

(事務局使用欄)

受付番号 (課題番号) 2012-0147-3

西暦 2017年01月07日

修正サマリー

修正B

承認番号 20120147

課題名 腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究

◎本研究課題における変更(修正)を下記のように申請します。なお、この修正サマリーに記載されていないことについては、研究内容に一切変更(修正)はありません。

研究責任者	所属	整形外科学	職名	教授
	氏名	松本 守雄	個人番号	096824

一部修正の内容

【必須】利益相反状況開示書の記載内容

<input type="checkbox"/>	変更あり (最新の「利益相反事項開示書」一式を提出すること)
<input checked="" type="checkbox"/>	変更なし (「利益相反事項開示書」の1ページ目を記入し提出すること)
変更理由	

部門長の変更

	氏名	所属	職名
変更前	松本 守雄	整形外科学	准教授
変更後	松本 守雄	整形外科学	教授
変更理由	役職変更 准教授→教授		

研究責任者の変更

	氏名	所属	職名
変更前	松本 守雄	整形外科学	准教授

変更後	松本 守雄	整形外科学	教授
変更理由	役職変更 准教授→教授		

個人情報管理者の変更

	氏 名	所 属	職 名
変更前			
変更後	金治 有彦	整形外科学	専任講師
変更理由	異動のため		

全分担者(変更前)

氏名	所属	職名

全分担者(変更後)

氏名	所属	職名
藤田 順之	整形外科学	助教（有期・医学部）

共同研究機関の削除

代表者氏名	機関名	削除理由
河野克己	永寿総合病院	異動による研究継続困難のため
北村和也	平塚市民病院	異動による研究継続困難のため
金子康仁	さいたま市立病院	異動のため

共同研究機関の追加

代表者氏名	機関名	追加理由
大和雄	浜松医科大学病院	新規施設追加

共同研究機関の修正

代表者氏名	機関名	削除理由
金子慎二郎	国立病院機構村山医療センター	異動のため
日方智宏	北里研究所病院	異動のため
堀内陽介	埼玉メディカルセンター	病院名変更および異動のため

細金直文	防衛医科大学病院	異動のため
------	----------	-------

研究実施期間（研究終了日）の変更（倫理審査申請書 項目4.3 及び13.5.1に記載する期間）

変更前	2016年12月31日（西暦）
変更後	2021年12月31日（西暦）
変更理由	研究の延長による実施機関の延長

上記以外の修正事項

項目番号・項目名	変更前	変更後
2.2	介入型	非介入型

変更理由：前回申請時に誤申請のため。介入研究ではありません

項目番号・項目名	変更前	変更後
4.2.1	DLS患者1000名	DLS患者2000名

変更理由：解析の検出力を上げるため。

項目番号・項目名	変更前	変更後
4.1.1	Axial Biotech社 (http://www.axialbiotech.com/) から近々側弯症の遺伝子診断キットが販売される予定である。	Axial Biotech社 (http://www.axialbiotech.com/) から側弯症の遺伝子診断キットがすでに販売されている。

変更理由：進行予測キットはすでに販売されていますが、以前の当グループの研究で、同キットは日本人には再現性がないと報告済みです。よって、同予測キットを本研究に用いる予定はありません。

項目番号・項目名	変更前	変更後
2.2	介入型	非介入型

変更理由：以前から介入型で申請されておりましたが、本研究は、DLSの原因遺伝子の探索が主たる目的であり、介入型の研究ではありません。修正しました。

(事務局使用欄)

受付番号 (課題番号) 2012-0147-3

西暦 2017年01月07日

研究実施許可申込書

(慶應医学部・病院)

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

承認番号 : 20120147

課題名

腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究

上記の研究の実施 (研究計画書を変更して実施する場合を含む) について、許可を申し込みます。

	氏名	所属	職位	個人番号
部門長	松本 守雄	整形外科	教授	096824
研究責任者	松本 守雄	整形外科	教授	096824
実務責任者	渡邊 航太	整形外科	専任講師	003668
個人情報管理者	金治 有彦	整形外科	専任講師	612384

指名しない

申込概要 (必要事項を記載または□にチェックする)

審査依頼	<input type="checkbox"/> 新規申請 <input type="checkbox"/> 初回提出 <input type="checkbox"/> 2回目以降 (再審査) <input type="checkbox"/> 修正申請A 【承認済み・実施中の課題】 <small>(研究者、研究機関、研究期間の修正のみの場合)</small> <input checked="" type="checkbox"/> 修正申請B 【承認済み・実施中の課題】 <small>(修正A以外の修正項目を1つでも含む場合)</small>	承認番号	20120147
研究の種類	<input type="checkbox"/> 人を対象とする医学系研究計画 (2015年4月以降に承認されたもの) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」施行前 (平成27年3月まで) に承認された「臨床研究に関する指針」または「疫学研究に関する指針」に準拠する研究 <input type="checkbox"/> 臨床研究計画 (介入型) <input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究計画 (非介入型) <input type="checkbox"/> 疫学研究計画 <input checked="" type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究計画 <input type="checkbox"/> 基礎研究計画 (上記に該当しないもの) <input type="checkbox"/> 医療計画 (研究ではないもの) <input type="checkbox"/> その他の計画 ()		
研究予定期間	研究実施許可日 ~ (西暦) 2021年12月31日		
新規申請の添付書類	<input type="checkbox"/> プロトコール ※ (侵襲および介入のない観察研究は任意) <input type="checkbox"/> 説明文書 <input type="checkbox"/> 掲示文書 <input type="checkbox"/> 同意書 <input type="checkbox"/> 利益相反事項開示書 ※必須 (提出、添付不可、別紙がある場合は別紙を含む) <input type="checkbox"/> その他の添付資料 (アンケート調査票・参考文献・その他 ())		
修正A, 修正Bの添付書類	<input checked="" type="checkbox"/> プロトコール ※必須 (侵襲および介入のない観察研究は任意) <input checked="" type="checkbox"/> 説明文書 <input type="checkbox"/> 掲示文書 <input checked="" type="checkbox"/> 同意書 <input type="checkbox"/> 利益相反事項開示書 ※必須 (提出、添付不可、別紙がある場合は別紙を含む) <input checked="" type="checkbox"/> その他の添付資料 (アンケート調査票・参考文献・その他 (修正サマリー))		
本研究の倫理審査に関する照会先	<input type="checkbox"/> 研究責任者 <input checked="" type="checkbox"/> 実務責任者 (研究事務局) <input type="checkbox"/> その他 () 氏名 : 渡邊 航太 連絡先 : 渡辺航太 PHS (携帯) : 070-6587-9149 E-mail : kw197251@keio.jp (「keio.jp」「keio.ac.jp」で終わるのが望ましい)		
備考			

○ 研究組織

研究機関名 (複数可)

■	慶應義塾大学病院	■	慶應義塾大学医学部
---	----------	---	-----------

実施体制

	氏名	所属	職名	個人番号	人医学系研究に関する教育受講歴
研究責任者	松本 守雄	整形外科	教授	096824	■有・□無
実務責任者	渡邊 航太	整形外科	専任講師	003668	■有・□無
個人情報管理者	金治 有彦	整形外科	専任講師	612384	■有・□無
分担者	藤田 順之	整形外科	助教 (有期・医学部)	600380	■有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無
分担者					□有・□無

★「人を対象とする医学系研究計画」の場合、研究責任者・実務責任者、個人情報管理者、分担者全員が当該研究に関する講習を受けていない場合、申請を認めない。

(参考) 「人を対象とする医学系研究計画」を申請する研究者等の教育・研修の受講に関する事項

(2015年9月25日 医学部倫理委員会) http://www.ccr.med.keio.ac.jp/rinri/07_document/

備考	
----	--

【注意】 分担者：信濃町地区内の共同研究者のみ記載すること。部門長が共同研究者の場合は分担者に記載。

以上

研 究 計 画 書

(西暦) 2017年01月07日

新規 修正

承認番号 : 20120147

*受付番号 (課題番号) : 2012-0147-3 号

課題名

腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究

1 実施体制

1.1 実施機関および研究責任者

<u>機関名 (役割)</u>	<u>研究責任者 (職位)</u>
慶應義塾大学 整形外科	松本守雄
理化学研究所・ゲノム医科学研究センター	池川志郎
浜松医科大学附属病院	大和雄
東京都済生会中央病院	手塚正樹
国立病院機構村山医療センター	金子慎二郎
慶友整形外科	斎藤正史
国際医療福祉大学附属三田病院	福井康之
北里研究所病院	日方智宏
福生病院	吉田英彰
荻窪病院	河野亨
練馬総合病院	塩野雄太
川崎市立川崎病院	小柳貴裕
けいゆう病院	鎌田修博
済生会横浜市東部病院	福田健太郎
神奈川県厚生連伊勢原協同病院	高畑武司
埼玉メディカルセンター	堀内陽介
済生会宇都宮病院	加藤匡裕
静岡赤十字病院	小川潤
静岡市立清水病院	奥山邦昌

東京医科歯科大学市川総合病院	白石建
日野市立病院	依光悦朗
公務員共済組合立川病院	小粥博樹
済生会横浜市南部病院	上田誠司
国際親善病院	山下裕
さいたま市立病院	金子康仁
佐野厚生総合病院	清水健太郎
防衛医科大学病院	細金直文

