

人を対象とする医学系研究についての「情報公開文書」

研究課題名：ハイスループットなジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症の診断法の開発

・はじめに

5-フルオロウラシル（5-FU）と呼ばれる薬剤は、様々ながんに対して優れた効果を示す信頼性の高い抗がん剤で、世界中で利用されています。日本では、特に消化器がんや乳がんに対して適用されています。一方、投与された5-FUの大部分は体内で分解され、実際に薬効を示す割合は約15%であることが分かっています。従って、5-FUを使用する際は、投与量に注意を払わなければなりません。

この5-FUの分解は、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）と呼ばれる酵素によって引き起こされます。DPDは、遺伝子の代謝に関与する酵素ですが、実はDPDを持たなくても日常生活に支障がありません。ですので、DPD活性を先天的に欠損する疾患（DPD欠損症）は、普通に生活している範囲で発見されることがありません。

しかし、DPD欠損症を持つ方ががんに罹患し、通常の容量で5-FUを投与されると、分解されるはずの5-FUが分解されないという事態が発生します。そのため、5-FUの血中濃度が異常に上昇し、死を含む重篤な副作用を引き起こします。従って、がん化学療法において5-FUを使用する際は、事前にDPD欠損症の有無を調べる必要があると考えられます。ですが、現在日本には、DPD欠損症を診断できる検査機関が存在しません。すなわち、5-FUが実際に臨床利用されているにも関わらず、その副作用リスクを検査できないという、極めて危険な状態が数年に渡って継続しています。

以上のことから、DPD欠損症を手軽かつ確実に診断できる技術の開発は急務であり、実際に世界中で望まれています。本研究では、DPDのマーカートとなり得る分子を血液から探索し、新しいDPD欠損症診断法を開発します。

こうした研究を行う際には、血液、組織、細胞など人のからだの一部で、研究に用いられるもの（「試料」といいます）や診断や治療の経過中に記録された病名、投薬内容、検査結果など人の健康に関する情報（「情報」といいます）を用います。ここでは、既に保管されているこうした試料や情報の利用についてご説明します。

・研究に用いる試料や情報の利用目的と利用方法（他機関に提供する場合にはその方法を含みます）について

本研究では、血液の中でも特に末梢血単核球（PBMC）および血清に焦点を当て、PBMCに含まれる酵素や血清に含まれる代謝物などを網羅的に検査し、DPD活性と高い相関を示す物質を探ります。

PBMCは、2種類の方法で入手します。1つ目は、岡山大学病院バイオバンクからの提供です。岡山大学病院バイオバンクでは、医学研究を推進するための研究基盤として、患者さんの生体試料を管理・利活用を行っています。取り扱っている検体にはPBMCも含まれているため、岡山大学病院バイオバンクに利用申請を行い、PBMCの提供を受けます。

2つ目は、献血血液の研究利用です。献血血液には、有効期限切れや検査不合格などの理由で輸血や血液製剤の原料として使用できないものが発生します。これらの血液を研究開発等に有効利用するために、厚生労働省では「献血血液等の研究開発等への使用に関する指針」に基づく公募を行っています。そこで、この公募に申請し献血血液の提供を受けます。

入手した血液は、ただちにPBMCの分離に供します。専用の遠心管に分離材を3mL入れ、分離材の層を壊さないよう注意深く血液を加え、濃度勾配遠心法によりPBMCを単離します。その際に血清も得られるので、両方とも施錠できる-80℃冷凍庫に保存します。

DPD活性を測定する実験では、解凍したPBMCを超音波破碎機にて溶解し、基質を添加してインキュベーションします。任意の反応時間における基質の量あるいは生成物の量を、高速液体クロマトグラフィー・紫外可視分光光度計・分光蛍光光度計・質量分析計等を組み合わせて定量し、DPD活性を算出します。血清を用いた実験では、含まれるマーカーを同様の測定機器にて分析します

これらの実験にて得られた値の精度・信頼性を評価するために、既報に従い放射性基質を使用したPBMC中のDPD活性を測定します。実験操作は、[6-¹⁴C]-5-FUを基質として用いる以外は上述のDPD活性測定法と同様ですが、DPDによる[6-¹⁴C]-5-FUの代謝は、液体シンチレーターを使用して追跡します。

・研究の対象となられる方

岡山大学病院バイオバンクでは、趣旨に賛同・協力する患者さんに対して、通常の診療のために必要な採血と同時に血液を増量して採取しています。バイオバンクに協力するかどうかは、患者さんの自由意思で決められることも明記されています。

献血血液の研究利用では、献血時に全ての献血者に対して、献血した血液を研究開発等に有効利用する可能性があることについて、「献血の同意説明書」及

び「添付資料」を使用して説明しています。この内容に同意しない場合には、その血液は「献血血液等の研究開発等への使用に関する指針」の対象にはならないことが明記されています。

