

不整脈症候群の遺伝子基盤に関する研究

研究代表者：蒔田直昌

国立循環器病研究センター

研究所副所長

創薬オミックス解析センター センター長

第 1.0 版	2019 年 8 月 11 日	第 1.7.2 版	2021 年 5 月 29 日
第 1.1 版	2019 年 8 月 15 日	第 1.8 版	2021 年 7 月 13 日
第 1.2 版	2019 年 8 月 19 日	第 1.9 版	2021 年 8 月 18 日
第 1.3.1 版	2019 年 9 月 25 日	<u>第 2.0 版</u>	<u>2021 年 10 月 7 日</u>
第 1.4 版	2020 年 2 月 12 日		
第 1.5 版	2020 年 9 月 10 日		
第 1.6 版	2021 年 3 月 18 日		

倫理審査を受けた研究計画書の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、研究対象者の基本的人権を尊重し、倫理委員会の審査及び理事長の許可を受けた研究計画書を遵守して実施される。

機密保持に関する事項

本研究計画書の開示は、本研究の関係者に限定する。倫理審査委員会への提出、研究対象者への開示等の場合を除き、研究代表者の合意なしに第三者へ開示することを禁止する。

目次

1.	研究の背景	1
1.1.	現状	1
1.2.	現時点での課題	1
1.3.	本研究に至った経緯	2
1.4.	本研究の意義	2
1.5.	研究実施の妥当性	2
2.	研究の目的	3
3.	研究デザイン	3
4.	研究対象	3
4.1.	選択基準	3
4.2.	除外基準	3
5.	目標症例数およびその設定根拠	4
6.	アウトカム	4
6.1.	主要アウトカム	4
6.2.	副次アウトカム	4
7.	研究の実施手順	4
7.1.	検体の算定根拠	4
7.2.	研究の実施手順	5
8.	観察項目	6
9.	主な解析方法	7
10.	研究期間	7
11.	インフォームド・コンセントを受ける手続等	7
11.1.	研究参加の任意性	7
11.2.	同意取得に関する手続	7
11.3.	インフォームド・コンセントを受けるための説明事項	8
11.4.	同意撤回または参加拒否を申し出た場合	9
12.	個人情報の保護	9
13.	遺伝情報の開示に関する考え方	9
14.	試料・情報の保管	10
14.1.	試料・情報の管理方法	10
14.2.	外部の機関との試料・情報の授受	11
14.3.	試料・情報の保存期間	13
14.4.	試料・情報の二次利用	13

15. 研究対象者の負担とリスク、利益の総合評価	13
15.1. 研究対象者の負担とリスク、およびそれらを最小化する方策	13
15.2. 研究対象者の利益および研究がもたらす利益	14
15.3. 負担とリスク、利益の総合評価.....	14
16. 研究対象者の費用負担および謝礼	14
17. 研究対象者等からの相談等への対応	14
18. 研究資金	14
19. 利益相反	14
20. 知的所有権	14
21. 研究成果の公表	15
22. 研究計画の変更	15
23. 研究機関の長への報告	15
24. 研究の実施体制	15
25. 業務委託	17

1. 研究の背景

1.1. 現状

不整脈には、心房細動のようなコモンなものから遺伝性不整脈などの稀なものまで多様な病態がある。また合併症のない純粋な不整脈から、他の心疾患や心外合併症を有するものまで存在し、その全体的な臨床像は極めて多彩である。不整脈の病因についても、遺伝子性不整脈のように遺伝子変異が罹患を決定づける「単一遺伝子疾患」から、加齢や様々な環境要因や疾患感受性遺伝子要因の積み重ねが発症に関連する「多因子疾患」に属するものまで知られている。このように不整脈は、極めて多彩な表現型を有する一つの症候群と捉えることができる。本研究の目的は、遺伝子変異と感受性遺伝子という二つの異なる側面に着目して不整脈症候群の遺伝子基盤を解明することである。

遺伝子解析の急速な普及に伴って、多くの遺伝子情報が疾患の臨床にフィードバックされてきた。中でも QT 延長症候群(LQTS)では、遺伝情報が治療法や予防法の選択・生活指導・予後予測などに関して実臨床における有効性が立証され、我が国では 2008 年から遺伝子解析は保険償還されている。しかしそれ以外の不整脈では、主としてサンガー法を用いた候補遺伝子解析が盛んに行われているにもかかわらず、臨床にフィードバックするための十分なエビデンスが整っていない。また遺伝子解析から大量に取得される病的意義の不明なバリエーション(VUS)に対して、効率よく正確に評価する方法が確立していないことも、遺伝子解析の臨床的エビデンスが低迷する原因の一つである。これらの問題を解決するために、本研究は以下の 3 つを主たる目的とする。(1) LQTS を除く不整脈症候群のゲノムを全国から集積し、網羅的解析手法でコモン・レア両方のバリエーション情報を取得し、それぞれの不整脈の遺伝子基盤を明らかにする。(2)機能解析可能な VUS について、オートパッチクランプなどのハイスループット機能解析法でそれぞれの病的意義を明らかにする。(3) 上記の研究成果を公開し臨床へのフィードバックに資する。

1.2. 現時点での課題

LQTS 以外の遺伝性不整脈では、一般に遺伝子変異判明率が低く、次世代シーケンサー(NGS)を用いた解析からは、臨床的意義が判断できない VUS が大量に得られる。例えばブルガダ症候群(BrS)では 24 個の関連遺伝子が報告されているが、その中で確実なものでは *SCN5A* のみで、変異判明率は 10-15%に過ぎない。カテコラミン誘発多型性心室頻拍(CPVT)では、その主要原因遺伝子である *RYR2* のレアバリエーションは、健常人の 3-5% にも見られるため、単に健常人データベースにおける頻度が極めて低いというだけでは遺伝子変異が判定できない。そもそも、致死性不整脈患者に同定される遺伝子変異が本当に突然死のリスクなのかどうかについても確実なエビデンスはない。一方、代表的なコモン不整脈である心房細動では、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) で既に 30 個以上の感受性一塩基多型 (SNP) が同定されているが、SNP と関連して疾患の病態に直接

