

「耳鼻咽喉疾患患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」に対する
ご協力をお願い

研究責任者 小川 郁
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

1 研究目的と概要

最近、人の体の細胞から、体の他の部分のいろいろな細胞を作り出す能力がある細胞（iPS 細胞）を作ることができるようになりました。iPS 細胞を作成する技術を使うと、人の体のごく小さい一部分（血液や皮膚など）から iPS 細胞を作成し、この iPS 細胞からその人の脳や神経、内耳、甲状腺などと同じような細胞を試験管の中で生み出すことができます。さらに最近は、目的とする細胞を iPS 細胞を経由しないで作れるようになってきています。原因がわからない体質的な素因のある患者さん、遺伝性の病気の患者さんからこの技術によって生み出された細胞は、その患者さんと同じ病気にかかっている状態なので、この細胞を使ってその病気に有効かもしれない新しい薬の効果をためしたり、病気の原因を調べることができます。この細胞を直接その患者さんの治療に使用することはできませんが、将来、その病気の治療法の開発に役立てることができます。

研究の手順は以下の通りです。

- 1) 患者さんの体のごく一部（原則的に血液）を採取させて頂き、そこから細胞を取り出します。
- 2) 取り出した細胞を使って、iPS 細胞を樹立します。作成された iPS 細胞は大量に増やして保存されます。この iPS 細胞は維持中に変化しやすいため、その性質をチェックするために遺伝子解析を行う場合があります。
- 3) iPS 細胞から試験管内で内耳、聴神経、甲状腺など、病気になっている耳鼻咽喉科領域の細胞を作り出して解析し、その結果をもとに、病気の原因の解明や、治療法の開発を進めます。
- 4) 作成された iPS 細胞等は、わたしたちの研究グループや、必要に応じて共同研究グループ（製薬企業の研究所を含む）で解析を行います。また、より多くの研究者が使用できるように公的な細胞バンクに登録、寄託される可能性があります。
- 5) 作成された iPS 細胞や耳鼻咽喉科領域の細胞はわたしたちの研究終了後も保管され、ご同意を頂ければ、新たな研究に使用される可能性があります。

各研究の手順についての詳細は、以下の項目 4～7 にてご説明します。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究の説明を担当医師から聞いた上で、この研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。患者様の年齢が 16 歳以上の未成年者の場合は本人および代諾者の方に、16 歳未満の場合もしくは 16 歳以上であっても病状のため患者さんご本人が研究内容を理解していただくのが困難と判断される場合は代諾者の方に決めて頂きます。たとえ参加されなくても今後の治

療に不利益になることはありません。

また、この研究に参加することに承諾した後でも、研究が開始されてからでも、別紙の同意取り消しの申出書（同意撤回書）により辞退を申し出たときは、いつでも自由に辞退することができます。同意撤回書にご署名のうえ、各研究機関の担当者にお渡しいただくか、申出書に記載されている宛先まで申請書を郵送してください。申出書を受領した後に、提供頂いた検体、それより樹立した iPS 細胞、それに付随する医療情報は破棄され、以降は研究に用いられることはありません。ただし、同意撤回の申し出をされた時点ですでに研究が進んでいたり、論文が発表されている場合や、公的な細胞バンクを経由して他機関に配られた iPS 細胞については、実際には回収や廃棄が困難なことがあります、引き続き使わせていただくことがあります。

また、辞退しても現在行われている最善の治療を行います。

この説明書をお読みになり担当医の説明を聞いて、血液など、体の細胞の一部を提供して下さることに同意して頂ける場合は、別紙の同意書に署名または記名・押印をして下さい。本研究に関する意思の確認書の原本は、実施機関において保管します。その写し一部をお渡しします。

3 研究方法・研究協力事項

私たちが今回お願いしたいのは、あなたの体の一部分（血液、皮膚など）から細胞を採取して iPS 細胞や耳鼻咽喉科領域の疾患細胞を作成させていただき、あなたのかかっている病気の治療法を解明するため、その細胞を使って、1 でご説明した手順で研究をさせていただきたいということです。その際、あなたの診療情報の一部（年齢・性別・既往歴・研究対象とする疾患の経過および検査データ）を匿名化した上で使用させていただきます。

4. 組織の採取について

下記のいずれかの組織を採取させて頂き、そこから細胞を取り出します。あなたにとって最も苦痛が少なくなる方法をなるべく選択したいと考えていますが、採取した細胞の種類によって iPS 細胞の性質に差がある可能性があります。原則としては採血で行いますが、どの採取方法を選ぶかは、目的に応じてあなたと担当医との間で相談して決定したいと考えています。採取方法の選択理由は担当医からご説明いたします。その上で組織を採取してよいかどうかご同意ください。

採取に先立ち、樹立実施者の安全確保のため、ヒト免疫不全ウイルス陰性、ヒト B 型肝炎ウイルス陰性、ヒト C 型肝炎ウイルス陰性、梅毒陰性であることを確認させていただきます。iPS 細胞樹立の可否については、感染症検査の結果も踏まえて検討の上、決定させていただきます。

1) 血液

血液の採取は、通常の検査のための採血と同じです。採血量は約 20mL です。採血に伴う危険はほとんどありません。

2) その他手術組織（治療上必要な手術と同時に採取を行う方のみ対象となります）

病気の治療で手術を行う患者さまの際、手術で取り出した組織から一部を採取します。手術の説明の際に、採取に関する説明をさせていただきます。あなたに検体の採取による新たな苦痛は全くありませんし、リスクもありません。

3) 皮膚

最も安定して iPS 細胞を得ることができる採取方法です。背中、おなか、太ももの内側、脇の下など、目立ちにくい部分の皮膚を消毒したのち、注射で局所麻酔をして痛みが出ないようにした上

で、3-5 mmぐらいの金属器具（トレパン）で繰り抜くように皮膚の一部を取ります。採取後は通常は1-2針縫って再度消毒し、不潔にならないように覆ったうえで1週間ぐらいで抜糸します。皮膚科で皮膚の検査の際に用いる方法です。手技にともなう不快感を除くと皮膚の採取にともなう重大な危険はほとんどありません。リスクとしては、後で傷口を引っかいたりして、ばい菌が入って化膿したり傷が開いたりする合併症が否定できないことが考えられます。

