

プトが4認められた。

同じく EDTA 2K および EDTA 2Na 曝露の影響を
下図へ示す

図 EDTA 2K 曝露前後の遺伝子発現変化

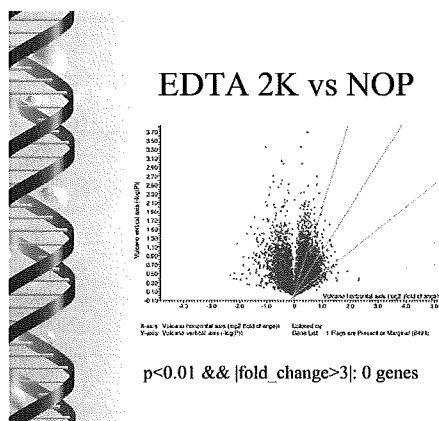
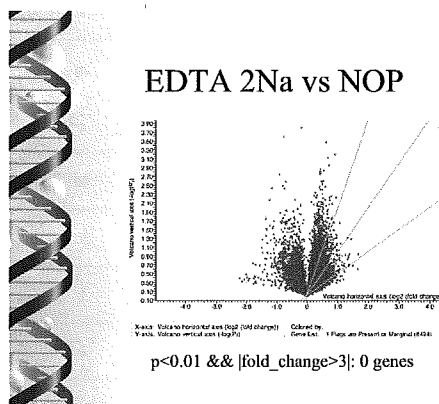


図 EDTA 2K 曝露前後の遺伝子発現変化



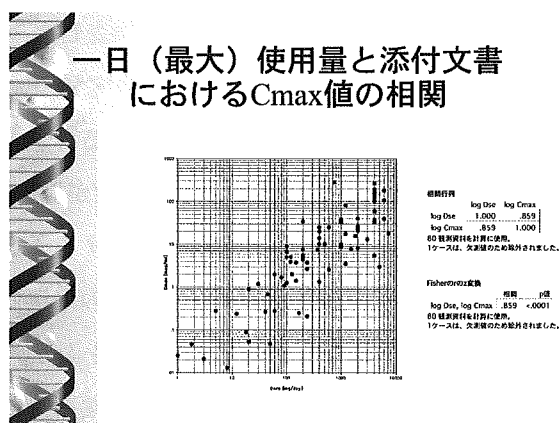
EDTA 曝露後に有意な発現変化を来したトラン
スクリプトは認められなかった。

2) リンパ球を用いた遺伝子発現解析研究
リンパ球を用いたトキシコゲノミクスプロジ
ェクトでは、多種類の薬物を曝露実験へ用い

る曝露濃度は研究の結果へ影響を及ぼしうる
大きな因子であり、なるべく均一な指標に基
づくことが求められる。生体内でヒトリンパ
球が曝露されるであろう濃度と大きく異なら
ないことが望ましい。我々は PK データ中の
Cmax 値に注目した。調査を行った 200 種類の
薬物のうち 102 種類においてヒトにおける
Cmax 値の記載が見られなかった。80 種類の薬
剤については添付文書中の用法の 1 日最大用
量 (体重補正 (per kg) 記載のものは体重 60kg
として、体表面積記載のものは 1.5m²で計算)
[mg]と添付文書中の Cmax でスカッチャーブ
ロットを表示[mcg/ml]した。なお、異なる用
法 (適応疾患などの差のため) により複数の
Cmax 値や最用量が記載されていた場合には大
きい方の数字を採用した。

結果を下図へ示す。

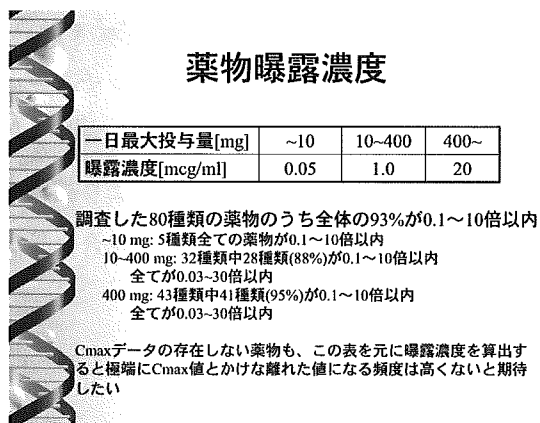
図 一日使用量と Cmax 値の相関



臨床試験時に用いられた用量ではなく、添付
文書上の、しかも一回投与量ではなく、一日
用量を基準としている点など、直接的に投与
した量とその投与量における Cmax 値ではな
いなど、様々な影響する因子が他に存在しう

