

**ヒト疾患特異的iPS細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究
研究計画書**

目次

<u>1. 研究計画の名称</u>	3
<u>2. 研究期間</u>	3
<u>3. 研究実施場所</u>	3
<u>4. 研究実施体制</u>	3
<u>5. 研究の必要性</u>	3
<u>6. 研究の対象者について</u>	4
<u>7. 研究方法</u>	5
<u>8. 試料・情報の保存・管理</u>	11
<u>9. 外部研究機関への供与について</u>	11
<u>10. iPS細胞バンク事業への寄託、データベースへの登録について</u>	12
<u>11. 本研究の研究期間終了後の取り扱いについて</u>	13
<u>12. 金銭の支払い及び健康被害補償について</u>	13
<u>13. インフォームド・コンセント</u>	14
<u>14. 研究の資金、利益相反</u>	16
<u>15. 倫理審査委員会及び研究機関長への報告内容および方法</u>	16
<u>16. 研究に関する情報公開の方法</u>	16
<u>17. 研究対象者からの相談等への対応</u>	16
<u>18. 参考文献</u>	16

1. 研究計画の名称

ヒト疾患特異的iPS細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究

2. 研究期間

承認日(2008年6月4日)から2028年3月31日まで

3. 研究実施場所

京都大学大学院医学研究科／医学部附属病院(以下附属病院と略)

京都大学医生物学研究所(以下医生研と略)

京都大学iPS細胞研究所

京都大学サンディエゴ研究施設(医学研究支援センター分室)

4. 研究実施体制

研究責任者 : 京都大学iPS細胞研究所・教授・斎藤 潤

研究分担者 : 本学における研究者等は別紙1のとおり

個人情報管理者: 京都大学iPS細胞研究所・講師・沖田 圭介

共同研究機関①: 本研究における試料・情報の提供元機関(学外検体採取機関)は別紙2のとおり。

共同研究機関②: 本研究における試料・情報の提供先機関(共同研究機関等)は別紙3のとおり。

【研究協力機関】 ※説明・同意取得は別紙1に記載の研究者が実施

・宇治徳洲会病院 役割: 患者さんからの検体採取(採血)

5. 研究の必要性

ゲノム医科学、分子医科学等、近年の医学研究における進歩には目を見張るものがある。しかし、依然として治癒困難・不可能な疾患が多く存在し、さらなる疾患原因研究・疾患治療研究のもと、絶え間ない研究成果の社会的還元努力が研究者に課せられている。疾患の原因解明・治療法開発のためには、患者さん自身の病的組織を用いた研究が最も望ましいが、その入手は倫理的あるいは技術的な問題により困難な場合が多い。2006年、分担研究者の山中らはマウス線維芽細胞を用いて、ES細胞に匹敵する多分化能を有するiPS (induced pluripotent stem) 細胞の作成に成功した(1~6)。

さらに2007年には、ヒト皮膚細胞より、同様に多能性を有するiPS細胞が作成できるという革新的な研究成果を公表した(7~10)。この技法を応用して患者さんに由来するヒトiPS細胞を作成することができれば、その多分化能を基に、疾患に関連した臓器を含む種々の組織を誘導することが可能となる。そのため、検体採取において患者さんに強い負担を大きく軽減できるとともに、生体よりの入手が困難である中枢神経組織等の組織の作成も可能となり、従来にない観点からの疾患研究が期待できる。さらに、安全で有効な治療基盤の確立のためには、目的とする組織を繰り返し、多量に用いて検討を行う必要があるが、疾患特異的iPS細胞を用いれば、目的とする組織を繰り返し作成することが可能であり有効性・安全性を担保するための研究の進展に大き

く寄与できることが予測される。これらの基盤技術を有効に活用することにより、疾患原因研究・疾患治療研究において多大な進展が期待され、治療困難な疾患に苦しんでおられる患者さんにとて大きな福音となることが期待される。

6. 研究の対象者について

附属病院において各分担研究者により、又は別紙2に記載の検体採取機関においてその主治医により診断・治療を受け、下記の疾患に罹患していることが確定した者を対象とする。ただし、研究の進展により、対象疾患が拡大する可能性がある。対象者の年齢は限定せず16歳以上の未成年者の場合は本人及び代諾者より、16歳未満の場合は代諾者より、文書同意を取得する。また、認知症等により、有効なインフォームド・コンセントが得られない成人対象者から試料を採取する場合も、同様に代諾者より文書同意を取得する。
解析予定数は、疾患が多岐にわたるため明示することは出来ないが、少なくとも各疾患について複数の疾患特異的iPS細胞株の作成を目指す。

