

研究へのご協力をお願い

(説明書)

「子宮内膜症の病態解明と
新規薬物療法の開発に関する研究」

説明書・同意書・同意撤回書

研究責任者：

大分大学医学部産科婦人科 助教／大分大学医学部附属病院 遺伝子診療室 副室長

甲斐 健太郎

大分大学医学部おおいた地域医療支援システム構築事業 産婦人科分野 教授

奈須 家栄

第1版：2022年10月7日作成

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」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が含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、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。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「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。この塩基がいくつもつながって遺伝子になります。これら全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝的素因）と病原体、生活習慣などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。遺伝的素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合っているものもあります。遺伝的素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せも重要です。

この研究は、子宮内膜症に関連した遺伝子を調べたり、病気の発症や薬の効き目の違いに関係があるかもしれない遺伝子を探したりして、その構造や機能を詳しく解明する研究です。なおこの研究は、研究の対象となる方の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図りつつ、研究の科学的な質、結果の信頼性、倫理的な妥当性を確保することを主な目的として国が定めた「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」という指針に基づき、大分大学医学部倫理委員会※で審査され、大分大学医学部長の許可を得て実施している研究です。

※倫理委員会とは：研究の対象となる方の安全や研究の実施について、倫理的・科学的観点から審議を行い、意見を述べる委員会です。大分大学医学部倫理委員会については下記のホームページよりご確認できます。

委員会の名称：大分大学医学部倫理委員会

委員会の設置者：国立大学法人大分大学医学部長

所在地：〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

ホームページ URL：<http://www.med.oita-u.ac.jp/joho/rinri/index.html>

1. 研究の名称

子宮内膜症の病態解明と新規薬物療法の開発に関する研究

2. 研究の目的及び意義について

生殖年齢女性の10人に1人が、子宮内膜症を発症します。この病気は、本来子宮内だけにある子宮内膜が、子宮外にも存在する病気です。そのため、子宮内で月経が起こると同時に、子宮外でも月経が起こります。しかし、子宮外の経血は対外に排出できません。その結果、経血が体内に貯留し、様々な症状や後遺症を引き起こします。

全世界の子宮内膜症患者は約2億人で、思春期の骨盤痛の75%、生殖期の不妊症の50%、周閉経期の卵巣がんの10%に本疾患が関与します。しかし、原因は未だ解明されておらず、診断から発症まで約10年の遅延が生じ、その間に病気が進行してしまいます。

現状、子宮内膜症の症状緩和には、内分泌療法が第一選択です。しかし、内分泌療法は避妊と同義で

あり、不妊症で悩む子宮内膜症患者が、その治療中は妊娠できないという二律背反が生じます。また内分泌治療はあくまで症状緩和が目的であり、子宮内膜症を治癒させることはできません。

本研究では、子宮内膜症の分子生物学的メカニズム・仕組みを解明し、発症予防・早期診断につながる特徴的なゲノム情報を探索し、その知見も土台に治療中も妊娠可能な新規薬剤候補を探索することです。

3. 研究の方法及び期間について

【研究方法】

この研究の目的は、ヒトによってある疾患を発病しやすかったり、治療に用いる薬が効きにくかったりすることが、その生まれながらの体質と関係しているのかどうか、ある疾患がなぜある症状を起こすのかなどを、手術による摘出組織・生検組織・腹水（試料と言います）から取り出した遺伝子を調べることにより明らかにすることです。これにより、将来、より正確な診断やより有効な治療ができるようになることと期待されます。

そのためには、子宮内膜症患者の正所性（子宮内の）や異所性（子宮外の）子宮内膜と、健常者の正常（子宮内の）子宮内膜とを、蛋白レベルや遺伝子レベルで量的比較する必要があります（発現解析と呼びます）。続いて、発現に大きな差が出た蛋白質や遺伝子が、子宮内膜症組織のどこに発現しているかを検討します（局在解析と呼びます）。更に、局在した組織の場所を構成する細胞を用いて、細胞増殖、不死化および線維化などの子宮内膜症の特徴を解析します（機能解析と呼びます）。その際、標的となる蛋白質や遺伝子の阻害薬や作用増強薬を添加し、その効果を検討します。

