

難病研究資源バンクへの多発性硬化症患者の生体試料提供**1. 研究協力の任意性と撤回の自由について**

この説明文書は、あなたにこの研究の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思に基づいて、この研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。

この説明文書をお読みになり、担当医師(私)からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの研究に参加するかどうかを決めてください。たとえ参加されなくとも、今後の治療に不利益になることはありません。

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも文書にて同意を取り消すことができます。この場合は採取した試料や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることがありません。ただし、共同事業外の研究者への提供後は、連結不可能匿名化されているため、同意を取り消すことはできません。また同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていたときには、完全に廃棄することができない場合があります。

**2. ヒトゲノム・遺伝子解析研究について**

北海道医療センターでは、多発性硬化症(およびその類縁疾患である視神經脊髄炎)に関する遺伝子(遺伝的要因)等を調べることによって、多発性硬化症の病因の解明およびそれに基づく画期的な新規治療法の開発を目指しています。

本文書はあなたに、この研究へのご協力をお願いしたく、多発性硬化症と遺伝子の関係、研究内容などについて説明したものです。この文書をよく理解した上で、あなたが研究協力に同意していただける場合には、同意書に署名することにより、同意の表明をお願いします。もちろん、同意いただけないからといって、それを理由にあなたが不利益を被ることはあります。

以下に、遺伝子解析に関する説明と研究協力への同意に関わるいくつかの重要な点を説明します。

<遺伝子とは>

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まっていますが、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」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、約3万個の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」はA, T, G, Cという四つの印(塩基)の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつつながって遺伝を司っています。このつながりが遺伝子です。一つの細胞の中には約3万個の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、約60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞のひとつひと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、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、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作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第二の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の祖先ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

<遺伝子と病気>

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の配列の違いはさまざまな病気の原因となります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の配列の変化が起こると、変化した細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、癌がその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれません、実際は遺伝子の変化が病気を引き起こすことはむしろきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように人によって生まれつき遺伝子に違いが見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかつてきました。また、人体を形作る約60兆個の細胞では頻繁に遺伝子の変化が起こっていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子の変化のうちごく一部の変化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気がつかれるのだと思われます。

<遺伝子の解析とは>

遺伝子解析とはいいろいろな病気に関する生まれつきの体質(遺伝素因)の有無や薬の効きの違いを、血液や組織などから取り出した遺伝子の型を調べることにより明らかにし、病気の予防や早期治療に結びつけようとするものです。これまで多くの方の血液や組織をこれまでの病気や生活の状況などの記録とともに、遺伝子解析研究に利用させていただいています。なお、血液や組織の採取にはほとんど危険を伴いません。

この研究では、遺伝子解析としてHLA(Human Leukocyte Antigen=ヒト白血球抗原)検査を行います。赤血球にA・B・O・ABの血液型があるように白血球にも型があり、この型(HLA遺伝子型)を特定する検査をHLAタイピングといいます。その組み合わせは数万通りあり、ヒトの免疫に関わる重要な役目を担っています。HLAはさまざまな病気と関係があることがわかつてきており、多発性硬化症(またはその類縁疾患である視神経脊髄炎)とどのような関係があるかを検索し、病気の原因の解明に役立てます。

3. あなたに協力していただきたい理由について

私たちの神経活動は神経細胞から出る細い電線のような神経の線を伝わる電気活動によってすべて行われています。家庭の電線がショートしないようにビニールのカバーからなる絶縁体によって被われているように、神経の線も髓鞘といいうもので被われています。この髓鞘が壊れて中の電線がむき出しになる病気が脱髓性疾患です。脳や脊髄において、この脱髓が斑状にあちこちにでき(これを脱髓斑と言います)、再発・寛解を繰り返すのが多発性硬化症です。病変(脱髓)のできる部位によって、視力が低下したり、しゃべりにくくなったり、歩きにくくなったり、手足にしびれや痛みを感じるなど様々な症状が現れます。

多発性硬化症は、他の多くの病気と同じように、複数の遺伝的要因と環境的要因が関与する多因子疾患と考えられていますが、詳細な病態メカニズムは解明されておらず、現時点では根本的な治療法はありません。また、近年、若年者の発症が増えており、重度の身体機能障害をきたしうるなど大きな社会問題となっています。