かかわる遺伝子領域はまだ解明されておらず、遺伝子情報を用いた発症前リスク評価、テーラーメイド医療は確立していない。心筋症などに合併する不整脈、心外合併症に伴う不整脈などでは遺伝子基盤はほとんど解明されていない。

このように、LQTS を除く不整脈関連症候群の遺伝子基盤に関する研究は、次世代シーケンサーや GWAS の普及とともに黎明期を迎えてはいるが、リスク評価や発症前予防などの臨床応用には遠く及ばないのが現実である。したがって、今は基礎研究レベルの研究を推進してエビデンスを集積し、将来的な臨床応用に備えるべきだと思われる。

1.3. 本研究に至った経緯

先天性 LQTS では、遺伝子診断が有効な治療法や生活指導などを行う上で極めて重要な臨床診断であることが認められ、2008 年 4 月 1 日で保険収載された。しかしその他の不整脈では、遺伝子診断の臨床的診断価値は確立していない。研究代表者のグループはフランス・オランダ等との共同研究で、ブルガダ症候群では遺伝子変のみならず、コモンバリエントが重要であることを見出した(Bezzina, Makita et al. *Nat Genet* 2013)。その後も国際共同研究を継続し、最近、アジア人のブルガダ症候群において突然死を予知しうる SNP を同定した (科学研究費国際共同 B; 研究代表者: 蒔田直昌, 18. 研究資金①)。また、次世代シーケンサーの登場によって多くの VUS が出現しているが、その臨床的意義をハイスループットで解析する技術を樹立することが求められている(AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業; 研究代表者: 蒔田直昌, 18. 研究資金②)。これらの研究費は研究代表者が前任地の長崎大学において獲得したものだが、2019 年に国循センターに赴任後も研究の継続を予定している。そのためには国内の多くの臨床施設と共同研究体制を組み、多くの患者の検体と臨床情報を集積し、さらに海外の研究者とのグローバルな共同研究体制を構築し推進する必要がある。この目的を達成するために、この研究倫理の審査を申請するものである。

1.4. 本研究の意義

対象者の人権の擁護に十分に留意した上で、日本国内の多施設共同で、不整脈症候群における遺伝子変異やリスク多型の関与と臨床症状・予後を詳細に検討し、さらに海外共同研究者のデータと比較検討することで、日本人独自の遺伝子型特異的な患者管理および治療法を確立することが可能になる。

1.5. 研究実施の妥当性

ゲノム情報に基づいて個別化した診断・治療・予防が行われる医療、すなわちゲノム医療は、循環器診療においても近い将来実現が予測される診療形態で、中でも不整脈疾患は最も遺伝子と疾患の関係が解明されている分野である。遺伝子変異や多型は人種・民族・地域によって異なり、特に日本人における遺伝子変異・多型のデータは今後のゲノム医療・精密医療

にとって不可欠な情報となる。多施設共同で日本人の不整脈症候群患者を登録し遺伝子解析を行うことによって多くの情報を集積し、本研究を推進することによって、将来的にリスク層別化や先制医療が実現されることが期待される。

2. 研究の目的

本研究ではこれらの LQTS 以外の不整脈・および不整脈関連疾患の患者およびその家族を対象として、(1) 最新の解析技術を導入して遺伝子解析を行い、(2) 未知の疾患遺伝子を解明し、(3) 変異やリスク多型と患者の臨床予後評価を国内外の共同研究者とともにこなって、不整脈の発症・進展・心不全の合併・突然死などのリスク予測アルゴリズムを策定し、最終的に、(4) リスクに応じた不整脈症候群のオーダーメイド医療と、発症前からの予防医療（先制医療）の実現を目指す。

3. 研究デザイン

- ① デザイン 多施設、前向き、観察研究
- ② 侵襲の有無 無
- ③ 介入の有無 無
- ④ 試料の利用 既存および新規試料を利用
- ⑤ 情報の利用 既存および新規情報を利用

4. 研究対象

不整脈のうち、遺伝子解析が保険医療の対象となっている QT 延長症候群を除外する。本研究はそれ以外の遺伝性不整脈、心房細動・洞不全症候群などのコモンな不整脈、心筋症や心外合併症を有する不整脈で家族性の強い不整脈全般の患者およびその家族を対象とする。

国循の対象者については、原則として国循バイオバンクの同意取得に努める。しかし、本研究では、バイオバンク研究への同意が得られない場合でも、個別研究同意が得られた対象者については研究への参加を許容する。

共同研究機関については、個別研究同意が得られた患者を対象とする。

4.1. 選択基準

- 1) 上記対象疾患の患者およびその家族
- 2) 遺伝子解析に同意された方

4.2. 除外基準

- 1) QT 延長症候群と診断された患者で遺伝子解析を行ったことがない者とその家族。
- 2) QT 延長症候群と診断され遺伝子解析を行って、遺伝子変異がすでに判明した患者とその

家族。

5. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数：2,300 例、うち国循センター 800 例(そのうち 300 例はバイオバンク保有の全ゲノム情報を使用する)

目標症例数の設定根拠

研究代表者は北海道大学・長崎大学在任中に全国の臨床医に連携を呼びかけ、これまでに約 1,800 例の不整脈患者の検体・臨床データを集積した。2019 年 4 月に国循センターに異動後も、全国の臨床医からゲノム解析の問い合わせが続いている。その多くは、保険医療としての LQTS の遺伝子解析に関するものよりも、それ以外の不整脈に対する遺伝子解析に関わる相談であり、不整脈の遺伝子解析を非商業ベースで行う研究のニーズは、患者・臨床医のどちらにおいても極めて高いと思われる。これまでの経験から、全国には 500-600 例/年の遺伝性不整脈の遺伝子検査の需要があると推測され、3 年間で約 2,000 例が登録可能と推定した。またバイオバンクが保有する不整脈症候群患者約 300 例の全ゲノム解析データを積み増して約 2,300 と推計した。

