

Figure 2. Viability of mock- or *HMOX1*-transfected HEK293 cells exposed to various concentration of As_2O_3 . Cells were treated for 48 hours with 0.01 to 20 μM As_2O_3 , and cell viability was measured using the Premix WST-1 cell proliferation assay system. The assay was performed in quadruplicate with essentially similar results. (O) mock-transfected HEK293 cells, (●) *HMOX1*-transfected HEK293 cells. Data are presented as the mean \pm standard error. Cell viability was determined as the optical density at 440 to 600 nm relative to that of the sample treated with 0 μM As_2O_3 .

53.5%, 39.5%, and 16.2%, respectively, which was greater than that of the mock-transfected HEK293 cells at each concentration of arsenic trioxide (49.3%, 36.3%, 24.5%, and 6.0%, respectively). Thus, *HMOX1* may confer a cytoprotective effect against arsenic trioxide.

Arsenic trioxide-induced cell death is associated with ROS

HMOX1 is induced by oxidative stress, therefore, we examined whether oxidative stress, especially ROS such as superoxide anion or hydrogen peroxide, could damage HEK293 cells. After incubation with 1 and 2 mU/mL xanthine oxidase and 1 mM hypoxanthine for 24 hours, cell survival was 37.1% and 5.7%, respectively (data not shown). Similarly, after incubation with 20 and 40 μM hydrogen peroxide for 24 hours, cell survival was 63.5% and 32.3%, respectively (data not shown). Thus, superoxide anion and hydrogen peroxide showed dose-dependent cytotoxicity in HEK293 cells.

To determine which ROS might be related to arsenic trioxide-induced cytotoxicity, HEK293 cells were treated with arsenic trioxide, superoxide anion, or hydrogen peroxide in the presence or absence of Tiron (a superoxide anion scavenger), DPI (an inhibitor of NAD(P)H oxidase), superoxide dismutase (an enzyme that catalyzes hydrogen peroxide formation from superoxide anion), and catalase (an enzyme that catalyzes the conversion of hydrogen peroxide to oxygen and water) (Fig. 7). Tiron and catalase significantly protected

HEK293 cells from arsenic trioxide-induced cell death, whereas superoxide dismutase significantly enhanced arsenic trioxide cytotoxicity (Fig. 3A). Tiron and catalase significantly protected HEK293 cells from superoxide anion-induced cell death, whereas superoxide dismutase significantly enhanced superoxide anion cytotoxicity (Fig. 3B). Catalase significantly protected HEK293 cells from hydrogen peroxide-induced cell death; Tiron showed no effect on cell viability, and superoxide dismutase significantly enhanced hydrogen peroxide cytotoxicity (Fig. 3C). The viability of HEK293 cells in the presence of 0.05, 0.1, and 0.2 μM DPI was 81%, 79.1%, and 74.1%, respectively. DPI did not affect hydrogen peroxide-induced toxicity and only slightly inhibited arsenic trioxide cytotoxicity. However, DPI significantly prevented superoxide anion cytotoxicity (Fig. 3D). These data suggest that arsenic trioxide induced both superoxide anion and hydrogen peroxide generation through the activation of NAD(P)H oxidase.

To confirm the existence of superoxide anion in arsenic trioxide-exposed HEK293 cells, superoxide anion was detected with MCLA, a selective chemiluminescent reagent for superoxide anion [24]. The generation of superoxide anion was accelerated by the addition of arsenic trioxide, suggesting that arsenic trioxide enhances production of superoxide anion (Fig. 4).

α -Lipoic acid attenuates arsenic trioxide's cytotoxicity in PRCC and HEK293 cells

Cytotoxicity of arsenic trioxide appears to be, at least in part, attributable to ROS, therefore, we hypothesized that some antioxidants may protect against arsenic trioxide cytotoxicity. We examined the ability of α -lipoic acid to act as such an antioxidant. In PRCC, the viability following exposure to 1, 2, 5, 10, and 20 μM arsenic trioxide was recovered by the addition of α -lipoic acid (Fig. 5A). Similarly, the viability of HEK293 cells after treatment with 0.5, 1, 2, and 5 μM arsenic trioxide was regained by the addition of α -lipoic acid (Fig. 5A). Thus, α -lipoic acid showed cytoprotective activity against arsenic trioxide-induced cell injury, supporting our hypothesis that the mechanism of arsenic trioxide cytotoxicity is at least partly attributable to ROS.

To confirm the antioxidant activity of α -lipoic acid, HEK293 cells exposed to arsenic trioxide and/or α -lipoic acid were assayed for the presence of superoxide anion. Arsenic trioxide-induced superoxide anion generation was suppressed after adding α -lipoic acid (Fig. 5B), demonstrating an antioxidant effect of α -lipoic acid against superoxide anion production.

α -Lipoic acid significantly protected HEK293 cells from arsenic trioxide-induced cell death, slightly but not significantly protected cells from superoxide anion-induced cell death, and had no effect on hydrogen peroxide-induced cell death (Fig. 5C).

