

様式1)

国立国際医療センター倫理審査申請書

平成20年12月19日

国立国際医療センター総長 殿

申請者	所属	病院	血液内科	
	職名	5階北病棟	医長	
	氏名	萩原	将太郎	印

1. 審査対象 ■研究計画 出版公表原稿 報告書  
(迅速審査に相当する場合には、その理由)  
研究計画の軽微な変更 主たる研究機関で承認済みの共同研究  
その他 ( )
2. 課題名 誘導結合プラズマ質量分析装置を用いた血液疾患患者検体における微量元素分析に関する研究
3. 研究代表者  
所属、職名、氏名 戸山病院 血液内科 5階北病棟医長 萩原将太郎
4. 研究協力者  
所属、職名、氏名 研究所 難治性疾患研究部長 石坂幸人  
難治性疾患研究室長 志村まり  
(共同研究先:株式会社東レリサーチセンター飯田豊)  
戸山病院 第二総合外来医長 森吉百合子  
血液内科レジデント 玉井洋太郎
5. 研究の概要

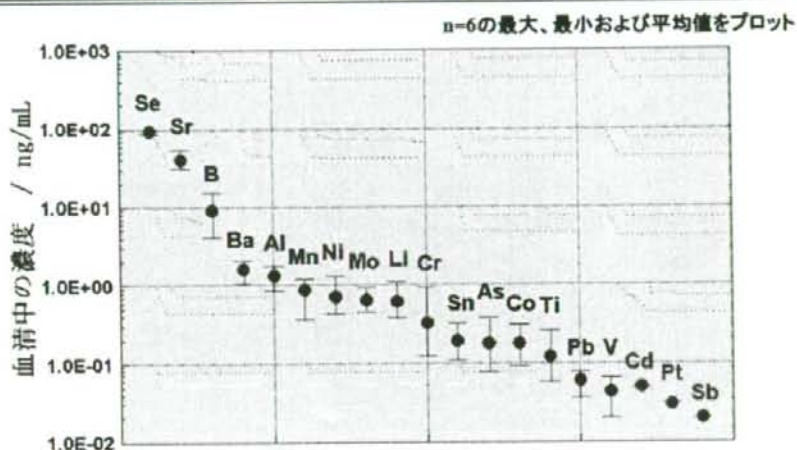
急性白血病、骨髄異形成症候群や再生不良性貧血など難治性血液疾患は、確実な治療法の研究が日々行われ、生存率が徐々に向上しているものの、依然、完治は困難であり、また発症のメカニズムも十分に解明されていない。さらなる有効な治療法の確立と、癌化機序の解明が待たれている。

これらの病態解明の糸口を得るため、造血器腫瘍の一部に対して DNA マイクロアレイ等の解析が行われている〔文献1〕。近年、腫瘍細胞内の元素解析の手法が開発され、細胞内の元素変動についての知見が得られつつある〔文献2〕。本研究では血漿あるいは細胞内の微量元素について誘導結合プラズマ質量分析装置を用いて分析する〔図1〕。元素は、細胞内酵素、転写活性および膜チャネル機構など細胞代謝に必須な物質である。本研究では正常骨髄・末梢血液と血液疾患患者骨髄・末梢血液の比較

においてに特異な元素変動を見出し、疾患発症の機序解明やあらたな診断および治療法の端緒を探索する。

図1

## 健常者の血漿の分析結果 (n=6)



Toray Research Center, Inc.

### 6. 研究の対象等

#### 研究の対象

文書で同意を得た血液疾患（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄繊維症、真性多血症、再生不良性貧血、多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、発作性夜間血色素尿症など）患者の末梢血および骨髄細胞（末梢血液あるいは骨髄細胞の片方の提供の可とする）

\*末梢血は約4 ml、骨髄細胞は初診診断あるいは治療上必要な場合に施行される骨髄穿刺検査の余剰骨髄液約0.5-1 ml

非血液疾患サンプル：幅広い年齢層のサンプルを採取するため、ボランティア健常人および当センター人間ドック受診者などに対して説明文書を用いた同意を得て末梢血約4 mlを採血する。検体は匿名化したうえで微量元素解析を行う。