6. アウトカム

6.1. 主要アウトカム

疾患の遺伝子変異あるいは疾患に関連するリスク多型と予後の関連

6.2. 副次アウトカム

研究成果に基づく新たな前向き研究の立案

7. 研究の実施手順

7.1. 検体の算定根拠

(1) 研究採血

・国循対象者

EDTA 全血：5 mL (ゲノム DNA 抽出の必要量として算定した)

・共同研究機関およびバイオバンク同意が得られなかった国循対象者

EDTA 全血：5~7 mL x 2 本 (ゲノム DNA 抽出の必要量および追試験分の必要量として算定した)

小児 (15 歳以下) については 5~7 mL 採血とする。

(2) 国循バイオバンクサンプル

末梢血から採取したゲノム DNA 10 µg

ゲノム DNA 10 µg：GWAS 解析に約 10 µg 程度必要である。再解析が生じた場合など、必要に応じて追加の払出しを希望する。(追加分と合わせて最大 20 µg 程度)

全ゲノム解析データ

HDD を用いて FASTQ、CRAM、GVCF、VCF ファイルの払い出しを受ける。

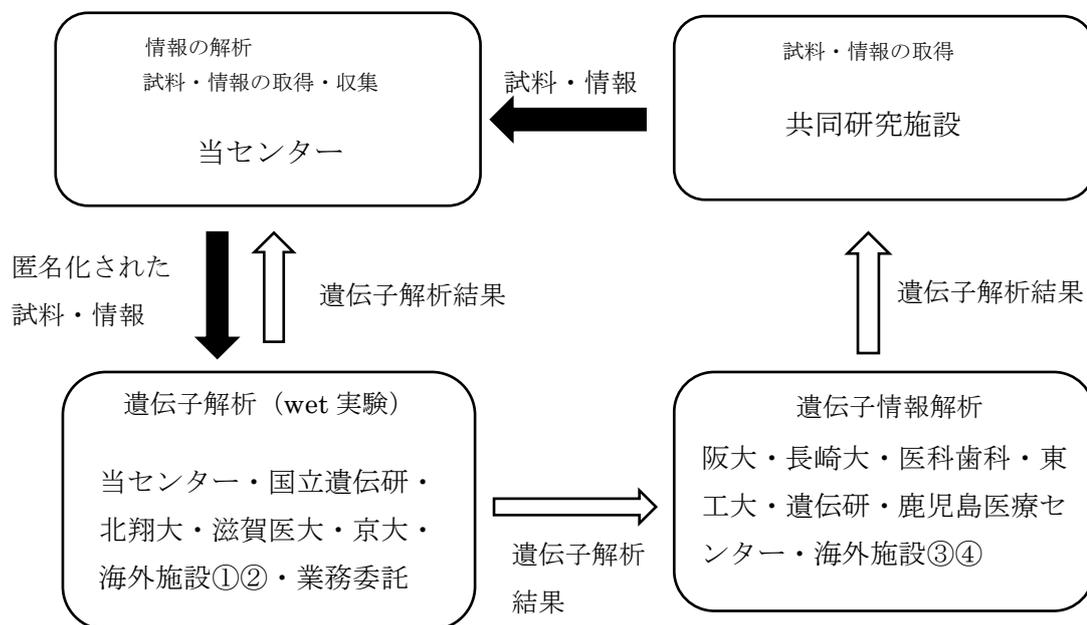
(3) 採血のために医療機関を受診することが困難な家族

唾液 DNA 抽出キット 1 回分、または DNA 20 µg

7.2. 研究の実施手順

- (1) 国循バイオバンクサンプルについてはゲノム DNA もしくは全ゲノム解析データの FASTQ、CRAM、GVCF、VCF ファイルを国循バイオバンクより 患者カルテ番号(ID) で払出しを受け、研究代表者がその ID を遺伝子解析前までに匿名化する。匿名化の対応表は、研究代表者が個人情報管理者として創薬オミックス解析センター(ORC)の PC(パスワードでプロテクトしアクセス制限をかける)に保存する。患者 ID でゲノム DNA またはゲノム解析データの払い出しを受ける理由は、ゲノム解析ではしばしば複数の候補バリエーションが出て、その中から病的変異を特定するためには、匿名化した各種臨床データとの照合が必要になることが多いためである。
- (2) 国循バイオバンク同意を得られなかったサンプルについて、ゲノム DNA 抽出用血液または唾液からゲノム DNA を抽出する。
- (3) 該当する疾患に候補遺伝子が知られている場合、その数が少ない時はサンガー法で遺伝子解析する。候補遺伝子が多い時は、457 個の遺伝子パネルを用い ORC にて次世代シーケンサーで解析し、情報解析を長崎大学との共同研究で行う。
- (4) 必要に応じて、エクソーム解析・全ゲノムシーケンシングで 457 遺伝子以外の遺伝子の検索もおこなう。遺伝子解析(wet 実験)は当センターまたは国立遺伝研・北翔大・滋賀医大・京大・海外共同研究施設①②・業務委託(八洲薬品株式会社)で行い、情報解析は阪大・長崎大・東京医科歯科大・東工大・国立遺伝研・鹿児島医療センター・海外共同研究施設③④との共同研究で行う(図。海外共同研究施設は 14.2 に記載)。これらの共同研究施設とは、臨床情報・ゲノムサンプル、ゲノム情報の授受を行う。
- (5) GWAS の対象となる疾患には GWAS を行う。ウェット実験は ORC で行い、情報解析は阪大・東京医科歯科大との共同研究で行う。
- (6) 対象者の個人情報を匿名化した上で、遺伝情報と臨床情報を多施設登録し(別紙 1、登録用紙参照)、多施設間で各遺伝子型の臨床的特徴を検討する。