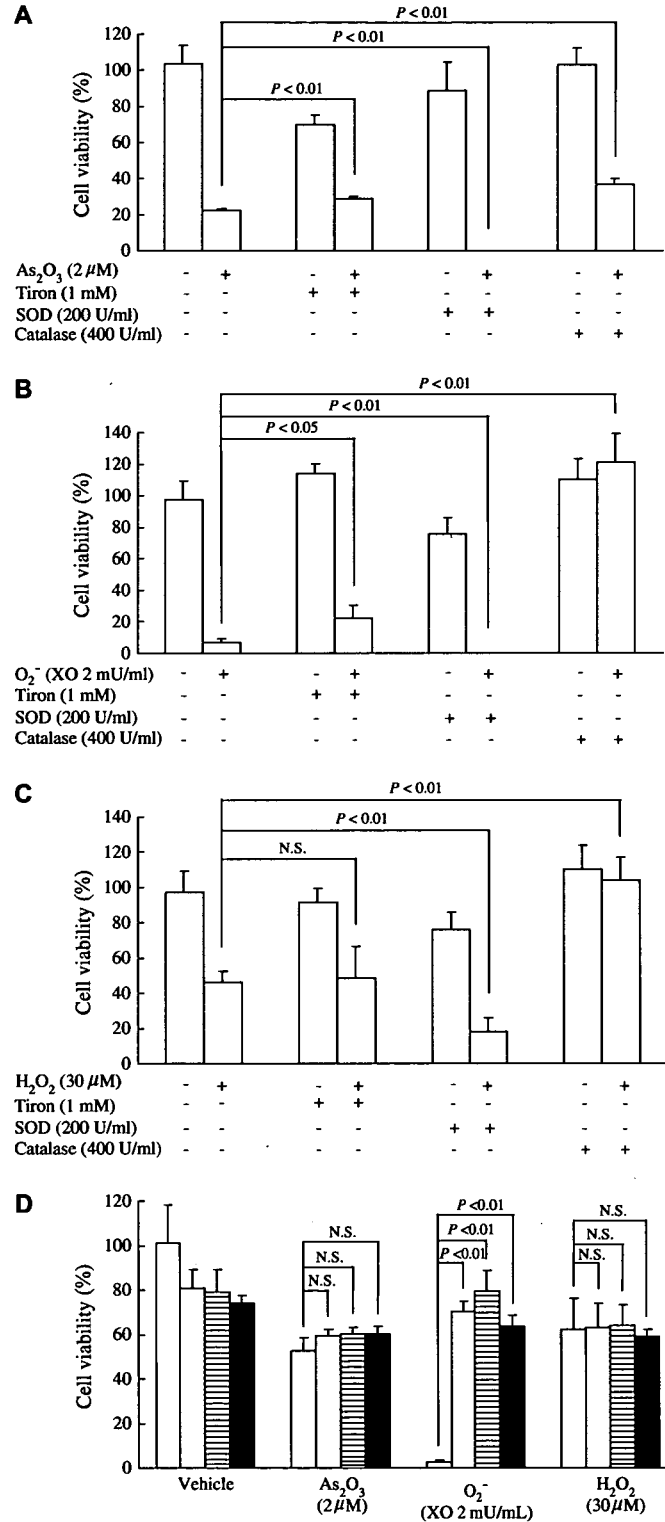


Figure 3. Effect of inhibitors of reactive oxygen species (ROS)-producing enzymes on As₂O₃, O₂⁻, and H₂O₂. (A) Cells were treated for 48 hours with 2 μM As₂O₃ in the presence or absence of 1 mM Tiron, 200 U/mL superoxide dismutase (SOD), or 400 U/mL catalase. (B) Cells were treated for 24 hours with 1 mM hypoxanthine and 2 mU/mL xanthine oxidase (XO) in the presence or absence of 1 mM Tiron, 200 U/mL SOD, or 400 U/mL catalase. (C) Cells were treated for 24 hours with 30 μM H₂O₂ in the presence or absence of 1 mM Tiron, 200 U/mL SOD, or 400 U/mL catalase. (D) Cells were treated for 24 hours with 2 μM As₂O₃, 2 mU/mL XO, or 30 μM H₂O₂ at 0.05 to 0.2 μM of DPI. Open bar, 0 μM DPI; gray bar, 0.05 μM DPI; striped bar, 0.1 μM DPI; closed bar, 0.2 μM DPI. Cell viability was measured using the Premix WST-1 cell proliferation assay system. The assay was performed in quadruplicate with essentially similar results. Data are presented as the mean ± standard error. NS = not significant ($p > 0.05$).

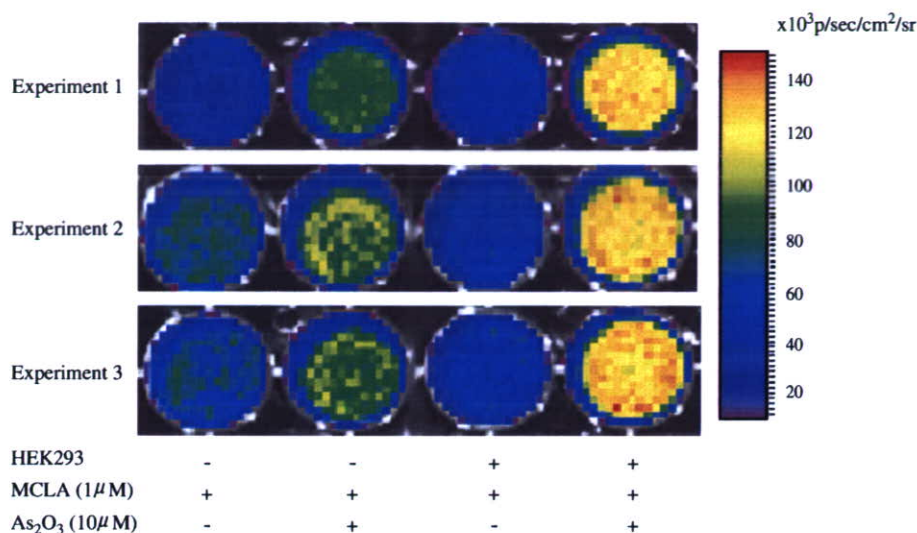


Figure 4. Production of O_2^- in HEK293 cells exposed to As_2O_3 . Cells suspended in 0.9% NaCl were treated with or without 10 μ M As_2O_3 . O_2^- was visualized by adding 1 μ M 2-methyl-6-(p-methoxyphenyl)-3,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazine-3-one (MCLA) and using an IVIS imaging system. Three independent experiments were performed.

HL-60 cells and NB4 cells were treated with arsenic trioxide in the presence or absence of α -lipoic acid. The concentration-cell viability curves were similar between in presence and in absence of α -lipoic acid in both cells (Fig. 6A and B). In KMS12BM cells and U266 cells, there were also no significant differences of cell viability in both treatments (Fig. 6C and D). Thus, α -lipoic acid did not have a significant effect on arsenic trioxide cytotoxicity in both human acute promyelocytic leukemia cell lines (HL-60 and NB4 cells) and human multiple myeloma cell lines (KMS12BM and U266 cells).

Discussion

Arsenic is well known as an environmental toxin associated with increased risk of cancer and cardiovascular disease in humans [25]. Recently, arsenic trioxide has been used therapeutically to induce remission of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia and developed for treatment of multiple myeloma, and arsenic trioxide has been reported to cause renal toxicity in clinical use. In this study, we analyzed gene-expression patterns in PRCC and HEK293 cells after exposure to arsenic trioxide in order to identify the genes related to renal toxicity. Classification of the 73 differentially expressed genes produced five gene clusters (Table 1). In these genes, *HMOX1* encodes heme oxygenase 1, which is an essential enzyme in heme catabolism and cleaves heme to form biliverdin. Heme oxygenase activity is induced by its substrate, heme, and by oxidative stress. *HMOX1* gene expression was upregulated in a time- and dose-dependent manner in PRCC and HEK293 cells after arsenic trioxide exposure (Fig. 1A

and B), which confirmed previous findings [26]. Heme oxygenase 1 protein was also detected in arsenic trioxide-treated PRCC and HEK293 cells (Fig. 1C). Menzel et al. reported that the level of heme oxygenase 1 in human lymphoblastoid cells treated with arsenite increased in a dose-related manner [27]. Morgan et al. also showed that oxidative stress induced *HMOX1* gene expression in a human hepatocellular carcinoma cell line, HepG2 [28]. Thus, *HMOX1* may be strongly associated with toxicity in various organs, including the kidney. Poss and Tonegawa [29] reported a cytoprotective effect of *HMOX1* against oxidative stress in cells from heme oxygenase 1-deficient mice, whereas Miralem et al. [30] reported that *HMOX1* did not influence arsenite-induced apoptosis in cells infected with *HMOX1* small interfering RNA. These results indicate the controversy surrounding the *HMOX1* response to oxidative stress. In the present study, HEK293-*HMOX1* cells were significantly resistant to arsenic trioxide (Fig. 2).

Given that *HMOX1* is induced by oxidative stress [28], we assumed that arsenic trioxide would cause renal injury through oxidative stress. Indeed, superoxide anion and hydrogen peroxide suppressed HEK293 cell viability, and oxidative stress had the potential to cause cytotoxicity in HEK293 cells. Chen et al. [31] proposed the following sequence (diagrammed in Fig. 7) as a possible mechanism of arsenite-induced apoptosis in the mouse embryonic fibroblast cell line, NIH/3T3: 1) activated NADPH-oxidase increases the superoxide anion level in cells; 2) superoxide dismutase converts the superoxide anion into hydrogen peroxide; 3) hydrogen peroxide induces the release of cytochrome c into the cytosol, which results in activation of Yama/ CPP32 protease, a member of the ICE/ced3 family;