1.2 多施設共同研究の実施体制 該当しない（単施設研究）

・共同研究グループ名（特に名称なしの場合はその旨を記載）：

名称なし

・共同研究代表者（氏名、所属機関名、所属部署・職位、連絡先情報[住所、電話番号・FAX番号など）：

松本守雄

・共同研究事務局（氏名または名称、所属・設置機関名、部署[または企業・団体名]、連絡先、webサイトURL等）：

慶應義塾大学 整形外科

2 計画の種類

人を対象とする医学系研究計画（2015年4月以降に承認されたもの）

臨床研究計画（介入型）

臨床研究計画（非介入型）

疫学研究計画

ヒトゲノム・遺伝子解析研究計画

基礎研究計画（上記に該当しないもの） 概要：

医療計画（研究ではないもの） 概要：

その他の計画 概要：

同意書の取得 無 有（慶應病院の患者さんから取得する同意書あり）

先進医療の承認・申請 無 有（下を記載） 該当しない

先進A 先進B

今後新規申請予定 厚労省承認済 告示番号：

（「該当しない」人医学系研究計画（臨床研究計画、疫学研究計画）でない場合選択）

患者申出療養の承認・申請 無 有（下を記載） 該当しない

今後新規申請予定

厚労省承認済

告示番号：

高難度新規医療技術等導入 無 有（下を記載） 該当しない

検討委員会の承認・申請 今後新規申請予定

高難度新規医療技術等導入検討委員会承認済
承認番号：

2.1 評価する医薬品・医療機器（人を対象とする医学系研究計画で安全性や有効性を評価するもの） 該当しない

（「該当しない」は人医学系研究計画（臨床研究計画、疫学研究計画）ではない計画の場合に選択）

無 有（下表に記入）（注）医薬品・医療機器 の添付書類を提出すること

区分	一般名	市販名 [®]	製造販売元	薬事承認区分(注)
----	-----	------------------	-------	-----------

(注) 薬事承認区分：下記いずれか該当するものを記入

- 1: 国内承認あり（適応内）
- 2: 国内承認あり（適応外使用）、海外では適応内
- 3: 国内承認あり（適応外使用）、海外でも適応外使用または未承認
- 4: 国内未承認、海外承認あり（適応内）
- 5: 国内未承認、海外承認あり（適応外使用）
- 6: 国内・海外とも未承認

2.2 人を対象とする医学系研究計画の概要 該当しない

1. 新たにサンプル・データを取得する研究

- 1) 侵襲 無 有【IC必須（文書説明・文書同意に限る）】
 - A. 軽微
 - B. 軽微でない・通常診療を超える医療行為なし
 - C. 軽微でない・通常診療を超える医療行為あり
- 2) 介入 無 有【IC必須（文書、または口頭＋記録作成）】
- 3) サンプル利用 無 有【IC必須（文書、または口頭＋記録作成）】

2. 既存のサンプル・データを利用する研究

- 1) 慶應の既存サンプル・データを慶應で利用
 - A. データのみ 【オプトアウト可】
 - B. サンプルも利用 【原則IC必要（例外規定あり）】
- 2) 慶應の既存サンプル・データを他機関へ提供 【原則IC・例外規定あり】
- 3) 他機関の既存サンプル・データを慶應へ受領 【他機関でのICを要確認】

4 計画の概要

4.1. 目的と方法 (非専門家向けに平易かつ簡潔に記載すること。詳細は13.1に記載)

4.1.1 背景および本研究の科学的合理性の根拠：

腰椎変性側弯症(degenerative lumbar scoliosis: DLS)は変形性変化を基盤に高齢者に発症する疾患であるがその原因はいまだ不明である。一方、思春期に多発する特発性側弯症に関しては従来、遺伝の関与の可能性が指摘されており、理化学研究所 ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チーム(池川志郎チームリーダー)と慶應大学等の共同研究により一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)の解析からLBX1遺伝子が関連していることを昨年報告している(Nat Genet. 2011 Oct 23;43(12):1237-40.)。また、米国ではOgilvieらのグループがゲノムワイドな解析で特発性側弯の進行に関与する遺伝子を複数同定しており、Axial Biotech社(<http://www.axialbiotech.com/>)から側弯症の遺伝子診断キットがすでに販売されている。一方で、これまでにDLSの原因遺伝子の研究、特にゲノムワイドな網羅的研究は行われていないのが現状である。DLSは変形の進行により腰痛や体幹バランス異常による歩行障害や立位保持困難、下肢痛や下肢しびれなどの神経障害に加え最近では胃食道逆流症などの臓器障害等、様々な障害を来すことが知られている。上記症状によるADL障害が保存療法で改善しない場合には手術的な治療を検討するが、時として広範囲な矯正固定術が必要となり既存疾患を多数有する高齢者にはしばしば侵襲が非常に大きな手術とならざるを得ない。術式も各種存在しコンセンサスは得られておらず、どの程度の固定範囲でどのような術式が妥当であるかの予測は困難である。そこでDLSの進行をある程度予測するは術式選択や固定範囲の決定に多大なメリットがある。

4.1.2 目的・意義：

本研究の目的は、日本人におけるDLSの発生および進行に関与する疾患感受性遺伝子を明らかにすることである。将来的には、遺伝子診断により進行性の側弯症をrule outして早期治療や新たな治療法の開発などに役立てることである。

4.1.3 方法：

十分なインフォームドコンセントを得たうえで同意者より約7 mlの血液を採取し、血液中の白血球よりDNAを抽出する。もしくは同意者より約2mlの唾液を採取し、DNAを抽出する。これらのDNA情報を用いて、集団を対象とし、非DLS例をコントロールとするゲノムワイド相関解析を行う。更に、相関解析の結果から選出された遺伝子多型の中で機能的に有用な情報が得られると考えられる遺伝子多型についてその生物学的な意義を解析する。また、遺伝子情報とX線所見やその他の臨床情報との関連についても解析をし、側弯の発生、進行に関連する遺伝子の意義について明らかにする。

4.2 研究対象者の人数 (登録を計画する被験者数)

4.2.1 研究全体の登録予定数

DLS患者2000名を目標とする。

4.2.2 各研究機関の登録予定数

該当しない(単施設研究)

機関名(略称可) _____

登録予定数(最大) _____

慶應義塾大学 整形外科

700 例

東京都済生会中央病院	50 例
慶友整形外科	50 例
国際医療福祉大学三田病院	50 例
北里研究所病院	50 例
福生病院	50 例
荻窪病院	50 例
練馬総合病院	50 例
川崎市立川崎病院	50 例
けいゆう病院	50 例
済生会横浜市東部病院	50 例
神奈川県厚生連伊勢原協同病院	50 例
埼玉メディカルセンター	50 例
済生会宇都宮病院	50 例
静岡赤十字病院	50 例
静岡市立清水病院	50 例
東京医科歯科大学市川総合病院	50 例
日野市立病院	50 例
公務員共済組合立川病院	50 例
済生会横浜市南部病院	50 例
国際親善病院	50 例
さいたま私立病院	50 例
佐野厚生総合病院	50 例
防衛医科大学病院	50 例
浜松医科大学病院	100 例

4.3 実施期間

研究実施許可日（通知書発行日）より西暦2021年12月31日まで

4.4 実施場所

DNAサンプルの採取は慶應義塾大学整形外科ならびに共同研究機関整形外科、遺伝子タイピングは理化学研究所 ゲノム医科学研究センターにて行われる。

4.5 研究機関の長への進捗状況および有害事象発生状況に関する報告（重篤有害事象の個別報告を除く）

研究実施許可日より1年（12ヶ月）ごとに所定書式により報告（標準）

その他の頻度・方法で報告（具体的に報告の頻度・時期や方法を記載すること）

4.6 研究に関する情報公開の方法（複数可）

臨床試験登録（介入を行う研究は必須、その他は任意）

UMIN臨床試験登録（UMIN-CTR）

その他の国内データベース（名称：）

オプトアウトのための研究実施情報の通知・公開

研究対象者本人に通知（文書を手渡す、郵送するなど）

通知方法：

- 院内に掲示（外来・病棟にポスター掲出など）
掲示予定場所：
- Webサイトに掲示（診療科・部門サイトに掲載するなど）
掲示予定サイトURL：
- その他の情報公開を実施（下に具体的に記載）

4.7 モニタリングおよび監査

4.7.1 モニタリング（旧指針課題は任意）

- 実施する（軽微でない侵襲を伴う介入研究は必須）
- 実施しない（観察研究、侵襲を伴わない介入研究、または軽微な侵襲のみ伴う介入研究の場合に選択可）

【モニタリング実施計画の概要】 詳細は添付資料（モニタリング手順書等）で規定

(1) 実施時期（複数選択可）

- 開始直後（開始後 例、 各研究者の登録第1例、 その他）
（具体的に：）
- 開始後、終了まで定期的に実施
 - 6ヶ月毎（年2回） 12ヶ月毎（年1回） その他
（具体的に：）

(2) 実施担当者（複数選択可）

- 研究グループが自ら実施（研究責任者、実務責任者、分担者）
- 研究グループ外の自機関関係者に依頼（自部門・他部門所属者、自機関モニタリング担当者など）
- 機関外の担当者に依頼（機関外の共同研究者、共同研究事務局関係者、研究業務委託先（CRO）職員など）

(3) 実施内容 【注：*印は特に優先して確認すべき事項を示す】

A) 研究の進捗状況

- *同意取得者数、被験者数（症例登録数）、中止・脱落研究協力者数およびその理由の確認

B) 被験者保護

- インフォームド・コンセント（IC）
 - *同意取得者・被験者の一覧表（連結表）の確認（更新状況、同意書との整合など）
 - *同意書の取得状況、保管状況、記載内容の確認

安全性情報

- *有害事象（AE）、重篤有害事象（SAE）の発生状況の確認
- *SAE発生時の事後対応の確認（機関の長への報告、当局報告、研究中断・中止基準への抵触など）
- 研究情報の確認（研究の安全性確保に関連する論文や学会発表などの有無、内容）
- 措置情報の確認（試験薬の添付文書改訂、当局からの注意喚起文書などの有無、内容）

