

# 説 明 文 書

研究対象者又は代諾者 様（続柄： ）

## 1 課題名

遺伝性神経疾患の遺伝子解析と病態解明ならびに治療法、予防法の開発に関する研究

## 2 実施責任者及び実施担当者の職・氏名

(実施責任者)	京都府立医科大学大学院	神経内科学・教授	水野敏樹
(実施担当者)	京都府立医科大学大学院	神経内科学・教授	水野敏樹
	京都府立医科大学大学院	医療フロンティア展開学・教授	中川正法
	京都府立医科大学	分子脳病態解析学・教授	徳田隆彦
	京都府立医科大学大学院	神経内科学・准教授	吉田誠克
	京都府立医科大学大学院	神経内科学・講師	笠井高士
	京都府立医科大学大学院	神経内科学・学内講師	水田依久子
	京都府立医科大学大学院	神経内科学・病院助教	斎藤光象
	京都府立医科大学大学院	神経内科学・大学院生	向井麻央
	京都府立医科大学大学院	神経内科学・大学院生	小泉崇
	京都府立医科大学大学院	神経内科学・大学院生	安田怜
	京都府立医科大学大学院	神経内科学・大学院生	松浦潤
	京都府立医科大学大学院	生体構造科学・教授	田中雅樹
	京都府立医科大学大学院	分子病態病理学・教授	伊東恭子
	京都府立医科大学大学院	ゲノム医科学・助教	佐藤隆一
	京都府立医科大学大学院	ゲノム医科学・准教授	中野正和
	京都府立医科大学大学院	ゲノム医科学・教授	田代啓

## 3 実施計画の意義及び目的について

この10年間で遺伝性神経疾患の原因遺伝子が次々に解明され、その遺伝子診断が可能になるとともに、疾患の臨床的、遺伝学的多様性が明らかとなってきました。したがって、遺伝性神経疾患の確定診断と疾患予後の予測のために遺伝子診断が不可欠となっています。また、原因遺伝子がまだ同定されていない未知の遺伝性神経疾患を示す多くの家系もおられ、その原因遺伝子の解明が必要とされています。

本研究は、遺伝性神経疾患について、従来の臨床診断、生化学的検査、酵素学的検査に加え、遺伝子診断と遺伝子多型解析を導入し、疾患の確定診断を行います。さらに、既知の遺伝子異常がない症例については、その原因遺伝子を明らかにし、その病態解明・治療法を確立することを目指します。

### 《遺伝子とは》

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まっていますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字が付く「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、2万数千個の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの印（塩基）の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかがつながって遺伝子を司っています。このつながりが遺伝子です。

一つの細胞の中には2万数千個の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

#### 《遺伝子と病気》

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の違いはさまざまな病気の原因になります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の違いが起きると、違いのある細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、事実は遺伝子の変化が病気を引き起こすことはむしろきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように人によって生まれつき遺伝子に違いが見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る60兆個の細胞では頻繁に遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子の変化のうちごく一部の変化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気が付かれるのだと思われまます。

#### 《遺伝子診断について》

生まれつき、ある遺伝子に病気の原因となるような構造がある場合には、遺伝子診断が役に立ちます。これは、この遺伝子の構造があることから、将来かかる病気を予測することが可能となるからです。さらに、この情報をもとに、患者様本人だけではなく血縁者にも、病気の予防や、早期発見、早期治療を試みる事が可能となります。

## 4 実施の方法について

遺伝性神経疾患に罹患している患者および健常な患者家族（通常の検査で異常がなく、健康に生活している人）から 10ml 程度の採血を行い、静脈血から DNA または RNA を分離します。必要な場合には、35ml の採血を行い、リンパ球を分離保存します。なお、口腔粘膜ぬぐい成分、生検皮膚、生検筋を用いる場合もあります。手術などが行われた場合は、手術によって切除された組織の一部から DNA または RNA を分離し、遺伝子の検査を行います。遺伝子診断と多型解析は常に最新の方法（次世代ゲノムシーケンサーを含む）で信頼性の高い方法を用いて行います。