あなたがかかっている多発性硬化症(またはその類縁疾患である視神経脊髄炎)は日本においてはまれな疾患であり、血液やその血液から抽出されるDNAなど、体から採取される物質(これを総称して試料と呼びます)を用いた研究を単独の施設で行うことは困難です。そこで、全国的に難病の方の試料を収集し、管理する「難病研究資源バンク(難病バンク)」にあなたの試料を提供し、多発性硬化症の研究者に広く利用できるようにしたいと考えています。

この事業は九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・北海道医療センターと独立行政法人

医薬基盤研究所の共同事業として行われます。また、将来的に共同事業として、この研究に参加する医療機関が全国から加わります。共同事業に参加した機関の間では、より高度な研究に対応するため個人情報を除いた診療情報等とともに連結可能匿名化処理後(後述)、研究に利用されます。一般の研究者に利用される場合は、連結不可能匿名化処理後(後述)、提供されます。

※難病バンクについて

難病バンクは厚生労働省の難治性疾患克服研究事業において収集された生体試料の管理を目的として設立され、独立行政法人医薬基盤研究所が運営している施設です。全国から難病の方の試料を収集し、申請に応じて、その難病の研究者に、試料が誰のものかあとから確認できないようにして提供します。このようなバンクを介することで、希少な疾患についても研究の機会を増やすことができ、診断や治療法が進展する可能性を高めることができます。また本疾患のかかりやすさに関係している遺伝子を調べ、病気や病勢の違いを確認するには極めて多くの症例を集め、比較する必要がありますが、こうした遺伝子解析研究もバンクに試料を集めることで可能になります。

○1. この研究について

あなたにご協力いただきたい研究は以下の通りです。

4-1. 研究課題名：「難病研究資源バンクへの多発性硬化症患者の生体試料提供」

4-2. 研究機関名：北海道医療センター

※この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が将来的に追加されることがあります。

4-3. 研究責任者の職・氏名： 臨床研究部長・新野 正明

4-4. 研究期間： 平成 26 年 10 月 1 日～平成 27 年 8 月 23 日

4-5. 研究の概要

これまでに一卵性双生児において、一方が多発性硬化症である場合、もう一方が多発性硬化症を発症する割合は 25-30%と、二卵性双生児の場合の 3-5%と比べて有意に高いとする報告や、両親が共に多発性硬化症である子供の多発性硬化症の発症リスクは約 30%で、片親のみが多発性硬化症の子供のリスクが約 3%であるのに比べて有意に高いとの報告があります。これら欧米の研究報告から、多発性硬化症は単一遺伝子疾患ではありませんが何らかの遺伝的要因の関与が示唆されており、遺伝的要因の検討は国際的にも注目される重要な研究課題となっています。

○ 日本においては、とりわけ若年者の発症の急激な増加を認めており、特定疾患受給者数も 1 万人を超えてきていますが、その有病率はおよそ 8/10 万人とまれな疾患であることに変わりはなく、前述の通り単独施設での患者情報の集積および遺伝子解析研究等を実施するためには症例数が極めて限られます。

この研究は、多発性硬化症の研究を進めるために、難病バンクにあなたの試料（血清・血漿・DNA）と情報を提供し、広く研究に利用することができるようになります。多発性硬化症という病気へのかかりやすさに関係している遺伝子を検索することによって、診断に役立つ情報や病気の原因を突き止めることができるかもしれません。

4-6. 研究の方法：

この研究では、北海道医療センター神経内科に多発性硬化症（または類縁疾患である視神経脊髄炎）で通院または入院されている患者さんの中で、通常診療の際に採血を必要とする方、約 100 名を対象とする予定です。この研究への参加に同意していただきますと、通常診療での採血（10-20ml）に追加して、研究用の血液を約 21ml 余分に採血させていただきます。

研究に先立ち、個人情報の漏洩を防ぐため、あなたの試料、診療情報、遺伝情報、個人情報を当院にて、連結可能匿名化処理を依頼・実施します。

また、遺伝子型と診療情報との相關を評価するため、下記情報をご提供いただきます。なお、この研究のために、新たに検査をすることはございません。

- ① 年齢
- ② 性別
- ③ 病歴に関する情報

疾患名、病型・病相と臨床経過、発症年月と地域、出生地、住居地、初発症状、同疾患の家族歴、再発回数と部位、他の自己免疫疾患、FS、EDSS (※FS、EDSS = 多発性硬化症における重症度分類)

