

〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 電話
0285-58-7449

(唾液採取用)

同意書

自治医科大学学長 高久 史磨 殿

私は腭疾患の病態解明目的の研究:課題名「ゲノミクス技術を用いた腭疾患の病態解析」について、(説明者氏名)_____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。

- 1 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、私の提供する唾液試料が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。

本人署名又は記名・捺印

2 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。

本人署名又は記名・捺印

平成 年 月 日

本人の氏名

住所

電話

説明者の職名・氏名

説明者の署名又は記名・捺印

(腓臓採取用)

同意書

自治医科大学学長 高久 史麿 殿

私は腓疾患の病態解明目的の研究:課題名「ゲノミクス技術を用いた腓疾患の病態解析」について、(説明者氏名)_____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。

- 1 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、私の提供する腓臓試料が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。

本人署名又は記名・捺印

2 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。

本人署名又は記名・捺印

平成 年 月 日

本人の氏名

住所

電話

説明者の職名・氏名

説明者の署名又は記名・捺印

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
「マイクロアレー実施・データ解析・精度管理」に関する研究

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

Affymetrix 社の DNA マイクロアレーの一種、GeneChip® HG-U133A および HG-U133B を用いて、化学物質曝露遺伝子発現解析を行った。平成 16 年度に解析した化学物質は 10 種類であり、その中のヒ素化合物曝露後の発現変化を、さらに詳細に検討した。また、遺伝子発現における個人差を評価する目的で、化学物質未曝露の腎臓由来細胞の RNA を 11 症例分 GeneChip を用いて遺伝子発現解析を行った。

A. 研究目的

本年度の研究は、ヒト由来のプライマリーカルチャー細胞へ化学物質を曝露することにより誘導される様々な遺伝子発現変化を観察することを目的とした。本年度は、重金属類・ホルモン様作用を有する化学物質・発生毒性を有する化学物質そして、有機溶媒などヘテロジニアスなカテゴリーより化学物質を選定した。主に環境中に存在してなんらかの問題を生じた物質を中心とした。これらは、それぞれのカテゴリーの代表的な遺伝子発現パターン提供元として、今後の研究において類似性・非類似性を検討する対象とする。

薬物領域における臨床および研究では、遺伝的個人差がなんらかの形で薬物動態や薬効に関与することを示す報告がなされている。プライマリーカルチャーを使用した研究において、研究結果に個人差の影響が及ぶことは好ましくない場合が多い。薬効を目指す場合には個人に適した薬物を選択する意味で、個人差を考慮した薬物開発や臨

床応用が求められる。しかし、一方で、多くの科学的な研究には個別の情報よりも一般化できる情報が優先的に求められている。いずれのタイプの研究においてもまず、個人差そのものが存在するのか否かを明らかにする必要がある。そのうえで、どういう遺伝子がどういう頻度で、どのような個人差を示すかについて観察しておくことは重要である。

B. 研究方法

平成 15 年度報告の方法により得られたプライマリーカルチャー細胞を用いて、化学物質曝露・遺伝子発現解析を行った。腎臓尿細管由来の細胞は、形態・Glut2発現・ γ GTP発現・NAG 発現で評価した。また、肝細胞由来の細胞は、形態・アルブミン産生能・およびチトクロームP450発現で評価した。

バイオインフォマティクス部門では発現解析して得られたデータを処理し、知識データベースを構築した。

平成 16 年度の研究により、GeneChip

の研究には RNA の質が重要であると
考えられた。従来の吸光度より、さらに
厳密な RNA の質の管理が、ヒト GAPDH
やヒト HSA 遺伝子の 3'/5'比を検討す
ることで可能であると考えられた。本
研究においてもヒト GAPDH やヒト HSA
遺伝子の 3'/5'比をモニターしつつ、
RNA 取り扱い手順を一定となるように
研究を進めた。

(倫理面への配慮)

