

# 「遺伝性結合組織疾患の病態解明と治療法開発」について

遺伝性結合組織疾患の疑いで当院を受診された患者さんへ

研究機関 獨協医科大学病院 皮膚科  
研究責任者 井川 健  
研究分担者 林 周次郎  
審査委員会 信州大学医学部生命科学・医学系研究倫理委員会

このたび獨協医科大学病院 皮膚科では、遺伝性結合組織疾患の病態解明と治療法開発を目的として実施する臨床研究を実施しております。臨床研究とは、病気の予防方法、診断方法および治療法の改善、病気の原因の理解、患者さんの生活の質の向上を目的として実施される生命科学・医学系研究で、人を対象とするものです。この研究は信州大学医学部の倫理委員会で承認され、獨協医科大学病院 病院長の許可を得ています。この研究を実施するために、新たに試料をご提供いただくことを要しない患者さんへの負担はありません。この研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い、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行います。

なお、本研究は研究に参加される方の安全と権利を守るため、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. 研究の目的と意義

遺伝性結合組織疾患とは、体を支える結合組織を作る遺伝子の変化によって発症する疾患群です。代表的な疾患として、マルファン症候群および類縁疾患、エーラス・ダンロス症候群（14 病型）、骨形成不全症があります。遺伝子解析技術の進歩により、原因遺伝子が次々に見つかってきました。

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、遺伝性結合組織疾患における既知の原因遺伝子を対象とした遺伝子解析体制をつくりました。多くの病院と協力して、エーラス・ダンロス症候群（筋拘縮型、血管型、類古典型 1 型）、骨形成不全症に関する研究を行い、症状と遺伝子の変化との関係を明らかにしました。

しかし、遺伝子の変化がどのようにして症状を引き起こすのか（発症メカニズム）はほとんどわかっていません。また、一部のエーラス・ダンロス症候群（関節型など）では原因遺伝子もみつかっていません。したがって、症状の進行を止めたり、発症を予防したりする根本的治療法は開発されていません。

この研究の目的は、遺伝性結合組織疾患が疑われる方の遺伝子・細胞・組織や疾患モデルを研究することでその発症メカニズムを解明するとともに、根本的治療法を開発することです。研究が進めば発症の予防や症状の進行を抑える治療法を患者さんに届けられる可能性があります。

## 2. 研究対象者

この研究では、症状（皮膚・関節・血管などの弱さ）から遺伝性結合組織疾患疑いで獨協医科大学病院 皮膚科を受診された方とそのご家族を対象として、2013 年 10 月 8 日から 2033 年 3 月 31 日の間に獨協医科大学病院皮膚科において、20 名の方に参加いただく予定です。年齢制限はありません。他にも全国の共同研究機関から、約 400 名の方にご協力いただく予定です。

## 3. 研究実施期間

研究全体の期間：本研究の実施許可日 ～ 2033 年 3 月 31 日

## 4. 研究方法

### ① 臨床情報収集

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターまたは共同研究機関を受診された対象患者さんの臨床情報を診療録などから収集します。

### ② 検体採取

既に試料・情報をご提供いただいている方からの新たな取得はありませんが、そうでない場合は、通常の方法で採血（5 mL）し、ゲノム DNA を抽出します。必要に応じ、追加で採血（血清、RNA など）、採尿（5 mL）、唾液（1 mL）・爪（6 爪先）・毛髪（5 本）の採取を行います。手術や生検の機会があれば、病気の部分をわずかに採取します（皮膚生検の際の皮膚採取、手術の際の皮膚・筋肉・骨などの採取など）。

### ③ パネル解析

発症の原因となっている遺伝子の変化を明らかにするために、候補遺伝子（遺伝性結合組織疾患の原因遺伝子 [約 50 遺伝子]）を解析します（次世代シーケンスによるパネル解析）。結果の確認のために追加解析（直接シーケンス法、MLPA 法、デジタル PCR 法）を行います。本解析は信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターで行います。

病的意義不明な遺伝子の変化（VUS）が見つかった場合、ご両親がその変化を持っているかどうかを調べる（共分離解析）が有用です。直接シーケンス法、血縁関係解析などを行います。

### ④ 網羅的解析

パネル解析では原因となる遺伝子の変化がわからなかった患者さんに対して、網羅的解析（全エクソーム解析・全ゲノム解析・RNA-seq）を行う場合があります。これらの解析は、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター、横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学、国立国際医療研究センター研究所疾患ゲノム研究部などで行います。