小児科領域	Fanconi anemia等の難治性血液疾患、先天性免疫不全症等の免疫疾患、I型糖尿病などの内分泌・代謝性疾患、West syndrome等の神経精神疾患、先天性筋ジストロフィー症、横紋筋融解症等の筋疾患、QT延長症候群等の循環器疾患などを含む小児難治性疾患、Li-fraumeni症候群などの遺伝性疾患
整形外科領域	整形外科領域における骨形成不全症などの遺伝性難治性疾患及び後縦靭帯骨化症などの病因不明難治性疾患
口腔外科領域	多発性顎骨囊胞、歯牙萌出遅延などの難治性口腔外科疾患
形成外科領域	進行性顔面片側萎縮症、真性ケロイドなどの難治性形成外科疾患
皮膚科疾患	表皮水泡症などの難治性皮膚疾患
耳鼻咽喉科領域	遺伝性内耳性難聴などの難治性耳鼻咽喉科疾患
神経内科領域	脊髄性筋萎縮症、パーキンソン病などの難治性神経疾患
脳神経外科領域	もやもや病などの難治性脳神経外科疾患
消化器内科領域	炎症性腸疾患などの難治性消化器疾患
内分泌内科領域	脂肪萎縮症などの難治性内分泌代謝疾患
糖尿病栄養内科学領域	糖尿病などの代謝性疾患
消化器外科領域	炎症性腸疾患などの難治性消化器疾患
肝胆膵外科領域	Byler病などの難治性の肝・膵・胆道疾患
腎臓内科領域	多発性囊胞腎などの難治性腎疾患
泌尿器科領域	常染色体優性囊胞腎(ADPKD)、などの先天性尿路生殖器系障害をもたらす疾患。Von Hippel-Lindau病、結節性硬化症、Birt-Hogg-Dube症候群、多発性内分泌腫瘍症、遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群などの尿路性器系腫瘍をもたらす疾患。
呼吸器内科領域	重症若年性肺気腫、特発性間質性肺炎などの難治性呼吸器疾患
循環器内科領域	Brugada症候群、QT延長症候群などの難治性循環器疾患
心臓血管外科領域	拡張型心筋症などの重症心不全疾患および心臓弁膜症などの難治性心臓血管外科疾患
血液腫瘍内科領域	骨髄異形成症候群(MDS)などの血液悪性疾患、再生不良性貧血などの造血障害をもたらす難治性血液疾患、血小板異常症
精神科領域	統合失調症、広汎性発達障害などの難治性精神神経疾患
産婦人科領域	婦人科領域悪性疾患などの難治性婦人科疾患
臨床免疫学領域	全身性エリテマトーデス、強皮症などの難治性膠原病・リウマチ性疾患
眼科学領域	加齢性黄斑変性症などの難治性眼科疾患
輸血細胞治療部領域	骨髄異形成症候群などの難治性造血器疾患

また、疾患研究の着実な遂行のため、健常細胞と疾患細胞の比較が必要となる場合がある。そこで、比較対照のための健常細胞の入手を、以下の3つの場合に限り、可能とする。

- 1) 本研究にご協力が頂ける患者さんの健常血縁者からの組織の提供についても、健

- 常血縁者本人の同意が頂ける場合においてのみ、追加できることとする。
- 2) 整形外科、形成外科等において処置、手術をする患者さんの中には、その原因となつた疾患により、本研究が対象とする種々の難治性疾患に対して、対照健常疾患と位置付けることが可能な場合が存在する。処置、手術時に、患者さんにあらたなご負担をおかけすることなく生じる摘出組織(皮膚・血液など)に対して、対照健常組織として使用させて頂くことに同意を頂ける場合のみ、追加できることとする。
 - 3) その他の健常者について、同意を頂ける場合、血液または皮膚組織などの試料を採取して対照群として研究に用いることとする。