本研究へ用いた日本人サンプルは遺
伝子解析倫理審査委員会により計画書
(別紙)が審査され承認された。公開さ
れている取扱規程に従い説明の下で
同意を得た上で研究へ参加いただいた
患者様のみ研究へエントリーいただ
いた。

C. 研究結果

1. 日本人プライマリーカルチャーの遺 伝子発現における個人差等の評価

1-a. 個人差の評価に使用することが できた細胞

これまで 11 人分の患者由来の細胞
をプライマリーカルチャーにすること
ができた。薬物曝露刺激などを行わず
に培養して、基礎的な遺伝子発現を解
析した。11 人分の細胞をそれぞれ3回
に分けて培養し、遺伝子発現解析を行
った。結果的に 9 人分のサンプルが解
析対象として我々の基準に適合し、評
価の対象となった。2 人分の細胞は、凍
結保存後の発育が不良で、良質な RNA
が得られなかったため、解析対象と
して適さなかった。

一方、参考のため海外調整済みの腎
臓由来細胞 RNA も入手し、遺伝子発現
解析をおこなった。海外由来のサンプ
ルは 8 ロット(8人分)入手し、1 ロットあ
たり 3 回に分けてラベリング・発現解析
を行った。このうち 5 ロット分が解析対
象として我々の基準に適合した。発現

が陽性と判断され、日本人由来と海外
由来の発現の差を、ノンパラメトリック
テストで行い、ベンジャミン・ホクバーク
補正を行った。

1-b. 個人差

各個人ごとの平均と分散を遺伝子
ごとに計算して、t-test, p 値 0.01 を
有意水準として検定したところ、63 の
トランスクリプトが個人間で有意に発現
量が異なると判定できた。約 44,000ト
ランスクリプトの中の 63 であり、日本人
の中でのばらつきは少ないと考えられ
た。

海外由来のサンプルは細胞の処理手
順などが明らかにされておらず、単純
な比較は注意が必要であることを指摘
しておく。その上であえて比較するな
らば以下のような結果が得られた。有
意水準 p 値 0.05 未満を有意と設定し、
さらに発現量として 5 倍以上両群間で
差のある遺伝子を計算したところ、343
トランスクリプトが結果として得られ
た。こうして得られた遺伝子発現を観察
したところ、日本人由来の遺伝子発現は
比較的均一であったが、海外由来の遺
伝子発現は変化量が大きいと思われた。

2. 解析手順の標準プロトコール

当研究部で行っている解析プロトコ
ールである。GeneChip システムでは 4
万を超えるトランスクリプトが一度に測
定されるため、データハンドリングには
通常生物学的な統計学的手法とは異
なるテクニックが必要である。

多くの測定された遺伝子は発現して
いない・あるいは有意な変化を来して
いないものと推定される。こうした前
提でデータから有意な変化を来す遺伝
子発現データを抽出する手順として以
下の手順を踏んでいる。3 ステップか
らなるノーマライゼーション・3ステップか

らなるノイズ除去・時間経過を軸とした発現量変化のクラスタリングを行った。さらに、蓄積されてきた定量 PCR のデータとの相関情報をもとにさらなる手直しを考慮している。

3. 化学物質曝露

平成 16 年度は 10 種類の薬物の曝露研究を行った。曝露した化学物質は Cadmium Chloride (0.1 mc mole/L), Lead Acetate (10 mc mole/L), Thimerosal (Mercury, 50 n mole/L), As₂O₃ (Arsenite trioxide, 0.1 mc mole/L), Williams-CM (Selen, 100%), 2,3,7,8-TCDD (10 n mole/L), all trans retinoic acid (1.0 mc mole/L), 9-cis retinoic acid (1.0 mc mole/L), ethanol (1% v/v), および Dimethyl sulfoxide (1% v/v) の 10 種類であった。

4. GeneChip と定量 PCR の比較

2,3,7,8-TCDD と All-trans retinoic acid, 9-cis retinoic acid の経時的発現変化を比較したところ、有意なクラスターが 39 種類(1309 トランスクリプト)認められた。このトランスクリプトの内 1 種類の遺伝子 CSNK2A2 (casein kinase2)につき、定量 PCR と GeneChip の発現量に相関が認められた。