現在の研究環境では、週に2検体の活性測定が最大の処理能力です。従って、目標症例数の最大値を100例/年(2例/週)と設定しています。ただし、検体の入手は岡山大学病院および献血センターにおける試料提供者の人数・検体数あるいは他研究者の申請状況に大きく左右されるため、希望する数量の検体入手できない可能性もあります。

・研究期間

研究を行う期間は、医学部長承認日より2029年3月31日までです。

・研究に用いる試料・情報の項目

岡山大学病院バイオバンクから提供されたPBMCは、含まれるDPDの活性測定あるいはDPDに関連する酵素の活性測定に使用します。厚生労働省から提供された献血血液は、受け取りと同時にPBMCと血清に分離します。PBMCは、DPDの活性測定あるいはDPDに関連する酵素の活性測定に供します。血清は、DPD活性と相関を示す生体分子を網羅的に検索する研究に使用します。

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

この研究を行うことで、患者さんや献血者に日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。また、本研究により被験者となった患者さんや献血者が直接受けることのできる利益及び不利益(リスク)はありません。

・個人情報の管理について

岡山大学病院バイオバンク、厚生労働省共に、検体採取の際に匿名化されています。研究責任者に個人情報が伝えられることはありませんが、提供された検体は、記号と数字を使用した検体番号を用いて管理します。検体番号は、共用施設棟1階KA1-33内に設置された、ネットワークに接続していない、セキュリティ対策を施したコンピュータに保管し、試料取得後から10年間保管した後、ハードディスク内に存在する検体番号管理ファイル全てのファイル・フォルダを削除した後、ディスクを再フォーマットしてデータを完全に消去します。

検体番号は、ネットワーク未接続のコンピュータに保存されるため、研究データがネットワークを介して漏洩する危険性はありません。これらの情報は、USBメモリ等による持ち出しを禁じ、モニターに映し出された情報のみを二次利用することで、データ漏洩の危険性を排除します。

本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文等）の際には、患者さんを特定できる情報は含まれません。

・試料・情報の保管及び廃棄

岡山大学病院バイオバンクから購入した PBMC は、そのまま共用施設棟 1 階 KA1-36 内に設置された施設できる-80 冷凍庫に保存します。厚生労働省から購入した献血血液は、ただちに PBMC と血清を分離する操作に供し、単離された PBMC および血清は、共用施設棟 1 階 KA1-36 内に設置された施設できる-80 冷凍庫に保存します。本研究によって得られた研究データ等の情報は、共用施設棟 1 階 KA1-33 に設置された、ネットワークに接続していない、セキュリティ対策を施したコンピュータにデジタルデータとして保管し、研究責任者が管理します。研究期間終了後の試料は、試料取得後から 10 年間、上記と同様に保管します。試料は、保存容器に記した検体番号を消去し医療用廃棄物として破棄します。検体番号および本研究によって得られた研究データ等は、ハードディスク内に存在する全てのファイル・フォルダを削除した後、ドライブを再フォーマットしてデータを完全に消去します。

・研究成果の帰属について

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の特許権等は研究者もしくは所属する研究機関に帰属することになり、試料提供者にこの権利が生じることはありません。

・研究資金について

この研究を行うために必要な研究費は、日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム「橋渡し研究戦略的推進プログラム」橋渡し研究（シーズ A）によって助成されています。また、運営費交付金も使用します。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないかと、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われぬのではないかと（企業に有利な結果しか公表されないのではないかと）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利

害関係について公正性を保ちます。

・「群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では人を対象とする医学系研究倫理審査委員会を設置しており、この委員会において科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、承認を受けています。

(ホームページアドレス: <https://www.rinri.amed.go.jp/>)

・研究組織について

この研究は、大学院保健学研究科、生体情報検査科学講座の柴田孝之准教授が研究代表者となって実施する研究です。この研究を担当する研究責任者、研究分担者は以下のとおりです。

研究責任者

所属・職名：大学院保健学研究科・准教授

氏名：柴田 孝之

連絡先：027-220-8977

研究分担者

所属・職名：大学院保健学研究科・大学院生

氏名：工藤 由瑛

連絡先：027-220-8977

研究分担者

所属・職名：医学部保健学科・学部学生

氏名：鎌形 樹己

連絡先：027-220-8977

研究分担者

所属・職名：医学部保健学科・学部学生

氏名：佐藤 寧香

連絡先：027-220-8977

研究分担者

所属・職名：医学部保健学科・学部学生

氏名：中本 智也

連絡先：027-220-8977

・ 研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名：群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学講座・准教授

氏名：柴田 孝之

連絡先：〒371-8514

群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel：027-220-8977

Email: tshibata@gunma-u.ac.jp

上記の窓口では、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
 試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
 利用し、または提供する試料・情報の項目
 利用する者の範囲
 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
 研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法