#### 実施場所

患者検体の収集：国立国際医療センター戸山病院

健常人検体の収集：国立国際医療センター研究所、人間ドックなど

解析準備のための細胞処理：国立国際医療センター研究所

元素結合蛋白質の解析：国立国際医療センター研究所  
血液中元素解析：株式会社東レリサーチセンター

実施（予定）期間 承認後 ～ 平成23年3月

#### 7. 研究における倫理的配慮

全ての研究の段階で最大限の倫理的配慮を行っている。

##### ①研究の対象とする個人の人権の擁護

研究への協力はあくまで自由意志で有ることを前提にしており、患者は試料採取を拒否した場合でも、何ら臨床上の不利益を受けない。採取されたサンプルはすべて当センターの研究責任者（研究代表者）により連結可能匿名化を行い、解析を担当する研究者にそのサンプルが誰の物であるかがわからない方式をとる。

##### ②被験者に理解を求め同意を得る方法

主治医から患者に対して、説明文書（別添）および同意書（別添）を用いて、分かり易い言葉で適切かつ十分な説明を行う。同意への能力を欠く者または有効なインフォームドコンセントを与えることが出来ないと客観的に判断された場合あるいは未成年（20歳未満）の場合には保護者などの代諾者の同意を得るものとする。

##### ③研究によって生じる個人の不利益と医学上の利益または貢献度の予測

研究に用いるサンプルは初診時あるいは病状評価際など診療に必要な検査として施行する採血の際に追加採取される末梢血液約4mlおよび骨髄穿刺の際の骨髄液余剰分であり特に患者に不利益を与えない。研究成果とその臨床応用には一定の時間が必要であり、試料提供者に直ちに有益な情報がもたらされる可能性は高くはないが、将来的には多発性骨髄腫など血液疾患における癌化の病態解明、新たな治療法の開発に貢献すると予想される。

##### ④その他

疾患名、年齢、性別以外の個人情報は一切秘匿とし、論文発表などにおいても公開しない。

#### 8. 研究費に関する事項

①本研究は、主として厚生労働科学研究費補助金萌芽の先端医療技術推進研究事業「細胞内元素アレイ解析の臨床応用に向けた基礎研究班：班長 志村まり」の研究費を用いる。

②サンプルの搬送費および元素解析の際の細胞処理に関する費用は、主として上記研究費を用いる。血中元素解析に関わる実費および一部搬送費用は共同研究機関である東レリサーチセンターが負担する。

#### 9. 共同研究機関との利害関係について

国立国際医療センター戸山病院および研究所に所属する研究代表者をはじめとする研究者・研究協力者と共同研究機関である東レリサーチセンターとの間には、なから利害関係は存在しない。

# 研究計画書

## 1. 研究課題

誘導結合プラズマ質量分析装置を用いた血液疾患患者検体における微量元素分析に関する研究

## 2. 研究組織

研究代表者		
病院	血液内科 5階北棟医長	萩原将太郎
研究協力者		
研究所	難治性疾患研究部長 難治性疾患研究室長 (共同研究先: 株式会社東レリサーチセンター 飯田豊)	石坂幸人 志村まり
戸山病院	第二総合外来医長 血液内科レジデント	森吉百合子 玉井洋太郎

## 3. 研究目的

難治性血液疾患患者の末梢血液あるいは骨髄細胞について、誘導結合プラズマ質量分析装置を用いた微量元素分析を行い、難治性の血液疾患患者末梢血液・骨髄細胞に特異な元素変動を見出し、疾患発症の機序解明、新たな診断および治療法の端緒を探索する。

## 4. 研究方法

### ①研究対象

当センターに外来通院中あるいは入院中の血液疾患患者（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄繊維症、真性多血症、再生不良性貧血、多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、発作性夜間血色素尿症）を対象とする。