5. 転写因子検索ソフト(分担研究者篠原ら開発)の応用

遺伝子発現の変化は、その遺伝子の転写を制御している転写因子の活性が反映されている場合が少なくない。これら遺伝子発現変化をもたらしている主要な転写因子が何であるかを推測する上で、それぞれの遺伝子上流の転写因子結合配列を検索することが必要となる。しかし、こうした上流配列を検索するために適したツールはこれまで公開されていなかったため、我々の

分担研究の一つとして上流配列を検索するソフトウェアを開発した。これは、既知の 5,000 にもおよぶ転写因子結合配列をデータベースとして保有する一方、ヒトゲノムデータ build 34 の遺伝子データを元に、遺伝子上流に転写因子結合配列が存在するかどうかを網羅的に検索する機能も有する。このデータベースを活用して上記 CSNK2A2 遺伝子上流を検索したところ、レチノイン酸レセプター結合配列である RARE motif が観察され、レチノイン酸類曝露による遺伝子発現制御がレチノイン酸レセプターと関連していることが示唆された。

D. 考案

本研究により臨床サンプルより肝細胞・尿細管細胞を培養することが可能となり、研究基盤がほぼ整備されたものと考えられる。今後はさらに曝露実験を行ない、遺伝子発現解析を積み重ねてゆく予定である。ヒ素化合物・レチノイン酸類の研究により得られた CSNK2A2 遺伝子と同様に、他の薬物曝露により得られた結果も、遺伝子発現の確認を行うとともに、腎障害等生物活性へのメカニズムへアプローチを予定している。

本研究で得られたデータを基に、本研究で用いた方法論のバリデーションとして、既知の腎障害分子メカニズムが発現データに反映されているか否かを検証する作業を予定している。

E. 結論

倫理的監視の元で手術時に得られたヒト組織(肝臓・腎臓)を使用して、臨床検体を得るシステムを構築することができた。さらに、これらの検体より尿細管細胞・肝細胞を主たる成分とするプライマリーカルチャーを得ることがで

き、これらの細胞に化学物質を曝露して遺伝子発現解析を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

発表論文

大島康雄, 藤村昭夫: 日本人組織を用いたトキシコゲノミクス研究: 臨床薬理 2005年1月号; 36(1): 11-12

学会発表

大島康雄, 藤村昭夫: シンポジウムトキシコゲノミクス-現状と臨床薬理学への応用- 日本人組織を用いたトキシコゲノミクス研究: 臨床薬理学会年会 2004年9月 静岡

2) 海外

発表論文

Numata A, Shimoda K, Kamezaki K, Haro T, Kakumitsu H, Shide K, Kato K, Miyamoto T, Yamashita Y, Oshima Y, Nakajima H, Iwama A, Aoki K, Takase K, Gondo H, Mano H, Harada M.: Signal transducers and activators of transcription 3 augments the transcriptional activity of CCAAT/enhancer binding protein a in G-CSF signaling
Pathway: J Biol Chem. 2005 Jan 21; [Epub ahead of print]

Oshima Y, Tojo A, Fujimura A, Niho Y, Asano S.: Potent receptor-mediated cytotoxicity of granulocyte colony-stimulating factor-Pseudomonas exotoxin, a fusion protein against myeloid leukemia cells: Biochem Biophys Res Commun. 2004 Jun 25;319(2):582-9.

