

## 臨床研究倫理審議申請書

横浜市立大学附属市民総合医療センター病院長 様

研究責任者

所 属 小児総合医療センター

職・氏名 部長・森 雅亮 (印)

総括責任者

所 属 小児総合医療センター

職・氏名 部長・森 雅亮 (印)

次の開発・研究を実施したいので、研究計画書等を添えて倫理委員会の審議を申請いたします。

<b>1 開発・研究名</b> プロテオーム法を用いた川崎病の病因に関与するタンパク質の網羅的検索と迅速診断法の開発																																										
<b>2 (1) 研究責任者（研究代表者が研究責任者と異なる場合 → (2) への記載が必要）</b> 所属 小児総合医療センター 職名 部長 氏名 森 雅亮  <b>(2) 研究代表者（多施設共同試験の場合は院内医師に限らない）</b> 施設名： 所 属： 氏名：																																										
<b>3 分担研究者</b> <table><tr><td>所属</td><td>プロテオーム科学</td><td>職名</td><td>教授</td><td>氏名</td><td>平野 久</td></tr><tr><td></td><td>先端医科学研究センター</td><td></td><td>准教授</td><td></td><td>木村弥生</td></tr><tr><td></td><td>小児総合医療センター</td><td></td><td>常勤診療医</td><td></td><td>清水博之</td></tr><tr><td></td><td>附属病院小児科</td><td></td><td>助教</td><td></td><td>柳町昌克</td></tr><tr><td></td><td>神奈川こども医療センター感染免疫科</td><td></td><td>科長</td><td></td><td>今川智之</td></tr><tr><td></td><td>公立昭和病院</td><td></td><td>医師</td><td></td><td>大場邦広</td></tr><tr><td></td><td>神戸大学</td><td></td><td>特任教授</td><td></td><td>森岡一朗</td></tr></table>	所属	プロテオーム科学	職名	教授	氏名	平野 久		先端医科学研究センター		准教授		木村弥生		小児総合医療センター		常勤診療医		清水博之		附属病院小児科		助教		柳町昌克		神奈川こども医療センター感染免疫科		科長		今川智之		公立昭和病院		医師		大場邦広		神戸大学		特任教授		森岡一朗
所属	プロテオーム科学	職名	教授	氏名	平野 久																																					
	先端医科学研究センター		准教授		木村弥生																																					
	小児総合医療センター		常勤診療医		清水博之																																					
	附属病院小児科		助教		柳町昌克																																					
	神奈川こども医療センター感染免疫科		科長		今川智之																																					
	公立昭和病院		医師		大場邦広																																					
	神戸大学		特任教授		森岡一朗																																					
<b>4 研究組織の分類</b> <input type="checkbox"/> 単独グループによる研究 <input checked="" type="checkbox"/> 多施設共同研究の研究代表者 <input type="checkbox"/> 多施設共同研究への参加（主管施設名： ） （他施設の倫理委員会による承認証明書の添付： <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし） <input type="checkbox"/> その他（ ）																																										
<b>5 個人情報管理者 ※研究責任者および分担研究者はなることが出来ない。</b> 小児総合医療センター 講師 志賀 健太郎																																										

## 6 開発及び研究の概要

川崎病とは、近年増加傾向にある、乳幼児にみられる急性熱性発疹性疾患である。病態の主体は全身性の血管炎であるが、その病因や発症メカニズムについては未だ不明である。川崎病は無治療で経過した場合に25～30%の患者に冠状動脈病変に代表される心合併症が生じる。そのため、発症早期に治療を開始し、炎症を鎮静化することが重要であり、一日でも有熱期間を短縮する方策が必要である。しかし、症状の程度には個人差があり、川崎病の診断基準を満たさない例も多数存在する。また、本症の発熱時の治療法としては、炎症反応の抑制と血栓形成予防を目的とした免疫グロブリン大量投与が通常行われるが、治療効果がない場合や再発する場合、巨大冠動脈瘤が出現し心筋梗塞を招く場合も少なからず存在する。このため、川崎病の病因や発症メカニズム解明に基づき、川崎病の迅速かつ正確な診断方法の確立や根本的な治療法の開発が強く望まれている。

