精巣組織の提供候補者様へ

作成日：(2024 年 5 月 15 日)

2025 年 4 月 1 日更新

東邦大学医学部　泌尿器科学講座　　小林 秀行

研究課題「ヒト精子形成の研究と iPS 細胞の樹立」のための手術摘出精巣組織の提供のお願い

1. 計画の名称及び当該計画の実施、計画機関の長の許可

この計画は国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認および東邦大学医療センター大森病院　病院長の許可を得ています。

病気に対して効果的な治療法を開発して行くために生体の仕組みを正しく理解することが重要です。生体の仕組みを明らかにする生物学的研究は主に実験動物を用いて行われています。しかし、ヒトと動物では違いがあるために、ヒトのことを正しく理解するためにはヒトで研究を行うことが重要になってきます。また、培養細胞等を用い培養皿上でヒトの生物学研究を行う研究も行われていますが、現状では生体内の一部の事象しか再現できておらず限界があります。そのため手術等で採取したヒト生体の組織・細胞は、ヒト生体の仕組みを明らかにするために重要な材料となります。また、不妊の患者様の検体は不妊の原因を究明するために役立ちます。さらには、不妊を治療する方法の開発につながる可能性もあります。

これから、当院で精巣の手術を予定されているあなたに、この冊子を用いて、この計画へのご協力のお願い、具体的には手術時に精巣内精子採取術（TESE）のために摘出される精巣組織をご提供いただくことおよび精巣組織を少量追加採取させていただくことのお願いについてご説明したいと思います。

この説明を受けて、その内容を理解し、もし賛同いただける場合は TESE のために採取されたもしくは研究用に追加採取された精巣組織をご提供いただき、その精巣組織を国立成育医療研究センターに輸送し研究が行われます。現在、国立成育医療研究センターにおいてはサルを用いた精巣の研究が行われています。サルで得られた知見を活用して、ヒト精巣の研究を効率的に進めて行くことを計画しています。

計画に協力いただくかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。ご協力いただけなくてもあなたが不利益を被ることはありません。説明の中には少し難しい部分もありますが、よくお読みになり、わからない点や不安な点がある場合には、遠慮なく主治医またはスタッフにお尋ねください。

この計画への協力に同意いただける場合には、「同意書」に署名していただき、同意の表明をお願いいたします。

2. 計画機関の名称及び計画責任者の氏名

この計画は下記実施体制で行われます。

【計画責任者】
渡部　聡朗（国立成育医療研究センター研究所　細胞医療研究部　専門職）
【医療機関分担者】
小林　秀行（東邦大学医学部　泌尿器科学講座　教授）

3.　計画の目的及び意義

精巣には精子幹細胞と呼ばれる幹細胞があり、それから精子が作られています。また、精子幹細胞やそれから精子へと分化する過程をサポートする体細胞も存在しています。精子形成がどのようなメカニズムで起こるかという研究は哺乳類においては、これまで主にマウスにおいて進められていました。しかしながら、精巣は種間で最も性質が大きく異なる組織として知られています。計画責任者はこれまでにサルを用いた研究を行い、サルの精子幹細胞はこれまでマウスで明らかになっていた精子幹細胞とは大きく異なることが分かってきました。ヒトの精子幹細胞もサルのものと同様であると予想されますが、良く分かっていません。本研究では皆様からご提供いただく精巣を用いて、第一にヒトの精子幹細胞の性質や精子形成のメカニズムを明らかにすることを目的にします。また、精子幹細胞や精子形成の過程の異常は不妊の原因となります。本研究の第二の目的としては、不妊の原因について明らかにすることを目的とします。第三の目的としては、不妊を治療する方法を開発することです。

意義：研究が進んでいないヒト精子幹細胞・精子形成機構を明らかにすることは、生物学的に重要です。不妊の原因究明やその治療のための新しい生殖医療技術の開発は、将来的にこどもが欲しいけど持てない不妊の方々に恩恵をもたらす可能性があります。

4.　計画の方法及び期間

計画の方法：東邦大学医療センター大森病院で精巣内精子採取術 (TESE)のために採取した精巣組織を利用するか(精巣組織内に精子がなく不要な場合)、研究用に追加採取した精巣組織を利用します。追加採取する際は、精巣の大きさを考慮して影響のない量のみを採取します。影響が出ると考えられる場合は追加採取を行わず、不要組織の利用のみを行います。研究用の精巣組織は、手術当日に成育医療研究センター研究所に輸送されます。輸送された精巣組織はすぐに研究に利用されると共に、後日にも利用できるようにするために凍結保存されます。病理検査のために出された組織についても、研究に利用することがあります。その際は検査に支障のない範囲で行います。