その他（具体的に：

C) 研究データの信頼性

- *被験者の適格性（選択基準・除外基準）、および症例登録・割付手順の的確性の確認
 - *研究データの原資料確認（研究データが診療録など原資料のデータと一致することの確認）
 - *主要評価項目 副次的・探索的評価項目 安全性評価項目(AE/SAE)
 - その他（具体的に：
- D) 諸規則等および研究計画の遵守
- *倫理審査承認に関する確認（許可通知書の保管、研究実施期間、修正申請の有無・要否、年次報告完了など）
 - *臨床試験登録に関する確認（UMIN臨床試験登録など：完了状況、内容更新の有無・要否など）
 - 諸規則等の全般的遵守状況（倫理指針、先進医療通知、ICH-GCP、本学各種手順書など）
 - 研究計画書の全般的遵守状況（倫理審査申請書やプロトコルからの逸脱など）
 - その他（具体的に：

4.7.2 監査（旧指針課題は任意）

- 実施する（軽微でない侵襲を伴う介入研究の場合、必要に応じて実施）
- 実施しない

【監査実施計画の概要】 詳細は添付資料（監査手順書等）で規定

(A) 実施時期

(B) 実施担当者

(C) 実施内容

・実施する場合、その実施体制および実施手順（添付資料にて提出可）：

4.8 研究に関する業務委託（旧指針課題は任意） 有 無

「有」の場合、委託先、委託する業務の内容、および委託先の監督方法：

5 研究対象者の選定・依頼と協力の詳細

5.1 適格基準（13.4に詳述する場合は、主な基準を記載）

選択基準：

立位脊椎X線正面像で15度以上の側弯を有しDLSと診断された20歳以上-75歳以下の患者で本研究への参加に同意したものを。

除外基準：

別疾患によって発症した側弯症

5.2 依頼方法（研究対象者をリクルートする方法）※ICの取得方法は9.1に記載すること

倫理指針に則り、患者に説明同意文書を用いてインフォームド・コンセントを取得する。

5.3 協力の詳細（研究対象者に求める協力の具体的内容）

診療記録上の臨床データ、脊椎全長X線の計測データの提供、患者質問票への記入をしていただく。また採血により約7mlの血液を提供していただく。もしくは唾液を約2ml提供していただく。非手術例では1年に2回程度、最低3年間受診していただきX線検査を受けていただき、進行の有無をfollow-upする。

5.4 研究終了後の医療の提供に関する対応（通常診療を超える医療行為を伴う研究の場合）（旧指針課題は任意）

6 計画が準拠する倫理ガイドライン（複数記載可）

「ヘルシンキ宣言」、および

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

■ 臨床研究に関する倫理指針（旧指針課題は臨床研究指針、疫学研究指針いずれかの選択が必須）

疫学研究に関する倫理指針（旧指針課題は臨床研究指針、疫学研究指針いずれかの選択が必須）

■ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

その他（）

7 負担およびリスクと利益

7.1 研究対象者の負担（経済的負担を含む）と予測されるリスク、それらを最小化する対策

研究協力者への危険性としては末梢神経の損傷や血腫など採血に伴う合併症であるが、これは極めて稀と考えられる。X線検査には放射線被曝を伴うが、本検査は側弯の診断と経過観察に必要不可欠であり、通常の診療の一環として行われる。X線検査は通常診療と同頻度の6か月に1回程度の頻度で行う。万が一、採血等で生じた障害に対しては通常の保険診療内で投薬治療や創処置など適切な医療手当を行う。また研究協力者への研究協力費などの支給はない。

7.1.1 重篤有害事象が発生した際の対応

（「軽微でない侵襲を伴う研究」は記載必須、複数記載可）（旧指針課題も記載が望ましい）

■ 準拠する倫理ガイドラインおよび本学の標準業務手順書（注1）に従い対応する

（注1）「人を対象とする医学系研究における安全性情報の取り扱いに関する標準業務手順書」を指す。

先進医療に関する厚生労働省通知（注2）に従い対応する（先進医療A・Bとして行う場合は必須）

（注1）「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」を指す

その他の手順に従い対応する（下に具体的に記載）：

7.1.2 健康被害が発生した場合の補償の有無（「侵襲を伴う研究」は記載必須） 該当しない（侵襲なし）

無（注：「侵襲が軽微」、または「通常診療を超える医療行為なし」の場合のみ選択可）

有（「軽微でない侵襲を伴い、かつ通常の診療を超える医療行為を伴う研究」は必須）

「有」の場合、その内容：

臨床研究保険（補償責任保険付き）

その他（保険以外の健康被害補償措置を下に記載）

7.2 研究対象者に予測される利益（研究協力費等を含む）

本研究により側弯症関連遺伝子が同定されれば、進行性側弯の早期診断が可能となり、非進行性に対する不必要な治療の中止や側弯が高度となる前の早期手術など、本症に対する効率的治療の確立につながる。

7.3 社会的に予測される危険性と利益

上記理由により医療費の削減という形で社会にも多大な恩恵がある。

7.4 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法（旧指針課題も記載が望ましい）

研究結果が明らかになった段階で協力者の希望に応じて小児科遺伝子外来（小崎健次郎准教授）に遺伝子カウンセリングを依頼する。

8 個人情報保護の方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、とくに検体等を学外に移動する場合の配慮）

8.1 自機関のサンプル・データ

該当しない（利用なし）

匿名化： 有 無

（匿名化有りの場合）匿名化の実施： 自機関で実施（原則） その他（下に具体的に記載）

匿名化の手法： 連結可能匿名化 連結不可能匿名化

（連結可能匿名化の場合）連結表の管理： 自機関で管理（原則） その他（下に具体的に記載）

匿名化および連結表管理の具体的方法（匿名化を行わない場合は、その理由）：

本研究発表の際は、個人名の公表は行わない。まず、慶應義塾大学病院においてサンプルの採取と臨床データの収集等が行われる。次いで個人情報と臨床データを切り離すためにサンプルに特定のID番号を付けて匿名化したうえで、臨床データの解析を行う。個人情報と臨床データを結びつけるID番号は本研究とは無関係の整形外科医師（個人情報管理者）に厳重に管理させる。理化学研究所 ゲノム医科学研究センターにおいては匿名化されたサンプルについて遺伝子情報の解析を行う。臨床データと遺伝子情報の関連についての解析は慶應義塾大学整形外科で行う。

8.2 他機関のサンプル・データ

該当しない（利用なし）

匿名化： 有 無

（匿名化有りの場合）匿名化の実施： 他機関で実施（原則） その他（下に具体的に記載）

匿名化の手法： 連結可能匿名化 連結不可能匿名化

(連結可能匿名化の場合) 連結表の管理： 他機関で管理 (原則) その他 (下に具体的に記載)

匿名化および連結表管理の具体的方法 (匿名化を行わない場合は、その理由)：

共同研究施設においてサンプルの採取と臨床データの収集等が行われる。次いで個人情報と臨床データを切り離すためにサンプルに特定のID番号を付けて匿名化したうえで、臨床データの解析を行う。個人情報と臨床データを結びつけるID番号は本研究とは無関係の整形外科医師 (個人情報管理者) に厳重に管理させる。

9 インフォームド・コンセント (IC)

9.1 研究対象者本人からのIC取得 該当しない (本人から取得しない計画)

- 取得する：文書説明・文書同意 (説明文書および同意書を添付資料として提出すること)
- 取得する：口頭説明・口頭同意および記録作成 (上記が必須の研究を除く。具体的方法を下に記載)
- 原則として取得するが、困難な場合は代諾によりICを取得 (9.2を記載のこと)

9.2 代諾者からのIC取得 該当しない (代諾者から取得しない計画)

- 取得する：文書説明・文書同意 (具体的方法を下に記載すること。説明文書および同意書を添付資料として提出すること)
- 取得する：口頭説明・口頭同意および記録作成 (上記が必須の研究を除く。具体的方法を下に記載)
- 原則として取得するが、困難な場合はICを取得せずに実施 (9.3を記載のこと)

(1) 代諾による研究協力が必要な理由 (未成年者、同意能力を欠く成人など)：

(2) 代諾者等の選定方針：

(3) 代諾者等への説明事項：

(4) インフォームド・アセントの取得 (旧指針課題は任意)： 有 無

「有」の場合、説明する事項および説明方法 (添付資料で提出可)：

9.3 ICを取得せずに研究を行う場合 該当しない (本人または代諾者からICを取得)

1. 新たに試料・情報を取得する研究

侵襲・介入・サンプル利用なし (オプトアウト実施)

その他 (「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第12-5の規定による研究)

【同規定の適用要件①～④を全て満たしていることについて判断する方法を、下に具体的に記載】

<旧・臨床研究計画/疫学研究計画のみ選択可>介入なし・サンプル利用なし 【オプトアウト実施】

2. 既存の試料・情報を利用する研究

1) 自機関の既存サンプル・データを、自機関で利用

- A. データのみ利用、人体採取サンプル利用なし【オプトアウト実施】
- B. 人体採取サンプル利用あり
 - (ア) 不可能匿名化サンプルの利用（注：本課題での不可能化は該当せず）
 - (イ) 関連する先行研究で同意あり【情報の通知・公開】
 - (ウ) 公衆衛生向上に特に必要、同意取得困難【オプトアウト実施】
- 2) 自機関の既存サンプル・データを、他機関へ提供
 - ア. 不可能匿名化サンプルの利用（注：本課題での不可能化は該当せず）
 - イ. オプトアウト実施【指針 第12-1(3)イ参照】
 - ウ. データのみ利用、高い社会的重要性、ア・イ実行不可【第12-1(3)ウ参照】
- 3) 他機関の既存サンプル・データを、自機関へ受領
 - A. 匿名化サンプル・データを連結情報なしで受領【提供元でのIC取得確認】
 - B. 非匿名化サンプル・データ、または匿名化サンプル・データを連結情報付きで受領【提供元でのIC取得確認、およびオプトアウト実施】

