**先天代謝異常症症例の遺伝子変異を同定後、経過観察調査をおこなう研究**

**—研究として遺伝子診断を行う疾患—**

　　　　　　　　　　　　　説明文書

岐阜大学医学部小児病態学分野では、全国の共同研究者と共に、先天性代謝異常症の正確な診断を提供するために関連する遺伝子を解析し、遺伝子診断を提供し、その後経時的にお子様の状態について簡単な調査を主治医の先生を通してお願いし、遺伝子診断で示される疾患の特徴が、どのように臨床的な重症度、治療への反応性、将来的な予後に関わるかを調査する研究を行っています。本文書は、あなた(あなたのお子さん)に、この研究への協力をお願いしたく、病気と遺伝子との関係、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、「遺伝子解析研究への同意文書」に署名することにより、同意の表明をお願いいたします。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（のお子さん）が不利益を被ることはありません。

　以下に、遺伝子解祈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。

（以下お子さんが遺伝子診断の対象であるとして記載しております。ご本人が対象の場合「あなたのお子さん」を「あなた」に置き換えて読んでください。）

**「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、性格や病気にかか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も影響を受けますが、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、2万個以上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、G、C、Tという4つの印(塩基)の連続した鎖です。印は1つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながって遺伝子を司っています。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。

　　遺伝子には2つの重要な働きがあります。1つは、遺伝子が精密な人体の設計図であるという点です。第2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」**

　ほとんどすべての病気は、生まれながらの体質的素因と病原体・生活習慣などの環境因子の両方が組み合わさって起こります。遺伝素因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ぱ、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合って生じるものもあります。先天性代謝異常症については遺伝素因が強く影響しています。この遺伝素因が遺伝子変異と言われています。

**「遺伝子解析研究への協力について」**

　あなたのお子さんは先天代謝異常症（　　　　　　　　　　　　）が疑われています。

　具体的には、まず、あなたのお子さんにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなた(親権者)が同意するための手続きについて説明を行います。あなたがこの説明をよく理解でき、研究に協力してあなたのお子さんの血液または皮膚片（その他のDNAを採取可能な組織）を提供すること，遺伝子診断を受けること、また遺伝子診断後に定期的な主治医への調査をおこなうことに同意しても良いと考える場合には、遺伝子解析研究への協力の同意書に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

**「同意の表明の前提」**

1. 研究協力の任意性と中止申出の自由

　この研究への協力の同意はあなた（親権者）の自由意思で決めてください。研究への協力は任意です。同意しなくても、あなたのお子さんの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなたのお子さんが不利益をうけることなく、いつでも文書により中止を申し出ることができ、その場合は細胞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はありません。ただし、中止を申し出た時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、細胞や遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。いずれの場合でもあなたのお子さんが特定される形での発表はありません。

1. 研究計画

**研究題目**：先天代謝異常症症例の遺伝子変異を同定後、経過観察調査をおこなう研究　—研究として遺伝子診断を行う疾患—

**研究実施体制**：本研究では岐阜大学が代表機関ですが，多くの代謝異常症の専門の先生との共同研究として行います。

　研究代表者　　岐阜大学大学院医学系研究科　小児病態学　教授　深尾敏幸

　その他の研究機関と共同研究者

かずさDNA研究所　　 副所長　小原収

常葉大学保険医療学部　 教授　杉江　秀夫

浜松医科大学小児科　 准教授　福田　冬季子

大阪市立大学医学部発達小児医学教室 講師　濱崎考史

千葉県こども病院代謝科　 部長　村山圭

国立成育医療研究センター　臨床検査部　部長　奥山虎之

国立成育医療研究センター研究所　マススクリーニング研究室　但馬剛

埼玉医科大学小児科　 教授　大竹明

東北大学医学系研究科小児病態学　准教授　坂本修

東京慈恵会医科大学附属病院小児科　講師　小林正久

藤田保健衛生大学　小児科　 教授　伊藤哲哉

　　　　　　　　　　　　　 講師　中島葉子

島根大学医学部小児科　 講師　長谷川有紀

　　　　　　　　　　　 助教　小林弘典

熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野　准教授　中村公俊

　　　　　　　　　　　　　　 　　講師　松本志郎

国立病院機構　呉医療センター　小児科　原圭一

ただし、この他に共同研究を行う研究機関や共同研究者が追加される可能性があります。

**研究目的**：先天性代謝異常症は、それぞれの疾患は１万人〜１００万人に１名などの頻度の非常にまれな疾患です。そして一部の疾患は新生児マススクリーニング対象疾患として、新生児期にスクリーニングされております。しかし一般小児科医にとっては不慣れな疾患であり、その診療においては日本先天代謝異常学会から診療ガイドラインが出ています。

