

「ゲノムワイド解析を通じた心房細動関連遺伝子の 網羅的解析研究」

研究計画書

受付番号 00000

研究責任者 氏名 : 大宮 太郎
所属・職 : 遺伝子診療科・教授
研究実施場所 : 東京医療大学遺伝子診療科・循環器内科・ゲノム解析研究所
研究遂行者 (研究責任者・代表者・分担研究者・研究補助者等)

【研究体制】

氏名	所属	職	研究責任者等の別	役割分担
大宮 太郎	遺伝子診療科	教授	研究責任者・代表者	研究総括
埼玉 二郎	遺伝子診療科	助教	研究者	データ・マネジメント
熊谷 花子	循環器内科	教授	研究者	研究対象者リクルート
川越 史郎	循環器内科	助教	研究者	研究対象者リクルート
越谷 吾郎	ゲノム解析研究所	教授	研究者	データ解析
川口 六郎	旗の台大学附属病院	部長	研究者	研究対象者リクルート
長瀬ななみ	板橋大学附属病院	医長	研究者	研究対象者リクルート
狭山 鉄八	帝都共済病院	部長	研究者	研究対象者リクルート
浦和 ゆり	馬の門病院	部長	研究者	研究対象者リクルート
上尾 一郎	四井記念病院	部長	研究者	研究対象者リクルート
春日部 桜	さいたま白十字病院	部長	研究者	研究対象者リクルート
飯能すみれ	土浦記念病院	部長	研究者	研究対象者リクルート

研究目的

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

心房細動 (AF) は日常診療において最も頻繁に認める持続性不整脈であり、登録者数は70万人、その総数は約150万人に上ると推定されている。また重大な合併症である脳梗塞の約3分の1はAF由来であることが示されており、効果的な予防方法が求められている。これまで発症原因としては、弁膜症や高血圧、炎症などの外的要因により発症すると考えられてきたが、近年になっ

コメントの追加 [東京医科歯科大学1]: タイトルは研究の目的をもっとも端的に表しているはずである。ゲノムワイド解析とは全染色体にわたりすべての遺伝子座の情報を用いるという意味である。
PECOに当てはめると、
P: 心房細動患者
E: 遺伝子型
C: 各群で割合の多い遺伝子型
O: 関連を見る
これを踏まえて、本研究の倫理的妥当性、科学的合理性をチェックする。

コメントの追加 [東京医科歯科大学2]: この部分は事務局として、あるいは委員としてあまり修正を要求することはないかもしれない。この部分は研究者が一番よく知っているはずであるから。
上述のPECOから、ここに記載される内容は、心房細動の遺伝的ななかかわりとなるだろう。
SNPとは遺伝子多型であり、変異 (Mutation) とは異なる。ある人種、あるいは人類が共有している遺伝子型のパターンである。変異は疾患の直接の原因となるが、SNPは必ずしも原因とはならない。SNP解析のほとんどは疾患のリスクを調べるものである。

てAFに関連する遺伝子座や遺伝子が複数同定されるようになり、一塩基多型（SNP）解析を用いた関連研究で新たに関連する遺伝領域が同定されるようになった。

これまでAFなど循環器領域だけでなく、様々な領域でゲノムワイド関連研究（GWAS）が実施され、数千以上の関連遺伝子座が同定されてきた。

本研究ではAFと関連のあるSNPが病態や予後に及ぼす影響についてGWASを実施し、その結果を臨床像や検査所見、心臓電気生理検査所見と組み合わせることで交絡因子を同定し、AF発症の予測因子に関する研究を実施する。

2. 研究の目的

AF感受性遺伝子の遺伝子型と表現型・臨床像を組み合わせることで解析し、交絡因子を特定する。これらの結果を用いて、予測因子を決定する。

■ 研究方法（内容、方法の選択肢、方針、基準を含む）

3. 研究の方法

3-1. 研究の種別

- ・人体試料を採取するか？ 採取する 採取しない
- ・介入研究か観察研究か？ 観察研究 介入研究（UMIN試験ID：）
- ・侵襲はあるか？ 侵襲あり 軽微な侵襲あり 侵襲なし
- ・多施設共同研究か？ 本学のみ 多施設（本学が主） 多施設（本学が分担）

