

説 明 文 書

様（代諾者の場合研究対象者との関係を記載： ）

1 研究の名称

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

この研究計画は京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を得ており、実施について京都府立医科大学 学長の許可を受けています。

2 研究責任者の職・氏名（共同研究機関の名称・研究責任者の氏名）

研究責任者： 京都府立医科大学大学院 神経内科学・教授 水野敏樹

研究担当者：

京都府立医科大学大学院 神経内科学・教授 水野敏樹

京都府立医科大学附属北部医療センター・病院長 中川正法

京都府立医科大学 分子脳病態解析学講座・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 安田怜

京都府立医科大学附属北部医療センター・助教 小泉崇

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

京都府立医科大学大学院 ゲノム医科学・プロジェクト研究員 徳田雄市

共同研究機関：

鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科・神経病学講座（神経内科・老年病学）・教授 高嶋 博

新潟大学脳研究所・神経内科学分野・教授 小野寺 理

三重大学・大学院医学系研究科神経病態内科学・教授 富本秀和

国立循環器病研究センター・脳神経内科・部長 猪原匡史

岐阜薬科大学・薬物治療学・教授 保住 功

浜松医科大学・医化学講座・教授 才津浩智

3 目的及び意義

近年、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存在しており、その実体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基という物質が鎖のようにつながってできています。

ヒトの体を作っている細胞一つ一つがDNAという物質をもっています。すなわち、物質として2万数千個の遺伝を決定する情報を一つ一つの細胞が持っているのです。この遺伝情報全体をさして「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変化がある場合には、遺伝子診断が役に立ちます。これは、この遺伝子の構造変化を調べることにより、正確な診断が可能となるからです。さらに、この情報をもとに、将来、患者さん本人だけではなく血縁者にも、病気の予防や、早期発見、早期治療を試みることができる可能性があります。

4 方法及び期間

(1) 方法

遺伝性神経疾患に罹患している患者さんおよび健常な患者家族の方（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。

本研究において生検検体を用いる場合は、

A) 新たに生検を行う場合は、その残余検体を用います。

B) 過去に本学神経内科で筋・神経生検を受けており、「神経・筋疾患の病理学的診断と病態解明に関する研究 (ERB-C-597-1)」に同意をいただき、あなたの試料・情報が保存され、本学医学倫理審査委員会の承認を受けた新たな研究に使用されること (二次利用) に同意をいただいている場合には、今回本研究への二次利用に同意をいただけましたら、保存生検検体および生検所見の情報を用います。

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。既に亡くなられた患者さんの場合は、剖検組織の一部を用いることもあります。

遺伝子検査の依頼元の施設で抽出済みの DNA または RNA を用いて遺伝子検査を行うこともあります。

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。

また、カルテより以下の情報を取得し、解析に使用します。

- ①患者背景 (性別、年齢、身長、体重などの基本情報, 生活歴, 既往歴など)
- ②家系図を含む家族歴
- ③現病歴、臨床症状、神経学的所見
- ④画像および生理学的検査所見
- ⑤血液・生化学検査所見

⑥神経心理検査結果 (MMSE, FAB, MoCA-J, ADAS-Cog など)

⑦処方内容

⑧その他、各遺伝性神経疾患に関連のあるもの (例: 遺伝性脳小血管病においては、眼科的所見)

検査・解析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、 β 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、ニューロセルピン、SCA (1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31)、DRPLA、フラタキシン、NAIP、SOD1、パーキン、 α -シヌクレイン、GBA、LRRK2、ATP13A2 など

筋疾患: 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 α 、FSHD 連鎖遺伝子など

末梢神経疾患: PMP22、MPZ、Cx32、DNMT1 など

脳血管障害: NOTCH3、HTRA1、COL4A1、CTSA、RNF213、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

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 (一塩基多型)、全てのゲノム DNA 情報を解析することもあります。

