

倫理審査申請書

平成 26 年 6 月 13 日

川崎医科大学・同附属病院

倫理委員会委員長 殿

申請者 (主任研究者)

所属 肝胆膵内科学

職名 教授

受講番号 14-0030

氏名 日野啓輔

印

※受付番号 _____

	所属長氏名	日野啓輔	印
1 審査対象：	実施計画		
2 審査区分：	A. 疫学研究 B. 観察研究 C. 介入研究 (侵襲無) D. 介入研究 (侵襲有) E. ヒトゲノム・遺伝子解析研究 F. ヒト幹細胞研究 G. 遺伝子治療 H. 幹細胞治療 I. その他 ()		
3 厚生労働省未承認の薬剤・機器・その他を使用する：	はい・いいえ (適応外使用 する・しない)		
4 課題名：	B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主遺伝因子の探索研究		
5 主任研究者：所属	肝胆膵内科学	職	教授 氏名 日野啓輔
6 分担研究者：	肝胆膵内科学 講師 原裕一 講師 吉岡奈穂子 講師 仁科惣治 臨床助教 小山展子 臨床助教 富山恭行 総合内科学 2 准教授 川中中和		
7 研究等の概要：	<p>研究等の概要：本研究の目的は、B型肝炎ウイルス感染に起因する各種の病態形成に関わる宿主（ヒト）因子を網羅的ゲノム解析により同定し、新たな診断法や治療法の開発に寄与することにある。近年遺伝子解析技術の進歩により、ヒトゲノム全域の遺伝子多型を包括的に解析するゲノムワイド関連解析(Genome-wide Association Study: GWAS)を行う事が可能となった。日本人を含むアジア人サンプルを用いた GWAS から、B型慢性肝炎と HLA-DPA1、-DPB1 の関連が示唆された(Kamatani et al. 2009)。しかし、慢性化以外の病態に関する GWAS の報告は殆どなく、今後、多様な病態に関わる宿主側の遺伝子多型を網羅的に解析することで、新たな診断法や治療法の開発に繋がる可能性を持つ。そこで本研究では、主に日本人の HBV 感染者を対象とした GWAS を、全国規模の共同研究として行うことを目的として研究計画を立案した。臨床検体は全国の共同研究参加施設で既に DNA が収集・保管されている症例の中で必要な臨床情報が記録されているもの、及び研究予定期間内に新たに DNA 採取が可能な症例を用いる。遺伝子解析は、東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野および国立国際医療研究センター肝炎免疫研究センターにおいて、アジア系集団での解析に適した約 60 万か所の SNP を搭載した AXIOM Genome-Wide Array Plates (Affymetrix)を用いた遺伝子多型解析を実施する。</p>		
8 研究等の対象、実施場所、実施期間：	<p>対象：診断基準を満たす急性及び慢性肝炎患者の中で、本研究実施に先立って遺伝子解析に関する書面により説明同意が取得されていて、既に DNA が保存されている症例、あるいは研究予定期間内に新たに DNA 採取が可能な症例とする。目標症例数：川崎医科大学附属病院として(A)HBV 急性肝炎 10 例、(B)HBV 持続感染患者 80 例、同附属川崎病院として(A)HBV 急性肝炎 3 例、(B)HBV 持続感染患者 5 例、{多施設共同研究での目標症例数は(A)HBV 急性肝炎 100 例、(B)HBV 持続感染患者 300 例}。実施期間：倫理委員会承認日(平成 24 年 7 月 9 日)～平成 28 年 6 月末まで。 実施場所：川崎医科大学附属病院 消化器センター (肝胆膵内科学外来ならびに病棟)、および同附属川崎病院 (内科外来ならびに病棟)</p>		

- 注意事項
1. 申請書、研究実施計画書を 2 部添付してください。
 2. 研究実施計画書は、別添の「研究実施計画書作成要領」に従って作成のうえ、本申請書に添付して提出してください。参考資料は必要最小限にし、必ずページ番号を付ける。他の機関で作成した書類をそのまま用いることは、原則として不可。
 3. ※印は記入しないでください。

9 研究等における医学倫理的配慮について

((1)~(3)は必ず記入のこと)

(1) 研究等の対象とする個人の権利擁護

本臨床研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行される。担当医師は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で患者本人の同意を得る。研究に参加するか否かは被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。これらの管理は本研究の情報管理者であり、臨床研究における治療や症例登録に関与しない川崎医科大学 胆膵インターベンション学 特任准教授の吉田浩司によって行われる。遺伝子研究に関しての相談は、診療医師が相談に応じ、遺伝カウンセリングを希望される場合は小児科 升野光雄先生に対応して頂く。遺伝カウンセリングにかかる費用については、患者負担して頂く。

