

「臨床研究のお知らせ」

特発性肺線維症急性増悪，薬剤性肺障害の患者さんの末梢血検体を用いた研究について

「特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関与する日本人特異的遺伝素因に関する研究」

現在，過去に特発性肺線維症急性増悪，または薬剤投与によって引き起こされた肺障害の患者さんを対象に，臨床研究を行っています。過去に本研究に参加され，血液検査や組織検体を提供された方に，研究期間の延長に関してお願い致します。

本研究では，その前身となる研究を含め，7年にわたって特発性肺線維症急性増悪，薬剤性肺障害患者さんの検体を収集してきました。その結果，特発性肺線維症急性増悪，薬剤性肺障害を引き起こす可能性が高い遺伝子が見つかっています。現在，遺伝子の詳細な解析が行われています。この遺伝子が本当に特発性肺線維症急性増悪，薬剤性肺障害を引き起こす原因となっているなら，この遺伝子をあらかじめ調べておき，薬剤性肺障害の危険性を未然に防ぐこと，特発性肺線維症急性増悪，薬剤性肺障害の治療法を開発することなどができるようになることを期待されています。

本研究は，有用な結果を生み出しつつありますが，当初設定した研究期間終了予定日が2015年4月に迫っています。この研究では，多くの患者さんにご協力いただいたため，検体数が多く，また，現在最も有力な候補遺伝子の構造が複雑なため，2015年4月までに全ての患者さんの検体を解析しきることは難しくなりました。7年の期間に亘って収集した貴重な検体のため，できるだけ多くの検体を解析したいと考えています。そのために，研究期間を延長していただきたいと考えています。

今回の期間延長に不同意の患者さん，またはそのご親族がいらっしゃいましたら 2015年2月28日までに下記にご連絡下さい。不同意の患者さんの検体は，2015年4月をもって破棄し，解析を行いません。

また，期間延長について，疑問，質問のある患者さんも，同期間中に下記にご連絡下さい。

連絡先：山形大学医学部内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）講座

柴田陽光

電話 023-628-5302

以下に，研究計画書を示します。

実施計画書

特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関する 日本人特異的遺伝素因に関する研究

主任研究者 柴田陽光 山形大学医学部内科学第一講座 病院教授

研究責任者 久保田功 山形大学医学部内科学第一講座 主任教授

申請時作成年月日 2010. 7. 4

Ver. 2 2012. 5. 7

Ver. 3 2014. 9. 26

1 課題

特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関する日本人特異的遺伝素因に関する研究

2 研究等の目的

特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害の疾患関連遺伝子同定

3 実施施設

山形大学医学部附属病院 柴田陽光

埼玉医科大学 萩原弘一

埼玉医科大学 酒井文和

天理よろづ相談所病院 田口善夫

公立陶生病院 谷口博之

東邦大学医療センター大森病院 本間栄

東京医科大学 瀬戸口靖弘

東北大学 井上彰

日本医科大学 吾妻安良太

NPO 近畿中央胸部疾患センター 井上義一

埼玉医科大学（国際医療センター） 小林国彦

東京慈恵会医科大学 桑野和善

国立病院機構道北病院 藤田結花
東京医科歯科大学 稲瀬直彦
公立学校共済組合近畿中央病院放射線科 上甲剛
埼玉医科大学（ゲノム医学研究センター） 岡崎康司
富山大学付属病院 林龍二
冲中記念成人病研究所 岸一馬
気仙沼市立病院 鈴木朋子
札幌医科大学 千葉弘文
北海道大学 今野哲
島根大学医学部内科学 須谷顕尚
国立病院機構名古屋医療センター 小暮啓人
岐阜大学医学部附属病院 森秀法

検体収集責任施設 埼玉医科大学

検体収集責任施設の変更，追加があった場合は，変更前の検体収集責任施設研究代表者が変更前，変更後検体収集責任施設倫理委員会にその変更内容に関して届け出て，責任体制の明確化を図る。