- ④ 検査所見に関する情報

血液所見

髄液所見

MRI 所見

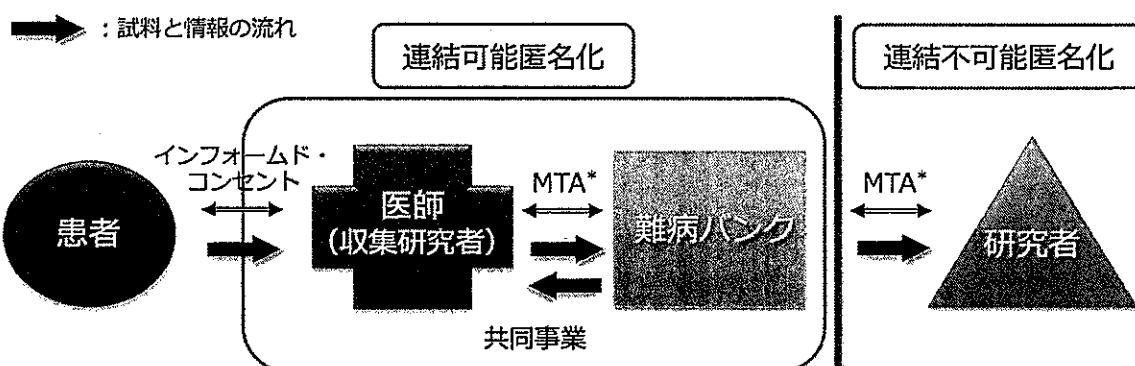
神経生理所見

- ⑤ 治療法に関する情報

- ⑥ 感染情報

- ⑦ 遺伝情報：HLA 遺伝子型(すでにデータを持っている方の場合)

次に、試料、情報の収集・提供の流れと匿名化の種類(上図)および分譲の流れ(下図)を示します。



* MTA : 試料移転合意書 (Material Transfer Agreement)

利用者（研究者）側の手続き 難病バンク側の手続き

① 分譲希望試料の問い合わせ (要・利用者登録)

② 分譲条件の詳細のご連絡、収集研究室への問い合わせ

■ 分譲可能の場合

③ 利用者（研究者）の所属機関の倫理審査委員会での審査

■ 承認の場合（申請中でも可）

④ 分譲申請書、研究計画書の提出

⑤ 難病バンク研究倫理審査委員会での審査

■ 承認の場合

⑥ MTA（試料利用に係る覚書）の作成と取り交わし

⑦ 試料等の分譲

⑧ 研究実施経過報告書の提出など

※具体的な試料と情報の難病バンクへの提供方法および研究者への分譲方法について

試料については、全血をDNA、血清、血漿へ分離後、サンプルチューブに個人情報管理者によって発行された連結可能匿名化番号を付した上で、配達業者に依頼して下記共同研究機関(難病バンク)宛に冷凍発送します。なお、採取された試料の一部は連結可能匿名化処理後、業務委託契約を締結した株式会社エスアールエルにおいてDNAの抽出を実施し、その後直接難病バンクに提供されます。血清と血漿に関しては当科内で分離の処理を実施します。

情報については、連結可能匿名化番号を付して情報整理したExcelファイルをCD-Rに格納し、配達業者に依頼して下記施設担当者宛に送付します。輸送状況によっては、代替手段としてEメールによる送付を検討します。ExcelファイルをEメールで送付する場合は、ファイルを暗号化又はパスワードを設定するなどの必要な安全管理措置を講じ、漏えいを防止するよう配慮します。

共同研究機関: 独立行政法人 医薬基盤研究所 難病研究資源バンク
管理運営責任者・松山 晃文
所在地: 〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8
電話番号: 072-641-9019
URL: <http://raredis.nibio.go.jp/>

○ なお、ご提供いただいた情報はできるだけ最新の内容に保つように努めてまいります。そのため、研究期間中、1年に1度程度再診時もしくは再検査時に、新しい情報を難病バンクにご提供よろしくお願ひします。