コメントの追加 [b3]: 通常採血時に研究目的で上乗せ採血することから「軽微な侵襲」と考えられる。

関連施設：

旗の台大学附属病院、板橋大学附属病院、帝都共済病院、馬の門病院、四井記念病院、さいたま白十字病院、土浦記念病院

3-2. 研究対象者の症例登録期間

医学部倫理審査委員会承認日～2022年3月31日

研究責任者等は患者からの同意取得後、適格性に問題のないことを確認した後、研究対象者識別コードを発番する。以後は発番された研究対象者識別コードを用いて、匿名化してデータを管理する。

3-3. 実施手順・方法

採取するデータ

<登録時><3年後>の2回、診療録および問診により下記の情報を得る。

- ・患者背景： 年齢、性別、罹患年齢、喫煙歴、飲酒歴、既往歴、合併症、治療歴など
 - ・検査所見： 血糖値、HbA1c、脂質プロファイル、クレアチニン値、BNP、電解質、甲状腺ホルモン
 - ・生理検査所見：心電図所見（PR、QRS、QT 間隔）、心エコー
 - ・心臓電気生理検査：異常興奮部位、心内電位特性、アブレーション治療内容
- 関連施設の対象者については、これらのデータに研究対象者識別コードを付与して匿名化したのち、パスワード付きの USB メモリにて本学へ送付する。血液検体は採取後、試験管からラベルを剥がしたうえで研究対象者識別コードを添付する。一時的に各施設の鍵付き冷蔵庫で保管の上、冷蔵便で解析施設である東京医療大学へ送付する。

コメントの追加 [b4]: 採取する臨床情報をすべて記載すること。

コメントの追加 [e5]: 他施設からの血液サンプルの回収方法や臨床情報収集の方法を記載する。

<DNA 抽出用血液>

- ・症例登録ののち、通常の採血時にあわせ 1 回、研究用として 7ml 採血する。
- ・EDTA2Na 入り試験管へ余剰血液を採取し、凍結保存する。
- ・DNA 自動抽出器によって DNA を採取する。
- ・DNA アレイキット (HumanComprehensive DNA analysis Chip, イナズマ社) を用いる

<解析>

- ・すべての DNA は、本学ゲノム解析研究所にて、Gene Analyzing (イナズマ社、市販品の購入) を用いて解析する。

統計学的解析：

DNA アレイキットのデータ：

Quality Control：マイナーアレル頻度、ハーディ・ワインバーク平衡の検定による

GWAS：すべての SNP について疾患群と対照群と間のアレル頻度をロジスティック回帰検定を用いて解析する。

3-4. 本学での試料・情報・記録等の保管・廃棄、他の機関等での試料・情報等の利用

研究責任者は、研究の実施に係わる重要な文書（倫理審査関連書類、同意書、診療録、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録等）を当該研究の終了／中止について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

本研究で得られた試料・情報を別の研究で使用する場合は改めて倫理審査委員会に諮ることとする。

コメントの追加 [BERC6]: 【プロの視点】研究結果の再現性の観点からは 10 年保存ともいわれています。

3-5. 偶発的所見に関する事項

- ・遺伝情報の開示に関する事項

遺伝子解析の結果の不確実性、結果説明の複雑性を考慮し、基本的に個別の結果開示はおこなわない。しかし例外的に、重要な変異が同定され、診断・治療に非常に有益な場合には、倫理審査委員会で審議・承認後、結果開示に関する本人の意向を確認する。

研究対象者へ遺伝子解析の結果を開示する場合は、遺伝カウンセリングの必要性が生じる。また、遺伝子・ゲノム解析を受けることへの不安や質問がある場合に研究遂行者の遺伝専門医による遺伝カウンセリングを受けることができる(カウンセリングに関する費用は参加者負担)。