対象とする遺伝子は神経変性疾患、脳血管障害、筋疾患、末梢神経疾患に関与する遺伝子です：

神経変性疾患（GFAP、HSP70、 $\beta$ クリスタリン、ケラチン、ビメンチン、デスミン、スパスチン、アミロイド前駆体蛋白、プレセニリン、ニューロシン、タウ、アポリポ蛋白、ApoE promotor、ニューロセルピン、Notch3、SCA（1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31）、DRPLA、アンドロゲンレセプター、フラタキシン、ハンチンチン、SMN、NAIP、SOD1、パーキン、 $\alpha$ -シヌクレインなど）、筋疾患（ジストロフィン、ジスフェルリン、サルコグリカン、カルパイン3、ミトコンドリア DNA、DMPK、EGR2、MTMR2、MTNR13、NDRG1、PRX、SOX10、GDAP1、NEFL、KIF1B、GAN1、Lamin A/C（LMNA）、TDP1、ダイニン、Na チャネル、K チャネル、Cl チャネル、Ca チャネル、

ER $\alpha$ 、FSDH 連鎖遺伝子など)、末梢神経疾患 ( PMP22、MPZ、Cx32 など)、脳血管障害 (Notch3、ACE、CYP27A1、MTHFR、リポ蛋白関連遺伝子、炎症性サイトカイン関連遺伝子、線溶系関連遺伝子、RAS 関連遺伝子など) の関連遺伝子。必要に応じて他原因遺伝子および染色体全体をカバーする SNPs。

## 5 研究対象者等からインフォームド・コンセントを受けるに当たっての説明事項

### (1) 実施計画への参加は任意です。

この計画への協力の同意はあなたの自由意思で決定してください。決して強制いたしません。自由なお気持ちでご判断ください。

### (2) 実施計画への参加に同意しないことにより不利益な対応は受けません。

この計画への協力の同意をしなくても、あなたは何ら不利益を被ることはありません。

### (3) 同意した場合でも、いつでも文書により不利益を受けることなく撤回することができます

一旦同意した場合でも、いつでも同意を文書により撤回することができます。その場合、あなたが不利益を受けることは一切ありません。

### (4) 同意が撤回された場合、試料・資料及び研究結果は廃棄されます

同意を撤回された場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果などはすべて廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、対応表を作製しない匿名化 (匿名化とは、個人情報から住所、氏名、生年月日など個人を識別できる情報の全部または一部を取り除き、代わりにその人と無関係な符号をつけることです。対応表が作製されないとは、新たに付けた符号と個人との対応表が残されず、全く個人が識別できない状態のことです) とされている場合や、同意を取り消した時点で既に研究結果が論文などで公表されていた場合などのように血液や遺伝子を調べた結果を廃棄することができない場合があります。

### (5) 研究対象者等に選ばれた理由

臨床症状や諸検査の結果から、あなたまたはあなたの家族が遺伝性の神経疾患に罹られている可能性が考えられるためです。

### (6) 実施期間

承認日 ～ 平成31年 3月31日

### (7) 研究対象者等の本人からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合、その研究等の重要性及び研究対象者等の参加がなければ研究が成り立たない理由及び代諾者等を選定する理由

認知症の患者さんや未成年の患者さんも本研究の対象者となりますので、内容が十分理解できない方の場合には、代諾者が代理で研究参加につきご了解をいただくことがあります。

また、生前のご意志に反していない場合には、すでにお亡くなりになった方の試料をご提供頂く場合もあります。その場合も代諾者が代理で研究参加につきご了解をいただくことがあります。

なお、代諾者とは、任意後見人、親権者、後見人、提供者本人の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる人といたします。御遺族とは、死亡した提供者本人の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹、孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる人と致します。

**(8) 予測される研究結果及び研究対象者等に対して予測される危険や不利益及びその対応**

予測される医学上の貢献としては、(1) 確定診断が可能になる、(2) 発症機構解明の手掛かりを得ることができる、(3) 原因となる遺伝子の変異を持っている人の頻度を明らかに出来る、(4) 発症前に患者様の診断することが可能となる、(5) 遺伝性要因の高い群を絞り込める可能性がある、(6) 新たな疾患原因遺伝子の同定が可能となる、(7) 新たな治療法の開発につながるなどが期待されます。

