

遺伝子解析研究へのご協力をお願い

熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座および臨床病態解析学講座では、病気の原因をより正確に明らかにし、効果的な治療法や予防法を確立させるために、遺伝子解析の技術を取り入れた研究を行っています。

この文書は、あなた^(注)に遺伝子解析研究へのご協力をお願いしたく、研究内容についてご説明したものです。この文書をご理解いただいた上で、あなたが研究への協力を同意くださる場合には、「遺伝子解析研究への協力の同意書」に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

一旦同意された後でも、同意取消通知書により申し出ていただくことにより、不利益を被ることなく、いつでも同意を取り消すことができます。もちろん、同意いただけない場合であっても、それを理由にあなたが不利益を被ることは一切ありません。

^(注) あなたが血液等の試料・情報を提供してくださる方の代わりに説明を受けていただいている場合は、その試料・情報を提供してくださる人のことです。

遺伝子とは

遺伝子とは、人間の身体をつくる「設計図」に相当するものです。ヒトには数万個程度の遺伝子があると考えられています。人間の身体は、約60兆個の細胞と呼ばれる基本単位から成っていますが、この細胞内にある核と呼ばれる部分に遺伝子の実体となる物質であるDNAが存在しています。人間の身体は、この遺伝子の指令に基づいてつくられ維持されています。全ての細胞は基本的には全て同じ遺伝子の形を持っています。

遺伝子解析研究とは

遺伝子解析研究とは、いろいろな病気に関係する生まれつきの体質（遺伝素因）の有無や薬の効き目の違いを、血液や手術等で摘出された組織から取り出した細胞の遺伝子の形を調べることによって明らかにし、病気の予防や早期治療に結びつけようとするものです。

以下に、このたびあなたにご協力をお願いしたい遺伝子解析研究の内容について具体的にご説明いたします。

1. 研究課題名

「CADASIL の遺伝子診断および CADASIL 関連疾患の遺伝子解析の研究」

(この研究は、本学の倫理委員会による審査を受け、平成29年1月11日付けで承認されています。)

2. 研究責任者および研究担当者

- | | | |
|---------|-------|--------------------------------|
| 【研究責任者】 | 植田 光晴 | (熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座 教授) |
| 【研究担当者】 | 植田 明彦 | (熊本大学病院 脳神経内科 助教) |
| | 三隅 洋平 | (熊本大学病院 脳神経内科 講師) |
| | 田崎 雅義 | (熊本大学大学院保健学教育部 構造機能解析学講座 助教) |
| | 松井 啓隆 | (熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座 教授) |
| | 神力 悟 | (熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座 准教授) |

笹田 恵子 (熊本大学病院 中央検査部 臨床検査技師)
嶋村 啓太 (熊本大学病院 中央検査部 臨床検査技師)
芳之内 達也 (熊本大学病院 中央検査部 臨床検査技師)

【共同研究担当】山口 昌雄 (アメリエフ株式会社 代表取締役社長)

3. 研究実施場所

【試料・情報の採取】 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座
熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座
【遺伝子の解析】 熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座
【解析結果の分析】 熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座
熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座

4. 研究の意義、目的、方法

この研究は40～50歳代で発症する脳梗塞や65歳未満で発症する認知症の発病が、生まれながらの体質と関係するかを、提供いただいた試料・情報（血液）から取り出した遺伝子の形を調べることによって明らかにし、より正確な診断やより有効な治療法の確立につなげようとするものです。この研究では、現在このような病気と関係する可能性のあることが分かっている5種類の遺伝子もしくは42種類の遺伝子について、その形の違いを調べることになります。

5. 研究方法、研究期間

試料・情報として、あなたの血液を通常の検査と同じ方法で10ml採取させていただきます。採血は1回のみです。採血に伴う身体への危険はほとんどありませんが、採血後に疼痛や皮下出血が生じた場合は、担当医が直ちに適切な処置を行います。

採取した血液は、遺伝子解析を行う熊本大学大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座において、血液細胞の中に含まれるDNAという物質を分析します。