10 研究資金の調達方法

本研究におけるデータ解析、消耗品などに要する資金は慶應義塾大学医学部整形外科および理化学研究所より支出される。この研究に参加する協力者は通常の診察費用以外に特別な費用を負担することはない。

10.1 研究機関および研究者等の本研究に係る利益相反についての特記事項

- 無（「利益相反状況開示書」に記載の通り）
- 有（下に詳記）

10.2 保険外併用療養費の給付見込み： 有 ・ ■ 無

「有り」の場合、その概要：

11 研究終了後の試料・情報の扱い

11.1 試料・情報の廃棄方法、匿名化の方法

・廃棄対象となるデータ・サンプル：
データ収集後、臨床データは速やかに匿名化される。

・廃棄する方法（匿名化徹底の方法など）：
匿名化に際しては、協力者の氏名、個人番号は消去され、年齢、性別、計測データのみ保存される。

11.2 試料・情報（連結表を含む）の終了後の保管（必要性、方法、廃棄時の匿名化）

- 該当しない

■ 少なくとも研究終了報告日から5年または最終の研究結果報告日から3年の、いずれか遅い方まで保管。

上記以外の方針により保管

・データの保管方法：

該当しない

UMIN症例データレポジトリ (UMIN-ICDR) で保管

研究責任者、または研究責任者が指名する者が保管（保管者を具体的に記載）

■ その他の方法により保管（下に具体的に記載）

臨床データは慶應義塾大学医学部整形外科内の鍵付き金庫内に保管される。データ解析の終了後、匿名化に際しては、協力者の氏名、個人番号は消去され、年齢、性別、計測データのみ保存される。

・サンプルの保管方法：

該当しない

研究責任者が自ら保管

■ 研究責任者が指名する者が保管

・保管者（氏名・所属等）：理化学研究所・統合生命医科学研究センター：池川志郎

その他の方法により保管

・具体的に記載：

11.3 将来の別研究への利用または他機関への提供の可能性

・IC取得時点では特定されない、将来の別研究に用いられる可能性 有 ・ 無

・IC取得時点では特定されない、他の研究機関に提供する可能性 有 ・ 無

IC取得時点で想定される内容（上記いずれかが「有」の場合、具体的に記載）：

11.4 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合のバンク名，匿名化の方法 該当せず

11.5 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性

有 ・ 無

・「有」の場合、研究対象者に関する研究結果（偶発的所見を含む）の取り扱い：

12 遺伝子解析研究における配慮

12.1 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究では遺伝情報の開示は行わない。

12.2 遺伝カウンセリングの体制

研究結果が明らかになった段階で協力者の希望に応じて小児科遺伝子外来（小崎健次郎准教授）に遺伝子カウンセリングを依頼する。

13 研究計画の詳細

■ 添付資料としてプロトコールを提出し、以下は記載しない。

□ 添付資料としてプロトコールを提出し、以下も記載する。

□ 以下に記載する（侵襲および介入なしの場合のみ）。

13.1 研究の背景・目的・方法（専門家向けに詳記）

13.1.1 背景および本研究の科学的合理性の根拠

13.1.2 目的

13.1.3 方法

13.2 研究デザイン

□ 観察研究（以下を記載）

□ 横断研究

□ 縦断研究 □ 前向き □ 後向き

具体的デザイン（）

□ その他（以下に記載）

13.3 結果（アウトカム）と原因（曝露）に関する指標

13.3.1 結果（アウトカム）およびその指標

・評価するアウトカム：

・その指標：

- 1) 主要評価項目
- 2) 副次的評価項目
- 3) 探索的評価項目

13.3.2 原因（曝露）およびその指標

・評価する曝露：

・その指標：

13.3.3 結果に影響する可能性のある因子（交絡要因）に対する配慮

（交絡要因情報の種類・収集法、予測される交絡要因の調整法、等）

13.4 研究対象者

13.4.1 研究対象者となる可能性のある集団の全体

13.4.2 選択（取込、採用）基準（比較群についても記載）

13.4.3 除外基準（比較群についても記載）

13.4.4 予定する研究協力者数およびその算出根拠

13.5 追跡・打ち切り

13.5.1 研究期間

13.6 研究の中止

13.6.1 研究を中止する場合の基準

13.6.2 研究中止を決定する方法

倫理審査申請に関する利益相反事項開示書

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

以下の通り開示します。

2017年01月06日

研究責任者： 松本 守雄

所属(職名)： 整形外科学 (教授)

受付番号：2012-0147-3

(該当するものに■)

申請課題名 腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究			
(1)	申請課題について 実施グループまたは本学は、構想段階から成果公表までのいずれかの時点で、外部から本課題の実施に対して何らかの金銭的支援または非金銭的支援を受けており（または今後受ける予定があり）、かつその中で本課題における利益相反事項（COI）として開示するものはありますか？ 【金額や内容を問いません】	<input type="checkbox"/> はい (別紙に詳記)	<input checked="" type="checkbox"/> いいえ
(2)	申請課題に関わる、その他の関係について 実施グループと外部の間の、過去3年以内の本課題に直接関係しない金銭的関係または非金銭的関係のうち、本課題における利益相反事項（COI）として開示するものはありますか？	<input type="checkbox"/> はい (別紙に詳記)	<input checked="" type="checkbox"/> いいえ
(3)	知的財産権（特許権）について 実施グループの中で、広義において本課題に関係する特許権を保有している方はいますか？	<input type="checkbox"/> はい (別紙に詳記)	<input checked="" type="checkbox"/> いいえ
(4)	【臨床研究の場合】 インフォームドコンセント（IC）の説明文書への記載について 説明文書内に利益相反事項の記載はありますか？	<input type="checkbox"/> 有 (Web申請の場合を除き、説明文書を添付)	<input checked="" type="checkbox"/> 無

1. 当該グループ内あるいは共同研究者に慶應義塾の他の学部の研究者が参加していますか

はい いいえ

*本申請課題について、評価対象となる医薬品、医療機器、体外診断薬等があり、さらに次の(A)か(B)の少なくとも一方に該当する場合は、次頁にて個別研究COI担当者を推薦すること。

(A) 本申請課題の利益相反事項について、「(1)申請課題について」が「■はい」となり、別紙に記載の具体的支援内容に研究資金で200万円、個人的フィーで100万円のいずれかを超えるものがある

(B) 本申請課題の利益相反事項について、「(2)申請課題に関わる、その他の関係について」が「■はい」となり、別紙に記載の過去3年間の具体的支援内容に研究資金で200万円（1社あたりの年間額）、個人的フィーで100万円（1社あたりの年間額）のいずれかを超えるものがある

2. 個別研究COI 担当者に次の者を推薦いたします。

教職員番号：

所属：

個別研究COI担当者：

(個別研究COI担当者が特任教員の場合には資金元が本研究と関わりのないことをご確認下さい)

個別研究COI担当者を推薦する場合、下記の該当する項目にチェックを入れること。

なお、個別研究COI担当者がその責務を負えなくなる場合は、予め(概ね2ヶ月前までに)病院臨床研究利益相反マネジメント委員会事務局へ申し出ることとする。

(下記の3項目を満たす者が対象)

当該研究グループに属していない。

当該研究(臨床試験、治験を含む)の構想段階から成果発表まで研究に直接関与せず判断ができる。

実施する研究を理解している。

その他の理由()

* 本書を印刷して個別研究COI 担当者より下記について、チェック、記載、押印を頂くこと。

3. 個別研究COI 担当者に関する利益相反事項開示について

① 資金等提供者との関わりについて

本課題に関わり、過去1年間に何らかの金銭的支援、非金銭的支援を受けたことや、今後1年以内に受ける予定はありますか。(金額や内容は問いません)

はい いいえ

* 「はい」の場合はその時期、支援内容(資金等提供者(団体名など)、資金の種別、金額等)を記載すること。

()

② 知的財産権(特許権)について

広義において本課題に関係する特許権を保有していますか。

はい いいえ

(西暦) 20 年 月 日

個別研究COI担当者：氏名

(署名・押印)

所属(職名)：

【以下は修正申請時のみ記載】

前回倫理審査承認時の開示内容より、

■	変更なし → 前ページ、本ページのみ記載し提出すること (注) 個別研究COI担当者を設定する場合は開示書別紙も作成・提出すること。
□	変更あり → 前ページ、本ページおよび別紙を記載し提出のこと (注) 今回の変更箇所は下線を付すなどにより明示すること。
主な変更箇所(削除事項を含む)：	

腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究に対する ご協力をお願い

研究責任者 松本守雄
整形外科教室

1 研究目的

《遺伝子とは》

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、病気にかかりやすいことなども含まれます。遺伝は基本的な部分で人の体の形成に重要な役割を果たしています。ある人の体の状態は遺伝による要因（遺伝素因）と、生活習慣や生まれ育った環境による要因（環境因子）によって決まります。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になりますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの印（塩基）の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながって遺伝を司っています。このつながりが遺伝子です。

人間の場合、一つの細胞の中には3万個以上の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つに3万個以上のすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。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60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

《疾患に関連した遺伝子解析研究の特徴》

遺伝子は各個人で全く同一ではなく、1つの塩基が他のものに置換されるといった現象がある一定の割合（1000塩基に1つ程度）で生じており、各個人で少しずつ配列が異なります。これらの中にはある疾患に関連したものが含まれていると考えられております。この遺伝子の特徴