5. 樹立された iPS 細胞や耳鼻咽喉疾患の細胞の使用について

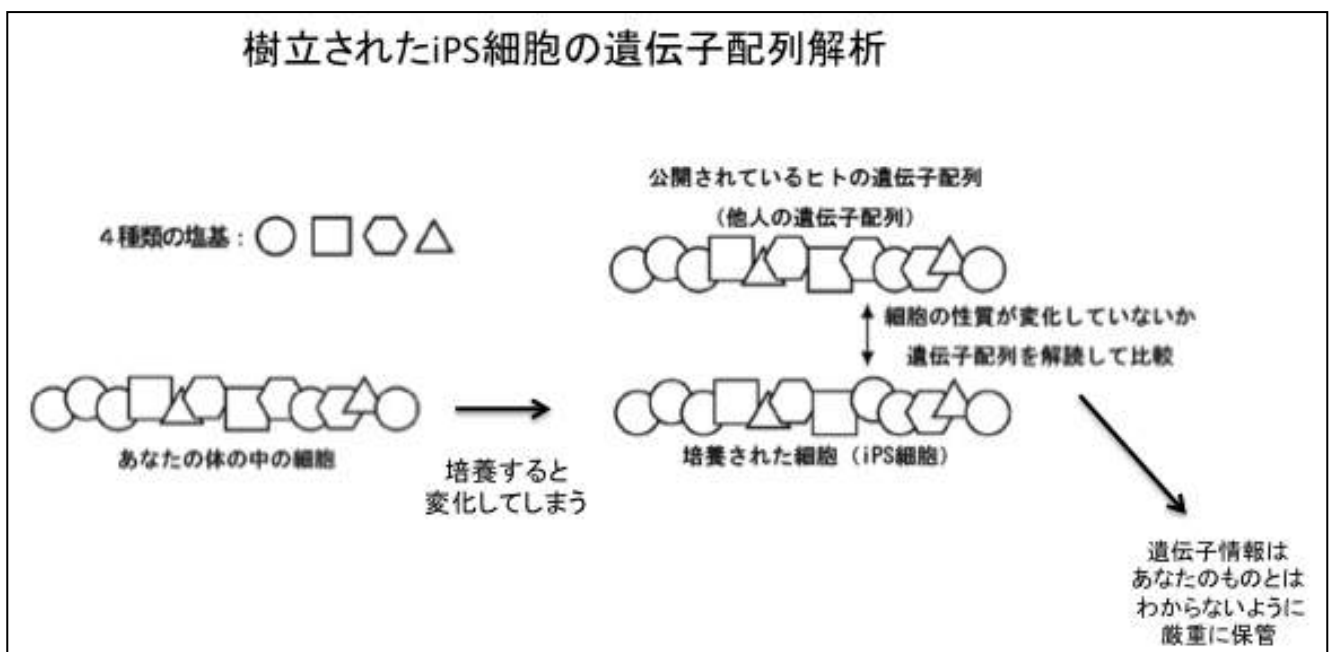
樹立された iPS 細胞や病気の細胞を用いて、耳鼻咽喉科疾患の臓器の細胞を試験管内で作成し、病気の原因や治療法の開発に向けた研究を行います。ただし、実際の治療のために使用することはありません。iPS 細胞の使用に関しては、詳しいルールを国が定めており、この研究もその方針を守った上で行われます。現在、iPS 細胞の使用に関して禁じられていることは下記です。

- 1) ヒト iPS 細胞を使用して作成した胚（注：胎児のもとになるものです）の人又は動物の胎内への移植その他の方法によりヒト iPS 細胞から個体を作成すること。
- 2) ヒト胚へヒト iPS 細胞を導入すること。
- 3) ヒト胎児へヒト iPS 細胞を導入すること。

この計画で樹立した iPS 細胞の使用に関しても、国が定めたルールは堅く守ります。

6. 遺伝子の解析とそのフィードバックについて

最近の研究で、iPS 細胞は長い間培養していると遺伝子配列が変化し、性質が変化してしまうことが知られており、iPS 細胞が一定の性質を維持していることを確認するために、あなたの細胞は、この研究の中で一部、場合によっては全ての遺伝子配列を解析され、他の細胞、公共に公開されているヒトの遺伝子配列と比較される可能性があります。遺伝子解析は国の指針を守って行われ、解析された遺伝子配列情報は、研究者の間で厳重に管理され、あなたの個人情報とは別個に鍵のかかる部屋で鍵のかかる引き出しに保管され、そのデータがあなたのものであることはわかりません。



なお、あなたが既に遺伝子診断を受けておられて、遺伝子の違いとあなたの病気の関係が見つかった場合には、作成した細胞がきちんとあなたの組織から作られていることを確認するために、今回作成された iPS 細胞にも全く同じ遺伝子の違いが見つかるかどうかを確認させていただきます。また、場合によっては、すでに遺伝子診断によって違いが認められている遺伝子以外にあなたの病気に関係している遺伝子に異常がないかを確認するため、あなたの組織から樹立した細胞を使って、遺伝子の情報を解析させていただきたいと思えます。

本研究における遺伝子解析の結果、もしも、偶然に遺伝子配列に異常が見つかった場合でも、その異常はあなたの体から採取された後で、細胞の培養中に変化した可能性があり、あなた自身の健康にどのくらい意味があるかが不確定なため、あなたにその結果が知らされることはありません。

ちなみに、あなたが、遺伝子診断を希望される場合は、あなたや保護者のお考えを十分に伺った上で、遺伝子診断を実施することが可能です。一部の病気については健康保険で遺伝子診断を受ける事が可能です。健康保険でカバーされない病気の遺伝子診断については、この iPS 細胞の研究計画とは別に実施される遺伝子診断に関する研究で行われる可能性もありますので、希望される方は担当医にご相談ください。もし、遺伝子診断をうけることに関して患者や保護者の方が、就職・結婚などへの影響などの不安を感じたり、さらに詳しい情報を知りたいと思われる場合には、慶應義塾大学病院遺伝相談外来において遺伝カウンセリングを受けることができますので、担当医にご相談下さい。

あなたの病気の原因となる遺伝子が明らかになっていない場合、病気の原因となる遺伝子が何かを検索するために、あなたの組織から作った細胞の遺伝子解析を行うことがあります。この場合も遺伝子解析は国の指針を守って行われ、解析された遺伝子配列情報は、研究者の間で厳重に管理され、あなたの個人情報とは別個に鍵のかかる部屋で鍵のかかる引き出しに保管され、そのデータがあなたのものであることはわかりません。

なお、遺伝子解析によって得られる情報は、膨大なものであること、また、解析によって得られた遺伝子情報が、あなたの健康状態の評価や管理をすることに対して十分な意義が認められていないこと、さらに現在治療を受けている疾患と直接関係しているかも不明です。上記のような理由から、それら遺伝子情報を開示しないことについて、あなたのご同意をいただきたいと思います。

7. 樹立された iPS 細胞などの共同利用について

あなたの組織から作った iPS 細胞などの細胞は、あなたの病気の原因や治療法の研究の進展に大変に重要な役割を果たすと大きく期待されています。近年の医学研究は極めて複雑になっており、私たち単独の研究グループだけが今回作成する iPS 細胞を使用するよりも、志を同じくする国内や世界の研究者たちとも協力して研究を進める方が、より速く、効率的に研究を進めることができると考えられています。そのために、どの範囲の研究者に対して今回作成する iPS 細胞や疾患細胞等の研究利用を認めるのかをあなたに決めていただきたいと思います。私たちは作成したそれらの細胞の共同利用の範囲を大きく、3つのレベルに分けて考えています。