以下に採取する組織の具体的な採取量、方法を記載します。いずれの場合も、通常の診療範囲内で行われ、最終的に破棄される検体組織の一部を研究に再利用します。

- 子宮内膜症患者
 - ◇ 異所性子宮内膜組織
医学的適応（のう胞核出術や卵巣摘出術）の切除組織のうち、破棄される組織 1g
 - ◇ 正所性子宮内膜組織
医学的適応（子宮合併切除の場合）の切除組織のうち、破棄される組織 1g
医学的適応（子宮温存例で子宮内膜炎検索）の生検組織のうち、破棄される組織 1g
医学的適応の手術時、子宮マニピレータ（腔式に子宮内に挿入し、ハンドルを用いて子宮位置の固定や前後左右に移動させることによって安全な術野を得ることができる）操作で剥脱し、破棄される組織 1g
 - ◇ 腹水
医学的適応の手術時に、吸引・破棄される腹水約 20mL
- 子宮内膜症非罹患患者（子宮腺筋症や子宮筋腫）
 - ◇ 正常子宮内膜組織
医学的適応（子宮全摘症例の場合）の切除組織のうち、破棄される組織約 1g
医学的適応（子宮温存例で子宮内膜炎検索）の生検組織のうち、破棄される組織約 1g
医学的適応の手術時、子宮マニピレータ操作で剥脱し、破棄される組織 1g
 - ◇ 腹水
医学的適応の手術時に、吸引・破棄される腹水約 20mL

以下に収集する診療情報を記載します。いずれの場合も、通常の診療範囲内収集される情報で、その一部を特定の個人を識別できないよう加工を施して研究に再利用します。

患者年齢（歳）、妊娠分娩歴（流産、正期産、早産、生児数）、身長（cm）、体重（kg）、月経歴（Cycle day）、薬歴、既往歴（疾患名）、子宮内膜症の病勢を反映する CA125 値（U/mL）、卵巣で産生される女性ホルモンである E2 値（pg/mL）、E2 の分泌を促すため脳で産生される FSH 値（IU/L）

本研究は、大分大学医学部産科婦人科では試料と情報を、中津市立中津市民病院では試料を収集し、研究・解析は大分大学産科婦人科講座で行われます。

【研究期間・参加予定者数】

この研究は以下の期間実施され、120 名の方にご参加いただく予定です。

（医学部長実施許可日）から 2027 年 3 月 31 日まで

なお、研究期間の 1 年前に試料収集を停止します（2026 年 3 月 31 日）。

4. 研究対象者として選定された理由について（研究への参加基準）

この研究は以下の項目にあてはまる方を対象としているため、あなたを選定させていただきました。

- ・子宮内膜症および子宮内膜症非罹患患者
- ・原疾患に対する医学的適応で全身麻酔下手術をうける患者
- ・子宮内膜症患者はのう胞核出術や卵巣摘出術、非罹患者は子宮全摘術が想定される。

なお、以下の項目にあてはまる方は、この研究の対象としていません。

- ・18 歳未満の未成年
- ・月経が不順な周閉経期女性
- ・直近 3 カ月以内に内分泌療法の既往がある患者。
- ・浸潤癌の既往や、また、直近 5 年以内に上皮内腫瘍の既往がある患者。
- ・現在妊娠の可能性のある患者。

5. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益について

本遺伝子解析研究の結果が、試料を提供した人に直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどありません。また、通常診療の枠内で研究が実施される以上、通常診療を超える危険・不利益はありません。この研究の成果は、今後医学が発展することに役立ちます。その結果、将来、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ことが期待されます。

本研究によって偶然に子宮内膜症と他の重大な病気との関係が見つかり、本研究に参加したこと自体が、資料提供者の心理的負担になる可能性があります。極めてまれですが、遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとは言えません。そのため、ご希望されれば遺伝カウンセリングを受けることができます。

この研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるかが個人情報管理者以外には分からないように、加工などを行って、個人情報を厳重に管理しています。

6. 研究に関する費用について

この研究で実施する遺伝子解析は研究費を用いて実施しますので、あなたが負担する費用はありません。遺伝子解析の結果により、新たな検査や治療が必要になったときには、一般診療と同様の個人負担となります。なお、この研究への参加に対する謝礼はありません。