近年、質量分析技術の進歩に伴い、疾患に関連する蛋白質を網羅的に調べる疾患プロテオーム解析が行われるようになってきた。ヒトの細胞、組織、血漿・血清など、生体試料に含まれる蛋白質を分析し、その中から疾患に関連する新規バイオマーカーの開発や新規治療法の確立、新薬創製への展開が現実のものとなってきている。本研究では、川崎病患者血清を用いて、急性期（発熱時）と回復期（解熱時）の血清中に含まれる蛋白質を網羅的に同定し、非標識相対比較定量解析から川崎病に伴って発現が変動する蛋白質の探索を行い、川崎病の新規診断方法の確立や発症メカニズムの解明につながる川崎病関連蛋白質を特定することを目指す。加えて、その疾患特異的な蛋白質を器質とした迅速診断キットを開発することを目的とする。

なお、本研究は、2008年11月～2010年3月に本院の医学研究倫理委員会で承認され研究を行った「微生物の網羅的検出方法を用いた川崎病の原因病原体の検索」（承認番号：A080925003、研究責任者：森 雅亮）において患者から抽出したDNA, RNA, 蛋白質の諸検索のうち、特に本疾患と密接な関与を呈した病因蛋白質に限定し発展・継続した観察研究である。

## 7 開発及び研究の対象（症例数及び対象年齢を含む）

厚労省診断の手引き（表1）により川崎病と診断された0～15歳までの患者50例と、年齢をマッチさせた熱性疾患対照者50例

## 8 実施期間

（最長5年）

開始：■① 倫理委員会承認日 □② 20 年 月 日より

終了：■ 2020年3月（承認日前日）まで

## 9 審査方法

(1) 希望する審査方法

1. □ 一般審査 2. ■ 迅速審査（→ (2) への記載が必要）

(2) 迅速審査理由

□ ① **大きな臨床試験グループで既に十分な倫理審査を終えている研究**

注) 主たる研究機関の倫理委員会による承認証明書を添付すること

※右記の①、②いずれかを満たせば迅速審査の対象となります。

■ ② **倫理面から特段の検討が必要でない研究**

（下記の要件1）～4）を全て満たすことが必要）

■ 1) 観察研究である

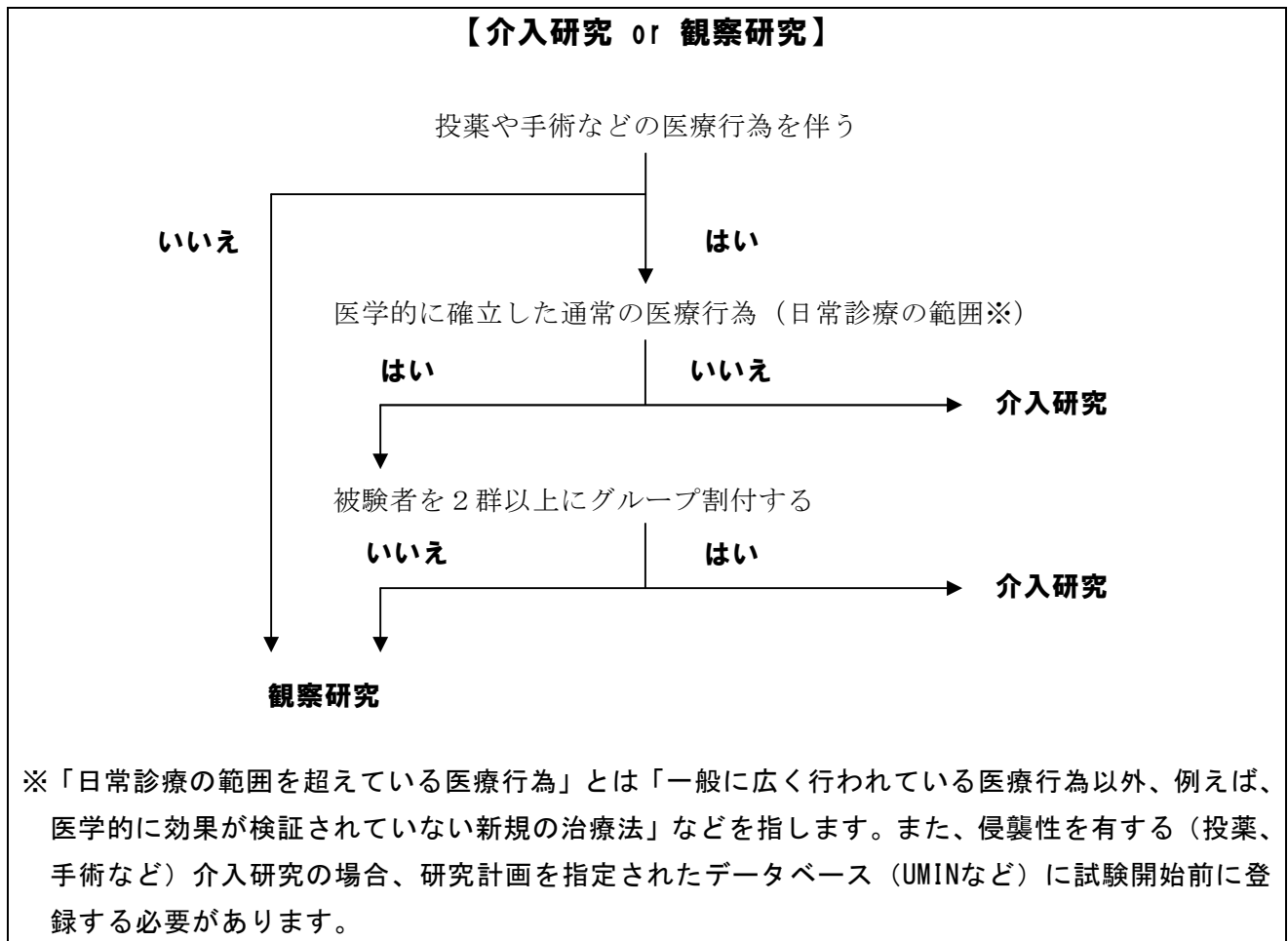
（観察研究とは、通常の診療範囲内で被験者の割り付けを伴わない、記録、結果、医療行為に用いた検体等を利用する研究を指します。アンケート調査、診療録を用いた調査、事例研究など）