〈試料・情報の流れ〉



8. 観察項目

1. 候補遺伝子解析：不整脈関連遺伝子と心臓に発現する 457 候補遺伝子（別紙 2）
2. 全エクソン解析・全ゲノム解析：候補遺伝子解析で異常が同定できない場合、またはそれよりも適切と考えられる場合
3. ゲノムワイド関連解析：マイクロアレイ上の SNP
4. 遺伝子タイピング(TaqMan 法)：SNP
5. 臨床情報（疾患毎の詳細は別紙 1 参照）（家族は該当項目のみ）
 - 診断名、生年月日、診断日、入院日、性別
 - 発端者・家族
 - 最終状況（生存または死亡、死亡の場合は死亡日）
 - 症状（めまい、失神、突然死）
 - 致死性不整脈の有無（ありの場合初回発作発生日、蘇生の有無）
 - 心電図（安静時、負荷心電図、ホルター心電図、加算平均心電図、TWA）
 - 既往歴・家族歴・家系図
 - 治療内容（薬物治療情報・デバイス治療情報、交感神経遮断術）
 - 血液検査
 - 血液学的検査（白血球数、ヘモグロビン、血小板数）
 - 血液生化学的検査（Na, K, Cl, Ca, Mg, TP, ALB, AST, ALT, γ GTP, CRP BUN, Cre, UA, BNP、カテコラミン、レニン、アンギオテンシン、薬物血中濃度）

画像検査（心臓超音波検査・CT/MRI）

電気生理学的試験（EPS）、カテーテル検査所見（冠動脈造影）

運動負荷検査、薬剤負荷検査、心筋生検

9. 主な解析方法

各疾患について遺伝子型と表現型・予後との関係を単変量・多変量解析、Kaplan-Meier 生存曲線などを用いて解析する。

10. 研究期間

予定研究期間：研究許可日～2027年3月31日

うち症例登録期間：研究許可日～2024年12月31日

追跡調査期間：研究許可日～2025年1月31日

他機関に試料・情報の提供を行う期間：研究許可日～2025年3月31日

他機関から試料・情報の提供を受ける期間：研究許可日～2025年3月31日

11. インフォームド・コンセントを受ける手続等

11.1. 研究参加の任意性

本研究への研究対象者の参加もしくは不参加の自由を尊重し、その任意性を確保するため、以下の手続で本研究を実施する。

11.2. 同意取得に関する手続

本研究において、当センターから収集されるバイオバンク同意が得られた症例の試料・情報は国循バイオバンクから払い出しを受けるため、同意取得に関する手続は、国循バイオバンクの事業計画書に従う。また、情報公開文書(別紙3)を、国循センター 公式サイトの「実施中の臨床研究」のページ及びバイオバンクのページに公開する。

外部機関の患者については、次の手続を行う。

研究責任者または研究分担者は、研究対象者もしくは代諾者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて説明し、研究参加への検討をするための十分な時間を設けたうえで、自由意思による研究参加への同意を本人もしくは代諾者から文書により受ける。

高齢・若年等の理由により被験者本人にインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される場合、本研究では代諾者による同意及びその撤回を許容する。代諾者を許容する際の条件は、未成年者の場合は保護者、成人の場合は後見人とする。また、その際、研究対象者本人へは理解力に応じた説明を行い、本研究への参加及び参加の取り止めに対

する理解を得ることに努め、賛意（インフォームド・アセント、別紙4）を得るようにする。

11.3. インフォームド・コンセントを受けるための説明事項

・国循バイオバンク同意が得られた患者については、国循バイオバンクの事業計画書に従う。

・国循バイオバンク同意が得られない患者については、次の内容に関して説明する。

説明文書には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に定められた以下の事項を記載する。患者を意図的に誘導するような記載をしない。

- (1) 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていること
- (2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- (3) 研究の目的及び意義
- (4) 研究の方法及び期間
- (5) 研究対象者として選定された理由
- (6) 研究対象者に生じる予測されるリスク及び利益
- (7) 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できること
- (8) 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けないこと
- (9) 研究に関する情報公開の方法
- (10) 被験者等の求めに応じて、他の被験者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究実施計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- (11) 個人情報等の取扱い
- (12) 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- (13) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- (14) 被験者等及びその関係者からの相談等への対応
- (15) 被験者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- (16) 研究の実施に伴い、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- (17) 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究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
- (18) 被験者から取得された試料・情報について、被験者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究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

11.4. 同意撤回または参加拒否を申し出た場合

(1) 国循バイオバンク同意が得られた場合

国循バイオバンクの事業計画書に従う。

(2) 国循バイオバンク同意が得られなかった対象者の場合

一旦研究対象者もしくは代諾者より同意を得た場合でも、研究対象者は不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができる。同意撤回以降は、その後の本研究に関する情報等の追加収集は行わない。同意撤回以前に収集した研究対象者の情報は破棄する。同意撤回の申出先および担当者は説明文書に記載の通りとする。研究参加に同意した研究対象者もしくは代諾者から、同意撤回の意思表示があった場合、その旨を同意撤回書若しくはカルテの記録に残し、撤回意思に従った措置を講じたことを研究対象者もしくは代諾者に説明する。

12. 個人情報の保護

研究対象者の個人情報を保護するため、本研究の実施にあたり下記の対応を順守する。

(1) 国循バイオバンクに登録された対象者の場合

- ① 国循バイオバンクの事業計画書に従う。
- ② 研究対象者に関わるデータを取り扱う際は研究対象者の秘密保護に十分配慮する。
- ③ サンプルまたは全ゲノムデータは患者カルテ番号(ID)でバイオバンクから払い出されるが、遺伝子解析前までに研究代表者がそのIDを匿名化する。匿名化の対応表は、研究代表者が個人情報管理者としてORCのPC(パスワードでプロテクトしアクセス制限をかける)に保存する。