コメントの追加 [東京医科歯科大学生7]: 遺伝カウンセリングについて記載すること。

4. 研究対象者 (対象患者)

予定数: AF 症例

全体で 3,000 人、本学で 500 人を予定している (選択基準、除外基準は下記)。

サンプル算出の根拠として、これまでの GWAS に関する報告で、同定された関連 SNP (遺伝子座) のオッズ比は 1.2-1.5 であった。有意水準 0.05、統計学的検出力 0.8、オッズ比 1.2-1.5 としたときに必要なサンプルサイズは 612~3013 人であった。

コメントの追加 [BERC8]: 【プロの視点】研究対象者のリスクとベネフィットのバランスを考慮した基準であるか。またできれば、基準の理由を記載してもらう事を推奨します (最近では、各選択基準、除外基準の理由を記載した計画書をよく拝見しますし、透明性の問題や、倫理委員が被験者保護を念頭に判断できるため、私も推奨しています。)

4-1. 選択基準

1. 本学、および関連施設 (前記 3-1) の循環器科において、心房細動と診断された者。
2. 20 歳以上の自己決定能力のある者
3. 性別不問

コメントの追加 [東京医科歯科大学生9]: サンプルサイズを決定した根拠を記載について指摘。

4-2. 除外基準

1. 未成年者
2. 認知症、意識障害など自己決定の困難なもの

コメントの追加 [東京医科歯科大学生10]: 未成年や自己決定の困難なものなど立場の弱い人たちの保護の観点からそのような人たちを含めるかどうか記載すること。

4-3. 対照群

対照群として、1,600 人の日本人由来不死化細胞株から抽出した DNA を用いる。Cell Bank 研究所より購入したもので、日本人の健常者から得たリンパ球を EB ウイルスによって不死化したものである。

5. 研究対象者に同意を得る方法

1. 研究責任者等は研究対象者に対し、臨床研究参加登録前に医学部倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を提供して、文書および口頭により十分説明した後、自由意思による研究参加の同意を研究対象者から文書で得る。
2. 説明にあたり研究責任者等は研究対象者に質問する機会と研究に参加するか否かを判断するために十分な時間を与える。さらに、研究責任者等はすべての質問に対

コメントの追加 [東京医科歯科大学生11]: 本研究は「軽微な侵襲を伴う研究」である。またゲノム情報は個人識別符号に相当するため、ポスター掲示でのオプト・アウトは認められない。

して答える。

3. 同意書には研究対象者が記名押印又は署名し、日付を記入する。
4. 研究責任者等は記名押印又は署名と日付が記入された同意書の写し及び同意説明文書を研究対象者に渡す。
5. 研究参加の継続に関して研究対象者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には研究責任者等は当該情報を速やかに研究対象者に伝え、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。

6. 研究機関の長への報告と方法

研究責任者は研究実施中に以下の情報を知った場合には速やかに医療機関の長へ報告する。

1. 重篤な有害事象
2. 研究計画書及び同意説明文書の変更
3. 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況（1年に1回の頻度を目安に医療機関の長へ報告する）
4. 倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は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ると考えられるもの
5. 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報
6. 研究の終了又は中止

7. 研究実施期間

東京医療大学医学倫理審査委員会承認後～ 2022年3月31日まで

8. 研究対象者への配慮

本研究は最新版の「ヘルシンキ宣言」および「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」**を遵守して実施する。

8-1. 安全性・不利益への配慮

【予想される研究対象者への危険や不利益】

臨床情報の採取にあたっては、研究対象者への危険は発生しないと考えられる。また、DNA抽出のための採血は7mlであり、研究対象者へ過度の負担を強いることはないと考えられる。

8-2. 危険や不利益に対する対応

採血等は外来受診日に合わせることで、本研究に参加することによって来院日が増えることがないようにし、併せて採血のタイミングも増やさないようにする。

コメントの追加 [東京医科歯科大学生12]: ゲノム指針を追記すること。

8-3. 有害事象への対応、補償の有無

- ・補償保険の加入予定： あり なし

9. 研究対象者の費用負担・謝礼

- ・謝礼： あり なし

通常診療として実施する血液検査、生理学的検査、心臓電気生理検査等は、研究対象者の健康保険で行う。DNA抽出、遺伝子解析については研究費で実施するため、研究対象者に費用負担は発生しない。

