

遺伝子解析研究（研究題目 妊娠初期胎盤における microRNA 発現様式の解析）への 協力のお願いと説明文書

これから、あなたにこの遺伝子解析研究への協力をお願いするため、研究の内容や研究協力に同意していただくための手続などについて説明します。

この説明を十分に理解し、研究に協力しても良いと考えられた場合には、「遺伝子解析研究への協力についての同意書」に署名又は記名・押印し、同意したということをはっきり示してくださるようお願いいたします。

1 マイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA と胎盤の病気について

①遺伝子とは？

私たちの体は、約 60 兆の細胞からできていますが、細胞の一つ一つに遺伝子が含まれていて、それらの細胞を作ったり、機能させるために必要なものです。遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、精密な「体の設計図」です。受精した一つの細胞は分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約 60 兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は、「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。

②マイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA とは？

リボ核酸 (RNA) は、遺伝情報 (デオキシリボ核酸 [DNA]) がタンパク質などに変換される過程に必要なものです。人の体の中には、DNA からコピーした遺伝情報を担っている伝令 RNA (mRNA) などさまざまな分類がなされています。

近年、今お話ししたようなタンパク質の合成に関与している mRNA 以外に、タンパク質合成に関与していないマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA が、mRNA の発現を調節していることが報告され、注目を集めています。ノンコーディング RNA には、長さの短い RNA や長い RNA があり、長さの短いノンコーディング RNA の一種であるマイクロ RNA は、2500 種類ほどあることが知られています。しかし、胎盤において、マイクロ RNA をはじめとして、どの様な種類のノンコーディング RNA が発現しているのか、また、その胎盤や妊娠における機能の詳細は不明のままです。

③この研究で期待されることは？

我々はマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA および、ノンコーディング RNA に関連する遺伝子に注目し、胎盤発育の機構の研究をすすめようと考えております。この研究により胎盤発育メカニズムの一端が明らかにされ、胎盤におけるマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA やノンコーディング RNA が制御する遺伝子の仕組みの解明がすすむと、将来胎盤の発育に関連して発生すると考えられている妊娠高血圧症候群や胎児発育遅延の病態解明あるいは治療法の開発につながることを期待できます。

また、我々は遺伝子アレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析、及び、胎盤・脱落膜の免疫担当細胞のフローサイトメトリー (微細な粒子を流体中に分散させ、その流体を細く流して、個々の粒子を光学的に分析し、主に浮遊細胞の種類、あるいは、その細胞における種々の分子の発現状態を把握する手法) を行い、胎盤発育過程における免疫状態や血管新生関連遺伝子などの変化を明らかにしたいと考えております。また、子宮内容掻爬術の術前検査が行われていた場合は、その余剰血液を用いて、血中に出現する各種遺伝子、蛋白質等の測定を行いたいと考えております。この研究により、妊娠高血圧症候群や習慣性流産など、胎盤や子宮内環境の異常に起因する妊娠合併症の病態把握につながると思われま

2 研究に協力するかどうかを考えるために

この研究は胎盤の発育に関連するかもしれないマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディ

ング RNA および関連する遺伝子、蛋白質産生、胎盤・脱落膜における免疫担当細胞、及び、母体血液中のフリーDNA、フリーRNA、蛋白質等を解析し、実際に関係があるかどうかを調べることを目的としています。そのため、手術時に摘出されました胎盤から、本研究のために一部の組織を採取させていただき、診療記録とともに使用させていただきたいと考えております。

あなたが、この研究に協力するかどうかを決めていただくために、理解していただきたい事項について、順次説明します。

(1) 研究協力の任意性と撤回の自由

研究協力に同意するかどうかは任意です。あなたの自由意思で決めてください。協力に同意されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

いったん同意された場合でも、不利益を受けることなく、いつでも文書により同意を撤回することができます。その場合は提供いただいた遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。

(2) あなたが選ばれた理由

この研究では、妊娠初期(妊娠 14 週未満)の胎盤を用いて、その胎盤に発現するマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA、関連する遺伝子、蛋白質産生、胎盤・脱落膜における免疫担当細胞、及び、母体血液中のフリーDNA、フリーRNA、蛋白質等について調べます。今回、あなたの自発的な意志により、母体保護法に基づく人工妊娠中絶手術を受ける方ですので、研究への協力をお願いすることにしました。