上記いずれの場合も、簡単な調査票に記入して頂き病歴を把握することとするが、病歴情報は個人情報法に則って厳重に管理する。

また、上記いずれの場合も、健常細胞に対して比較する疾患細胞を、特に限定しないものとする。

7. 研究方法

(1) 体組織試料の採取

附属病院又は別紙2に記載の検体採取機関において施行する。採取に先立ち、研究者の安全確保のため、ヒト免疫不全ウイルス抗体価、ヒトB型肝炎ウイルス抗原および抗体価、ヒトC型肝炎ウイルス抗体価を測定しておく。ただし、本研究用で血液採取をする場合、採取された血液の一部(約5mL～7mL)を使用してこれらの感染症検査を外部会社に委託することがある。その場合は、採取前の測定は不要とする。委託に関する契約書等において安全管理措置の内容、当該内容が遵守されていることを確認する方法、当該内容が遵守されていない場合の対応等の必要事項を定める。なお、検査結果は患者・研究協力者にとって有益な場合にのみ、主治医より返却する。

下記にそれぞれの組織の採取方法を記すが、これらは手術材料の一部を利用する場合も想定され、その場合は試料提供者に更なる負担を強いることは無い。

1 皮膚組織

外科的処置に伴つて採取する場合は、切開創の一部などより採取する。それ以外の場合は、大腿内側、上腕内側等、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、3-5mm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採取する。採取後は通常は1針縫つて再度消毒し、不潔にならないように覆ったうえで約1週間後に抜糸する。手技にともなう不快感を除く重篤な合併症が発生する可能性は極めて低い。

2 頬粘膜組織

内頬を綿棒で拭き取ることにより採取する。重篤な合併症が発生する可能性は極めて低い。

3 血液

もっとも高頻度に用いられる想定される。通常の採血手技により採取する。重篤な合併症が発生する可能性は極めて低い。採取された血液の一部を使用して感染症検査を委託する場合は、氏名に代わる管理IDが付与された血液を当該検査会社が附属病院から回収する。

4 骨髓(造血系)

通常の骨髓検査と同様の手技により採取する。採取は、局所麻酔のもと、骨髓穿刺用の針を用いて、胸骨や腸骨から骨髓液を注射器で吸引することにより行う。重篤な合併症が発生する可能性は極めて低い。

5 骨髓(間質系)

整形外科手術の際に、腸骨から移植骨を採取する際に採取する。麻酔下で行われることにより、疼痛を伴わず、採骨の際に流出すると想定される骨髓液を予め採取するものであり、採取のためのあらたな切開等を必要としないことより、提供者には新たな負担を強いることは無い。

6 胃粘膜組織

胃切除手術の際に、切除される胃組織より胃粘膜を得る。または、内視鏡での検査の際に、併せて採取する。

7 肝組織

肝臓切除手術の際に、切除される肝臓より肝組織を採取する。

8 肺組織

肺切除術、及び外科的肺生検において、摘出された肺組織の一部を用いる。

9 口腔粘膜

口腔外科手術の際に切開創の一部などより採取する。採取のために新たな切開等を必要としないことにより、提供者に新たな負担を強いことはない。

10 知歯歯胚、抜去歯牙および乳歯歯髄

処置において抜歯を必要とした歯牙の歯髄や脱落した乳歯の歯髄を採取する。これが根未完成歯の場合は歯胚の採取となる。採取のための新たな侵襲の必要がなく、提供者に新たな負担を強いることはない。

11 尿路性器組織

腎移植などの際に自己腎を摘出する場合および、尿路性器腫瘍などの手術の際に摘出する腫瘍組織および正常組織を用いる。

12 心筋組織

左室形成術などの手術時に切除した左室心筋組織、あるいは心房切開を伴う手術時に切開縁から採取される心房組織を用いる。試料提供者への影響は極めて軽微である。

13 尿

iPS細胞は、安定的に採血した血液から作製可能であるが、採血よりもさらに侵襲がない方法として、尿から作製する方法が報告されている。iPS細胞作製用に尿20mL程度を採取する。尿採取は対象者自身が行う。なお、対象者が健常者のみでなく、要介護が必要な難治性疾患の方も対象とする。その場合、体が不自由な方は家族が採取する。

★他機関での試料採取等について★

患者さんの病状により、京都大学医学部附属病院への受診が困難であり、受診されておられる他医療機関において試料の採取を行わざるを得ない場合ある。その場合、該当医療機関、または別紙2のいずれか該当機関における主治医が患者さんへの説明を行い、同意書の取得をもって体組織採取や診療情報の調査・取得、問診情報の取得を実施するものとする。但し、その際には、以下の事項を要件とする。なお、他機関より提供をうける試料は、本研究のための新規試料採取のみでなく既存試料（他の研究で採取された試料など）も対象とする。既存試料を本研究用に使用する場合も、本研究の説明文書を用いた同意取得を実施したうえで使用する。