7. 健康被害に対する補償および賠償について

通常診療範囲を超えることはなく、破棄される余剰検体を用いるため、本研究の参加によって新たに生じる健康被害はありません。

8. 研究への参加の自由と同意撤回の自由について

この研究へ参加するかどうかはあなたの自由です。この説明書をよくお読みいただき、ご不明な点があれば遠慮なくお尋ね下さい。あなたご自身の自由な意思でこの研究への参加に同意していただける場合は、同意書へご署名または記名捺印をお願いします。なお、この研究への参加・不参加はこの場ですぐに決めなくても、ご家族などと相談されたうえで決めていただいても構いません。お断りになっても今後の治療で不利益が生じることはなく、また、一度参加すると決めた場合でもいつでも撤回することができます。参加途中で同意を撤回された場合でも、その後の治療で何ら不利益な扱いを受けることはなく、その時点での最善の医療を提供します。ただし、同意を撤回された時すでに研究結果が論文などで公表されている場合のように、研究結果からあなたを外すことができない場合があります。

9. 研究により得られた結果等の取り扱いについて

本研究によって得られた結果が、試料提供者に直接開示・説明されることはありません。その理由は主に二つあります。一つ目は、本研究によって得られた遺伝子変異は、子宮内膜症病巣における遺伝子変異です。当然、その遺伝子変異が生殖細胞系列に由来する可能性もありますが、本研究では末梢血リンパ球とのmatched-pair^{マッチド・ペア}解析*は行わないため、次世代に影響を及ぼす生殖細胞系列遺伝子変異は検索しておりません。二つ目は、本研究によって得られた遺伝子変異や同遺伝子を標的にした治療薬候補の情報はヒトを対象として臨床試験で検証されたわけではなく、その臨床的有効性は不明です。そのため、通常診療（保険診療）を受ける研究参加者の治療に応用されることはありません。

*Matched-pair 解析：子宮内膜症病変の遺伝子と血液中の生殖細胞系列遺伝子とを比較する方法。Matched-pair 解析をすると、病変で認められた遺伝子変異が、生殖細胞系列由来かどうかを判明します。本研究ではその点を明らかにしません。

10. 個人情報の取扱いについて

この研究は以下のようにあなたの個人情報を守ったうえで実施されます。

提供者の氏名を記号などに置き換えて、提供者の氏名が識別できないよう加工を行います。ただし、必要な場合には提供者の特定が出来るよう、記号とその提供者の氏名が分かる対応表を保有しますが、この対応表は鍵のかかる保管庫で保管します。

【公表の配慮】

この研究の結果は学会や医学雑誌で発表する予定ですが、いずれの場合にもあなたのお名前や個人を特定する情報などプライバシーに関するすべての秘密を保持することを保証します。

1 1. 他の機関への試料・情報の提供について

中津市民病院で得た試料は、研究目的に大分大学医学部産科婦人科学講座へ提供されます。提供の際は特定の個人を特定できないよう加工を施したうえで提供しますので、誰のものであるか特定されることはありません。

大分大学医学部が得た試料・情報は他の機関に提供することはありません。

1 2. 試料・情報の保管及び廃棄の方法について

【試料】

この研究で採取した内膜・腹水は、大分大学医学部産科婦人科の冷凍庫にて、この研究の最終の論文等が発表された後、5年間厳重に保管されます。保存期間終了後は、本学の規定に沿って個人が特定されないようにして廃棄されます。

【情報】

この研究で収集した情報は、大分大学医学部産科婦人科にて、紙の資料は鍵のかかる保管庫にて保管され、電子データはパソコンにパスワードを設定して、この研究の最終の論文等が発表された後、5年間厳重に保管されます。保存期間終了後は、本学の規定に沿って個人が特定されないよう、紙の資料はシュレッダーで廃棄され、電子データは復元できないように完全に削除されます。

1 3. 研究資金について

この研究は、日本学術振興会 科研費を使用するため大分大学の資金を特に必要としませんが、必要になった場合は大分大学医学部産科婦人科の基盤研究費を使用します。

科研費の課題番号と課題名は以下の通りです。※（）内は研究代表者

1. 20K09622:子宮内膜症の瘢痕形成メカニズムの解明と薬物療法の開発 (奈須 家栄)
2. 20K09602:miR-132 をバイオマーカーとした子宮内膜症の早期診断・治療介入の構築 (甲斐健太郎)
3. 22K16882:子宮内膜症において発現が減少している miR-199a-3p の役割に関する研究 (岡本真実子)
4. 22K16862: miR-30/miR-210 比を用いた潜在性子宮内膜症の診断に関する基礎研究 (青柳 陽子)