また、正常血漿の検体を収集し、非血液疾患患者での元素解析を行うため健常人ボランティアおよび当センター人間ドック受診者を対象とする。

### ②研究期間 承認後 ～ 平成23年3月

### ③検体の解析方法

患者末梢血と骨髄液を採取（どちらか一方でも可）。

末梢血は、クエン酸入り採血管で採取し、血漿を遠心分離後に凍結保存する。

骨髄液は単核球分離を行った後、細胞保存液に浮遊させ凍結保存する。

血漿および骨髄単核球は当センターで滅菌処理したのちに株式会社東レリサーチセン

ターへ搬送され、誘導結合プラズマ質量分析装置を用いて、血漿あるいは細胞内の微量元素を解析する。

微量元素変動に影響をおよぼす可能性のある因子（職業的金属暴露歴、服用中薬剤、基礎疾患、タバコ、アルコール、インプラント、食生活など）について問診を行う。また特定の元素に結合している蛋白質について、High performance liquid chromatograph (HPLC)-Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)の連続測定による解析を行う。蛋白同定は、Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization（マトリックス支援レーザー脱離イオン化法）- Time of Flight Mass Spectrometry（飛行時間型質量分析法）（MAIDI-TOFMS）を用いる。

#### ④目標例数

各疾患最低5例、目標総数50例。

健常ボランティア検体：目標50例。

人間ドック受診者検体：目標50例。

### 5. 患者および健常人ボランティアへの説明と同意

対象者には、血液疾患末梢血・骨髄細胞の特性に関する研究目的のためにサンプルを採取することを説明する。その際に、説明文書（別紙）を対象者に渡すと共にその内容を担当医が説明する。具体的には研究協力の任意性と撤回の自由、研究計画、研究目的、試料提供者にもたらされる利益および不利益、個人情報の保護、研究成果の公表、得られた医学情報の権利、費用負担に関する事項について説明する。対象者（あるいは代諾者）の同意が得られた場合は同意書（別紙）に署名してもらい保存する。対象者が拒否した場合にはサンプルの採取は行わない。

### 6. 個人情報の保護

当センター病院の患者検体やボランティア検体、人間ドック受診者検体は、解析する前に試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけ、分析を行う研究者にも、対象者の個人情報が漏れないようにする。解析後のサンプルは適切に処理される。

### 7. 解析結果の開示

本研究は、血液疾患患者の協力を得て、難治性血液疾患の末梢血液および骨髄細胞における疾患特有な元素変動を調べるものである。この結果、患者個人の病気の治療などに有益な結果が出る可能性は低いため原則として解析結果は原則的に本人に開示しない。しかし解析の結果、診療上重要な情報が見つかった場合や個別の結果開示を希望する場合には、診療を担当する医師から患者あるいは家族へ結果の説明を行うことがある。

ボランティアおよび人間ドック受診者で希望する場合においては、個別の元素解析結果を開示する。

研究の進み具合やその成果、学術的な意義については、定期的に、また、患者の求めに応じ、分かりやすい形で、公表あるいは説明を行う。



## 8. 研究成果の公表

研究の成果を学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公表する際には、患者の個人名を匿名とし、その他のプライバシーに関することも、すべて配慮する。

## 9. 知的財産権の扱い

患者から提供された末梢血液あるいは骨髄細胞を用いた研究によって新たな血液疾患の診断あるいは治療に役立つような情報が発見されることも考えられる。この場合、知的財産権は研究施設に帰属し、検体の提供者には帰属しないことを説明し了解を得た後、同意書を得る。

### 10. 解析研究終了後の試料等の取扱の方針

解析終了後のサンプルはすべて廃棄する。

#### 11. 研究費用について

①本研究は、主として厚生労働科学研究費補助金萌芽的先端医療技術推進研究事業「細胞内元素アレイ解析の臨床応用に向けた基礎研究班：班長 志村まり」の研究費用を用いる。

②サンプルの搬送費および元素解析の際の細胞処理に関する費用は、主として上記研究費用を用いる。血中元素解析に関わる実費および一部搬送費用は共同研究機関である東レリサーチセンターが負担する。

#### 12. 共同研究機関との利害関係について

国立国際医療センター戸山病院および研究所に所属する研究代表者をはじめとする研究者・研究協力者と共同研究機関である東レリサーチセンターとの間には、ななら利害関係は存在しない。

## 参考文献

文献 1 Fabris S, et al. Characterization of oncogene dysregulation in multiple myeloma by combined FISH and DNA microarray analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;42(2):117-127.