- 1 該当医療機関において、本申請書を添付した上で本申請書をもとに倫理委員会への計画申請を行い承認を得（本学での一括審査も含む）、当該医療機関長の許可を取得すること。計画申請においては、本申請書に規定した同意書取得に至る手順を順守すること。
- 2 該当医療機関における主治医が、患者さんから、説明補助資料「研究にご協力いただく方への説明」の内容を参考にし、説明文書を用いて文書同意を得ること。
- 3 京都大学医学部附属病院、京都大学医生物学研究所もしくは京都大学iPS細胞研究所への試料搬送の際、当該試料を受け取る京都大学医学部附属病院、京都大学医生物学研究所もしくは京都大学iPS細胞研究所の担当者を事前に決定し、該当医療機関に通知しておくこと。なお、他医療機関においては、その倫理委員会の規定により、研究対象者の検体や情報の取り扱いに関して当該施設において氏名に代わる管理IDの付与が必要とされる場合がある。その場合においても、該当医療機関、本学における倫理委員会への手続き等は上記に準ずるが、本申請書に定める分担研究者がその同意書コピーを受領することによって、実施するものとする。

（2）問診情報の取得

臨床症状などと関連付けながら調べるために、下記情報についてカルテや診療記録（前向きを含む）を調査・利用したり本研究用に作成した問診票を用いて対象者より聴取する場合がある。診断名、性別、年齢、病歴、治療歴、既往歴、調剤歴、副作用等の発生状況、画像検査、血液・尿検査結果、遺伝子検査、家族歴など

（3）氏名に代わる管理IDの付与

研究対象者由来の試料・臨床情報・解析情報は、誰のものか一見して判別できないよう、患者IDや氏名・住所等をまったく別の管理番号に置き換えたうえで本研究に利用される。一覧表は計画全体の個人情報識別管理者が管理する。連結可能とする理由は将来作成したiPS細胞を用いて提供者に有益な知見が得られた場合、提供者に対してその知見が還元できるようにするためである。なお、既に各分担研究者により行われてきた従来の研究の材料として採取されている患者由来組織については、本研究計画について説明し、同意が得られた場合、使用するものとする。

（4）標的細胞の単離・培養：

採取後、各分担研究者により、それぞれの組織からの細胞単離の常法を用いて標的とする細胞を単離・培養を行う。場合により、外部機関（民間企業）で単核細胞の分離も行うことがある。な

お、既に各分担研究者による先行研究として、単離・培養されている疾患罹患者由来細胞については、提供者に本研究計画について説明し、同意が得られた場合、使用するものとする。

(5)iPS細胞の作成

下記のiPS細胞の作成は、京都大学附属病院、医生研またはiPS細胞研究所において施行される。また、京都大学附属病院、医生研またはiPS細胞研究所が指定する仕様に対応可能かつ公正に選定された業者(以下「iPS細胞作製請負元」という)で作製される場合もある。この場合は委託に関する契約書等において、安全管理措置の内容、当該内容が遵守されていることを確認する方法、当該内容が遵守されていない場合の対応等の必要事項を定める。各分担研究者は単離・培養された細胞を、個人情報識別管理者(京都大学iPS細胞研究所・教授 浅香 純)により付与された管理IDと研究に必要な最低限の情報と共にiPS細胞の作成場所である京都大学附属病院、医生研あるいはiPS細胞研究所に搬送する。iPS細胞作製請負元に搬送する場合は、管理IDが付与された後に搬送するものとし、試料提供者個人をただちに特定できる情報は附記しないものとする。搬送された細胞にレトロウイルスベクターを用いて3あるいは4遺伝子(Oct3/4、Sox2及びKlf4、あるいはこれらに加えてc-Myc)を導入することによりiPS細胞を作成する。ただし作成法に関しては、今後より有効かつ安全な方法が開発される可能性があり、それに伴い変更する可能性がある。

また、iPS細胞の品質を解析・担保する研究として、単離・培養された細胞から、特異的組織への分化研究を組み合わせる可能性がある。

(6)iPS細胞を用いた解析

各研究分担者は作成されたiPS細胞を用いて、病態解明・治療法開発に向けた解析を行う。疾患特異的iPS細胞を樹立し、疾患が発現をしている細胞に分化誘導することができれば疾患を特徴とする異常な細胞を発現させることができ、その細胞に対して各種の治療薬を投与することで薬剤のスクリーニングを行うこともある。

