

研究題目：自己免疫疾患関連遺伝因子に関する研究

《遺伝子とは》

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気に罹りやすいことなどが含まれます。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りますが、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」に「子」という字が付く「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子になります。

一つの細胞の中には数万種類の遺伝子が散らばって存在しています。全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。人体は約 60 兆個の細胞から成り立っていて、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、遺伝子は精密な「体の設計図」です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、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、最終的には約 60 兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。

これら遺伝子の働きには、四つの塩基の配列が重要ですが、それだけでなく、塩基の修飾と言われる変化や、細胞の中での塩基配列の立体的な情報もまた重要であることが分かってきています。本研究では、これら遺伝子の働きに重要な役割をはたす配列・修飾・立体的情報等をまとめて遺伝因子と表現します。

《遺伝因子と病気》

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝因子）と病原体、生活習慣などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。遺伝因子と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合っているものもあります。ほとんどの病気の場合、遺伝因子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せも重要です。

《遺伝因子解析研究への協力について》

この研究は、疾患の発症や発症してからの進み具合、薬の効き目の違いに関係があるかもしれない遺伝因子を探したり、何らかの理由で関係を疑われている遺伝因子について、その構造や機能を解析し、実際に関係があるかどうかを調べます。

まず、研究の内容を含め、同意していただくための説明を行います。この説明を十分理解し、研究に協力して血液等を提供しても良いと考えられた場合には、「ヒト遺伝因子研究への協力についての意思の確認書」に署名することにより、同意したということをはっきり示すようお願いいたします。

《研究に協力するかどうかを考えるために》

(1) 研究に協力するかどうかは任意です。途中で気が変わるのも自由です。

研究協力するかどうかは自由意思で決めてください。強制いたしません。協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

一旦同意された場合でも、不利益を受けることなくいつでも一方的に文書により、同意を撤回することができます。その場合は採取した検体は廃棄され、その後解析されることはありません。診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回した時すでに解析が進んでいたり、研究結果が論文などで公表されていた場合は解析結果を廃棄できないことがあります。

遺伝子解析に関する意思の確認書の原本は、実施機関において保管します。あなたには、その写し一部をお渡しします。

(2) 研究の実施計画は、以下の通りです

本遺伝子解析計画は京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の「医の倫理委員会」で審査され、研究を行う機関の長により承認されたものです。

研究題目	自己免疫疾患関連遺伝子に関する研究
研究機関名	京都大学医学研究科
研究責任者氏名・職名 研究分担者氏名・職名	講師 吉藤元 教授 森信暁雄 助教 笹井蘭 院内助教 秋月修治 助教 北郡宏次 特定病院助教 辻英輝 医員 石郷岡望 医員 白柏魅怜 医員 田淵裕也 医員 松尾崇史 医員 権淳英 医員 新川雄高 医員 谷口雅司 大学院生 内藤遼太 大学院生 岩崎毅 特定准教授 村上孝作 特定准教授 田中真生 特定助教 村田浩一 特定講師 大西 輝 特定助教 鬼澤秀夫 教授 松田文彦

