

「COL3A1 エクソン 6(c.547G>A;p.G183S)の遺伝子変異を有した 血管型エーラスダンロス症候群患者の培養皮膚線維芽細胞への 外部遺伝子の導入」研究について

2006年8月1日～2023年10月1日の間に、
血管型エーラスダンロス症候群の遺伝子診断を受けた患者さんのうち
COL3A1にエクソン6(c.547G>A;p.G183S)変異を認めた患者さん

研究機関 獨協医科大学病院 皮膚科
研究責任者 井川 健（教授）
研究分担者 林 周次郎、

このたび獨協医科大学病院 皮膚科では、血管型エーラスダンロス症候群の遺伝子診断で COL3A1 にエクソン6(c.547G>A;p.G183S)変異を認めた患者さんの、皮膚細胞を用いた研究を実施しております。この研究を実施することによる患者さんへの新たな負担は一切ありません。また、患者さんのプライバシーの保護については法令等を遵守して研究を行います。

あなたの試料・情報について、本研究への利用を望まれない場合には、担当医師にご連絡ください。

1. 研究の目的 及び 意義

血管型エーラスダンロス（EDS）症候群は、致死的な遺伝性結合組織疾患ですが、現在確立された治療法は残念ながらありません。

本疾患の原因は COL3A1 の遺伝子変異による疾患であります。COL3A1 は 3 型コラーゲンという蛋白質を作るために必要な遺伝子です。そして 3 型コラーゲンは血管や皮膚などを中心に全身の多くの場所に存在します。血管型 EDS の患者さんでは、その蛋白質（3 型コラーゲン）が少なかったり、異常であったりすることが原因で、皮膚や血管が正常な機能が保てなくなることが発病の原因になります。

この病気の COL3A1 の遺伝子変異の報告はこれまでに多数報告されていますが、最も多く報告されている変異の種類には「exon6:c.547G>A;p.G183S」という遺伝子変異です。この変異の種類は、世界では約 20 例報告があります。

近年、遺伝性疾患に対する遺伝子治療の研究が進んでおります。本研究では、この遺伝子変異を持った細胞に遺伝子組み換え処置を行い、この細胞が作る 3 型コラーゲンを取り巻く細胞環境の正常化を検証することを目的とします。

この研究（細胞を用いた研究）が成功した際には、動物モデルなどに発展させ最終的には血管型 EDS 患者さんに新規治療法として届けることができる可能性があります。本研究は、現在未だ有効な治療法が存在しない血管型 EDS 患者さんに対する、有効的な治療法の開発のための最も基礎となる研究になります。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

2003 年 4 月 1 日～2023 年 10 月 1 日の間に、獨協医科大学病院皮膚科および信州大学遺伝診断医学教室で血管型 EDS の遺伝子診断を行った患者さんのうち、COL3A1 にエクソン6(c.547G>A;p.G183S)

変異を認めた患者さん2名を予定しています。

2) 研究実施期間

実施許可日より西暦 2023年10月31日まで

3) 研究方法

病気を診断する際に行った皮膚生検によって得られた培養皮膚線維芽細胞をエクソン6(c.547G>A;p.G183S)の遺伝子から産生される異常な蛋白の発現を抑制するようにデザインされた導入遺伝子と一緒に培養を行います。

遺伝子導入による培養細胞に及ぼす影響として、顕微鏡を用いた細胞観察、3型コラーゲンを含めた線維芽細胞が産生する、細胞外マトリックス関連蛋白とその遺伝子発現などを測定します。細胞の採取は、既に血管型EDSの診断のために採取した培養線維芽細胞を用いる為、研究のための新たな検査はありません。

培養細胞に導入する導入遺伝子は、ナノキャリア株式会社(旧:株式会社アキュルナ)によって開発されたものを使用します。遺伝子導入実験はナノキャリア株式会社(旧:株式会社アキュルナ)と獨協医科大学病院皮膚科の2施設内で行います。

4) 使用する試料・情報

◇ 研究に使用する試料

既に診断のために得られている培養皮膚線維芽細胞

◇ 研究に使用する情報

通常診療で得たカルテ情報(COL3A1の遺伝子情報、性別、年齢、身体所見;皮膚症状、関節症状、病歴:発症から診察までの症状、などが含まれます)

5) 試料・情報の保存

本研究で収集する情報には個人が特定される情報は含みません。匿名化を行った資料を用い、収集した情報は獨協医科大学病院皮膚科のインターネットに接続していないパソコンで保管し、研究終了後5年間の保存ののちに速やかにデータを削除、破棄します。また、保存した試料・情報を用いて新たな研究を行う際には、そのお知らせ方法として、公開すべき事項を含むポスターを新たに皮膚科ホームページ上の目につくところに掲示します。

6) 研究計画書の開示

本研究の知的財産の問題上、原則的には研究計画書の提示は行えませんが、開示をご希望される患者さんが本研究の対象であった場合に限り、開示をご希望される場合はお問い合わせください。

7) 研究成果の取扱い

本研究の研究成果につきましては、国内外の医学学会での発表・報告や論文などの出版部への掲載を予定しております。

8) 問い合わせ・連絡先

この研究についてご質問等ございましたら、下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについてご了承いただけない場合には研究対象とはしませんので、2023年10月31日までに下記にお申し出ください。資料・情報の使用を断られても患者さんに不利益が生じることはありません。なお、研究参加拒否の申出が、既に解析を開始又は結果公表等の後となり、当該措置を講

じることが困難な場合もございます。その際には、十分にご説明させていただきます。

獨協医科大学病院皮膚科 研究担当医師 林 周次郎
〒321-0293 130-0012 下都賀郡壬生町北小林 880
TEL：0282-87-2154 (平日：10:00～16:00)
FAX：0282-86-3470 E-mail：dermatology@dokkyomed.ac.jp

9) 外部への試料・情報の提供

研究の過程で、導入遺伝子の再合成や導入方法のプロトコール再設定が必要な場合はその都度、ナノキャリア株式会社（旧；株式会社アキュルナ）と情報を交換して導入遺伝子の再開発をナノキャリア株式会社（旧；株式会社アキュルナ）で行います。交換する情報に患者さんの情報が含まれる場合は、匿名化された対象者識別コードを用います。

また、信州大学医学部遺伝医学教室より当院に送られた遺伝子情報と、培養皮膚線維芽細胞を用いる場合は、信州大学医学部遺伝医学教室内で匿名化された状態で試料を受け取ります。

10) 研究組織

共同研究施設

信州大学医学部遺伝医学教室
〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター
責任者：古庄 知己
ナノキャリア株式会社（旧；株式会社アキュルナ）
〒113-0033 東京都 文京区本郷 3-42-1 三友ビル
責任者：秋永 士朗