- ① 慶應義塾大学医学部内における共同研究
- ② 慶應義塾大学医学部外の共同研究機関における研究
- ③ 1 慶應義塾大学医学部内外の iPS 細胞バンクに対する供与
2, 3 遺伝情報等のデータベースセンター等に対する供与と保存

(①～③-1, 2, 3 のそれぞれに関しては、以降で詳しくご説明いたします)

したがって、今回作成する iPS 細胞の利用範囲として、

- A ①のみ認める、
- B ①・②を認めるが③-1, 2, 3 は認めない
- C ①・②・③-1, を認めるが③-2, 3 は認めない
- D ①・②・③-1, 2, 3 の全てを認める
- E どれも認めない

のいずれかを選んでいただきたいと思います。我々の研究グループ以外での今回の iPS 細胞等の使用に関しては、以下に詳しくご説明いたしますので、よくお読みになった上で別紙同意書項目 7 の A-E のいずれかに○を付けて下さい。

① 慶應義塾大学医学部内における共同研究について

慶應義塾大学医学部内で、研究計画に参加している研究者やそれ以外の研究者から、細胞供与の申込みがあった場合、以下の条件が満たされている場合、共同研究として細胞を供与させて頂きたいと考えています。

- ・研究目的・内容に関し、この研究に関わる研究者グループの協議の上、研究代表者である小川郁が適切と判断した研究計画であること

② 慶應義塾大学医学部外の共同研究機関における研究

慶應義塾大学医学部外で、研究計画に参加している研究者もしくはそれ以外の研究者から、あなたの組織から樹立した iPS 細胞や疾患細胞を使用したいという申込みがある可能性があります。その場合は、以下の条件が満たされている場合、共同研究として細胞を供与させて頂きたいと考えています。

- 1) 申込みをした研究者が所属する機関（病院・研究所・企業*など）の倫理委員会で審査・承認された研究計画に基づいた申込みであること。
- 2) 研究目的・内容や倫理審査の経緯などに関し、この研究に関わる研究者グループの協議の上、研究代表者である小川郁が適切と判断した研究計画であること

*iPS 細胞や疾患標的細胞を治療に役立てるためには、製薬会社などの企業の研究も進むことが大切ですので、申請された計画が妥当なものと我々が判断して、供与先の倫理委員会での審査も適切と判断された場合は、企業にも iPS 細胞や疾患細胞を供与させて頂きたいと考えています。どの企業が共同研究に参加しているかは随時プレス発表やホームページ上でお知らせいたします。

③-1 iPS 細胞バンク事業への寄託について

iPS 細胞の研究が進んで、多くの研究者が様々な iPS 細胞を用いた研究を速やかに行うために細胞バンクと呼ばれる事業が執り行われています。細胞バンクとは様々な細胞を登録・保管し、申込

みに応じて、必要な細胞を各研究機関に送付する作業を行うもので、専門の施設で行われます。今回樹立した iPS 細胞についても、多くの研究者が使用できるようにバンク事業へ登録・保管することが期待されております。現時点では国家的なプロジェクトとして理化学研究所バイオリソースセンター(以下、理研 BRC)に iPS 細胞バンクが稼働しており、承諾をいただいた場合、あなたの細胞から作られた iPS 細胞とあなたの皮膚や血液等の細胞は、カルテ情報などのデータと一緒にこのバンクに送付および登録され、多くの研究者が使用できるように保管されます。次の項で詳しくご説明しますが、この様なバンクへの登録に当たっては、その細胞があなた由来であることをわからなくした状態で送付します。

理研 BRC は国（文部科学省）からの支援を受けて運営されている施設で、これまでもすでに多くの研究用 iPS 細胞を集めて保存し、日本や海外の多くの研究者に細胞を配布してきました。理研 BRC には、細胞を適切な状態で保管するために十分な体制があり、必要な技術を習得するための講習会も開かれています。

理研 BRC に保存されたあなたの皮膚や血液等と、そこから作った iPS 細胞は、カルテ情報などのデータとともに、国の定めたルールに基づき、正式な手続きを経たうえで、日本や海外の研究者や研究機関（製薬企業なども含む）に配られ、病気の解明やお薬などの治療法を発見するための様々な研究に広く利用させていただきます。なお、研究用に細胞を配る際に、原則としてあなたに改めて連絡することはいたしません。理研 BRC では、原則として研究者が所属する施設の専門家会議（倫理審査委員会）において適切だと認められた場合に、iPS 細胞を配布しています。

理研 BRC についてさらに詳しいことをご知りになりたい場合には、下記までご連絡ください。

理化学研究所バイオリソースセンター 細胞材料開発室

住所：〒305-0074 茨城県つくば市高野台 3-1-1

URL：<http://www.brc.riken.jp/>

Fax：029-836-9130

E-mail：cellqa@brc.riken.jp

③-2 科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンターへの送付と保存

さらに、この研究で解析された遺伝情報を含む様々なデータも、他の医学研究を行う上で重要なデータです。そこで、氏名や住所などあなたが誰であるかわからないようにしたうえで、解析されたデータを、国の支援する学術研究用のデータベースに登録し、多くの研究者と共有できる環境を整える予定です。現在、登録を予定しているデータベースは、「科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター」(NBDC) が作っているデータベースです。

科学技術振興機構は、文部科学省の管理する組織の一つで、日本の科学研究の推進や支援を行っており、NBDC は平成 23 年に発足しました。解析されたデータが NBDC のデータベースを介して様々な研究者に利用されることにより、新しい技術の開発が進むとともに、今まで不可能であった病気の原因の解明や治療法・予防法の発見が早まる可能性が期待できます。

バイオサイエンスデータベースについて詳しいことが知りたい場合には、下記までご相談ください。

科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター

住所：〒102-8666 東京都千代田区四番町 5-3

URL：<http://biosciencedbc.jp/>

Tel：03-5214-8491

E-mail：office@biosciencedbc.jp

③-3 その他のデータベースへの送付と保存

以上で説明したデータベース以外にも、今後あらたな公的データベースが作られた場合には、あなたが誰であるかわからないようにした上で、解析されたデータを新たなデータベースに登録する場合があります。その場合にはホームページ等を通じてその旨をお伝えいたします。

8 研究協力者にもたらされる利益および不利益

この研究にご協力頂いたことによって、あなた自身が現在の病気の治療に際して今すぐに何らかの利益を受けることができる可能性は高くありません。たとえばあなたの組織から樹立した iPS 細胞や疾患細胞が直接にあなた自身の病気の治療に使えるわけではありません。しかしながら、長期的に考えると、あなたから得られた iPS 細胞や耳鼻咽喉科疾患の細胞はあなたの病気の原因の解明や新しい治療法の開発に大きな進歩をもたらすと期待されます。あなたやあなたと同じ病気の患者さんは、その利益を受けることができます。