	<p>教授 山田亮 客員研究員 鎌谷洋一郎 特定講師 山口泉 研究員 川口喬久 客員研究員 日笠幸一郎 大学院生 土井浩平 准教授 吉富啓之 准教授 八角高裕 助教 井澤和司 医員 仁平寛士 大学院生 前田由可子</p>
共同研究機関名・責任者名	<p>本研究は多施設共同研究です。 共同研究機関一覧をお知りになりたい際は研究計画書をご覧ください。</p>
対象とする疾患名あるいは薬剤名	<p>関節リウマチ、膠原病（全身性エリテマトーデス、強皮症、皮膚筋炎・多発筋炎、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、ベーチェット病、高安動脈炎、再発性多発軟骨炎、巨細胞性動脈炎、ANCA 関連血管炎、IgG4 関連疾患、成人 Still 病、変形性関節症）臨床診療において診断分類（別添 1）に準拠した診断を受けているもの。</p>
調べる遺伝子あるいは遺伝子群の名称	<p>解析対象とする自己免疫疾患の発症には数多くの遺伝因子が関与していると考えられていますが、未だ疾患発症への関与機序が不明なものもあります。ヒトゲノム内には機能未知の遺伝因子も数多く存在し、さらにこの先新たな遺伝因子が同定される可能性もあります。そこで、本研究では「ヒト全ゲノム(全遺伝因子)」を解析対象とします。そのため、現段階で解析対象の遺伝因子名は特定しません。</p>
採血量	約 10-20ml
手術組織を用いるか？	病理部所有の検体や関節手術の滑膜等の検体を用いることがある
研究期間	2016 年 3 月 14 日～2026 年 3 月 13 日
解析結果保持期間	本解析計画終了時まで
バンク事業への参加	<p>√なし あり(機関名： 責任者名：) 学術的意義：</p>
本研究に関する問い合わせ先名と電話番号	京都大学医学研究科 免疫・膠原病内科 吉藤 元 075-751-4380
本説明書作成日	令和 3 年 6 月 4 日

研究目的：

この研究の目的は、関節リウマチ・膠原病に代表される自己免疫疾患を人によって発病しやすかったり、発病後の経過が異なったり、治療に用いる薬が効きにくかったりすることが、その生まれながらの体質とどのように関係しているのかどうか、ある疾患がなぜある症状を起こすのかなどを、血液など(検体といいます)から取り出した遺伝因子を調べることによりあきらかにすることです。これにより、自己免疫疾患の病態解明やより有効な治療ができるようになると期待されます。

研究目的・意義・必要性に関する具体的記載

自己免疫疾患と称される病気の発病・病態・治療効果が、生まれながらの体質と関係するかどうかを明らかにするために、血液等から DNA や DNA の産物(RNA や血漿)を取りだし、数あるヒト遺伝因子の中から自己免疫疾患の発症に関わっているものを調べる研究です。

どの遺伝因子がどの程度疾患発症に影響を与えているのか、未だ全ての遺伝的要素が明らかにされてはならず、引き続き多数の患者さんの検体を解析し、より寄与度合いの高い遺伝因子を数多く見つけ出す必要があります。

本研究において、書面による同意を得た上で提供されるヒト由来試料(血液等により抽出した DNA および RNA や血漿)及び診療情報を用います。匿名化は血液採取機関(診療科外来や病棟)で行い、匿名化されたヒト由来試料と診療情報が研究実施機関(京都大学)へと提供されます。

研究実施機関においては、再度匿名化されたヒトゲノム DNA および産物を用います。その試料を元に、一塩基多型などの DNA 多型(個体間に存在する DNA 配列上の違い)を含む遺伝因子を探し、疾患に深く関係していそうなものを見つけて出します。その後、見いだした遺伝因子がどのような RNA、タンパク質を生体内で作り出すかあるいは影響を与えているかについて調べ、自己免疫疾患発症との関係を解析して、病態解明につなげます。

研究協力要請の理由:

あなたが検体提供者として選ばれた理由、あるいは代諾が必要なものからの検体が必要な理由

免疫系は本来身体を外敵から守るためのシステムですが、何らかの原因でそのバランスが崩れると自己が非自己として間違っ認識されてしまいます。その結果、本来は身を守るべき免疫系によって自己が攻撃され、その結果引き起こされる疾患が“自己免疫疾患”です。

関節リウマチであれば関節など局所的に、一方全身性エリテマトーデスでは多様な臓器が自己免疫による標的となるなど、病状が多岐にわたるのが自己免疫疾患の特徴です。一方で、これら自己免疫性疾患には様々な原因が複雑に絡まっており、その病態解明はまだまだ進んでいません。

自己免疫疾患発病の原因は多数の遺伝因子(1つの遺伝子の違いで発症するわけではありません)や環境要因(食生活、運動、喫煙)などが複雑に組み合わさったものと分かって来ています。これまでの研究で、どの遺伝因子が発病に関係しているかが明らかになってきましたが、その仕組み全てが明らかにされてはいません。複雑に絡み合う遺伝的要因を紐解くためには、患者さんの DNA 検体およびその産物を研究することが不可欠です。