本研究は，2010年4月より2013年3月まで，厚生労働省「特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に關与する日本人特異的遺伝素因に關する研究（H22-難治-一般-005）」の一部として施行された。研究は2013年4月以降も継続されている。本計画の実施期間は2020年4月までとする。

4 対象疾患

特発性肺線維症急性増悪または薬剤性肺障害，特発性肺線維症，家族性肺線維症。それぞれの疾患はその疑診例も含む。

5 実施計画

5-1 実施期間

2010年5月から2020年4月まで

5-2 解析人数

特発性肺線維症急性増悪 500 例，急性薬剤性肺障害患者 500 例，特発性肺線維症 500 例，家族性肺線維症 40 例，正常対照患者 1000 例の計 2540 例。このうち正常対象患者データは，

他施設から発表される既存の健常日本人データを使用する予定である。さらに、正常対象患者として「統合データベースプロジェクト・疾患解析 DB グループ」提供データ（レベル3）の198名の健常日本人データ（既に Affymetrix SNP 6.0 で解析済みの電子データ）、ヒューマンサイエンス研究資源バンク提供「日本人由来 B 細胞株由来 DNA」200名分（DNA サンプル）、Coriell Institute 頒布の「HapMap サンプル」200例分（DNA サンプル）を入手して使用する予定である。なお、本学では、特発性肺線維症急性増悪 60 例、急性薬剤性肺障害患者 60 例、特発性肺線維症 60 例、家族性肺線維症 10 例を収集予定である。

5-3 対象疾患

(1) 特発性肺線維症急性増悪、(2) 急性薬剤性肺障害、(3) 特発性肺線維症、(4) 家族性肺線維症を収集対象とする。すなわち、特発性肺線維症急性増悪の基礎となる特発性肺線維症、および家族性肺線維症も合わせて検体収集、解析を行う。これは、(1) 特発性肺線維症急性増悪の診断確定が難しい場合がしばしばあり、その厳密な鑑別診断が画像診断の進歩など将来にゆだねられる可能性があること、(2) 肺線維症患者のかなりの部分で急性増悪が見られるため、急性増悪のない肺線維症のみの場合でも同意を取得可能な研究計画が適切と考えられること、(3) 急性増悪のない特発性肺線維症や家族性肺線維症をコントロールとして特発性肺線維症急性増悪を比較することが論文発表時に要求される可能性があり、これら疾患の追加収集を可能にした研究計画が妥当と考えられること、の理由による。当面は(1) 特発性肺線維症急性増悪、(2) 急性薬剤性肺障害を主として収集する。

5-4 患者材料

患者末梢血リンパ球、不死化末梢血リンパ球、および病理組織（臓器は問わない）。患者からの同意が得られた場合、末梢血リンパ球を Epstein-Barr ウイルスで不死化し、本研究のため DNA、RNA を継続的に採取できるよう保存する。

5-5 採取場所

本研究に参加する各施設

5-6 同意取得の手順

各施設倫理委員会承認取得前、取得後の二つに分けて記載する。以下の手順は、本研究が対象とする疾患が急速に進行することを考え、各施設倫理委員会承認前でもヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って検体収集を可能とするため、厚生労働省厚生科学課と協議の上、設定したものである。

A：各施設倫理委員会承認取得前

I) 本研究に関し、既に倫理委員会承認のされている施設の説明書・同意書を用いて患者同意を取得する（埼玉医科大学の書類を添付）。この同意をもって患者採血を行う。患者試料は、この時点で「ヒトゲノム・遺伝子解析研究における利用を含む同意が与えられている試料（A群試料）」となる（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 4-13-(3)）。

II) 患者試料を検体収集責任施設（研究開始時点では埼玉医科大学）に輸送。保存。

III) 患者説明書、同意書を各施設倫理委員会に提出し、倫理委員会の承認をもって遺伝子解析を開始する。

B: 各施設倫理委員会承認取得後

I) 各施設倫理委員会承認の説明書・同意書を用いて患者同意を取得する。

II) 患者試料を検体収集責任施設（研究開始時点では埼玉医科大学）に輸送。保存。

III) 遺伝子解析を開始する。

検体収集責任施設は、遺伝子解析の開始とともに、患者の簡単な病歴、氏名、IDなど個人同定につながる情報を削除した患者胸部X線写真、CT写真を収集する。診断の妥当性、病型の再分類などを後から確認可能とし、より正確な解析を可能とするためである。これらの病歴、患者X線写真、CT写真は、本研究で使用するが、副次的なデータとして対象解析疾患の病態を明らかにする所見が得られた場合、その結果を別個に発表することがある。