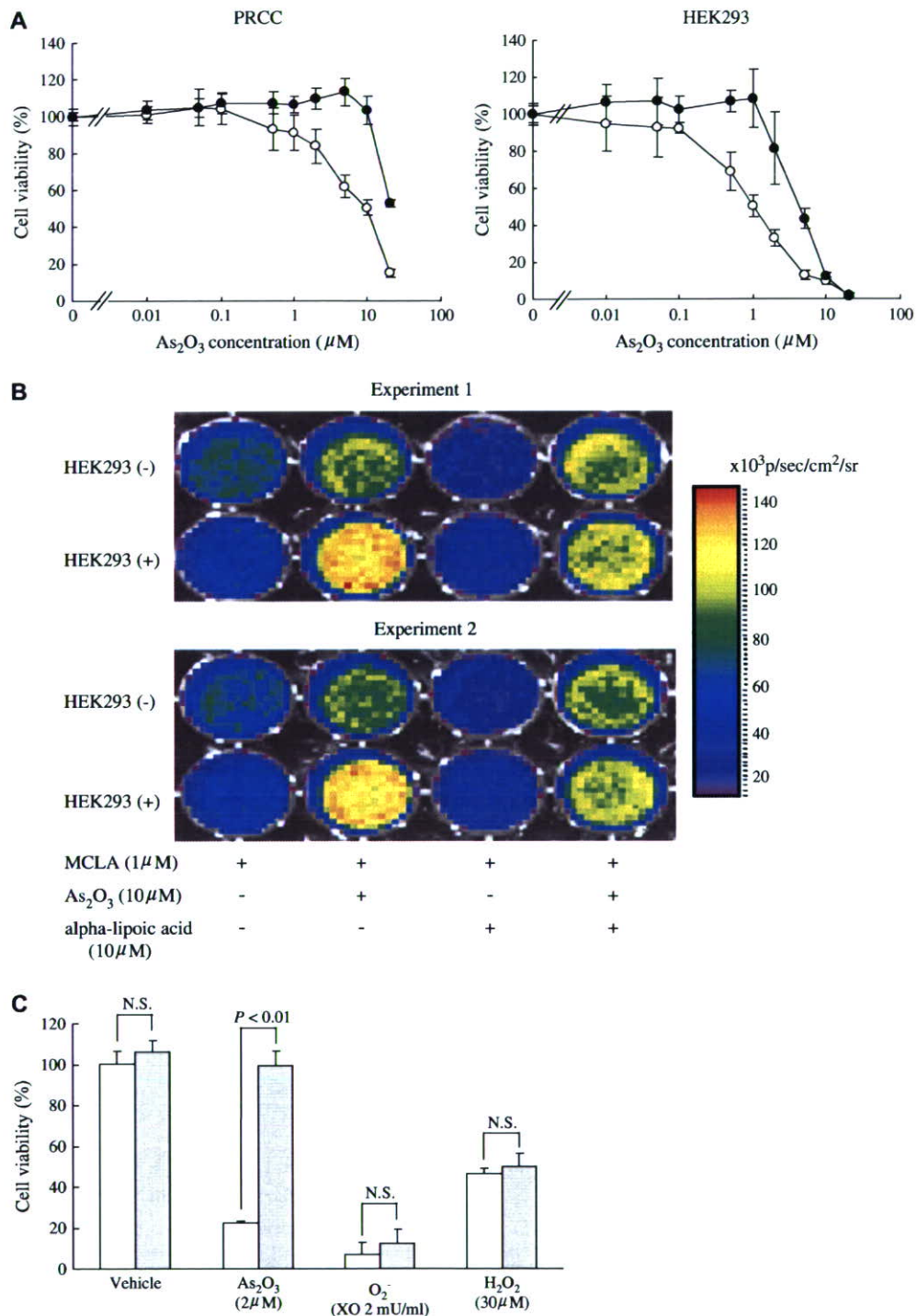


Figure 5. Effect of α -lipoic acid on As₂O₃-induced cytotoxicity in primary renal cortical cells (PRCC) or HEK293 cells. (A) Cells were treated for 48 hours with 0.01 to 20 μM As₂O₃ in the presence or absence of 10 μM α -lipoic acid. Cell viability was measured using the Premix WST-1 cell proliferation assay system. The assay was performed in quadruplicate with essentially similar results. (○) Without α -lipoic acid, (◐) with α -lipoic acid. Data are presented as mean \pm standard error. (B) Cells suspended in 0.9% NaCl were treated with 10 μM As₂O₃ and/or 10 μM α -lipoic acid. O₂⁻ was visualized by adding 1 μM 2-methyl-6-(p-methoxyphenyl)-3,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazine-3-one (MCLA) and using an IVIS imaging system. Two independent experiments were performed. (C) Cells were treated with 2 μM As₂O₃ for 48 hours, 1 mM hypoxanthine and 2 mU/mL xanthine oxidase (XO) for 24 hours, or 30 μM H₂O₂ for 24 hours, in the presence or absence of 10 μM α -lipoic acid. Cell viability was measured using the Premix WST-1 cell proliferation assay system. The assay was performed in quadruplicate with essentially similar results. Open bar, without α -lipoic acid; gray bar, with α -lipoic acid. Data are presented as the mean \pm standard error. NS = not significant ($p > 0.05$).

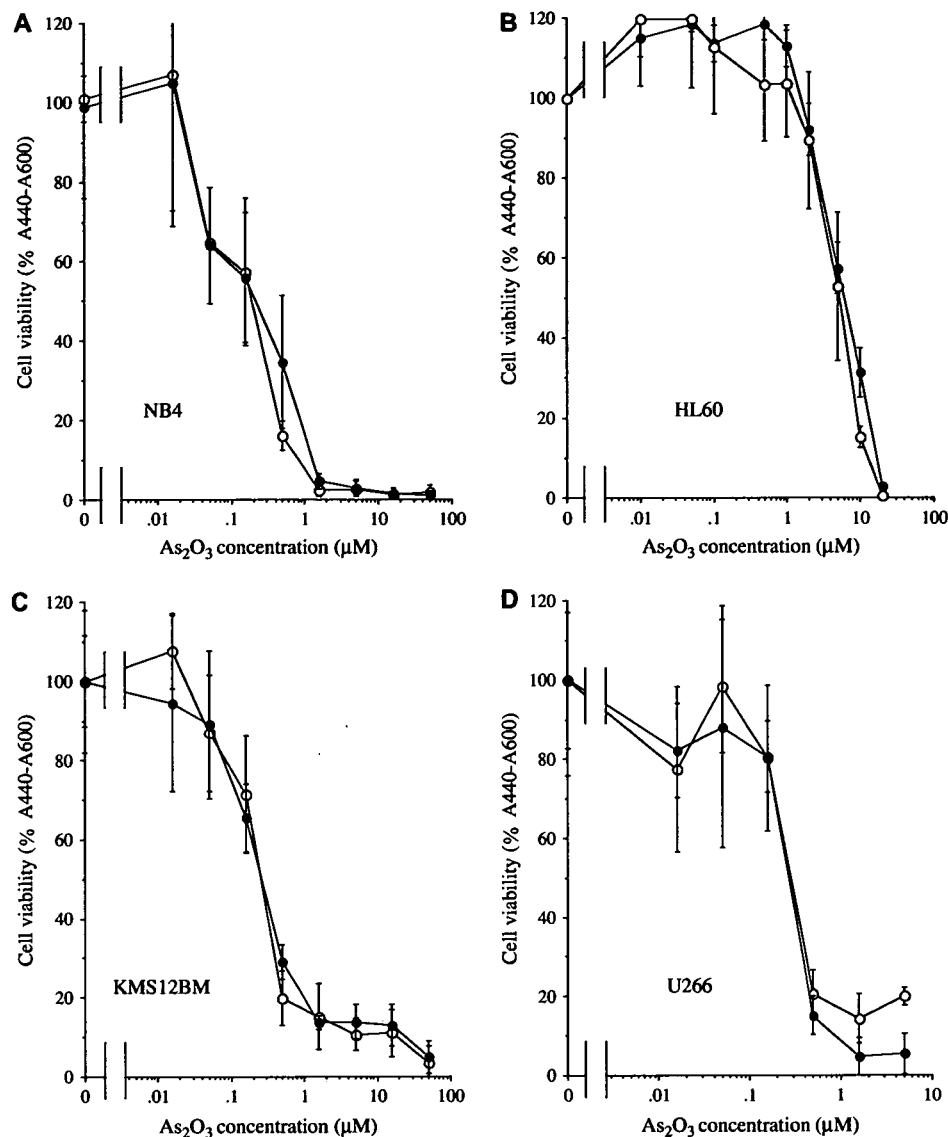


Figure 6. Effect of α -lipoic acid on the viability of As₂O₃-treated NB4 cells, HL-60 cells, KMS12BM cells and U266 cells. Cells were treated for 48 hours with 0.01 to 50 μ M As₂O₃ for NB4 cell (A), HL-60 cells (B), KMS12BM cells, (C) and U266 cells (D) in the presence or absence of 10 μ M α -lipoic acid. Cell viability was measured using the Premix WST-1 cell proliferation assay system. The assay was performed in quadruplicate at least two times with essentially similar results. (○) without α -lipoic acid, (●) with α -lipoic acid. Data are presented as the mean \pm standard error.

and 4) protease activity degrades the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose) polymerase [31]. In the present study, superoxide anion-induced cell death was inhibited by Tiron and catalase, which implies that Tiron is a superoxide anion scavenger and that hydrogen peroxide is produced via the superoxide anion (Fig. 3B). DPI also significantly inhibited superoxide anion-induced cell death, however, this result was attributable to a chemical inhibitory effect of DPI on ROS production (data not shown). Hydrogen peroxide-induced cell death was inhibited only by catalase, which confirms that catalase catalyzes the conversion of cytotoxic hydrogen peroxide into nonreactive, or much less toxic, wa-

ter and oxygen (Fig. 3C). Arsenic trioxide-induced cell death was inhibited by DPI, Tiron, and catalase, indicating that it might be associated with NAD(P)H oxidase activity and the production of superoxide anion and hydrogen peroxide (Fig. 3A). However, because the inhibitory effect of catalase on arsenic trioxide-induced cell death was much less than that on superoxide anion- or hydrogen peroxide-induced cell death, a toxic mechanism other than ROS production may exist in arsenic trioxide-induced cytotoxicity. Moreover, superoxide anion was detected in arsenic trioxide-treated HEK293 cells, implicating superoxide anion in arsenic trioxide-induced cytotoxicity (Fig. 4).