最近のバイオテクノロジーの進歩はめざましく、自己免疫疾患の一つである関節リウマチ、膠原

病患者さんを対象にした研究から、それらの発症に重要な役割を果たすであろう様々な遺伝子が次々と見いだされつつあります。現に私たちは、これまで 100 以上の関節リウマチの関連遺伝子を同定し、高安動脈炎では疾患に重要な遺伝子を見つけ、その遺伝子が作り出すタンパクを標的にした治療が有望であることを示すなど、遺伝因子とその産物を解析することによって病態解明を進めてきました。

これまでの研究をさらに進めるため、自己免疫疾患発症および進展に関与する遺伝因子とその産物を調べるために、分子生物学（遺伝因子を決定する）と疫学的（患者さんと健常な方、あるいは患者さんの間で出現する遺伝因子あるいは産物の違いを統計学的に調べる）アプローチをもって研究を行いたいと考えています。

このような研究を進めるにあたっては、自己免疫疾患（関節リウマチ、膠原病など）に罹患されている多数の方々の血液を用いた解析が不可欠ですので、採血をさせていただき、その中の遺伝因子とその産物を研究に使用させていただきたいと思っております。自己免疫疾患は関節リウマチを除いて患者数が本邦で 10 万人以下、多くの疾患では 1 万人以下と少なく、多数の検体を集めることが容易ではありません。特に、若くに発症される方は遺伝因子の影響が強い傾向にあることが知られています。よって、本研究では成人に達さない方も対象にしています。その際は、成人の代諾者が代わりに説明を聞いて理解の上、患者さんの意思を確認して代わりに同意の署名をお願いします。

この研究は最先端の科学技術を用いて行われ、京都大学医学研究科を中心に多施設が共同して研究にあたります。検体や解析データは匿名化された状態で共同研究機関に提供されることがあります。

この研究のために使われる検体や健康状態などの情報は、医学の発展にともなって将来行われる研究にとっても貴重なものとなる可能性があります。将来の医学研究に用いる場合はあらかじめ倫理委員会の承認を受けます。

研究方法：

通常の採血検査と同じ要領で本研究用に静脈血を約 10-20ml 採ります。この採血にともなう危険性はほとんどありません。採取した血液検体に含まれるゲノム DNA という物質と、ゲノム DNA からの最終的な産物であるタンパクを含んだ血漿という成分を取り出します。また、ゲノム DNA から作られる RNA という物質を血液検体から取り出す場合もあります。静脈血の代わりに唾液を用いることもあります。

調べる遺伝因子の対象は、現在明らかになっていないものを含み、関係する可能性のある数多くの遺伝因子です。本説明文書で対象となる遺伝子名を特定しないのは、上述{(2) 研究の実施計画}しましたように、将来の研究で現在では候補に挙がっていない（又は未知の）遺伝因子が、新たに上記疾患の発症に関与する新たな可能性を示すかもしれないからです。その都度今回と同様の手続き、採血などで患者さんに複数回に渡る負担をお掛けすることのないよう、調べる遺伝因子を固定せず、新しい知見に対応できるように、「ヒト全ゲノム(全遺伝因子)」を調べる対象とします。

また、ご家族が今までにかかった病気について説明をお願いすることもあります。

方法に関する具体的記載

関節リウマチ、膠原病に代表される自己免疫疾患発症への影響が予想される遺伝因子を明らかにするために、提供頂いた血液中からゲノム DNA を取りだし、DNA アレイやシーケンスと呼ばれる解析方法で DNA の配列を決定し、罹患者・健常者間での DNA 配列上にあるわずかな塩基の違いを比べるほか、塩基の修飾や 3 次元の構造に違いがあるかを調べます。技術開発によってこれまで調べられなかった遺伝因子やその産物が測定できるようになる可能性があります。また、進んだ測定技術や情報処理技術を持つ場合など、共同研究機関に試料(DNA やその産物)や解析結果を送ることがあります。

