

受付番号： 2020-1-578

課題名：過敏性腸症候群に関する縦走オミクス観察研究

1. 研究の対象

- 1) 2016年2月～2018年3月に東北大学病院で「過敏性腸症候群に対する半夏瀉心湯、六君子湯の効果研究」に参加された方
- 2) 2016年2月～2018年3月に東北大学大学院医学系研究科で「漢方における証と遺伝子との関連に関するゲノム解析」に参加された方

2. 研究期間

研究期間：2018年3月（倫理委員会承認後）～2023年2月

3. 研究目的

ヒトにおける過敏性腸症候群（IBS）症状出現時の脳-腸-腸内細菌相関について、既に同意・検体取得済のオミクス-ゲノム情報の縦走解析により検討する。

4. 研究方法

解析に使用する検体、情報は以下を用いる。

1. ヒトゲノム

血液よりDNAを抽出し、ジャポニカアレイなどによる網羅的遺伝子変異の探索、および、一部の遺伝子に対してPCRなどを用いた詳細解析を行う。得られた情報について、匿名化された研究用ID、IBS症状の有無などを東京大学(研究協力者、河合洋介先生)、国立がん研究センター東病院(研究協力者、山下理宇先生)と共有し、共同で解析を行なう。

2. 口腔(唾液、歯垢)、糞便のメタゲノム、プロテオーム、メタボローム解析

糞便、唾液、歯垢からDNAを抽出する。得られたDNAサンプルを琉球大学(研究協力者、佐藤行人先生)、日本ジーンウィズ社(次世代シーケンス受託解析サービス)に送付し、Illumina Miseq等を用いて配列決定、データの統計解析を行う。情報について匿名化された研究用ID、IBS症状の有無などを琉球大学に送る(日本ジーンウィズ社には送付しない)。得られたデータは、琉球大学と東北大学間で情報を共有し、共同で解析を行う。

更に糞便サンプルからRNAを抽出し、得られたRNAサンプルを九州大学(研究協力者、林哲也先生)に送付して、メタトランスクリプトーム解析を行なう。九州大学にて細菌由来のrRNAが取り除き、ライブラリ作成を行い、Illumina HiSeqを用いて配列決定、データの

統計解析を行なう。その後のデータ解析は、九州大学と東北大学で連携して細菌叢のアノテーション解析・及びパスウェイ解析等を行う。必要に応じ、全メタゲノム解析を行うことで、存在する細菌種の遺伝子を推定し、どのような機能を持つ遺伝子がIBSの症状出現時に変化しているか比較する。

糞便、口腔サンプルを用いて、代謝物質を抽出し、質量分析計を用いたメタボローム解析を行う。必要に応じて、動物モデルを用いて細菌の機能評価を行う。糞便メタボロミクスについて、慶応大学（研究協力者、福田真嗣先生）に糞便検体を送付し、慶応大学にてサンプルよりDNAを抽出してメタゲノム解析を、そして同糞便サンプルよりを用いた代謝物抽出を行う。得られたデータは、主に慶応大学で解析し、セキュリティー管理をした状態で東北大学に輸送し、管理する。

得られたメタトランスクリプトーム、メタゲノム、メタボローム並びに、データ間の統合縦走解析について、国立遺伝学研究所（研究協力者、黒川顕先生）、更にこれらとゲノム解析情報について国立がん研究センター東病院（研究協力者、山下理宇先生）と東北大学で連携して解析を行う。

3. 血液メタボローム、プロテオーム解析

採取した血液検体について、既に東北大学病院臨床検査部で検査済の血漿（2ml採血）、血清（7ml採血）データについて、他サンプル情報との関連を調べる。更に凍結保存血漿、血清検体を用いて、GC-MS/MSを用いたメタボローム解析、プロテオーム解析を行う。これらは、東北大学大学院医学系研究科と東北大学東北メディカル・メガバンク機構にて行う。

既に別課題研究にて同意取得済み、研究が終了しているため被験者には新たな謝礼はありません。また経済的負担は発生しません。

研究に参加することで研究対象者が得られると予想される利益として、下痢型IBSにおける病因・病態の解明、バイオマーカーの開発など社会貢献となる可能性があります。一方、特に予測される危険と不利益は生じません。