るパラメータ間での比較であるにもかかわらず、一部の極端な例を除き、相関係数 $R=0.859$ 、 p 値 <0.0001 と良好な相関が観察された。こうした相関を観察したため、 C_{max} データが存在しない薬物も、類似の相関があるであろうと推定した上で曝露濃度を算出することとした。さらに実用上3種類の曝露濃度に集約し、作業を簡略化することを試みた。(下図)

図 一日最大投与量に基づく薬物曝露濃度の推定



この推定表を用いることにより、調査した80種類の薬物について93%の薬物の濃度が C_{max} 値と10倍以内の誤差範囲で曝露することができる。また、全ての薬物の曝露濃度が30倍以内の C_{max} 値と誤差範囲内で曝露することとなる。今回のプロジェクトではこの方法で見いだした曝露濃度を使用することとした。下表は今回曝露実験に使用する候補薬剤である。

表 "急性腎不全"の副作用の記載のある薬物

sample ID	一般名	通常一日使用量 (mg)	曝露濃度[mcg/ml]
#17-1	セフォジジムナトリウム	4000	20
#17-2	塩酸セフォチアム	2000	20
#17-3	セフォペラゾンナトリウム	6000	20
#17-4	硫酸ゲンタマイシン	120	1
#17-5	セフトジジム	4000	20
#17-6	アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム	6000	20
#17-7	トブラマイシン	120	1
#17-8	インドメタシンナトリウム	42	1
#17-9	硫酸マイクロマイシン	240	1
#17-10	アンピシリン	4000	20
#17-11	アセタゾラミド	750	20
#17-12	ピアベネム	1200	20
#17-13	塩酸セフェピム	4000	20
#17-14	イノシン	400	20
#17-15	ケトプロフェン	100	1
#17-16	硫酸リボスタマイシン	1000	20
#17-17	アズトレオナム	4000	20
#17-18	塩酸クロミプラミン	225	1
#17-19	硫酸ジベカシン	100	1
#17-20	スルベニシリンナトリウム	30000	20
#17-21	硫酸セブピロム	4000	20
#17-22	セフメタゾールナトリウム	4000	20
#17-23	シプロフロキサシン	600	20
#17-24	デカン酸ハロペリドール	150	1
#17-25	セフテゾールナトリウム	4000	20
#17-26	塩酸バンコマイシン	2000	20
#17-27	パミドロン酸二ナトリウム	45	1

#17-28	オザグレナトリウム	80	1
#17-29	塩酸ミノサイクリン	200	1
#17-30	タゾバクタム・ピペラシリン 水和物	5000	20
#17-31	スルピリン	1000	20
#17-32	硫酸ストレプトマイシン	2000	20
#17-33	フルコナゾール	400	20
#17-34	硫酸ベカナマイシン	600	20
#17-35	硫酸カナマイシン	2000	20
#17-36	オレイン酸モノエタノール アミン	250	1
#17-37	テオフィリン	576	20
#17-38	アレンドロン酸ナトリウム 水和物	20	1
#17-39	アスポキシシリン	4000	20
#17-40	セファゾンナトリウム	1000	20
#17-41	スルファメトキサゾール・ト リメトプリム	1200	20
#17-42	ミダゾラム	18	1
#17-43	ラタモキシフナトリウム	4000	20
#17-44	塩酸ヒドララジン	20	1
#17-45	セフミノックスナトリウム	6000	20
#17-46	セフロキシムナトリウム	6000	20
#17-47	プロクロルペラジン	5	0.05
#17-48	レボメプロマジン	25	1
#17-49	チミベロン	8	0.05
#17-50	硫酸イセパマイシン	400	20
#17-51	メロペネム三水和物	2000	20
#17-52	アムホテリシンB	60	1
#17-53	セファロチンナトリウム	6000	20
#17-54	セフスロジンナトリウム	4000	20