(2) 国循バイオバンク同意のない対象者の場合

- ① 研究対象者に関わるデータを取り扱う際は研究対象者の秘密保護に十分配慮する。
- ② 匿名化は、遺伝子解析前までに研究代表者が匿名化作業をおこない、試料・情報の匿名化を行う。匿名化の対応表は、研究代表者が個人情報管理者としてORCのPC(パスワードでプロテクトしアクセス制限をかける)に保存する。同意書は研究代表者がORC 30102室のカギのかかるキャビネットに保管する。
- ③ 共同研究施設は各施設の規定にしたがい個人情報を保護する。

13. 遺伝情報の開示に関する考え方

研究代表者（蒔田直昌）が解析結果の開示を必要と判断した場合（すなわち、遺伝子解析結果について、研究の過程で病気との関係が見つかり、その結果を知ることが有益であると判

断され、対象者が医師からその結果の説明を希望される場合)に以下のように開示を行う。

① 対象者が開示を希望している場合

研究参加の同意取得の際、重要な知見が得られた場合に遺伝情報の開示を希望するかどうか、研究対象者および代諾者に確認を行う。希望する場合は、不整脈科、ゲノム医療部および主治医と相談の上、国立循環器病研究センター外来において口頭でまたは遺伝子解析結果を説明、または文書で通知する。また、患者の求めに応じて遺伝カウンセリングを実施し、遺伝カウンセリングが整備されていない施設においては適切な施設を紹介する。

②対象者が国循センター、他施設共通で開示を拒否している場合

研究責任者は、対象者が自らの遺伝情報の開示を希望していない場合であっても、その遺伝情報が対象者及び血縁者の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、研究機関の長に報告することとする。研究機関の長は、開示の可否並びにその内容及び方法について、倫理審査委員会の意見を求め、それに基づき、研究責任者、提供者の診療を担当する医師及びその医師が所属する医療機関の長と協議する。その結果を踏まえ、研究責任者は対象者もしくは代諾者に対し、十分な説明を行った上で、当該対象者もしくは代諾者の意向を確認する。開示を希望した場合は説明を行うが、開示を希望しない場合には、開示しないこととする。

③偶発的所見の開示について

研究責任者は、当初想定していなかった対象者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合における遺伝子情報の開示に関する方針について検討を行い、対象者に問い合わせることがある。血縁者への開示に関しても、対象者に問い合わせる。対象者もしくは代諾者に同意取得する際は、その旨を説明する。

14. 試料・情報の保管

14.1. 試料・情報の管理方法

本研究の試料・情報については下記の対応を順守して管理する。

- ① 国循バイオバンク検体は国循バイオバンクの事業計画書に従い保管・管理される。
- ② 国循センターにおいて、対応表は研究代表者が個人情報管理者として ORC の PC(パスワードでプロテクトしアクセス制限をかける)に保存する。紙データは ORC の鍵のかかる保管庫で保管する。他の施設においては、各施設の規定に基づきコピーが保管される。
- ③ 国循バイオバンク同意が得られなかった研究試料についてもバイオバンクに管理を委託し、解析に必要な試料は研究責任者（蒔田直昌・国循研究所副所長・ORC センター長）の責任の下、ORC の鍵のかかるフリーザーに保管する。
- ④ 外部機関やバイオバンクとの全ゲノム情報の授受については、ポータブルハードディスクを用いて行われる。遺伝子情報を含む研究情報（電子データ）は、研究責任者の責任の下、国循センターの情報セキュリティポリシーを遵守し管理する。具体的には、研

究情報を保管する ORC のネットワーク HDD については以下の措置を実施する。

- ・ ウイルス対策ソフトの導入と最新化
 - ・ 研究責任者が許可した研究者のみが利用可能とするための、ID とパスワードによるアクセス制限の実施
- ⑤ 他施設での情報の管理は、管理組織の情報セキュリティポリシーをはじめとする規程を遵守するものとする。

14.2. 外部の機関との試料・情報の授受

- ・ 外部の機関へ試料・情報の提供を行うことの有無： 有 無
- ・ 外部の機関から試料・情報の提供を受けることの有無： 有 無

外部機関へ試料・情報の提供

提供先機関の名称および研究責任者の氏名：(下記)

<国内>

北翔大学 沖田孝一教授、滋賀医科大学 堀江稔教授、京都大学 牧山武講師、東京医科歯科大学 田中敏博教授、長崎大学 吉浦孝一郎教授、国立遺伝学研究所 豊田敦教授

<海外> (別紙 5: 18.研究資金①に対する Letter of intent を添付)

- ① Jean-Jacques Schott, PhD: Senior Research Scientist, Institut national de la santé et de la recherche médicale (UMR_INSERM 1087), Nantes, France
- ② Connie R. Bezzina, PhD: Professor, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

・ 提供する試料・情報の項目

- ① 試料：DNA
 - ② 情報：診断名、年齢、性別、入院日、既往歴、併存疾患、血液検査、画像検査、ゲノム情報
- ・ 提供方法：試料は郵送または宅配、情報はパスワードをかけたメールで送信、またはパスワードをかけた暗号化した HDD で郵送。

外部機関へ情報の提供

<国内>

大阪大学 岡田随象教授、国立遺伝学研究所 豊田敦教授、東京工業大学 伊藤武彦教授、長崎大学 森本心平助教、国立病院機構鹿児島医療センター 吉永正夫医師、

<海外> (別紙 5: 18.研究資金①に対する Letter of intent を添付)

- ③ Jyh-Ming Jimmy Juang, MD, PhD: Associate Professor, Cardiovascular Center and Division of

Cardiology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

④ Ibrahim El-Battrawy: Associate Professor, Cardiology and Angiology, University of Bochum, Bürkle de la Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Germany

