

平成 28 年 6 月 27 日

九州大学大学院医学研究院長 殿

医学研究院 病態機能内科学分野

教授 北園 孝成 印

下記について、審査を申請します。

記

申請の種類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更 <input type="checkbox"/> 継続		
1. 研究課題名	非特異性多発性小腸潰瘍症に関する遺伝子変異の検索		
継続研究の場合	許可番号: 439-01、439-02、439-03、439-04、439-05、439-06、439-07		
2. 研究実施場所	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学分野		
3. 研究者等	所属 分野等 職 氏名	認定番号	役割
研究責任者	医学研究院 病態機能内科学 教授 北園孝成	000061	総括
研究担当者	医学研究院 病態機能内科学 助教 江崎幹宏	000037	解析
〃	医学研究院 病態機能内科学 助教 梅野淳嗣	000845	解析・収集
実務担当者	梅野淳嗣・jumen0@intmed2.med.kyushu-u.ac.jp・内線 5261		
4. 個人情報管理者	九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター長 中島直樹 三重大学バイオバンク研究センター 石井 健一郎 九州医療センター院長 村中光 藤田保健衛生大学肝胆膵内科教室教授 吉岡健太郎		
5. 共同研究施設	共同研究者所属施設名 分野等 職 氏名	役割	
	岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 教授 松本主之	収集・解析	
	福岡大学 筑紫病院 消化器内科 教授 松井敏幸	収集	
	福岡大学 筑紫病院 消化器内科 講師 平井郁仁	収集	
	今村病院 消化器内科 大井秀久	収集	
	大阪市立大学医学部附属病院 消化器内科 渡辺憲治	収集	
	松山赤十字病院 消化器内科 蔵原晃一	収集	
	門司掖済会病院 胃腸内科 石川伸久	収集	
	杏林大学医学部附属病院 第三内科 久松理一	収集・解析	
	三重大学医学部附属病院 小児外科 内田恵一	収集	
	宮城県立こども病院 角田文彦	収集	
	もりおかこども病院 塚原央之	収集	
	久留米大学病院 小児科 水落建輝	収集	

	埼玉医科大学病院 総合診療内科	今枝博之	収集
	札幌医科大学附属病院 消化器・免疫・リウマチ内科	小野寺馨	収集
	自治医科大学附属病院 消化器内科	山本博徳	収集
	岡山大学病院 消化器内科	平岡佐規子	収集
	佐田病院	八尾恒良	収集
	大阪医科大学病院 小児科	赤松正野	収集
	慶應義塾大学病院 内視鏡センター 教授	緒方晴彦	収集
	藤田保健衛生大学病院 教授	大宮直木	収集
	九州医療センター 消化器科	原田直彦	収集
	北海道大学大学院医学研究科 消化器内科学分野	木下賢治	収集
	島根大学医学部 消化器内科	沖本英子	収集
	大阪赤十字病院 消化器内科	邊見慎一郎	収集
	鹿児島大学病院 消化器内科	上村修司	収集
	自治医科大学附属さいたま医療センター	鷺原規喜	収集
	秋田厚生医療センター消化器内科	俵谷伸	収集
	滋賀医科大学 総合内科学講座 教授	辻川知之	収集
	沼津市立病院 消化器内科	種本理那	収集
	宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 助教	芦塚伸也	収集
	関西医科大学 消化器肝臓内科 講師	島谷昌明	収集
	新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野	本田穰	収集
	京都府立医科大学 消化器内科学 講師	半田修	収集
	日本医科大学附属病院 消化器・肝臓内科 講師	三井啓吾	収集
	浦添総合病院 消化器病センター	金城福則	収集
	本学の役割	■ 遺伝子解析 ■ 試料・情報の収集	
6. 研究期間(予定)	許可後 5 年間		
7. 研究資金	■ 公的資金 ■ 民間からの資金 (資金名:科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金) (資金名:厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業) (資金名:貝原守一医学振興財団 研究助成金) 利益相反について(□ 有り ■ 無し)		

8. 研究の意義、目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、主に幼・若年時、10 歳代に発症し、小腸に特徴的な形態の潰瘍を多発する稀な疾患である。小腸潰瘍からの長い年月にわたる持続的潜出血と、これに起因する高度の貧血・低蛋白血症を主徴とする。疾患の原因は不明であるが、詳細な家族歴の聴取により発症者の両親に血族結婚が多いこと、同胞発症はみられるものの親、子、その他の血縁者には発症がみられないことがわかり、常染色体劣性遺伝病であることが示唆された。