#17-55	アミノフィリン	500	20
#17-56	イミペネム・シラスタチンナ トリウム	2000	20
#17-57	リン酸クリンダマイシン	2400	20
#17-58	テイコブラニン	200	1
#17-59	ピペラシリンナトリウム	4000	20
#17-60	セフペラゾンナトリウム	4000	20
#17-61	パニペネム・ベタミプロン	2000	20
#17-62	アデニン	120	1
#17-63	硫酸セフォセリス	4000	20
#17-64	塩酸セフメノキシム	4000	20
#17-65	スルバクタムナトリウム・セ フォペラゾンナトリウム	4000	20
#17-66	セファマンドールナトリウ ム	4000	20
#17-67	硫酸アミカシン	400	20
#17-68	ファモチジン	40	1
#17-69	セフピラミドナトリウム	4000	20
#17-70	ペルフェナジン	5	0.05
#17-71	ラク トピオン酸エリスロマ イシン	1500	20
#17-72	セフチゾキシムナトリウム	7200	20
#17-73	硫酸シソマイシン	150	1
#17-74	レボホリナートカルシウム	375	1
#17-75	アンピシリン・クロキサシリ ンナトリウム	3000	20
#17-76	硫酸アルベカシン	200	1
#17-77	インカドロン酸二ナトリウ ム	10	1
#17-78	塩酸セフォゾプラン	4000	20
#17-79	塩酸アミトリプチリン	150	1

#17-80	セフトetanナトリウム	4000	20
--------	--------------	------	----

表 ”急性腎不全” の副作用の記載のない薬物

sample ID	一般名	通常一日使用量 (mg)	曝露濃度 [mcg/ml]
#18-1	塩酸クロミプラミン	100	1
#18-2	エピネフリン	1	0.05
#18-3	フェニトイン	400	20
#18-4	塩酸エフェドリン	40	1
#18-5	メシル酸ブリジノール	2	0.05
#18-6	塩酸ニフェカラン	576	20
#18-7	ニコランジル	72	1
#18-8	塩酸ベラパミル	5	0.05
#18-9	臭化メチルアニソトロピン	30	1
#18-10	臭化チメピジウム	7.5	0.05
#18-11	カンレノ酸カリウム	600	20
#18-12	塩酸ドブタミン	1728	20
#18-13	塩酸ブプレノルフィン	0.6	0.05
#18-14	ヒドロキシジン	200	1
#18-15	酢酸フレカイニド	150	1
#18-16	塩酸プロカインアミド	1000	20
#18-17	塩酸コルホルシンダロパ ト	43.2	1
#18-18	塩酸リドカイン	200	1
#18-19	塩化ツボクラリン	21	1
#18-20	アムリノン	864	20
#18-21	塩化アセチルコリン	100	1
#18-22	ミルリノン	43.2	1
#18-23	ジアゼパム	4	0.05
#18-24	塩酸プロプラノロール	10	1

#18-25	トランス・パイオキシカンフ アー	80	1
#18-26	塩酸イソプロテレノール	1	0.05
#18-27	ノルエピネフリン	1	0.05
#18-28	二硝酸イソソルビド	240	1
#18-29	塩酸ジフェンヒドラミン ジプロフィリン	600	20
#18-30	ジピリダモール	30	1
#18-31	アモバルビタールナトリウ ム	500	20
#18-32	塩酸イソクスプリン	10	1
#18-33	チトクロムC	60	1
#18-34	塩酸ジフェンヒドラミン	30	1
#18-35	塩酸トラゾリン	80	1
#18-36	臭化パンクロニウム	7.2	0.05
#18-37	マレイン酸クロルフェニラ ミン(d体)	5	0.05
#18-38	ニトログリセリン	432	20
#18-39	フェノバルビタール	400	20
#18-40	塩酸ビルジカイニド	90	1
#18-41	臭化エチルピペタナート	10	1
#18-42	ブメタニド	1	0.05
#18-43	酒石酸プロチレリン	2	0.05
#18-44	臭化ブチルスコボラミン	20	1
#18-45	ピレタニド	12	1
#18-46	リン酸ジソピラミド	100	1
#18-47	塩酸トラマドール	300	1
#18-48	塩酸ドパミン	1728	20
#18-49	塩酸トラゾリン	80	1
#18-50	ノルエピネフリン	1	0.05
#18-51	塩酸パバベリン	200	1