- ・ 提供する試料・情報の項目
情報：診断名、年齢、性別、入院日、既往歴、併存疾患、血液検査、画像検査、ゲノム情報
- ・ 提供方法：情報はパスワードをかけメールで送信、またはパスワードをかけ暗号化した HDD で郵送。

外部機関からの試料・情報の提供（極めて多数と予想される）

- ・ 提供元の機関及び当該提供に係る責任者：
各診療機関の担当医またはそれに準ずる医療従事者
提供元機関の名称：日本全国の診療機関
- ・ 提供元機関における試料・情報の取得の経緯と外部提供への同意等について確認する方法
研究目的で当センターへ試料・情報を提供することについて国循バイオバンクへの検体・データへの寄託について同意を取得する。
- ・ 提供を受ける試料・情報の項目〔発端者に関して。家族は該当項目のみ〕
 - ① 試料：血液、唾液、DNA
 - ② 情報：診断名、診断日、入院日、生年月日 性別 発端者・家族
 - ③ 症状：めまい、失神、心停止・心室細動、
 - ④ 心電図（安静時、負荷心電図、ホルター心電図）
 - ⑤ 既往歴
 - ⑥ 家族歴（家系図）
 - ⑦ 治療内容（薬物治療の有無・デバイス治療の有無など）
 - ⑧ 血液検査：
血液学的検査（白血球数、ヘモグロビン、血小板数）
血液生化学的検査（Na, K, Cl, Ca, Mg, TP, ALB, AST, ALT, γ GTP, CRP BUN, Cre, UA, BNP、カテコラミン、レニン、アンギオテンシン、薬物血中濃度）
 - ⑨ 画像検査（心臓超音波検査・CT/MRI など）
 - ⑩ 最終状況（生存または死亡、死亡の場合死亡日）

- ・ 提供方法：試料は宅配、情報はパスワードをかけメールで送信、または、パスワードをかけ暗号化した HDD で郵送。

14.3. 試料・情報の保存期間

「国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」第9条第2項に基づき、下記のとおり試料・情報を保存する。

- ・ 研究情報の保存期間は、論文発表後 10 年間とする。
- ・ 研究試料の保存期間は、論文発表後 5 年間とする。
- ・ 保管期間終了後の試料・情報の廃棄は、紙媒体の情報はシュレッダー処理、バイオバンクより払い出しを受けた全ゲノム配列データを含む電子データや解析により発生した電子データは記憶媒体からのデータ削除並びにデータを保存した媒体の物理的破壊により実施する。人体から取得された試料は当センター内第三者の立会いの下「廃棄物の処理及び清掃に関する法律」を遵守し処理を行い特定の個人を識別できないようにして廃棄する。
- ・ 試料・情報の授受の記録に関しては、研究終了報告日から 5 年を経過した日まで、蒔田直昌（研究代表者）が ORC の鍵のかかる保管庫で保管する。

今回の研究計画で使用を予定している試料は二度と入手できない大変貴重なものであり、また、長期間の蓄積がなければ十分な数の試料を収集することができない。したがって、本研究への同意を取得する際、研究期間中または研究終了後の国循バイオバンクへの試料・情報の寄託についても同意を取得し、寄託に同意の得られた試料・情報は国循バイオバンクで保管する。試料を廃棄する場合には、上記の廃棄の方針に従う。

14.4. 試料・情報の二次利用

バイオバンクより払い出された試料については、研究終了後、国循バイオバンクへ試料を返却する。また、研究終了時まで得られた測定結果及び解析データを国循バイオバンクへ提供するとともに研究成果を報告する。また、本研究で得られた試料・情報を将来、不整脈症候群をはじめとする循環器疾患の研究に二次利用する可能性がある。その場合には、新たな実施計画書を作成の上、倫理委員会の承認を得た上で進める。

15. 研究対象者の負担とリスク、利益の総合評価

15.1. 研究対象者の負担とリスク、およびそれらを最小化する方策

本研究の研究対象者には 5～14 ml の採血が伴う。しかし、これによる貧血増悪のリスクは極めて低い。また、診療の採血と同時に実施するので、研究用採血に伴う穿刺はない。本研究で主に予測されるリスクは個人情報漏洩に伴うものである。解析に用いられるデータは匿名化され厳重に管理される。個人情報漏洩のリスクを最小化するため、上記の管理方法により個人情報保護についての対策を行う。

15.2. 研究対象者の利益および研究がもたらす利益

遺伝子解析の結果、遺伝子変異やリスク多型が判明すれば、患者に対する適切な生活指導および有効な治療法の選択が可能となり、個人のリスクに応じたオーダーメイドの治療や予防の開発に貢献できる。研究対象者にとって直接的な利益はない。

15.3. 負担とリスク、利益の総合評価

本研究がもたらす総体としての利益は、本研究に伴う負担とリスクを正当化するものであると考えている。

16. 研究対象者の費用負担および謝礼

本研究は診療録に基づく観察研究であり、研究協力者の費用負担は発生しない。また研究協力者への謝礼もない。

17. 研究対象者等からの相談等への対応

必要に応じて、国循センター、その他の施設において、遺伝カウンセリングを行う。本研究に関する相談に関しては、情報公開文書に問い合わせ先を記載することにより対応する。また、本研究の研究計画書、及び、研究方法についての資料を希望に応じて提供する。外部機関からの研究対象者については、説明文書に問い合わせ先を記載することにより対応する。

18. 研究資金

研究費に関しては、下記の研究費をあてる。

①科学研究費 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））「人種特異性に着目したゲノム解析による原因不明の心臓突然死の病態解明」2018-2021 年度、研究代表者：蒔田直昌 (18KK0245)

②AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業 「致死性不整脈の原因心筋イオンチャネル遺伝子に同定される VUS のハイスループット機能評価法に関する研究開発」2019-2021 年度、研究代表者：蒔田直昌 (19kk0305011h0001)