一方、近年次世代シーケンサーによる大量のゲノムシーケンスが比較的短期間かつ低コストで行えるようになり、単一遺伝子病の原因遺伝子検索に活用されている。中でも、全ゲノム配列の 1%強でありながら、メンデル遺伝病の原因の約 85%が存在していると考えられる遺伝子領域のみにターゲットを絞った、いわゆる Exome 解析が検出力やコストの面で注目されている。

本研究では常染色体劣性遺伝により発症したことが示唆される非特異性多発性小腸潰瘍症患者を対象に次世代シーケンサーを用いた Exome 解析を行い、原因遺伝子を同定することを目的とする。また遺伝子型と臨床徴候の関連、遺伝子型と消化管における遺伝子やタンパク質との発現との関連についても解析を行う。

9. 研究の種類

■ 生殖細胞系列変異又は多型

体細胞変異※ ■ 遺伝子発現※ ■ たんぱく質の構造・機能※

※研究の目的が子孫に受け継がれ得るゲノム又は遺伝子に関する情報を明らかにすることであれば対象。それ以外でも指針に準拠

エピゲノム

その他()

10. 試料・情報の種類

I これから本学で取得	■ 有り <input type="checkbox"/> 無し (有りの場合は同意書・同意説明文書を添付)
II 保有する既存試料・情報の利用	■ 有り <input type="checkbox"/> 無し (再同意を得る場合は同意書・同意説明文書を添付)
III 他機関からの提供	■ 有り <input type="checkbox"/> 無し

11. 試料・情報の提供者の選択あるいは対象

※合理的に選択していることがわかる具体的な方法、提供者が疾病や薬剤反応性異常を有する場合は病名、又はそれに相当する状態像の告知方法等を必ず記載

※他機関から提供を受ける試料・情報については、当該機関の許可通知の写し、計画書、説明文書、同意書を取り寄せ、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、適切にインフォームド・コンセントが得られていることを確認したうえで提供をうけること。

※項目は削除しないこと。

I これから試料・情報の提供を依頼し、取得する場合

(1) 目標症例数:30 例

1) 調査対象(患者群):20 例

※予定している匿名化: ■ 連結可能匿名化 連結不可能匿名化 匿名化しない

匿名化の場所: ■ メディカル・インフォメーションセンター その他 ()

① 適格基準:

- (1) 臨床的に非特異性多発性小腸潰瘍症と診断された患者
- (2) 九州大学病院消化管内科及び本研究の研究協力施設(岩手医科大学付属病院、福岡大学筑紫病院、今村病院、大阪市立大学医学部附属病院、松山赤十字病院、門司掖済会)

病院、慶應義塾大学病院、杏林大学医学部付属病院、三重大学医学部附属病院、宮城県立こども病院、もりおかこども病院、久留米大学病院、埼玉医科大学病院、札幌医科大学附属病院、自治医科大学附属病院、岡山大学病院、佐田病院、大阪医科大学病院、藤田保健衛生大学病院、九州医療センター、北海道大学病院、島根大学医学部附属病院、大阪赤十字病院、鹿児島大学病院、自治医科大学附属さいたま医療センター、秋田厚生医療センター、滋賀医科大学、沼津市立病院、宮崎大学医学部附属病院、関西医科大学附属病院、新潟大学医歯学総合病院、京都府立医科大学、日本医科大学附属病院、浦添総合病院)に入院中または通院中で本研究計画および本学に匿名化されていない試料・情報が送られること、本学で連結可能匿名化後に解析を行うことについて十分に理解し、本人による同意が可能な満 20 歳以上の患者もしくは代諾者による同意が可能な満 20 歳未満の患者

②除外基準:

- (1) 研究者が被験者として適当でないと判断した患者

③中止基準:

- (1) 同意の撤回があった場合

※病名又はそれに相当する状態像の告知は、研究協力についての説明の前に担当医師が行う。

2) 対照群: 10 例

※予定している匿名化: 連結可能匿名化 連結不可能匿名化 匿名化しない

匿名化の場所: メディカル・インフォメーションセンター その他 ()

①適格基準:

- (1) 非特異性多発性小腸潰瘍症患者家系内で発症していない者
(2) 調査対象(患者群)の血族で、本研究計画および本学に匿名化されていない試料・情報が送られることについて十分に理解し、本人による同意が可能な者
(3) 同意取得時における年齢が満 20 歳以上の者もしくは代諾者による同意が可能な満 20 歳未満の者