文献 2 Shimura M, et al. Element array by scanning X-ray fluorescence microscopy after cis-diamminedichloro-platinum treatment. *Cancer Research* 2005;65(12):4998-5002.

## 説明文書

### 研究課題名

誘導結合プラズマ質量分析装置を用いた血液疾患患者検体における微量元素分析に関する研究

#### 1. はじめに（本研究の意義及び目的）

血液疾患の多くは、その発症メカニズムが十分に解明されておらず、有用な診断法、また有効な治療法についての研究開発が必要です。本研究は、誘導結合プラズマ質量分析装置を用いて、血液細胞や骨髄細胞の元素の変動を調べるものです。元素は、細胞代謝に必須であり、バランスを損なうと体調に変化が出ることも知られています。最近、この元素が、腫瘍細胞などの特徴と密接に関連していることが徐々にわかってきました。この研究により、今までわからなかった血液疾患の血液細胞や骨髄細胞の元素の変動を詳しく調べることができます。この研究により新しい診断法や治療法の開発の助けになる可能性があります。

これからご説明することをご理解いただいた上で、この新しい技術を用いた研究のために、検査の際に末梢血液および骨髄液（どちらか一方でも結構です）を提供して頂きたく御協力をお願い致します。

#### 2. 研究協力は任意であり、撤回も自由であること

この研究への協力への同意はあなたの自由意志で決めて下さい。また同意しなくてもそのことによって治療上何ら不利益を受けません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した試料（末梢血液や骨髄液）や調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。

#### 3. 研究のあらまし

研究名：誘導結合プラズマ質量分析装置を用いた血液疾患患者検体における微量元素分析に関する研究

研究の目的：血液疾患患者の末梢血液および骨髄細胞について誘導結合プラズマ質量分析装置を用いて、血液または骨髄に含まれる元素分析を行い、血液疾患患者血液・骨髄細胞に特徴的な元素の変動を調べます。

研究機関名及び研究者・研究責任者氏名：

研究責任者

所属機関

国立国際医療センター戸山病院 血液内科

研究協力者

職名

5階北病棟医長

氏名

萩原将太郎

国立国際医療センター研究所 難治性疾患研究部部長 石坂幸人  
難治性疾患研究部難治性疾患研究室 志村まり  
(共同研究先:株式会社東レリサーチセンター 飯田豊)  
戸山病院 第二総合外来医長 森吉百合子  
戸山病院 血液内科レジデント 玉井洋太郎

#### 研究の方法:

血液検査の際に末梢血液約 4 ml、骨髄穿刺の検査を受ける際に余った骨髄液を約 0.5-1.0ml 程度いただきます。末梢血液か骨髄液のどちらか一方のご提供でも結構です。また、この研究のために新たに採血や骨髄採取を行うものではありません。提供して頂いた末梢血液・骨髄液は血液細胞、血漿を分離し、誘導結合プラズマ質量分析装置という特殊な装置をもちいて、血液や骨髄の中に含まれる元素を測定します。特定の元素に変動がある場合には、血液細胞・血清や骨髄液に含まれる元素に結びついている蛋白質を解析します。

本研究の研究期間は、現在から平成23年3月までです。

御希望があれば、この研究の計画のさらに細かい内容(研究計画書)をお渡しします。

#### 4. 予測される結果、研究協力者にもたらされる利益および不利益について

この研究は、血液疾患の患者さんの協力を得て、血液疾患の血液および骨髄における元素を調べるものです。研究の結果から、将来の血液疾患の患者さんにとって役に立つ情報が得られる可能性があります。しかし、あなたにとって直ちに役に立つような結果は出ないかもしれません。ただし、解析の結果、特に診療上重要と思われると判断される情報が得られることがあるかも知れません。この場合には、研究代表者より担当医師へ連絡し、担当医よりご本人へ御説明いたします。