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。鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座において詳細な末梢神経障害の遺伝子

解析を行う予定です。また、新潟大学脳研究所神経内科学分野にて詳細な脳小血管病の遺伝子解析が、岐阜薬科大学にて詳細な特発性脳内石灰化症の遺伝子解析が、浜松医科大学医化学講座にて詳細な白質脳症の遺伝子解析が行われる予定です。同定された変異の機能解析実験（変異が遺伝子の発現にどのような影響をもたらすかを細胞などを用いて解析する実験）を浜松医科大学医化学講座にて行うことがあります。

(2) 研究期間

この研究は研究承認日から2023年3月31日の期間で実施されます。

5 研究対象者として選ばれた理由

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っている可能性が考えられるためです。

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。

6 あなたに生じる負担と予測されるリスク及び利益

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）発症前に患者さんの診断を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こと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が、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

7 健康被害に対する補償について

この研究では、通常の治療で使うお薬以外のお薬を使ったり、特別な医療機器による検査をしたりすることはありませんので、健康被害が生じることはないと考えられることから、特別な補償はなされません。

8 この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです

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。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。

一旦同意した場合でも、いつでも同意を撤回することができますのでお申し出ください。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。同意を撤回された場合は採取した血液や血液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、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、廃棄することができない場合があります。

9 研究に関する情報公開について

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等で公に発表されることがあります。

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 個人情報等の取扱い

遺伝子を解析した結果やカルテに含まれる情報を、この研究に使用する際はあなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、セキュリティーのかかったインターネットに接続できないパソコンで管理します。このパソコンがある部屋は、入室が管理されており、第三者が立ち入ることができません。

この研究の共同研究機関である鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座において詳細な末梢神経障害の遺伝子解析を行う、新潟大学脳研究所神経内科学分野にて詳細な脳小血管病の遺伝子解析を行う、岐阜薬科大学にて詳細な特発性脳内石灰化症の遺伝子解析を行う、もしくは浜松医科大学医化学講座にて詳細な白質脳症の遺伝子解析や変異の機能解析を行うため、あなたの血液・DNA やデータを送付する場合があります。その際、あなたの血液やデータはお名前などの情報がわからないような形にして送付します。

この研究で得られた情報は研究責任者（京都府立医科大学大学院・神経内科学・教授 水野敏樹）の責任の下、厳重な管理を行います。

11 試料・情報の保存及び廃棄の方法

血液などの試料やカルテから抽出した情報は、原則としてこの研究のためだけに使用し、研究終了後は、京都府立医科大学大学院医学研究科・神経内科学において教授・水野敏樹の下、論文発表後試料は5年、情報は10年間保存させていただいた後、研究用の番号等を削除し、廃棄します。もし、あなたが同意していただけたら、将来新たな研究を行う際の貴重な試料や情報として、保管期間を超えて保管し、新たな研究を行う際の貴重な試料・情報として利用させていただきたいと思います。新たな研究を行う際にはあらためてその研究計画を医学倫理審査委員会で審査し承認を得ます。

12 研究資金及び利益相反について

利益相反とは、寄附金の提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを操作する、都合の悪いデータを無視するといった、企業等との経済的な関係によって、研究の公正かつ適正な実施が損なわれるまたは損なわれているのではないかと第三者から懸念される状態をいいます。本研究に関する利益相反については、京都府公立大学法人の利益相反に関する規程、京都府立医科大学の臨床研究に係る利益相反に関する規程等に当たって管理されています。

この研究は公的研究費である文部科学省の科学研究費基盤(C)や厚生労働省の研究補助金難治性疾患政策研究事業、または教室費などを研究資金として行われます。この研究の実施にあたり、開示すべき利益相反はありません。

13 研究の成果の取扱い

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。ただし、その権利は京都府立医科大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたには権利はありません。

14 経済的負担又は謝礼について

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、または教室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。