#18-52	プロキシフィリン	200	1
#18-53	塩酸プロメタジン	50	1
#18-54	カンシル酸トリメタファン	8640	20
#18-55	ブクラデシンナトリウム	17280	20
#18-56	シチコリン	1000	20
#18-57	レセルピン	2.5	0.05
#18-58	スルピリド	600	20
#18-59	マレイン酸メチルエルゴメ トリン	0.2	0.05
#18-60	マレイン酸クロルフェニラ ミン(d1 体)	20	1
#18-61	フマル酸ニゾフェノン	30	1
#18-62	アセチル酸ナトリウム	2000	20
#18-63	塩酸ジフェニルピラリン	8	0.05
#18-64	ジゴキシシン	1	0.05
#18-65	塩酸ニカルジピン	864	20
#18-66	フロセミド	20	1
#18-67	ネオスチグミン	3	0.05
#18-68	金チオリンゴ酸ナトリウム	100	1
#18-69	臭化カルシウム	1200	20
#18-70	ピペリデン	10	1
#18-71	カルベリチド	8.64	0.05
#18-72	トリクロホスナトリウム	2000	20
#18-73	レボドパ	600	20
#18-74	コハク酸シベンソリン	168	1
#18-75	セコバルピタールナトリウ ム	500	20
#18-76	メシル酸ジヒドロエルゴト キシシン	0.3	0.05
#18-77	臭化プリフィニウム	7.5	0.05
#18-78	デスラノシド	1	0.05

#18-79	マレイン酸エルゴメトリン	0.2	0.05
#18-80	塩酸メキシレチン	125	1

本年度は曝露は上表の 160 の薬物のうち 80 を用いて、遺伝子発現解析を行った。

3) 異なる組織間での発現変化の比較

まず、両方の組織における薬物未曝露の遺伝子発現を比較した。分布を観察したところ明らかに異なると言える発現分布を示し、少なくとも global normalization によりこの両者を直接比較することは不適当と考えられた。そこで、housekeeping genes による normalization を行うこととした。異なる組織間でのマイクロアレー実験における housekeeping genes による normalization の有用性については疑問が残るが、他のアッセイ系では比較的多用されており、これをマイクロアレー実験に応用することは一定の妥当性があると思われる。最終的なデータ解析においては、それぞれの組織における未曝露時の遺伝子発現と比較して、曝露後の遺伝子発現の変化率として 2 倍以上の遺伝子のリストを各組織・各薬剤において作成し、そのリストの中の遺伝子が共通であるか否か、共通なものがあればその遺伝子の数を表記した。

1. upregulated by CisA

in PRCC 6 gene
in EBV-B cell 126 gene
in Both cells 0 gene

2. upregulated by FK506

in PRCC	9 gene
in EBV-B cell	99 gene
in Both cells	0 gene
3. upregulated by NKT01	
in PRCC	17 gene
in EBV-B cell	136 gene
in Both cells	1 gene
4. upregulated by AMK	
in PRCC	121 gene
in EBV-B cell	137 gene
in Both cells	2 gene
5. upregulated by TOB	
in PRCC	19 gene
in EBV-B cell	102 gene
in Both cells	0 gene
6. upregulated by DKB	
in PRCC	32 gene
in EBV-B cell	181 gene
in Both cells	1 gene
7. upregulated by GM	
in PRCC	15 gene
in EBV-B cell	149 gene
in Both cells	1 gene
8. upregulated by ISP	
in PRCC	15 gene
in EBV-B cell	150 gene
in Both cells	1 gene

上記の通り調査した 8 種類の薬物のうち、共通して発現誘導が見られる遺伝子はないか、あっても 1-2 トランスクリプト程度であった。これまで蓄積したプライマリー腎細胞を用いた発現データと今後得られるリンパ球を用い