■ 2) 研究で収集した試料・資料などの一次情報が他施設へ提供され





<参考>



注) 介入研究とは、下記の①または②を満たすものを指します。

①通常の診療を越えた医療行為で、研究が目的

②通常の診療と同等の医療行為で、被験者を2群以上にグループ割付をして、治療、診断、予防などの効果を群間比較する研究

# 観察研究実施計画書

横浜市立大学附属市民総合医療センター  
臨床研究推進センター

Version 1.0 作成日 2011年6月10日

プロテオーム法を用いた川崎病の病因に関する  
タンパク質の網羅的検索と迅速診断法の開発

研究代表者： [所属] 小児総合医療センター [名前] 森 雅亮  
研究事務局： [所属] 小児総合医療センター [名前] 清水博之

2011 年 4 月 1 日作成第 1 版  
[年] 年 [月] 月 [日] 日 第 1.1 版

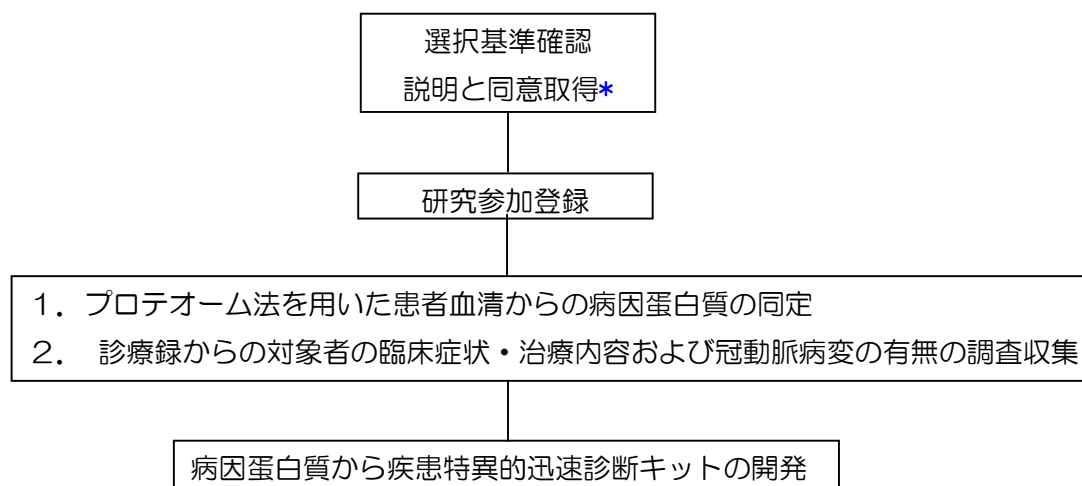
## 目次

0. 概要 <b>[必須]</b> .....	4
1. 目的 <b>[必須]</b> .....	5
2. 背景と根拠 <b>[必須]</b> .....	5
3. 研究対象 <b>[必須]</b> .....	6
4. 研究デザインと対象者数 <b>[必須]</b> .....	7
5. 観察・検査項目 .....	8
6. 評価項目 <b>[必須]</b> .....	8
7. 統計学的事項 .....	9
9. 倫理的事項 <b>[必須]</b> .....	10
11. 研究の費用負担 <b>[必須]</b> .....	10
12. 研究実施計画書の承認・変更・改訂 .....	12
13. 研究の終了と早期中止・中断 .....	12
14. 研究に関する資料等の利用と保存 .....	12
15. 研究成果の帰属と公表 .....	12
16. 研究組織 <b>[必須]</b> .....	12
17. 文献 .....	13
18. 付録 .....	13



## 0. 概要[必須]

### 0.1. シェーマ



\* 同意取得については、「微生物の網羅的検出方法を用いた川崎病の原因病原体の検索」（承認番号：A080925003、研究責任者：森 雅亮）において得られた既存のものを利用する。

### 0.2. 目的

本研究では、川崎病患者血清を用いて、急性期（発熱時）と回復期（解熱時）の血清中に含まれる蛋白質を網羅的に同定し、病期によって発現が変動する蛋白質の探索を行い、川崎病の新規診断方法の確立や発症メカニズムの解明につながる川崎病関連蛋白質を特定することを目指す。また、その結果、疾患特異的な蛋白質を使用した迅速診断キットを開発する。

### 0.3. 研究対象

対象は、厚労省診断の手引き（資料 1）により川崎病と診断された 0～15 歳までの患者 50 例である。対照群として、年齢をマッチさせた熱性疾患 50 例を比較する。いずれも本人および保護者の同意が得られているもののみを使用する（資料 2）。

### 0.4. 研究期間

2015 年 3 月（倫理委員会承認日）から 2020 年 3 月（承認日前日）までの期間

### 0.5. 研究デザイン

既存の患者血清と診療録からの情報を使用する観察研究

## 1. 目的[必須]

近年、研究技術の進歩に伴い、病期に関連する蛋白質を網羅的に調べる疾患プロテオーム解析が行われるようになってきた。ヒトの細胞、組織、血漿・血清など、生体試料に含まれる蛋白質を分析し、その中から病期に関連する新規バイオマーカーの開発や新規治療法の確立、新薬創製への展開が現実のものとなってきている。本研究では、川崎病患者血清を用いて、急性期（発熱時）と回復期（解熱時）の血清中に含まれる蛋白質を網羅的に同定し、病期によって発現が変動する蛋白質の探索を行い、川崎病の新規診断方法の確立や発症メカニズムの解明につながる川崎病関連蛋白質を特定することを目指す。また、その結果に即して、疾患特異的な蛋白質を使用した迅速診断キットを開発する。