10. 個人情報の取扱い

研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には研究対象者識別コードを用い、研究対象者の個人情報を保護する。関連施設での識別コード対応表は各施設で研究遂行者が保管管理責任者として鍵のついたロッカー内に保管する。

研究結果を公表する場合であっても、研究対象者の身元を特定できる情報は保護する。

11. 研究に関する情報公開

本研究の成果は国内外の学会発表や学術雑誌で論文として公表する予定である。

12. 研究の実施体制・相談等への対応

【研究の実施体制】

- 東京医療大学 遺伝子診療科
大宮 太郎 研究総括
埼玉 二郎 データ・マネジメント
連絡先：03-5803-XXXX
- 東京医療大学 循環器内科
熊谷 花子 研究対象者リクルート
川越 史郎 研究対象者リクルート
連絡先：03-5803-XXXX
- 東京医療大学 ゲノム解析研究所
越谷 吾郎 データ解析
連絡先：03-5803-XXXX

以下関連施設 研究対象者リクルート

- 旗の台大学附属病院 川口 六郎
板橋大学附属病院 長瀬 ななみ
帝都共済病院 狭山 鉄八
馬の門病院 浦和 ゆり

四井記念病院 上尾 一郎
さいたま白十字病院 春日部 桜
土浦記念病院 飯能 すみれ

【研究対象者等及びその関係者からの対応】

研究対象者等及びその関係者からの相談は、ポスター等に記載する研究者問合せ先にて対応する。

13. モニタリング・監査

・モニタリング： 実施する 実施しない

14. 研究資金および利益相反

■科研費

(日本学術振興機構 平成 29-31 年度 基盤研究 (B)「心房細動の GWAS と臨床情報に関するコホート研究」17KXXXX)

利益相反自己申告書 提出済 (申請書と同時に提出)

15. 参考資料・文献リスト・研究に関連した実績

【参考資料・文献リスト】

- 1) Inoue, H. *et al.*. *Int J Cardiol* 2009; 137,102-107.
- 2) Low SK, *et al.* *Nat Genet.* 2017;49(6):953-958.

「課題名:ゲノムワイド解析を通じた心房細動

関連遺伝子の網羅的解析研究」に

ご協力いただく方への説明書

(1)研究の概要について

承認番号 : 00000

研究期間 : 医学部倫理審査委員会承認後から平成 34 年 3 月 31 日

研究責任者: 大宮 太郎 東京医療大学 遺伝子診療科 教授

関連施設 : 旗の台大学附属病院、板橋大学附属病院、帝都共済病院、馬の門病院、四井記念病院、さいたま白十字病院、土浦記念病院

<研究の概略>

心房細動は日常診療において最も頻繁にみられる不整脈であり、登録者数は70万人、その総数は約150万人に上ると推定されています。この病気は、心臓内の4つの部屋のうち心房という部屋が細かく震えることによって起こります。そのような細かい震え(＝細動)により心臓の中の血流がうっ滞し、血の塊ができやすくなります。これが重大な合併症である脳梗塞の原因となります。脳梗塞の約3分の1は心房細動が原因であることが知られており、効果的な予防方法の開発が求められています。

これまで、心房細動を発症しやすい方は高血圧や心臓弁膜症などの心臓や血管のご病気をお持ちの方であり、もともとのご病気により心房に負担がかかることで発症すると考えられていました。近年になって心房細動の発症のしやすさやリスクに関わる遺伝子が存在することが分かりました。しかしながら現時点では、その遺伝子と、心房細動の病気の重症度や診療上の特徴とのかわりは知られていません。

(2)研究の意義・目的について

心房細動の患者さんの遺伝子配列と健康な人の遺伝子配列の違いを比べることで、心房細動に関係する遺伝子配列の変化を見つけ、病気の特徴や将来の見通しについて調べることを目的としています。