③科学研究費 基盤研究 B（一般）「ブルガダ症候群の複雑形質と人種特異性の新規分子病態に関するマルチオミックス研究」2021-2023 年度、研究代表者：蒔田直昌(21H029200002)

19. 利益相反

なし

20. 知的所有権

本研究により生じる知的所有権は、国立循環器病研究センターおよび研究遂行者に帰属し、

研究対象者やその家族には帰属しない。

21. 研究成果の公表

研究結果は、個人が特定されない形で学会および論文にて発表を行う。また、その際に国循バイオバンクが保有する試料等を利用した成果であることを明記する。

22. 研究計画の変更

本研究計画の変更、追加、削除などの必要性が生じた場合には、それらの可否について国循センター倫理委員会の承認を得る。

23. 研究機関の長への報告

研究責任者は、年に1回の頻度で研究の進捗状況を、また研究終了時に研究成果を、国循センターの所定書式にて国循センター理事長に報告する。また、研究の実施の適正性、研究結果の信頼を損なう事実もしくは情報または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに長に報告し、必要に応じて、研究を停止または中止し、研究計画書等の変更を行う。その他、研究の倫理的妥当性、科学的合理性を損なう事実や情報、損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えようと考えられるものを得た場合も、遅滞なく長に報告し、必要に応じて、研究を停止または中止し、研究計画書等の変更を行う。

定期報告の際は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、以下の報告も行う。

- ・ 外部の機関への試料・情報の提供状況
- ・ 遺伝子解析が実施された試料・情報の数
- ・ 問題の発生の有無

対象者から自らの遺伝情報の開示の求めがあった場合、遺伝情報の全部又は一部を開示した場合にはその旨、遺伝情報を開示しない場合にはその旨及びその理由を実施機関の長に報告する。

24. 研究の実施体制

① 国循センターの実施体制

研究責任者

蒔田直昌

研究所副所長

創薬オミックス解析センター長

遺伝子解析・臨床解析・研究統括

研究分担者

白井 学

創薬オミックス解析センター 室長

遺伝子解析・情報解析

相庭武司

臨床検査部 部長

臨床情報の取得

草野研吾

心臓血管内科 部長

臨床情報の取得

福嶋教偉

移植医療部 部長

臨床情報の取得

高橋 篤

病態ゲノム医学部 部長

情報解析

大野聖子	分子生物学部	部長	遺伝子解析
富田 努	バイオバンク	室長	バイオバンク検体収集・管理
野口倫生	バイオバンク	室長	バイオバンク検体付随情報の収集・管理
西村邦宏	予防医学・疫学情報部	部長	統計解析
尾形宗士郎	予防医学・疫学情報部	上級研究員	統計解析

② 研究代表者（統括責任者）

国循センター 研究所副所長・創薬オミックス解析センター長 蒔田直昌

③ 研究事務局

〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町 6-1

国立循環器病研究センター

研究所副所長・創薬オミックス解析センター長 蒔田 直昌

電話：06-6170-1070(代表) (内線 31043) FAX: 06-6170-1602

Email: makitan@ncvc.go.jp

url: <http://www.ncvc.go.jp/omics/>

④ 共同研究機関および各機関の研究責任者、役割と責任

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	検体集積・臨床解析
筑波大学循環器不整脈寄付講座	教授	野上昭彦	検体集積・臨床解析
筑波大学小児科	教授	堀米仁志	検体集積・臨床解析
産業医科大学 不整脈先端治療学	教授	安部治彦	検体集積・臨床解析
長崎大学循環器内科	教授	前村浩二	検体集積・臨床解析
滋賀医科大学アジア疫学研究センター	特任教授	堀江 稔	検体集積・臨床解析
日本大学循環器内科	教授	奥村恭男	検体集積・臨床解析
岡山大学循環器内科	教授	森田 宏	検体集積・臨床解析
東京女子医科大学循環器内科	特任教授	庄田守男	検体集積・臨床解析
日本医科大学循環器内科	教授	清水 涉	検体集積・臨床解析
杏林大学循環器内科	教授	副島京子	検体集積・臨床解析
群馬大学循環器内科	講師	中島 忠	検体集積・臨床解析
大阪大学循環器内科	講師	朝野仁裕	検体集積・臨床解析
京都大学大学院	特任講師	牧山 武	検体集積・臨床解析
金沢大学検査部	助教	林 研至	検体集積・臨床解析
広島大学循環器内科	准教授	中野由紀子	検体集積・臨床解析
久留米大小児科	教授	須田憲治	検体集積・臨床解析
沖縄県立こども医療センター	小児科医師	佐藤誠一	検体集積・臨床解析
高槻病院循環器内科	医師	山城荒平	検体集積・臨床解析
鹿児島医療センター小児科医師		吉永正夫	検体集積・臨床解析
北翔大学生涯スポーツ学部	教授	沖田孝一	検体集積・臨床解析・ 遺伝子解析
獨協医科大学埼玉医療センター循環器内科主任教授		田口功	検体集積・臨床解析
長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学	教授	吉浦孝一郎	遺伝子解析・情報解析
東京医科歯科大学統合研究機構	教授	田中敏博	遺伝子解析・情報解析
国立遺伝学研究所ゲノム・進化研究系	特任教授	豊田 敦	遺伝子解析・情報解析
東京工業大学生命理工学院	教授	伊藤武彦	遺伝子解析・情報解析
大阪大学遺伝情報学	教授	岡田随象	医学統計学・情報解析
長崎大学病院臨床研究センター	助教	森本心平	臨床統計学

Jean-Jacques Schott, Senior Research Scientist, Institut national de la santé et de la recherche médicale (UMR_INSERM 1087), Nantes, France 遺伝子解析・情報解析

Connie R. Bezzina: Professor, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands 遺伝子解析・情報解析

Jyh-Ming Jimmy Juang: Associate Professor, Cardiovascular Center and Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan 遺伝子解析・情報解析