予測される危険としては、遺伝子解析により確定診断に至れば、保険加入その他で不利益が生じる可能性があります。そのような不利益を規制する法律は現時点では制定されていません。また、末梢の静脈より採血する際に多少の痛みを伴う場合がありますが、通常の採血以上の危険性はありません。口腔粘膜を採取する場合、皮膚生検や筋生検を行う場合には関連する痛みや手術痕が残ることがあります。手術などの際に DNA や RNA を分離するために組織を採取させて頂くことがあります。手術そのものに伴う痛みなど以外には新たな危険性はありません。なお、今回の研究に参加することにより補償金が支払われることはありません。

**(9) 研究対象者及び代諾者等の希望により、他の提供者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で実施計画及び実施方法についての資料を入手又は閲覧することができます。**

ご希望があれば、この実施計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意します。

**(10) 個人情報の保護方法**

本研究で得られた患者さんのデータ（診療記録、画像を含む検査データ、遺伝子解析結果を含む）は、住所、氏名、生年月日などの個人情報を特定できる情報を削除し、代わりに新しく符号を付けます。患者さんとこの符号を結びつける対応表は京都府立医科大学医学倫理審査委員会で承認された個人情報管理者（分子標的癌予防医学 酒井敏行教授、補助者 病理病態学 矢追毅助教）のもとで厳重に保管されます。本研究の目的以外に、患者さんのデータを使用しません。

このようにすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は分析を行う研究者にも、あなたの試料であることが分からなくなります。ただし、遺伝子解析の結果について、あなたに説明する場合などの必要な場合には、この符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

あなたの病気の原因と治療法の開発のために遺伝子データバンクに試料を提供する場合には原則として対応表を用いませので、その場合は各個人のデータとしては結果をお知らせすることが出来ません。しかし、研究全体の進行状況などをご説明することは出来ます。

**(11) 試料・資料又は試料から得られた遺伝情報を他の機関へ提供する可能性について**

あなたの試料・資料が他の研究機関へ提供される場合がありますが、その場合は京都府立医科大学医学倫理審査委員会において適切な研究であると承認されています場合に限定されます。

**(12) 計画の一部を委託する場合の匿名化の方法等**

共同研究機関へ遺伝子解析のための血液を提供する際には前述の(10)に記載する方法で匿名化し対応表（匿名化で新しくつけた符号と個人との対応表を残し、たとえば遺伝子解析結果を個人に説明する場合など、必要な時に限って符号から個人を特定できる状態にするための表）を作製して個人情報外部に漏れないように厳重に管理します。

**(13) 遺伝情報の開示に関する事項**

あなたの遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたが説明を望む場合に、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告げることはいたしません。

また、あなたの遺伝子解析の結果、重大な病気との関係が見つかり、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問い合わせることがあります。

あなたの遺伝子解析の結果について説明を希望される場合は、血液採取後5年以内に申し出てください。それ以後はその結果を保管できない場合があります。

**(14) 特許権等の知的財産権を生み出した場合の帰属先について**

この実施計画の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利やそれに基づく経済的利益は国、研究機関、民間企業を含む共同実施機関及び実施担当者などに属します。

**(15) 成果の公表について**

あなたの協力によって得られた計画の成果は、提供者本人やその家族の氏名など個人を特定できる情報は一切明らかにされないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

**(16) 試料・資料の保存及び使用方法について**

提供者（患者さんおよびそのご家族）の資料および同意書等を扱う際は、患者さんの秘密保護に十分配慮し、情報をパソコンで管理する場合はインターネットやLAN回線を通じてパソコン内の情報が外部に漏れるのを防ぐためにネットワークから隔離された状態で管理します。提供者からの血液等の試料は研究責任者の研究室において厳重に保管されます。