これらの疾患の重症度の一部は遺伝学的に規定されており、同じ疾患であっても遺伝子変異（遺伝子の異常の種類）が異なれば、その臨床像、治療反応性、長期予後などにおおきな違いがあることが予測されます。今回の１つの目的は，遺伝子変異を調べることによって，あなたのお子さんの疾患の重症度がわかり，今後の治療に反映することです。もう１つの目的は，あなたのお子さんの遺伝子変異を同定してその経過を追跡させていただき，今後の同じ疾患を持ったお子さんの治療方針を決めて行く上で参考となり，遺伝子変異の情報を考慮したガイドラインの作成に反映させることが目的です。

**研究対象者**：本研究では，先天代謝異常症のうち遺伝学的検査が保険収載されていない疾患で新生児マススクリーニング対象もしくは関連疾患等が強く疑われる方。

**研究方法**：あなたのお子さんが、どのような先天代謝異常症が疑われているかについて主治医と代謝の専門の疾患担当医（上記共同研究者の先生）で、症状、検査結果について相談いたします。あなたのお子さんの名前を伏せて相談致します。その上で先天代謝異常症が疑わしい場合は、あなた（親権者）の研究参加への承諾が得られた場合は、主治医のほうで匿名化（名前等を伏せて個人が特定出来ないようにして）して血液や皮膚片が送られます。岐阜大学にて血液もしくは組織からDNAを抽出します。それをかずさDNA研究所に送り、そこで遺伝子パネルという方法を用いて，疑いのある疾患の遺伝子を含んだ遺伝子群を解析し，遺伝子配列を決定し、その結果が疾患担当医に送られます。そこで病気の原因となる遺伝子異常があるかどうかを確認して、報告をいたします。その結果についてはあなたのお子さんの主治医から説明がなされます。その後定期的に主治医にあなたのお子さんの治療経過，状況について調査を行います。

**研究期間**：倫理委員会承認日から平成３５年３月３１日

研究計画等の開示：希望があれば、この研究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いたします。

現時点での遺伝子パネルで調べられる遺伝子群 (今後増えることがあります)　疑われる疾患によって用いられる遺伝子パネルの遺伝子群は変更されます。

新生児マススクリーニング対象疾患遺伝子パネル

*GALT, GALK, GALE, PCCA, PCCB, MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMACHD, LMBRD1, ABCD4, HCFC1 IVD, MCCA, MCCB HMGCL, HLCS, BD, SLC5A6, GCDH, ACADVL, ACADM, HADHA, HADHB, CPT1A, SLC25A20, CPT2, OCTN2, ETFA, ETFB, ETFDH, SLC25A13, ACAT1, HSD17B10, PAH, GCH1, PTS, SPR, QDPR, PCBD１, BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD, CBS, MTR, MTRR, MTHFR, MAT1A, ASL, ASS1*

先天性ケトン体および脂肪酸代謝異常症遺伝子パネル

*HMGCS2, HMGCL, BDH1, SLC16A6, SLC16A1, SLC16A7, SLCA16A3, SLC16A8, OXCT1, ACAT1, HSD17B10, SLC5A8, SLC5A12, SLC16A4, SLC16A5, SLC16A9, SLC16A10, SLC16A11, SLC16A12, SLC16A12, SLC16A13, SLC16A14, HIBADH, HIBCH, ALDH6A1, GYS２, GYS1, ACSS2, ACSM1, ACSF3, CPT1A, CPT1C, CPT1B, CPT2, SLC25A20, CRAT, CROT, ACAD10, ACAD11, ACADS, ACADM, ACADSB, ACAD8, ACAD9, ACADL, ACADVL, HADHA, HADHB, HADH, ECHS1, ACAA2, ACAT2, ECI1, DECR1*