閉塞性不妊の患者様の精巣組織に関しては、精子形成自体は正常に行われていると考えられます。その精巣組織を用いて主に三つの研究が行われます。①精子形成過程の細胞学的な解析や遺伝子発現に関する解析が行われます。②精巣の細胞を用いて、マウスの体内にヒト精巣を模したヒト化精巣を構築します。ヒト化精巣を用いて、生きた状態の精巣を用いることでのみ可能な実験を行います。例えば、薬剤投与による細胞への影響を観察するような実験が行われます。さらには作製した精子を卵子と受精させる実験を行う可能性があります。

ただしその際は「ヒト受精胚を作成して行う研究に関する倫理指針」に従って行う必要があります。そのための研究計画を立案し、適切な委員会の審査を受けて承認を得た上で実施します。その際は本研究の同意書を持って進めることはできないため、皆様から改めてインフォームドコンセントを取得したうえで行います。③精巣組織から iPS 細胞を作り、その iPS 細胞から生殖細胞を作製する実験を行います。iPS 細胞から生殖細胞を作製する際は、「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」に従って行う必要があります。そのための研究計画を立案し、適切な委員会の審査を受け承認を得た上で実施します。その際は本研究の同意書を持って進めることはできないため、皆様から改めてインフォームドコンセントを取得したうえで行います。作製された生殖細胞を用いてヒトの生殖細胞をよく理解するための研究が行われます。iPS 細胞から作製された精子をヒトの卵子と受精させることは行いませんが、受精能を確認するためにハムスターの卵子と受精させる可能性があります。作製された精子の DNA を用いて、ヒトの精子であることの確認、iPS 細胞に由来することの確認を行います。さらには iPS 細胞と精子の DNA の配列を決定し、iPS 細胞からの精子を産生する過程で新たに導入された変異数の解析を行う可能性もあります。

非閉塞性不妊の患者様の精巣組織に関しては、遺伝的な変異が不妊の原因になっていることが疑われます。その精巣組織を用いて主に三つの研究が行われます。①摘出した精巣組織や iPS 細胞を用いて、不妊の原因となる可能性のある変異を同定するためのゲノム解析が行われます。ゲノム変異の解析は、個人を識別する目的で行われるのではなく、不妊の原因になっている可能性のある変異を同定するために行われます。②病気の原因やメカニズムをより深く理解するための研究が行われます。そのために、患者様の精巣組織と健常な精巣組織との比較解析が行われます。iPS 細胞から生殖細胞や他の細胞を誘導し、健常な細胞との比較解析も行われます。③精子を産生し不妊を治療するための方法の検討が行われます。そのために、iPS 細胞で遺伝的変異を修復した上で生殖細胞や他の細胞に分化させることが行われます。iPS 細胞から生殖細胞を作製する際は、「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」に従う必要があります。そのための研究計画を立案し適切な委員会に諮った上で実施します。その際は、皆様から改めてインフォームドコンセントを取得したうえで行います。

研究期間：倫理審査委員会承認後から 2029 年 3 月 31 日迄

5. 計画協力者として選定された理由

この計画では、当院で精巣内精子採取術 (TESE)の手術を予定されている 18 歳から 70 歳未満の患者さんに、手術時に摘出された精巣組織のご提供をお願いしております。50 歳以上で BMI が高い方（>30）やホルモン療法・抗がん剤/放射線治療を行って精子形成に影響が出ていると予想される方については、研究の対象から除いています。

6. 計画協力者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

計画協力者の負担並びに予測されるリスク

ご提供いただく精巣組織は、患者様の不妊のタイプ（以下の表の 3 タイプに分類）により異なっています。それぞれのタイプ毎に分けて説明させていただきます。

	追加採取による提供	不要な TESE 用組織の提供
(1) 閉塞性無精子症	あり（0.1 ml）	なし
(2) 非閉塞性無精子症　（非 KS*で精巣サイズが 5 ml 以上）	あり（0.05 ml）	あり（無精子の場合）
(3) 非閉塞性無精子症　（KS*もしくは精巣サイズ 5 ml 未満）	なし	あり（無精子の場合）