ただし本研究計画において作成したヒトiPS細胞を、治療のために直接使用することはない。ヒトイPS細胞の使用に関しては、国の委員会等で検討中の項目も多いが、各種規制に遵守して研究を実施する。

特に現行の「ヒトES細胞の使用に関する指針」第6条における禁止行為の規定を準用し、また「ヒトイPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」(平成22年5月20日制定、令和3年6月30日一部改正)、ならびに「ヒトに関するクローリン技術等の規制に関する法律施行規則」および「特定胚の取扱いに関する指針」(いずれも平成13年12月5日策定、令和3年6月30日一部改正)に従い、ヒトイPS細胞を用いた研究について、以下の行為を行わないものとする。

- 1)ヒトイPS細胞を使用して作成した胚の人又は動物の胎内への移植その他の方法によりヒトイPS細胞から個体を作成すること。ただし国の指針等で認められている動物性集合胚の研究は除く。
- 2)ヒト胚へヒトイPS細胞を導入すること。
- 3)ヒト胎児へヒトイPS細胞を導入すること。
- 4)ヒトイPS細胞から生殖細胞の作成を行う場合には、当該生殖細胞を用いてヒト胚を作成すること。

ただし、本研究用に別途作成された「iPS細胞の生殖細胞作成研究での使用に関する説明文書・

「同意書」を用いて検体提供者から文書による同意が得られた場合は、本学において「ヒトiPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」に基づいて別途生殖細胞作成研究に関する計画書が申請され承認を受けた生殖細胞作成研究に使用される可能性がある。

(7) 遺伝子解析等

作成されたiPS細胞については、iPS細胞としての品質管理、発症機構解析の見地より、ヒト遺伝子解析研究に相当する解析を行うことが必要となる。また、同様の理由から分化細胞についても解析を行うことが必要となる。具体的な解析課題としては提供された血液、iPS細胞、分化細胞を解析対象試料として下記を予定している。

1) 遺伝子挿入領域の同定のための全ゲノム配列同定

iPS細胞の作成のためにレトロウイルスを用いて導入した3ないし4種類の遺伝子が、ゲノム上に組み込まれた領域を同定するために、全ゲノム配列解析を行う。ただし作成法に関しては、今後より有効かつ安全な方法が開発される可能性があり、それに伴い変更する可能性がある。

2) 発現プロファイル解析

全遺伝子を対象とした発現プロファイル解析を行う

3) メチル化プロファイル解析

全遺伝子を対象としたメチル化解析を行う。

4) 全ゲノムおよび全エピゲノム解析

5) 核型解析

作成したiPS細胞の疾患解析、治療基盤技術開発のため、全ゲノム、全エピゲノムを対象とした解析を行う。また、これらの解析業務については、外部機関へ委託する予定がある。現在予定している委託先機関は以下のとおり。当該業務の実施の適切性については、委受託契約に基づいて確認・監督する。研究責任者は、下記の委託先に対して委託した業務の進捗状況を逐次把握し、委託した業務が問題なく進むように管理・監督する。

- ・株式会社LSIメディエンス(旧・三菱化学メディエンス)
- ・株式会社エスアールエル
- ・株式会社ダナフォーム
- ・公益財団法人京都大学iPS細胞研究財団
- ・株式会社島津テクノリサーチ
- ・かずさDNA研究所
- ・大阪大学微生物病研究所ゲノム解析室
- ・CyberomiX株式会社

※ヒト遺伝子解析研究計画(受付番号:G259)について

2021年6月30日に『人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針』が施行されたことに伴い本研究に附隨して申請していたヒト遺伝子解析研究計画(受付番号:G259)は終了し、当該研究計画へ統合し、引き続き試料・情報を探査等に使用する。

8. 試料・情報の保存・管理

作成されたiPS細胞の保存・管理は研究責任者である斎藤潤の管理のもとで行う。

iPS細胞作製請負元で作製されたiPS細胞は、京都大学の委託元へ適切な輸送手段により搬入されるものとし、搬入時の受け取りを確実に行うものとする。作成されたiPS細胞は、各分担研究者の研究室において、施錠されている部屋で、施錠可能な液体窒素タンクまたは超低温フリーザーを用いて、保存される。鍵は厳重に管理されている。