本遺伝子解析の研究では、以下の3段階で遺伝子検査を実施します。

【第1段階】 遺伝性脳血管障害の代表的疾患である皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症：cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) の原因遺伝子 *NOTCH3* の遺伝子変異の好発部位 (exon 3, 4) を調べます。

【第2段階】 *NOTCH3* exon 3, 4 陰性の場合、当院で設定した組み入れ基準に該当すれば、新式の遺伝子検査（次世代型シーケンサー）を用いて、遺伝性脳小血管病4疾患5遺伝子（CADASIL, CARASIL, IV型コラーゲン異常症, HDLS）の原因遺伝子を調べます。

【第3段階】 診断パネルAで遺伝子異常が検出されなかった場合、当院で追加検査の適否を検討したうえ、診断パネルB（42遺伝子の遺伝性疾患）を用いて、遺伝子検査を実施することがあります。

本遺伝子解析の研究の対象症例

遺伝性脳小血管病および白質脳症が疑われた症例を対象とします。

特に次世代型シーケンサーの遺伝子検査は、当院で作成した組み入れ基準に該当する症例を対象とします。

組み入れ基準

1. 点数化されたCADASILの診断基準を満たすもの
2. 脳梗塞の前兆や脳梗塞・脳出血は40歳未満で発症した場合
3. 3親等以内に、50歳未満で脳卒中を発症した親、子、兄弟、親族の方がおられる場合、
4. 頭部MRI画像の特徴を満たす場合、5個以上の微小出血(+) もしくは5個以上の皮質下梗塞(+)
5. 頭部MRI画像の特徴を満たす場合 (中等度以上の白質脳症)

【除外項目】

1. 脳梗塞の前兆/脳卒中の初発年齢が70歳以上
2. 複数の脳卒中リスクファクター (*高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、慢性腎不全 (Ccr 50未満)、心房細動、虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症、中等度以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群のうち、3個以上を有する。)
3. 塞栓源が同定されている脳卒中

【解析対象】

組み入れ項目に1つ以上該当し、除外項目に全て該当しない症例を解析の対象として検討する。
上記に該当しない場合は個別に解析するか否かを検討する。

脳小血管病の4疾患、5遺伝子 (診断パネルA)

診断パネルAでは比較的頻度の高い遺伝性の脳小血管病について調べます。

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 CADASIL (指定難病第124号) : *NOTCH3*

禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症 CARASIL (指定難病第123号) : *HTRA1*

IV型コラーゲン異常症: *COL4A1, COL4A2*

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 HDLS (指定難病第125号) : *CSF-1R*

遺伝性白質脳症の42遺伝子 (診断パネルB)

診断パネルBでは頻度の低い遺伝性の脳小血管病について網羅的に検査します。

a) 白質脳症: *CTSA, COLGALT1, TYROBP, TREM2*

b) Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy (RVCL): *TREX1*

c) ファブリー病 (指定難病第19号) : *GLA*

d) 脳アミロイドアンギオパチー: *APP, CTS3, ITM2B*

e) 家族性片麻痺性片頭痛: *CACNA1A, ATP1A2, SCN1A*

f) 白質脳症: *PLP1, GJC2, TUBB4A, POLR3A, POLR3B, LAMB1, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, LMNB1, GFAP*

g) 進行性白質脳症〈卵巣機能不全を伴う白質脳症〉(指定難病第308号) : *AARS2*

h) その他の遺伝性疾患: *DARS2, CLCN2, GBE1, ABCD1, CYP27A1, FA2H, GALC, MLC1, HEPACAM, ARSA, PSAP, ALDH3A2, SNORD118, RNF216, TYMP, ACAD9*

a) 本研究において、共同研究としてデータ解析の一部をアメリエフ株式会社に委託します。データ解析の際には、検体は匿名化して、個人の情報が特定できない形で解析します。遺伝子解析以外の情報を共有することはありません。

b) 本研究において、*NOTCH3* 遺伝子に異常があり、CADASIL と診断された場合、CADASIL の臨床研究班とあなたの *NOTCH3* 遺伝子異常の情報や症状、画像所見、検査の結果などを共有することがあります。その際には、個人を特定できる情報を削除した状態で情報を共有します。