統計学的解析により疾患発症へ何らかの影響を持つと予想された遺伝因子については、その遺伝因子が作り出すまたは関係する RNA やタンパク質が、疾患発症に影響をあたえるものかどうかを解析します。また RNA やタンパク質が身体の中でどのような役割を果たし、自己免疫疾患の病変部にだけに存在して働くものかなど、その性質を調べます。その際に、昔に同じ病気の人などから採取した病理部が持つ検体を用いることがあります。

研究計画などを見たいとき：

希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来たさない範囲内で、この研究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、説明いたします。

(3) 検体を提供した本人にとっての利益および不利益

本遺伝子解析研究の結果が、検体を提供した人にすぐに直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどありません。従って、原則本研究で得られた結果はお伝えしません。しかし、研究が進み、非常に重要な遺伝因子が明らかになれば(5)に述べる通り、その限りではありません。

また、検体を提供した人にすぐに役立たずとも、研究の成果は、今後医学が発展することに役立ちます。その結果、将来、病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになることが期待されます。

本研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるかが個人情報管理担当医以外には分からないように、(4)に述べる匿名化などを行って、個人情報を厳重に管理しています。

(4) 個人情報（プライバシー）は他人には決して漏らしません

遺伝情報は最も厳重に管理されるべき個人情報です。遺伝因子解析の結果は、いろいろな問題を引き起こす可能性があるために、他人に漏れないように、取扱いを慎重に行っています。解析を開始する前に、あなたの検体や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（匿名化）。この作業を採血時と解析時の二回行います（二重匿名化）。あなたと二重匿名化された符号とを結びつけるには二つの対応表が必要となり、一つは検体を採取した病院で個人情報の管理担当者が、もう一つは解析を行う研究室で厳重に保管します。こうしてあなたの遺伝情報があなたに結びつかないようにしています。

(5) 遺伝子解析の結果の伝え方

本研究は、多くの方々の協力を得て、病気にかかっている人たちとそうでない人たち、薬の副作用がでる人たちとそうでない人たちなど、それぞれのグループの間に遺伝因子の違いがあるかどうかを比べたり、病気の発症、診断、治療に影響を与える遺伝因子の手がかりをさがしたりするものです。この結果、なんらかのきっかけが見いだされたとしても、その意義をあきらかにし、実際に応用するには、さらに多くの研究が必要です。したがって、すぐに個人の病気の治療などに役に立つ結果が出る可能性は高くありません。よって原則として本遺伝因子解析結果は開示しません。同様に、同じ遺伝因子を受け継いでいるかもしれない血縁者へ連絡することも原則としてありません。ただし、研究が進展し、疾患の発症や進展に大変重要な影響を持つ遺伝因子が分かれば、倫理委員会の承認を受けて結果を開示することがあります。

(6) 研究結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会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。

(7) 研究から生ずる知的所有権について

遺伝子解析の結果に基づいて、特許等の知的所有権が生じる可能性があります。この知的所有権は、提供された検体やそこに含まれている遺伝情報そのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。ですから、「検体を提供したのだから、その検体に関わる知的所有権を当然もつはずだ」と、あなたが主張することはできません。また、その知的所有権により経済的利益が生じても、同じ理由によりあなたはその権利を主張できません。

(8) 遺伝子解析が終わった検体がどう扱われるか

血液などの検体は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。また、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。この場合も、(4)で説明した方法により、誰の検体かわからないようにしたまま、検体を使い切るまで保管します。検体を廃棄する場合は、匿名のまま、密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。

将来、検体を別の医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理審査委員会の承認を受けます。

(9) 遺伝子解析の費用は誰が払うのか

遺伝子解析は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。しかし、(5)に述べたように遺伝因子解析の結果が開示され、新たな検査や治療が必要となったときは、一般診療と同様の個人負担となります。また、この研究への協力に対する報酬は支払われません。

本研究は、奨学寄附金（リウマチ・膠原病研究研究奨学金）により実施します。また、利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査しています。

(10) 問合せ・苦情の受付先

本遺伝子解析についての問い合わせ先は3頁参照。苦情がある場合は、京都大学医学部附属病院 相談支援センター(Tel 075-751-4748、E-mail ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp) で受付けます。

