

## 研究協力者の皆様へ 研究課題「家族性不整脈・心臓伝導障害の遺伝子解析と 機能解析」へのご参加について

このたび皆様には、私どもの研究「家族性不整脈・心臓伝導障害の遺伝子解析と機能解析」にご参加いただきたく、お願い申し上げます。この研究は、皆様の血液から「遺伝子」を抽出して解析することを通じ、病気の原因を究明することを目指すものです。

「遺伝子」とは、人間の身体を作る設計図にあたるものです。人間の身体は、約60兆個の細胞からなっていますが、遺伝子は、細胞一個一個の中の「核」という部分に入っています。人間の身体は、この遺伝子の働きに基づいて成長し、維持されています。また遺伝子の働きは病気にも関係しています。これまでに、遺伝子の働きから病気の原因を調べる研究が進められてきましたが、未だ原因を解明できていない病気が数多くあります。

近年、技術革新が進んだことで、1つの遺伝子ではなく、ヒト一人の持つ全ての遺伝情報（ゲノム）と病気との関りについて調べることができるようになりました。これによって、これまで原因を調べるのが困難であった疾患についても、究明できる可能性が広がっています。

一部の不整脈においては、これまでの研究では原因となる遺伝子がいくつか見つかっていますが、多くの重症不整脈の原因は依然不明です。今回の研究は、命を脅かす重症不整脈の原因をヒトゲノムの情報から明らかにすることを目指しています。重症不整脈の原因が解明できれば、そのような遺伝子異常を持つ人に対してあらかじめ適切な予防と治療を行うことで、大切な家族の命を守ることが可能になります。本研究は、すでに原因が判明している遺伝子の解析だけではなく、全遺伝子を対象としその解析を行います。またゲノム上には個人個人で少しずつ違っている多くの「遺伝子多型」が存在しますが、そのタイプを網羅的に解析することによって、病気のかかりやすさや重症度に関与するゲノム上の部位を同定するのが「ゲノムワイド関連解析」です。

なお、このような研究では、数多くの試料を扱い、高度な解析機器を使用するだけでなく、膨大な量の遺伝情報を収集して研究者間で広く共有することが求められます。そこで本研究では、他の研究機関と協力体制を組み、得られた研究結果は公的データベースに登録します。研究結果が公的データベースを介して研究者に利用されることによって医学研究全体が推進され、新規技術の開発が進むとともに、様々な病気について今まで不可能であった疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立に貢献することを目指します。

## 1. この研究の概要

### 【研究課題】

「家族性不整脈・心臓伝導障害の遺伝子解析と機能解析」

### 【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子生理学
研究責任者	教授 蒔田直昌
担当業務	試料収集・シーケンス・ジェノタイピング・研究統括

### 【共同研究機関名及び研究責任者氏名】

共同研究機関	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学
研究責任者	教授 前村浩二
担当業務	試料収集

共同研究機関	長崎大学 原爆後障害医療研究所 人類遺伝学
研究責任者	教授 吉浦孝一郎
担当業務	シーケンス・インフォマティクス解析

共同研究機関	東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター 疾患多様性研究部門
研究責任者	教授 田中敏博
担当業務	ジェノタイピング・インフォマティクス解析

