

表 4. ボルケーノプロットへ与えたパラメータ 1

解析方法

1. Renal Toxicity
 - 1) data割付
 - Renal Toxicityなし : 分類表のVehicleすべて、時間は0と設定
 - Renal Toxicityあり : 分類表のRenal Toxicity、時間は各曝露時間に対応
 - 2) Normalization
 - a) Data Transformation : Set measurement less than 0.01 to 0.01
 - b) PerChip:Normalize to positive control genes : better-HK
 - c) PerGene:Normalize to specific samples : Vehicleすべて
 - 3) Filter on Flags
 - value must appear at least 35 out of samples → 17624 genes
 - 4) Volcano Plot -2Conditions- color
 - First Condition : Renal Toxicityあり
 - Second Condition : Renal Toxicityなし
 - Group Specification : Renal Toxicity
 - P-value Cutoff : 0.05
 - Fold Difference : 2

表 5. ボルケーノプロットへ与えたパラメータ 2

解析方法

2. Metal compound
 - 1) data割付
 - Metal compoundなし : 分類表のVehicleすべて、時間は0と設定
 - Metal compoundあり : 分類表のMetal compound、時間は各曝露時間に対応
 - 2) Normalization
 - a) Data Transformation : Set measurement less than 0.01 to 0.01
 - b) PerChip:Normalize to positive control genes : better-HK
 - c) PerGene:Normalize to specific samples : Vehicleすべて
 - 3) Filter on Flags
 - value must appear at least 22 out of samples → 17918 genes
 - 4) Volcano Plot -2Conditions- color
 - First Condition : Metal compoundあり
 - Second Condition : Metal compoundなし
 - Group Specification : Metal compound
 - P-value Cutoff : 0.05
 - Fold Difference : 2

表 6. ボルケーノプロットへ与えたパラメータ 3

解析方法

3. Arsenic compound
 - 1) data割付
 - Arsenic compoundなし : 分類表のVehicleすべて、時間は0と設定
 - Arsenic compoundあり : 分類表のArsenic compound、時間は各曝露時間に対応
 - 2) Normalization
 - a) Data Transformation : Set measurement less than 0.01 to 0.01
 - b) PerChip:Normalize to positive control genes : better-HK
 - c) PerGene:Normalize to specific samples : Vehicleすべて
 - 3) Filter on Flags
 - value must appear at least 16 out of samples → 17825 genes
 - 4) Volcano Plot -2Conditions- color
 - First Condition : Arsenic compoundあり
 - Second Condition : Arsenic compoundなし
 - Group Specification : Arsenic compound
 - P-value Cutoff : 0.05
 - Fold Difference : 2

表7 ボルケーノプロットへ与えたパラメータ 4

解析方法

4. HCH compound

1) data割付

HCH compoundなし : 分類表のVehicleすべて、時間は0と設定

HCH compoundあり : 分類表のHCH compound、時間は各曝露時間に対応

2) Normalization

a) Data Transformation : Set measurement less than 0.01 to 0.01

b) PerChip:Normalize to positive control genes : better-HK

c) PerGene:Normalize to specific samples : Vehicleすべて

3) Filter on Flags

value must appear at least 12 out of samples → 17565 genes

4) Volcano Plot -2Conditions- color

First Condition : HCH compoundあり

Second Condition : HCH compoundなし

Group Specification : HCH compound

P-value Cutoff : 0.05

Fold Difference : 2

表8 set1に含まれる遺伝子

Set1に含まれる遺伝子

Gene symbol	GO Biological Process Description	GO Molecular Function Description
IPO7	protein-nucleus import, docking, signal transduction, protein transport	small GTPase regulatory/interacting protein activity RAN protein binding, protein transporter activity
CTGF	regulation of cell growth, DNA metabolism, cell motility cell adhesion, epidermis development, response to wounding	protein binding, insulin-like growth factor binding heparin binding
MYST4	nucleosome assembly, regulation of transcription, DNA-dependent negative regulation of transcription, histone acetylation positive regulation of transcription	DNA binding, histone acetyltransferase activity, transcriptional activator activity transcriptional repressor activity, transferase activity
DLST	generation of precursor metabolites and energy tricarboxylic acid cycle, metabolism	dihydrolypoyllysine-residue succinyltransferase activity acyltransferase activity, transferase activity
CPM	proteolysis and peptidolysis aromatic compound metabolism, morphogenesis	carboxypeptidase A activity, ferric iron binding metallopeptidase activity, hydrolase activity
KIAA2025	protein ubiquitination	nucleic acid binding, ubiquitin-protein ligase activity zinc ion binding
MRPL43		structural constituent of ribosome