②除外基準:

- (1) 研究者が被験者として適当でないと判断した者

③中止基準:

- (1) 同意の撤回があった場合

II 既存試料・情報を使用する場合(必要事項の記入、該当箇所にマーク)

(1) 症例数: 1350 例

1) 調査対象群(患者群): 0 例

2) 対照群: 1350 例(潰瘍性大腸炎患者 747 例+クローン病患者 603 例)

(2) 同意の種類と匿名化の有無

1) 他のヒトゲノム・遺伝子解析研究で取得した試料・情報で二次利用の同意を得たものを使用

許可番号	214-01	研究期間	平成 19 年 5 月 25 日から平成 22 年 12 月 18 日
------	--------	------	-------------------------------------

課題名	潰瘍性大腸炎に関するゲノムに関する疫学的研究
現在の匿名化の状態	<input checked="" type="checkbox"/> 連結可能匿名化 <input type="checkbox"/> 連結不可能匿名化 <input type="checkbox"/> 匿名化していない
匿名化の場所	<input checked="" type="checkbox"/> メディカル・インフォメーションセンター <input type="checkbox"/> その他()

許可番号	516-00	研究期間	平成 24 年 11 月 12 日から平成 29 年 11 月 11 日
課題名	クローン病に関するゲノム疫学的研究		
現在の匿名化の状態	<input checked="" type="checkbox"/> 連結可能匿名化 <input type="checkbox"/> 連結不可能匿名化 <input type="checkbox"/> 匿名化していない		
匿名化の場所	<input checked="" type="checkbox"/> メディカル・インフォメーションセンター <input type="checkbox"/> その他()		

- 2) 他の臨床研究で取得した試料・情報で二次利用の同意を得たものを使用

許可番号		研究期間	平成 年 月 日から平成 年 月 日
課題名			
現在の匿名化の状態	<input type="checkbox"/> 連結可能匿名化 <input type="checkbox"/> 連結不可能匿名化 <input type="checkbox"/> 匿名化していない		
匿名化の場所	<input type="checkbox"/> 研究室 <input type="checkbox"/> その他()		

- 3) 診療行為で採取・保存した試料(残存検体等)又は情報を使用
(残存試料の保存の同意を得たものを含む)

保存時期	平成 年 月 日から平成 年 月 日
保存場所	

(3) 現時点でヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する同意が得られていない場合の対応について (同意が得られていない場合は再同意を取ることが原則)

- 1) 該当しない。(ヒトゲノム・遺伝子解析研究の同意が得られている。)
(許可番号 214-01、516-00 の場合)
- 2) あらためて本研究について説明し、同意を取得する(同意書・同意説明文書を添付すること。)
- 3) あらためて同意を取得するのが困難である。

困難な理由	
-------	--

予定している匿名化の方法	<input type="checkbox"/> 連結不可能匿名化にて使用 <input type="checkbox"/> 連結可能匿名化にて使用 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;">理由:</div> <p style="text-align: center;">※下記(4)に記入</p>
匿名化の場所	

(4) あらためてヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する同意を得ず、連結可能匿名化で試料を使用する場合

- 1) 該当しない
- 2) 本研究機関は対応表を有していないので、試料提供者等に(□通知 □HP)にて公表した上で研究を実施する。
- 3) 研究参加の同意は得ているが、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の同意を得ていないので、試料提供者等に(□通知 □HP)にて公表した上で研究を実施する。
 なお、当該同意内容と本研究の目的は以下のとおり相当の関連性がある。

- 4) 診療行為により保存された試料・情報等であり、研究参加の同意を得られた試料・情報ではないが下記事項を満たしている。

事項(指針5-14-エ)	説明
ア) 提供者等に危険や不利益が及ぶおそれが極めて少ない理由	
イ) 公衆衛生の向上のため必要である理由	
ウ) 他の方法では、研究の実施が不可能である理由	
エ) 情報の公開、問合せ及び利用の拒否をする機会を保障する方法	

※ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針 第5-14-エ-(オ)は(3)同意の取得に記載

III 他機関から試料・情報の提供を受ける場合

- (1) **機関名:** 岩手医科大学付属病院、福岡大学筑紫病院、今村病院、大阪市立大学医学部附属病院、松山赤十字病院、門司掖済会病院、慶應義塾大学病院、杏林大学医学部付属病院、三重大学医学部附属病院、宮城県立こども病院、もりおかこども病院、久留米大学病院、埼玉医科大学病院、

