

臨床研究に関する情報公開について

研究課題名	<b>エクソソームによる妊娠高血圧症候群発症予知</b>
研究機関の名称	自治医科大学産科婦人科学講座
研究責任者の氏名	鈴木寛正
研究対象	2003年4月～2015年3月までに、以下の2つの臨床研究：「妊娠中期の子宮動脈血流速度波形異常妊婦における血清 sFlt1 の経時的変化と preeclampsia 発症に関する追跡研究」、及び「妊娠高血圧症候群ハイリスク因子及び血管新生関連因子による妊娠高血圧症候群発症予知法の開発」において、妊娠中に血液を採取した妊婦さんを対象とします。
研究の目的・意義	<p>本研究の目的は、（1）妊娠中期の血漿を用いて、エクソソームを至適に分離できるキットを選定し、かつ、安定に測定できる最少の血漿量を同定すること、（2）妊娠中（妊娠初期、中期、後期前半、後期後半）のエクソソーム濃度およびエクソソーム関連蛋白質の正常域を明らかにすること、（3）妊婦さんの保存血清検体を使用し、妊娠高血圧症候群の発症予知マーカーとしての血漿エクソソームのスクリーニング特性を検討すること、です。妊娠高血圧症候群とは、妊娠 20 週以降に高血圧や蛋白尿を示す産科疾患です。</p> <p>非妊娠時より様々な細胞から血中にエクソソーム（細胞から分泌されるさまざまな大きさの脂質二重膜に包まれた細胞外小胞の内、大きさが 30～200 nm のもの）が分泌されていますが、正常妊娠では妊娠により胎盤由来のエクソソーム数が増加します。これらの胎盤由来のエクソソームはそこに含まれるマイクロ RNA と共に、免疫系細胞の調節に関与し妊娠確立に寄与していると予想されています。最近、このエクソソームが妊娠高血圧症候群の発症前（妊娠初期、中期、および後期前半）に増加していると報告されました。しかし、この報告ではエクソソームの分離に超遠心という非常に時間のかかる方法が用いられていたため、臨床では簡単に利用できません。もし、短時間で簡単にエクソソームを少量の血液を用いて測定できるようになり、さらに、この血漿エクソソーム数やエクソソーム関連蛋白質（エクソソームに特異的に発現する蛋白質）の測定が妊娠高血圧症候群の発症予知に有用であることが明らかにされた場合、日常臨床で近い将来用いられることが期待され、妊娠高血圧症候群の発症リスクの高い妊婦さんを早く同定できるようになると予想されます。</p>
研究方法	後向きコホート研究（多施設） 自治医科大学の産婦人科外来で 2003 年～2015 年の間に、上

	<p>記の研究に参加した 523 例の妊婦さんの血漿を用いて、血漿中のエクソソーム数を共同機関の日本医科大学で測定し、これらの物質により妊娠高血圧症候群の発症を予知できるかどうかを研究します。</p> <p>本研究では、(1) 臨床でも利用できるように、短時間で簡単にエクソソームを分離できる試薬を選別します。(2) エクソソームの分離方法が確立したら、正常妊婦さんで、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期前半、妊娠後期後半でのエクソソーム数を、共同研究機関である日本医科大学分子解剖学教室に設置してある NanoSight という機械を使って、妊娠中のエクソソーム数の基準値を決定します。また、同時に、エクソソーム関連蛋白質の濃度の基準値も決定します。(3) そして、最後に、妊娠中期 (19~25 週)、および妊娠後期前半 (28~30 週) のエクソソーム数やエクソソーム関連蛋白質の濃度を用いて、その後の妊娠高血圧症候群の発症を予知できるかどうか、を検討します。</p> <p>患者情報は匿名化 (対応表有り) を行い、研究代表者が厳重に管理します。</p> <p>保存してある血漿を日本医科大学に輸送し、同大学の分子解剖学教室に設置された NanoSight という測定機械を用いて、血漿エクソソーム濃度を測定します。</p> <p>エクソソーム濃度が妊娠高血圧症候群の発症を予知するリスク因子であるかどうかを統計解析で検討します。</p> <p>患者さんが解析対象となることを拒否された場合は対象から外させていただきますので、下記研究責任者までご連絡ください。ただし、連絡をいただいた時点で既に解析がおこなわれていたり、あるいは研究成果が学会・論文などで発表されている場合には、対象から外すことはできません。ご了承ください。なお、研究に参加されなくても不利益を受けるようなことは一切ありません。</p>
研究期間	許可されてから平成 32 年 3 月 31 日まで
研究に利用する情報	<p>・ 2003 年 4 月~2015 年 3 月までの約 13 年間に研究に参加した患者さんの内、妊娠高血圧症候群を発症した妊婦さん 122 人と、妊娠高血圧症候群を発症しなかった患者さんから抽出した正常妊娠の妊婦さん 301 人について、以下の項目を調査します。</p> <p>初産婦/経産婦、妊娠前の体重、身長、家族歴 (父・母の高血圧の有無)、喫煙の有無、人種、合併症 (内科的, 外科的, 産科的), 妊娠 8-9 週, 10-11 週, 16-19 週, 20-23 週, 26-27 週, 及び 28-29 週での外来血圧値, 循環器内科への紹介の有無, 家庭血圧測定の有無, 24 時間自由行動下血圧測定の有無, 白衣高血圧・真性高血</p>