表 9. set 2 に含まれる遺伝子-1

Set2に含まれる遺伝子

Gene symbol	GO Biological Process Description	GO Molecular Function Description
FLJ10849 (SEPT11)	cytokinesis, cell cycle	GTP binding
HMOX1	heme oxidation positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade stress response	heme oxygenase (decyclizing) activity signal transducer activity, oxidoreductase activity
CLTB	intracellular protein transport	calcium ion binding
AP1S1	intracellular protein transport, receptor mediated endocytosis	protein binding, protein transporter activity
GSR	electron transport, glutathione metabolism response to pest, pathogen or parasite	glutathione-disulfide reductase activity disulfide oxidoreductase activity, FAD binding
MAPK1	protein amino acid phosphorylation, induction of apoptosis chemotaxis, response to stress, cell cycle signal transduction, synaptic transmission	protein serine/threonine kinase activity, MAP kinase activity protein-tyrosine kinase activity, ATP binding, transferase activity

Gene symbol	GO Biological Process Description	GO Molecular Function Description
BAX	apoptosis, induction of apoptosis, germ cell development induction of apoptosis by extracellular signals, negative regulation of survival gene product activityapoptotic mitochondrial changes, regulation of apoptosis, negative regulation of cell cycle	
FHL1	muscle development, cell growth, cell differentiation	zinc ion binding
MYO6	striated muscle contraction perception of sound	motor activity, actin binding, calmodulin binding ATP binding, structural constituent of muscle
FGFR1	MAPKKK cascade, skeletal development, protein amino acid phosphorylation fibroblast growth factor receptor signaling pathway	protein serine/threonine kinase activity, protein-tyrosine kinase activity, receptor activity, fibroblast growth factor receptor activity ATP binding, heparin binding, transferase activity
H41	cell proliferation	
FHL1	muscle development, cell growth, cell differentiation	zinc ion binding

表 10. set2 に含まれる遺伝子-2

Set2に含まれる遺伝子

Gene symbol	GO Biological Process Description	GO Molecular Function Description
ROD1	nuclear mRNA splicing, via spliceosome, mRNA processing, morphogenesis	nucleic acid binding, RNA binding
FN1	acute-phase response, cell adhesion, metabolism response to wounding, cell migration	extracellular matrix structural constituent, collagen binding heparin binding, oxidoreductase activity
Sep6	protein complex assembly receptor mediated endocytosis	phospholipid binding, phosphatidylinositol binding clathrin binding
FLJ20986	cation transport metabolism	magnesium ion binding, ATP binding ATPase activity, coupled to transmembrane movement of ions, phosphorylative mechanism, hydrolase activity, acting on acid anhydrides, catalyzing transmembrane movement of substances ATPase activity
CLIC4	ion transport, chloride transport, apoptosis	voltage-gated chloride channel activity
LOC51762	small GTPase mediated signal transduction, protein transport	GTPase activity, GTP binding

表 11. set 3 に含まれる遺伝子

Set3に含まれる遺伝子

Gene symbol	GO Biological Process Description	GO Molecular Function Description
TAF15		single-stranded DNA binding, RNA polymerase II transcription factor activity single-stranded RNA binding, zinc ion binding
LIM	heart development	actin binding, protein kinase C binding protein binding, receptor signaling complex scaffold activity actinin binding
KIAA1361	protein serine/threonine kinase activity, ATP binding transferase activity	
SOX18	regulation of transcription from Pol II promoter	DNA binding RNA polymerase II transcription factor activity

表 12. set4 に含まれる遺伝子

Set4に含まれる遺伝子

Gene symbol	GO Biological Process Description	GO Molecular Function Description
PIK4CB		1-phosphatidylinositol 4-kinase activity kinase activity, transferase activity phosphotransferase activity, alcohol group as acceptor
ACRV1	developmet	
NFIB	DNA replication, transcription regulation of transcription, DNA-dependent	transcription factor activity
TEAD1	regulation of transcription, DNA-dependent	transcription factor activity
SLAC2-B	intracellular protein transport	protein binding, Rab interactor activity
DDX26		helicase activity, transmembrane receptor activity
PLEKHA1		phospholipid binding
SNX27	intracellular signaling cascade	protein binding