*KS: クラインフェルター症候群（Klinefelter Syndrome）

(1) **閉塞性の患者様：**精巣内で精子形成が正常に起こっており、精巣の大きさは通常の方と同様片側あたり 20 ml 程度です。TESE および組織病理検査のために採取する精巣組織の量は 0.8 ml 程度です。追加で 0.1 ml 程度（片側精巣の 1/200）を研究用に採取させていただく計画です。採取する量は全体に対してわずかですので、TESE や追加採取により何らかの影響（テストステロン産生量の低下により疲れやすくなる等）が出る可能性は非常に低いと言えます。複数回 TESE を受ける方は通常少ないですが、追加採取によって二回目の手術が難しくなるようなことはありません。また、TESE は安全な手術ですし、追加採取により手術時のリスク（出血や手術時間の延長）が増加することもほぼありません。

(2) **非閉塞性の患者様（クラインフェルター症候群ではなく片側精巣の容量がおおよそ 5 ml 以上の方）：**精巣に何らかの異常があるため、精巣の大きさは通常の方より小さいことが多いです。TESE および組織病理検査のために採取する精巣組織の量は 0.6-0.8 ml 程度です。追加で 0.05 ml 程度（片側精巣の 1/100 以下）を研究用に採取させていただく計画です。採取する量は全体に対して少ないですので、TESE や追加採取により何らかの影響（テストステロン産生量の低下により疲れやすくなる等）が出る可能性は低いと言えます。また、TESE は安全な手術ですし追加採取により手術時のリスク（出血や手術時間の延長）が増加することもほぼありません。複数回 TESE を受ける方は通常少ないですが、追加採取によって二回目の手術が難しくなるようなことはありません。TESE のために採取した精巣組織の中に精子が見つからない場合、その組織は不要になります。その不要になり廃棄される組織も研究用に利用させていただく計画です。

(3) **非閉塞性の患者様（クラインフェルター症候群の方もしくは片側精巣の容量がおおよそ 5ml 未満の方）：**精巣が非常に小さいため、TESE によりテストステロン量の低下およびそれによる症状（疲れやすい、ED など）が引き起こされるリスクが少なからずあります（5%未満）。そのリスクを減らすため、TESE および組織病理検査のために採取する精巣組織の量は通常より少なく 0.4-0.6 ml 程度です。リスクを増大させる可能性があるため、研究

のための追加採取は行いません。精子が見つからず組織が不要になった場合にのみ、その不要になった組織を研究用に利用させていただく計画です。

また、病理検査に出される組織も研究用に利用する可能性がありますが、その際は検査に支障の出ない範囲で行います。あなたのプライバシーが外部に漏れないように、個人情報は厳重に取り扱います。「⑪個人情報等の取扱いについて」で再度ご説明いたします。

計画協力者の予測される利益

精巣組織のご提供は、あなたの自由意志に基づきお願いするものです。精巣組織の提供自体については、無償での提供をお願いしています。研究開発の過程等で提供いただいた精巣組織を用いた検討により知的財産権（特許権や著作権等）が得られた場合にも、その知的財産権はあなたのものにはなりません。その知的財産権から得られた利益があなたに支払われることもありません。提供いただくことによりヒト精子形成過程についての新たな知見が得られ、医学や生物学の発展に貢献することが予想されます。

7. 計画の実施に同意した場合であっても随時これを撤回できる事

計画の協力に同意した後でも同意撤回が可能です。同意撤回はいずれの連絡方法でも結構ですので医療機関分担者である東邦大学医学部・泌尿器科学講座・小林 秀行にご連絡ください。郵送の場合は郵便事故の可能性がありますのでご注意ください。同意撤回のご連絡をいただいた場合は、提供された精巣組織、それに由来するサンプルおよびご提供に関連して取得した個人情報を速やかに処分いたします。しかしながら、その時点で得られているデータが既に学術誌等に発表されている場合は、発表されているデータに関しては削除することはできませんのでご承知おきください。

8. 計画に同意しないこと又は同意を撤回することにより計画協力者等が不利益な取扱いを受けない事

この計画へ協力されるかどうかについては、あなたの自由意思でお決めください。計画の協力に同意されない場合や同意を撤回されても、あなたは一切不利益を被ることはなく、今まで通りの治療を受けることができます。