共同研究機関	滋賀医科大学 呼吸循環器内科
研究責任者	教授 堀江稔
担当業務	試料収集・シーケンス・ジェノタイピング

共同研究機関	日本医科大学 循環器内科
研究責任者	教授 清水渉
担当業務	試料収集

共同研究機関	筑波大学 循環器内科
研究責任者	教授 青沼和隆
担当業務	試料収集・シーケンス

共同研究機関	岡山大学 循環器内科
研究責任者	教授 森田宏
担当業務	試料収集・シーケンス

共同研究機関	国立循環器病研究センター 心臓血管内科部
--------	----------------------

研究責任者 担当業務	医長 相庭武司 試料収集・シーケンス・ジェノタイピング
共同研究機関 研究責任者 担当業務	新潟大学医学部器官制御医学講座 循環器学分野 客員研究員 渡部裕 試料収集・シーケンス
共同研究機関 研究責任者 担当業務	筑波大学 循環器不整脈寄付講座 教授 野上昭彦 試料収集
共同研究機関 研究責任者 担当業務	日本大学医学部 内科学系循環器内科学分野 准教授 渡辺一郎 試料収集
共同研究機関 研究責任者 担当業務	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 教授 住友直方 試料収集
共同研究機関 研究責任者 担当業務	大阪大学医学系研究科医化学 教授 高島成二 全エクソン解析・インフォマティクス解析
共同研究機関 研究責任者 担当業務	大阪大学医学系研究科循環器内科学 助教 朝野仁裕 全エクソン解析・インフォマティクス解析
共同研究機関 研究責任者 担当業務	東京大学医学部附属病院神経内科 教授 辻省次 全エクソン解析
共同研究機関 研究責任者 担当業務	東京大学大学院新領域創成科学研究科 バイオデータベース分野 教授 森下真一 インフォマティクス解析
共同研究機関 研究責任者 担当業務	理化学研究所統合生命医科学研究センター 副センター長 久保 充明 ジェノタイピング・インフォマティクス解析
共同研究機関 研究責任者 担当業務	豊橋ハートセンター循環器内科 心臓不整脈部門スパーバイザー・中川 博 試料収集

共同研究機関 研究責任者 担当業務	金沢大学附属病院検査部 助教 林 研至 試料収集
共同研究機関 研究責任者 担当業務	広島大学循環器内科 講師 中野由紀子 試料収集
共同研究機関 研究責任者 担当業務	群馬大学医学部附属病院 講師 中島 忠 試料収集
共同研究機関 研究責任者 担当業務	慶應義塾大学医学部 循環器内科 特任講師 相澤 義泰 試料収集
共同研究機関	Academic Medical Center, University of Amsterdam, Department of Clinical and Experimental Cardiology, The Netherlands
研究責任者 担当業務	Professor Connie R. Bezzina 試料収集・シークエンス・ジェノタイピング・インフォマ ティクス解析
共同研究機関	l'institut du thorax, Unité Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, France
研究責任者 担当業務	Senior Researcher, Jean-Jacques Schott 試料収集・シークエンス・ジェノタイピング・インフォマ ティクス解析
共同研究機関	Cardiovascular Medicine, St George's University of London, UK
研究責任者 担当業務	Reader in Cardiovascular Medicine, Elijah Behr 試料収集・シークエンス・ジェノタイピング・インフォマ ティクス解析
共同研究機関 研究責任者 担当業務	大阪大学医学部 遺伝情報学 教授 岡田随象 試料収集・シークエンス・ジェノタイピング・インフォマ ティクス解析

また将来的に上記以外にも共同研究機関が加わる可能性があります。この場合には、倫理審査委員会により、個人情報取り扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であると審査され承認が得られたもののみを加えます。

### 【研究目的】

致死性不整脈は一見健康な人の生命を突然奪うもので、家族や周囲に与える衝撃・悲しみ・不安は計り知れません。社会的な損失も極めて大きく、このような重症不整脈の原因を解明して、突然死を予防することは現代社会における重要な課題です。家族性不整脈（心臓伝導障害を含む）の中には、これまでの遺伝学研究の成果によってすでに遺伝子異常が解明されているものもありますが、原因遺伝子さえわからない不整脈も少なくありません。この原因を明らかにするためには、これまでの方法とは全く別の研究手法が必要で、それは、数多くの試料と高度な解析機器を用い、膨大な量の遺伝情報を収集し解析することによって初めて可能になります。したがって、個々の試料から得られるデータを研究者間で広く共有することが求められます。そこで本研究では、他の研究機関と協力体制を組み、得られた研究結果は公的データベースに登録します。研究結果が公的データベースを介して研究者に利用されることによって医学研究全体が推進され、新規技術の開発が進むとともに、今まで不可能であった家族性致死性不整脈・心臓伝導障害の原因の解明や治療法・予防法の確立に貢献することを目指します。

