

遺伝子解析研究（研究題目：MicroRNAの網羅的解析による妊娠高血圧腎症と早産の病態説明・発症予知）への協力のお願いと説明文書（妊娠初期コホート用）

これから、あなた（あなたのご家族）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下さるようお願いいたします。

1 遺伝子、マイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA と病気について

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、これらに関連する遺伝子に注目し、2 大妊娠合併症（妊娠高血圧腎症、早産）の発症予知の研究をすすめようと考えております。HSD17B1、Gal-1、PP-13、PlGF、sFlt-1 等の発症予知因子として、既に期待されている物質や、炎症に関連した物質も測定し、予知となるかどうか解析する予定です。この 2 大妊娠合併症は病気が顕在化する前から病態形成が起こっていることが想定され、妊娠初期の段階で、発症しやすい患者さんを把握できれば慎重な管理が可能になりますし、発症率を下げる可能性のある薬を処方することができ、結果として 2 大妊娠合併症の発症率減少に寄与する可能性があります。

具体的には、我々が今までの研究で焦点を絞った数種類のマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA の発現を、上記 2 大妊娠合併症を発生した患者さんと発生しなかった患者さんとの間で違いがないかを解析します。

2 研究に協力するかどうかを考えるために

上記のように、妊娠高血圧腎症または早産という病気の発症の有無でマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA と遺伝子の発現を解析し、関係があるかどうかを調べることを目的としています。妊娠初期はこれらの病気は発生していません。したがって、

今までのところ順調に経過している全ての妊婦さんが対象になります。

次に、あなた（あなたのご家族）が、この研究に協力するかどうかを決める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（あなたのご家族）の自由意思で決めてください。協力を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血液や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。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合や試料・情報等が誰のものか完全に分からないようにする連結不可能匿名化されていた場合など、血液や遺伝子解析の結果を廃棄できないことがあります。

(2) あなた（あなたのご家族）が選ばれた理由

この研究では、当院分娩予定の順調な妊娠経過の妊娠初期の患者さんに研究参加をお願いしています。「何か（リスク等）がある」から研究参加をお願いしているわけではありません。あなた（あなたのご家族）は当院分娩予定の順調な妊娠経過の妊娠初期の患者さんなので、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

研究責任者の氏名：高橋宏典

職名：准教授

所属名：産科婦人科学講座

(4) 研究の意義、目的、方法、期間

妊娠高血圧腎症と早産は発症機序の全容は解明されていません。これらの病気が妊娠週数の早い時期に発症した場合、児は早い週数での出生になるため、出生体重が小さく、合併症の危険にさらされます。母体も状況によっては生命の危機に瀕します。是非、解決が望まれる病気だと考えています。

我々は、「マイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA の発現が妊娠初期から変化し、その結果、遺伝子(mRNA)発現が変化し、この影響で後に妊娠高血圧腎症と早産が引き起こされる」と予想しています。この仮説を証明するために、妊娠初期の血液が必要です。同意いただけるなら妊娠初期採血の時に、20ml 程度余分に追加して採血させていただきます。採取した血液中にある RNA を抽出し、様々なマイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA や遺伝子発現を網羅的に調べます。その後、あなた（あなたのご家族）がどんな妊娠・分娩だったかで、分類（例：満期で病気の発生なく分娩した群、早産群、妊娠高血圧腎症群）し、そのグループ間でのマイクロ RNA や遺伝子等の発現比較を行います。

この研究の期間は、平成 年 月 日から平成 32 年 3 月 31 日までです。

(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

（ノンコーディング RNA、マイクロ RNA、遺伝子発現解析、マイクロ RNA-mRNA 関連解析）

東京農業大学・農学部・畜産学科・准教授・白砂 孔明（胎盤の炎症関連実験、解析）

(6) 予想される研究結果

妊娠高血圧腎症と早産の病態形成に、マイクロ RNA をはじめとしたノンコーディング RNA が関与していることが明らかになります。

(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

提供いただく試料（血液）の採取は、妊娠初期検査の際に行いません。妊婦さんに通常行う採血とは別に血液採取を行います。2回刺すわけではありません。採血量は最大 20ml になりますが、この量は 50 kg の妊婦さんの全血液量は約 7500mL とすると、20mL は約 0.27% にしかあらず、貧血を発生させるリスクは非常に低いと予想されます。

この研究の結果が、あなた（あなたのご家族）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（あなたのご家族）やあなた（あなたのご家族）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（あなたのご家族）やあなた（あなたのご家族）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、研究責任者が誰の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、個人情報に厳重に管理します。我々が調べようとしている遺伝子は、現在まで重篤な遺伝子病との関連が明らかになっているものがないので、例えその結果発現量が低下していたり、逆に亢進していたりしても、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性はないと考えています。

(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、遺伝子を調べる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（あなたのご家族）の試料（血液）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（あなたのご家族）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（あなたのご家族）の遺伝子の解析を行なう者には符合しか分からず、誰の遺伝子を解析しているのか分かりません。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

現在、院内でマイクロ RNA の測定が精度よくできないため、共同研究機関である日本医科大学分子解剖学講座・研究責任者瀧澤俊広が一部の測定を行います。検体は非匿名化した状態で移送し、共同研究機関、日本医科大学で瀧澤俊広が管理します。共同研究機関で得られたノンコーディング RNA や mRNA、タンパク情報等も瀧澤俊広が管理します。検体や情報を輸送させる際、関係する研究分野の倫理審査委員会により個人情報の取り扱い、日本医大分子解剖学講座において解析を行うことが妥当であることの審査を通過しております。

(11) 解析結果の伝え方

本研究で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（あなたのご家族）個人に有益な結果が出る可能性は極めて低いので、あなた（あなたのご家族）を含め、だれにも遺伝子解析結果を開示することはありません。ただし、先に述べたように、まれに重大な病気との関係が見つかり、あなた（あなたのご家族）やあなた（あなたのご家族）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（あなたのご家族）やあなた（あなたのご家族）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（あなたのご家族）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（あなたのご家族）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（血液）・情報は、研究遂行中は自治医科大学産科婦人科学講座において研究責任者、高橋宏典が厳重に保管し、(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。実験、測定のために、日本医科大学へ移送された試料、情報については、日本医大、瀧澤俊広が管理し、研究終了後、自治医科大学に移送します。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（あなたの家族）が同意してくだされば、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において10年間厳重に保管させていただきます。保管期間終了後に試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄するか又は焼却処分します。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、関係する研究分野の倫理審査委員会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

ありません。

(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、「産科婦人科学講座研究費」、「H24-28年度、基盤C、研究課題：血漿 sFlt1/PlGF 比の妊娠高血圧腎症発症域値を用いた予知法の開発（研究課題番号：24592482）」、「H28年度神澤医学研究振興財団研究助成金」、「H28-30年度、基盤C、研究課題：MicroRNA 網羅的解析による妊娠高血圧腎症と早産の病態解明・発症予知（研究課題番号：16K11103）」、高橋宏典、大口昭英、薄井里英の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（あなたのご家族）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（あなたのご家族）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・准教授・高橋宏典]

〒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。