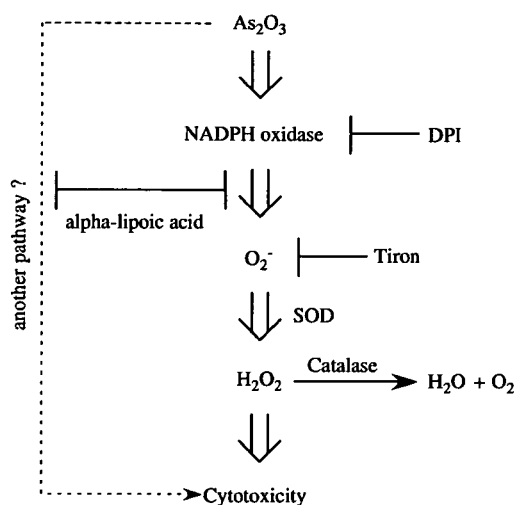


Figure 7. Proposed mechanism of suppression of As_2O_3 -induced cytotoxicity by α -lipoic acid. As_2O_3 activates NADPH oxidase and increases the O_2^- level in cells. The O_2^- is then converted to H_2O_2 by superoxide dismutase (SOD), and H_2O_2 induces cytotoxicity through apoptosis. DPI, Tiron, and catalase inhibit this pathway. α -Lipoic acid decreased cytotoxicity by inhibiting this oxidative stress and another pathway.

Karasavvas et al. [32] and Chen et al. [21] reported that antioxidants such as vitamin C and α -tocopherol showed cytoprotective activity against arsenic trioxide [21,32]. In this study, we reveal that another antioxidant, α -lipoic acid, also provides cytoprotection against arsenic trioxide-induced cell death. α -Lipoic acid improved the viability of arsenic trioxide-treated PRCC and HEK293 cells and showed cytoprotective effects in both cell types (Fig. 5A). α -Lipoic acid also reduced the production of superoxide anion in arsenic trioxide-treated HEK293 cells, indicating that α -lipoic acid possesses antioxidant activity that can suppress superoxide anion production to some degree (Fig. 5B).

Moreover, α -lipoic acid demonstrated no cytoprotective effect against superoxide anion or hydrogen peroxide in HEK293 cells (Fig. 5C). Consequently, the cytoprotective effect of α -lipoic acid against arsenic trioxide may be mediated by its inhibition of ROS production, especially upstream of superoxide anion production (Fig. 7). Arsenic trioxide has been used to treat acute promyelocytic leukemia and multiple myeloma; therefore, we examined the effect of α -lipoic acid on arsenic trioxide cytotoxicity in human promyelocytic leukemia cell lines (NB4 cells and HL-60 cells) and multiple myeloma cell lines (KMS12BM cells and U266 cells). These preliminary results suggest that α -lipoic acid does not suppress the antitumor effect of arsenic trioxide (Fig. 6), and that α -lipoic acid has cytoprotective activity only in normal cells and not in tumor cells. This feature suggests that α -lipoic acid might be a suitable agent for treatment or prevention of arsenic trioxide-induced renal toxicity.

In conclusion, arsenic trioxide-induced renal toxicity is strongly associated with increased expression of *HMOX1*,

and the cytotoxic mechanism of arsenic trioxide involves ROS production as well as another pathway. As a result of its cytoprotective effect in normal renal cells, but not in leukemia cells, α -lipoic acid may be suitable for treating or preventing arsenic trioxide-induced renal toxicity during therapy for promyelocytic leukemia and multiple myeloma; the clinical application of α -lipoic acid warrants investigation.

Acknowledgments

This work was supported by a grant for Research on Advanced Medical Technology from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. The authors thank Drs. S. Kurokawa, T. Morita, and A. Tokue for collecting the clinical kidney samples, Prof. T. Otsuki for kindly providing KMS12BM cell line. We acknowledge outstanding support from Prof. A. Tojo and Dr. K. Noborio-Hatano. We thank Drs. K. Sugimoto, S. Tsuruoka, and M. Ohmori for their generous laboratory assistance. The authors have no conflicts of interest to disclose. Finally, we thank the patients and their families for their trust and their commitment to medical research and, hopefully, progress.

References

1. Tanaka TS, Jaradat SA, Lim MK, et al. Genome-wide expression profiling of mid-gestation placenta and embryo using a 15,000 mouse developmental cDNA microarray. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:9127–9132.
2. Elek J, Park KH, Narayanan R. Microarray-based expression profiling in prostate tumors. *In Vivo*. 2000;14:173–182.
3. Heller RA, Schena M, Chai A, et al. Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:2150–2155.
4. Wang K, Gan L, Jeffery E, Gayle M, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. *Gene*. 1999;229:101–108.
5. Puga A, Maier A, Medvedovic M. The transcriptional signature of dioxin in human hepatoma HepG2 cells. *Biochem Pharmacol*. 2000;60:1129–1142.
6. Zimmermann J, Erdmann D, Lalande I, Grossenbacher R, Noorani M, Fürst P. Proteasome inhibitor induced gene expression profiles reveal overexpression of transcriptional regulators ATF3, GADD153 and MAD1. *Oncogene*. 2000;19:2913–2920.
7. Farr S, Dunn RT 2nd. Concise review: gene expression applied to toxicology. *Toxicol Sci*. 1999;50:1–9.
8. Medlin JF. Timely toxicology. *Environ Health Perspect*. 1999;107:A256–A258.
9. Sommers SC, McManus RG. Multiple arsenical cancers of skin and internal organs. *Cancer*. 1953;6:347–359.
10. Hyes RB. The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control*. 1997;8:371–385.
11. Franzblau A, Lillis A. Acute arsenic intoxicification from environmental arsenic exposure. *Arch Environ Health*. 1989;44:385–390.
12. Lin TH, Huang YL, Wang MY. Arsenic species in drinking water, hair, fingernails, and urine of patients with blackfoot disease. *J Toxicol Environ Health A*. 1998;53:85–93.
13. Tseng CH, Chong CK, Chen CJ, Tai TY. Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis*. 1996;120:125–133.