札幌医科大学附属病院、自治医科大学附属病院、岡山大学病院、佐田病院、大阪医科大学病院、藤田保健衛生大学病院、九州医療センター、北海道大学病院、島根大学医学部附属病院、大阪赤十字病院、鹿児島大学病院、自治医科大学附属さいたま医療センター、秋田厚生医療センター、滋賀医科大学、沼津市立病院、宮崎大学医学部附属病院、関西医科大学附属病院、新潟大学医歯学総合病院、京都府立医科大学、日本医科大学附属病院、浦添総合病院

(2) 症例数: 60 例

1) 調査対象群(患者群): 50 例

2) 対照群: 10 例

(3) 匿名化の状態: 連結可能匿名化 連結不可能匿名化 匿名化していない

(4) 匿名化の場所: メディカル・インフォメーションセンター その他 ()

12. 研究の方法

* 同意取得から試料等採取、匿名化、データ解析に至るまでの具体的研究方法を時系列で箇条書きにすること。

* 多施設共同研究の場合は、各施設が担う役割分担についても分かり易く記入すること。特に、各施設間で試料・情報の授受を行う場合は、試料・情報の流れを記入すること。また、情報の授受はFAX、メール等誤送信の可能性のある手段は用いないことが望ましい。

* 必要に応じ、図表等を入れて分かり易く記入すること。

* 九州大学病院が保有する業務関連データ(患者さんの診療データを含む。)を研究に利用する場合は、メディカル・インフォメーションセンターに相談すること(<http://www.hosp.kyushu-u.ac.jp/app/modules/insideinfo/#menu6>)。

(1) 患者に別添説明文書に基づき説明を行った上で、本研究への参加について、文書にて同意を得る。

(2) 研究協力者として登録し、約 7ml 採血する。

(3) 臨床情報(年齢、性別、家族歴、発症時年齢、手術歴の有無など)を診療録より取得する。

(4) 三重大学医学部附属病院、九州医療センター、藤田保健衛生大学病院については、各施設で匿名化を行い、匿名化した試料、診療情報、遺伝情報を九州大学病院消化管内科へ送付する。その他の施設については、試料、診療情報、遺伝情報、個人情報等を匿名化しない状態で九州大学病院消化管内科へ送付する。その後九州大学病院メディカル・インフォメーションセンターに持ち込み、匿名化作業を依頼する。

(5) 匿名化された試料等を使い以下の要領で Exome 解析を行う。

匿名化された試料から DNA を抽出し、外部受託(株式会社ワールドフュージョン)にてエクソン領域を選択的に抽出・濃縮した後、次世代シーケンサーを用いて遺伝子型を決定する。得られた遺伝子変異のうち、データベース等に登録された多型(polymorphism)は除外して絞り込みを行い、家系情報を用いて疾患の原因になっていると思われる稀な変異(rare variation)を有する遺伝子の検索を行う。

(6) Exome 解析に使用しなかった症例(非特異性多発性小腸潰瘍症患者および対照群(1))を対象とし、ダイレクトシーケンスを用いて上記候補遺伝子内にアミノ酸置換などの機能変化を伴うような変異の有無について調べる。