### 【研究方法】

実施機関名

〒852-8523 長崎市坂本1丁目12-4

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 分子生理学分野

Tel: 095-819-7031 Fax: 095-819-7911

研究への参加協力にご同意いただき、血液を通常の方法で約15mL採血します。採血は共同研究機関で行うこともあります。採取させていただいた血液は研究実施機関において、個別識別情報管理者（研究責任者以外）が個人情報を削除し、代わりに新しく符号をつけます（匿名化）。あなたとこの符号を結びつける対応表は、個別識別情報管理者が厳重に保管します。採血が困難な場合は、血液の代わりに唾液を提出していただく場合もあります。また、心筋生検を行う場合には、サンプルの一部を使用することがあります。心筋生検の詳細に関しては担当部署の医師が別途説明いたします。唾液・心筋生検サンプルも血液と同様に扱います。符号だけがつけられた試料から遺伝子を抽出し、新型シーケンサーを用いてすべてのゲノムまたはその一部の遺伝子情報を解読します。また全ゲノムに存在する遺伝子多型を網羅的に解析することによって、病気の発症に関与する部位をゲノム上に同定します（ゲノムワイド関連解析）。試料は研究実施機関 生化学実験室の超低温フリーザーに厳重に保管し、研究終了後直ちに焼却廃棄処分します。ただし研究期間を終了した後も不整脈研究を継続する場合には、再度、長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会（以下「倫理委員会」）に継続の是非を諮り、その承認のもとに継続します。また新たな研究を行う場合も、その研究計画について倫理委員会の審査を受け、その承認のもとに行われます。

## 【研究期間】

本研究は倫理委員会承認の日から 32 年 12 月 31 日にかけて行います。

## 2. 個人情報の保護

研究にあたっては研究協力者の皆様に不利益が生じないように個人情報の保護、プライバシーの尊重に努力し最大限の注意を払います。皆様の試料（資料）を分析する際には、氏名・住所・生年月日などの個人情報を取り除き、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で（連結可能匿名化）、厳重に保管します。また試料（資料）の分析から得られる遺伝子の情報（遺伝情報）についても、個人識別が可能にならないよう厳重な管理とセキュリティ体制の整備を徹底します。

## 3. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただくかどうかは、研究協力者の皆様の自由意思に委ねられています。一旦ご同意いただいた後で、もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名し担当医または研究責任者にご提出ください。また長崎大学分子生理学のホームページ(<https://cvmp.med.nagasaki-u.ac.jp/>)に、同意撤回に関する手続き（オプトアウト）の情報を掲示しますので、そちらからも撤回が可能です。なお、研究にご協力いただけないことで、皆様の不利益に繋がることは一切ありません。

同意を撤回された場合、試料及び研究結果は破棄されます。しかし、後にご説明するデータベースへの登録が始まった後での撤回は、その意向に完全に沿うことが困難になることもあります。解析結果として既に公開されたデータにつきましては、同意を撤回された場合においても破棄することができませんのでご理解下さい。

## 4. 試料（資料）等の研究協力者にもたらされる利益及び不利益

本研究の結果によって致死性不整脈を起こすリスクの有無と予防の必要性を明らかにできる可能性があります。また、この研究は今後の医学の発展に繋がり、将来的には病気に苦しむ方々の診断や予防、治療等をより効果的に行うために役立ちます。

また本研究では血液を約 15mL 程度採血します。実施する採血は、診療行為としている手技であって、一般的な日常診療行為における場合と同等の配慮を持っています。従ってこの採血に伴う危険性はほとんどありません。唾液をとる場合は専用の容器を用います。危険性はありません。心筋生検については、検査を行う部署が別途その内容を詳細に説明し同意書をいただきます。

なお、遺伝子解析の研究では、皆様や皆様の血縁者の方に対して、将来の発病に対する不安や社会的差別などの様々な倫理的・法的・社会的問題が生じる可能性も考えられます。また、個人情報の漏えいの可能性もあります。しかし本研究では採血後遺伝子解析前に匿名化 ID の付与と、氏名・住所などの個人情報の削除を行います。また個人と匿名化 ID を対応される対応表は採血を行った研究機関が保管し、DNA の解析結果とは別の場所で管理します。

ゲノムデータはそれ自体が個人識別符号となりうる可能性があります。従いまして、平成 29 年に改正された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」則