研究から得られた解析結果につきましては、特に何かお知りになられたいことがございましたら、担当の医師を通じて研究責任者に御連絡いただければ御返事いたします。

#### 5. 個人情報第三者から保護され、匿名化され、研究成果が公表されること

個人名につきましては当センターの個人識別情報管理者が番号で置き換えてわからないようにしてから、年齢、性別、検査所見などに関係するデータのみを添付して研究に使わせていただきます。研究の結果は、学会や学術雑誌等に発表しますが、その場合もプライバシーは保護されます。

あなたの協力によって得られた研究の成果を学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公表する際にはあなたの個人名を匿名とし、あなたが特定されるような状況はないように配慮されます。

本研究では、あなたの末梢血液あるいは骨髄液に含まれる元素や元素似結びついている蛋白を調べますが、遺伝情報についての解析は行いません。測定後の検体(末梢血液および骨髄液)は適切な方法(オートクレーブ=高熱処理)により廃棄されます。

あなたの検体(末梢血液および骨髄液)は、研究に用いられる前に氏名や診療番号などの個人情報が取り除かれ、本研究の研究代表者によって新たに番号が付されます。これを試料の匿名化といいます。本研究ではこのように匿名化された試料を用いることで、あなたのプライバシーが保護された状態で解析を行います。また本研究計画の結果を論文として公表する際にも個人の特定化が可能になるようにはいたしません。

#### 6. 研究から生じるかもしれない知的財産権は研究協力者(あなた)には属さないこと



解析研究の結果として特許権などが生じる場合でも、残念ですが、試料を提供して下さった方ものにはなりません。あなたから提供していただいた試料を用いた研究によって、疾患の診断や治療に役立つような情報が発見され特許権などが生じることも考えられます。この様な知的所有権は研究者又は研究者の所属する施設に帰属し、試料を提供して下さったあなたには帰属しないこととなります。何卒ご了解下さい。

個人の解析の結果について特に希望される場合には、個別にお知らせいたします。

#### 7. 研究協力は無償で行われ、研究協力者に費用の負担はないこと

検体の提供は無償でお願いいたします。もちろん研究協力者の方に費用の御負担はありません。

平成 年 月 日

お問い合わせ先

国立国際医療センター血液内科 5階北病棟医長  
萩原将太郎

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

TEL 03-3202-7181 (代表)

FAX 03-3207-1038 (代表)

## 研究協力についての同意書

申請番号 ( )

国立国際医療センター総長殿

私は、誘導結合プラズマ質量分析装置を用いた血液疾患患者検体における微量元素分析について、下記説明者より説明文書を用いて以下の項目の説明を受けました。

- ・研究協力は任意であり、撤回も自由であること
- ・研究の意義、目的と方法
- ・研究から生じるかもしれない知的財産権は研究協力者に属さないこと
- ・研究終了後の試料等の取り扱い方法
- ・研究は無償に行われ、研究協力者に費用の負担はないこと

特に、以下の項目に関しては了解したことを にチェックし、確認いたします。

血液検査および骨髄穿刺検査の際に末梢血液および骨髄液を提供していただくこと  
(末梢血液あるいは骨髄液のどちらか一方でも可)

研究協力者にもたらされる利益および不利益について

個人情報第三者に漏れることなく、匿名化された上で研究成果が公表されること  
末梢血液および骨髄細胞の解析が終了した後は直ちに試料は廃棄されること

以上より、私は上記の研究に協力することに (下記を○で囲んで下さい)

同意します

同意しません

平成 年 月 日

研究協力者氏名 (署名または記名、捺印)

説明者の職名、氏名 (署名または記名、捺印)

## 説明文書（ボランティア・人間ドック受診の方へ）

### 研究課題名 誘導結合プラズマ質量分析装置を用いた血液疾患患者検体における微量元素分析に関する研究

#### 1. はじめに（本研究の意義及び目的）

人体には、鉄や銅、亜鉛、マグネシウム、マンガンなどの金属元素が微量に含まれており、体内でさまざまな働きをしています。このような元素の過不足は、いくつかの病気と関わっていることが知られています。

