

同意説明文書

ユズ種子油の経口摂取による コレステロール代謝、BMI 及び体脂肪に対する 機能性の検証

【研究代表者】

高知大学医学部臨床看護学

教授 溝渕 俊二

住所：〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

電話番号：088-880-2564

E-mail: yuzuseedoil@kochi-u.ac.jp

はじめに

【今回の研究について】

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんはじめ皆様のご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」各種法規を遵守して行われます。

今回の研究は、疾病に罹患していない方を対象に、科学的根拠にもとづいて食品の特定の成分の機能性や安全性などを確認する試験です。

この研究について

【倫理委員会の承認を受け、医療機関の長の許可を得た研究であること】

臨床研究を実施するにあたっては、研究に参加される方の人権や安全への配慮が最も大切です。研究の実施に当たっては中立的かつ公正な立場で厳密に審査が必要です。この臨床研究は、高知大学医学部倫理委員会に審査を依頼し、倫理委員会の承認を受けて、医療機関の長の許可のもとに実施するものです。なお、高知大学医学部倫理委員会は馬路村農業協同組合と高知大学医学部看護学科から独立した委員会です。

【研究の意義・目的/あなたへこの研究を紹介する理由】

生物には酸素が必要であり、体内に取り込んだ酸素を栄養源化合物と反応させて二酸化炭素と水などに分解し、エネルギーを得ます。しかし、過剰な酸素は生体内で活性酸素に変化することがあります。活性酸素は、生体内に侵入してきた病原菌などを排除する作用も有りますが、生体自体の害にもなり得ます。例えば、メタボリックシンドローム、動脈硬化症、糖尿病、脂質異常症、がんなどの生活習慣病の他、肝臓機能の低下、白髪、シミ、シワなども活性酸素が原因の一つです。

本来、ヒトは活性酸素を酸素と過酸化水素にする酸化還元酵素であるスーパーオキシドディスムターゼなど、活性酸素に対する防御機能を持っています。しかし、かかる防御機能は加齢により衰えてきます。その上、食品添加物、農薬、殺虫剤といった有害化合物や、喫煙、飲酒、ストレス、栄養不足といった生活習慣、紫外線、電磁波、放射線など、活性酸素を増やす因子は年々増加しています。そこで、活性酸素を消去する抗酸化性物質が探索されています。

ユズ種子油は、試験管内の実験で過酸化物質を安定な物質に分解する酸化還元酵素であるスーパーオキシドディスムターゼに類似する活性を有することを確認しました。また、マウスを用いた実験によりユズ種子油を経口摂取することで、生体内の過酸化物質を低減することも確認しています。ヒト介入試験で、ヒトにおいても非加熱ユズ種子油を経口摂取することで抗酸化効果があることを確認しました。

一方、ユズ種子オイルを液体クロマトグラフィで解析したところ、フラノラクトンに属するリモノイド（リモニン、ノミリン）が含まれていることが明らかとなりました。リモノイドには、抗酸

ユズ種子油の経口摂取によるコレステロール代謝、BMI 及び体脂肪に対する機能性の検証

化作用に加え、肥満、インスリン抵抗性の予防と緩和させる可能性を有し、またコレステロールや中性脂肪の上昇抑制効果等が報告されています。

加えて、マウスの研究でユズ種子油を経口投与するとアディポネクチンの血中濃度が上がることを発見しました。アディポネクチンは、脂肪細胞が産生するタンパク質であり、糖尿病予防効果、脂質異常症予防効果、高血圧予防改善効果、動脈硬化予防改善効果、がん予防などの効果があると報告されています。

そこで、今回のヒト介入試験は、今までの研究で明らかとなった抗酸化能とアディポネクチン誘導能を持つ非加熱ユズ種子油を経口摂取することでコレステロール代謝、BMI 及び体脂肪に対する機能性があることを確認するためにおこないます。非加熱ユズ種子油を経口摂取することで、体重、体脂肪率、血液検査におけるコレステロールの値や血糖値への効果を検討します。