個々の疾患特異的iPS細胞の使用に関しては、期日・使用者等の詳細な記録書を作成し厳重に管理する。

また、遺伝子解析等の個人識別符号に該当するデータは、他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用し、外部記憶装置に記録させ、そのメディアは、鍵をかけて厳重に保管。

なお、論文等により発表された研究成果(以下「当該論文等」という。)の根拠となる試料(細胞を含む)や資料等(文書、数値データ、画像等)の保存にあたっては、当該論文等の発表後少なくとも10年としこれを下回らないものとする。

研究対象者からの同意撤回により試料・情報の廃棄をする場合は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じたうえで行う。

9. 外部研究機関への供与について

採取された体組織から単離・培養された細胞(以下、体細胞から抽出したDNA又はRNAを含めて「体細胞」という。)、体細胞から作成されたiPS細胞および由来する分化細胞、並びにiPS細胞研究に有用と考えられる研究対象者の診療情報や問診内容などの附随情報は、共同研究機関(別紙3のいずれか該当機関)に対して、また共同研究機関以外でも国内・海外の外部研究機関からの供与依頼があった際には、以下の事項を確認し、その確認を書面で明記した上で分与する。

- (1) 使用を希望する体細胞、iPS細胞および附随情報が、外部配布に関して同意している試料提供者に由来すること。
- (2) 研究計画が施行される機関における倫理委員会などによって審査・承認を得たものであること。ただし、関係倫理指針等に基づいて当該機関の倫理委員会などが審査・承認は不要と決定し、分担研究者と供与先研究者いずれもが適切な判断であると判断した場合はこの限りではない。
- (3) 研究目的・内容や倫理審査・判断の経緯などに関し、作成に関わった研究者が適切と判断した研究計画であること
- (4) 知的財産に関して必要な契約書が取り交わされていること。
- (5) 供与先からの更なる配布は禁ずること。
- (6) 供与の際には、再度の符号化(識別コードに、更に新たな識別コードを付与した上で送付する。この操作により、第一の識別コードが漏洩した場合にも、提供先機関では個人をただちに特定できることになり、試料提供者のプライバシーが厳重に保護される。

なお、iPS細胞および由来する分化細胞の供与にあたっては、iPS細胞研究所が指定する営利機関を介して附隨情報と共に供与される場合もある。この場合は、当該営利機関の倫理委員会で審査・承認を受けることを条件とする。

上記に基づきiPS細胞や附随情報を供与した先(本条において以下「iPS細胞の供与先」という。)が、当該iPS細胞を用いて作製した分化細胞や附随情報を更なる第三者(本条において以下「分化細胞の供与先」という。)へ供与する場合には、事前に、当該分化細胞のもととなったiPS細胞の樹立者もしくは提供者の了解を得ることとし、iPS細胞の供与先が以下の条件に準じた書面を分化細胞の供与先との間で取り交わすことにより、可能とする。

- 1 該分化細胞や附隨情報を使用する研究計画が、分化細胞の供与先の倫理委員会などによって審査・承認を得たものであること。ただし、関係倫理指針等に基づいて当該機関の倫理委員会などが審査・承認は不要と決定し、分担研究者、iPS細胞の供与先研究者、分化細胞の供与先研究者いずれもが適切な判断であると判断した場合はこの限りではない。
- 2 分化細胞の供与先の使用目的及び研究内容が、iPS細胞の供与先によって適切と判断されているものであること。
- 3 分化細胞の供与先において知的財産が発生した場合には、iPS細胞の樹立者もしくは提供者に通知すること。
- 4 分化細胞の供与先からの当該分化細胞の更なる配布は、iPS細胞の樹立者もしくは提供者の許可なく行ってはならないこと。

10. iPS細胞バンク事業への寄託、データベースへの登録について

バンク事業への寄託は、研究責任者である齋藤潤の管理のもとで行う。iPS細胞研究の展開に伴い、より広範な研究者が様々なiPS細胞を用いた研究を迅速に遂行するために、理化学研究所バイオリソースセンター(以下「理研BRC」という。)にてiPS細胞バンク事業が執り行われている。本計画において、体細胞及び体細胞から作成されたiPS細胞も理研BRCに寄託することで、より社会に貢献できる可能性がある。