14. Keith RL, McGuinness SJ, Gandolfi AJ, Lowe TP, Chen Q, Fernando Q. Interaction of metals during their uptake and accumulation in rabbit renal cortical slices. *Environ Health Perspect.* 1995;103(suppl 1):77–80.
15. Haung SL, Guo AX, Xiang Y. Clinical study on the treatment of APL mainly with composite Indigo Naturalis tablets. *Chin J Hematol.* 1995; 16:26–29.
16. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med.* 1998;339:1341–1348.
17. Zhang TD, Chen GQ, Wang ZG, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z. Arsenic trioxide, a therapeutic agent for APL. *Oncogene.* 2001;20:7146–7153.
18. Hussein MA. Trials of arsenic trioxide in multiple myeloma. *Cancer Control.* 2003;10:370–374.
19. Hussein MA, Saleh M, Ravandi F, Mason J, Rifkin RM, Ellison R. Phase 2 study of arsenic trioxide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004;125:470–476.
20. Zheng Y, Yamaguchi H, Tian C, et al. Arsenic trioxide (As₂O₃) induces apoptosis through activation of Bax in hematopoietic cells. *Oncogene.* 2005;24:3339–3347.
21. Chen A, Cao EH, Zhang TC, Qin JF. Arsenite-induced reactive oxygen species and the repression of α -tocopherol in the MGC-803 cells. *Eur J Pharmacol.* 2002;448:11–18.
22. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Sue JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2004;11:1135–1146.
23. Oshima Y, Kurokawa S, Tokue A, et al. Primary cell preparation of human renal tubular cells for transcriptome analysis. *Toxicol Mech Methods.* 2004;14:309–316.
24. Imada I, Sata EF, Miyamoto M, et al. Analysis of reactive oxygen species generated by neutrophils using a chemiluminescence probe L-012. *Anal Biochem.* 1999;271:53–58.
25. Wu MM, Chiou HY, Ho IC, Chen CJ, Lee TC. Gene expression of inflammatory molecules in circulating lymphocytes from arsenic-exposed human subjects. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1429–1438.
26. Zheng XH, Watts GS, Vaught S, Gandolfi AJ. Low-level arsenite induced gene expression in HEK293 cells. *Toxicology.* 2003;187:39–48.
27. Menzel DB, Rasmussen RE, Lee E, et al. Human lymphocyte heme oxygenase 1 as a response biomarker to inorganic arsenic. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;250:653–656.
28. Morgan KT, Ni H, Brown HR, et al. Application of cDNA microarray technology to in vitro toxicology and the selection of genes for a real-time RT-PCR-based screen for oxidative stress in Hep-G2 cells. *Toxicol Pathol.* 2002;30:435–451.
29. Poss KD, Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:10925–10930.
30. Miralem T, Hu Z, Torno MD, Lelli KM, Maines MD. Small interference RNA-mediated gene silencing of human biliverdin reductase, but not that of heme oxygenase-1, attenuates arsenite-mediated induction of the oxygenase and increases apoptosis in 293A kidney cells. *J Biol Chem.* 2005;280:17084–17092.
31. Chen YC, Lin-Shiau SY, Lin JK. Involvement of reactive oxygen species and caspase 3 activation in arsenite-induced apoptosis. *J Cell Physiol.* 1998;177:324–333.
32. Karasavvas N, Cárcamo JM, Golde DW. Vitamin C protects HL60 and U266 cells from arsenic toxicity. *Blood.* 2005;105:4004–4012.

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mRNAから作られた相補DNAの塩基配列等の構造を解析する研究をいう。
 - ウ 生殖細胞系列遺伝子解析研究 生殖細胞系列におけるDNAの変化又は個体差を調べるため、DNA又はmRNAから作られた相補DNAの塩基配列等の構造を解析する研究(遺伝子多型を調べる研究を含む。)をいう。
- (4) 遺伝情報 試料等を用いて行われる遺伝子解析研究の過程を通じて得られた情報、又は既に試料等に付随している個人の遺伝的特徴若しくは体質を示す情報をいう。

- (5) 個人識別情報 個人の氏名、生年月日、住所、電話番号、患者の診療録番号その他その者を特定する情報(それだけではその者を特定できない情報であっても、各種の名簿等他で入手できる情報と組み合わせることによりその者を特定できる場合を含む。)をいう。
- (6) 匿名化 ある者の個人識別情報が含まれている情報が、法令、国が示す指針、この規程若しくは研究計画に反して外部に漏洩しないように、その者に関する情報から個人識別情報の全部若しくは一部を取り除き、代わりにその者と関わりのない符号若しくは番号を付すこと、又は試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の者を識別できない情報であっても、各種の名簿等他で入手できる情報を組み合わせることによりその者を識別できる場合には、組み合わせに必要な情報の全部若しくは一部を取り除き、その者が識別できないようにすることをいい、次のように分類する。
- ア 連結可能匿名化 個人識別情報に結びつけられるように、その者と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。
- イ 連結不可能匿名化 個人識別情報に結びつけられないように、その者と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。
- (7) 個人識別情報管理者 自治医科大学学長(以下「学長」という。)の指示を受け、試料等提供者の個人識別情報が含まれている情報が外部に漏洩しないように個人識別情報を含む情報を管理し、匿名化する責任者をいう。
- (8) インフォームド・コンセント 試料等の提供を求められた者が、自治医科大学生命倫理委員会及び遺伝子解析研究倫理審査委員会(以下「倫理委員会等」という。)により認められた説明者から遺伝子解析研究に関する十分な説明を受け、その研究の目的、方法、予測される成果、不利益等を理解し、自由意志に基づいて行う試料等の提供並びに試料等の取扱いに関する同意をいう。
- (9) 代諾者等 試料等の提供を求められた者が、インフォームド・コンセントを与える能力がない場合に、その者の代わりにインフォームド・コンセントを与える者(試料等提供者が死者の場合は遺族)をいう。ただし、遺族を含めない場合には、代諾者という。
- (10) 未成年者 婚姻をしていない満 20 歳未満の者をいう。
- (11) 研究実施機関 遺伝子解析研究を実施する機関(試料等の提供が行われる機関を含む。)をいう。
- (12) 試料等の提供が行われる機関 研究実施機関のうち、医療機関、保健所等試料等提供者から試料等の提供が行われる機関をいう。
- (13) 共同研究機関 倫理委員会等により認められた遺伝子解析研究を共同して行う国公立又は民間の研究実施機関(遺伝子解析研究の対象となる試料等を学外の機関から提供を受ける場合には、その試料等の提供が行われる機関を含む。)をいう。
- (14) 研究責任者 遺伝子解析研究を遂行するとともに、その研究に係る業務を統括する者であって、遺伝子解析研究の有用性及び限界並びに生命倫理について十分な知識を有する者をいう。

- (15) 研究実施担当者 研究責任者の指示又は委託に従って遺伝子解析研究を実施する者であつて、業務の内容に応じて必要な知識と技能を持つ教員、病院助手、レジデント、薬剤師、看護婦(士)、臨床検査技師等をいう。
- (16) 研究遂行者 研究責任者及び研究実施担当者をいう。
- (17) 試料等提供者 遺伝子解析研究のために試料等を提供する者をいい、次のように分類する。
- ア 第一群試料等提供者 単一遺伝子疾患(一つの遺伝子の変化による遺伝素因の明らかな疾患)の患者等で、研究開始の時点において、遺伝素因の関与が明らかな遺伝性疾患若しくは重篤な薬剤反応性異常を有する者又はその可能性のある者をいう。ただし、試料等の提供を依頼できるのは、病名等の告知を受けている者に限る。
- イ 第二群試料等提供者 第一群試料等提供者以外の疾患の患者等で、研究開始の時点においては、遺伝素因の関与の程度が明らかでない疾病若しくは薬剤反応性異常等を有する者又はその可能性のある者をいう。ただし、試料等の提供を依頼できるのは、病名等の告知を受けている者に限る。
- ウ 第三群試料等提供者 集団検診等の健康診断受診者又はこの研究に自発的に協力する者で、当該研究の対象となる疾病に罹患しているかどうか明らかでない者をいう。
- エ 第四群試料等提供者 健康の維持及び疾患の罹患における環境要因と遺伝素因との相互作用等の解明を目的としたコホート研究等に自発的に協力する者をいう。
- (18) 遺伝カウンセリング 遺伝医学に関する知識及びカウンセリングの技法を用いて、対話と情報提供を繰り返しながら、遺伝性疾患をめぐる生じ得る医学的又は心理的諸問題の解消又は緩和を目指し、援助及び支援することをいう。
- (19) 研究実施前提供試料等 大学において、遺伝子解析研究の実施前に提供され、保存されている試料等をいい、試料等の提供時における同意の状況に応じて、次のように分類する。
- ア A群試料等 試料等の提供時に、遺伝子解析研究における利用を含む同意が与えられている試料等をいう。
- イ B群試料等 試料等の提供時に、医学的研究に用いることに同意するなど、遺伝子解析研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられている試料等をいう。
- ウ C群試料等 試料等の提供時に、研究に利用することの同意が与えられていない試料等をいう。
- (20) ヒト細胞・遺伝子・組織バンク 提供されたヒトの細胞・遺伝子・組織等を研究用資源として品質管理を実施して、不特定多数の研究者に分譲する非営利的事業をいう。

第2章 研究遂行者及び研究責任者の責務

(研究遂行者の責務)