遺伝性結合組織疾患の原因とならない遺伝子に、健康管理上有用な変化（二次的所見）が見つかった場合にも、ご希望に応じお伝えします。

### ⑤ 病態解析

遺伝子の変化がどのようにして症状を引き起こすのか（発症メカニズム）を解明するために、血液・尿・各種組織・培養皮膚線維芽細胞・iPS 細胞・動物モデル・ゲノム編集技術に基づく疾患モデルなどを用い、包括的な病態解析（生化学的分析、生理学的分析、病理学的分析など）を行います。

信州大学医学部遺伝医学教室/医学部附属病院遺伝子医療研究センター、信州大学基盤研究支援センター実験動物部門、信州大学医学部組織発生学教室、信州大学医学部運動機能学教室および共同研究機関（獨協医科大学病院皮膚科、島根大学総合科学研究支援センター生体情報 RI 実験部門、東京農工大学農学部附属硬蛋白質利用研究機関、名城大学薬学部病態生化学、東京大学医科学研究所分子遺伝医学、大阪工業大学工学部生命工学科分子生体機能学研究室、岡山理科大学獣医学部獣医学科獣医実験動物学講座）で行います。

### ⑥ 治療法開発

発症を予防したり進行を抑えたりする治療法の開発につながる基礎研究にも取り組みます。

現在取り組んでいるのは、研究責任者が発見した筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群に対する治療法の開発です。東京大学医科学研究所分子遺伝医学（遺伝子治療）、信州大学基盤研究支援セン

ター実験動物部門（デルマトン硫酸外用療法）と協力して研究を行います。

## 5. 使用する試料・情報

### ◇ 研究に使用する試料

血液、尿、唾液、爪、毛髪、各種組織（皮膚、筋肉、骨）、培養皮膚線維芽細胞、iPS 細胞など、過去の採血や手術時の残余（既存試料）を用います。既にご提供いただいている方からの新たな採取はありません。

### ◇ 研究に使用する情報

通常診療における医療情報等から以下の情報を調査いたします。その場合、研究対象者となる患者さんやご家族など、特定の個人を識別することができないように加工します。研究代表機関への提供に際しては、パスワードを設定することでプライバシーの保護には細心の注意を払います。

観察項目：性別、年齢、人種、身長、体重、頭囲、腕長、家族歴、既往歴、現病歴、身体所見・特徴、合併症（皮膚、骨格、筋、心臓血管、消化器、呼吸器、眼科、耳鼻咽喉科、泌尿器など）、治療（薬剤、手術、リハビリテーションなど）、経過・予後など

## 6. 試料・情報の保存と廃棄

本研究で得られた検体（血液・尿・唾液・爪・毛髪・各種組織・培養皮膚線維芽細胞・iPS 細胞など）や情報は、原則として本研究のために使用されます。研究終了後も匿名化されたまま情報（資料）は論文等の成果発表後 10 年間、試料については論文等の成果発表後 5 年間保管させていただきます。血液などの試料は、研究終了後、匿名化されたまま密封容器に廃棄又は焼却処分します。将来、試料や情報を他の研究に用いる場合には、新たな研究計画の担当研究者が、所属する研究機関に改めて研究計画書を提出し、倫理委員会の承認を受けます。

## 7. 研究計画書の開示

患者さん等からご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、本研究の研究計画書等をご覧することができます。

また、この研究に関する情報は、厚生労働省が管理する「臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）」（<https://jrct.niph.go.jp>）に記録され、公表されています。

## 8. 研究成果の取扱い

この研究の結果は jRCT にて公表するとともに、専門の学会や学術雑誌、国内外の公共データベース（ClinVar [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>]、LOVD [<https://www.lovd.nl>]、MGeND [<https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp>] 等）で公表する可能性があります。研究の結果を発表する場合には、研究に参加していただいた方の個人情報の保護に慎重に配慮します。研究結果をご覧になりたい場合や学会に発表する際にお知らせが欲しい場合は、この研究の担当医師にご連絡ください。

ただし、研究の時期によっては、お見せできないこともありますので、あらかじめご了承ください。

## 9. この研究に参加することでかかる費用について

この研究は公的な研究費（文部科学省、厚生労働省、日本医療研究開発機構など）、大学の研究費により支出されます。この研究で必要になる費用はあなたに支払っていただくことはありません。

ただし、この研究に直接関係ない通常の医療費に関しては、今までと同じようにあなたにご負担いただくこととなります。

## 10. この研究で予想される負担や予測されるリスクと利益について

既存の試料や情報を提供くださる方において、主に予測されるリスクは個人情報の漏洩に関することですが、データは特定の個人を識別することができないように加工し、厳重に管理することで個人情報の保護について対策を行います。また、この研究に参加することで直接利益を得られないかもしれませんが、この研究を行うことで、有用な情報が得られれば、将来的に多くの患者さんの手助けになる可能性があります。