また、本計画において解析されたデータのデータベースへの登録については、研究責任者である齋藤潤の管理のもとで行う。将来的に、本計画において解析された遺伝情報を含む様々なデータを、「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)が作成しているデータベースなど国内外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ある。データベースによっては登録後に公開されるものもある。研究への参加に同意された提供者についてはその体細胞、iPS細胞、健常血縁者又は対照健常者由来iPS細胞については、理研BRCへの寄託を図ることや、解析したデータをデータベースへ登録する可能性がある。なお、理研BRCへの寄託の際は、管理IDと提供者氏名が一覧表で追跡可能な方法で符号化した上で寄託する。ただし、この一覧表は京都大学内で保管し、理研BRCへ提供することはない。

11. 本研究の研究期間終了後の取り扱いについて

本研究期間終了後も、研究の更なる進展が予期される場合には、あらためて倫理委員会に申請のうえ、研究の継続について検討するものとする。

12. 金銭の支払い及び健康被害補償について

12.1. 対象者の費用負担について

本研究に係る感染症検査、その他必要な検査に要する費用は京都大学医学部附属病院または共同研究機関が負担し、対象者の負担はない。

12.2. 対象者への金銭の支払い

本研究へ参加することによる負担軽減費は支払わない。ただし、本研究のため遠方からの来院で宿泊などが必要となるような場合は、京都大学の規程に応じた旅費をお渡しする。

12.3. 研究に参加することにより期待される利益と起こりうる不利益並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

対象者が本研究に参加することにより、直接的に利益をうけることはない。しかしながら、本研究によって解明された成果を社会へ還元することにより、新しい治療法の開発につながり、いわば次世代の利益になることが考えられる。

対象者が本研究に参加することにより受ける不利益は、血液の採取に伴う痛みや不快感、個人情報漏えいのリスク、及び研究参加に伴う時間的拘束であるが、これらについては、説明文書にて直接対象者へ説明し、文書で同意を取得した上で、研究を実施する。

12.4. 健康被害に対する補償の有無

本研究の実施に起因して有害事象または不具合が生じ、対象者に健康被害が生じた場合は、対象者が適切な治療その他必要な措置をうけることができるよう最善の医療の提供をする。ただし、提供される治療等は一般診療と同様に対象者の健康保険を適用し、保険診療にかかる対象者(患者)負担分は本研究実施機関が補填する。また、本研究で実施する遺伝子解析結果や核型解析により偶発的所見などが確認され、研究協力者が京大病院遺伝子診療部の受診を希望する場合は、初回カウンセリングの受診費用のみ京都大学iPS細胞研究財団が負担する。

12.5. 重篤な有害事象への対応

本研究計画における侵襲的処置は血液採取のみであり、重篤な有害事象が生じる可能性はほとんどないと考えられるが、万一発生した場合は、京都大学医学部附属病院の「京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会作業手順書10(重篤な有害事象・安全性情報の報告)」に従って対応する。

13. インフォームド・コンセント

13.1 概略

別紙1に記載の「インフォームド・コンセントの取得をする」者が、各分担領域において、インフォームド・コンセントの取得にあたる。

13.2 インフォームド・コンセントの内容

インフォームド・コンセントは、以下の要項を満たす。

1. はじめに
2. 研究の目的
3. 研究の実施体制について
4. 研究期間

5. 研究の方法
6. あなたにご協力いただきたいこと
7. iPS細胞の取扱いについて
8. 遺伝子の解析について
9. 個人情報に関して
10. 外部研究機関への供与について
11. バンクへの寄託、データベースへの登録について
12. 研究計画の開示について
13. 研究成果の公表について
14. 予想される利益と不利益
15. 細胞や情報の研究終了後の保存について
16. 知的財産に関する権利について
17. 費用について
18. 研究の資金源、利益相反
19. 倫理委員会での審査について
20. 同意の自由・同意撤回の自由について
21. 問い合わせ先

なお、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の一部改正(平成29年2月28日)に伴い、バージョン20160704 以前の同意説明文書(それに準じて他医療機関で作成・使用されたものを含む)で同意取得を得た研究対象者に対しては、診療情報の取得・提供および海外を含む外部機関への提供、ならびに利用する者の範囲(海外を含む)について情報公開文書を京都大学医学部附属病院iPS細胞臨床開発部ホームページのトップから数クリック程度で見られる階層に掲載し、研究対象者の拒否機会に十分配慮する。