6. 研究に協力することによる利益と不利益について

この研究にご協力いただける場合、あなたが直接的に受ける利益（謝礼等）はありませんが、この研究の成果が社会へ還元されることにより医学の発展に寄与することができます。また将来、あなたと同じ病気で苦しむ患者さんの診断や治療がより効率的・効果的に行われることになるかもしれません。

一方、あなたが受ける不利益としては、あなた自身の遺伝子解析の結果が万が一外部に漏れた場合、保険加入時の障害、社会における不当な差別などにつながる可能性が考えられます。しかし、このようなことが決して起こらないように、研究の実施にあたっては、試料・情報の匿名化や個人情報保護のための管理責任者を置くなどの対策をとり不利益が生じないようにしています。

7. 個人情報の保護について

遺伝子の解析結果や情報は外部に漏れないよう厳重に管理し取り扱う必要があります。そこで、あなたから提供いただきました試料・情報（血液）や診療情報は、解析する前に診療録や試料・情報の整理簿から住所、氏名、生年月日など個人の特定につながる情報を削除し、代わりに符号をつけます。（削除した情報と符号を結びつける対応表は、この研究に直接には関与しない個人情報管理者（およびその補助者）により厳重に管理されます。）こうすることによって、あなたの遺伝子の解析結果は、研究者から見れば誰のものであるか分からなくなります。ただし、遺伝子解析の結果をあなたやあなたのご家族の方にご説明する必要がある場合は、個人情報管理者（およびその補助者）が符号化された情報を元の情報に戻す操作を行うことにより、結果をお伝えすることが可能となります。

8. 遺伝情報の開示の方針

(1) 遺伝子解析結果の開示に関する方針

この研究で得られた遺伝子解析の結果は、あなたに対してのみ行い、たとえあなたの家族に対しても、あなたの承諾または依頼なしに結果を説明することはいたしません。

なお、研究の進行状況やその成果、学術的な意義については、あなたの求めに応じて、開示できる範囲でご説明いたします。

本遺伝子解析の結果は、既存のデータベースで疾患発症との関連性が確立されているものに関しては、研究責任者および研究担当者での協議のうえ、開示しますが、疾患発症との関連性が明確でないものに関しては開示しません。

ア) CADASIL の遺伝子診断の結果に関しては、既知の遺伝子変異で病理所見や臨床所見から、CADASIL と診断されるものに関しては、その結果を開示します。

イ) CADASIL 関連遺伝子の解析結果については、既知の確立した遺伝子変異については開示しますが、病的意義が不明確な遺伝子変異の情報は開示しません。

(2) 偶発的所見の開示に関する方針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究の過程において当初は想定していなかった、あなたの生命に重大

な影響を与える事柄が見つかった場合は、その旨を熊本大学大学院 生命科学研究部 部長へ報告し、倫理委員会において、開示の可否並びにその内容及び方法について検討し適切に対処いたします。

9. 研究成果の公表について

あなたのご協力によって得られたこの研究の成果は、学会発表や医学雑誌及びデータベース上で公表されることがあります。その場合、試料・情報を提供いただいた方の氏名等の個人情報がそれらに掲載されることは一切ありません。

また、この研究の成果により、特許権等の知的財産権ひいてはそれに基づく経済的利益が生じる可能性があります。これは研究者の所属する機関等に帰属することになりますのであらかじめご了解ください。

