

ヒルシュスプルング病およびヒルシュスプルング病類縁疾患患者の
脱落乳歯歯髄幹細胞を用いた、病態解明・新規治療法開発に向けた研究

1. 臨床研究について

新潟大学医歯学総合病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、新潟大学医歯学総合病院小児外科および共同研究機関では、現在ヒルシュスプルング病およびヒルシュスプルング病類縁疾患の患者さんを対象として、脱落乳歯歯髄幹細胞を用いた、病態解明・新規治療法開発に向けた「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2031年5月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

ヒルシュスプルング病およびヒルシュスプルング病類縁疾患は、腸が正常に動くために必要な細胞がなかったり、数が少なかったり、細胞自身に異常があったりする病気です。これにより、腸が物理的に閉塞していないにもかかわらず、お腹が張る、吐き気や緑色の嘔吐が続く、自力で便やおならがでないといった症状を呈します。珍しい病気であり、病気の原因の解明や治療法の確立がいまだ遅れています。病変が広範囲に及ぶヒルシュスプルング病や慢性特発性偽性腸閉塞、先天性腸管神経節細胞僅少症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症などのヒルシュスプルング病類縁疾患は、食事ができず、点滴で栄養をとらなくてはならないことが多くあり、予後も悪いといわれています。現在行われている根治的な治療法は小腸移植ですが、手術侵襲の大きさ、移植した小腸の生着率の低さ、強い拒絶反応など多くの問題点があります。

この研究では、血液の採取により病気の重症度の階層化を行うためのゲノム解析を行います。また、患者さんの乳歯から歯髄幹細胞という細胞を作成し、その細胞を使用して、疾患の原因を解明すること、小腸移植にかわる低侵襲で安全性の高い新規治療の開発を目的としています。

3. 研究の対象者について

研究許可日から2031年5月31日までに新潟大学医歯学総合病院小児外科または共同研究機関にヒルシュスプルング病またはヒルシュスプルング病類縁疾患で通院されている患者さんで、脱落乳歯の提供が可能な方5名（研究全体60名）を対象とさせていただく予定です。研究に参加いただく方には通常診療の採血の際に少量の血液（約5ml）を採取させていただきます。

また、この研究では比較対照として、下記の先行研究で提供いただいた乳歯より得た歯髄幹細胞を用います。

許可番号：678

課題名：口腔組織由来細胞を用いた先天性疾患に関する研究

許可期間：2016年5月25日～2031年2月28日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2016年5月25日～本変更申請許可日

対照となる方：17名

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意されましたら、脱落乳歯を提供いただき、通常診療での採血に加え、研究用の血液を約 5ml 余分に採血させていただきます。この研究用の血液は、個人情報を加工したうえで、九州大学から SRL（業務委託先）に郵送し、解析を行います。提供していただいた脱落乳歯から、幹細胞を作成し、遺伝子を網羅的に調べる、またはこの幹細胞から神経細胞や骨細胞等を作成し、DNA、RNA やタンパク質等を取り出し、患者と健常者と比較することで、疾患の原因を調べます。さらにこの幹細胞を使用して、細胞移植による治療の可能性を探る研究を行います。

カルテからは以下の情報を取得します。

〔取得する情報〕

生年月、性別、出生歴（胎児診断の有無、在胎週数、出生体重）、身長、体重、栄養療法（経静脈栄養/経腸栄養；経管・経口）、薬物療法、手術（胃瘻・腸瘻の有無）、診断履歴、遺伝子・染色体変異情報

〔利用又は提供を開始する予定日〕

研究許可日以降

共同研究機関の研究対象者から提供された脱落乳歯や情報についても、郵送にて九州大学へ送付し、詳しい解析を行う予定です。他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を希望されない場合でも、研究対象者の診断や治療に不利益になることは全くありません。その場合は、収集された情報や試料などは廃棄され、それ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や乳歯および歯髄幹細胞等、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、新潟大学大学院医歯学総合研究科小児外科学教室内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、新潟大学大学院医歯学総合研究科小児外科学教室・教授・木下義晶の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

研究対象者の血液を SRL（業務委託先）へ郵送する際には、上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の血液や乳歯および歯髄幹細胞等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院小児外科学分野において同分野教授・田尻 達郎の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、新潟大学大学院医歯学総合研究科小児外科学教室において同分野教授・木下義晶の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、部局等運営費および省庁等の公的研究費・科学研究費等でまかなわれます。

9. 利益相反について

新潟大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して本学では「国立大学法人新潟大学 利益相反ポリシー」を定め、「新潟大学利益相反マネジメントガイドライン」に基づき専門委員会が審査及び管理しています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は部局等運営費および省庁等の公的研究費・科学研究費等でまかなわれており、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント専門委員会

(窓口：新潟大学 研究推進課 電話：025-227-2625)

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

1.1. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、研究対象者には属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについても研究対象者に権利はありません。

1.2. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1.3. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院小児外科 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 九州大学大学院歯学研究院口腔常態制御学講座分子口腔解剖学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授 田尻 達郎	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 准教授 松浦 俊治 九州大学病院総合周産期母子医療センター 講師 永田 公二 九州大学病院小児外科 講師 吉丸 耕一郎 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 助教 川久保 尚徳 九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教 福田 篤久 九州大学病院小児外科 助教 近藤 琢也 九州大学大学院医学系学府小児外科学分野 大学院生 鴨打 周 九州大学大学院医学系学府小児外科学分野 大学院生 中村 睦 九州大学大学院医学系学府小児外科学分野 大学院生 植田 倫子 九州大学大学院歯学研究院分子口腔解剖学分野 教授 山座 孝義 九州大学大学院歯学研究院分子口腔解剖学分野 助教 園田 聡一郎 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 学術研究員 張 秀英	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	① 新潟大学大学院小児外科学教室／教授・木下 義晶 ② 筑波大学医学医療系小児外科／教授・増本 幸二 ③ 国立研究開発法人国立成育医療研究センター <u>小児外科系専門診療部 小児外科／診療部長・下島 直樹</u> ④ 順天堂大学医学部小児外科学講座／主任教授・宮野 剛 ⑤ 独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 外科／部長・北河 徳彦 ⑥ 京都府立公立大学法人京都府立医科大学大学院小児外科学／教授・小野 滋 ⑦ 鹿児島大学小児外科／教授・家入里志	試料・情報の収集

	⑧ <u>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児歯科学分野</u> / 教授・ <u>山座 治義</u>	
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称： <u>株式会社エスアールエル（SRL）</u> 所在地： <u>〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1</u> （SRL 本社所在地） 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な 実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているか どうか確認する。	遺伝子解析
	提供する試料等：血液	

14. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等がある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者： <u>新潟大学医歯学総合病院小児外科 講師 小幡聡</u> 連絡先：〔TEL〕 025-227-2258 〔FAX〕 025-227-0781 メールアドレス： <u>pedsurg@med.niigata-u.ac.jp</u>
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

新潟大学医歯学総合病院長