予想される不利益としては、1) 組織採取に関連したもの、及び2) 個人情報の漏洩によるプライバシーの侵害が考えられます。1)に関しては、4でそれぞれの方法のリスクをご説明しましたが、なるべく最良の方法を選択し、組織採取の際のリスクが無いように留意します。2)に関しても、匿名化などの個人情報を守る工夫を行い、その管理を厳重に執り行います。不測の盗難、紛失の場合にも、次項9で説明する匿名化によって、個人情報漏洩リスクは最小限にされています。ただしその場合でも、あなたの病気が非常に珍しいものであり、国内に少数の患者さんしかいない場合には、提供された細胞が誰からのものかを推測される可能性があります。

9 個人情報の保護

あなたから樹立した iPS 細胞などは、慶應義塾大学医学部内・医学部外で使用するいずれの場合にも、あなたの個人情報が保護されるように十分に注意致します。あなたの組織からえられた iPS 細胞などは、あなたの症状や検査結果の要約とあわせて管理致しますが、個人情報を保護するために、研究者にはそれらの細胞や臨床情報がどの方由来のものであるかはわからないようにいたします。すなわち、あなたを特定できるような名前・生年月日・カルテ番号・住所などの個人情報を削り、代わりに新しい符号が付けられます。この作業を「匿名化」といいます。匿名化の方法には「連結可能匿名化」と「連結不可能匿名化」の2種類があります。

(使用範囲①慶應義塾大学内、②慶應義塾大学外、の場合の匿名化の方法)

「連結可能匿名化」する場合は、患者様と符号を結びつける対応表を作成し、厳重に管理をいたします。この対応表は、個人識別情報管理者という責任者によりおこなわれ、この個人識別情報管理者以外の者は、それぞれの iPS 細胞がどの患者様より樹立されたものあるか、わからなくいたします。患者様と符号を結びつける対応表は慶應義塾大学医学部の個人情報管理者が管理し、慶應義

塾大学医学部外の研究者に見せることはありません。慶應義塾大学医学部内および外部研究機関(企業を含む)での患者様由来の iPS 細胞や疾患細胞の使用に関しては、この方法を用いて匿名化を行います。

(使用範囲③細胞バンクへの細胞寄託を行う場合の匿名化の方法)

これに対して、あなたと符号を結びつける対応表を作成せず、それぞれの iPS 細胞などがどの方より樹立されたものであるか、全くわからなくすることを「連結不可能匿名化」といいます。「連結不可能匿名化」すれば、個人情報により完全な形で保護される反面、樹立した iPS 細胞などを使って、画期的な研究成果が得られた場合にも、その成果を細胞をご提供下さった特定の個人に還元できる可能性はなくなります。そのようなデメリットを解消するために、匿名化の方法が検討され、その結果、国の指針等が改正されました。その改正に対応するため、慶應義塾大学医学部内外の iPS 細胞バンクに対する寄託を行う場合でも、「連結可能匿名化」の方法を用います。ただし、個人情報と提供される細胞等とを連結する対応表は、慶應義塾大学内で厳密に管理されます。

(公的データベースセンターに解析データの供与を行う場合の匿名化の方法)

解析データ等の提供に同意が得られ得た場合、匿名化したうえで、解析データ等を学術研究用の公的データベースセンター(科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンターなど)に提供する場合がある。匿名化の方法に関しては、文部科学省、厚生労働省などの関係省庁の定める運用の規則に従って適切になされます。

10 研究計画書等の開示

この研究についてわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく担当医師にお尋ねください。担当医師に聞きにくいことや、この研究の責任者に直接お尋ねになりたいことがある場合、研究の計画をお知りになりたい場合は、末尾の連絡先までお問い合わせください。

11 協力者への結果の開示

研究にご協力頂いたご本人、あるいは代諾者の方で、研究結果について知りたい場合は、担当医師や分担研究者、ないし当書類末尾に記しました連絡先までお声かけください。特許等の保守義務がある部分以外は開示が可能で、資料を閲覧したり写しをお渡しすることができます。

なお、研究結果として得られた iPS 細胞や耳鼻咽喉疾患の細胞の使用については、上述の項目 5 でご説明したよう、国が定めたルールに則ります。本研究の一環で行う遺伝子解析の結果につきましては、上述項目 6 のような理由で開示はいたしかねますことをご了承いただければと存じます。

12 研究成果の公表

本研究の成果は、学会発表や論文、書籍などの形で社会に発信される予定です。この際、ご協力頂いた方の個人情報は匿名化され、公表されることはありません。

13 研究から生じる知的財産権の帰属

あなたの組織に由来する iPS 細胞や耳鼻咽喉科疾患の細胞を用いた研究の結果により、特許等の知的財産が生み出される可能性があり、知的所有権が生じることがあります。その権利は慶應義塾

大学および共同研究機関等及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。この知的所有権は、提供された検体に含まれているそのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。そのため、「検体を提供したのだから、その検体に関わる知的所有権を当然もつはずだ」と、提供された患者様およびその関係者が主張することはできません。また、その知的所有権により経済的利益が生じても、同じ理由によりその権利を主張できません。

14 研究終了後の試料取扱の方針

あなたの組織から樹立された iPS 細胞や耳鼻咽喉領域の細胞は、医学の発展にともなって他の病気の患者さんの診断・治療において重要な情報をもたらす可能性があります。あなたに同意を頂けましたら、将来、そのような目的のために新たな研究のためにも使わせていただきます。この場合は、9で説明した方法により、分析を行う研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。保管させて頂いた iPS 細胞と検査データなどを新しい研究に利用する場合、原則としてあなたに改めて連絡することは致しません。なお、新たな研究計画は今回の研究とは異なる研究ですので、慶應義塾大学医学部倫理委員会、あるいは、研究を計画している研究者の所属する施設の倫理委員会により今回の研究とは別に審査され、その承認を受けた場合にのみ実施されます。

15 費用負担に関する事項

この研究に必要な費用は、厚生労働省・文部科学省などからの公的資金による研究費でまかなくなります。あなたに一切のご負担はありません。ただし、本研究と無関係の手術や検査などに伴って検体を採取する場合には、本来の手術や検査部分は患者様および健康保険での負担になります。検体採取に伴って発生した費用に関しては私達の研究費でまかしますので、あなたのご負担はありません。検体採取によって万が一合併症が引き起こされた場合には、慶應義塾大学が責任を持ってその合併症の治療にあたりますので、その部分に関してはあなたのご負担はありません。

16 問い合わせ先

この研究への協力について何か分からないことや心配なことがありましたら、いつでも担当医師にご相談下さい。

研究代表者 慶應義塾大学医学部生理学 教授 小川郁

電話:03-5363-3816

(担当: 小澤宏之、藤岡正人)

