

「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
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

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。

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ゲノムワイド関連研究を実施し、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）

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

研究責任者等は診療録からリストを得て、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>

診療録および問診により下記の情報を得る。

- ・患者背景、検査所見、生理検査所見、心臓電気生理検査の情報を採取する

<DNA 抽出用血液>

- ・症例登録ののち、通常の採血の時の余剰検体を用いる。
- ・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 (HumanOmniExpress-12 DNA analysis Beadschip、イナズマ社) を用いる
- ・Genome Analyzer (イナズマ社) で解析

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・ワインバーグ平衡の検定による。

GWAS：すべての SNP についてロジスティック回帰検定。

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。

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。

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）。

4-1. 選択基準

1. 本学、および関連施設（下記）の循環器科において、心房細動と診断された症例を対象とする。

4-2. 除外基準

1. なし

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公示ポスターをウェブサイトなどに掲示し、広く周知する。
2. 研究参加に拒否の知らせを受けた場合は速やかに氏名や病院IDなどの個人情報をデータから削除する。

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たと考えられるもの
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

東京医科歯科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」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は余剰検体より抽出するため、研究対象者へ過度の負担を強いることはない。

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する。

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。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.

当院循環器内科において、心房細動と診断された方へ

「課題名:ゲノムワイド解析を通して心房細動関連遺伝子の網羅的解析研究」

ご協力のお願い

(1)研究の概要について

承認番号: 000000000

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 遺伝子診療科 教授

<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。また重大な合併症である脳梗塞の約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。これまでは、もともと心臓の病気ををお持ちの方が発症しやすいと考えられてきましたが、近年になって心房細動に関連す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その遺伝子と心房細動の重症度や診療上の特徴とのかかわりは知られていません。

(2)研究の意義・目的について

心房細動に関係する遺伝子を見つけ、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

本研究へ参加していただく基準として、当院循環器内科において、心房細動と診断された方々を対象としています。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。

研究の内容は患者さんから採血をして、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 万か所の変異を調べます。

また同時に診療録から下記の臨床情報を確認させていただきます。

1. 患者背景
2. 検査所見
3. 生理検査所見
4. 心臓電気生理検査

(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。

また得られた情報・データについては論文発表後 3 年間、あるいは研究終了報告後 5 年間、いずれか長い方の期間保管いたします。

(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ことで、あなたに直接の利益、不利益はありません。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、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によるものであり、一旦同意されてもその後の撤回は自由です。また研究参加をしない場合、もしくは同意を撤回しても、診療上一切の不利益を被ることはありません。同意を撤回された後は、採取した情報・DNA をすべて削除・破棄いたします。

(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、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実さ、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対応いたします。

(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
- 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 _____