Ibrahim El-Battrawy: Associate Professor, Cardiology and Angiology, University of Bochum, Bürkle de la Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Germany; 遺伝子解析・情報解析

各共同研究機関においては規定に従い、本研究の倫理審査を行う。

共同研究機関以外の機関については、該当する機関に倫理委員会が設置されている場合には機関毎の規定に従い本研究の審査を行うこととする。既存の試料や情報の提供のみを行う開業医などで倫理委員会の設置がない場合は、施設代表者の判断で行う。

⑤ 試料等の提供先機関

上記の共同研究機関に同じ。

⑥ 試料等の提供元機関

上記の共同研究機関、および全国の既存試料・情報の提供のみを行う機関及び提供者。

25. 業務委託

業務委託の有無：有 無

① 委託先機関名・責任者名 八洲薬品株式会社・大阪薬研株式会社・タカラバイオ株式会社・BGI JAPAN 株式会社

② 委託する業務内容：エクソームシーケンス解析・全ゲノムシーケンス解析

③ 安全管理措置の内容：2重匿名化ならびに下記契約に基づいて行う

④ 発注者 国立研究開発法人国立循環器病研究センター（以下甲という）と受注者 八洲薬品株式会社、または大阪薬研株式会社、またはタカラバイオ株式会社、またはBGI JAPAN 株式会社

（以下乙という）は次の条項により請負契約を締結する。

第1条 甲及び乙は本契約条件、見積書、計画書、仕様書に従い、これを履行しなければならない。

（法令順守・注意義務等）

第2条 乙は本契約の履行にあたって、常に善良なる管理者の注意をもって維持、保守並びに運営をなす責を負い、かつ関係する法令のすべての規定を遵守しなければならない。

2 乙及び乙の労働者は、本契約に基づく甲の業務活動の実施、経理事務の遂行等に当たっ

ては、法令等を遵守し、不正を行ってはならない。

3 乙及び乙の労働者は、本契約に基づく計画・立案、申請、実施、報告など甲の業務活動、経理事務の遂行等の各過程において、誠実に行動するものとし、甲の業務活動で得た診療データ等の記録保存や厳正な取扱いを徹底し、ねつ造、改ざん、盗用などの不正な行為等を行ってはならない。

(業務従事者の指揮監督)

第3条 乙は、その従業員の身元、風紀、衛生及び規律の維持に関して一切の責任を負うものとする。また労働災害時における労災保険は乙の保険を適用する。

(秘密保持)

第4条 乙は業務上知り得た甲の資料・情報、個人情報又は病院内部の情報等を第三者に漏洩してはならない。ただし、甲の書面による承諾を得た場合はこの限りでない。契約解除及び契約満了後においてもまた同様とする。

(個人情報に関する秘密保持等の義務)

第5条 乙は、この契約において処理することとされた事項に関して甲から提供された個人情報について、第三者に漏らしてはならない。

2 乙は、甲の承認を得ずに、甲から提供された個人情報を複製若しくは送信し、又は当該個人情報を記録された媒体を送信若しくは持ち出してはならない。

3 乙は、甲から提供された個人情報が漏洩し、または漏洩したおそれがあるときは、直ちにその旨を甲に通知しなければならない。

4 乙は、本契約が終了したときは、直ちに甲から提供された個人情報を消去しなければならない。

(下請の制限)

第6条 乙は、この契約において処理することとされた事項の全部又は一部について、甲の事前の書面による承認を得ずに第三者に下請させてはならない。

(権利義務の譲渡の禁止)

第7条 乙は、甲の事前の書面による承諾を得た場合を除き、この契約によって生ずる権利又は義務の全部若しくは一部を第三者に譲渡又は委任させてはならない。ただし、売掛債権担保融資保証制度に基づく融資を受けるに当たり信用保証協会及び中小企業信用保険法施行令（昭和25年政令第350号）第1条の2に規定する金融機関に対し債権を譲渡する場合はこの限りではない。

2 乙は、前項ただし書きの規定による債権譲渡をすることとなったときは、速やかにその旨を書面により甲に届け出なければならない。

- ⑤ 委託先の監督方法（例：安全管理措置の内容が遵守されていない場合は法的措置を講じる可能性がある）

（検査及び監督）

第8条 乙は、別紙仕様書に定めた請負内容の業務を完了したときは、実施した請負業務の内容等、別途甲が指定する事項を任意様式の書面に記載して、すみやかに甲に提出するものとする。

- 2 甲は、前項の規定による書面の提出を受けたときは、直ちに確認検査（以下「確認検査」という。）を行わなければならない。
- 3 甲は、確認検査によって請負業務の完了を確認したときは、乙に通知するものとする。
- 4 乙は、確認検査に合格しないときは甲の指定する期限内に請負業務をやり直し、再度甲の確認検査を受けなければならない。

（履行期限の延伸）

第9条 乙の責に帰すべき事由により、頭書に定める履行期限までに別紙仕様書に定めた請負内容の業務を完了することができない場合において、期限後に履行完了する見込みがあるときは、甲は乙から遅滞料を徴収して履行期限を延長することができる。

- 2 前項の遅滞料は、履行期限の翌日から起算し、当該業務の履行が完了した日までの日数について、1日につき遅延となった部分に相当する契約代金の額に対して、1000分の1の率により算出した額とする。
- 3 天災、その他乙の責に帰しがたい事由により、履行期限内に当該業務を完了することができないときは、乙はその事由を詳記して履行期限の延長を請求することができる。甲はその事由が正当と認めた場合は、これを許可し履行期限を延長することができる。

（契約終了後の試料・情報の廃棄・返却等）

第10条 本契約が終了したときは、乙は直ちに甲から提供された個人情報等を消去しなければならない。

- 2 余剰の試料について乙は、甲が廃棄を希望する場合には廃棄、返却を希望する場合には返却しなければならない。