第4条 研究遂行者は、生命現象の解明、診断、治療、予防方法の改善、健康の増進等を目的として遺伝子解析研究を実施しなければならない。

- 2 研究遂行者は、遺伝子解析研究の社会的有益性を確認するとともに、個人の人権の保障を科学的、社会的な利益に優先して配慮しなければならない。
- 3 研究遂行者は、試料等提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受けて、遺伝子解析研究を実施することを基本としなければならない。
- 4 研究遂行者は、在職中又はその職を退いた後においても、職務上知り得た個人に関する情報を正当な理由なく他に漏洩してはならない。
- 5 研究遂行者は、個人に関する情報の保護を図るとともに、個人に関する情報の取扱いに関する苦情等に誠実に対応しなければならない。
- 6 研究遂行者は、個人に関する情報の予期せぬ漏洩等、試料等提供者等の人権の保障の観点から重大な懸念が発生した場合には、速やかに学長及び研究責任者に報告しなければならない。
- 7 研究遂行者は、倫理委員会等の承認を得て、学長により許可された研究計画書に従って研究を実施するなど、法令及び国の示す指針(以下「国の指針等」という。)並びにこの規程を遵守し、人間の尊厳及び人権の尊重に最大限配慮して、適正に遺伝子解析研究を実施しなければならない。
- 8 研究遂行者は、研究実施に当たっての適正な手続の確保、学外の有識者による調査への協力、試料等提供者からの研究進捗状況の問い合わせへの的確な対応、研究結果の公表等、研究の透明性の確保を図らなければならない。
- 9 研究遂行者は、試料等の提供が善意に基づくものであることに留意し、既に提供されている試料等を適切に活用すること等により、人からの試料等の提供を必要最低限にするよう努めなければならない。

(研究責任者の責務)

- 第5条 研究責任者は、遺伝子解析研究を実施するに当たって、あらかじめ研究計画書を作成し、学長に許可を求め、倫理委員会等の審査を受けなければならない。研究計画書を変更しようとするときも同様とする。
- 2 研究責任者は、研究計画書の作成に当たり、実施しようとしている遺伝子解析研究に伴う、試料等提供者等に予想される様々な影響等を踏まえ、研究の必要性、試料等提供者等の不利益を防止するための研究方法等を十分考慮しなければならない。この場合において、研究責任者は、試料等提供者が、治療又は予防方法が確立していない単一遺伝子疾患であって、精神・知的障害を伴うものである場合には、研究の必要性、当該提供者に対する医学的・精神的影響、それらに配慮した研究方法の是非等について、特に慎重に検討しなければならない。
 - 3 研究責任者は、学長が許可した研究計画書に記載された事項を、すべての研究実施担当者に遵守させるなど、研究実施担当者が適正に遺伝子解析研究を実施するよう監督しなければならない。
 - 4 研究責任者は、次に掲げる事項を実施する場合には、試料等又は遺伝情報を原則として匿名化しなければならない。ただし、試料等提供者又は代諾者等が匿名化を行わないことに同意し、かつ、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、その試料等又は遺伝情報の匿名化を行わないことができる。

- (1) 試料等又は遺伝情報を用いた遺伝子解析研究を実施する場合
 - (2) 試料等又は遺伝情報を学外の機関に提供する場合
 - (3) 遺伝子解析研究の一部を委託する受託者に試料等又は遺伝情報を提供する場合
- 5 研究責任者は、試料等提供者等の人権の保障及び特許権等の知的財産権の保護に配慮しながら、遺伝子解析研究の進捗状況及びその結果を、定期的に又は試料等提供者若しくは代諾者等の求めに応じて、分かりやすく説明又は公表しなければならない。

第3章 研究の申請、審査、許可、変更及び迅速審査手続 (申請手続)

第6条 遺伝子解析研究を実施しようとする研究責任者は、遺伝子解析研究許可申請書(別記様式第1号)に、研究計画書を添付の上、所属長(自治医科大学看護短期大学にあっては短期大学学長。以下同じ。)の承認を得て、学長に申請するものとする。

- 2 前項に規定する研究計画書には、次に掲げる事項を記載しなければならない。
 - (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。)
 - (2) 研究の目的、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、予測される成果、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。)
 - (3) 試料等の種類及び量
 - (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。)
 - (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及び氏名
 - (6) インフォームド・コンセントのための手続及び方法
 - (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
 - (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
 - (9) 遺伝情報の開示に関する考え方
 - (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
 - (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
 - (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
- (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
- (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。)
- (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
- (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
- (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。)

(研究計画の審査)

- 第7条 学長は、前条第1項に規定する申請書を受理したときは、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。)に当該研究計画実施の可否について諮問するものとする。
- 2 生命倫理委員会委員長は、学長から前項に規定する諮問があったときは、直ちに遺伝子解析研究倫理審査委員会(以下「遺伝子解析委員会」という。)に当該案件の審査を付託し、その審査結果を踏まえて生命倫理委員会において審査を行い、その内容について学長に遺伝子解析研究に関する答申書(別記様式第2号)をもって答申するものとする。
- 3 生命倫理委員会は、遺伝子解析委員会の審査結果に反して、試料等提供者等の不利益になるような答申をしてはならない。
- 4 生命倫理委員会は、遺伝子解析委員会が不承認の審査結果を提出した場合には、同じく不承認の答申をしなければならない。

(許可又は不許可)

- 第8条 学長は、前条第2項に規定する答申書を受理したときは、当該研究実施の許可又は不許可を決定し、申請者に対し遺伝子解析研究許可(不許可)決定通知書(別記様式第3号)を交付するものとする。
- 2 学長は、生命倫理委員会の答申に反して、試料等提供者等の不利益になるような決定をしてはならない。

3 学長は、生命倫理委員会が不承認の答申を提出した研究については、その実施を許可してはならない。

(研究計画の変更)

第9条 前条第1項の規定に基づき研究実施の許可を得た研究責任者は、当該研究計画の内容を変更するときは、遺伝子解析研究変更許可申請書(別記様式第4号)に、変更した内容が判別できるように記載した新たな研究計画書を添付のうえ、所属長の承認を得て、学長に申請するものとする。

2 前項の規定に基づく申請に対する許可又は不許可の決定手続は、前2条の規定を準用する。この場合において、前条中「遺伝子解析研究許可(不許可)決定通知書(別記様式第3号)」とあるのは、「遺伝子解析研究変更許可(不許可)決定通知書(別記様式第5号)」と読み替えるものとする。

(迅速審査手続)

第10条 生命倫理委員会は、第7条第1項の規定に基づき、学長から諮問を受けた研究計画又は変更研究計画の実施の可否について、次の各号に掲げる事項を審査するため、迅速審査手続を行うことができる。

(1) 研究計画の軽微な変更

ア 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異動

イ 当初の研究計画では類型を記載した共同研究機関について、具体的な共同研究機関が定まったとき

ウ 当初の研究計画では連結可能匿名化を行って使用することとしていた試料等を連結不可能匿名化するとき

エ その他生命倫理委員会委員長が、研究計画の軽微な一部変更であって、試料等提供者の人権に重大な支障を来さないと判断した事項

(2) 既に学長の許可を受けた研究計画に準じて類型化されている研究計画であって、あらかじめ倫理委員会等において迅速審査手続を行うことの承認を得ている研究計画の審査

(3) 共同研究の分担研究であって、既に主たる研究実施機関において当該機関における倫理審査委員会の承認を受けた研究計画の審査

2 迅速審査手続は、生命倫理委員会委員長があらかじめ指名した遺伝子解析委員会委員2名(以下この条において「迅速審査委員」という。)の合意により行われるものとする。

3 迅速審査委員は、前項の規定に基づき審議された事項及び結果を他の遺伝子解析委員会委員及び生命倫理委員会委員(以下この条において「倫理委員会等委員」という。)に報告しなければならない。

4 前項の報告を受けた倫理委員会等委員は、生命倫理委員会委員長に対し、理由を付した上で、当該事項について、改めて倫理委員会等における審査を求めることができる。この場合において、生命倫理委員会委員長は、相当の理由があると認めるときは、速やかに第7条第2項の規定に基づく審査を開始しなければならない。

5 前項に規定する倫理委員会等委員の意見がない場合には、第2項に規定する合意の結果をもって、第7条第2項に規定する倫理委員会等の審議結果とみなすものとする。

6 この条に定めるもののほか、迅速審査手続に関して必要な事項は、生命倫理委員会において別に定める。

第4章 インフォームド・コンセント及び情報の開示

(試料等提供者の選定)