を解析することで、将来的にはある疾患へのかかり易さや、疾患になった場合の進行の予測などが可能となり、更にはその情報をもとに早期に治療方針を検討することが可能になることが考えられます。しかし、ある疾患による症状がまだ軽度の段階で進行の予測などを行うことは倫理的、法的、社会的問題が生じる可能性があります。これには、疾患に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での不安など、様々な問題が考えられます。あなたは腰椎変性側弯症に関する遺伝的素因を有している、あるいはその可能性があるかと判断し、本遺伝子解析研究にご協力いただきたいと考えております。研究への協力の可否を決めるに当たっては、遺伝子解析研究の持つ利点と不利な点を考慮していただければと思います。

< 腰椎変性側弯症とは >

加齢に伴い椎間板や椎間関節という背骨のつなぎ目の関節に変形などが生じることが基盤となり徐々に背骨が変形してくる疾患を腰椎変性側弯症と呼びます。これはもともと変形がなかった方にでも生じてくる可能性があるものです。軽度の変形であれば症状も軽くてすみませんが、高度の変形に進行すると強い腰痛や体のバランス異常による歩行障害や立位保持困難、下肢痛や下肢しびれなどに加え胃食道逆流症などの臓器障害等、様々な障害を来することが知られています。当初は保存治療と言ってお薬やリハビリなどで治療を行いますが十分に改善しない場合には手術を検討しますが、時として変形した背骨を矯正する大掛かりな手術が必要となる場合があります。しかし、手術のタイミングやどの程度の手術が最も適切であるのかはまだ明らかにされておりません。その理由の一つに本疾患がどのような経過をたどるのが明らかにされていないことが挙げられます。そこで、上記のような遺伝子の情報を調べることで変形の進行や予後の予測が可能になれば、手術を含めた治療方針の検討に役立つ可能性があります。この研究の目的は、腰椎変性側弯症がどのような遺伝子に関連するかを、血液や唾液から調べることにあります。その解析結果を腰椎変性側弯症の発生する原因の解明や治療に役立てたいと考えております。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液・唾液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄することができない場合があります。

ご協力いただけない場合でも通常通りの腰椎変性側弯症の治療を継続いたします。

3 研究方法・研究協力事項

血液を通常の方法で約 7ml 採血します。もしくは約 2ml の唾液を採取します。調べる対象となる遺伝子は、現在明らかではありません。血液や唾液中に含まれる DNA という物質を取り出し、こ

れを調べることにより、腰椎変性側弯症の原因となる遺伝子を調べます。この遺伝子が他の人とのように違うかを調べ、さらに患者様の症状との関係を調べます。

採取された血液や唾液は回収され、東京都内にある理化学研究所・ゲノム医科学研究センターに送られます。

そこで遺伝子の多型（一部の DNA の塩基が他の塩基に置き換わっている状態）について調べます。これを側弯のない人の遺伝子と比較することにより、側弯の人がどの遺伝子に多型を持っているかを調べて側弯に関連する遺伝子（複数あると考えられます）を明らかにするという方法です。それとともに、患者様の臨床的な情報（年齢、性別、側弯の大きさ、側弯の進行の有無、治療の方法など）と遺伝子情報を対比させ、例えば側弯が進行して手術に至った人と、進行しなかった人の間に遺伝子に差がなかったかどうかをみて、進行に関係する遺伝子も明らかにする予定です。患者様の臨床情報の解析は慶應大学整形外科で行います。

また、定期的な X 線撮影（半年に 1 回程度）や問診等は通常の腰椎変性側弯症の経過観察と同程度の頻度で行います。

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

本研究で行う採血は通常の採血と同様で危険性は極めて低いです。稀に末梢神経損傷や血腫などの合併症を来すことがあります。その場合には症状に応じて投薬や処置など必要な保険診療内での医療手当を速やかに行います。本遺伝子解析研究の結果があなたの治療にすぐに有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられますが、研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたと同じような病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。

5 個人情報の保護

遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液や唾液などの試料や診療情報は、分析する前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は、慶應義塾大学医学部整形外科において厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。

6 研究計画書等の開示

本研究では、多くの方々の提供された試料を分析した上で結果が導かれますので、あなたを含め、個人の解析結果を開示することはありません。またご本人以外からの請求に際してはご本人の承諾書が必要となります。

7 協力者への結果の開示

本研究から得られた新しい知見はこの研究の独創性の確保などに支障がない範囲で開示すること

ができます。またあなた自身の遺伝子の分析結果は慶應義塾大学医学部整形外科において符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をお知らせすることが可能になります。

8 研究成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれについても権利はありません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

(a) あなたの血液・唾液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。

(b) あなたが同意してくだされば、あなたの試料を将来の研究のための重要な情報として、研究終了後も保管させていただきたいと思えます。この場合も、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。なお将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。

(c) 提供された血液・唾液などの体の一部やそこから取り出したDNAなどを、どこの誰の試料であるかを誰も分からないようにした上で保存し、広く研究用に提供する非営利的な事業（バンク事業）が理化学研究所などを中心に行なわれています。あなたが同意してくだされば、あなたの試料をこのバンク事業に提供し、国民の共有財産として様々な研究に利用させていただきます。なお、バンク事業へ協力は必須ではありません。

11 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用をあなたが負担することはありません。しかし、この研究の結果、病気のかかりやすさなどが明らかとなって新たな診療や検査が必要となる場合があります。この一般診療に要する費用のうち自己負担分については、あなたが負担せねばなりません。

12 問い合わせ先

平成 28 年 11 月 14 日

研究実施機関名および責任者：慶應義塾大学医学部整形外科 松本守雄

お問い合わせ先：160-8582 東京都新宿区信濃町 3 5

慶應義塾大学医学部整形外科 Tel: 03-5363-3812

腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究への協力の同意書 (整形外科保管用)

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

研究責任者 殿

私は、研究課題名「腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究」について、説明文書(第 2016 年版、2016 年 11 月作成)を用いて説明を受け、下記の各項目について理解し、自らの意思により研究協力に同意します。

・説明を受け理解した項目(注: の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。)

- | | |
|------------------------|-------------------|
| 1 研究目的 | 7 協力者本人の結果の開示 |
| 2 研究協力の任意性と撤回の自由 | 8 研究成果の公表 |
| 3 研究方法・研究協力事項 | 9 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| 末梢血 7ml または唾液 2ml の提供 | 10 研究終了後の試料取扱の方針 |
| 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益 | 11 費用負担に関する事項 |
| 5 個人情報の保護 | 12 問い合わせ先 |
| 6 研究計画書等の開示 | |

・試料等の取り扱いに関する同意(説明を受け理解した項目のすべての に✓を記入された方)

- 本研究の終了後、提供した試料等が説明文書に記載の通り、引き続き保存されることに同意します。
はい(下記2へ) いいえ
- 上記1の同意に基づいて保存された試料等が、将来新たに計画および実施される、本研究と同趣旨の医学研究に利用されることに同意します。
はい いいえ
- 氏名や住所など、試料等の提供者を特定できる情報(個人情報)を完全に削除した上で、試料等およびその成分(DNA など)を、理化学研究所・統合生命医科学研究センターに提供し、当該バンクの管理規定に従って他の研究者等へ頒布され、適用される各種倫理指針等の諸規則の下に、倫理審査委員会で承認された遺伝子解析を含む研究に使用されることに同意します。 はい いいえ

研究協力者記入欄

同意日 年 月 日 研究協力者 氏名: _____

(西暦) (<署名、または記名・捺印>)

代諾者 署名: _____

(任意: 上記以外) 続柄: _____

(研究者等記入欄)

説明日 年 月 日 説明者: 慶應義塾大学整形外科教授

(西暦) (必須: 研究/実務責任者・分担者) 松本守雄

説明補助者: _____

(任意: 上記以外)

(個人情報管理者記入欄)

研究協力者 ID(連結可能匿名化用)

腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究への協力の同意書 (医学部保管用)

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

研究責任者 殿

私は、研究課題名「腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究」について、説明文書(第 2016 年版、2016 年 11 月作成)を用いて説明を受け、下記の各項目について理解し、自らの意思により研究協力に同意します。

・説明を受け理解した項目(注: の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。)

- | | |
|------------------------|-------------------|
| 1 研究目的 | 7 協力者本人の結果の開示 |
| 2 研究協力の任意性と撤回の自由 | 8 研究成果の公表 |
| 3 研究方法・研究協力事項 | 9 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| 末梢血 7ml または唾液 2ml の提供 | 10 研究終了後の試料取扱の方針 |
| 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益 | 11 費用負担に関する事項 |
| 5 個人情報の保護 | 12 問い合わせ先 |
| 6 研究計画書等の開示 | |

・試料等の取り扱いに関する同意(説明を受け理解した項目のすべての に✓を記入された方)

- 本研究の終了後、提供した試料等が説明文書に記載の通り、引き続き保存されることに同意します。
はい(下記2へ) いいえ
- 上記1の同意に基づいて保存された試料等が、将来新たに計画および実施される、本研究と同趣旨の医学研究に利用されることに同意します。
はい いいえ
- 氏名や住所など、試料等の提供者を特定できる情報(個人情報)を完全に削除した上で、試料等およびその成分(DNA など)を、理化学研究所・統合生命医科学研究センターに提供し、当該バンクの管理規定に従って他の研究者等へ頒布され、適用される各種倫理指針等の諸規則の下に、倫理審査委員会で承認された遺伝子解析を含む研究に使用されることに同意します。 はい いいえ