	<p>圧・仮面高血圧の有無，妊娠高血圧症候群，妊娠蛋白尿，HELLP症候群，常位胎盤早期剥離，肺水腫，急性腎不全，脳出血の有無，妊娠高血圧の発症時期，妊娠蛋白尿の発症時期，子宮内胎児発育遅延の有無，分娩週数，出生体重，性別，Apgar score（1分，5分），子宮内胎児死亡の有無，分娩時の年齢，分娩時高血圧，産褥高血圧，降圧剤の使用，硫酸マグネズールの使用，帝王切開術の有無，その他の特記事項。</p> <p>・先行研究で測定した、子宮動脈血流速度波形の指標 (notch depth index, resistance index, および pulsatility index)、血清・血漿中の soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), および soluble endoglin (sEng) の濃度。</p> <p>・試料は、妊娠初期（7～13週）、妊娠中期（20～24週）、妊娠後期前半（27～30週）、及び、妊娠後期後半（34～38週）の血漿を用います。</p>																		
<p>研究に関する情報公開の方法</p>	<p>あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。</p>																		
<p>個人情報の取り扱い</p>	<p>診療録から抽出する情報は、個人を特定できないように、研究責任者が氏名等、個人を特定できる情報を新しい符号に置き換えた上で研究に使用します。</p> <p>データは研究責任者が産科婦人科学部門においてパスワードを設定したファイルに記録し USB メモリに保存し、厳重に保管します。新しい符号と個人を特定する対応表も同様に厳重に保管します。</p> <p>また、研究成果は、個人を特定できないようにして学会発表や論文などで報告します。</p>																		
<p>外部への試料・情報の提供</p>	<p>自治医大の研究代表者である鈴木寛正は、エクソソーム濃度を測定するため、自治医科大学（提供元）から東京農業大学（提供先）へ試料と試料に関連した情報を提供します。</p>																		
<p>研究組織</p>	<table border="0"> <tr> <td>機関名</td> <td>氏名</td> </tr> <tr> <td>自治医科大学産科婦人科学講座</td> <td>大口昭英</td> </tr> <tr> <td></td> <td>鈴木寛正</td> </tr> <tr> <td></td> <td>高橋佳代</td> </tr> <tr> <td></td> <td>平嶋周子</td> </tr> <tr> <td></td> <td>高橋宏典</td> </tr> <tr> <td></td> <td>小古山 学 (大学院生)</td> </tr> <tr> <td>日本医科大学分子解剖学教室</td> <td>瀧澤俊広</td> </tr> <tr> <td></td> <td>小古山 学 (国内留学)</td> </tr> </table>	機関名	氏名	自治医科大学産科婦人科学講座	大口昭英		鈴木寛正		高橋佳代		平嶋周子		高橋宏典		小古山 学 (大学院生)	日本医科大学分子解剖学教室	瀧澤俊広		小古山 学 (国内留学)
機関名	氏名																		
自治医科大学産科婦人科学講座	大口昭英																		
	鈴木寛正																		
	高橋佳代																		
	平嶋周子																		
	高橋宏典																		
	小古山 学 (大学院生)																		
日本医科大学分子解剖学教室	瀧澤俊広																		
	小古山 学 (国内留学)																		

問い合わせ先および 苦情の窓口	<p><b>【研究責任者】</b> 自治医科大学産科婦人科学講座 講師 鈴木寛正 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 電話：0285-58-7376</p> <p><b>【苦情の窓口】</b> 自治医科大学研究支援課 電話：0285-58-8933</p>
--------------------	---