(3) 研究責任者の氏名、職名及び所属名

大口 昭英 教授、自治医科大学産科婦人科学講座

(4) 研究の意義、目的、方法、期間

【目的】妊娠初期の胎盤発育におけるマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA、その関連遺伝子発現、蛋白質産生、胎盤・脱落膜における免疫担当細胞、及び、母体血液中のフリーDNA、フリーRNA、蛋白質等の役割を明らかにするために、胎盤組織のノンコーディング RNA (長さの短い RNA や長い RNA)、免疫・血管新生関連遺伝子などの発現様式、及び、胎盤・脱落膜の免疫担当細胞のフローサイトメトリーの解析を行うことを目的としています。

【意義】胎盤におけるマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA やノンコーディング RNA が制御する遺伝子の仕組みの一端が解明されます。将来胎盤の発育に関連して発生すると考えられている病気の原因解明あるいは治療法の開発につながることを期待できます。

さらに、遺伝子アレイや次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子発現解析、胎盤・脱落膜の免疫担当細胞のフローサイトメトリー、及び、母体血液中のフリーDNA、フリーRNA、蛋白質等の測定を行い、胎盤発育過程における免疫状態や血管新生関連遺伝子の変化を明らかにします。本研究は妊娠高血圧症候群や習慣性流産など、胎盤や子宮内環境の異常に起因する妊娠合併症の病態把握につながると思われま。

【方法、試料】処置で摘出された胎盤組織から研究試料を一部採取します。試料は、自治医科大学産科婦人科試料保管室で保存され、一部は共同研究機関である日本医科大学解剖学講座へ移送し、蛋白質解析、RNA 解析に利用します。なお、組織標本も作製して胎盤のどこにマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA が存在しているのかも調べます。

分子病態研究部で相補的 DNA を作成し、その相補的 DNA を外部機関(タカラバイオ)へ移送し、遺伝子アレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析を行います。また、分子病態研究

部で、胎盤・脱落膜の免疫担当細胞のフローサイトメトリーを行います。

人工妊娠中絶術(子宮内容掻爬術)のために、術前採血が行われており、余剰血清があった場合には、その血清を250 μ Lずつ小瓶に分注し、-80 $^{\circ}$ Cで保存します。上記の研究から、母体血中に分泌されるフリーDNA、フリーRNA、蛋白質等について測定が必要となった場合には、適宜測定を行います。

【期間】許可を得てから平成32年9月30日まで。

(5) 共同研究機関の名称、共同研究者の職名、氏名、役割

日本医科大学・分子解剖学・教授・瀧澤 俊広

同講座・助教・趙 東威、助教・バーニャ タン ナイン

役割:クローニング解析、遺伝子発現解析、次世代シーケンサー解析

(6) 予想される研究結果

初期胎盤に特異的に発現しているマイクロRNAをはじめとしたノンコーディングRNA、関連遺伝子が同定されることが期待でき、胎盤発育や妊娠維持の仕組み、さらには疾患の早期診断や治療の改善につながることを期待できます。また、通常妊娠の胎盤における遺伝子発現の週齢に伴う変化を観察することで、習慣性流産など、胎盤や子宮内環境の異常に起因する妊娠合併症の新規標的遺伝子を同定するための基礎データを得ることができます。さらに、通常妊娠における絨毛・脱落膜での各種免疫担当細胞の状態を把握できることから、習慣流産などで発生していると想定される妊娠免疫の異常を同定するための基礎データを得ることができます。

(7) 試料・情報を提供した人にとって予想される危険及び不利益

提供いただく胎盤は人工妊娠中絶術によって娩出されたものを用いますので、この研究のために新たに加わる危険性はありません。なお、提供していただいた胎盤は、日本産科婦人科学会が定めたガイドラインに基づいて厳重に処理します。胎盤から得られる試料の扱いはガイドラインに準拠し、倫理面に十分な配慮を払い、また、敬虔の念をもって取り扱います。

また、母体血液については、手術目的で採血し検査を行った後の余剰血液を利用します。したがって、研究目的での別な時期での採血は行いませんし、また、研究目的のために術前採血時の採血量を多くすることはありません。このため、あなたに対しての危険・不利益は発生しないと考えられます。