研究協力者記入欄

同意日 年 月 日 研究協力者 氏名: _____

(西暦) (<署名、または記名・捺印>)

代諾者 署名: _____

(任意: 上記以外) 続柄: _____

(研究者等記入欄)

説明日 年 月 日 説明者: 慶應義塾大学整形外科教授

(西暦) (必須: 研究/実務責任者・分担者) 松本守雄

説明補助者: _____

(任意: 上記以外)

(個人情報管理者記入欄)

研究協力者 ID(連結可能匿名化用)

腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究への協力の同意書 (カルテ添付用)

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

研究責任者 殿

私は、研究課題名「腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究」について、説明文書(第 2016 年版、2016 年 11 月作成)を用いて説明を受け、下記の各項目について理解し、自らの意思により研究協力に同意します。

・説明を受け理解した項目(注: の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。)

- | | |
|------------------------|-------------------|
| 1 研究目的 | 7 協力者本人の結果の開示 |
| 2 研究協力の任意性と撤回の自由 | 8 研究成果の公表 |
| 3 研究方法・研究協力事項 | 9 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| 末梢血 7ml または唾液 2ml の提供 | 10 研究終了後の試料取扱の方針 |
| 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益 | 11 費用負担に関する事項 |
| 5 個人情報の保護 | 12 問い合わせ先 |
| 6 研究計画書等の開示 | |

・試料等の取り扱いに関する同意(説明を受け理解した項目のすべての に✓を記入された方)

- 本研究の終了後、提供した試料等が説明文書に記載の通り、引き続き保存されることに同意します。
はい(下記2へ) いいえ
- 上記1の同意に基づいて保存された試料等が、将来新たに計画および実施される、本研究と同趣旨の医学研究に利用されることに同意します。
はい いいえ
- 氏名や住所など、試料等の提供者を特定できる情報(個人情報)を完全に削除した上で、試料等およびその成分(DNA など)を、理化学研究所・統合生命医科学研究センターに提供し、当該バンクの管理規定に従って他の研究者等へ頒布され、適用される各種倫理指針等の諸規則の下に、倫理審査委員会で承認された遺伝子解析を含む研究に使用されることに同意します。 はい いいえ

研究協力者記入欄

同意日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 研究協力者 氏名: _____

(西暦) (<署名、または記名・捺印>)

代諾者 署名: _____

(任意: 上記以外) 続柄: _____

(研究者等記入欄)

説明日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 説明者: 慶應義塾大学整形外科教授

(西暦) (必須: 研究/実務責任者・分担者) 松本守雄

説明補助者: _____

(任意: 上記以外)

(個人情報管理者記入欄)

研究協力者 ID(連結可能匿名化用)

腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究への協力の同意書 (患者様控用)

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

研究責任者 殿

私は、研究課題名「腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究」について、説明文書(第 2016 年版、2016 年 11 月作成)を用いて説明を受け、下記の各項目について理解し、自らの意思により研究協力に同意します。

・説明を受け理解した項目(注: の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。)

- | | |
|------------------------|-------------------|
| 1 研究目的 | 7 協力者本人の結果の開示 |
| 2 研究協力の任意性と撤回の自由 | 8 研究成果の公表 |
| 3 研究方法・研究協力事項 | 9 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| 末梢血 7ml または唾液 2ml の提供 | 10 研究終了後の試料取扱の方針 |
| 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益 | 11 費用負担に関する事項 |
| 5 個人情報の保護 | 12 問い合わせ先 |
| 6 研究計画書等の開示 | |

・試料等の取り扱いに関する同意(説明を受け理解した項目のすべての に✓を記入された方)

- 本研究の終了後、提供した試料等が説明文書に記載の通り、引き続き保存されることに同意します。
はい(下記2へ) いいえ
- 上記1の同意に基づいて保存された試料等が、将来新たに計画および実施される、本研究と同趣旨の医学研究に利用されることに同意します。
はい いいえ
- 氏名や住所など、試料等の提供者を特定できる情報(個人情報)を完全に削除した上で、試料等およびその成分(DNA など)を、理化学研究所・統合生命医科学研究センターに提供し、当該バンクの管理規定に従って他の研究者等へ頒布され、適用される各種倫理指針等の諸規則の下に、倫理審査委員会で承認された遺伝子解析を含む研究に使用されることに同意します。 はい いいえ

研究協力者記入欄

同意日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 研究協力者 氏名: _____

(西暦) (<署名、または記名・捺印>)

代諾者 署名: _____

(任意: 上記以外) 続柄: _____

(研究者等記入欄)

説明日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 説明者: 慶應義塾大学整形外科教授

(西暦) (必須: 研究/実務責任者・分担者) 松本守雄

説明補助者: _____

(任意: 上記以外)

(個人情報管理者記入欄)

研究協力者 ID(連結可能匿名化用)

臨床研究実施計画書

(西暦) 2016 年 11 月 14 日

研究番号 20120147

課題名 腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究

研究代表者 慶應義塾大学整形外科学教室 教授 松本守雄

研究事務局 慶應義塾大学 整形外科

代表者 松本守雄

改訂日 2016 年 11 月 14 日

3 研究組織

分担者

<u>氏名</u>	<u>所属</u>	<u>職名</u>
渡邊航太	整形外科	専任講師
藤田順之	整形外科	助教

共同研究機関と担当者（多施設共同研究の場合は研究組織名と代表者）

共同研究機関と担当者（多施設共同研究の場合は研究組織名と代表者）

理化学研究所・統合生命医科学研究センター 池川志郎

浜松医科大学附属病院 大和雄

以下、Keio Spine Resarch Group (KSRG)

東京都済生会中央病院	手塚正樹
国立病院機構村山医療センター	金子慎二郎
慶友整形外科	斉藤正史
国際医療福祉大学附属三田病院	福井康之
北里研究所病院	日方智宏
福生病院	吉田英彰
荻窪病院	河野亨
練馬総合病院	塩野雄太
川崎市立川崎病院	小柳貴裕
けいゆう病院	鎌田修博
済生会横浜市東部病院	福田健太郎
神奈川県厚生連伊勢原協同病院	高畑武司
埼玉メディカルセンター	堀内陽介
済生会宇都宮病院	加藤匡裕
静岡赤十字病院	小川潤
静岡市立清水病院	奥山邦昌
東京医科歯科大学市川総合病院	白石健
日野市立病院	依光悦朗
公務員共済組合立川病院	小粥博樹
済生会横浜市南部病院	上田誠司
国際親善病院	山下裕
さいたま市立病院	金子康仁
佐野厚生総合病院	清水健太郎
防衛医科大学病院	細金直文

4 計画の概要

4.1. 目的と方法

目的：

腰椎変性側弯症(degenerative lumbar scoliosis: DLS)は変形性変化を基盤に高齢者に発症する疾患であるがその原因はいまだ不明である。一方、思春期に多発する特発性側弯症に関しては従来、遺伝の関与の可能性が指摘されており、理化学研究所 ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チーム(池川志郎チームリーダー)と慶應大学等の共同研究により一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)の解析から LBX1 遺伝子が関連していることを昨年報告している(Nat Genet. 2011 Oct 23;43(12):1237-40.)。また、米国では Ogilvie らのグループがゲノムワイドな解析で特発性側弯の進行に関与する遺伝子を複数同定しており、Axial Biotech 社(<http://www.axialbiotech.com/>)から側弯症の遺伝子診断キットが近々販売される予定である。

一方で、これまでに DLS の原因遺伝子の研究、特にゲノムワイドな網羅的研究は行われていないのが現状である。DLS は変形の進行により腰痛や体幹バランス異常による歩行障害や立位保持困難、下肢痛や下肢しびれなどの神経障害に加え最近では胃食道逆流症などの臓器障害等、様々な障害を来すことが知られている。上記症状による ADL 障害が保存療法で改善しない場合には手術的な治療を検討するが、時として広範囲な矯正固定術が必要となり既存疾患を多数有する高齢者にはしばしば侵襲が非常に大きな手術とならざるを得ない。術式も各種存在しコンセンサスは得られておらず、どの程度の固定範囲でどのような術式が妥当であるかの予測は困難である。そこで DLS の進行をある程度予測するは術式選択や固定範囲の決定に多大なメリットがある。

本研究の目的は、日本人における DLS の発生および進行に関与する疾患感受性遺伝子を明らかにすることである。将来的には、遺伝子診断により進行性の側弯症を rule out して早期治療や新たな治療法の開発などに役立てることである。

方法：

十分なインフォームドコンセントを得たうえで同意者より約 7 ml の血液を採取し、血液中の白血球より DNA を抽出する。もしくは同意者より約 2ml の唾液を採取し、DNA を抽出する。これらの DNA 情報を用いて、集団を対象とし、非 DLS 例をコントロールとするゲノムワイド相関解析を行う。更に、相関解析の結果から選出された遺伝子多型の中で機能的に有用な情報が得られると考えられる遺伝子多型についてその生物学的な意義を解析する。

また、遺伝子情報と X 線所見やその他の臨床情報との関連についても解析をし、側弯の発生、進行に関連する遺伝子の意義について明らかにする。

4.2 研究協力者の人数

DLS 患者 2000 名を目標とする。

4.3 実施期間

倫理委員会許可日 平成 33 年 12 月 31 日

4.4 実施場所

DNA サンプルの採取は慶應義塾大学整形外科ならびに共同研究機関整形外科、遺伝子タイピングは理化学研究所 ゲノム医科学研究センターにて行われる。

5 研究協力者の選定・依頼と協力の詳細

5.1 選定基準（13.4 に詳述する場合は概要を記載）

立位脊椎 X 線正面像で 15 度以上の側弯を有し DLS と診断された 20 歳以上-80 歳未満の患者で本研究への参加に同意したものの。

5.2 依頼方法

倫理指針に則り、患者に説明同意文書を用いてインフォームド・コンセントを取得する。

5.3 協力の詳細

診療記録上の臨床データ、脊椎全長 X 線の計測データの提供、患者質問票への記入をしていただく。また採血により約 7ml の血液を提供していただく。もしくは唾液を約 2ml 提供していただく。非手術例では 1 年に 2 回程度、最低 3 年間受診していただき X 線検査を受けていただき、進行の有無を follow-up する。