本研究は、既に公開データベース（大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）に公開済の研究に対する観察研究であるため、新たな研究概要の登録は行いません。研究責任者は、研究終了後、研究対象者の個人情報保護に措置を講じた上で、遅滞なく研究結果を医学雑誌等に公表します。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液、糞便、口腔（唾液、歯垢）、等

情報：病歴、治療歴、アンケート情報、等

6. 外部への試料・情報の提供

試料、情報について、共同研究機関、外部委託機関と共有することがあります。尚、データの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、個人情報管理者（田中 淳一，東北大学病院総合地域医療教育支援部）が保管・管理します。

1) ヒトゲノム

得られた DNA を東芝ライフサイエンス解析センターに郵送します。得られた結果（情報）は、当センター研究責任者が直接手渡しで情報を受け取るものとします。得られた情報について、共同研究機関の東京大学と電子的配信によって共有します。

2) 糞便、口腔サンプル

得られた DNA サンプルは共同研究機関である琉球大学に、RNA サンプルは九州大学にそれぞれ送付し解析を行います。一部の糞便サンプルについて、慶応大学に送付してメタボローム解析を行います。これら得られた検体情報について、それぞれの機関と共有し共同して解析を行なうことがあります。共同研究機関への試料提供は宅配によって行い、得られたデータは電子的配信によって共有します。

尚、現時点では今回の研究対象となる遺伝子情報は病気や健康状態等を評価する上での精度や確実性が十分でなく、知らせることにより患者や血縁者に精神的負担を与えたり誤解を招くおそれがあるため、結果はお知らせしません。その一方で、研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合においては、個人情報の保護に関する法律及びその他の法令ならびにヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて、対応します。

7. 研究組織

1. 共同研究機関

機関名：琉球大学 研究推進機構 戦略的研究プロジェクトセンター

責任者職名・氏名：講師 佐藤 行人

機関名：慶應義塾大学先端生命科学研究所

責任者職名・氏名：准教授 福田 真嗣

機関名：九州大学大学院医学研究院細菌学分野

責任者職名・氏名：教授 林 哲也

機関名：国立遺伝学研究所 生命情報研究センター ゲノム進化研究室

責任者職名・氏名：教授 黒川 顕

機関名 国立がん研究センター東病院 先端医療開発センター トランスレーショニイ

ンフォマティクス分野

責任者職名・氏名：ユニット長 山下 理宇

2. 外部業務委託

東芝ライフサイエンス解析センター

日本ジーンウィズ社

8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者：福土 審 職名 教授

東北大学大学院医学系研究科 行動医学分野

〒980-8573

住所 仙台市青葉区星陵町2-1

TEL 022-717-8162

研究代表者：福土 審 職名 教授

東北大学大学院医学系研究科 行動医学分野

〒980-8573

住所 仙台市青葉区星陵町2-1

TEL 022-717-8162

◆利益相反について

(本学では、研究責任者のグループが公正性を保つことを目的に、情報公開文書において企業等との利害関係の開示を行っています。)

本研究は文部科学省科学研究費、公益財団法人アステラス病態代謝研究会及び公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団からの研究助成金を財源として実施します。研究分担者の石井正教授及び高山真准教授は、(株)ツムラが契約相手方である共同研究講座所属(兼任)*です。

本研究は、(株)ツムラが製造販売元である「半夏瀉心湯エキス顆粒」(商品名:ツムラ

半夏瀉心湯エキス顆粒(医療用)®及び「六君子湯」(商品名:ツムラ六君子湯エキス顆粒(医療用)®)を用いた先行研究による検体を対象に実施します。

また、本研究では、業務委託による解析を行います。東北大学に商標登録されているジヤポニカアレイ®V2も用います。

本研究は、研究責任者のグループにより公正に行われます。本研究における企業等との利害関係に追加・変更が生じた場合はその都度、東北大学利益相反マネジメント委員会へ申告し審査を受けることにより、本研究の企業等と利害関係についての公正性を保ちます。

*共同研究講座所属(兼任):本学にて雇用

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先:「8. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。(※手数料が必要です。)

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。(※手数料が必要です。)

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)＞

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③ 法令に違反することとなる場合