【研究の方法】

今回、カプセルを3種類準備しました。

試験カプセル：非加熱ユズ種子油充填カプセル

対照カプセル①：精製ユズ種子油充填カプセル

対照カプセル②：菜種油充填カプセル

どちらかのカプセルを24週間摂取して頂きます。どちらを摂取するかは、ご本人や私たちではなく、第3者が決定します。したがって、24週間、ご自分がどちらを摂取しているかはわかりませんし、私達もわかりません。どのカプセルを摂取するかをご自分で選択できないことをご理解ください。これは、プラセボ効果（身体に良いものを食べていると信じ込む事によって何らかの改善がみられる事）や観察者バイアス（観察者が見出すことを期待している行動を強調しすぎて、それ以外の行動に気づかないという測定における誤差）の影響を防ぐ意味があります。

カプセルは、1回2カプセル、朝夕の2回、合計1日に4カプセル食べて頂きます。摂取するタイミングは、食前、食事中、食後いつでも可能です。万が一朝忘れた場合は、思い出した時点で摂取してください。研究期間中、カプセルを経口摂取すること以外は、これまでの生活を変化させないでいただきます。

本試験への同意を頂いた後、問診票で適格性の確認を行います。研究に参加される方の安全性を第一に下記のような除外基準を設定しております。

- ① 妊産婦、試験期間中に妊娠の意思がある方、授乳婦の方
- ② 何らかの薬を常用している方
- ③ 脂質改善効果または血糖値改善効果のある特定保健用食品、機能性表示食品または健康食品を摂取している方
- ④ ゼラチンアレルギーがある方
- ⑤ 炎症性腸疾患がある方

上記除外基準に当てはまらない方を研究対象者として協力して頂きます。

研究は以下の手順で行われます。

カプセル摂取開始までに、適格性を確認します。

【同意取得時（VISIT 1）】

ヒト介入試験の説明後、同意書を頂きます。その後、問診票で選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを確認した後、体組成計による計測を行います。その結果を持ち帰り検討を行い、ヒト介入試験への本登録を決定させて頂きます。その結果をお電話かメールでお知らせします。本登録になった方には、カプセル摂取開始前の採血日の日程調整をさせていただきます。

【カプセル摂取開始時（VISIT 2）】

集合場所に来て頂き、空腹時の採血と体組成計による計測を行います。前日の夜 9 時以降の食事・飲酒はせず、当日の朝は絶食で来てください。採血後、割り付けられた群のカプセル 28 日分+3 日分と摂取記録用紙①をお渡しいたします。この採血結果で異常値が明らかとなって時点で介入試験が中止になる場合があります。その時は、ご連絡いたします。

28 日後に担当者が摂取記録用紙①を回収に参ります。有害事象及びカプセル摂取状況を確認後、カプセル 28 日分+3 日分と摂取記録用紙②をお渡しいたします。摂取記録用紙②は次のお約束の日にご持参ください。

【カプセル摂取開始 8 週間後（VISIT 3）】

集合場所に来て頂き、摂取記録用紙②の回収を行い、空腹時の採血と体組成計による計測を行います。前日の夜 9 時以降の食事・飲酒はせず、当日の朝は絶食で来てください。採血後、カプセル 28 日分+3 日分と摂取記録用紙③をお渡しいたします。

28 日後に担当者が摂取記録用紙③を回収に参ります。有害事象及びカプセル摂取状況を確認後、カプセル 28 日分+3 日分と摂取記録用紙④をお渡しいたします。摂取記録用紙④は次のお約束の日にご持参ください。

【カプセル摂取開始 16 週間後（VISIT 4）】

集合場所に来て頂き、摂取記録用紙④の回収を行い、空腹時の採血と体組成計による計測を行います。前日の夜 9 時以降の食事・飲酒はせず、当日の朝は絶食で来てください。28 日分+3 日分と摂取記録用紙⑤をお渡しします。