「自己免疫疾患関連遺伝因子に関する研究」について

しめい
氏名

せつめい ひ
説明した日： 年 月 日

もくてき
1. 目的

じ こめんえきせいしっかん かんせつ ぜんしんせい こうげんびょう
自己免疫性疾患は、関節リウマチや全身性エリテマトーデスといった膠原病とよばれる
びょうき ひろ びょうき ことば じぶんじしん きん
病気など、はば広い病気をしめす言葉です。自分自身のからだを、ばい菌などとまちがって
こうげき げんいん おも
攻撃してしまうことが原因だと思われていますが、なぜそんなことがおこるのか、まだよく
わかっていません。

わたしたちは、じ こめんえきせいしっかん いでんし みな も せつけいず だいじ
わたしたちは、自己免疫性疾患に遺伝子という、皆が持っているからだの設計図が大事だと
おも いてんし はたら だいじ おも
思っていて、どんな遺伝子の働きが大事かということをしらべたいと思っています。

あなたはじ こめんえきせいしっかん も こんかい けんきゅう さんか おも
あなたは自己免疫性疾患を持っているので、今回の研究に参加してほしいと思っています。
わか じ こめんえきせいしっかん ひと いでんし かか つよ わ
これまで、若いうちに自己免疫性疾患になった人は遺伝子の関わりが強いことがわかってお
り、あなたの参加がとても大事で、研究が進む可能性があります。

さんか
2. 参加してくれたときにおねがいすること

けんきゅう さんか き けんきゅう すこ ち
あなたが研究に参加することを決めてくれたら、研究をするために少しだけ血をとらせて
ください。ちゅうしゃはすこしいたいかもしれないけど、すぐおわるのでがまんしてくださいね。
ち と ばあい と
血が取れない場合、つばを取らせてもらうこともあります。

あなたの血またはつばから遺伝子を取り出して、病気の無い人と比べたり、病気のある人
どうし しょうじょう ちが くら いてんし だいじ しら
同士で症状の違いで比べたりして、どの遺伝子が大事かを調べま
す。また、いてんしがい ち せいぶん しら けんきゅう きょうとだいがく ほか
す。また、遺伝子以外の血の成分も調べます。研究は京都大学の他、
にほん せかいじゅう しせつ ちから あ おこな
日本や世界中の施設と力を合わせて行います。あなたのいてんし
ち せいぶん しら けっか いっしょ けんきゅう
または血の成分、あるいはそれらを調べた結果を一緒に研究する
しせつ きょうゆう
施設と共有することがあります。



けんきゅう けっか けんきゅう けっか つか
研究の結果がでたときに、その結果をすぐあなたのために使
えるかはわからないけれど、しょうらい びょうき
将来、おなじ病気をもらったひとたち
たす けんきゅう おも
を助けるために研究をしたいと思っています。

あなたの遺伝子や血の成分は、今の技術では分からない情報も多く含んでいると考えられますので、将来測ることが出来るようになったときなどのために保管させてください。将来の研究で使う時は、倫理委員会という場で審査を受けてから使います。

3．参加を決めるのはあなたです

研究へ参加するかどうかはあなたが決めてください。参加すると決めたあとで、もし気持ちがかわったら、参加をやめることもできます。参加しないと決めたときも、だれもあなたをおこりませんから安心して話してくださいね。また、参加しなかったり、途中から気が変わっても、あなたの治療などは変わりませんので安心して下さい。また、参加に当たってあなたやあなたの家族に費用はかかりません。

4．わからないことがあったらなんでも聞いてください

もし、研究についてわからないことがあったらなんでも聞いてください。いつでもきちんとお話しします。聞きたいことがあるときは、担当のお医者さんや看護師さん、お父さんやお母さんにつたえてください。

連絡先

京都大学医学部附属病院 相談支援センター 電話075-751-4748 (E-mail)ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp
京都大学医学研究科 免疫・膠原病内科 吉藤 元 電話075-751-4380