た薬物曝露遺伝子発現データは直接比較することは困難と思われた。

D. 考案

1) 検体処理方法

今回調査した 5 つの採血方法のうち PAXgene は、赤血球由来（網状赤血球由来）の globin mRNA が抽出されてくる量が多く、これが globin 以外の RNA のラベリングを抑制するようであった。このため相対的に発現量の低いトランスクリプトの検出には向いていない可能性がある。その他の方法は、由来の細胞分画の差が多少反映されるものの、その多くは MNC であり結果には大きな差がないと考えられる。作業時間をカタログ上比較したところ、Ficoll 100-150 分、BD-CPT 60-90 分、QIAamp 35-45 分であった。また Ficoll と BD-CPT は比較的作業容量が大きく、swinging bucket centrifuge が必要であるのに対し、QIAamp では当初から microcentrifuge のみで作業が行えるため、QIAamp は作業場の設定、技術者の占有時間につき有利である。臨床研究に組み込まれる場合、専用の機器・専任のテクニシャンが採血から RNA の純化までの作業を行うことが望ましいが、スペースとテクニシャンの確保の上で使用機材が少ないことや占有時間が短いことは有利であろう。使用する抗凝固剤は今回我々が検討した Heparin, EDTA 2Na, EDTA 2K, Sodium citrate のいずれも、5 分間程度の曝露ではほとんど遺伝子発現への影響は無かった。いずれの抗凝固剤も遺伝子発現への影響を心配することなく使用することが可能である。

2) リンパ球を用いた遺伝子発現解析研究
一日最大用量を基に曝露濃度を推定する表を作成した。この推定表を用いることにより、調査した 80 種類の薬物について 93%の薬物の濃度が C_{max} 値と 10 倍以内の誤差範囲で曝露することができる。また、全ての薬物の曝露濃度が 30 倍以内の C_{max} 値と誤差範囲内で曝露することとなる。個体としてのヒトに使用される薬物量という一定の基準を基に算出された曝露濃度であり、生体内で末梢血リンパ球が曝露される濃度に近いものと期待できる。今回のプロジェクトではこの方法で見いだした曝露濃度を使用することとした。本年度は目標 160 薬剤のちょうど半分の 80 薬剤について曝露実験・遺伝子発現解析を行った。

3) 異なる組織間での発現変化の比較

様々な薬物曝露後の遺伝子発現の変動を指標にしたところ、両組織における共通性はあってもごくわずかであった。両組織は基礎となる薬物曝露前の遺伝子発現も異なるため、発現変化の類似性も高くなかった。しかし、リンパ球への薬物曝露・遺伝子発現研究により腎組織における薬物による臓器障害が予測できる可能性が否定されたわけではなく、今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

1) 検体処理方法

QIAamp が末梢血有核細胞からの RNA の抽出には最も好ましいと考えられる。Ficoll と BD-CPT も PBMC 由来の RNA を遺伝子発現研究

に使用することに問題はない。採血時に使用する抗凝固剤は、短時間の曝露では有意な遺伝子発現変化をほとんど引き起こさない。採血後速やかに末梢血から RNA を抽出・純化することが望ましい。

2) リンパ球を用いた遺伝子発現解析研究

一日最大用量を基に曝露濃度を計算する方法とその根拠を示した。曝露実験は 3 年間で行う予定の 160 薬剤のうち 80 につき終了した。

3) 異なる組織間での発現変化の比較

薬物による腎臓の障害をリンパ球の遺伝子発現変化により予測することができるか否かを明らかにするために、両組織における遺伝子発現の類似性を検証したが、両組織に類似性はないと判断された。しかし薬物による腎臓の障害をリンパ球の遺伝子発現変化により予測することができる可能性は否定されない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 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 granulocyte colony-stimulation factor

signaling pathway. J Biol Chem 280:
12621-12629, 2005.

