

研究計画書

研究担当者

所属 神戸大学大学院医学研究科
内科系講座小児科学分野
こども急性疾患学部門

氏名 森岡 一郎 印

研究課題名	次世代シーケンサーのメタゲノミック解析を用いた小児感染症の病原微生物の同定		
審査対象の指針	<input type="checkbox"/> (1)疫学研究 <input checked="" type="checkbox"/> (2)臨床研究(観察研究) <input type="checkbox"/> (3)その他()		
研究責任者	所属	神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科学分野 こども急性疾患学部門	氏名 森岡 一郎
研究担当者	所属	神戸大学大学院医学研究科 小児科学分野こども急性疾患学部門	氏名 池田真理子、榎本朋美
	所属	神戸こども初期急病センター	氏名 石田明人、井上祐司、石橋和人
	所属		氏名
	所属		氏名
	所属		氏名
研究組織	* 多施設共同研究の場合の研究組織、連絡先等 神戸大学と神戸こども初期急病センターをはじめとする共同研究 詳細は神戸大学遺伝子解析倫理委員会提出書類参照 倫理委員会の承認状況(神戸大学遺伝子解析倫理委員会で承認済み #104)		
データベース登録先	(データベースに登録しない場合は、その理由) 本研究は侵襲性を伴う介入研究ではないため、データベース公開は行わない。		

(様式2-2)

1. 研究の意義 ・目的	<p>(所定の期間内に何をどこまで明らかにするか)</p> <p>小児の感染症の診断は、その後の治療法や予後を決める上で非常に重要である。臨床の現場では、培養あるいは標的を定めた病原微生物の蛋白あるいは核酸を検出することにより、原因を特定している。しかし、これらの方法では病原微生物の同定率は高くなく、未知の微生物の同定は不可能である。本研究では、小児期における主要な感染症の迅速かつ網羅的な病原微生物の診断法として、患者より採取した試料を用いたメタゲノミック診断法を確立し、ゲノム情報の網羅的な解析により、未知の微生物も含め、病原微生物を同定することを目的とする。対象は、年約10症例程度、原則、神戸大学病院に後送された(される)症例とする。</p>
2. 研究の背景	<p>小児期における感染症の診断は、培養あるいは標的を定めた病原微生物の蛋白あるいは核酸を検出することにより、原因を特定している。しかし、これらの方法では病原微生物の同定率は高くなく、未知の微生物の同定は不可能である。本研究では、小児期における主要な感染症の迅速かつ網羅的な病原微生物の診断法として、メタゲノミック診断法を確立し、ゲノム情報の網羅的な解析により、未知の微生物も含め、病原微生物を同定することを目的とする。以下の疾患を解析の対象とする。</p> <p>小児期:敗血症や髄膜炎、脳炎、脳症、川崎病など起炎菌同定が困難な感染症 本研究により、未知の病原微生物遺伝子や、既知でも病原性が確認されていない病原微生物遺伝子同定されてゆくと期待される。その結果臨床的には、早期診断、早期からの治療開始が可能となる。また疾患予後の予測、合併症の予測および予防、現行治療法の改善など有益な情報が得られると考えられる。また、病原微生物の遺伝子を分子レベルで解析することで、研究面では、疾患成立機序の解明や新規治療法の開発に繋がってゆくと考えられる。</p>
3. 被験者の選定方針	<p>(1)適格基準 対象は、年約10症例程度、原則、神戸大学病院に後送された(される)症例とし、本研究を行うことで、結果が被験者にも有益が得られると考えられる症例を選定する。</p> <p>(2)除外基準 上記以外</p>
4. 研究の内容	<p>患者より採取した試料(血液・咽頭ぬぐい液・鼻汁・尿・便・穿刺液・髄液などの試料)よりDNA、あるいはRNAを直接抽出し、ライブラリ作成を行い次世代シーケンサーによる全ゲノムシーケンス、あるいはRNAシーケンスをおこなう。試料によっては、ウイルス培養を行い、細胞変性効果を確認し、そのウイルスを培養しウイルスを濃縮し使用する。その解析データをバイオインフォマティクスの手法を行いヒトゲノム配列はすべて排除し、残りのシーケンスデータよりウイルスあるいは細菌のゲノム断片をBLAST解析により病原起因微生物を同定する。その後そのウイルスが既知であれば、試料中のIgMやIgGを確認し、抗体価の上昇を判定する、あるいはPCR法により再度検体でそのゲノム配列の有無を確認する。</p>
5. 研究の評価方法	<p>上記の方法で未知の病原微生物遺伝子や、既知でも病原性が確認されていない病原微生物遺伝子を同定する。</p>

(様式2-2)