9. 計画に関する情報公開の方法

計画の成果は、学会や論文で発表される可能性があります。成果を公表する場合には、プライバシーの保護には十分配慮をし、個人情報保護に努めます。また、得られたゲノムデータは、承認を受けた限られた者のみがアクセスすることができる、制限公開（アクセス制限）データとして公開されます。偶発的に提供者の生命に重要な影響を与える可能性のある遺伝病などの所見が偶発的に明らかになり、医学上開示することが有益と判断される場合は、同意書において表明いただいた希望に従い、提供者に開示いたします。

10. 計画協力者等の求めに応じて、計画書及び計画の方法に関する資料を入手又は閲覧できる事

あなたのご希望により、他の計画協力者等の個人情報等の保護及び当該計画の独創性の確保に支障がない範囲内で計画および方法に関する資料を閲覧することも可能です。遠慮なく下記にご相談下さい。

医療機関分担者

東邦大学医学部　泌尿器科学講座　教授　小林 秀行

〒143-8541　東京都大田区大森西 6-11-1

TEL：03-3762-4151

計画代表者

国立成育医療研究センター研究所　細胞医療研究部　専門職　渡部 聡朗

住　所：〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電　話：03-3416-0181（内線 8205）

11. 個人情報等の取扱い

この計画にご協力いただいた場合、あなたから提供された「精巣組織」や「診療情報などの本計画に関するデータ」は、当院で、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理いたします。記号化する際の管理表は、当院の個人情報管理者(泌尿器科 教授　小林 秀行)が厳重に管理いたします。

このように、あなたが提供した精巣組織あるいはデータであることがわからないようにしたうえで、あなたの精巣組織とデータを国立成育医療研究センターに提供します。提供したデータのもととなった当院のデータは、保管が不要と判断されるまでの期間、記号化する際の管理表とともに当院で厳重に管理いたします。

ただし、国立成育医療研究センター倫理審査委員会などが、あなたからの問い合わせ対応、もしくは本計画がきちんと行われているかどうか調べるために、カルテなどの資料を閲覧する場合がありますが、関係者には秘密を守る義務が課せられており、あなたの個人情報は厳重に守られます。

本研究で得られたデータは、公衆衛生の向上に貢献する他の研究を行う上でも重要なデータとなるため、NBDC データベースに登録し、国内外の多くの研究者と共有します。将来、どの国の研究者がデータを利用するか現時点ではわかりません。しかし、どの国の研究者に対しても、日本国内の法令や指針に沿って作成されたデータベースのガイドライン等に準じた利用が求められます。

この計画で得られたデータ・ゲノム配列は科学雑誌・データベースなどに公表される可能性がありますが、公表される場合もあなたの名前などの個人を特定できないよういたします。

12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

研究用の精巣組織は、手術日に東邦大学医療センター大森病院から成育医療研究センター研究所へ直接輸送されます。輸送された精巣組織は、すぐに研究に利用されるかもしくは凍結して液体窒素タンクに保存されます。データは、東邦大学医療センター大森病院から成育医療研究センター研究所に電子メールで送信されます。受け取ったデータは、パスワードを設定したうえで厳重に保管いたします。精巣組織やデータの保存・利用・廃棄は、成育医療研究センター研究所の定めにより取り扱われます。本研究計画に係る試料および試料提供者に関するデータや実験結果のデータについては成育医療研究センターで研究終了後少なくとも5年保管されます。病理検査用の試料や診療データに関しては、東邦大学医療センター大森病院において当院の定めにより取り扱われます。