1 4. ^{りえきそうはん}利益相反について

本研究は上記の公的な資金を用いて行われ、特定の企業からの資金は一切用いません。「利益相反」とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭及び個人の間接的な関係を含みますが、本研究ではこの「利益相反」は発生しません。

1 5. 研究への参加が中止となる場合について

研究中であっても、以下の場合には研究を中止させていただきます。なお、この研究でそれまでに集められたあなたの試料・情報は、あなたからのお申し出がない限り使用させていただくことをご了承ください。

- 1) あなたがこの研究への参加を取りやめたいと申し出たとき
- 2) 途中であなたがこの研究に参加できる人に当てはまらないことがわかったとき

1 6. 取得した試料・情報の将来の研究利用について

得られた標的分子の発現解析（子宮内膜症患者と健常者で発現レベルが違うか？）、局在解析（子宮内膜症病巣のどの細胞に発現しているか？）、機能解析（細胞株レベルで治療効果が得られたか？）で有望な結果が判明した場合に限り、新治療薬候補の治療効果をマウス実験で検証します。具体的には、子宮内膜症マウスに、標的となる蛋白質や遺伝子の阻害薬や作用増強薬を添加し、その効果を測定します。なお、マウスを用いた実験については、別途、大分大学の動物実験委員会での審査・承認・許可を受けます。

1 7. 研究に関する情報公開について

この研究は、KAKEN（科学研究費助成事業データベース：<https://nrid.nii.ac.jp/ja/index/>）において公開しています。なお、個人が特定される情報は公開されません。

1 8. 相談等への対応について

この研究についての質問や心配なことがありましたら、相談窓口へお問い合わせください。

【相談窓口】

担当者氏名：甲斐 健太郎（かい けんたろう）

連絡先：〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

大分大学医学部 産科婦人科

電話 097-586-5922

担当者氏名：松本 治伸（まつもと はるのぶ）

連絡先：〒871-8511 大分県中津市下池永 173

中津市立中津市民病院 産科婦人科

電話 0979-22-2480

【遺伝カウンセリング】

病気のことや遺伝子解析について、不安に思ったり相談したいことがあったりする場合は、担当者へ遠慮なくご相談ください。ご希望に応じて遺伝カウンセリングが受けられます。

担当部署：大分大学医学部附属病院 遺伝子診療室

担当者氏名：甲斐 健太郎（かい けんたろう） 自費診療 ¥5,500

19. 研究組織について

この研究は以下の体制にて実施します。

【研究全体の研究組織】

研究代表者：

大分大学医学部附属病院産科婦人科 助教 甲斐 健太郎

大分大学医学部おおいた地域医療支援システム構築事業 産婦人科分野 教授 奈須 家栄

研究分担者：

大分大学医学部附属病院産科婦人科 助教 岡本 真実子

大分大学医学部附属病院産科婦人科 医員 青柳 陽子

大分大学医学部附属病院産科婦人科 医員 麻生 咲季

【試料・情報の提供のみを行う機関】

中津市立中津市民病院 産婦人科 部長 松本 治伸

同意書

〇〇長 殿

私は、「子宮内膜症の病態解明と新規薬物療法の開発に関する研究」について、
担当者医師である、_____から下記の事項について十分に説明を受け、
本研究について十分理解し、みずからの自由意思に基づき、研究に参加することに同意いたします。

記

1. 研究の名称
2. 研究の目的及び意義について
3. 研究方法及び期間について
4. 研究対象者として選定された理由について（研究への参加基準）
5. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益について
6. 研究に関する費用について
7. 健康被害に対する補償および賠償について
8. 研究への参加の自由と同意撤回の自由について
9. 研究により得られた結果等の取り扱いについて
10. 個人情報の取扱いについて
11. 他の機関への試料・情報の提供について
12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法について
13. 研究資金について
14. 利益相反について
15. 研究への参加が中止となる場合について
16. 取得した試料・情報の将来の研究利用について
17. 研究に関する情報公開について
18. 相談等への対応について
19. 研究組織について

令和 年 月 日

同意者氏名 _____ (印) (署名又は記名捺印)
(本人)

※ なお、本同意書は2部作成し、双方にて保管する。

同意撤回書

〇〇長 殿

私は、

「子宮内膜症の病態解明と新規薬物療法の開発に関する研究」への参加について、
同意を撤回します。

令和 年 月 日

同意者氏名 _____ ㊞ (署名又は記名捺印)
(本人)

※ なお、本同意撤回書は2部作成し、双方にて保管する。