検体採取機関、共同研究機関、試料・情報の提供先機関に対しては、院内掲示もしくはホームページのトップから数クリック程度で見られる階層に情報公開文書を掲載するよう依頼する。ただし、平成29年5月30日の上記改正倫理指針の施行前に試料・情報の取得・京都大学への提供のみ行った検体採取機関のうち、同意取得から相当の年月が経過しており研究対象者の死亡、退職及び転居等により当該研究対象者等と連絡を取ることが困難な場合、または当該検体採取機関においてすでに研究終了している場合は、研究対象者から研究終了後の試料・情報の利用にかかる同意が得られていることを条件に、京都大学iPS細胞臨床開発部ホームページで必要事項の公開を行うことにより、当該検体採取機関におけるオプトアウト手続きに代える。

また、上述7. 研究の方法(6).に記載のとおり生殖細胞分化について、別途作成された「iPS細胞の生殖細胞作成研究での使用に関する説明文書・同意書」を用いて検体提供者から文書による同意を取得する場合がある。

同意の撤回については、説明文書・同意書と共に渡しする同意撤回文書の提出により確認するものとし、同意撤回移行は当該患者さんまたは患者さん家族、提供者からの試料・情報は可能な限り回収し、廃棄につとめ使用しないこととする。

13. 3代諾者について

本研究は難治性疾患患者さんを含む患者を対象とするため、代諾が必要な方も対象となる。その場合、配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれらに準ずると考えられる者より取得する。また、神経難病ALSなど本人からの意思は確認できるが、自署することが

難しい場合には、前記の代諾者による代筆も可とする。

14. 研究の資金、利益相反

本研究は、原則として公的研究費である文科省、厚生労働省等の科学研究費、委託事業費等で実施している。医学研究科のメディカルイノベーションセンター、外胚葉性疾患創薬医学講座及び呼吸器疾患創薬講座は、疾病分野ごとの企業と1対1の組織的产学連携プロジェクトであり当該企業からの共同研究費を人件費などの活動資金としているほか、本研究を含む一部の研究活動は外部の競争的資金を資金源としている。各プロジェクトの運営は京都大学と企業の同数の委員からなる委員会により執行されており、当該領域の専門家である京都大学医学研究科の教授などがリーダー、企業の担当研究者がサブリーダーとなり統括されている。これらのプロジェクトでは、大学と企業両者の指導のもと、京都大学に雇用される複数の主任研究者が率いるグループが京都大学で研究を行っている。

また、利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査している。

15. 倫理審査委員会及び研究機関長への報告内容および方法

- 研究の科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに安全性情報を提出する。
- 研究の倫理的妥当性や研究実施の適正性、研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに不適合報告書を提出する。
- 年次・中止終了報告は、研究代表者が倫理審査委員会に報告する。各機関の責任者は一括報告の後、それを受け各自機関の長に報告する。年次報告は介入研究および侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う観察研究においては毎年必要である。中止・終了報告は適宜行う。

16. 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する

17. 研究対象者からの相談等への対応

本研究の対象者が本研究へのご協力に関して質問や心配なことがあったときの問い合わせ先是担当医師としているが、それ以外の相談先として下記のとおりとする。

京大病院で同意取得、試料採取を行った場合：

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

(tel) 075-751-4748 (E-mail) ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

他医療機関で同意取得、試料採取を行った場合：

当該医療機関の計画書等で定める問い合わせ先

18. 参考文献

- 1) Takahashi K Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126:652–655, 2006.
- 2) Okita K Ichisaka T Yamanaka S: Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 448:313–317, 2007.
- 3) Wernig M Meissner A Foreman R, Brambrink T Ku M Hochedlinger K Bernstein BE Jaenisch R: In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 448:260–262, 2007.

- 4) Yamanaka S: Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 1:39–49, 2007.
- 5) Maherali N, Sridharan R, Xie W, Utikal J, Eminli S, Arnold K, Stadtfeld M, Yachechko R, Tchieu J Jaenisch R, Plath K, Hochedlinger K. Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell* 1:55–70, 2007.
- 6) Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, Beard C, Brambrink T, Wu LC, Townes TM, Jaenisch R: Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* 318:1920–1923, 2007.
- 7) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007 131:861–72, 2007.
- 8) Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318:1917–1920, 2007.
- 9) Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, Lerou PH, Lensch MW, Daley GQ: Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature*. 451:141–146, 2008.
- 10) Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Okita K, Mochiduki Y, Takizawa N, Yamanaka S: Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol*. 26:101–106, 2008.
- 11) Brambrink T, Foreman R, Welstead GG, Lengner CJ, Wernig M, Suh H, Jaenisch R: Sequential expression of pluripotency markers during direct reprogramming of mouse somatic cells. *Cell Stem Cell* 2: 151–159, 2008.