10. 試料・情報の保存及び破棄について

あなたから提供いただいた試料・情報は、原則として、この研究のためだけに用います。研究終了後、試料・情報は匿名化されたまま、適切な方法により廃棄されます。

11. 試料・情報の将来の研究利用について

提供いただいた試料・情報は医学研究にとって大変貴重なものであり、他の病気の患者さんの診断・治療においても重要な情報をもたらす可能性があります。もしあなたの同意がいただけるのであれば、この研究が終了した後も試料・情報を保存し（7. でご説明しました方法により匿名化して保存します）、将来計画される新たな研究（遺伝子解析研究を含む）において利用させていただきたいと考えております。将来、保存されている試料・情報を新たな研究において利用する場合は、あらかじめその研究計画について倫理委員会の審査を受け、承認を得て利用させていただきます（その際、改めて同意をいただく場合があります）。

12. 遺伝子解析の費用について

現時点ではこの研究で行われる遺伝子解析にかかる費用は厚生労働省や文部科学省などからの研究に対する補助金などにより支払われますが、費用の一部を負担していただく場合があります。

13. 利益相反について

本研究（試験）計画は、国から交付された研究費（運営費交付金、科学研究費など）と民間機関等から寄附された研究費（共同研究経費、受託研究経費など）の協力を得て行われる予定ですが、本研究（試験）に携わる全研究者によって費用の出資者と無関係に公正に行われます。なお、ここで示す民間機関とは、検査の結果により、利害関係のある企業を指すものではありません。本研究（試験）の利害関係については、熊本大学大学院生命科学研究部等臨床研究利益相反審査委員会の承認を得ております。

また、当該研究（試験）経過を熊本大学生命科学研究部長へ報告等を行うことにより、利害関係の公正性を保ちます。

14. 遺伝カウンセリングについて

病気のことや遺伝子解析に関して不安に思うことや相談したいことをお持ちの方々のために、熊本大学医学部附属病院には遺伝カウンセリングチームが設置されています。遺伝カウンセリ

グをご希望の場合は、主治医、研究担当者等にお申し出ください。

15. 同意の取消について

一旦同意され研究が開始された後でも、同意取消通知書によりお申出いただくことで不利益を被ることなく、いつでも研究や試料・情報保存に関する同意を取り消すことができます。ただし、それまでに得られた結果の利用や公表については取り消すことができません。

同意の際に代諾者を定めていない場合においても、なんらかの事情によりご本人が意思表示ができなくなった場合、代諾者に相当するご親族等のお申し出により研究への同意や試料・情報保存を取り消すことができます。

16. 研究に関する問い合わせ先

この研究に関してご不明な点がございましたら、ご遠慮なく担当者へご相談ください。

【担当者】 植田明彦（熊本大学病院 脳神経内科 助教）

【連絡先】 〒860-8556 熊本市中央区本荘1丁目1番1号

熊本大学病院 脳神経内科

Tel. 096-373-5893

令和 年 月 日

説明者： (所属) (職名) (氏名)

遺伝子解析研究への協力の同意書

(研究責任者)

熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学分野
教授 植田光晴 殿

私は、遺伝子解析研究「CADASIL の遺伝子診断および CADASIL 関連疾患の遺伝子解析の研究」について、_____より説明文書を用いて説明を受け、次の項目について十分理解しました。

【理解した項目】 □の中にご自分でレをつけてください。

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子解析を行うこと | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析結果の開示 |
| <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と撤回の自由 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究の目的・方法 | <input type="checkbox"/> 研究終了後の試料・情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> 研究に協力することによる利益と不利益 | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析の費用 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリング |

ついでには、次の条件で研究への協力（試料・情報として、遺伝子を提供すること）に同意します。

本研究が終了した後、

- () 試料・情報は速やかに廃棄してほしい。
() 試料・情報が使い切られるまで保存され、将来新たに実施される医学研究（遺伝子解析研究を含む）に利用してもよい。

※いずれかに○をつけてください。

令和 年 月 日

試料・情報提供者

氏 名 _____ (署名または記名・捺印)

住 所 _____

電話番号 _____

代諾者

氏 名 _____ (署名または記名・捺印)

(試料・情報提供者との関係 : _____)

同意取消通知書

(研究責任者)

熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学分野
教授 植田光晴 殿

私は、遺伝子解析研究「CADASIL の遺伝子診断およびCADASIL 関連疾患の遺伝子解析の研究」への協力の同意を取り消すとともに、提供した試料・情報の利用・保存について、次のとおり中止したいので通知します。

提供した試料・情報を遺伝子解析研究に利用することを中止する。

提供した試料・情報の保存を中止する。

※該当する項目に○をつけてください。

令和 年 月 日

試料・情報提供者

氏 名 _____ (署名または記名・捺印)

住 所 _____

電話番号 _____

代諾者

氏 名 _____ (署名または記名・捺印)

(試料・情報提供者との関係 : _____)

遺伝学的解析結果の開示希望についてのご説明

本研究ではあなたの疾患に関する遺伝学的解析を行います。最終的な遺伝学的解析結果について、主治医の先生からあなたにご説明いたします。

ただし、あなたが希望しない場合は遺伝学的解析結果についての説明を聞かないことを選択していただくこともできます。

遺伝学的解析結果の開示について、あなたの希望に関する同意書をご記入いただき、開示を希望されるかどうかについて、表明をお願いいたします。

遺伝学的検査結果の開示について、後日、お考えがお変わりな場合は、条件を変更していただくことができます。その場合あらためて希望の変更の提出をお願いします。なお、遺伝学的検査結果の開示は、あなた個人についての検査結果についてでありまして、いずれの場合についても、研究全体で、結果がどうであったか、どのような意味があるかなどの疑問につきましては、可能な限りご説明いたします。

遺伝学的検査結果の開示についての希望

私は、「CADASILの遺伝子診断およびCADASIL関連疾患の遺伝子解析の研究」について、研究協力に同意しておりますが、遺伝学的解析結果の開示について、以下の通り希望いたします。

※希望される条件について、開示希望または非開示希望いずれかにチェックを付け、ご署名下さい。開示希望の場合はその下にも記載してください。

開示希望

私は、遺伝学的解析結果について医師を通じて説明いただきたく、以下の通り解析結果の開示を希望します。開示の範囲は、以下の範囲について開示を希望します。

①私の疾患との関連が過去に報告され疾患との関連が確立している遺伝子変異のみ

②私の疾患と関連があると想定されるが疾患との関連が確立していない遺伝子変異

家族の方から開示の希望があった場合、主治医を通じた開示を

承諾します。

承諾しません。

承諾する場合は、どなたに開示するのかお知らせください。(複数記入可)

氏名 _____

続柄 _____

非開示希望

私は、本研究において明らかにされた私に関する遺伝学的解析結果の開示を希望しません。

<署名欄>

記入日 令和 ____ 年 ____ 月 ____ 日 氏名 (本人署名) _____

氏名 (代諾者署名) _____

続柄 _____

<医師署名欄>

説明日 令和 ____ 年 ____ 月 ____ 日

氏名 _____

遺伝学的検査結果の開示についての希望の変更

私は、「CADASILの遺伝子診断およびCADASIL関連疾患の遺伝子解析の研究」について、研究協力を同意しておりますが、遺伝学的解析結果の開示についての希望を変更します。

開示希望

私は、遺伝学的解析結果について以下の通り解析結果の開示希望に変更します。開示の範囲は、以下の範囲について開示を希望します。

①私の疾患との関連が過去に報告され疾患との関連が確立している遺伝子変異のみ

②私の疾患と関連があると想定されるが疾患との関連が確立していない遺伝子変異

家族の方から開示の希望があった場合、主治医を通じた開示を

承諾します。

承諾しません。

承諾する場合は、どなたに開示するのかお知らせください。(複数記入可)

氏名 _____

続柄 _____

非開示希望

私は、本研究において明らかにされた私に関する遺伝学的解析結果の開示を希望しませんので、非開示希望に変更いたします。

<署名欄>

記入日 令和 _____ 年 _____ 月 _____ 日 氏名 (本人署名) _____

氏名 (代諾者署名) _____

続柄 _____

<医師署名欄>

説明日 令和 _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名 _____