本研究は難病バンクとの共同事業として行われ、試料と情報の収集にあたる他の施設が個別に所属機関の倫理審査委員会の承認を受けて共同研究機関として追加されることがあります。試料と情報は連結可能匿名化処理された上で難病バンクに提供されます。HLA遺伝子型の情報が含まれていない、または未検査の試料については、難病バンクでHLAタイピング検査を実施します。前述以外にも信頼性を高めるためや確認のために、難病バンクでHLAタイピング検査を行うことがあります。HLA抗原は一人ひとり異なることから個人を識別しうる情報ですが、難病バンクでは適正かつ厳重に管理いたします。

難病バンクにご提供いただいた試料・情報の分譲は、各研究機関の倫理審査委員会並びに難病バンクの研究倫理審査委員会における審査を経て承認された場合にのみ行います。

○ 共同事業に参加した機関の間では、より高度な研究に対応するため個人情報を除いた情報と共に難病バンクで実施したHLA遺伝子型の結果を連結可能匿名化の処理をして研究に利用します。その他、一般の研究者(共同研究事業外)には、難病バンクにて連結不可能匿名化処理をした上で分譲します。この際、提供先の研究機関へは、疾患名、年齢、性別、HLA遺伝子型、感染情報、匿名化番号の情報を付けて分譲します。

4-7. 試料・情報の保存、使用、廃棄の方法について

提供を受けた試料と情報は、当院にて匿名化処理された後、研究責任者の下で保管され、難病バンクへの提供に使用します。難病バンクへ提供された試料は品質管理を行い施錠可能なフリーザーで保管します。情報の電子媒体はネットワークに接続されていないコンピュータで、紙媒体は施錠可能な金庫にて保管します。

廃棄については、本研究終了と同時に試料、紙媒体は焼却し、データは削除することを基本としますが、難病バンクへの提供の同意をしていただいた試料・情報については、試料は使い切るまで、情報は原則として半永久的に保存いたします。

4-8. 研究結果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならな

いようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベースなどで公に発表されることがあります。

4-9. 研究計画の変更

研究計画(研究の方法、共同研究機関、研究期間等)は、予告無しに変更する場合があります。この場合でもあらためて倫理審査委員会の承認を得て行います。

5. 知的財産権の帰属について

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性がありますが、その権利は共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などを元にして経済的利益が生じる可能性がありますが、これについてもあなたには権利はありません。

6. 予測される危険や利益、不利益について

1) 予測される利益

あなた自身へは直接の利益はありません。試料や情報の提供に対して対価をお支払いすることも無いことをご了承ください(なお、あなたに通常の治療費以外に新たな負担を求めるかもしれません)。研究の成果により、将来的に治療もしくは診断方法が改善し、利益を受ける可能性があります。また、同じ病気の患者さんの診断や新規治療法の開発に貢献できる可能性があります。

2) 予測される不利益

採血量が少し多くなりますので、貧血等が心配かもしれません、健康上問題のない量と考えております。万が一、採血の途中で気分が悪くなった場合は、すぐに採血を中止し、担当医師が適切に対応いたします。

万が一、あなた自身の遺伝子解析結果が外部に漏れた場合、社会における不当な差別などにつながる可能性があるかもしれません。これを防ぐために、後述する方法で個人情報を切り離し(匿名化と言います)、厳重に管理した上で研究を進めます。

なお、研究成果を公表する際には、個人が特定される形では公表しませんので、それにより不利益を受けることはありません。

7. 個人情報の保護について

遺伝子の研究結果は、さまざまな問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたから提供いただいた試料や診療情報は、遺伝子解析する前の診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削ります。

また、本研究では、遺伝情報の開示や研究協力への同意の取消し、診療情報との照合などの目的で、連結可能匿名化処理されるため、遺伝子解析を行う前に、新しい符号を付けます。あなたとこの符号を結びつける対応表は当院において厳重に保管いたします。このようにすることによって、全ての遺伝子の解析結果は、解析を行う研究者にも、誰のものであるかわからなくなります。

難病バンクに試料と情報を送付する場合にも、当院より発行された連結可能匿名化番号によって匿名化することによって、個人が特定できないようにします。

難病バンクにおいても、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い厳重に管理いたします。

8. 研究計画の開示について

あなたが希望されるならば、他の試料提供者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、この研究の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などに関する資料が必要な場合は用意いたします。