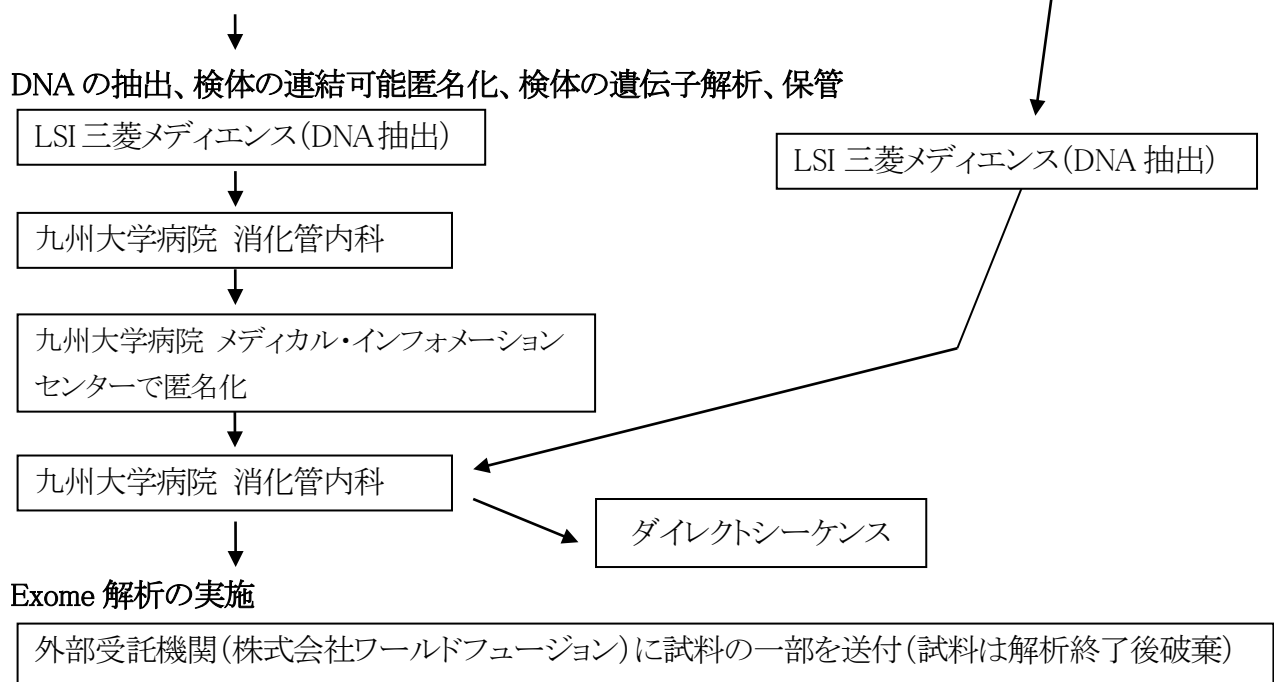
(7) 対照群(2)(潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者)を対象とし、ダイレクトシーケンスもしくは制限酵素断片長多型(RFLP)を用いて同遺伝子内の変異の有無について調べる。

血液の採取、臨床情報の収集

岩手医科大学付属病院 福岡大学筑紫病院 今村病院
大阪市立大学医学部附属病院 松山赤十字病院
門司掖済会病院 慶應義塾大学病院 杏林大学医学部付属病院
宮城県立こども病院 もりおかこども病院 久留米大学病院
埼玉医科大学病院 札幌医科大学附属病院 自治医科大学附属病院
岡山大学病院 佐田病院 大阪医科大学病院 北海道大学病院
島根大学医学部附属病院 大阪赤十字病院 鹿児島大学病院
自治医科大学附属さいたま医療センター 秋田厚生医療センター
滋賀医科大学 沼津市立病院 宮崎大学医学部附属病院
関西医科大学附属病院 新潟大学医歯学総合病院
京都府立医科大学 日本医科大学附属病院 浦添総合病院

三重大学医学部附属病院
九州医療センター
藤田保健衛生大学病院
(各施設で匿名化)

各施設で匿名化後送付



(8) 患者群および対照群(1、2)の血漿や尿、生検組織などを用いて遺伝子変異の機能解析を行う。

13. 予測される結果について

本疾患の小腸病変は非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)起因性の小腸病変と類似した形態を呈することから、アラキドン酸カスケードに関与する酵素を規定する遺伝子に変異をきたしている可能性が疑われる。原因遺伝子を特定することにより、本疾患に対する根本的治療につながることを期待される。

14. インフォームド・コンセントのための手続及び方法

- (1) 同意書、同意説明文書(別添のとおり)を用意する。
- (2) 同意説明文書に記載した内容を説明し、インフォームド・コンセントを得る。
(該当するものをチェックすること。複数選択可)
 - 代諾者の選定を要しない場合
 - ① 担当医師が、提供者に対し、同意説明文書に沿って研究の概要等を説明。
 - 提供者が16歳未満、または、認知症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
 - ① 担当医師が、代諾者に対し、同意説明文書に沿って研究の概要等を説明。
 - ② 担当医師が、提供者に対し、別添同意説明文書に沿ってできる限り分りやすく研究の概要等を説明し、インフォームド・アセントを得る。ただし、本人の署名は必ずしも必要としない。
 - 未成年で16歳以上が対象の場合(精神疾患等により有効なインフォームド・コンセントを得ることができないと客観的に判断できる場合を除く)
 - ① 担当医師が、提供者及び代諾者に対し、同意説明文書に沿って研究の概要等を説明。
 - 提供者が死亡している場合(生前にあらかじめ試料提供の拒否を明示していない者に限る)
 - ① 担当医師が、遺族に対し、同意説明文書に沿って研究の概要等を説明。