## 2. 背景と根拠[必須]

### 2.1. [対象疾患など]

川崎病とは、近年増加傾向にある、乳幼児にみられる急性熱性発疹性疾患である。病態の主体は全身性の血管炎であるが、その病因や発症メカニズムについては未だ不明である。これまで、ウイルスや細菌原因説が根強く、多くの病原微生物が原因である可能性が報告されてきたが、同時にこれらの病原微生物に対して否定的な報告も多いために、原因が特定されていないのが現状である。しかし、症状の程度には個人差があり、川崎病の診断基準を満たさない例も多数存在する。また、本症の発熱時の治療法としては、炎症反応の抑制と血栓形成予防を目的とした免疫グロブリン大量投与が通常行われるが、治療効果がない場合や再発する場合、巨大冠動脈瘤が出現し心筋梗塞を招く場合も少なからず存在する。このため、川崎病の病因や発症メカニズム解明に基づく、川崎病の迅速かつ正確な診断方法の確立や根本的な治療法の開発が強く望まれている。

### 2.2. [本研究に関連する先行研究など]

これまで、プロテオーム法で探索・同定し得た疾患特異的な病因蛋白質の臨床的応用（迅速キットやワクチンの開発）は国内外とも行われていない。

なお、本研究は、2008年11月～2010年3月に本院の医学研究倫理委員会で承認され研究を行った「微生物の網羅的検出方法を用いた川崎病の原因病原体の検索」（承認番号：A080925003、研究責任者：森 雅亮）において患者から抽出したDNA, RNA, 蛋白質の諸検索のうち、特に本疾患と密接な関与を呈した病因蛋白質に限定し発展・継続した観察研究である。

### 2.3. [本研究の目的と意義、このデザインにした理由など]

川崎病は無治療で経過した場合に25～30%の患者に冠状動脈病変に代表される心合併症が生じる。そのため、発症早期に積極的に免疫グロブリン大量投与を主としたサイトカイン除去治療を開始し、炎症を鎮静化することが重要であり、一日でも有熱期間を短縮する方策が必要である。病因蛋白質が同定されれば、正確な診断および重症度判定にも有用であり、それに基づいて必要不可欠な治療をオーダーメイド的に患者に施すことができる。この結果、年間1万人近く発症する川崎病患者およびそのうち約8パーセントにみられる治療抵抗性患者を選別でき、発生する冠動脈の拡大や瘤な

---

ど心臓後遺症を防止する新たな治療法が確立される可能性がある。

#### 2.4. 【研究参加に伴って予想される利益および不利益・危険】

既存の患者血清を主に用いた研究であるため、危険性は全くなく、患者の個人情報も厳重に管理することで不利益を被らないように留意する。

### 3. 研究対象【必須】

#### 3.1. 選択基準

以下の基準を満たす患者を対象とする。

- ・ 厚労省診断の手引き（表 1）により川崎病と診断された 0～15 歳までの患者

#### 3.2. 除外基準

以下の基準を満たす患者を対象とする。

- ・ 診療録から臨床経過・治療内容が読み取れないもの

#### 3.3. 【病期・重症度分類】

冠動脈の拡大性病変は、旧厚生省の診断基準によれば、5 歳以下では 3mm 以上、5 歳を超えると 4mm 以上、あるいは近接の冠動脈径の 1.5 倍以上とされている（Research Committee on Kawasaki Disease, 1984）。また瘤は球状、紡錘形の球状変化を示す、8mm 以上の径を有するものを巨大冠動脈瘤とされる（日本循環器学会ほか、2014）。

#### 3.4. 【その他、観察対象とする治療など】

特記すべき事項なし

#### 4. 研究デザインと対象者数 **[必須]**

##### 4.1. 研究デザイン

本研究は、本院の医学研究倫理委員会で承認された「微生物の網羅的検出方法を用いた川崎病の原因病原体の検索」（承認番号：A080925003、研究責任者：森 雅亮）を引き継いだ観察研究である。今回は、病因蛋白質の探索であり、ヒト遺伝子解析は行わない。以前に同意を得ている既存の血清検体および診療録情報を用いての検討となる。