## 11. 知的財産権の帰属について

この研究の成果により、画期的な発見などがあった場合、この発見に至る研究者や研究機関の労力に対して、特許権などの知的財産権が生じる可能性があります。その権利は国立大学法人信州大学および主に解析を行う共同研究機関に帰属します。

## 12. この研究の資金と利益相反 \*について

この研究は、公的な研究費（文部科学省、厚生労働省、日本医療研究開発機構など）、大学の研究費によって行われます。

\*利益相反とは、外部との経済的な利益関係によって、研究の実施に必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念される行為のことです。

## 13. 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ください。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いたしませんので、2033年3月31日までに下記にお申し出ください。何らかの理由により、あなた自身が研究計画書の閲覧希望、研究の拒否希望を述べることや決定することが出来ない場合には、あなたのご家族やあなたが認める方を代諾者としてお申し出ください。試料・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、解析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

研究責任者：井川 健

研究分担者：林 周次郎

電話番号：0282-87-2154（平日：9時00分～16時00分）

[遺伝カウンセリング]

病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことや相談したいことがある場合には、遺伝カウンセリングの担当者に相談することができます。ご不安やご希望がある場合には、研究担当医師にその旨をお申し出ください。

## 14. 外部への試料・情報の提供

研究代表機関に情報提供を行う際には、パスワードを設定することでプライバシーの保護には細心の注意を払います。

## 15. 研究組織

研究代表者 古庄 知己 信州大学医学部遺伝医学教室・教授

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター・センター長

〒390 8621 長野県松本市旭 3 1 1

### 【研究事務局】

信州大学医学部遺伝医学教室

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

〒390390-86218621 長野県松本市旭長野県松本市旭 3-1-1

電話：0263-37-2618、0263-37-2282

### 【遺伝カウンセリング相談窓口】

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター：予約制

電話：0263-35-4600（病院代表）

### 【参加機関】

横浜市立大学大学院	松本 直通	(医学研究科遺伝学・教授)
国立国際医療研究センター研究所	三宅 紀子	(疾患ゲノム研究部・部長)
長野県立こども病院	武田 良淳	(遺伝科・部長)
獨協医科大学病院	井川 健	(皮膚科・教授)
島根大学総合科学研究支援センター	松本 健一	(生体情報 RI 実験部門・教授)
東京農工大学	野村 義宏	(農学部附属硬蛋白質利用研究施設・教授)
名城大学	山田 修平	(薬学部病態生化学・教授)
東京大学医科学研究所	岡田 尚巳	(遺伝子・細胞治療センター分子遺伝医学・教授)
大阪工業大学	芦高 恵美子	(工学部生命工学科分子生体機能学研究室・教授)
岡山理科大学	伊豆 弥生	(獣医学部 獣医学科獣医実験動物学講座・准教授)
北海道大学病院	山田 崇弘	(臨床遺伝子診療部・教授)
横浜市立大学附属病院	浜之上 はるか	(遺伝子診療科・講師)
日本医科大学付属病院	山田 岳史	(遺伝診療科・部長)
大阪医科薬科大学	勝間田 敬弘	(医学部 外科学講座胸部外科学教室・教授)
大阪公立大学大学院	鶴田 大輔	(医学研究科皮膚病態学・教授)
弘前大学大学院	照井 君典	(医学研究科小児科学講座・教授)
奈良県立医科大学附属病院	西久保 敏也	(総合周産期母子医療センター新生児集中治療部門 遺伝カウンセリング室・病院教授 室長)
愛媛大学大学院	江口 真理子	(医学研究科医学専攻分子・機能領域小児科学講座・教授)
獨協医科大学病院	吉原 重美	(小児科・教授)
東北大学大学院	青木 洋子	(医学系研究科遺伝医療学分野・教授)
土浦協同病院	白井 謙太郎	(遺伝カウンセリング室・室長)
兵庫県立こども病院	森貞 直哉	(臨床遺伝科・科長)
筑波大学附属病院	野口 恵美子	(遺伝診療部・診療科長、教授)
杏林大学	市川 弥生子	(脳神経内科学・臨床教授)
山梨大学大学院	石黒 浩毅	(臨床遺伝学講座・特任教授)
宮崎大学医学部附属病院	山口 昌俊	(遺伝カウンセリング部・特別教授)
東京都立小児総合医療センター	吉橋 博史	(臨床遺伝科・部長)
熊本大学 病院	大場 隆	(遺伝診療センター・副センター長)