って、長崎大学分子生理学で情報を厳しく管理します。

不安や懸念をお持ちになった場合に備えて、遺伝カウンセリングの担当スタッフをご紹介しますなどの体制を整えています。

## 5. 遺伝子解析結果の開示

この研究で得られる結果は複雑であり個別の研究協力者にとっての意味づけがすぐに確立するわけではありません。つまり、皆様に即座に有益な情報をもたらす可能性は、現在のところ低く、すぐに診断や治療に直結するわけではありません。解析結果を研究協力者の皆さまに個別にお伝えすること（開示）を希望される方については、不整脈の原因となっている変異が明らかになった場合には、その変異についてお伝えすることは可能です。なお、有害事象が検出された場合、倫理委員会に報告し、委員会の判断をあおぎます。患者および家族に情報を伝えるべきと判断された場合、遺伝カウンセラーの立ち会いのもと主治医から伝えます。

## 6. 研究結果の公表

研究の成果は、氏名など個人情報が特定できないように匿名化した上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上等で公表します。

## 7. 他機関との資料・データの共有について

またゲノム情報等を取得する目的で、共同研究期間を含めた外部機関にあなたの試料や情報を提供し、データを共有することがあります。その際は秘密保持契約を結び、サンプル・データの授受記録を長崎大学分子生理に残します。

## 8. 公的データベースへの登録とデータの共有

本解析で得られたデータは、他の医学研究を行う上でも重要なデータとなります。従いまして、個人ゲノム情報を含まない塩基配列データは、バイオサイエンスデータベースセンター NBDC (National Bioscience Database Center, <http://biosciencedbc.jp/>) に登録し、共同研究者と共有します。これによって多くの疾患の原因の解明、治療法・予防法の確立に貢献できます。しかしゲノムデータはそれ自体が個人識別符号となりうる場合があります。従いまして、平成 29 年に改正された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」則って、長崎大学分子生理学で情報を厳しく管理し、公開に関する同意をいただいた方のデータに限定して VCF と呼ばれるデータ形式で登録します。科学的観点と個人情報保護のための体制などについて厳正な審査を受けて承認された研究者にのみ利用を許可します（制限共有）。その他の情報は公開しません。

## 9. 研究期間の延長及び新たな研究を行う場合

研究期間を終了した後も研究を継続する場合には、再度、倫理委員会に継続の是非を諮り、その承認のもとに継続します。また新たな不整脈研究を行う場合も、その研究計画について倫理委員会の審査を受け、その承認のもとに行われます。

## 10. 費用負担・謝礼

先天性 QT 延長症候群の遺伝子診断には保険が適応されておりますので、同症候

群に限り、費用の一部をご負担していただきます。先天性 QT 延長症候群を除くすべての家族性不整脈・心臓伝導障害の遺伝子解析については、現時点では、費用負担を求めることはありません。また、いずれの場合においても、交通費・謝礼金などをお渡しすることはありません。

#### 1 1. 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子解析研究の結果として知的財産権が生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究従事者などに属し、皆様はこの知的財産権を持ちません。また、その知的財産権に基づき経済的利益が生じる可能性があります、これについての権利も持ちません。なお、提供していただいた試料等の財産権も皆様にはありません。

#### 1 2. 遺伝カウンセリング

病気のことや遺伝子解析研究についてご相談したい方には、カウンセリングを担当する専門のスタッフ（長崎大学では 長崎大学病院 遺伝子カウンセリング部門 増崎英明）をご紹介します。また、本研究の研究計画書及び、研究方法についての資料もご希望に応じて提供することが可能です。お気軽に末尾に記載の連絡担当者までお寄せください。

#### 1 3. 研究終了後の試料・文書の取り扱い

研究終了後、生体試料・文書を保存する必要が出た時は、説明・同意書を取得のち保存し、倫理委員会に定期的に報告します。同意が得られない場合は、試料・文書は焼却処分します。

#### 1 4. その他

本研究の実施のための資金は、政府からの公的研究費：AMED オーダーメイド医療の実現プログラム（課題番号 15km0305015h0101）、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 B（課題番号 15H04823）です。また、長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けています。

##### 【連絡先】

研究責任者：蒔田 直昌

連絡担当者：松尾 ユミ

〒852-8523 長崎市坂本 1 丁目 12-4

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 分子生理学分野

Tel: 095-819-7031 Fax: 095-819-7911