

の構築

(ウ) 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

(エ) 期間

研究許可を得てから平成 19 年 6 月 30 日まで

(オ) 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

(カ) 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

(キ) 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、任意後见人・親権者・後见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」という字が付く「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。

一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

研究協力の任意性とは、あなたが協力の任意性で決めることです。あなたの自由意志で決めてください。協力の任意性であっても、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

(ア) 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。

(イ) 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

(ウ) 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

(エ) 期間

研究許可を得てから平成 19 年 6 月 30 日まで

(オ) 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²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

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

² 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にか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。

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よう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、誰の試料かわ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 高久史磨 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。

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

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)

(別紙4) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する取扱規程

第1章 総則

(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（以下「試料等提供者等」という。）の人権を保障しながら適正に実施されるよう、必要な事項を定めることを目的とする。

(適用範囲)

第2条 この規程は、大学において行われるすべてのヒトゲノム・遺伝子解析研究に適用する。

(用語の定義)

第3条 この規程において、次の各号に掲げる用語の意義は、それぞれ当該各号に定めるところによる。

- (1) 試料等 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等人の体の一部並びに試料等提供者の診療情報（死者から提供された試料等を含む。）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分に認められ、研究用に広く利用され、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等を除く。
- (2) 診療情報 診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。
- (3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究（以下「遺伝子解析研究」という。） 疾病の予防、診断及び治療法の向上並びに新薬の開発を目的として行われるヒトゲノム・遺伝子の構造又は機能を明らかにする研究（当該研究に用いる試料等の提供のみを含む。）をいい、次のとおり分類する。ただし、薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第3項に基づき実施される医薬品の臨床試験、薬事法の規定による医療用具の製造及び輸入承認申請のために実施される臨床試験、教育目的で実施される生物実習等で構造又は機能が既知の遺伝子領域について実施される遺伝子構造解析実習であって、実習目的以外には試料等の解析結果の利用が行われないもの、並びに医療の場において診療のみを目的として行われるものは、この規程における遺伝子解析研究には含まない。

ア 遺伝子発現解析研究 ある特定の遺伝子の機能を調べるため、mRNA量を調べる研究をいう。

イ 体細胞遺伝子解析研究 体細胞のDNAに起きた病的な変化を調べるため、DNA又は