28 日後に担当者が摂取記録用紙⑤を回収に参ります。有害事象及びカプセル摂取状況を確認後、カプセル 28 日分+3 日分と摂取記録用紙⑥をお渡しいたします。摂取記録用紙⑥は次のお約束の日にご持参ください。

【カプセル摂取開始 24 週間後（VISIT 5）】

集合場所に来て頂き、摂取記録用紙⑥の回収を行い、空腹時の採血と体組成計による計測を行います。ヒト介入試験は、これにて終了です。

【検査項目】

血液検査：グルコース、HbA1c、総コレステロール、LDL-コレステロール、インスリン、アディポネクチンです。

採血前日は、午後 9 時以降、絶食でお願いします。また、採血当日は集合場所に絶食で来て頂きます。

採血は、「カプセル摂取開始前」、「カプセル摂取開始 8 週後」、「16 週後」、「24 週後」の計 4 回行います。1 回の採血量は、合計 10ml です。

体組成計：BMI、体脂肪率、内臓脂肪レベル

【研究参加中のあなたへのお願い】

- ① カプセルを摂取すること以外は、普通の生活をしてください。
- ② 採血のある時には前日の夜 9 時以降の食事、飲酒はせず、当日朝は絶食で来てください。
- ③ カプセルは 1 日朝夕 2 カプセルずつの合計 4 カプセルで、4 カプセルを超えて摂取しないでください。
- ④ カプセル摂取のタイミングは、食前、食事中、食後いずれも可とします。万が一朝摂取をわすれた場合は、思い出した時点で摂取してください。
- ⑤ カプセルの摂取によって体調不良が生じた場合は連絡をお願いします。
- ⑥ 研究の同意取得日以降、研究終了日までは、脂質代謝、糖代謝に影響を与える薬剤およびサプリメントの摂取は控えてください。

【研究期間と参加予定人数】

研究期間：2018 年 10 月～2020 年 3 月 31 日

参加予定人数：全体で 99 名（試験カプセル群：33 名、対照カプセル群①：33 名、対照カプセル群②：33 名）

この研究への参加について

【研究に関する情報の公開】

あなたの個人情報を守った上で、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および方法についての資料を閲覧することができます。ご希望される場合には問い合わせ先にご連絡をお願いします。

また、この研究は臨床試験公開データベース（UMIN）に登録をされています。研究の内容についてはこちらからも確認が可能です。

【研究の参加および同意撤回の自由について】

この研究への参加はあなたの自由です。研究の参加に同意していただける場合には、同意書に署

名または記名捺印をお願いいたします。もしお断りになっても、不当な扱いを受けることは決してありません。

また、いったん研究の参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた検体を調べた結果は廃棄され、それ以降はあなたの情報が研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したときすでに研究成果が論文などで公表されていた場合や検体が完全に匿名化され個人が特定できない場合などには、検体を廃棄できないこともあります。

【この研究により期待されるあなたへの利益】

摂取して頂くカプセルが、非加熱ユズ種子油か、精製ユズ種子油か、菜種油かわかりませんが、もし非加熱ユズ種子油群に当たった方は、体内での抗酸化作用によって過酸化物質である過酸化脂質が低下する可能性があり、血中アディポネクチンが上昇する可能性があります。そうするとコレステロール代謝やBMI、体脂肪等を改善する機能が期待されます。

【この研究の参加により生じる負担並びにリスク】

非加熱ユズ種子油、精製ユズ種子油およびプラセボに用いる菜種油は一般食品ですので安全性には問題ないと認識しています。また、非加熱ユズ種子オイルに対しては念のため安全性試験を実施し、問題ないことが確認されています。しかし、オイルを摂取することから、便が軟らかくなる方がいらっしゃいます。

