直接結びつけて役に立てることもできません。研究データが蓄積し、肝臓に障害を引き起こしうる化学物質を早期に発見することができるようになれば、これらのデータが社会に還元され、多くの方の役に立つという意味では間接的には患者さんへの利益になると言えます。

7. 研究計画などを見たいとき

希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意いたします。

8. 個人情報の保護

遺伝子解析の結果は、いろいろな問題を引き起こす可能性があるために、他人に漏れないように取扱いを慎重にしています。解析を開始する前に、あなたの肝組織や診療情報からは住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号がつけられます。これを匿名化といいます。

あなたとこの符号とを結びつける対応表は、本研究では作成されません。これを連結不可能匿名化といいます。

9. 試料等又はそれから得られた遺伝情報を他の機関へ提供する可能性

厚生労働省(国立医薬品衛生研究所)、毒性部室長 菅野純 ら との共同研究となる可能性があります。本研究と並行して行われる、動物や細胞株などを使用した基礎研究は厚生労働省の研究所などで行われ、我々の研究と照らし合わせて、それらは完成した研究成果となります。この場合も、遺伝子発現の情報は、どの患者さん由来の細胞における遺伝子発現であるかは完全に判らない形で情報が提供されます。

10. 遺伝子解析結果の伝え方

この研究では、どの解析結果がどの患者さんの肝臓由来の情報であったか完全にわからない形で行われますので、解析結果を個々の患者さんやご家族に伝えることは不可能です。

11. 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は、大学や研究者等に属し、あなたには属しません。また、その特許権などにより経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利がありません。

12. 研究結果の公表

ご協力によって得られた結果は、個人が誰であるか分からないようにした上で、学会や学術雑誌、データ

ベース上などで公に発表されることがあります。また、研究資金の提供者である厚生労働省や文部科学省やその関連機関などや民間の研究助成団体などとの間に結ばれた契約に従い、それぞれの資金提供者へ報告書を作成提出することになります。この場合も研究へ参加した個人が特定できない様にした上で報告書が作成されます。

13. 試料等の保存、使用及び廃棄の方法

提供いただいた試料である非罹患部肝臓組織およびこれより抽出いたしました核酸は、自治医科大学臨床薬理学において厳重に保管し、本研究のために使用されます。一方、病理組織は通常の手術標本として自治医科大学附属病院病理診断部で臨床診断のために処理され、通常の方法で保管されます。非罹患部の組織に関しまして、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保管させていただきます。この場合も、(8)で説明した方法により、誰の試料か分からないようにしたまま、試料を使い切るまで保管します。試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄するか又は焼却処分します。将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、自治医科大学生命倫理委員会等の承認を受けます。

14. 試料等をヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供し、一般的に研究資源として分譲する可能性

試料等をヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供し、一般的に研究資源として分譲する予定はありません

15. 遺伝カウンセリングの利用

本研究に関連した遺伝子解析結果と関連した遺伝カウンセリングは行いません。疑問点は担当医にご相談ください。

16. 試料等の提供は無償・無報酬

遺伝子解析は研究費によって行なわれますので、あなたが費用を負担することはありません。また、この研究への協力に対して、あなたへの報酬は支払われません。

この研究の費用は、厚生労働省など公的機関からの研究費や民間の研究助成金などの研究費によっています。

17. 問い合わせ、苦情の受付

この遺伝子解析研究についてのお問い合わせは、研究責任者までご連絡下さい。苦情がある場合は、自治医科大学大学事務部学事課(電話 0285-44-7044)で受け付けます。

平成 年 月 日

研究責任者:自治医科大学[臨床薬理学講座・助手・大島康雄]

〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 電話 0285-58-7388

遺伝子解析研究への協力についての同意書

自治医科大学学長 高久史麿 殿

私は、遺伝子解析研究:研究題目薬物による肝障害の予防に関する研究に関して、 から説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついては、次の条件で研究に協力することに同意します。