13. 計画の資金源その他の計画機関の計画に係る利益相反、及び個人の収益その他の計画者等の計画に係る利益相反に関する状況

この計画は次の二つの公的研究費を資金源として行われます。

・JST研究費（さきがけ 「加齢による生体変容の基盤的な理解」、研究課題名「霊長類精子幹細胞系に備わる老化抑止メカニズム」研究代表者　渡部聡朗）

・科学研究費補助金（挑戦的研究（開拓）「精巣細胞置換法によるマウス精巣における霊長類精巣作製」　研究代表者　渡部聡朗）。

個人の収益、研究機関の計画等に係る利益相反はありません。

14. 計画により得られた結果等の取扱い

計画の成果は学会発表、論文発表、研究費の成果報告、プレスリリース等を通して公開いたします。計画の成果を個別にお知らせすることはありません。本研究では、精巣細胞の解析、それらの細胞で発現する遺伝子の解析、精巣切片の解析、マウスへの精巣細胞移植実験を計画しています。さらには皆さまからいただいた組織よりiPS細胞を誘導し生殖細胞を作製する実験も行われます。iPS細胞から作製された生殖細胞は受精させて胚を作製するようなことは行いません。また、ゲノム解析を行う可能性があり、この解析の過程で偶発的に身体に重大な影響を与える遺伝子変異や偶発的知見が明らかとなる可能性があります。その結果を開示することで、あなたや、あなたの血縁者に誤解を与えたり、精神的負担を与える恐れがあります。このため、必ずしもあなたに対して個別の結果を開示するとは限りません。医学上開示することが有益と判断される結果が得られた場合は、開示することがあります。結果を開示する場合は、担当医（小林　秀行　東邦大学 泌尿器学講座）から遺伝カウンセリングを実施可能な東邦大学医療センター大森病院 臨床遺伝研究部の医師を紹介し、あなたや代諾者に十分な説明を行います。なお、こうした結果の開示を受ける希望を、同意書において意思表示していただきます。

15. 計画協力者等及びその関係者からの相談等への対応

あなたがこの計画について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく下記にご相談下さい。

医療機関分担者

東邦大学医学部　泌尿器科学講座　教授　小林 秀行

〒143-8541　東京都大田区大森西 6-11-1

TEL：03-3762-4151

計画代表者

国立成育医療研究センター研究所　細胞医療研究部　専門職 渡部 聡朗

住　所：〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電　話：03-3416-0181（内線 8205）

16. 計画協力者等の経済的負担又は謝礼

計画に協力することによるあなたの費用の負担および経済的な謝礼はありません。

17. 通常の診療を超える医療行為を伴う計画の場合には、他の治療方法等に関する事

この計画では通常の診療を超える医療行為を伴うことはありません。

18. 通常の診療を超える医療行為を伴う計画の場合には、計画協力者への計画実施後における医療の提供に関する対応

この計画では通常の診療を超える医療行為を伴うことはありません。

19. 侵襲を伴う計画の場合には、当該計画によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

精巣内精子採取(TESE)は安全な手術ですし追加採取する量は精巣全体に対してわずかですので、本研究へのご協力に伴い健康被害が生じる可能性は低いと考えられます。しかし万が一そのようなことが起こった場合は担当医師がただちに適切な処置および治療等を行います。ただし、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、お支払い頂くこととなります。

20. 計画協力者から取得された試料・情報について、計画協力者等から同意を受ける時点では特定されない将来の計画のために用いられる可能性又は他の計画機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

本研究はヒトの精子形成のメカニズムを明らかにすることを目的としております。そのメカニズムを明らかにするためには、様々な生物学分野のみならず情報学、化学、物理学といった分野の専門技術が必要とされます。そのため、それらの専門技術を持った研究機

関にいただいた精巣組織および情報を提供して解析していただく可能性があります。また、現時点では特定されない将来の研究に利用される可能性もあります。そのような場合は倫理審査委員会の承認を新たに得た上で行います。

さらには、将来的に樹立したiPS細胞から生殖細胞を誘導するような実験やヒト受精胚を作製する実験を行う可能性もあります。iPS細胞から生殖細胞を誘導するような実験は、ヒト生殖細胞発生の理解、病因・病態の理解、治療法の検を目的としています。ヒト受精胚の作製に関しては、マウス体内に構築したヒト化精巣において作製された精子およびiPS細胞から作製した精子が受精能を持つのかを調べます。実際にそれらの実験を実施する場合は、「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」や「ヒト受精胚を作成して行う研究に関する倫理指針」に基づく倫理審査委員会において（本倫理審査委員とは別に）審査を得てから行います。この際には皆様に新たに説明を行い改めて同意取得を行います。

21. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う計画であって介入を行うものの場合には、計画協力者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該計画協力者に関する試料・情報を閲覧する事について

この計画による追加採取は軽微な侵襲であることまた介入試験ではないため、モニタリング及び監査は必要ではありません。

研究のために提供される個人情報

以下の情報が、研究のために提供されます。これらの情報は精巣内で精子形成が正常に起こっているかを推定するために使用されます。

・年齢
・身長、体重
・精巣内精子採取術（TESE）の原因となった疾患名
・治療歴
・ホルモン値
・染色体検査（Gバンド法）結果
・AZF 検査結果
・既往歴
・内服歴
・病理結果
・手術日