これらの内容をよくお読みになりご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は、別紙の同意書に署名(自筆)と日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

「耳鼻咽喉疾患患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」に対する
ご協力のお願い（対照検体用）

研究責任者 小川 郁
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

1 研究目的と概要

最近、人の体の細胞から、体の他の部分のいろいろな細胞を作り出す能力がある細胞（iPS 細胞）を作ることができるようになりました。iPS 細胞を作成する技術を使うと、人の体のごく小さい一部分（血液や皮膚など）から iPS 細胞を作成し、この iPS 細胞からその人の脳や神経、内耳、甲状腺などと同じような細胞を試験管の中で生み出すことができます。さらに最近は、目的とする細胞を iPS 細胞を経由しないで作れるようになってきています。原因がわからない体質的な素因のある患者さん、遺伝性の病気の患者さんからこの技術によって生み出された細胞は、その患者さんと同じ病気にかかっている状態なので、この細胞を使ってその病気に有効かもしれない新しい薬の効果をためしたり、病気の原因を調べることができます。この細胞を直接その患者さんの治療に使用することはできませんが、将来、その病気の治療法の開発に役立てることができます。

このような研究を行うためにもっとも大事なことは、患者さんの細胞を「その病気にかかっていない」方から作られた細胞と比較することです。また、ヒトの細胞の性質は年齢・人種などにより個人差がとても大きく、比較する細胞は病気の患者さんとそれらの条件をなるべく合わせる事が大事だと言われています。そこで、ご同意いただける方から正常対照群となる細胞を作成することについてご協力いただければと存じます。

研究の手順は以下の通りです。

- 1) 研究を行う病気にかかっていない方の体のごく一部（原則的に血液）を採取させて頂き、そこから細胞を取り出します。
- 2) 取り出した細胞を使って、iPS 細胞を樹立します。作成された iPS 細胞は大量に増やして保存されます。この iPS 細胞は維持中に変化しやすいため、その性質をチェックするために遺伝子解析を行う場合があります。
- 3) iPS 細胞から試験管内で内耳、聴神経、甲状腺など、研究対象とする病気にかかっていない患者さんから採取した細胞と比較して解析し、その結果をもとに、病気の原因の解明や、治療法の開発を進めます。
- 4) 作成された iPS 細胞等は、わたしたちの研究グループや、必要に応じて共同研究グループ（製薬企業の研究所を含む）で解析を行います。また、より多くの研究者が使用できるように公的な細胞バンクに登録、寄託される可能性があります。
- 5) 作成された iPS 細胞や耳鼻咽喉科領域の細胞はわたしたちの研究終了後も保管され、ご同意を頂ければ、新たな研究に使用される可能性があります。

各研究の手順についての詳細は、以下の項目4～7にてご説明します。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究の説明を担当医師から聞いた上で、この研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。患者様の年齢が16歳以上の未成年者の場合は本人および代諾者の方に、16歳未満の場合もしくは16歳以上であっても病状のため患者さんご本人が研究内容を理解していただくのが困難と判断される場合は代諾者の方に決めて頂きます。たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることはありません。

また、この研究に参加することに承諾した後でも、研究が開始されてからでも、別紙の同意取り消しの申出書（同意撤回書）により辞退を申し出たときは、いつでも自由に辞退することができます。同意撤回書にご署名のうえ、各研究機関の担当者にお渡しいただくか、申出書に記載されている宛先まで申請書を郵送してください。申出書を受領した後に、提供頂いた検体、それより樹立したiPS細胞、それに付随する医療情報は破棄され、以降は研究に用いられることはありません。ただし、同意撤回の申し出をされた時点ですでに研究が進んでいたり、論文が発表されている場合や、公的な細胞バンクを経由して他機関に配られたiPS細胞については、実際には回収や廃棄が困難なことがあり、引き続き使わせていただくことがあります。

また、辞退しても現在行われている最善の治療を行います。

この説明書をお読みになり担当医の説明を聞いて、血液など、体の細胞の一部を提供して下さることに同意して頂ける場合は、別紙の同意書に署名または記名・押印をして下さい。本研究に関する意思の確認書の原本は、実施機関において保管します。その写し一部をお渡しします。

3 研究方法・研究協力事項

私たちが今回お願いしたいのは、このような比較のためのiPS細胞や耳鼻咽喉領域の細胞（正常対照細胞と呼びます）を作成するために、あなたの体の一部分（血液、皮膚など）から細胞を採取して研究へご協力いただきたいということです。いろいろな病気の治療法を解明するため、あなたの組織から作ったiPS細胞を使って、1でご説明した手順で研究をさせていただきたいということです。その際、あなたの診療情報の一部（年齢・性別・既往歴）を匿名化した上で使用させていただきます。

4. 組織の採取について

下記のいずれかの組織を採取させて頂き、そこから細胞を取り出します。あなたにとって最も苦痛が少なくなる方法をなるべく選択したいと考えていますが、採取した細胞の種類によってiPS細胞の性質に差がある可能性があります。原則としては採血で行いますが、どの採取方法を選ぶかは、目的に応じてあなたと担当医との間で相談して決定したいと考えています。採取方法の選択理由は担当医からご説明いたします。その上で組織を採取してよいかどうかご同意ください。

採取に先立ち、樹立実施者の安全確保のため、ヒト免疫不全ウイルス陰性、ヒトB型肝炎ウイルス陰性、ヒトC型肝炎ウイルス陰性、梅毒陰性であることを確認させていただきます。iPS細胞樹

立の可否については、感染症検査の結果も踏まえて検討の上、決定させていただきます。

1) 血液

血液の採取は、通常の検査のための採血と同じです。採血量は約 20mL です。採血に伴う危険はほとんどありません。

2) その他手術組織（治療上なんらかの必要な手術を行う方のみ対象となります）

なんらかの病気の治療で手術を行う患者さまにおいて、手術で取り出した組織から一部を採取します。手術の説明の際に、採取に関する説明をさせていただきます。あなたに検体の採取による新たな苦痛は全くありませんし、リスクもありません。

3) 皮膚

最も安定して iPS 細胞を得ることができる採取方法です。背中、おなか、太ももの内側、脇の下など、目立ちにくい部分の皮膚を消毒したのち、注射で局所麻酔をして痛みが出ないようにした上で、3-5 mm ぐらいの金属器具（トレパン）で繰り返し抜くように皮膚の一部を取ります。採取後は通常は 1-2 針縫って再度消毒し、不潔にならないように覆ったうえで 1 週間ぐらいで抜糸します。皮膚科で皮膚の検査の際に用いる方法です。手技にともなう不快感を除くと皮膚の採取にともなう重大な危険はほとんどありません。リスクとしては、後で傷口を引っかいたりして、ばい菌が入って化膿したり傷が開いたりする合併症が否定できないことが考えられます。