2) 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 36:
11-12, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

別紙 1 遺伝子解析研究倫理審査委員会設置規程

遺伝子解析研究倫理審査委員会設置規程

(目的)

第1条 この規程は、自治医科大学及び自治医科大学看護短期大学（以下「大学」という。）

において行われるヒトゲノム・遺伝子解析研究（以下「遺伝子解析研究」という。）について、人間の尊厳を確保し、試料等提供者、その家族又は血縁者の人権を保障しながら適正に実施されるよう、倫理的、法的及び社会的観念を中心に、科学的観点を含めて審議及び審査することを目的とする。

(設置)

第2条 前条の目的を達成するため、自治医科大学生命倫理委員会設置規程（平成7年5月1日制定）第9条第1項の規定に基づき、大学に遺伝子解析研究倫理審査委員会（以下「委員会」という。）を置く。

(審議及び審査事項)

第3条 委員会は、次の事項について審議及び審査する。

- (1) 大学で行われる遺伝子解析研究計画の実施の可否
- (2) 自治医科大学生命倫理委員会（以下「生命倫理委員会」という。）委員長から遺伝子解析研究に関して付託された事項

(構成)

第4条 委員会は、次に掲げる委員をもって構成する。

- (1) 大学の教員 4名
 - (2) 学外の人文・社会科学面（倫理・法律を含む。以下同じ。）の有識者、自然科学面の有識者又は市民の立場の者 4名
- 2 前項第2号の委員のうち半数以上は、人文・社会科学面の有識者又は市民の立場の者でなければならない。
- 3 第1項に規定する委員は、生命倫理委員会の議を経て、自治医科大学学長（以下「学長」という。）が委嘱する。

(任期)

第5条 委員の任期は、2年とし、再任を妨げない。ただし、補欠により委嘱された委員の任期は、前任者の残任期間とする。

(委員長等)

第6条 委員会に、委員長及び副委員長を置く。

2 委員長及び副委員長は、第4条第1項第1号の委員の中から、生命倫理委員会の議を経て、学長が委嘱する。

3 委員長に事故があるとき、又は欠けたときは、副委員長がその職務を代理し、又は職務を行う。

(会議)

第7条 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。

2 委員会は、委員の3分の2以上の出席がなければ会議を開くことができない。この場合において、第4条第2項に規定する委員が1名以上出席しなければならない。

3 委員会の議事は、出席委員の3分の2以上の合意をもって決する。

4 委員会は、原則として、非公開とする。

5 委員会は、必要があると認めるときは、当該研究責任者、その所属長又は学内外の学識経験者の出席を求め、研究計画の内容等について説明を受け、又は意見を聴くことができる。

6 委員が当該研究に直接関わりがある場合は、当該委員は、当該研究に係る審議及び審査に加わることはできない。

(報告)

第8条 委員長は、委員会の審議及び審査の結果を遺伝子解析研究審査結果報告書(別記様式)により生命倫理委員会委員長に報告するものとする。

(議事録の作成)

第9条 委員長は、委員会の議事について、次に掲げる事項を記載した議事録を作成しなければならない。

- (1) 開催日時及び場所
- (2) 委員の現在数
- (3) 会議に出席した委員の氏名
- (4) 議決事項
- (5) 議事の経過及び発言の要旨
- (6) その他必要な事項

2 議事録には、委員長及び委員長の指名する委員1名が署名押印するものとする。

(議事録の公開)

第10条 委員会の議事録は、公開するものとする。ただし、公開することによって、試料等提供者、その家族若しくは血縁者の人権、研究の独創性又は知的所有権の保護に支障が生じるおそれがある部分は、非公開とすることができる。

2 委員会は、議事録の全部又は一部を非公開とする場合は、その理由を公開しなければならない。

(議事録の保存)

第11条 委員会の議事録(委員会提出資料を含む。)は、委員会開催日の属する年度の翌年度の初日を起算日として5年間保存しなければならない。

(守秘義務)

第12条 委員会の委員は、審議及び審査を行う上で知り得た情報を法令又は裁判所の命令に基づく場合等、正当な理由なしに漏らしてはならない。

(庶務)

第13条 委員会の庶務は、大学事務部学事課が行う。

(規程の改正)

第14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。

(その他)

第15条 この規程に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、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。

別紙 2 遺伝子解析研究倫理審査提出研究計画書・患者説明文書・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っては、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、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、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