(3)研究対象者の方々、および研究の方法について

◇ 参加していただきたい方:

・当院循環器内科において、心房細動と診断された方(本学 500 人、研究全体で 3000 人を予定)。

・**20 歳以上で自己決定能力をお持ちの方で、性別は問いません。**

◇ ご協力いただきたい内容(2つ):

(1)診療で採血する際に1回だけ、**研究目的で7ml 上乗せして採血させていただきます。**

(2)登録時と3年度の2回、カルテまたは問診によってあなたの下記の**情報(臨床情報)**を拝見させていただきます。

1. 患者背景: **年齢、性別、罹患年齢、喫煙歴、飲酒歴、既往歴、合併症、治療歴**

2. 検査所見: **血糖値、HbA1c、脂質プロファイル、クレアチニン値、BNP、電解質、甲状腺ホルモン**

コメントの追加 [東京医科歯科大学生1]: 病気の説明について、研究対象者に分かりやすく詳しく記述すること

コメントの追加 [BERC2]: 採取する情報はあまねく記載した方が良いでしょう。

3. 生理検査所見: **心電図所見 (PR, QRS, QT 間隔)、心エコー**
4. 心臓電気生理検査: **異常興奮部位、心内電位特性、アブレーション治療内容**

◇ 研究の方法:

あなたの血中に含まれる白血球の中から DNA を抽出します。DNA 解析機を用いて、ゲノム上の 430 万か所のうち、健康な人の DNA と比較して異なっている点 (変異) を特定します。その変異と、臨床情報とのあいだに関係があるかどうかを調べます。

(4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

この研究で得られた診療・遺伝情報および DNA は研究終了時に医療廃棄物として処分します。ただし、**別の病気を対象とした新しい研究**で使う可能性があります。その際には改めて本学の倫理審査委員会に諮ります。**その内容をホームページ等でお知らせいたします。**

保管期間は、論文発表後 3 年間、あるいは研究終了報告後 5 年間、いずれか長い方としますが、**新しい研究を実施する場合には保存期間は延長します。**

(5) 予測される結果 (利益・不利益) について

この研究にご協力いただく不利益として、採血量が通常より多くなります。なお、あなたに直接の利益はありませんが、この研究の結果、心房細動の遺伝子やその診療上の有用性が分かれば、適切な治療方法の選択など、未来の心房細動診療の質の向上に役立つと考えています。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

本研究への参加は対象となる方の自由意思で決めてください。一旦同意されても、その後の撤回することも自由です。また研究に参加しない場合や同意を撤回した場合でも、診療担当医師はこれまでと変わらず、あなたの診療に全力を尽くしますのでご安心ください。

同意を撤回された場合は、それまでに採取した情報・DNA をすべて削除・破棄いたします。**なお、解析がすすんであなたのデータのみを取り出すことができない場合にはデータ削除ができない場合があります。**

(7) 個人情報の保護について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者 (研究者や病院の職員など) があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたのデータは研究対象者識別コードを付与して匿名化されますし、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

(8) 結果の開示と**遺伝カウンセリング**について

遺伝子解析で得られる結果については、現在の遺伝子解析技術の不確かさ、膨大な遺伝子解析検査結果の説明・解釈の難しさを考慮し、基本的に個別の結果の説明はおこないません。

しかし、あなたやあなたのご家族にとって重要であると思われる結果が判明し、診断・治療に有益と考えられる場合には、倫理審査委員会で審議・承認後、結果について説明を希望されるかどうか、あなたのご意向をおうかがいしたうえで対応いたします。

本研究は遺伝情報をもとに病気の罹りやすさを調べることを目的としています。解析により発症リスクを上げる遺伝子が見つかることを期待していますが、研究目的で実施したもので必ずしも個人の診断に使うことはできません。そのため、あなたへのカウンセリングは原則として必要がないと考えています。もちろん、ご希望があれば遺伝子診療科をご紹介します。