この研究の結果が、あなたに直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどありません。まれに重大な病気との関係が見つかることがあります。そのときは、あなたやあなたの家族又は血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、自治医科大学倫理委員会等も同様に考えた場合に限り、担当医師から、あなたやあなたの家族又は血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

この研究では、誰のマイクロRNAをはじめとしたノンコーディングRNAや遺伝子を解析しているか分からないように、(9)で述べる匿名化などを行なって、研究実施者が個人情報厳重に管理します。

(8) 研究計画などを見たいとき

希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。また、研究方法等に関する資料が必要な場合も用意いたします。

(9) 個人情報の保護

遺伝子解析の結果は、いろいろな問題を引き起こす可能性があるために、他人に漏れないように取扱いを慎重にしています。解析を開始する前に、あなたの胎盤組織や診療情報から

は住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号がつけられます。これを匿名化といいます。

あなたとこの符号とを結びつける対応表は、研究責任者が厳重に管理します。これを連結可能匿名化といいます。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行なう者には符号しか分からず、誰の遺伝子を解析しているのかわかりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、研究責任者を通じてこの符号を元に戻します。

(10) 試料・情報を外部の機関へ提供する可能性又は研究の一部を委託する可能性

先ほども述べましたが、共同研究機関である日本医科大学解剖学講座に匿名化した血液や胎盤組織、その抽出物を提供して解析を行います。なお、自治医科大学倫理委員会において、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、審査が終了し、試料を上記機関へ提供することについて承認を得ております。

また、遺伝子アレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析については、外部の検査機関(タカラバイオ)に匿名化した相補的 DNA を提供して解析を行います。

(11) 遺伝子解析結果の伝え方

この研究では、多くの方々の協力を得て、妊娠初期胎盤について、マイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA、RNA 発現、蛋白質発現、免疫担当細胞、及び、母体血液中のフリーDNA、フリーRNA、蛋白質等を調べるものです。この結果、なんらかの結果が見出されたとしても、その意義を明らかにし、実際に応用するには、更に多くの研究が必要です。したがって、あなた個人の病気の治療などに有益な結果が出る可能性は極めて低いので、だれにも解析結果を開示することはありません。ただし、先に述べましたように、まれに重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの家族又は血縁者がその結果を知ることが有益であると研究責任者等が判断し、自治医科大学生命倫理委員会等も同様に考えた場合に限り、担当医師から、あなたやあなたの家族又は血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

(12) 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は、大学や研究者等に属し、あなたには属しません。また、その特許権などにより経済的利益が生じる可能性があります。あなたにはこれについても権利がありません。

(13) 試料・情報の保存及び使用方法、並びに試料・情報の廃棄の方法

提供いただいた試料・情報は、研究遂行中は自治医科大学産科婦人科学学講座、及び、分子病態研究部において厳重に保管し、(4) で説明したような方法で本研究に使用させていただきます。なお、外部機関(タカラバイオ)に提供した相補的 DNA については、検査後に残った試料があれば、直ちに廃棄します。研究終了後、同意が得られない場合は、匿名のまま密封容器に廃棄するか又は焼却処分します。しかし、あなたが同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も自治医科大学産科婦人科学講座、及び、分子病態研究部において厳重に保管させていただきます。将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、自治医科大学生命倫理委員会等の承認を受けたうえで使用させていただきます。

(14) 試料・情報の提供を受ける時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究に試料・情報が利用される可能性

将来、試料・情報の提供を受ける時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究に試料・情報を用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、自治医科大学生命倫理委員会の承認を受けたうえで使用させていただきます。

(15) 研究資金の調達方法、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究は、研究責任者・大口昭英及び研究分担者・松原茂樹、西村智、高橋宏典の各種研究費(科研費など)・講座費および研究協力者・日本医科大学・分子解剖学講座・瀧澤俊広の科研費・講座費を用いて実施します。

本研究では利害の衝突は生じません。

(16) 試料・情報の提供は無償・無報酬

遺伝子解析は研究費によって行なわれますので、あなたが費用を負担することはありません。また、この研究への協力に対して、あなたへの報酬は支払われません。

(17) 問い合わせ、苦情の受付

この遺伝子解析研究についてのお問い合わせは、下記の研究責任者までご連絡下さい。

研究責任者:自治医科大学[産科婦人科学講座・教授・大口昭英]

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 電話 0285-58-7376

苦情がある場合は、自治医科大学大学事務部研究支援課(電話 0285-58-7550)で受け付けます。