糖原病等疾患パネル

*GYS1, GYS2, G6PC, SLC37A4, SLC37A4 , SLC2A7, GAA, AGL, GBE1, PYGM, PYGL, PYGB, PFKM, PFKP,PFKL, PHKA1, PHKA2, PHKG1, PHKG2, PHKB, PGK1, PGAM2, LDHA, LDHB, ALDOA, ENO3, PGM1, GYG1, GAPDH, PKLR, PKM, LPIN, PRKCA, GSK3B, SLC17A3, PRKAG2, PPP1R3B, MTAP, PPP1R3C, FBP1, ALDOB, HK1, GCK, ADPGK, GK2, GPD1, GPD2, PCK2, PCK1, PLCH2, SLC2A1, SLC2A2, SLC2A3, SLC2A4, SLC2A5, SLC2A6, SLC2A7, SLC2A8, SLC2A9, SLC2A10, SLC2A11, SLC2A12, SLC2A13, SLC2A14*

神経伝達物質性疾患パネル

*PAH, GCH1, PTS, SPR, QDPR, PCBD１, BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD, CBS, MTR, MTRR, GALT, PCCA, PCCB, MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, LMBRD1, GCDH, TOR1A, TUBB4A, THAP1, PNKD, SLC2A1, PRRT2, SGCE, ATP1A3, CIZ1, ANO3, GNAL, TH, PRKRA, TAF1, DDC, SLC19A3, GLDC, AMT, GAMT, GATM, NPC1, NPC2, ATP7A, ATP7B, DBH, TPH2, SLC30A10, PDHA1, PDHX, PDHB, DLAT, PDP1, LIAS, BTD, ADCK3, MTP, FOLR1, PNPO, MOCS1, OTC, HPRT1, ALDH5A1, SLC6A3, ETHE1, SLC6A8, SLC6A9, SERAC1, SUOX, FUCA1, GLB1, HEXA, HEXB, CLN3, TPP1, ARSA, SLC16A2, PANK2, PLA2G6, FTL, C19orf12, Wdr45, CYP27A1, PLP1, MTP, FA2H, ATP13A2, PRKN, PINK1, DJ1, FBXO7, SYNJ1, SPG11, AP4B1, TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMHD1, ADAR1, NUP62, NKX2-1/TITF1, ATM, VPS13A, COL4A1, SEPSECS, CTC1, ALSIN, TIMM8A, BTK, BCAP31, OPA3, ACTB, ARFGEF2, GRIK2, HTT, C2orf37/DCAF17, MECP2, FOXG1, ARX, ATN1, CACNA1B, GAD1, ABAT, ALDH5A1*

1. 試料提供者にもたらされる利益および不利益

　本遺伝子解析研究の結果はあなた（あなたのお子さん）に遺伝子診断の形で正確な診断として有益な情報をもたらします。一方、研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたのお子さんと同じような病気の方々の診断・予知予防・治療などがより効果的に行われるようになることを目指しています。本研究では、遺伝子の研究結果があなたに提供していただいた試料によるものであることが特定できないように種々の歯止めを設けています。

1. 個人情報の開示，保護

　研究によって得られた結果は専門の学会や雑誌に発表する予定ですが、あなた（あなたのお子さん）の名前や個人を識別できる情報は守秘して、個人情報を厳守します。また、研究結果の解析のために匿名化されたデータを共同研究者に提供しますが、あなた（あなたのお子さん）の名前は全く公表されませんし、個人情報に関する秘密は漏洩しないよう万全の対策を講じますのでご了承下さい。

1. 遺伝子解析結果の開示

本研究では遺伝子パネルによる遺伝子変異の同定が行われます。既知の病因遺伝子に変異が同定された場合は遺伝子診断となります。しかし既知の遺伝子変異が同定された場合以外は何らかの違い（変異）が見出されたとしても、その違いと病気の経過や治療効果との関係などを明らかにするには、まだまだ多くの研究が必要となります。原則としてはっきりと診断ができる異常である場合にその遺伝子の遺伝子結果について開示し、遺伝子パネルで同時に解析された他の遺伝子の結果については開示いたしません。

1. 研究成果の公表

あなた（あなたのお子さん）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全く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上等で公に発表されることがあります。

1. 研究から生じる知的財産権の帰属

　遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性がまれにありますが、その権利は国、研究機関、民間企業を含む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、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性がありますが、あなたはこれについても権利はありません。

1. 遺伝子解析研究終了後の試科等の取り扱いの方針

　あなたのお子さんの細胞などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。DNA試料は遺伝子検査後２年間岐阜大学において保管し，その後個人が特定されないように適切な処置を行って破棄いたします。しかし、もし、あなたが同意してくだされば、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たいと思います。なお、将来、試料を別の目的の研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認をうけた上で利用します。