5-7 遺伝子解析の具体的手順

解析場所：本研究実施機関内で、最も解析に適する技術を有している施設にて行う。共同研究施設内で十分な解析が行えない場合、また、外部受託を利用した方が十分に安価に解析ができる場合、秘密保持契約を締結した上で、企業に受託して解析を行う場合もある。いずれの場合も、後述のように匿名化が行われているため、患者情報保護上の問題はない。患者DNA、不死化細胞株は研究実施機関内でのみ使用し、本研究実施機関外への譲渡は行わない。なお、どこでどの検体を解析したかについては研究代表者が全て把握する。

解析方法：患者末梢血リンパ球の不死化の同意が得られた場合、EBウイルスを使用して患者末梢血B細胞を不死化し、細胞株とする。DNAは細胞株から抽出する。その他の検体の場合、通常の方法を用いて染色体DNAを患者材料から直接抽出する。DNA中の単塩基多型(SNP)部位（4,000,000以下）を高密度単塩基多型同定アレイを用いて検索する。データ解析には既存の全ての遺伝子解析アルゴリズムを使用する可能性があるが、主としてホモ接合ハプロタイプ法、全ゲノム関連解析法を使用する。また、疾患遺伝子である可能性が高いと考えられる領域が同定された場合、その領域内においてより詳細な遺伝子の各個解析を行う。本研究で、詳細な塩基配列決定による遺伝子探索を行う対象とする遺伝子は以下のものである。

(1) SNP検索にて同定した疾患遺伝子の存在候補領域にある遺伝子、(2)他の研究者の発表から、研究対象疾患の疾患遺伝子候補と考えられた遺伝子。

実験データ解析：実験データは共同研究施設内で共有，複数の解析を行うことでデータの有効利用を図る。共同研究機関外へのデータ譲渡は行わない。後述のように匿名化が行われているため，データを共有しても患者情報保護の上での問題はない。

収集症例数の妥当性：特発性肺線維症急性増悪，薬剤性肺障害は海外では少なく，日本人に高頻度で見られることより，疾患遺伝子の相対危険度は高いと予想される。現在の全ゲノム関連解析法では，相対危険度の高い（例えば相対危険度 8）疾患遺伝子では約 100 例のサンプルが必要と考えられる。さらに相対危険度の低い疾患遺伝子も解析可能にするため，各疾患 500 例で設定した。家族性肺線維症では家族集積という情報があり，ホモ接合ハプロタイプ法が有効に働くと考えられるため，同法で解析可能な 50 例に設定した。正常対照症例数は，健常日本人データが順次発表されて来る予定であるため，1000 例に設定した。

5-8 実施場所

研究実施施設（上記）に記載の各施設。SNP 解析は，埼玉医科大学ゲノム医学研究センター，SNP 解析を受託している国内外の施設（AROS など），高速シーケンサー解析を受託している国内外の施設（Otogenetics など）で施行する。

6 実際に際しての倫理的配慮について

6-1 研究等の対象とする個人の人権への対策

解析を開始する前に，検体や診療情報から住所，氏名などを削り，代わりに新しく符号をつけて匿名化する（符号化）。匿名化は連結可能匿名化とし，対応表は参加各施設の個人情報管理責任者が管理する。これは，本研究で対象とする肺線維症，薬剤性肺障害の分類が未だ流動的であるため，将来の再解析や患者への情報還元などが必要となる可能性があるためである。学会，論文，その他の方法での研究結果の公表の際には，全く個人が同定できないよう配慮する。また，不参加による被験者の不利益がないよう配慮する。実験，解析施行者は，氏名を削ったサンプルを解析するため，個人を同定できない。患者病歴，胸部 X 線写真，CT 写真は氏名，ID など，個人同定につながる情報を削除して収集する。