説明を受け理解した項目(□の中にご自分でチェックの印を付けてください。)

- 遺伝子について
- 研究の協力は任意で協力しなくても不利益を受けないこと、同意の撤回も文書によって自由にできること。
- 研究の目的と方法
- 希望により研究計画書等を見ることができること。
- 試料等提供者にもたらされる利益と不利益
- 個人情報の保護の方法
- 遺伝子解析結果の説明の方針
- 研究結果の公表
- 研究から財産権が生じても試料等提供者には帰属しないこと。
- 研究終了後の試料等の取扱の方針
- 解析に関する費用負担は無く、試料等の提供に対する報酬の支払いも無いこと。
- 希望により遺伝カウンセリングが受けられること。

3 私は上記の項目のすべての□にチェックの印を記入した上で、私の提供する試料(肝組織)等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。

本人又は代諾者の署名又は記名・捺印

4 上記1で同意された方は、下記の2-1又は2-2のどちらかを選択し、番号を丸で囲み、署名又は記名・捺印してください。

2-1 提供する試料等を本研究のみに使用し、かつ本研究の終了時には速やかに破棄してください。

2-2 提供する試料等が本研究に使用されるとともに長期間保存され、将来新たに計画・実施される遺伝子の解析を含む医学研究に使用されることに同意します。

本人又は代諾者の署名又は記名・捺印

平成 年 月 日

本人の氏名

住所

電話

本人又は代諾者の署名又は記名・捺印

代諾者の場合は本人との関係

代諾者の住所

電話

説明者の職名・氏名

説明者の署名又は記名・捺印

(患者が未成年の場合は本人と代諾者の2通が必要です。患者が痴呆などのため代諾者が同意する場合は本人の同意書は必要ありません)

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書
臨床腎臓検体の採取

分担研究者 森田辰男 自治医科大学腎泌尿器外科学教授
分担研究者 大島康雄 自治医科大学臨床薬理学助手

研究要旨

臨床サンプルを安定して得ること、およびその品質を管理することはプロジェクト全体の根幹をなす。また、日本人のプライマリー腎臓細胞を安定して得ることは、今後、様々な *in vitro* の薬物曝露・毒性研究において、人種間の薬物に対する反応性の相違や、日本人における個人差を検討する上でも重要となる。さらに得られた細胞が凍結した状態で保存され、再度培養曝露実験に使用することができれば、そのハンドリング上の自由度が増すために研究を推進する上で大きなメリットといえる。平成16年度に本院で片腎摘出術が施行された症例のうち、インフォームドコンセントを得て本研究へエントリーし細胞分離に成功した2症例の細胞につき、細胞の増殖・形態の変化・凍結保存の影響などにつき検討した。

A. 研究目的

プライマリーカルチャーで得られた細胞の培養および凍結融解の影響を検討する。

により検討した。また、凍結融解の影響については凍結前の培養細胞より抽出したRNAと凍結融解後に培養して抽出したRNAの遺伝子発現解析を行い、凍結融解前後における遺伝子発現の差の有無について検討した。

B. 研究方法

平成16年度、本研究に賛同して頂き、細胞培養に成功した2症例分の細胞につき検討した。得られた細胞はその形態から線維芽細胞などとは明らかに異なる上皮性の細胞であったため、尿細管細胞と考えられたが、確認のために膜表面Glut-2タンパク質の発現をFACSで、 γ GTPの発現を細胞化学的にそれぞれ評価した。さらに培養上清中の β 2ミクログロビンとNAGの濃度を測定した。長期の培養による影響を倒立位相差実体顕微鏡を用いた形態を観察すること

(倫理面への配慮)

本研究に用いた細胞はすべて、当大学の倫理評価WGが承認した方法で得た臨床検体である。(別紙)

C. 研究結果

解析した2症例のいずれにおいても細胞の分離に成功した。得られた細胞は、形態的には上皮由来のほぼ均一なも