

観察研究「不整脈症候群の遺伝子基盤に関する研究」

参加のお願い

第 1.0 版	2019 年 8 月 11 日
第 1.1 版	2019 年 8 月 15 日
第 1.2 版	2019 年 9 月 24 日
第 1.3 版	2020 年 2 月 12 日
第 1.4 版	2020 年 9 月 10 日
第 1.5 版	2021 年 3 月 18 日
第 1.6 版	2021 年 7 月 13 日
第 1.7 版	2021 年 8 月 18 日
<u>第 2.0 版</u>	<u>2021 年 10 月 7 日</u>

1. はじめに

現在私たちは、不整脈や不整脈を合併する様々な循環器病の患者さん、およびそのご家族を対象に、不整脈と遺伝子の多様性の関連性を調べる研究に取り組んでいます。この説明文書は、あなたが「不整脈症候群の遺伝子基盤に関する研究」という観察研究に参加するかどうかを決める際に、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものです。よくお読みいただき、研究にご協力いただけるかどうかご検討ください。説明の中には少し難しい部分もありますので、わからない点や不安な点がある場合、さらに詳しい説明が必要な場合には遠慮なくお尋ねください。

なお、もしも患者さんが未成年者や意思を表明できない場合等、研究の内容がご自身で判断できない場合には、ご家族の方あるいは患者さんに代わる方（代諾者）に説明させていただき、研究にご参加いただけるかどうかの判断をしていただきます。

2. 研究参加の任意性と撤回の自由

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。この研究への参加を強制するものではありませんので、参加したくない場合には遠慮なくお申し出ください。あなたがこの研究に協力する、しないに関わらず、あなたにとって最善の医療を常に提供いたします。

また一旦同意した場合でも、あなたが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ます。その場合は、遺伝子を調べた結果や取得した情報などは廃棄され、それ以降はこの研究に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

3. 観察研究について

観察研究とは、より良い診断や治療のために医学的なデータを観察し、解析する研究です。研究を実施するにあたっては、人権や安全性への配慮が最も大切です。観察研究は、「ヘルシンキ宣言」や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り実施され、本研究もこれらの指針を遵守し行われます。また、国立循環器病研究センター(以下、国循)の倫理審査委員会での十分な審査を行い、その承認を受けて実施されています。

4. 不整脈症候群について

不整脈には、心房細動のように頻度の高いものから、遺伝性不整脈と呼ばれるまれなものまで含まれています。また、臨床症状が不整脈だけの場合と、それ以外の症状（循環器のこともそうでないこともあります）を合併することがあり、不整脈は非常に広範囲で複雑な臨床像を持つ「症候群」だと考えることができます。この不整脈症候群の発症しやすさや重症度には「遺伝的な要因」が大きくかかわっています。その「遺伝的な素因」として、ヒトの遺伝子には個人ごとに少しずつ違っている遺伝子「多型」や「変異」がたくさんあります。

5. 研究の目的

この研究では、遺伝子多型や変異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遺伝子を明らかにします。具体的には、ゲノムワイド関連解析・ゲノムシークエンスと呼ばれる方法で解析して、将来的に、個人のリスクに応じた「オーダーメイドの治療法」を開発したり、発症する前にリスクの高い人を見つけて予防することを目的としています。

6. 研究の方法

現在、我が国の医療保険で遺伝子解析が保険収載されているのは、不整脈の中では「QT延長症候群」だけです。本研究は臨床診断を目的とするものではありませんので、原則として、QT延長症候群を研究対象としません。

(1) 対象となる下記の患者さんおよびそのご家族

下記の条件に該当している方とその家族を対象とします。

- ・不整脈と診断された方（QT延長症候群を除きます）
- ・遺伝子解析に同意された方

ただし、もしあなたがQT延長症候群と診断され、すでに遺伝子解析を受けたが遺伝子異常が見つからなかった場合は、その解析結果を示していただければ、さらに詳しい遺伝子解析を本研究で行うことが可能になることがあります。また、患者さんやご家族の今の状態やこれまでの経過から、医師が参加していただくのに適切でないと判断する場合があります。