5. 樹立された iPS 細胞や耳鼻咽喉疾患の細胞の使用について

樹立された iPS 細胞や病気の細胞を用いて、耳鼻咽喉科疾患の臓器の細胞を試験管内で作成し、病気の原因や治療法の開発に向けた研究を行います。ただし、実際の治療のために使用することはありません。iPS 細胞の使用に関しては、詳しいルールを国が定めており、この研究もその方針を守った上で行われます。現在、iPS 細胞の使用に関して禁じられていることは下記です。

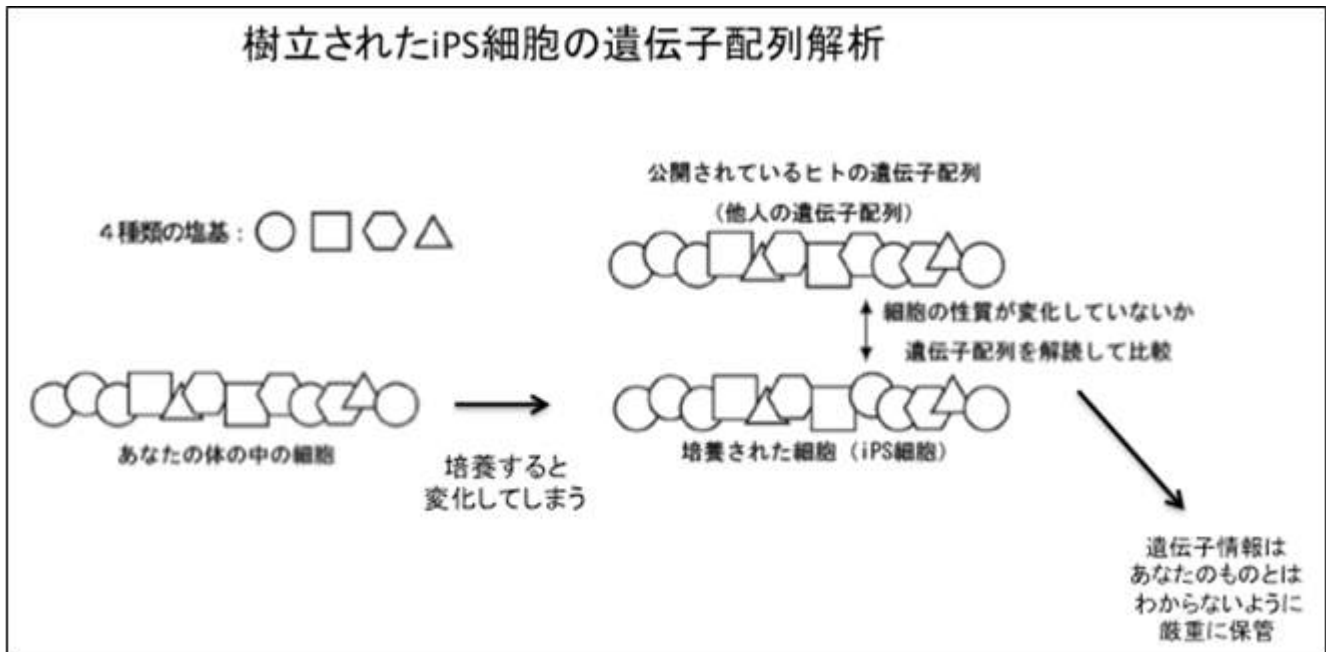
- 1) ヒト iPS 細胞を使用して作成した胚（注：胎児のもとになるものです）の人又は動物の胎内への移植その他の方法によりヒト iPS 細胞から個体を作成すること。
- 2) ヒト胚へヒト iPS 細胞を導入すること。
- 3) ヒト胎児へヒト iPS 細胞を導入すること。

この計画で樹立した iPS 細胞の使用に関しても、国が定めたルールは堅く守ります。

6. 遺伝子の解析とそのフィードバックについて

最近の研究で、iPS 細胞は長い間培養していると遺伝子配列が変化し、性質が変化してしまうことが知られており、iPS 細胞が一定の性質を維持していることを確認するために、あなたの細胞は、この研究の中で一部、場合によっては全ての遺伝子配列を解析され、他の細胞、公共に公開されているヒトの遺伝子配列と比較される可能性があります。遺伝子解析は国の指針を守って行われ、解析された遺伝子配列情報は、研究者の間で厳重に管理され、あなたの個人情報とは別個に鍵のかかる部屋で鍵のかかる引き出しに保管され、そのデータがあなたのものであることはわかりません。

樹立されたiPS細胞の遺伝子配列解析



なお、あなたが既に遺伝子診断を受けておられて、遺伝子の違いとあなたの病気の関係が見つかった場合には、作成した細胞がきちんとあなたの組織から作られていることを確認するために、今回作成された iPS 細胞にも全く同じ遺伝子の違いが見つかるかどうかを確認させていただきます。また、場合によっては、すでに遺伝子診断によって違いが認められている遺伝子以外にあなたの病気に関係している遺伝子に異常がないかを確認するため、あなたの組織から樹立した細胞を使って、遺伝子の情報を解析させていただきたいと思っております。

本研究における遺伝子解析の結果、もしも、偶然に遺伝子配列に異常が見つかった場合でも、その異常はあなたの体から採取された後で、細胞の培養中に変化した可能性があり、あなた自身の健康にどのくらい意味があるかが不確定なため、あなたにその結果が知らされることはありません。

また、1. 研究の目的と概要のところでご説明いたしました。患者さんの細胞と「その病気にかかっていない」方から作られた細胞（正常対照細胞）とを比較検討することが重要です。そこで、あなたの組織から樹立した正常対照細胞の遺伝子の情報を解析し、患者さんから樹立した細胞の遺伝子情報と比較検討させていただきたいと思っております。

遺伝子解析は国の指針を守って行われ、解析された遺伝子配列情報は、研究者の間で厳重に管理され、あなたの個人情報とは別個に鍵のかかる部屋で鍵のかかる引き出しに保管され、そのデータがあなたのものであることはわかりません。

なお、遺伝子解析によって得られる情報は、膨大なものであること、また、解析によって得られた遺伝子情報が、あなたの健康状態の評価や管理をすることに対して十分な意義が認められていないことなどの理由から、それら遺伝子情報を開示しないことについて、あなたのご同意をいただきたいと思います。

7. 樹立された iPS 細胞などの共同利用について

あなたの組織から作った iPS 細胞などの細胞は、研究対象となるさまざまな病気の原因や治療法の研究の進展に大変に重要な役割を果たすと大きく期待されています。近年の医学研究は極めて複雑になっており、私たち単独の研究グループだけが今回作成する iPS 細胞を使用するよりも、志を同じくする国内や世界の研究者たちとも協力して研究を進める方が、より速く、効率的に研究を進めることができると考えられています。そのために、どの範囲の研究者に対して今回作成する iPS