15 細胞・遺伝子・組織バンクへの提供

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、元の識別番号との対応が不可能な匿名化とします。

16 遺伝情報の開示に関する事項

あなたの遺伝子検査の結果についての説明は、あなた（代諾者から研究協力の同意をいただいた場合は代諾者）が説明を望む場合に、あなた（代諾者から研究協力の同意をいただいた場合は代諾者）に対してのみ行います。

また、あなたの遺伝子解析の結果、たまたま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（もしくは代諾者）やあなたの血縁者に、その結果の説明を受けることを希望されるか否か問い合わせることがあります。あなたが希望される場合は、主治医があなたの遺伝子解析の結果について説明をいたします。決してあなたの許可なく、血縁者やその他家族に結果を開示するようなことはいたしません。

17 遺伝カウンセリングの体制について

あなたやあなたの家族が、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に備えて、京都府立医科大学附属病院遺伝相談室（室長中川正法）では、遺伝カウンセリング体制を整えています。

18 問い合わせ・相談等について

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（平日 10:00 ～ 16:00）

担当者名 水野敏樹

19 説明者の氏名・所属及び捺印並びに説明を行った日付、場所

氏名 印

所属

日付 20 年 月 日

場所

同 意 書

研究責任者

所属・職 神経内科学 教授
氏 名 水野 敏樹 様

私（氏名）_____は、（研究の名称）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の実施について（説明者）_____より（日付）
_____年 月 日、（場所）_____において説明文書（ 年 月 日 版）を用いて説明を受け、研究計画の意義、目的、方法、個人情報保護の方法などについて十分理解しましたので計画に参加することを同意いたします。

1 説明を受け理解した項目（□の中にご自分でしを付けてください）

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 計画の目的及び意義 | <input type="checkbox"/> 試料・情報の保存と破棄の方法 |
| <input type="checkbox"/> 研究の方法及び期間 | <input type="checkbox"/> 研究資金及び利益相反について |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者として選ばれた理由 | <input type="checkbox"/> 研究の成果の取扱い |
| <input type="checkbox"/> 生じる負担と予想されるリスク、利益 | <input type="checkbox"/> 経済的負担または謝礼について |
| <input type="checkbox"/> 健康被害に対する補償について | <input type="checkbox"/> 細胞・遺伝子・組織バンクへの提供について |
| <input type="checkbox"/> 計画への参加は任意であること | <input type="checkbox"/> 参加に同意した場合でも、随時撤回できること |
| <input type="checkbox"/> 参加に同意した場合でも、随時撤回できること | <input type="checkbox"/> 研究に関する情報公開について |
| <input type="checkbox"/> 研究に関する情報公開について | <input type="checkbox"/> 遺伝情報の開示について |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の取扱い | <input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリングの体制について |
| <input type="checkbox"/> 匿名化で共同研究施設に試料・資料を提供する可能性があること | |

2 研究協力への同意

(1) 提供する試料・情報が本研究に使用されることに同意します。

□ はい □ いいえ

※質問(1)に対して「はい」に✓をつけた方は質問(2)に進み、どちらかに✓をつけてください。

(2) 提供する試料・情報が本研究に使用されるとともに、長期間保存され、かつ将来、本学医学倫理審査委員会の承認を受けた上で、新たに計画・実施される研究に使用されることに同意します。

※「いいえ」の場合、本研究終了後、速やかに試料・情報は廃棄します。

□ はい □ いいえ

年 月 日

研究対象者 氏 名 _____ 印
生年月日 _____
住 所 _____
電話番号 _____

代 諾 者（代諾者が同意された場合、研究対象者の氏名を上記欄に必ず記載してください）

氏 名 _____ 印
生年月日 _____
住 所 _____
電話番号 _____
研究対象者との関係 _____
氏 名 _____ 印
生年月日 _____
住 所 _____
電話番号 _____
研究対象者との関係 _____

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： _____ 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： _____