<p>6. 倫理的配慮 について</p>	<p>(1)被験者本人に得られることが期待される利益 本研究により、既存であるが同定できなかった微生物や未知の病原微生物遺伝子が同定されてゆくと期待される。被験者本人には原因が明らかになる。臨床的には、原因がわからず罹病期間が遷延していた場合、早期診断、早期からの治療開始が可能となる可能性がある。また、将来的には疾患予後の予測、合併症の予測および予防、現行治療法の改善など有益な情報が得られると考えられる。また、病原微生物の遺伝子を分子レベルで解析することで、研究面では、疾患成立機序の解明や新規治療法の開発に繋がってゆくと考えられる。</p> <p>(2)被験者本人に必然的に伴う心身に対する不快な状態 通常の診断目的に実施される残余試料およびカルテからの臨床データのみを用いるため、不利益やリスクは生じない。</p> <p>(3)(2)以外に被験者本人に生じることが予想される危険・不利益 ない</p> <p>(4)有害事象発生時の周知・報告方法 試料採取は診療目的で行われるものであるため、本研究に参加することで、新たに有害事象は発生することはない。</p>
<p>7. 予想される 結果と その意義</p>	<p>本研究により、未知の病原微生物遺伝子が同定されてゆくと期待される。その結果臨床的には、早期診断、早期からの治療開始が可能となる。また疾患予後の予測、合併症の予測および予防、現行治療法の改善など有益な情報が得られると考えられる。また、病原微生物の遺伝子を分子レベルで解析することで、研究面では、疾患成立機序の解明や新規治療法の開発に繋がってゆくと考えられる。</p>
<p>8. 研究(予定) 期間</p>	<p>(1)症例集積期間 承認後～ 2018年3月31日</p> <p>(2)症例追跡期間 承認後～ 2018年3月31日</p>
<p>9. 予定症例数と その設定根拠</p>	<p>原則、神戸大学病院に後送された(される)症例とし、本研究を行うことで、結果が被験者にも有益が得られると考えられる症例を選定する。費用対効果を考え、年約10症例程度を想定している。</p>

10. 研究対象者の個人情報保護方法	<p>(匿名化の有無も含め、個人情報の保護方法を明記すること)</p> <p>試料の匿名化のプロセスとして、個人情報管理者(本研究では忍頂寺毅史特命助教)の責任の元に「連結可能匿名化番号」を表すラベルを発行し「検体番号」を誰のものであるか識別不可能にした上で試料に貼る。「連結可能のための対応表」は、個人情報管理者のもとで厳重に管理される。本研究ではこうした情報管理について細心の注意を払っており、個人の情報を処理するコンピューターは他の一切のコンピューターと切り離され、情報は外部記憶装置に保存され個人情報管理者によって厳重に保管される。このようにして連結可能匿名化の状況に遺漏がないかを確認した上で、その後の試料の保存等の処理や解析を行う研究担当者への供与が行われることになる。個人診療情報は対応する試料と同じ匿名化番号を割り振られ、研究担当者に供される。</p>
11. インフォームドコンセントの方法	<p>研究担当者が添付する説明文書に則って以下の(1)から(11)の項目を中心に研究計画全般にわたって説明する。被験者(代諾者)が説明文書の内容を理解し、完全に自由意思により研究参加に同意し、かつ研究協力への同意書に本人あるいは代諾者が自署することによりインフォームドコンセントを得るものとする。</p> <p>(1) 研究内容の説明(目的、方法と解析対象遺伝子、研究期間、研究実施に伴う問題点)</p> <p>(2) 研究責任者の氏名及び役職</p> <p>(3) 研究協力を要請する対象者の選択</p> <p>(4) 研究協力の任意性と撤回の自由</p> <p>(5) 試料及び個人付帯情報の匿名化</p> <p>(6) 遺伝子解析結果の被験者への開示</p> <p>(7) 研究成果の公表</p> <p>(8) 予測される研究結果と被験者の危険・不利益</p>
12. 健康被害に対する補償方法	<p>本研究に参加することで、健康被害が生じることはない。</p>
13. 研究に係る費用負担・謝礼の有無	<p>この研究にかかる費用は研究者側で負担する。</p> <p>ただし、お子さんの病気の治療にかかる医療費については、健康保険からの給付を除く部分は代諾者の方の自己負担になる。</p> <p>この研究に参加していただいても謝礼はない。</p>
14. 研究成果(知的財産権等)の帰属先・結果の公表	<p>本研究の成果は、研究対象者およびその家族の氏名等個人情報が明らかにならないようにして、学会発表や学術雑誌等で公に発表することがある。</p> <p>本研究結果の結果として特許権等が生じる場合は、その権利は神戸大学あるいは研究者に帰属し、試料等提供者には属さない。</p>
15. 研究資金源と研究者の利益相反状況の有無	<p>すでに獲得している科学研究費助成金を用いる。</p> <p>利益相反状況 無</p>
16. 試料等の保存について(保存期間・使用方法)	<p>対象者より提供を受けた試料等は、研究期間中は連結可能匿名化した状態で神戸大学大学院医学研究科小児科学研究室および神戸こども初期急病センターにおいて厳重に保存する。</p> <p>研究終了後については、これらの試料等が今後の医学の発展に伴って、他の病気</p>

研究終了後の扱い)	<p>の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような目的(研究)に使用することがあるため、代諾者との間で文書による同意を得た上で、試料等を保存する。保存の場合には、試料等は連結可能匿名化した状態で神戸大学大学院医学研究科小児科学研究室および神戸こども初期急病センターで厳重に保存する。一方、代諾者が本研究への参加を撤回した場合や、研究終了後の試料等の保存に同意が得られなかった場合は、患者個人を特定できない状態で試料等を廃棄する。</p> <p>なお、当該保存試料等を用いて新たに研究を実施する際には、実施前に該当する倫理委員会に研究実施内容の審査を諮り、承諾を受けるものとする。</p>
17.その他	なし
18.参考文献	