**(17) 研究終了後の試料・資料の保存、使用又は廃棄の方法について**

血液などの試料は、この研究のためのみに用います。臨床症状などのデータは本学付属病院の電子カルテで厳重に管理されます。なお、電子カルテ上で保護されている以外の資料は研究終了後に個人情報漏洩等が起こらないよう細心の注意を払って廃棄致します。

もし、あなたに同意頂ければ、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も試料・資料を保管させて頂きます。提供頂いた試料は匿名化して、研究実施責任者の所属する神経内科学教室の研究室で施錠可能な冷凍庫にて厳密に管理致します。提供いただいた資料は匿名化して個人情報管理室にて保管します。匿名化番号とあなたを対応づけることのできる対応表は、個人情報管理室にて厳密に管理いたします。

なお、将来、試料を新たな研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を医学倫理審査委員会において承認を受けます。

**(18) 試料等をヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供し、一般的に研究用資源として分譲することがあり得る場合には、バンクの学術的意義、当該バンクが運営されている機関の名称、提供されている試料等の匿名化の方法及びバンクの責任者の氏名**

現時点でバンクは特定しておりませんが、将来的にiPS化などによるバンク化のために遺伝子異常が明らかになった方の試料・資料をバンクに提供する場合があります。一般にはバンクに登録する場合は匿名化（対応表は作製しません）とします。しかし、以下の難病バンクとの共同事業では、匿名化と対応表の作製により提供が行なわれます。

厚生労働省において難治性疾患克服研究事業が長年継続されています。難病研究の体制をさらに強化するために独立行政法人 医薬基盤研究所 難病研究資源バンク（難病バンク）が設立されました（研究代表者：米田 悦啓）。難病バンクは患者さんから提供されたDNAと試料情報（「資料」と同等）の受入れを倫理審査の元に行います。難病バンクに提供された試料と

試料情報は半永久的に保存され、研究のために分譲されます。

京都府立医大から難病バンクへ提供されるアレキサンダー病及びその関連疾患患者さん及びその家族の方の①血液から単離されたDNA、②口腔粘膜ぬぐい成分から単離されたDNAと試料情報は京都府立医大において匿名化され対応表が作製されます。直接に個人を特定できる情報は、難病バンクへは提供されません。最終的には、難病バンクへ提供されたDNAの試料と試料情報は、対応表を作製せずに匿名化を行うという、誰のものかわからない状態にして、研究者へ分譲されます。それらの手続きは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成29年2月一部改正）文部科学省、厚生労働省、経済産業省」に従ったものです。

なお、難病バンクから京都府立医大へは対応表に記載の匿名化番号を用いて分譲いたします。それは、京都府立医大の研究者が、患者さんの病状に即した研究を進めるためです。

難病研究の促進のために、ご協力をお願い致します。

#### (19) 遺伝カウンセリングの体制について

あなたが、病気のことや遺伝子解析に関して不安に思われる場合や御相談されたいことがある場合に備えて、本学では遺伝相談室設置しております。その際には担当の医師にご相談頂き、遺伝相談室室長中川正法その他担当の医師を紹介いたします。

#### (20) 費用負担に関する事項

本研究は文部科学省科学研究費・厚生労働科学研究費補助金などの研究費にて行われますので、患者さんの費用負担はありません。採血に関連して何からの身体的事故が発生した場合には、通常の診療と同様に適切に対処いたします。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険が使用されますので、一部ご負担いただくこととなります。

#### (20) 利益相反について

本研究は上記の研究費によって行われますので、本研究に携わる全研究者によって費用を公正に使った研究が行われ、本研究の公正さに影響を及ぼすような利益相反行為に該当する活動はありません。利益相反とは、たとえば研究資金の提供を受けた企業の求める結果を出そうとして、研究結果をねじまげるような行為です。

#### (21) 試料・資料の提供は無償です

試料・資料の提供に対しては報酬をお支払いいたしませんのでご了承願います。

#### (22) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等について

この実施計画についてのお問い合わせ先は京都府立医科大学神経内科医局において受け付けております。

電話番号 075-251-5793

担当者名 水野敏樹

#### 6 説明者の氏名、所属及び捺印並びに説明を行った日時、場所

氏名	印
所属	
日時	年 月 日
場所	



同意撤回書 (遺伝子解析研究用)