6 計画が準拠する倫理ガイドライン

「ヘルシンキ宣言」、および、
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
臨床研究に関する倫理指針
疫学研究に関する倫理指針
その他（)

7 研究協力者への危険性とそれへの対処方法、協力者の利益、および社会的な危険性と利益の予測
研究協力者への危険性としては末梢神経の損傷や血腫など採血に伴う合併症であるが、これは極めて稀と考えられる。X 線検査には放射線被曝を伴うが、本検査は側弯の診断と経過観察に必要不可欠であり、通常の診療の一環として行われる。X 線検査は通常診療と同頻度の 6 か月に 1 回程度の頻度で行う。万が一、採血等で生じた障害に対しては通常の保険診療内で投薬治療や創処置など適切な医療手当を行う。また研究協力者への研究協力費などの支給はない。

本研究により側弯症関連遺伝子が同定されれば、進行性側弯の早期診断が可能となり、非進行性に対する不必要な治療の中止や側弯が高度となる前の早期手術など、本症に対する効率的治療の確立につながり、患者本人はもとより医療費の削減という形で社会にも多大な恩恵がある。

8 個人情報保護の方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、とくに検体等を学外に移動する場合の配慮）
本研究発表の際は、個人名の公表は行わない。まず、慶應義塾大学病院および共同研究施設においてサンプルの採取と臨床データの収集等が行われる。次いで個人情報と臨床データを切り離すためにサンプルに特定の ID 番号を付けて匿名化したうえで、臨床データの解析を行う。個人情報と臨床データを結びつける ID 番号は本研究とは無関係の整形外科医師（個人情報管理者）に厳重に管理させる。理化学研究所 ゲノム医科学研究センターにおいては匿名化されたサンプルについて遺伝子情報の解析を行う。臨床データと遺伝子情報の関連についての解析は慶應義塾大学整形外科で行う。

9 研究協力者に理解を求め同意を得る方法（説明書および同意書を添付）

9.1 インフォームド・コンセントを受けられない協力者（未成年等）が必要な場合の理由
該当せず

9.2 研究実施前に提供された試料等を使用する場合の同意の有無，内容，提供時期，関連指針への適合性

本研究では研究実施前提供資料等の使用はない

9.3 他の研究実施機関から試料等の提供を受ける場合のインフォームド・コンセント

（説明書および同意書を添付）

本研究ではコントロールとして、理化学研究所 ゲノム医科学研究センターに保存されている非側弯症患者の血液を用いるが、すでにこれらの患者からは研究参加の段階でインフォームド・コンセントを得ている。

10 研究資金の調達方法

本研究におけるデータ解析、消耗品などに要する資金は慶應義塾大学医学部整形外科および理化学研究所より支出される。この研究に参加する協力者は通常の診察費用以外に特別な費用を負担することはない。

混合診療の可能性 無

11 研究終了後の試料等の扱い

11.1 試料等の廃棄方法、匿名化の方法

データ収集後、臨床データは速やかに匿名化される。匿名化に際しては、協力者の氏名、個人番号は消去され、年齢、性別、計測データのみ保存される。

11.2 試料等の保存の必要性、保存の方法、匿名化の方法

研究期間内は、臨床データは慶應義塾大学医学部整形外科内の鍵付き金庫内に保管される。データ解析の終了後、匿名化に際しては、協力者の氏名、個人番号は消去され、年齢、性別、計測データのみ保存される。

血液は協力者の同意が得られれば、今後の新たな研究のために理化学研究所 ゲノム医科学研究センターに保存される。同意が得られなければ本研究終了後破棄される。

保存試料等を用いて新たな研究を行う場合には改めて倫理審査委員会に審査申請を行う。

11.3 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合のバンク名，匿名化の方法 該当せず

以下は該当する研究のみ記入

1 2 遺伝子解析研究における配慮

12.1 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究では遺伝情報の開示は行わない。

12.2 遺伝カウンセリングの体制

研究結果が明らかになった段階で協力者の希望に応じて小児科遺伝子外来（小崎健次郎准教授）に遺伝子カウンセリングを依頼する。

1 3 研究計画の詳細（疫学手法を用いて解析する研究の場合）

13.1 研究目的

目的:本研究の目的は日本人における腰椎変性側弯症(DLS)の発生および進行に關与する疾患感受性遺伝子を明らかにすることである。将来的には遺伝子診断により、進行性の側弯症を rule out して手術を含めた治療戦略の検討に役立てることである。

方法:十分なインフォームドコンセントを得たうえで同意者より約7 mlの血液、もしくは約2mlの唾液を採取し、血液、唾液中のDNAを抽出する。これらのDNA情報を用いて、集団を対象し、非DLS例をコントロールとしたゲノムワイド相関解析を行う。更に、相関解析の結果から選出された遺伝子多型の中で機能的に有用な情報が得られると考えられる遺伝子多型についてその生物学的な意義を解析する。

また、遺伝子情報とX線所見やその他の臨床情報との関連についても解析をし、側弯の発生、進行に關

連する遺伝子の意義について明らかにする。

13.2 研究デザインのタイプ

(無作為化比較試験(RCT)、非無作為化比較試験、症例対照研究、時間断面研究等)

本研究は患者個々の臨床情報と遺伝子情報を対応させる臨床研究であり、介入を行わない横断観察研究である。また、経過観察期間中の進行度を観察し遺伝情報との相関を検討するのは前向き観察研究となる。

13.3 結果(アウトカム)と原因(曝露)に関する指標

13.3.1 結果(アウトカム)の指標

遺伝子多型の中で機能的に有用な情報が得られると考えられる遺伝子多型について側弯の発症、進行との関係を明らかにする。さらに、遺伝子情報と X 線所見やその他の臨床情報との関連についても解析をし、側弯の発生、進行に関連する遺伝子の意義について明らかにする。

保存治療症例に関しては 6 か月に 1 度、X 線等で進行の有無を観察する。3 年間、経過観察を行い進行度との関連を解析する。

13.3.2 原因(曝露)の指標

本研究における原因である腰椎変性側弯症の診断の指標は立位脊椎 X 線正面像で 15 度以上の側弯変形である。

13.3.3 結果に影響する可能性のある因子(交絡要因)に対する配慮

(交絡要因情報の種類・収集法、予測される交絡要因の調整法、等)

交絡する可能性のある因子は遺伝子多型に影響を及ぼしうる因子すべてであるが、性別や発症時年齢や初診時側弯角、閉経の有無などが因子になりうると考えられる。詳細な臨床情報との対比や遺伝子多型の生物学的意義の解析により交絡因子の調整を行う。

13.4 研究対象者

13.4.1 研究対象者となる可能性のある集団の全体

20-80 歳の男女で脊椎疾患で研究参加施設を受診し X 線検査を行った症例

13.4.2 取込(採用)基準 (比較群についても記載)

1. 20 歳以上-80 歳未満の間に撮影した立位脊椎全長 X 線で Cobb 角 15 度以上
2. 手術症例(過去を含む)、保存症例を問わない
3. 過去手術症例に関しては下記の条件を満たすもの
 - ・手術が 20 歳以降で行われたもの
 - ・手術前の X 線で 15 度以上の側弯を確認できるもの
4. 採血時に 75 歳を超えている場合は下記の条件を満たすもの

・X線による診断が20歳以上-80歳未満の間に採血施設で行われたもの

・他院で診断が行われた場合はレントゲン、紹介状、カルテのコピーなどで確認できるもの

6・本研究への参加の同意を本人から得られた症例

13.4.3 除外基準 (比較群についても記載)

除外基準

1. 明らかな椎体骨折を有するもの
2. 機能性側弯症
3. 構築性側弯症で症候性、先天性側弯症
4. 本人から同意の得られない症例
5. 4520歳未満で行われた脊椎手術の既往
6. パーキンソン病を有するもの
7. 脊椎感染症、脊椎腫瘍の既往のあるもの
8. 部位を問わず放射線治療を受けたもの

13.4.4 サンプル数およびその算出根拠

2000例を目標とする。

先行する特発性側弯症の研究ではゲノムワイド相関解析を行い有意な遺伝子多型を同定するのに1000例を要した。

13.4.5 (介入研究)対象者に対する介入打ち切り基準

(副作用、心身状態の悪化・変化等で介入を中断する場合の基準)

該当せず

13.4.6 (介入研究)コンプライアンスの確認方法

該当せず

13.5 追跡・打ち切り

13.5.1 研究期間

倫理委員会承認後 平成33年12月31日

13.5.2 (介入研究、前向き観察研究)追跡不能例に対する対処

保存治療例でその進行を経過観察中の症例が追跡不能になった場合でも側弯発生関連遺伝子の解析には取り込む。しかし、側弯進行関連遺伝子解析からは除外する。

13.6 (介入研究)研究の中止

136.1 研究の中止基準

該当せず

13.6.2 中止基準の確定法

該当せず

注 - 1) *印の箇所は、記入しないで下さい。

- 2) 審査対象欄は該当する項目を で囲ってください。なお、「その他」の場合は、具体的に内容を記入してください。

- 3) 当申請書はオリジナル1部と写し2部を提出してください。

- 4) 審査対象に関する書類（参考文献等）がある場合には、3部添付してください。

- 5) 書類は全て片面印刷したものを提出してください。

腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究に対する ご協力をお願い

実施責任者 松本守雄
整形外科教室

1 研究目的

《遺伝子とは》

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、病気にかかりやすいことなども含まれます。遺伝は基本的な部分で人の体の形成に重要な役割を果たしています。ある人の体の状態は遺伝による要因（遺伝素因）と、生活習慣や生まれ育った環境による要因（環境因子）によって決まります。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になりますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの印（塩基）の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながって遺伝を司っています。このつながりが遺伝子です。