私たちは、特殊な分析装置を用いて、人体の微量元素の増減を調べ、病気との関係、とくに血液疾患との関連を調査しています。この研究は健康な人と患者さんの微量元素のパターンを比較することで、病気に関わる元素を特定しようという試みです。

#### 2. お願い

**健康な人の微量元素についてのデータを集めています。**

あなたの血液を4ml程度いただきたいと思います。人間ドック受診の方は、血液検査の際に4ml余分に採血させていただきます。

この研究に協力していただける方は、この説明文をよく読んでいただいた上で、同意書に署名をお願いします。

**希望される方には、微量元素量について測定結果をお知らせします。**

#### 2. 研究協力は任意であり、撤回も自由であること

この研究への協力への同意はあなたの自由意志で決めて下さい。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した試料（末梢血液）や調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。

#### 3. 個人情報について

あなたの個人情報は厳重に守られます。頂いたサンプルは住所・名前などの個人を特定できる情報を削除し、匿名化の上、解析を行います。解析結果について学会報告や学术论文などで公表する際にも個人を特定できる情報は除かれます。

#### 4. 研究から生じるかもしれない知的財産権は研究協力者（あなた）には属さないこと

あなたから提供していただいたサンプルを含む本研究によって、疾患の診断や治療に役立つような情報が発見され特許権などが生じることも考えられま

す。しかし、知的所有権は研究者又は研究者の所属する施設に帰属し、サンプルを提供して下さった方には帰属しないことになります。何卒ご了解下さい。

研究機関名及び研究者・研究責任者氏名：

研究代表者

所属、職名、氏名 戸山病院 血液内科 5階北病棟医長 萩原将太郎

研究協力者

所属、職名、氏名 研究所 難治性疾患研究部長 石坂幸人  
難治性疾患研究室長 志村まり  
(共同研究先:株式会社東レリサーチセンター飯田豊)  
戸山病院 第二総合外来医長 森吉百合子  
血液内科レジデント 玉井洋太郎

平成 年 月 日

お問い合わせ先

国立国際医療センター血液内科 5階北病棟医長  
萩原将太郎

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1  
TEL 03-3202-7181 (代表)  
FAX 03-3207-1038 (代表)



## 研究協力についての同意書 (ボランティア・人間ドック受診の方用)

申請番号 (                    )

国立国際医療センター総長殿

私は、「誘導結合プラズマ質量分析装置を用いた血液疾患患者検体における微量元素分析に関する研究」について、下記説明者より説明文書を用いて以下の項目の説明を受けました。

- ・研究協力は任意であり、撤回も自由であること
- ・研究の意義、目的と方法
- ・研究から生じるかもしれない知的財産権は研究協力者に属さないこと
- ・研究終了後の試料等の取り扱い方法

特に、以下の項目に関しては了解したことを  にチェックし、確認いたします。

末梢血液を提供していただくこと

研究協力者にもたらされる利益および不利益について

個人情報第三者に漏れることなく、匿名化された上で研究成果が公表されること

末梢血液および骨髄細胞の解析が終了した後は直ちに試料は廃棄されること

以上より、私は上記の研究に協力することに (下記を○で囲んで下さい)

同意します

同意しません

血液中微量元素解析の結果報告を (下記を○で囲んでください)

希望します

希望しません

平成    年    月    日

研究協力者氏名 (署名または記名、捺印)

説明者の職名、氏名 (署名または記名、捺印)

問診表

1. 食生活について

肉：

魚：

魚の種類：

野菜：

3. 職業歴について

金属暴露歴：

ボランティア

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishino Y. et al.	Three-Dimensional Visualization of a Human Chromosome Using Coherent X-ray Diffraction	Physical Review Letters	102	18101-18104	2009
Matsuyama S., et al.	Trace element mapping of a single cell using a hard x-ray nanobeam focused by a Kirkpatrick-Baez mirror system	X-ray Spectrometry	38	89-94	2009
Eltsov M. et al.	Analysis of cryo-electron microscopy images does not support the existence of 30-nm chromatin fibers in mitotic chromosomes in situ.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	105	19732-19737	2008
Yamagishi Y. et al	Heterochromatin links to centromeric protection by recruiting shugoshin.	Nature	455	251-255	2008