コメントの追加 [e3]: 委員としては二次使用する DNA 試料の範囲を確認する必要がある。まず使用の期間が研究終了までかどうか、二次使用した場合、保存期間が延長されるかどうかという点。それから、今回は心房細動という疾患について調べるのが目的となっているが、あらゆる用途で使用するのかが明確にする必要がある。

コメントの追加 [e4]: 血液試料等を長く保管し、別の研究で使用する場合には別途、同意書を得ている施設もある。

(9) 研究に関する情報公開について

研究の成果は国内外の学術雑誌、あるいは学術集会を通して公表する予定ですが、その際も参加された方々の個人情報などが分からない状態で発表いたします。

(10) 費用について

本研究に参加されることで、新たに費用を負担する必要はありません。ただし、謝礼などはありません。

(11) 研究資金および利益相反について

本研究は研究責任者である大宮太郎の科学研究補助費(日本学術振興機構)を用いて行われています。実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会及び倫理審査委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、被験者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断されました。また、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

(12) 問い合わせ等の連絡先:

東京医療大学医学部附属病院(遺伝子診療科 大宮 太郎)
〒000-0000 東京都●●区××町
03-0000-XXXX(ダイヤルイン)(対応可能時間帯: 平日 9:00 ~ 17:00)

苦情窓口: 東京医療大学医学部総務掛
03-5803-XXXX(対応可能時間帯: 平日 9:00 ~ 17:00)

東京医療大学医学部長 殿

研究代表者 大宮 太郎 (遺伝子診療科・教授) 殿

同意書

私は「ゲノムワイド解析を通じた心房細動関連遺伝子の網羅的解析研究」(承認番号:00000)について、別紙説明文書を用いて下記の説明を受け、その方法、危険性、解析結果の取り扱い等について十分理解しましたので、自らの自由意思で研究協力に同意しました。

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェック (レ印) をつけてください。)

- 本研究が倫理審査委員会の審査・承認を受けていることについて
- 研究の概要について
- 研究の意義・目的について
- 研究の方法について
- 試料等の保管と、他の研究への利用について
- 予想される結果 (利益・不利益) について
- 研究協力の任意性と撤回の自由について
- 個人情報の保護について
- 研究成果の公表について
- 結果のお知らせについて
- 遺伝カウンセリングについて
- 費用について
- 問い合わせ等の連絡先

平成 年 月 日

署名

(または記名・押印) _____

- 同意書の控えを受け取りました

説 明 日 平成 年 月 日

説 明 者 署 名 _____

東京医療大学医学部長 殿

研究代表者 大宮 太郎 (遺伝子診療科・教授) 殿

同意撤回書

私は「ゲノムワイド解析を通じた心房細動関連遺伝子の網羅的解析研究」(承認番号:00000)について、参加に同意しましたが、同意を撤回します。

今後、データについては解析に使用しないようにお願いいたします。

同意撤回日:平成 年 月 日

署名

(または記名・押印) _____

研究責任者または分担研究者確認日:平成 年 月 日

確認者署名 _____

東京医療大学医学部長 殿

研究代表者 大宮 太郎 (遺伝子診療科・教授) 殿

試料等の保管についての同意書

私は「ゲノムワイド解析を通じた心房細動関連遺伝子の網羅的解析研究」(承認番号:00000)について、別紙説明文書を用いて説明を受け、提供する試料等については、その研究期間を超えて保存されることを理解および同意しました。

平成 年 月 日

署名

(または記名・押印) _____

同意書の控えを受け取りました

説明日:平成 年 月 日

説明者署名 _____

東京医療大学医学部長 殿

研究代表者 大宮 太郎 (遺伝子診療科・教授) 殿

試料等の保管についての同意撤回書

私は「ゲノムワイド解析を通じた心房細動関連遺伝子の網羅的解析研究」(承認番号:00000)について、提供した試料等を、研究期間を超えて保存されることについて同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日:平成 年 月 日

署名

(または記名・押印) _____

研究責任者または分担研究者確認日:平成 年 月 日

確認者署名 _____