人間の場合、一つの細胞の中には3万個以上の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つに3万個以上のすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。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60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

《疾患に関連した遺伝子解析研究の特徴》

遺伝子は各個人で全く同一ではなく、1つの塩基が他のものに置換されるといった現象がある一定の割合（1000塩基に1つ程度）で生じており、各個人で少しずつ配列が異なります。これらの中にはある疾患に関連したものが含まれていると考えられております。この遺伝子の特徴

を解析することで、将来的にはある疾患へのかかり易さや、疾患になった場合の進行の予測などが可能となり、更にはその情報をもとに早期に治療方針を検討することが可能になることが考えられます。しかし、ある疾患による症状がまだ軽度の段階で進行の予測などをすることは倫理的、法的、社会的問題が生じる可能性があります。これには、疾患に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での不安など、様々な問題が考えられます。あなたは腰椎変性側弯症に関する遺伝的素因を有している、あるいはその可能性があるかと判断し、本遺伝子解析研究にご協力いただきたいと考えております。研究への協力の可否を決めるに当たっては、遺伝子解析研究の持つ利点と不利な点を考慮していただければと思います。

< 腰椎変性側弯症とは >

加齢に伴い椎間板や椎間関節という背骨のつなぎ目の関節に変形などが生じることが基盤となり徐々に背骨が変形してくる疾患を腰椎変性側弯症と呼びます。これはもともと変形がなかった方にでも生じてくる可能性があるものです。軽度の変形であれば症状も軽くてすみませんが、高度の変形に進行すると強い腰痛や体のバランス異常による歩行障害や立位保持困難、下肢痛や下肢しびれなどに加え胃食道逆流症などの臓器障害等、様々な障害を来すことが知られています。当初は保存治療と言ってお薬やリハビリなどで治療を行いますが十分に改善しない場合には手術を検討しますが、時として変形した背骨を矯正する大掛かりな手術が必要となる場合があります。しかし、手術のタイミングやどの程度の手術が最も適切であるのかはまだ明らかにされておりません。その理由の一つに本疾患がどのような経過をたどるのが明らかにされていないことが挙げられます。そこで、上記のような遺伝子の情報を調べることで変形の進行や予後の予測が可能になれば、手術を含めた治療方針の検討に役立つ可能性があります。この研究の目的は、腰椎変性側弯症がどのような遺伝子に関連するかを、血液や唾液から調べることにあります。その解析結果を腰椎変性側弯症の発生する原因の解明や治療に役立てたいと考えております。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液・唾液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄することができない場合があります。

ご協力いただけない場合でも通常通りの腰椎変性側弯症の治療を継続いたします。

3 研究方法・研究協力事項

血液を通常の方法で約 7ml 採血します。もしくは約 2ml の唾液を採取します。調べる対象となる遺伝子は、現在明らかではありません。血液や唾液中に含まれる DNA という物質を取り出し、こ

れを調べることにより、腰椎変性側弯症の原因となる遺伝子を調べます。この遺伝子が他の人とのように違うかを調べ、さらに患者様の症状との関係を調べます。

採取された血液や唾液は回収され、東京都内にある理化学研究所・ゲノム医科学研究センターに送られます。

そこで遺伝子の多型（一部の DNA の塩基が他の塩基に置き換わっている状態）について調べます。これを側弯のない人の遺伝子と比較することにより、側弯の人がどの遺伝子に多型を持っているかを調べて側弯に関連する遺伝子（複数あると考えられます）を明らかにするという方法です。それとともに、患者様の臨床的な情報（年齢、性別、側弯の大きさ、側弯の進行の有無、治療の方法など）と遺伝子情報を対比させ、例えば側弯が進行して手術に至った人と、進行しなかった人の間に遺伝子に差がなかったかどうかをみて、進行に関係する遺伝子も明らかにする予定です。患者様の臨床情報の解析は慶應大学整形外科で行います。

また、定期的な X 線撮影（半年に 1 回程度）や問診等は通常の腰椎変性側弯症の経過観察と同程度の頻度で行います。

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

本研究で行う採血は通常の採血と同様で危険性は極めて低いです。稀に末梢神経損傷や血腫などの合併症を来すことがあります。その場合には症状に応じて投薬や処置など必要な保険診療内での医療手当を速やかに行います。本遺伝子解析研究の結果があなたの治療にすぐに有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられますが、研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたと同じような病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。

5 個人情報の保護

遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液や唾液などの試料や診療情報は、分析する前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は、慶應義塾大学医学部整形外科において厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。

6 研究計画書等の開示

本研究では、多くの方々の提供された試料を分析した上で結果が導かれますので、あなたを含め、個人の解析結果を開示することはありません。またご本人以外からの請求に際してはご本人の承諾書が必要となります。

7 協力者への結果の開示

本研究から得られた新しい知見はこの研究の独創性の確保などに支障がない範囲で開示すること

ができます。またあなた自身の遺伝子の分析結果は慶應義塾大学医学部整形外科において符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をお知らせすることが可能になります。

8 研究成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれについても権利はありません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

(a) あなたの血液・唾液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。

(b) あなたが同意してくだされば、あなたの試料を将来の研究のための重要な情報として、研究終了後も保管させていただきたいと思います。この場合も、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。なお将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。

(c) 提供された血液・唾液などの体の一部やそこから取り出したDNAなどを、どこの誰の試料であるかを誰も分からないようにした上で保存し、広く研究用に提供する非営利的な事業（バンク事業）が理化学研究所などを中心に行なわれています。あなたが同意してくだされば、あなたの試料をこのバンク事業に提供し、国民の共有財産として様々な研究に利用させていただきます。なお、バンク事業へ協力は必須ではありません。

11 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用をあなたが負担することはありません。しかし、この研究の結果、病気のかかりやすさなどが明らかとなって新たな診療や検査が必要となる場合があります。この一般診療に要する費用のうち自己負担分については、あなたが負担せねばなりません。

12 問い合わせ先

平成 28 年 11 月 14 日

研究実施機関名および責任者：慶應義塾大学医学部整形外科 松本守雄

お問い合わせ先：160-8582 東京都新宿区信濃町 3 5

慶應義塾大学医学部整形外科 Tel: 03-5363-3812

研究協力の同意書

慶應義塾大学

医学部長 殿

私は、腰椎変性側弯症の遺伝子解析に関する研究について、(_____)より説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力の同意をします。

説明を受け理解した項目 (_____ の中にご自分でレを付けて下さい。)

- | | |
|----------------------------------|-------------------|
| 1 研究目的 | 7 協力者への結果の開示 |
| 2 研究協力の任意性と撤回の自由 | 8 研究成果の公表 |
| 3 研究方法・研究協力事項 | 9 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| 約 7ml の血液もしくは約 2ml の唾液の提供をしていただく | |
| 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益 | 10 研究終了後の試料取扱の方針 |
| 5 個人情報の保護 | 11 費用負担に関する事項 |
| 6 研究計画書等の開示 | 12 問い合わせ先 |

研究協力への同意 (説明を受け理解した項目のすべての _____ にレを記入された方)

1. 本研究が終了した時、速やかに試料等を廃棄してください。 はい いいえ
2. 提供する試料が本研究に使用されるとともに、保存され、将来、新たに計画実施される同趣旨の医学研究に使用されることに同意します。 はい いいえ
(2の「はい」に _____ を付けた方は、3の「はい」または「いいえ」に _____ を付けて下さい。)
3. 提供者の氏名や住所など提供者本人を特定できる情報を完全に削除した上で、試料や試料から取り出したDNAなどを _____ 機関(責任者 _____)が行うバンクに提供し、遺伝子解析を含む承認された研究に使用されることに同意します。 はい いいえ

年 月 日

(署名または捺印) _____

(代諾者が署名した場合は、本人の氏名と本人の関係) _____

住所 _____

電話 _____

研究責任者

松本守雄

説明者

腰椎戦変性側弯症の遺伝子解析に関する研究

修正サマリー

指摘事項

- 1) Axial Biotech 社による進行性側弯症関連遺伝子診断キットを本研究に導入する計画の場合には、4.1.3 方法の変更（加筆）にその旨を加筆すること。
- 2) また、上記1) に伴い説明文書の加筆修正が必要と考えられる場合は、適宜対応すること。
- 3) 申請書”2. 研究の種類 研究の種類 ”で介入型が選ばれているが、”2.2 人を対象とする医学系研究計画の概要 ”では介入無となっており、整合性がとれない。過去承認された申請書も確認し、正しく修正すること。

回答

- 1)2) Axial Biotech 社 (<http://www.axialbiotech.com/>) からはすでに側弯症の遺伝子診断キットが販売されております。記載を変更しました。しかし、以前の当グループの研究において、同診断キットは、日本人の集団では再現されないことが明らかとなっております。以上より、本研究において同診断キットを使用する予定はありません。

- 3) 研究の種類に関して、以前より介入型で申請がなされておりましたが、本研究の目的は腰椎

変性側弯症の原因遺伝子の解明であり、研究内容としては非介入型です。そのため、今回の修正申請で、非介入型とさせていただきました。