なお、ゼラチンアレルギーがある方、炎症性腸疾患がある方は参加できません。

また、研究期間中に採血を4回行いますので、採血に伴う痛みが発生します。まれに採血後に気分を悪くすることがあります。しかし、通常の医療行為として行う場合と比べて同頻度のものであると想定されます。このような場合には医師が適切な処置を行い、症状の回復に努めます。

研究の性質上、同じものを長期間摂取することがストレスになる場合があります。

途中で疾病の合併等が確認された場合は、申し出ていただきます。

情報の取り扱いについて

【個人情報の取り扱いについて（匿名化と閲覧について）】

この研究で得られた結果は、実名や住所などを隠し個人が簡単に特定できないようにした上で、データの解析などに利用されます。また研究結果について学術雑誌や学会で報告される場合にも、あなたが特定できるような情報が公表されるようなことは一切ありません。

また、この研究が適切かつ安全に実施されている事や人権が守られている事などを確認する目的で、厚生労働省や研究者以外の者（倫理委員会からの指名者や研究責任者からの指名者）があなたの情報を直接閲覧することがありますが、あなたの個人情報は厳重に守られます。

【試料・情報の保管及び使用方法並びに保管期間と廃棄方法について】

<保管および使用方法>

血液などの試料や研究のために記録されたデータは、実名や住所などを隠し、別のコードにす

る方法（以下、匿名化といいます）にて厳重に保管され、本研究のために使用されます。

将来、本研究で用いた検体やデータを研究のために使用する場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理委員会の承認を受け再度同意の意思を確認します。

あなたから本研究に対する同意撤回又は試料・情報の使用拒否があった場合、血液などの試料や研究のために記録されたデータの使用停止・破棄、高知大学への情報提供の差し止め等の措置を講じます。

<保管期間>

少なくとも、研究の終了について報告された日から5年を経過した日または結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管されます。

<破棄方法>

保管期間終了後、紙データはシュレッダーなどを用いて破棄し、電子データはデータを完全に消去します。また、血液などの試料は、匿名化されたまま密封容器に破棄あるいは焼却処分します。

保管期間の過ぎたデータや検体を破棄する場合にも、個人が特定できないような適切な方法により破棄をいたします。

【他の研究機関に資料・情報を提供する場合について】

他の研究機関に検体やデータを提供する場合には医学部長に報告し、匿名化した上で提供をします。

【研究のための費用】

この研究は、「平成30年度高知県産学官連携産業創出研究推進事業」の研究費で行われます。従って、あなたからの出費はございません。

【研究の資金や企業・団体との関わりについて】

この研究は「平成30年度高知県産学官連携産業創出研究推進事業」の研究費で行われます。この研究で使用する非加熱ユズ種子油カプセル、精製ユズ種子油カプセルそして菜種油カプセルは、馬路村農業協同組合から提供されますが、この関わりについては高知大学医学部利益相反マネジメント委員会にて審査を受け、研究の透明性や信頼性が損なわれないことが認められています。

また、いずれの企業・団体もあなたのデータに意図的に改編など出来ないようになっています。

【研究参加のための謝金について】

この研究におきましては4回の採血をさせて頂きまますので、この研究に参加いただいたことによって生じる不便の負担軽減として、採血時に1回3,000円のクオカードを合計4回、計12,000円をお渡しします。こちらの受け取りに関しては、あなたの自由意思が優先されます。

ユズ種子油の経口摂取によるコレステロール代謝、BMI 及び体脂肪に対する機能性の検証

【研究に伴う補償】

この研究に参加したことによって健康被害等の有害事象が生じた場合、医療費等について特別な補償はありませんが、保険診療の範囲で早急かつ適切な治療を行います。

【知的財産権について】

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります、あなたには帰属しません。

【研究に関する問い合わせ先】

この臨床研究についてわからないことやご心配なことがございましたら、いつでも遠慮なくお問い合わせください。

高知大学医学部臨床看護学

溝渕 俊二

電話番号：088-880-2564

E-mail: yuzuseedoil@kochi-u.ac.jp

以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡し下さい。