(2) 検査および調査項目

1) 研究採血：5～7 mL x 2本。ただし、国循バイオバンクへの協力に同意された方と小児（15歳以下）は5～7 mL 1本とします。ゲノムを抽出し、遺伝子解析を行います。医療機関に受診して採血することが困難な家族については、採血の代わりに唾液のDNA抽出キットを用いることがあります。

2) 患者さんについては今までに実施された次の検査項目を解析に使用します。（家族は該当する項目のみです）

基本情報（年齢、性別、生年月日、病歴、診断名、既往歴、治療経過、家族歴）

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）

12 誘導心電図

心エコー検査

ホルター心電図検査

運動負荷心電図

心臓カテーテル検査

CT, MRI

電気生理学試験

薬剤負荷検査

心筋生検

(5) 研究実施予定期間

この研究は、国循の研究許可日から2027年3月31日まで行われます。

(6) 予定参加人数

予定参加人数は2,300人です。当センターは800人の予定です。

7. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益（効果）

この研究に参加することで、病気の原因が明らかになれば、同じような病気を持つ患者さんのためにもなり、将来の医療の進歩に貢献する可能性があります。また遺伝子解析を行うことで、これまで診断がついていなかったあなたの病気の正しい診断がつき、適切な治療を実施できる可能性があります。もしあなたが遺伝子解析の結果を知りたい場合には、お伝えすることができますので、7ページに記載のお問い合わせ先までご連絡ください。

この研究から得られる結果について、あなたに所有権または金銭的利益を提供することはありません。

(2) 予想される不利益

この研究では遺伝子解析を行うため、あなたの病気の原因を明らかにすることにも役立ちますが、今回の研究とは全く関係のない遺伝的なリスクが判明することがあります。そのような場合には遺伝カウンセリング部、臨床遺伝相談室を通じて相談をすることができます。他の施設への紹介もできますので、お気軽に担当医にご相談ください。

また、個人情報漏洩のリスクがありますが、十分に配慮を行い、個人情報保護について最大限の対策を行います。この研究により、通常よりも5～14ml採血量が増える不利益が考えられます。しかし、採血量が増えることに伴う貧血などの危険性はほとんどないと考えます。

8. 研究への参加を中止する場合について

この研究への参加に同意いただいた後でも、研究への参加を中止したい場合や同意を撤回した場合には、お申し出により中止することができます。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。

9. この研究で得られた検体・データの取り扱いについて

(1) 個人情報の保護について

あなたから提供された検体や診療情報など研究に関するデータは、個人が特定されないように遺伝子解析前までに研究代表者が処理（匿名化）し、外部に漏れないように厳重に管理いたします。匿名化の対応表は、研究代表者が個人情報管理者として適切に管理します。この研究で得られた成績は、医学雑誌や学会などで公表しますが、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、施設の倫理委員会や監査担当者が、あなたのカルテや研究記録を見ることがあります。この時も、その内容を外部に漏らさないことが法律で義務付けられています。

(2) 得られた検体・データの保管と廃棄について

①研究期間中の検体・データの保管

- ・研究試料は、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します。
- ・研究責任者の責任の下、デジタルデータはORCのPC(パスワードでプロテクトして)

クセス制限をかける)に保存し、紙データは ORC の鍵のかかる保管庫で保管します。

②研究終了後の検体・データの保管と廃棄

試料・情報は、「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、原則として論文発表後それぞれ 5 年間・10 年間、保管します。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します。その後、検体はオートクレーブ処理し、紙媒体の情報はシュレッダー処理、電子データはデータ削除を行い、個人が特定できないようにし、復元不可能な方法で消去いたします。

しかし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ません。したがって、この研究で得られた検体やデータを研究期間中または研究終了後に国循環バイオバンクに寄託し、将来関連する循環器疾患の研究に二次的に利用する場合があります。その際は新たに研究計画書を作成し、別途倫理審査委員会の承認を受けて実施します。その場合もあなたを特定できる情報が使われることはありません。