埼玉医科大学の個人情報管理者は粟田卓也，補助者は宮澤仁志とする。

6-2 被験者に理解を求め同意を得る方法：

被験者各人，または被験者の親族（被験者死亡の場合），または被験者本人および被験者の親族（被験者が未成年の場合）に書面で説明し，各人の署名入りの同意書を保管する。

6-2-1 説明の具体的内容

別紙のように説明する。

6-2-2 被験者が未成年者の場合，成年者でも十分な判断力のない場合，又は病名に対する配慮が必要な場合などにおける対処方法。

A：未成年者で本人，および親権者の合意の得られない場合，B：成年者でも十分な判断力のない場合，C：成年者で意識がなく，配偶者または直系親族の合意の得られない場合，の3者は研究の対象としない。

6-3 研究等によって被験者に生じうる危険と不快に対する配慮

- 1) 採血は可能な限り一般の採血と併せて行い，採血時の痛みの軽減を図る。
- 2) 検体採取時には患者の状態に細心の注意を払う。

6-4 研究等によって生ずる個人への利益・不利益

疾患関連遺伝子が発見された場合，研究の成果は，疾患の原因の究明，治療法の開発に直接結びつく可能性があり，その結果，患者と同じ病気に苦しむ人の診断や予防，治療などがより効果的に行われるようになる可能性がある。疾患関連遺伝子に基づいた治療法の開発は患者自身のみならず，患者子孫の利益となる可能性がある。しかしながら，その遺伝子の疾患発生・進展における関与の仕方によっては，遺伝因子の同定が患者の不利益になる可能性がある。だが，本研究が対象とする病態では，有効な治療法が確立されておらず，疾患の原因に迫ろうとする本研究は，患者の被る不利益よりも患者の得る利益の方が遥かに大きなものとなると考えられる。また，これらの情報は6-1の項に述べた手法を用いて管理されるため，個人の不利益にはつながらない。患者検体は患者末梢血，または剖検材料を用いて行なうため，患者の健康に対する危険性はない。

7 医学上の貢献の予測

本研究は，現時点で原因の明らかにされていない病態に関与する関連遺伝子を明らかにしようとするものであり，研究が成功した場合には，同病態の理解，疾患予防方，治療法の開発に多大の貢献をすると考えられる。

8 遺伝子解析の結果の個人への還元方法

患者，患者家族，陰性対照検体提供者には，それぞれの求めに応じ，解析の途中経過，最終結果を知らせる。その場合，説明は各施設の研究責任者を通じて行う。ただし研究期間（解析結果保持期間）を過ぎた場合は結果を保管できない場合がある。

9 研究結果の公表

学会や学術雑誌およびデータベース上で発表する。

10 知的財産権

遺伝子解析の結果として特許権などの知的財産権が生じた場合、その権利は国や民間企業には所属せず、特許申請者に帰属する。また、検体の提供者には所属しない。その特許権により経済的利益が生じた場合も同様である。

11 遺伝子解析終了時の検体廃棄

研究期間（2020年4月まで）終了時にはDNA検体、不死化リンパ球は焼却処理することにより破棄する。

12 遺伝子解析の費用負担

全て研究費負担とする

13 遺伝カウンセリングの体制

患者、患者家族、および正常対照サンプル提供者より遺伝カウンセリングの要請があった場合は、各施設の研究責任者が患者が適切な遺伝カウンセリングを受けられるよう手配する。遺伝カウンセリングは各施設の遺伝カウンセリングの体制にしたがって行う。遺伝カウンセリングを行う場合は、各施設の遺伝カウンセリング用カルテ管理規則に従い、カルテを厳重に管理する。

14 付記

本研究ではEBウイルスで不死化した細胞株を使用する。この細胞は、自然状態において個体に成育する能力を欠き、平成16年2月19日施行の「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」で規制されている「生物」には該当しない（施行細則第一条第二項）。よって、同法の適応を受けないものではない。