##### 4.2. 研究対象者数

厚労省診断の手引き（表 1）により川崎病と診断された 0～15 歳までの患者 50 例と、年齢をマッチさせた熱性疾患対照者 50 例

[根拠] 小児での病因蛋白を探索・同定するためには、50 例は最低限必要な患者検体数であり、それとともに疾患特異性を検索するために同数の対照群検体が必要。

##### 4.3. 研究期間

研究実施期間：2015 年 3 月（倫理委員会承認日）～2020 年 3 月（承認日前日）

## 5. 観察・検査項目

### 5.1. 対象者の研究参加期間**[必須]**

解析結果の確認・検証を考慮して、研究実施期間終了時（2020年3月）まで

### 5.2. 観察・検査項目

- ・ 背景情報、既往歴、合併症
- ・ 臨床経過
- ・ 治療内容
- ・ 心臓超音波による冠動脈病変、とくに瘤形成の有無

### 5.3. 観察・検査方法

- ・ 既存の患者血清検体
- ・ 診療録に記載のある臨床データ
- ・ 上記検体を使用して、川崎病の病期に伴って変動する蛋白質の検出し、疾患プロテオーム解析法を用いて、検出されたすべての蛋白質において川崎病の疾患特異性の検証を行う。

### 5.4. 観察・検査カレンダー

該当せず

## 6. 評価項目**[必須]**

- ・ 川崎病急性期・回復期の臨床症状および検査データ
- ・ 冠動脈病変、とくに瘤形成の有無

## 7. 統計学的事項

### 7.1. 解析対象集団

全登録対象者を解析対象とする。ただし、十分な情報が得られなかった対象者は除外する。

### 7.2. データの取り扱い

特記事項なし

### 7.3. 統計解析

患者の急性期と回復期、患者と対照群のそれぞれの蛋白質量の差異を  $t$  検定で評価する。  
また、その結果を臨床データと照合する。

## 8. データ収集・管理方法

データは調査票に転記し、以下の方法でデータセンターに送付する。カルテ番号、患者氏名は研究用 ID として用いない。

対象者の登録票・調査票：データセンター（当院小児総合医療センター医局内）で保管

## 9. 倫理的事項[必須]

### 9.1. 遵守すべき諸規則

本研究の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」、「疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改正）」を遵守して本研究を実施する。

### 9.2. 個人情報の保護

研究対象者の氏名、イニシャルは本研究の調査項目に含まれず、カルテ番号を個人情報として取り扱う施設からはカルテ番号も収集しない。そのため調査票送付先には個人同定可能な情報はほとんどない。記入済みの調査票やデータベースは、本研究にかかわる研究者以外がアクセスできないよう管理・保管につとめる。

## 10. 説明と同意[必須]

以下の項目を含む文書を用いて研究対象者に説明し、文書による同意を得ている（本院の医学研究倫理委員会で承認。「微生物の網羅的検出方法を用いた川崎病の原因病原体の検索」（承認番号：A080925003、研究責任者：森 雅亮）。これらの同意書をもって、本研究の同意書に代用する。

- ・ 研究機関名、研究者等の氏名
- ・ 研究対象者として選定された理由
- ・ 研究の目的、意義及び方法、期間
- ・ 参加が任意であること、参加しない場合でも不利益を受けないこと
- ・ 参加に同意した場合であってもいつでも撤回できること
- ・ 当該研究に参加することにより生じうる利益、不利益
- ・ 危険等が起こりうる場合の補償等の対応
- ・ 研究の資金源、利害の衝突、及び研究者等と関連組織との関わり
- ・ 個人情報の取扱い
- ・ 研究対象者を特定できないようにした上で、研究の成果が公表されること
- ・ 問い合わせ先
- ・ 資料の保存及び使用方法並びに保存期間
- ・ 研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法

また、使用する情報が既存であるため、現在来院していない患者の情報を用いる可能性もあることから、個々への説明と同意取得は行わず、当院小児総合医療センターのHP上に研究内容と不参加の連絡先を公開することとした。