Oshima Y, Tojo A.: Gene expression profiles in the cellular response to recombinant Pseudomonas exotoxin A: Cancer Sci, 2004 Sep; 95(suppl1)

Oshima Y, Komatsu N, Ozawa K, Fujimura A.: CML Developed in a Japanese Family Transmitting a Novel Point Mutation in the Thrombopoietin Gene (TPO).
blood, 2004 Nov; 104(11- part 2 of 2 parts): 141b (Abs# 4220)

Oshima Y, Kurokawa S, Tokue A, Mano H, Saito K, Suzuki M, Imai M, Fujimura A.: Primary Cell Preparation of Human Renal Tubular Cells for Transcriptome Analysis: Toxicol Mechanisms and Methods, 2004 Sep/Oct; 14(5):

309-316

Oshima Y, Ishida Y, Shinohara A, Mano H, Fujimura A: Expression Profiling of Gene with Upstream AML1 Recognition Sequence in Hematopoietic Stem Cell-Like Fractions from Individuals with The M2 Subtype of Human Acute Myeloid Leukemia: Experimental Hematology, 2004 Jul; 32(suppl): 34 (Abs# 14)

学会発表

Yasuo Oshima, Yusuke Ishida, Ayumi Shinohara, Hiroyuki Mano, Akio Fujimura.: Expression Profiling of Gene with Upstream AML1 Recognition Sequence in Hematopoietic Stem Cell-Like Fractions from Individuals with The M2 Subtype of Human Acute Myeloid Leukemia: 33rd Annual Meeting of International Society for Experimental Hematology, Jul 2004, New Orleans, USA

Fujimura A: Recent advances of clinical pharmacology: Toxicogenomics: Japan-China Joint

Meeting Of Basic And Clinical Pharmacology Sep 2004, Shizuoka, Japan

Fujimura A, Oshima Y: Toxicogenomics: The 17th Korea-Japan Joint Seminar on Pharmacology, Oct 2004, Jeonju, Korea

Kishimoto S, Oshima Y, Gamba M, Fujimura A: Cisplatin induced gene expression in primary human renal cortical cell ~ an approach to get rid of cisplatin's nephrotoxicity ~: Toxicogenomics International Forum 2004, Oct 2004, Kyoto Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
 2. 実用新案登録:なし
- その他:なし

(別紙) 遺伝子解析研究倫理審査用研究計画書・説明文書・同意文書

<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8月26日変更申請>

<平成14年9月27日変更許可決定通知,平成14年11月12日変更申請>

<平成15年1月15日変更再申請,平成15年2月3日変更許可決定通知>

<平成15年8月31日変更申請>

研究計画書

課題名:薬物による腎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。対象は腎臓の腫瘍性疾患など(腎臓原発の腫瘍・他臓器原発の腫瘍性疾患で腎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、医学的に治療上腎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、薬物性の腎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

薬物のヒト腎細胞障害時の遺伝子発現を明らかにすることにある。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腎障害(細胞障害)を引き起こさないが、個体としてのヒトでは腎障害を引き起こす薬物がある。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腎障害を来しうる薬物を、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(医薬品を含む)を *in vitro* で腎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)の腎臓組織を用いて、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。腎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腎障害を来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、ヒトにおける腎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、泌尿器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: 腎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

自治医科大学泌尿器科学講座	教授	徳江章彦
自治医科大学泌尿器科学講座	病院助手	黒川真輔
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 Grant(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腎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を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ください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、薬物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腎臓の摘出術が必要です。あなたの摘出腎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腎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が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、腎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、腎臓組織について調べますので、腎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、腎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(医薬品を含みます)のヒト腎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腎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

取り出した腎臓組織に対して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: 腎臓切除領域のうち非罹患部分⁵の組織 量:10 g 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)の腎臓組織を用いて、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。腎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腎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、ヒトにおける腎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

(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

⁵ 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腎臓腫瘍の手術は、多くの場合腫瘍のサイズにかかわらず、右と左にそれぞれ一つずつあります腎臓のうち、どちらか一方を丸々一つ摘出することになります。過去の経験より、画像上腫瘍が小さくても、病理検査・臨床経験により術前の画像診断などでは検出困難な病変が周囲に存在していると考えられるためです。通常、腎臓の重量は1個約 130g ですが、腫瘍重量は多くともその半分以下です。このため、私どもの研究へのご協力の有無にかかわらず現状でも 50-100g またはそれ以上の正常腎組織が摘出されています。われわれの研究はこの摘出される正常組織を用いた研究を計画しています。