(2) 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

本研究内容について文章を用いて説明し十分な理解を得た上で、本人から同意が得られた試料については連結可能匿名化を行った上で利用する。本研究の個人情報識別管理者は、検体採取後速やかに患者の個人識別情報を検体から取り除き、符号化・番号化による連結可能匿名化を行う。また、患者個人識別情報と検体との対応表は、施錠可能な場所に厳重に保管する。さらに、個人情報の管理をパーソナルコンピューター使用下に行う場合には、当該パーソナルコンピューターをネットに連結することなく単独で使用し、ファイルを開くためのパスワードを設定し、施錠可能な場所に厳重に保管する。なお、使用後の試料に関しては、患者の同意が得られた場合に限り、保管する。主任研究者または分担研究者は試料提供者に対し、本研究の意義、目的、方法、予想される結果、試料提供者が被る可能性のある不利益、試料等の保存および使用方法等について十分に説明し、自由意思に基づく文書による同意を取得する。また、同意の撤回に関しても試料提供者の自由意思に基づく文書により行われるものとする。同意説明文書の改訂が必要な場合は、事前に倫理委員会で承認を得て改訂し再同意を得る。

(3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性に対する配慮

本研究において予想される危険は、主に試料提供者の遺伝子変異・多型解析結果が漏洩した場合に、社会的差別を受ける可能性である。また、提供者の精神的不安などの心理的不利益が生じる可能性がある。

遺伝子情報の外部への漏洩を防ぐ為に、個人識別が可能となりうる遺伝子変異・多型情報などの厳密な管理を行う。また、試料提供者の精神的不安などの心理的不利益に対しては、保険診療の範囲内で行う遺伝カウンセリングを用いることにより対処する。本遺伝子解析研究の結果、偶然に重大な病気との関係が見つかることがまれに考えられる。患者がその結果を知りたいことを希望した場合あるいは試料提供者がその結果を知ることが有益であると代表研究者または分担研究者が判断した場合には、主任研究者または分担研究者より患者に説明する。この場合の結果告知は試料提供者本人のみに行う。

(4) そ の 他

各研究参加施設で採取された検体（血清）は連結可能匿名化された後、SRLに送られてゲノムDNAが抽出される。DNA検体は国際医療研究センターへ送られ、同センター内の施錠可能な部屋で施錠可能な冷蔵庫に一括保管される。日本人比較対象群には、既に東京大学にてAXIOMでのタイピングデータ取得済みである約800検体の健常者群を使用する。また本研究の目的で送付された人体試料を、当該研究課題の範囲外および当該研究従事者以外が使用する予定はない。各研究参加施設で収集された患者情報は連結可能匿名化された後、国際医療研究センターへ送られ、患者データベース構築に使用される。上記患者情報を基に、集められた検体を(A) HBV急性肝炎、(B) HBV持続感染、(C) HBV関連肝癌、(D) HBV再活性化、(E) HBV重症化(劇症化)、(F) インターフェロンなど薬剤応答性の6グループに分類し、DNA検体と患者情報に新たなIDが付与される。二重匿名化されたDNA検体と患者情報は、東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野へ搬送された後、同施設でGWASが実施される。個々の患者についての遺伝子情報は原則として開示できないことを説明する。これは、得られた遺伝子情報の医学的意義が広く実証されるのに時間がかかり、いつの時点で開示するか具体的な判断基準がなく、患者にみだりに倫理的・法的・社会的問題に対する不安を抱かせるのが妥当でないと判断したためである。ただし、研究結果については公表されたものを通じて知ることができることを説明する。なお、本研究では網羅的遺伝子解析を行うため、偶然に重大な病気と関係する遺伝子異常が見つかる場合がある。患者がその結果を知りたいことを希望した際には、主任研究者または分担研究者より患者に説明する。ただしその際は、開示された遺伝子情報が本人の親類にも関与する可能性も知り得る旨についても説明した上での同意を得る。本研究終了後、将来の遺伝子解析に対する同意が得られている検体は、独立行政法人・国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センターにて保管される。保存期間は検討中であり、期間が決定した段階で患者に伝える。本研究が最終的に終了した段階で、試料は独立行政法人・国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センターにて廃棄される。研究代表者である日野啓輔についてはMSD株式会社より収入を得ているが、本研究費用は学内研究費を使用するため、主任研究者、分担研究者は利益相反の状態にはならない。