1. 研究資金、利益相反について

この研究において必要な費用は、厚生労働省難治性疾患政策事業および国立研究開発法人日本医療研究開発機構などの研究費で行われます。この研究は利益相反専門委員会においてマネージメントを経ており、研究の追考にあたって、研究の結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反は存在しません。

1. 費用負担に関する事項

あなたが負担することは全くありません

1. 遺伝カウンセリングの体制

　あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合に備えて、岐阜大学医学部附属病院遺伝子診療部で遺伝カウンセリングを行っています。ここでは、遺伝カウンセリング担当者があなたの相談を受けることが可能です。担当医にその旨申し出てください。

1. 問い合わせ先

　　岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学　　教授　深尾敏幸

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　電話　　　　　０５８−２３０−６３８６

平成 年 月 日

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　岐阜大学医学部小児病態学

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 　　　　　　　深　尾　敏　幸

　　　　　　遺伝子解析研究への協力の同意文書

岐阜大学大学院医学系研究科長殿

岐阜大学医学部附属病院長　　殿

　私は遺伝子解析研究(先天代謝異常症症例の遺伝子変異を同定後、経過観察調査をおこなう研究　—研究として遺伝子診断を行う疾患—)について (　　　　　)医師より説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついては、次の条件で研究協力に同意致します。

説明を受け理解した項目　(□の中にご自分でレをつけて下さい)

* 研究協力の任意性と中止申出の自由
* 研究計画
* 試料提供者にもたらされる利益および不利益
* 個人情報の開示，保護
* 遺伝子解析結果の開示
* 研究成果の公表
* 研究から生じる知的財産権の帰属
* 遺伝子解析研究終了後の試科等の取り扱いの方針
* 研究資金利益相反について
* 費用負担に関する事項
* 遺伝カウンセリングの体制
* 問い合わせ

「研究協力への同意」

　　説明を受け、理解した項目のすべての□の中にレを記入した方は、次の「はい」または「いいえ」

　　に○をつけ、署名して下さい。

1. 本研究に参加し、専門医への診断に必要な情報提供、遺伝子解析を受けること、今後の経過調査を行うことに同意します

　　　　　　　　　はい　　　　　　　　　　いいえ

２）遺伝子解析研究に参加するにあたり、日本先天代謝異常学会の患者登録に同意します。

　　　　　　　　　　　はい　　　　　　　　　　いいえ

３）提供する試料等が、今回の遺伝子解析について使用されることに同意します。

はい 　いいえ

４）提供する試料等が、未知の病因遺伝子の遣伝子解析も含めた研究に使用されることに同意します。

はい 　いいえ

５）４）の「はい」に○をつけた方は次の、「はい」または「いいえ」に○をつけ、署名して下さい。提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されるとともに、長期間保存され、将来、新たに計画、実施される遺伝子の分析を含む医学研究に使用されることに同意します。

はい いいえ 　署名：

平成 年 月 日

氏名(試料等提供者本人)

　　　 親権者氏名　　　　　　　　　　　　　　　印　（本人との関係　　　　　　）

　　　　住所

　　　 親権者氏名　　　　　　　　　　　　　　　印　（本人との関係　　　　　　）

　　　　住所

本臨床研究に関する説明を行い、同意が得られたことを確認しました。

同意確認日　平成　　年　　月　　日

説明者名

所　　属

**同 意 撤 回 書**

岐阜大学大学院医学系研究科長殿

岐阜大学医学部附属病院長　殿

私は、「**先天代謝異常症症例の遺伝子変異を同定後、経過観察調査をおこなう研究—研究として遺伝子診断を行う疾患—**」の研究への参加にあたり、担当者から説明を受け、十分理解し同意しましたが、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出いたします。

同意撤回日：平成　　年　　月　　日

本人署名：　　　　　　　　　　　　　　　　印

同意撤回日：平成　　年　　月　　日

親権者署名：　　　　　　　　　　　　　　　印

　　　親権者署名：　　　　　　　　　　　　　　　印

本人との関係：

**※ 以下は、研究者が記入**

本研究に関する同意撤回書を受領したことを証します。

　 同意撤回確認日：平成　　年　　月　　日

　 担当者所属：

　 担当者署名：