（3）公的データベースへの登録とデータの共有

ゲノム情報等を取得する目的で、共同研究機関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。そうすることで、国内外の多くの研究者がデータを利用することが可能になり、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つことが期待されます。従って、個人ゲノム情報を含まない塩基配列データは、臨床ゲノム情報統合データベース MGenD・バイオサイエンスデータベースセンター NBDC に登録します。そうすることで、国内外の多くの研究者がデータを利用することが可能になり、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つことが期待されます。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。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則って、国循で情報を厳しく管理し、すべての解析データを Fastq または bam 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国内外の研究者にのみ利用を許可します（制限公開）。その他の情報は公開しません。

同意を撤回された際、既に公的データベースから個人毎のデータが公開されている場合、原則、あなたのデータをデータベースから削除し、その後の研究に提供しないようにデータベース側に要請します。ただし、あなたのデータを特定できない場合は破棄できない可能性があります。

10. 遺伝情報の開示について

この研究で得られた遺伝情報は、あなたが開示を希望する場合、あなたに対してのみ開示します。ただし、あなたが 16 歳未満の場合には、代諾者の意向によっては、説明ができない場合があります。また、原則として、あなたの承諾や依頼がない場合には、たとえあなたの家族に対しても結果を告げることはいたしません。しかし、あなたが遺伝情報の開示を希望しない場合であっても、あなたの遺伝子解析の結果、生命に重大な影響を与える情報が発見され、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合には、診療を担当する医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明を受けるか否かについて問い合わせ、情報の開示を望むのであれば、遺伝情報の結果をお伝えすることがあります。ご希望の場合は、同意した日から 3 年以内に申し

出てください。それ以降は、その結果を保管できない場合があります。
 なお、こうした問い合わせを希望されない場合は、同意書において、該当の項目にて意思表示することが可能です。

11. 遺伝カウンセリングについて

あなたやその家族が、病気のことや遺伝子解析研究に対して、不安に思うことや、相談したいことがある場合は、診療を担当する医師が適宜ご相談に応じます。さらに、遺伝カウンセリングを希望される場合には、カウンセラーを紹介いたします。遺伝カウンセリングでは、相談者の問題解決を援助し、心理的なサポートも行っていますので、希望する場合は診療を担当する医師に申し出てください。

12. 資金源および費用負担について

この研究は国からの研究補助金、科研費で実施されるため、あなたの費用負担はありません。またあなたへの謝礼も発生しません。

13. 利益相反について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないかと、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われなかったのではないかと（企業に有利な結果しか公表されないのではないかと）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（あなたの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。

この研究では企業や団体は関与しないため、利害関係は生じず、研究の透明性や信頼性が損なわれるようなことはありません。この研究の利害関係については、当センターの利益相反委員会の承認を得ています。研究成果の公表時にも、適切に利益相反の開示を行います。

14. 知的財産権について

この研究から何かの成果が生まれ、知的財産権（人の考えた事が、社会的に価値があると認められ、そこにお金が発生する事）が生じる可能性があります。その権利は全て研究グループおよび国に帰属します。

15. 研究機関、研究責任者について

この研究は、他の施設と共同で実施されます。研究の体制は以下のとおりです。ただし、研究分担者・共同研究施設は今後増える可能性があります。その際は倫理委員会に修正報告し承認を得ます。

● 研究責任者

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 遺伝子解析・研究総括

● 国立循環器病研究センターの研究分担者

創薬オミックス解析センター	室長	白井 学	遺伝子解析
臨床検査部	部長	相庭武司	臨床解析
心臓血管内科	部長	草野研吾	臨床解析
移植医療部	部長	福嶋教偉	臨床解析

病態ゲノム医学部	部長	高橋 篤	インフォマティックス
分子生物学部	部長	大野聖子	遺伝子解析
バイオバンク	室長	富田 努	バイオバンク検体収集・管理
バイオバンク	室長	野口倫生	バイオバンク検体付随情報の収 集・管理
予防医学・疫学情報部	部長	西村邦宏	統計解析
予防医学・疫学情報部	上級研究員	尾形宗士郎	統計解析