9. 遺伝情報の開示について

前述の通り、研究者に試料と情報が分譲される際には連結不可能匿名化処理されるため、遺伝子情報が誰のものか特定することができません。したがって、あなたの遺伝子を調べた結果については説明をすることはいたしません。共同事業の場合には連結可能匿名化をされた試料等を研究に利用することになります。しかし、研究結果はその後多くの研究者による検証を経て臨床的な意義が明らかにされます。このように将来的な検証を必要とする研究結果は開示できません。

注)代諾者の方へ

遺伝情報の開示について、本研究への協力者(試料提供者)の年齢によって下記のとおりの対応となります。

①16歳未満の未成年の場合

遺伝情報の開示については、代諾者の意向が優先されます。

②16歳以上の未成年の場合

遺伝情報の開示については、代諾者の意向に関わらず、提供者の意向が尊重されます。

11. 遺伝カウンセリングの利用について

上記の理由によりあなたの遺伝情報は開示しないため、遺伝カウンセリングの場の提供はいたしません。○不明な点や心配なことが有りましたら当院神経内科までご連絡ください。

12. 研究資金、利益相反について

この研究における一部の研究用の検査および諸経費は、当院研究責任者等の研究費で賄われます。したがいまして、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。なお、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。

また、この研究の研究責任者は、当院の倫理審査委員会の承認を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

13. 問合せ、苦情等の窓口について

この研究のことで何か分からぬことや心配なことがありましたら、いつでもここに記載されている者にお尋ねください。

○ 研究責任者：北海道医療センター臨床研究部・部長・新野 正明

研究担当者：同 神経内科・医師・宮崎 雄生
同 神経内科・院長・菊地 誠志
同 神経内科・医長・土井 静樹
同 神経内科・医長・藤木 直人
同 神経内科・医長・南 尚哉

連絡先：〒063-0005 札幌市西区山の手5条7丁目1-1

北海道医療センター臨床研究部長 新野 正明

電話：011-611-8111（代表）

14. 本研究以外での試料・情報の利用について

現時点では予定しておりません。



同 意 書

北海道医療センター 病院長 殿

研究課題名 「難病研究資源バンクへの多発性硬化症患者の生体試料提供」

平成 年 月 日

住所 _____

氏名 _____ (自署)

代諾者氏名 _____ (患者との関係 _____)

代諾者住所 〒 _____

難病バンクへ提供される試料と情報

試料： 治療・診断で採取された血液の医療に必要な部分を除いたもの
 血液（約21ml）より得られる、血清・血漿・DNA

情報： 個人情報を除いた診療情報（年齢、性別、病歴に関する情報、検査所見に関する情報、治療法に関する情報、感染情報、遺伝情報（HLA遺伝子型））、匿名化番号

以下の（ ）の中の該当するものを○で囲んでください。主治医が下線部位に署名します。

難病バンクについて主治医から説明を受け、それを理解し納得しましたので、ご同意いただいた日付ともに上記の（試料と情報）・（情報）を難病バンクへ提供すること、難病バンクで実施した検査結果をつけて研究者へ分譲されること、遺伝子解析研究を含む疾患研究に利用されることに

(同意します) • (同意しません)

難病バンクへ提供された試料と情報が企業等で行う医薬品開発等の研究のために分譲されることに

(同意します) • (同意しません)

私は難病バンクについて上記の項目を説明し、患者の意思が得られたことをここに確認し、署名いたします。

施設、部署 _____

主治医名 _____ (自署)

同意撤回書

北海道医療センター 病院長 殿

私は、研究課題「難病研究資源バンクへの多発性硬化症患者の生体試料提供」へ提供した試料と情報の取扱いに関し、難病研究資源バンク事業への協力の同意を撤回します。難病バンクで保管されている私の試料と情報を難病研究資源バンクにおいて廃棄をお願いします。

○ 同意撤回日：平成____年____月____日

患者氏名：_____（自署）

代諾者氏名：_____（自署）（患者との関係）_____

同意撤回担当医師の署名

上記のごとく、試料と情報の取扱いに関し、難病研究資源バンク事業への協力の同意について撤回がありましたので、お知らせします。適切に廃棄したことを証明する文書をお送り下さい。

○ 確認日：平成____年____月____日

医 師：_____

病院名：_____ 科名 _____

住 所：〒_____