## 11. 研究の費用負担[必須]

### 11.1. 資金源および財政上の関係

本研究は、当科への奨学寄附金により賄う。

### **11.2. 研究に関する対象者の費用負担**

本研究は日常診療で行われている治療を受けた患者を対象に、調査を行うものであり、研究による新たな費用負担は生じない。

### **11.3. 健康被害に対する補償について**

本研究は研究としての介入を行わない観察研究であり、また既存検体を使用するので侵襲性はない。



## 12. 研究実施計画書の承認・変更・改訂

研究責任者は、研究開始前に研究実施計画書を倫理審査委員会へ提出し、研究の実施に関して倫理審査委員会および医療機関の長の承認を得る。

研究実施計画書の改訂を行う場合、研究代表者は、改訂・変更の決定を研究関係者に速やかに伝達する。研究責任者は、倫理審査委員会に改訂版を提出し承認を得る。ただし、研究実施体制や連絡先の変更等、軽微な変更については改訂とせず、倫理委員会への変更申請は必須としない。

## 13. 研究の終了と早期中止・中断

### 13.1. 研究の終了

目標対象者数の予定した期間の追跡が終了した時点で研究終了とする。ただし、得られた情報が研究目的を検討するのに十分な場合早期に終了する可能性がある。

### 13.2. 早期中止・中断

本研究と同等以上の情報を持つ研究が公表された場合や、目標対象者数が集まる見込みがない場合、研究を早期に中止または中断する可能性がある。

## 14. 研究に関する資料等の利用と保存

本研究に関する文書及び記録（研究データ、倫理委員会の記録、同意文書、症例報告書など）は結果の公表後最低2年間は研究代表者が厳重に保管する。

本研究にかかわる研究者が本研究のデータを異なる研究目的で使用する可能性があるが、その場合は連結不可能匿名化し既存資料として扱う。

## 15. 研究成果の帰属と公表

本研究で得られた成果は研究代表者に帰属する。

本研究で得られた成果を発表する場合は、参加施設責任者との協議の上取り決める。

## 16. 研究組織 **[必須]**

### 16.1. 研究代表者

本研究の計画、実施および運営管理におけるすべての責任を持つ研究者。

所属 小児総合医療センター 職名 部長 氏名 森 雅亮

住所：〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 横浜市立大学附属総合医療センター

電話：045-261-5656

**16.2. 研究事務局**

本研究の計画、実施および運営管理を行う研究者。

所属 小児総合医療センター 職名 常勤診療医 氏名 清水博之

住所：〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 横浜市立大学附属総合医療センター

電話：045-261-5656

**16.3. 参加施設と責任者**

研究分担者は以下の通り。

所属	職名	氏名
プロテオーム科学	教授	平野 久
先端医科学研究センター	准教授	木村弥生
小児総合医療センター	常勤診療医	清水博之
附属病院小児科	助教	柳町昌克
神奈川こども医療センター ー感染免疫科	科長	今川智之
公立昭和病院	医師	大場邦広
神戸大学	特任教授	森岡一朗

**16.4. 統計解析責任者**

所属 小児総合医療センター 職名 部長 氏名 森 雅亮

住所：〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 横浜市立大学附属総合医療センター

電話：045-261-5656

**16.5. 登録及びデータマネジメント**

所属 小児総合医療センター 職名 講師 氏名 志賀健太郎

住所：〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 横浜市立大学附属総合医療センター

電話：045-261-5656

受付時間：平日 10 時～17 時（祝祭日、土曜、日曜、年末年始は受け付けない）

**17. 文献**

- ・ Naruto T, Mori M, Imagawa T, Yokota S. Plasma proteomics of Kawasaki disease by two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Yokohama Med J* 57:23-28, 2006.

**18. 付録**

- ・ 資料 1. 川崎病診断の手引き
- ・ 資料 2. 「微生物の網羅的検出方法を用いた川崎病の原因病原体の検索」(承認番号：A080925003、研究責任者：森 雅亮) 申請資料一式