第 11 条 研究責任者は、試料等の提供の依頼を受ける者を不合理、不当又は不公平な方法で選んではならない。

2 研究責任者は、試料等の提供の依頼を受ける者が、疾病若しくは薬剤反応性異常を有する場合又はそれらの可能性がある場合には、その者が、病名又はそれに相当する状態像等の告知を受けていなければ、試料等の提供の依頼をすることができない。

(インフォームド・コンセント)

第 12 条 研究責任者は、試料等提供者からインフォームド・コンセントを受けなければ、試料等の提供を受けることができない。

2 研究責任者は、試料等提供者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合であって、次に掲げるいずれかの要件を満たし、かつ、その者からの試料等の提供を受けなければ実施しようとしている研究が成り立たないと倫理委員会等が承認し、学長が許可した場合には、試料等提供者の代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる。

(1) 試料等提供者が痴呆等により有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断される場合

(2) 試料等提供者が死者であって、その生前における明示的な意思に反していない場合

(3) 試料等提供者が未成年者の場合(この場合においても、研究責任者は、試料等提供者が理解できる言葉で十分な説明を行うよう努めなければならないとともに、試料等提供者が 16 歳以上の場合には、代諾者とともに、試料等提供者からもインフォームド・コンセントを受けなければならない。)

3 研究責任者は、代諾者等からインフォームド・コンセントを受けようとする場合には、代諾者等を選定する考え方について、国の指針等に準拠して研究計画書に記載し、学長の許可を受けるものとする。

(インフォームド・コンセントの撤回)

第 13 条 試料等提供者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができる。

2 研究責任者は、試料等提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントの撤回があった場合には、原則として、当該試料等提供者に係る試料等及び研究結果を匿名化して廃棄しなければならない。ただし、次のいずれかの場合には廃棄しないことができる。

(1) 当該試料等が連結不可能匿名化されている場合

(2) 廃棄しないことにより個人識別情報が含まれている情報が明らかになるおそれ極めて小さく、かつ、廃棄作業が極めて過大である場合等やむを得ない場合

(3) 既に研究結果が公表されている場合の研究結果

(インフォームド・コンセントの説明文書)

第 14 条 研究責任者は、インフォームド・コンセントを受ける手続においては、試料等提供者又は代諾者等に対し、十分な理解が得られるよう、次に掲げる事項を記載した文書を用いて説明を行わなければならない。

- (1) 試料等の提供は任意であること。
- (2) 試料等の提供の依頼を受けた者は、提供に同意しないことにより不利益な対応を受けないこと。
- (3) 試料等提供者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- (4) 試料等提供者又は代諾者等により同意が撤回された場合には、当該撤回に係る試料等及び研究結果が連結不可能匿名化されている場合等を除き、廃棄されること。
- (5) 試料等提供者として選ばれた理由
- (6) 研究の目的、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にはその旨。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。)及び期間
- (7) 研究責任者の氏名、職名及び所属名
- (8) 予想される研究結果並びに試料等提供者等に対して予想される危険及び不利益(社会的な差別等社会生活上の不利益も含む。)
- (9) 試料等提供者等の希望により、他の試料等提供者等の個人に関する情報の保護及び研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で研究計画及び研究方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- (10) 提供を受けた試料等又はそれから得られた遺伝情報についての連結可能匿名化又は連結不可能匿名化の別及び匿名化の具体的方法。匿名化できない場合にあっては、その旨及びその理由
- (11) 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及びその場合は、倫理委員会等により、個人識別情報が含まれている情報の取扱い、提供先機関名、提供先における利用目的が妥当であることについて、審査されていること。
- (12) 遺伝情報の開示に関する事項
- (13) 将来、研究の成果が特許権等の知的財産権を生み出す可能性があること。特許権等の知的財産権を生み出した場合の想定される帰属先
- (14) 試料等から得られた遺伝情報は、匿名化された上、学会等に公表され得ること。
- (15) 試料等の保存及び使用方法
- (16) 研究終了後の試料等の保存、使用又は廃棄の方法(他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む。)
- (17) 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ことがあり得る場合には、バンクの学術的意義、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提供される試料等の匿名化の方法
- (18) 遺伝カウンセリングの利用に係る情報(第一群試料等提供者の場合には、遺伝カウンセリングが利用可能であること等)

(19) 試料等の提供は無償であること。

(20) 問い合わせ、苦情等の窓口

2 研究責任者は、第一群試料等提供者からインフォームド・コンセントを受ける場合には、遺伝カウンセリングの利用に関する情報を含めて説明を行うとともに、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施しなければならない。

(他機関からの提供試料等のインフォームド・コンセントの確認)

第 15 条 研究責任者は、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、当該試料等又は遺伝情報に関するインフォームド・コンセントの内容を当該他の研究実施機関から文書等によって確認しなければならない。

(研究実施前に受けるインフォームド・コンセント)

第 16 条 研究責任者は、遺伝子解析研究の実施前に、遺伝子解析研究又は関連する医学研究に使用することを想定して、試料等提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、その時点において予想される具体的研究目的を明らかにするとともに、個人に関する情報が、匿名化の可能性を含めて、どのように管理され、かつ、保護されるかを説明し、理解を得なければならない。

(遺伝情報の試料等提供者の希望による開示)

第 17 条 研究責任者は、個々の試料等提供者の遺伝情報が明らかとなる遺伝子解析研究に関して、試料等提供者が、自らの遺伝情報の開示を希望している場合には、原則として開示しなければならない。ただし、遺伝情報がそれを提供する十分な意義がなく、開示しないことについて試料等提供者のインフォームド・コンセントを受けている場合には、この限りでない。

2 研究責任者は、試料等提供者のインフォームド・コンセントに際し、遺伝情報の開示をしないことにつき同意が得られているにもかかわらず、当該試料等提供者が事後に開示を希望した場合には、次項の場合を除き、当該試料等提供者の遺伝情報を開示しなければならない。

3 研究責任者は、多数の人又は遺伝子の遺伝情報を相互に比較することにより、ある疾患と遺伝子の関連又はある遺伝子の機能を明らかにしようとする遺伝子解析研究等であって、当該情報が当該試料等提供者の健康状態等を評価するための情報としての精度又は確実性に欠けており、当該試料等提供者に知らせるには十分な意義がない研究であることにつき研究計画書に記載され、当該研究計画書が倫理委員会等の承認を受け、学長から許可を得た場合には、遺伝情報を開示しないことができる。この場合において、研究責任者は、当該試料等提供者に遺伝情報を開示しない理由を分かりやすく説明しなければならない。

4 研究責任者は、試料等提供者が未成年者の場合に、当該未成年者が自らの遺伝情報の開示を希望している場合には、開示した場合の精神的な影響等を十分考慮した上で、当該未成年者に開示することができる。ただし、当該未成年者が 16 歳未満の場合には、当該未成年者の代諾者の意向を確認し、これを尊重しなければならない。

5 研究責任者は、未成年者の遺伝情報を開示することによって、差別、養育拒否、治療への悪影響が心配される場合には、学長に報告しなければならない。この報告を受けた場合、学長は、開示の前に、必要に応じ、開示に係る倫理委員会等の意見を聴き、又は、当該未成年者とその代諾者との話し合いを求める措置を講じなければならない。

(遺伝情報の試料等提供者の希望による非開示)

第 18 条 研究責任者は、個々の試料等提供者の遺伝情報が明らかとなる遺伝子解析研究に関して、試料等提供者が、自らの遺伝情報の開示を希望しない場合には、開示してはならない。

2 研究責任者は、試料等提供者が自らの遺伝情報の開示を希望しない場合であっても、その遺伝情報が試料等提供者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、学長に報告しなければならない。この報告を受けた場合、学長は、特に次に掲げる事項について考慮した開示に関する倫理委員会等の意見を求め、その意見に基づき、研究責任者、当該試料等提供者の診療担当医師、当該診療科長及び自治医科大学附属病院長又は自治医科大学附属大宮医療センター長と協議しなければならない。その結果を踏まえ、研究責任者は試料等提供者に対し、十分な説明を行った上で、当該試料等提供者の意向を確認し、なお開示を希望しない場合には、開示してはならない。