細胞や疾患細胞等の研究利用を認めるのかをあなたに決めていただきたいと思います。私たちは作成したそれらの細胞の共同利用の範囲を大きく、3つのレベルに分けて考えています。

- ① 慶應義塾大学医学部内における共同研究
- ② 慶應義塾大学医学部外の共同研究機関における研究
- ③ 1 慶應義塾大学医学部内外の iPS 細胞バンクに対する供与
2, 3 遺伝情報等のデータベースセンター等に対する供与と保存
(①～③-1, 2, 3 のそれぞれに関しては、以降で詳しくご説明いたします)

したがって、今回作成する iPS 細胞の利用範囲として、

- A ①のみ認める、
- B ①・②を認めるが③-1, 2, 3 は認めない
- C ①・②・③-1, を認めるが③-2, 3 は認めない
- D ①・②・③-1, 2, 3 の全てを認める
- E どれも認めない

のいずれかを選んでいただきたいと思います。我々の研究グループ以外での今回の iPS 細胞等の使用に関しては、以下に詳しくご説明いたしますので、よくお読みになった上で別紙同意書項目 7 の A-E のいずれかに○を付けて下さい。

① 慶應義塾大学医学部内における共同研究について

慶應義塾大学医学部内で、研究計画に参加している研究者やそれ以外の研究者から、細胞供与の申込みがあった場合、以下の条件が満たされている場合、共同研究として細胞を供与させて頂きたいと考えています。

・研究目的・内容に関し、この研究に関わる研究者グループの協議の上、研究代表者である小川郁が適切と判断した研究計画であること

② 慶應義塾大学医学部外の共同研究機関における研究

慶應義塾大学医学部外で、研究計画に参加している研究者もしくはそれ以外の研究者から、あなたの組織から樹立した iPS 細胞や疾患細胞を使用したいという申込みがある可能性があります。その場合は、以下の条件が満たされている場合、共同研究として細胞を供与させて頂きたいと考えています。

- 1) 申込みをした研究者が所属する機関（病院・研究所・企業*など）の倫理委員会で審査・承認された研究計画に基づいた申込みであること。
- 2) 研究目的・内容や倫理審査の経緯などに関し、この研究に関わる研究者グループの協議の上、研究代表者である小川郁が適切と判断した研究計画であること

*iPS 細胞や疾患標的細胞を治療に役立てるためには、製薬会社などの企業の研究も進むことが大切

ですので、申請された計画が妥当なもの和我々が判断して、供与先の倫理委員会での審査も適切と判断された場合は、企業にも iPS 細胞や疾患細胞を供与させて頂きたいと考えています。どの企業が共同研究に参加しているかは随時プレス発表やホームページ上でお知らせいたします。

③-1 iPS 細胞バンク事業への寄託について

iPS 細胞の研究が進んで、多くの研究者が様々な iPS 細胞を用いた研究を速やかに行うために細胞バンクと呼ばれる事業が執り行われています。細胞バンクとは様々な細胞を登録・保管し、申込みに応じて、必要な細胞を各研究機関に送付する作業を行うもので、専門の施設で行われます。今回樹立した iPS 細胞についても、多くの研究者が使用できるようにバンク事業へ登録・保管することが期待されております。現時点では国家的なプロジェクトとして理化学研究所バイオリソースセンター(以下、理研 BRC)に iPS 細胞バンクが稼働しており、承諾をいただけた場合、あなたの細胞から作られた iPS 細胞とあなたの皮膚や血液等の細胞は、カルテ情報などのデータと一緒にこのバンクに送付および登録され、多くの研究者が使用できるように保管されます。次の項で詳しくご説明しますが、この様なバンクへの登録に当たっては、その細胞があなた由来であることをわからなくした状態で送付します。

理研 BRC は国(文部科学省)からの支援を受けて運営されている施設で、これまでもすでに多くの研究用 iPS 細胞を集めて保存し、日本や海外の多くの研究者に細胞を配布してきました。理研 BRC には、細胞を適切な状態で保管するために十分な体制があり、必要な技術を習得するための講習会も開かれています。

理研 BRC に保存されたあなたの皮膚や血液等と、そこから作った iPS 細胞は、カルテ情報などのデータとともに、国の定めたルールに基づき、正式な手続きを経たうえで、日本や海外の研究者や研究機関(製薬企業なども含む)に配られ、病気の解明やお薬などの治療法を発見するための様々な研究に広く利用させてきます。なお、研究用に細胞を配る際に、原則としてあなたに改めて連絡することはいたしません。理研 BRC では、原則として研究者が所属する施設の専門家会議(倫理審査委員会)において適切だと認められた場合に、iPS 細胞を配布しています。

理研 BRC についてさらに詳しいことをご知りになりたい場合には、下記までご連絡ください。

理化学研究所バイオリソースセンター 細胞材料開発室

住所：〒305-0074 茨城県つくば市高野台 3-1-1

URL：<http://www.brc.riken.jp/>

Fax：029-836-9130

E-mail：cellqa@brc.riken.jp

③-2 科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンターへの送付と保存

さらに、この研究で解析された遺伝情報を含む様々なデータも、他の医学研究を行う上で重要なデータです。そこで、氏名や住所などあなたが誰であるかわからないようにしたうえで、解析されたデータを、国の支援する学術研究用のデータベースに登録し、多くの研究者と共有できる環境を整える予定です。現在、登録を予定しているデータベースは、「科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター」(NBDC)が作っているデータベースです。

科学技術振興機構は、文部科学省の管理する組織の一つで、日本の科学研究の推進や支援を行っており、NBDCは平成23年に発足しました。解析されたデータがNBDCのデータベースを介して様々な研究者に利用されることにより、新しい技術の開発が進むとともに、今まで不可能であった病気の原因の解明や治療法・予防法の発見が早まる可能性が期待できます。

バイオサイエンスデータベースについて詳しいことが知りたい場合には、下記までご相談ください。

科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター

住所：〒102-8666 東京都千代田区四番町5-3

URL：<http://biosciencedbc.jp/>

Tel：03-5214-8491

E-mail：office@biosciencedbc.jp

③-3 その他のデータベースへの送付と保存

以上で説明したデータベース以外にも、今後あらたな公的データベースが作られた場合には、あなたが誰であるかわからないようにした上で、解析されたデータを新たなデータベースに登録する場合があります。その場合にはホームページ等を通じてその旨をお伝えいたします。

8 研究協力者にもたらされる利益および不利益

この研究にご協力頂いたことによって、あなた自身がすぐに何らかの利益を受けることができる可能性は高くありません。しかしながら、長期的に考えると、あなたから得られたiPS細胞や耳鼻咽喉科疾患の細胞は病気の原因の解明や新しい治療法の開発に大きな進歩をもたらすと期待されます。