表 13 number of gene that significantly up/down-regulated genes

The number of gene significantly regulated by volcano analysis

Group	ExposureTime	Up-regulation	Down-regulation	Total
Renal Toxicity	10min	0	1	1
	1hr	0	8	8
	6hr	0	5	5
	24hr	0	1	1
Metal compound	10min	0	1	1
	1hr	0	5	5
	6hr	1	0	1
	24hr	3	2	5
Arsenic compound	10min	8	4	12
	1hr	3	9	12
	6hr	10	13	23
	24hr	16	5	21
HCH compound	10min	25	16	41
	1hr	29	34	63
	6hr	115	63	178
	24hr	118	94	212

表 14 Annotation List of "Renal Toxicity" group

Annotation List of "Renal Toxicity" group

Regulation type	Exposure Time	Gene Symbol	Gene Title	Biological Process
Up-regulation	10min			
	1hr			
	6hr			
	24hr			
Down-regulation	10min	MALAT1	metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 (non-coding RNA)	
	1hr	MALAT1	metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 (non-coding RNA)	protein amino acid phosphorylation, apoptosis signal transduction, protein kinase cascade cell surface receptor linked signal transduction positive regulation of apoptosis
		STK4	serine/threonine kinase 4	
		CBL	Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence	
	6hr	KIAA1033	KIAA1033	protein folding
		KIAA0674	KIAA0674	
MALAT1		metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 (non-coding RNA)		
24hr	CYP1B1	cytochrome P450	ee development (sensu Mammalia), electron transport, visual perception	
	CCDC18	coiled-coil domain containing 18		

表 15 Annotation List of "Metal" group

Annotation List of "Metal" group

Regulation type	Exposure Time	Gene Symbol	Gene Title	Biological Process
Up-regulation	10min			
	1hr	FLJ10038	hypothetical protein FLJ10038	
	6hr	CIRBP	cold inducible RNA binding protein	response to cold
	24hr	CIRBP	cold inducible RNA binding protein	response to cold
	-	C16orf44 clone SYN00419	chromosome 16 open reading frame 44 CDNA FLJ26120 fis	
Down-regulation	10min	STK4	serine/threonine kinase 4	protein amino acid phosphorylation, apoptosis signal transduction, protein kinase cascade cell surface receptor linked signal transduction positive regulation of apoptosis
	1hr	CBL	Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence	cell surface receptor linked signal transduction epidermal growth factor receptor signaling pathway protein ubiquitination positive regulation of receptor mediated endocytosis
		MALAT1	metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 (non- coding RNA)	
		LOC440118	LOC440118	
	6hr			
	24hr	FLJ35740	Ankyrin repeat domain 18A	
		CCDC18	coiled-coil domain containing 18	

表 16 Annotation List of "Arsenic compound" group

Annotation List of "Arsenic compound" group

Regulation type	Exposure Time	Gene Symbol	Gene Title	Biological Process
Up-regulation	10min	member 3	solute carrier family 22 (extraneuronal monoamine transporter)	ion transport, organic cation transport
		ZNF623	zinc finger protein 623	transcription, regulation of transcription
		F2RL2	coagulation factor II (thrombin) receptor-like 2	signal transduction G-protein coupled receptor protein signaling pathway blood coagulation, response to wounding
		type VIII	collagen	phosphate transport, cell adhesion
		C3H type-like 1	zinc finger protein 36	
		class II	major histocompatibility complex	immune response, antigen presentation antigen processing, exogenous antigen via MHC class II
		LOC91614	novel 58.3 KDA protein	intracellular signaling cascade
		C16orf44	chromosome 16 open reading frame 44	
	1hr	F2RL2	coagulation factor II (thrombin) receptor-like 2	signal transduction G-protein coupled receptor protein signaling pathway blood coagulation, response to wounding
		member 3	solute carrier family 22 (extraneuronal monoamine transporter)	ion transport, organic cation transport
	CALR	calreticulin	regulation of transcription, protein folding protein-nucleus export, calcium ion homeostasis	

表 17 Annotation List of "Arsenic compound" group

Annotation List of "Arsenic compound" group

Regulation type	Exposure Time	Gene Symbol	Gene Title	Biological Process
Up-regulation	6hr	SRP68	signal recognition particle 68kDa	
		PRO1853	hypothetical protein PRO1853	
		type VIII	collagen	phosphate transport, cell adhesion
		ZNF623	zinc finger protein 623	transcription, regulation of transcription
		CIRBP	cold inducible RNA binding protein	response to cold, lipoprotein metabolism
		APOL6	apolipoprotein L6	lipid transport
		C16orf44	chromosome 16 open reading frame 44	
		member 3	solute carrier family 22 (extraneuronal monoamine transporter)	ion transport, organic cation transport