(1) 試料等提供者等の生命に及ぼす影響

(2) 有効な治療法の有無及び試料等提供者の健康状態

(3) 血縁者が同一疾患等に罹患している可能性

(4) インフォームド・コンセントに際しての研究結果の開示に関する説明内容

(遺伝情報の試料等提供者以外への非開示)

第 19 条 研究責任者は、試料等提供者の遺伝情報を試料等提供者以外の者から求めがあっても、試料等提供者の同意がない場合には、原則として開示してはならない。

2 研究責任者は、試料等提供者の代諾者等(未成年者の代諾者を除く。)が、試料等提供者の遺伝子情報の開示を希望する場合には、学長にその対応について指示を求めなければならない。この指示を求められた場合、学長は、当該代諾者等が開示を求める理由又は必要性を倫理委員会等に諮った上で、その意見に基づき対応を決定するものとする。

3 研究責任者は、試料等提供者が未成年者の場合に、当該未成年者の代諾者から当該未成年者の遺伝情報の開示の求めがあったときは、当該代諾者にこれを開示することができる。ただし、当該未成年者が 16 歳以上の場合には、当該未成年者の意向を確認し、これを尊重しなければならない。

4 前項の場合において、研究責任者及び学長が講ずるべき措置は、第 17 条第 5 項の規定によるものとする。

5 研究責任者は、試料等提供者の血縁者から求めがあった場合、試料等提供者が自らの遺伝情報の血縁者への開示を希望しない場合であっても、その遺伝情報が試料等提供者の血縁者の生命に重大な影響を与える可能性が高いことが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、学長に報告しなければならない。この報告を受けた場合、学長は、特に次に掲げる事項について考慮した開示に関する倫理委員会等の意見を求め、それに基づき、研究責任者と協議しなければならない。その結果を踏まえ、研究責任者は、改めて、試料等提供者の理解を求め、承諾を得られるように努めなければならない。その上で、試料等提供者が血縁者への開示を希望しない場合であっても、試料等提供者の血縁者に対し、十分な説明を行った上で、当該試料等提供者の血縁者の意向を確認し、開示を希望する場合には、開示することができる。

(1) 血縁者が同一疾患等に罹患している可能性

- (2) 血縁者の生命に及ぼす影響
- (3) 有効な治療法の有無及び血縁者の健康状態
- (4) インフォームド・コンセントに際しての研究結果の開示に関する説明内容
(第一群試料等提供者に関する開示)

第20条 研究責任者は、第一群試料等提供者に関する遺伝情報を開示しようとする場合には、医学的又は精神的な影響等を十分考慮し、診療を担当する医師を通じて開示を行うこととするほか、必要に応じて、遺伝カウンセリングを実施しなければならない。

第5章 試料等の取扱い、個人情報保護及び遺伝カウンセリング (研究実施前提供試料等の利用)

第21条 研究実施前提供試料等の利用の可否は、試料等の提供者等の同意の有無又は内容及び試料等が提供された時期を踏まえ、この条各項に定めるところにより、倫理委員会等の承認を得たうえで、学長が決定する。

- 2 この規程施行後に提供された研究実施前提供試料等については、国の指針等及びこの規程の理念を踏まえて、学長及び研究責任者は、その利用について慎重に判断し、倫理委員会等は、研究における利用の可否を慎重に審査しなければならない。
- 3 A群試料等については、その同意の範囲内で遺伝子解析研究に利用することができる。
- 4 B群試料等及びC群試料等については、原則として、この規程において定める方法等に従って、新たに同意を得ない限り遺伝子解析研究に利用してはならない。
- 5 学長は、この規程施行後に提供されたA群試料等を他の遺伝子解析研究に利用することの取扱いを判断するに当たっては、当該試料等が提供された時点における同意が、他の遺伝子解析研究の意義、研究目的又は匿名化等の方法等に言及した程度及び同意を得られた時期等に配慮して判断し、倫理委員会等においては、同様の配慮をして利用の取扱いを審査しなければならない。
- 6 この規程施行前に提供されたB群試料等については、次のいずれかの要件を満たす場合として、倫理委員会等がその利用を承認し、学長が許可した場合に限り、生殖細胞系列遺伝子解析研究に利用することができる。ただし、遺伝子発現解析研究又は体細胞遺伝子解析研究のみを行う研究にあつては、既に与えられた同意の範囲内で研究に利用することができる。
 - (1) 連結不可能匿名化されていることにより、試料等の提供者等に危険又は不利益が及ぶ可能性がない場合
 - (2) 連結可能匿名化されている場合においては、遺伝子解析研究により試料等の提供者等に危険又は不利益が及ぶ可能性が極めて少なく、かつ、研究に高度の有用性が認められ、他の方法では實際上研究の実施が不可能又は極めて困難である場合
- 7 この規程施行後に提供されたB群試料等については、前項の要件に加えて、試料等の利用を拒否する機会が保障されており、かつ、連結可能匿名化の上で実施される研究については、当該試料等が提供された時点における同意が、他の研究への利用に関し、研究目的又は匿名化等の方法等に言及した程度及び同意を得られた時期等に配慮して、倫理委員会等において利用が承認され、学長が許可した場合に限り、生殖細胞系列遺伝子解析研究に利用する

ことができる。ただし、遺伝子発現解析研究又は体細胞遺伝子解析研究のみを行う研究にあつては、既に与えられた同意の範囲内で研究に利用することができる。

8 この規程施行前に提供されたC群試料等については、次のいずれかの要件を満たす場合として、倫理委員会等がその利用を承認し、学長が許可した場合に限り、生殖細胞系列遺伝子解析研究を含む遺伝子解析研究に利用することができる。

(1) 連結不可能匿名化されていることにより、試料等の提供者等に危険又は不利益が及ぶ可能性がない場合

(2) 連結可能匿名化されており、かつ、次のすべての要件を満たしている場合

ア 遺伝子解析研究により試料等の提供者等に危険又は不利益が及ぶ可能性が極めて少ないこと。

イ 当該試料等を用いた遺伝子解析研究が、社会の利益に大きく貢献する研究であること。

ウ 他の方法では實際上、遺伝子解析研究の実施が不可能であること。

エ 遺伝子解析研究の実施状況について情報の公開を図り、かつ、試料等の提供者等に問い合わせ及び試料等の研究への利用を拒否する機会を保障するための措置が講じられていること。

9 この規程施行後に提供されたC群試料等については、前項の要件に加えて、連結可能匿名化の上で実施される研究については、症例数が限られており、かつ、緊急に研究を実施する必要がある場合等、倫理委員会等が真にやむを得ないとその利用を承認し、学長が許可した場合に限り、生殖細胞系列遺伝子解析研究を含む遺伝子解析研究に利用することができる。

(試料等の保存)

第 22 条 研究責任者は、大学内で試料等を保存する場合には、試料等提供者又は代諾者等の同意事項を遵守し、研究計画書に定められた方法に従わなければならない。

(試料等のバンクへの提供)

第 23 条 研究責任者は、試料等をヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供する場合には、当該バンクが試料等を一般的な研究用試料等として分譲するに当たり、連結不可能匿名化がなされることを確認するとともに、バンクに提供することについて同意を得られているなどの試料等提供者又は代諾者等との同意事項を遵守しなければならない。

(試料等の廃棄)

第 24 条 研究責任者は、試料等を研究計画書に従い大学内に保存又はヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供する場合を除き、試料等の保存期間が研究計画書に定めた期間を過ぎた場合には、試料等提供者又は代諾者等の同意事項を遵守し、匿名化して廃棄しなければならない。

(研究実施状況の報告及び学外者による調査)

第 25 条 研究責任者は、遺伝子解析研究の実施状況について、当該研究が継続している場合は年度末に、当該研究が終了した場合は速やかに遺伝子解析研究実施状況報告書(別記様式第 6 号)をもって学長に報告しなければならない。

2 学長は、インフォームド・コンセントの実施状況及び個人に関する情報の保護の状況について、遺伝子解析研究が研究計画書に従って適正に行われているかを調査するため、学外の有識者を委嘱し、1年に1回以上、実地調査を行うものとする。