予想される不利益としては、1) 組織採取に関連したもの、及び2) 個人情報の漏洩によるプライバシーの侵害が考えられます。1)に関しては、4でそれぞれの方法のリスクをご説明しましたが、なるべく最良の方法を選択し、組織採取の際のリスクが無いように留意します。2)に関しても、匿名化などの個人情報を守る工夫を行い、その管理を厳重に執り行います。不測の盗難、紛失の場合にも、次項9で説明する匿名化によって、個人情報漏洩リスクは最小限にされています。ただしその場合でも、あなたの病気が非常に珍しいものであり、国内に少数の患者さんしかいない場合には、提供された細胞が誰からのものかを推測される可能性があります。

9 個人情報の保護

あなたから樹立したiPS細胞などは、慶應義塾大学医学部内・医学部外で使用するいずれの場合にも、あなたの個人情報が保護されるように十分に注意致します。あなたの組織からえられたiPS細胞などは、あなたの症状や検査結果の要約とあわせて管理致しますが、個人情報を保護するために、研究者にはそれらの細胞や臨床情報がどの方に由来するものであるかはわからないようにいたします。すなわち、あなたを特定できるような名前・生年月日・カルテ番号・住所などの個人情報を削り、代わりに新しい符号が付けられます。この作業を「匿名化」といいます。匿名化の方法には「連結可能匿名化」と「連結不可能匿名化」の2種類があります。

(使用範囲①慶應義塾大学内、②慶應義塾大学外、の場合の匿名化の方法)

「連結可能匿名化」する場合は、患者様と符号を結びつける対応表を作成し、厳重に管理をいたします。この対応表は、個人識別情報管理者という責任者によりおこなわれ、この個人識別情報管理者以外の者は、それぞれの iPS 細胞などがどの患者様より樹立しされたものあるか、わからなくいたします。患者様と符号を結びつける対応表は慶應義塾大学医学部の個人情報管理者が管理し、慶應義塾大学医学部外の研究者に見せることはありません。慶應義塾大学医学部内および外部研究機関（企業を含む）での患者様由来の iPS 細胞や疾患細胞の使用に関しては、この方法を用いて匿名化を行います。

（使用範囲③細胞バンクへの細胞寄託を行う場合の匿名化の方法）

これに対して、あなたと符号を結びつける対応表を作成せず、それぞれの iPS 細胞などがどの方より樹立されたものであるか、全くわからなくすることを「連結不可能匿名化」といいます。「連結不可能匿名化」すれば、個人情報により完全な形で保護される反面、樹立した iPS 細胞などを使って、画期的な研究成果が得られた場合にも、その成果を細胞をご提供下さった特定の個人に還元できる可能性はなくなります。そのようなデメリットを解消するために、匿名化の方法が検討され、その結果、国の指針等が改正されました。その改正に対応するため、慶應義塾大学医学部内外の iPS 細胞バンクに対する寄託を行う場合でも、「連結可能匿名化」の方法を用います。ただし、個人情報と提供される細胞等とを連結する対応表は、慶應義塾大学内で厳密に管理されます。

（公的データベースセンターに解析データの供与を行う場合の匿名化の方法）

解析データ等の提供に同意が得られ得た場合、匿名化したうえで、解析データ等を学術研究用の公的データベースセンター（科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンターなど）に提供する場合がある。匿名化の方法に関しては、文部科学省、厚生労働省などの関係省庁の定める運用の規則に従って適切になされます。

10 研究計画書等の開示

この研究についてわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく担当医師にお尋ねください。担当医師に聞きにくいことや、この研究の責任者に直接お尋ねになりたいことがある場合、研究の計画をお知りになりたい場合は、末尾の連絡先までお問い合わせください。

11 協力者への結果の開示

研究にご協力頂いたご本人、あるいは代諾者の方で、研究結果について知りたい場合は、担当医師や分担研究者、ないし当書類末尾に記しました連絡先までお声かけください。特許等の保守義務がある部分以外は開示が可能で、資料を閲覧したり写しをお渡しすることができます。

なお、研究結果として得られた iPS 細胞や耳鼻咽喉疾患の細胞の使用については、上述の項目 5 でご説明したよう、国が定めたルールに則ります。本研究の一環で行う遺伝子解析の結果につきましては、上述項目 6 のような理由で開示はいたしかねますことをご了承いただければと存じます。

12 研究成果の公表

本研究の成果は、学会発表や論文、書籍などの形で社会に発信される予定です。この際、ご協力頂いた方の個人情報は匿名化され、公表されることはありません。

13 研究から生じる知的財産権の帰属

あなたの組織に由来する iPS 細胞や耳鼻咽喉科疾患の細胞を用いた研究の結果により、特許等の知的財産が生み出される可能性があり、知的所有権が生じることがあります。その権利は慶應義塾大学および共同研究機関等及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。この知的所有権は、提供された検体に含まれているそのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。そのため、「検体を提供したのだから、その検体に関わる知的所有権を当然もつはずだ」と、提供された患者様およびその関係者が主張することはできません。また、その知的所有権により経済的利益が生じても、同じ理由によりその権利を主張できません。

14 研究終了後の試料取扱の方針

あなたの組織から樹立された iPS 細胞や耳鼻咽喉領域の細胞は、医学の発展にともなって他の病気の患者さんの診断・治療において重要な情報をもたらす可能性があります。あなたに同意を頂けましたら、将来、そのような目的のために新たな研究のためにも使わせていただきます。この場合は、9で説明した方法により、分析を行う研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。保管させて頂いた iPS 細胞と検査データなどを新しい研究に利用する場合、原則としてあなたに改めて連絡することは致しません。なお、新たな研究計画は今回の研究とは異なる研究ですので、慶應義塾大学医学部倫理委員会、あるいは、研究を計画している研究者の所属する施設の倫理委員会により今回の研究とは別に審査され、その承認を受けた場合にのみ実施されます。

15 費用負担に関する事項

この研究に必要な費用は、厚生労働省・文部科学省などからの公的資金による研究費でまかなくなります。あなたに一切のご負担はありません。ただし、本研究と無関係の手術や検査などに伴って検体を採取する場合には、本来の手術や検査部分は患者様および健康保険での負担になります。検体採取に伴って発生した費用に関しては私達の研究費でまかなくなりますので、あなたのご負担はありません。検体採取によって万が一合併症が引き起こされた場合には、慶應義塾大学が責任を持ってその合併症の治療にあたりますので、その部分に関してはあなたのご負担はありません。

16 問い合わせ先

この研究への協力について何か分からないことや心配なことがありましたら、いつでも担当医師にご相談下さい。

研究代表者 慶應義塾大学医学部生理学 教授 小川郁

電話:03-5363-3816

(担当: 小澤宏之、大石直樹、藤岡正人)

これらの内容をよくお読みになりご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は、別紙の同意書に署名(自筆)と日付を記入して担当医師にお渡し下さい。