表 18 Annotation List of "Arsenic compound" group

Annotation List of "Arsenic compound" group

Regulation type	Exposure Time	Gene Symbol	Gene Title	Biological Process
Up-regulation	24hr	C3H type-like 1	zinc finger protein 36	
		PRO1853	hypothetical protein PRO1853	
		C16orf44	chromosome 16 open reading frame 44	
		type VIII	collagen	phosphate transport, cell adhesion
		MGC10946	Hypothetical protein MGC10946	
		F2RL2	coagulation factor II (thrombin) receptor-like 2	signal transduction G-protein coupled receptor protein signaling pathway response to wounding, blood coagulation
		class II	major histocompatibility complex	immune response, antigen presentation, exogenous antigen, antigen processing exogenous antigen via MHC class II
		C20orf149	chromosome 20 open reading frame 149	
		member 3	solute carrier family 22	ion transport, organic cation transport
		CIRBP	cold inducible RNA binding protein	response to cold
		group F	nuclear receptor subfamily 2	transcription regulation of transcription from RNA polymerase II promoter, lipid metabolism, signal transduction
		type XXVII	Collagen	phosphate transport, cell adhesion
		Sep9	septin 9	
		CSF1	colony stimulating factor 1 (macrophage)	cell proliferation, positive regulation of cell proliferation hemopoiesis, cell differentiation, macrophage differentiation
		ZNF623	zinc finger protein 623	transcription, regulation of transcription
		NFIC	Nuclear factor I/C (CCAAT-binding transcription factor)	DNA replication, transcription, , regulation of transcription transcription from RNA polymerase II promoter

表 19 Annotation List of "Arsenic compound" group

Annotation List of "Arsenic compound" group

Regulation type	Exposure Time	Gene Symbol	Gene Title	Biological Process		
Down-regulation	6hr	FCRL4	Fc receptor-like 4 // Fc receptor-like 4			
		FLJ43505	FLJ43505 protein			
		EMP1	epithelial membrane protein 1	development, cell proliferation, cell death epidermis development, cell growth		
		KIAA2002	KIAA2002 protein	protein amino acid phosphorylation		
		family 1	cytochrome P450	eye development (sensu Mammalia), electron transport visual perception		
		MAP3K8	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	protein amino acid phosphorylation		
		beta 5	Integrin	cell-matrix adhesion, development integrin-mediated signaling pathway		
		ENC1	ectodermal-neural cortex (with BTB-like domain)	development, neurogenesis		
		PTGER4	prostaglandin E receptor 4 (subtype EP4)	immune response, signal transduction G-protein coupled receptor protein signaling pathway G-protein signaling coupled to cAMP nucleotide second messenger		
		LDLR	low density lipoprotein receptor (familial hypercholesterolemia)	O-linked glycosylation, lipid metabolism lipid transport, endocytosis, steroid metabolism cholesterol metabolism		
		KIAA1033	KIAA1033			
		MALAT1	metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1			
			24hr	FLJ35740	Ankyrin repeat domain 18A	
				--	Similar to zinc finger protein 92	
MALAT1	metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1					
USP34	ubiquitin specific protease 34			ubiquitin-dependent protein catabolism		
CCDC18	coiled-coil domain containing 18					

表 20 The number of gene classified by function in "HCH" group at exposure time 24hr

The number of gene classified by function in "HCH" group at exposure time 24hr

Regulation type	Function	Number of gene
Up-regulation (total 118 genes)	cell adhesion	6
	regulation of transcription	6
	signal transduction	5
	proteolysis and peptidolysis	4
	Transcription	4
	chemotaxis	2
	development	2
	fatty acid biosynthesis	2
	potassium ion transport	2
	carbohydrate metabolism	2
	collagen catabolism	2
Down-regulation (total 94 genes)	cell motility	4
	protein folding	4
	neurogenesis	3
	proteolysis and peptidolysis	3
	regulation of cell cycle	3
	signal transduction	3
	transcription	3
	amino acid metabolism	2
	cell adhesion	2
immunogenesis	2	

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レ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くだ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