● 共同研究施設（症例集積・臨床解析）

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
筑波大学	循環器不整脈寄付講座	教授	野上昭彦
筑波大学	小児科	教授	堀米仁志
産業医科大学	不整脈先端治療学	教授	安部治彦
長崎大学	循環器内科	教授	前村浩二
滋賀医科大学	アジア疫学研究センター	特任教授	堀江 稔
日本大学	循環器内科	教授	奥村恭男
岡山大学	循環器内科	教授	森田 宏
東京女子医科大学	循環器内科	特任教授	庄田守男
日本医科大学	循環器内科	教授	清水 渉
杏林大学	循環器内科	教授	副島京子
群馬大学	循環器内科	講師	中島 忠
大阪大学	循環器内科	講師	朝野仁裕
京都大学大学院		特任講師	牧山 武
金沢大学	検査部	助教	林 研至
広島大学	循環器内科	教授	中野由紀子
久留米大	小児科	教授	須田憲治
沖縄県立こども医療センター	小児科	医師	佐藤誠一
高槻病院	循環器内科	医師	山城荒平
鹿児島医療センター	小児科	医師	吉永正夫
北翔大学生涯スポーツ学部		教授	沖田孝一
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

● 共同研究施設（遺伝子解析・インフォマティックス）

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
東京医科歯科大学	統合研究機構	教授	田中敏博
国立遺伝学研究所	ゲノム・進化研究系	特任教授	豊田 敦
東京工業大学	生命理工学院	教授	伊藤武彦
大阪大学	遺伝情報学	教授	岡田随象
長崎大学	ゲノム医療研究推進室	助教	森本心平
北翔大学生涯スポーツ学部		教授	沖田孝一

● 海外研究協力者

- ・ Jean-Jacques Schott, PhD: Senior Research Scientist, Institut national de la santé et de la recherche médicale (UMR_Inserm 1087), Nantes, France (フランス)

- Connie R. Bezzina, PhD: Professor, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands (オランダ)
- 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(台湾)
- Ibrahim El-Battrawy: Associate Professor, Cardiology and Angiology, University of Bochum, Bürkle de la Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Germany (ドイツ)

(北翔大学・獨協医科大学とは共同研究施設として臨床情報・臨床検体の授受をおこない、北翔大学とはさらに遺伝子解析も行う)

16. お問い合わせ

この研究に関して聞きたいことがありましたら、以下の担当者にお問い合わせください。

〒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 まきた なおまさ 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/>

なお、この研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を受けています。内容について十分に考えご理解いただいたうえで、もし協力していただける場合には、別紙同意書に署名して下さい。一旦本研究に協力すると決めて、署名した後でも、その同意を取り消すことができ、それによってあなたが治療を受ける上で不利益を被ることは一切ありません。

研究機関保存用、(写) 患者さん・ご家族・代諾者用

同 意 文 書

研究課題名：「不整脈症候群の遺伝子基盤に関する研究」

国立循環器病研究センター 理事長 殿

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1. はじめに | いについて |
| 2. 研究参加の任意性と撤回の自由 | 10. 遺伝情報の開示 |
| 3. 観察研究について | 11. 遺伝カウンセリングについて |
| 4. 不整脈症候群について | 12. 資金源および費用負担について |
| 5. 研究の目的 | 13. 利益相反について |
| 6. 研究の方法 | 14. 知的財産権について |
| 7. 予想される利益と不利益 | 15. 研究機関、研究責任者について |
| 8. 研究への参加中止する場合について | 16. お問い合わせ |
| 9. この研究で得られたデータの取り扱い | |

【研究参加者の署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の内容について十分な説明を受け、質問する機会を得ました。研究の内容を理解した上で、この研究に参加することに同意します。

私はこの研究結果で得られた遺伝情報の開示を希望します。 ☐ はい ☐ いいえ

同意日： 年 月 日

研究参加者氏名： (自署)

代諾者氏名： (自署)

(本人との続柄：)

【担当医師・研究協力者の署名欄】

私は、上記の患者さん・ご家族・代諾者にこの臨床研究について十分に説明しました。

説明日： 年 月 日

説明者氏名： (自署)