15. 代諾者の選定に関する事項

(1) 代諾者を選定してまで、当該試料・情報を得なければならない理由

非特異性多発性小腸潰瘍症は、常染色体劣性遺伝形式を示す疾患であり、小児期より発症する。病態を解明するためには罹患した小児の試料等を用いた検討が欠かせない。未成年患者の同意を得る際には、代諾者からインフォームド・コンセントを得ることが前提となる。

(2) 代諾者の選定に関する考え方

未成年者につき、親権者または未成年後見人。

成人につき、成年後見人、保佐人または任意後見人が定まっているときはその人。定まっていない場合は、試料提供者本人の配偶者、成人の子、父母またはそれらに準じる人の中から選ぶ。

16. 予測される危険

本研究の過程において通常診療より採血量が少し多くなるが、健康被害をあたえるような危険はない。万が一、採血の途中で気分が悪くなった場合は、すぐに採血を中止する。

個人情報、遺伝情報の漏洩が起こった場合は、社会における不当な差別などにつながる可能性は否定できないが、本研究で得られた情報の保護については、管理責任者を配置するなど万全を期す。

遺伝子解析を行う前に個人情報については連結不可能匿名化するので、万一、遺伝情報の漏洩が起こった場合でも、被害が個人に及ぶことは考えられない。

17. 個人情報の保護の方法

(1) 個人情報は、遺伝子解析研究を行う前に、九州大学病院メディカル・インフォメーションセンターにおいて患者の氏名、生年月日等、すなわち、個人を特定することができる情報を除去する。

(2) 個人情報は連結可能匿名化においては、対応表を個人情報管理者の下で厳重に保管する。なお、研究協力者からの情報開示が求められた場合等、再連結が必要になった場合には、個人情報管理者がその正当な理由を認め再連結の求めに応じる。この場合においても、個人情報の漏洩については細心の注意を払う。

18. 試料・情報(遺伝情報)の安全管理及び廃棄の方法

提供を受けた試料・情報は、九州大学病院メディカル・インフォメーションセンターにて匿名化された後、次の方法で研究責任者の下で保管され、遺伝子解析研究に使用する。

【試料】 基礎研究 A 棟環境医学内に設置された施錠可能なフリーザーで管理する。鍵は、研究責任者が保管する。

【情報】 情報電子媒体は臨床研究 B 棟病態機能内科学内に設置されたネットワークに接続されていないパソコンで管理する。紙媒体は施錠可能な金庫にて保管する。

廃棄については、本研究終了と同時に試料、紙媒体は焼却し、データは削除する。二次利用の同意を得た試料・情報については、試料は使い切るまで、情報は研究終了後 10 年間保存する。

19. 本研究以外での試料・情報の利用について

利用しない。

利用する可能性がある。

将来、試料・情報を研究に用いる場合は、改めてその研究計画を倫理審査委員会に諮り、承認をうけた上で倫理指針を遵守し利用する。

また、保管期間中に、他機関から提供の申し出があった場合についても、同様にその研究計画を倫理審査委員会に諮り、承認を得た上で、当該研究機関に提供する。

20. 遺伝情報の開示について

提供者が遺伝情報の開示を希望している場合には、その求めに応じる。

ただし、当該遺伝情報が、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や確実性に欠けており、開示することにより、かえって提供者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがあると考えられる場合には、遺伝情報は開示しない。

提供者以外の人に対しては、提供者の同意がない限り、提供者の遺伝情報は、原則として開示しない。

提供者が判断能力に欠ける場合において、提供者の代諾者となるべき者が遺伝情報の開示を希望している場合には、その求めに応じる場合がある。

本研究において取得した遺伝情報は、健康状態等を評価するための情報としての精度や確実性が十分ではなく、開示に応じると本人や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招く恐れがあるので、遺伝情報の開示には応じない。

連結不可能匿名化しているので、遺伝情報の開示は行えない。

その他()

21. 遺伝カウンセリングについて

遺伝カウンセリングの申し出があればこれに応じる。遺伝カウンセリングは九州大学病院臨床遺伝医療部に依頼する。