実施責任者

所属・職 京都府立医科大学大学院 神経内科学・教授

氏名 水野敏樹 様

研究課題名：「遺伝性神経疾患の遺伝子解析と病態解明ならびに治療法、予防法の開発に関する研究」

私の提供した試料・資料の取扱いに関し、上記研究への参加の同意を撤回します。私が提供した試料・資料について保管の中止および廃棄をお願いします。

日付：平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

研究対象者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者が同意を撤回する場合は、次の欄に記入してください。

代諾者氏名： \_\_\_\_\_ 本人との関係 ( \_\_\_\_\_ )

上記のごとく、試料・資料に関し、上記研究への参加の同意について撤回がありましたので、お知らせいたします。適切に処理したことを証明する文書をお送りください。

所属： \_\_\_\_\_

担当医師： \_\_\_\_\_



## 同意書（難病バンク用）

京都府立医科大学大学院 神経内科学・教授

実施責任者 水野敏樹様

平成 年 月 日

住所 〒 \_\_\_\_\_

氏名 \_\_\_\_\_

研究対象者本人が判断することができず、代諾者が同意する場合は、次の欄もご記入下さい。

代諾者氏名 \_\_\_\_\_ (研究対象者との関係 \_\_\_\_\_ )

代諾者住所 〒 \_\_\_\_\_

### 1 採取・提供予定の血液・組織などの試料と試料情報（資料）など

- ① 治療・診断で採取された血液・組織などの試料の中から、医療に必要な部分を除いたもの：血液から単離されたDNA、口腔粘膜ぬぐい成分から単離されたDNA
- ② 試料情報など（性別、年齢、病名、臨床所見、判明している場合には遺伝子変異の情報とその臨床的な意味）

### 2 留意事項

難病バンクにおいて対応表を作製せず匿名化され分譲されたDNAや試料情報については、誰のものか分からなくなりますので、同意撤回できません。

### 3 研究対象者記入欄

次の文末の（ ）の中の該当するものを○で囲み、下線部位に署名してください。

- ① 難病バンクについて医師から説明を受け、その上で上記のDNAと試料情報を難病バンクへ提供し、研究者へ分譲され、遺伝子解析研究を含む疾患研究に利用されることに（同意します） ・ （同意しません）
- ② 提供したDNAや試料情報を企業等で行う医薬品開発等の研究のために分譲することに、（同意します） ・ （同意しません）

### 4 医師記入欄

私は難病バンクについて説明し、研究対象者の意思が得られたことを確認したので、署名します。

説明担当医師氏名 \_\_\_\_\_ (自著)

病院名 \_\_\_\_\_ 科名 \_\_\_\_\_

住所 〒 \_\_\_\_\_

## 同意撤回書（難病バンク用）

京都府立医科大学大学院 神経内科学・教授

実施責任者 水野敏樹様

平成 年 月 日

住所 〒 \_\_\_\_\_

氏名 \_\_\_\_\_

研究対象者本人が判断することできず、代諾者が同意する場合は、次の欄も記入してください。

代諾者氏名 \_\_\_\_\_（研究対象者との関係 \_\_\_\_\_）

代諾者住所 〒 \_\_\_\_\_

私の DNA と試料情報の取り扱いに関し、難病バンク事業への協力の同意を撤回します。

難病バンクで保管中のものであって、私が提供した DNA と試料情報について、保管の中止及び廃棄をお願いします。

### 撤回担当医師の署名

上記のごとく、DNA と試料情報の取扱いに関し、難病バンク事業への協力の同意について撤回がありましたので、お知らせします。適切に処理したことを証明する文書をお送り下さい。

医師署名 \_\_\_\_\_（自著）

病院名 \_\_\_\_\_ 科名 \_\_\_\_\_

住所 〒 \_\_\_\_\_