**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—**

**岐阜大学医学部附属病院**

**新生児集中治療部**

**笹井英雄**

第1.0版　2017年04月23日作成

第1.1版　2017年06月07日修正

第1.2版　2017年07月30日修正

第1.3版 2019年08月01日修正

第2.0版 2020年04月01日修正

# 研究名称

　　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

　　本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

　　　　岐阜大学医学部附属病院　新生児集中治療部 助教　笹井英雄

　　【研究事務局】

岐阜大学医学部附属病院　新生児集中治療部　助教　笹井英雄

【参加施設】

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 教授 濱崎考史

千葉県こども病院代謝科/千葉県がんセンター 部長/主任医長 村山圭

国立成育医療研究センター臨床検査部 統括部長 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 室長　　但馬剛

埼玉医科大学小児科 教授 大竹明

東邦大学医療センター大橋病院小児科 教授 清水教一

山形大学医学部小児科 講師 沼倉周彦

東京慈恵会医科大学附属病院小児科 准教授 小林正久

藤田保健衛生大学小児科 教授 伊藤哲哉

藤田保健衛生大学小児科 　　　　　　　　　　　講師 中島葉子

松江赤十字病院小児科 部長 長谷川有紀

島根大学医学部小児科 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 教授 中村公俊

熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 准教授 松本志郎

熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 助教 城戸淳

国立病院機構呉医療センター小児科 医長 原圭一

東北大学医学部小児科 助教 和田陽一

本学における実施体制

【研究責任者】

　　 岐阜大学医学部附属病院　新生児集中治療部　　助教　　笹井英雄

【分担研究者】

　　 岐阜大学医学部附属病院　小児科　　准教授　大西秀典

　　　岐阜大学医学部附属病院　新生児集中治療部　　医員　　松本英樹

岐阜大学医学部附属病院　小児科　　医員　　吾郷耕彦

岐阜大学医学部附属病院　ゲノム疾患・遺伝子診療センター　助教　仲間美奈

【個人情報管理責任者】

　　 岐阜大学医学部附属病院　薬剤部　治験薬管理主任　石原正志

【外部解析機関もしくは外部判定機関】

かずさDNA研究所　　副所長　小原収

【連絡先】

　　〒５０１-１１９４ 岐阜県岐阜市柳戸１番１　岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野　　　　担当：笹井 英雄 Tel：05８-23０-６３８６

　　　　　　　　　　　　 Tel：05８-23０-６０００（夜間・休日）

# 研究の目的及び意義

## 3.1．研究の背景

先天性代謝異常症は希少疾患であり、それぞれの疾患は１万人〜１００万人に１名などの頻度である。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いる。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診療ガイドラインや専門家の相談システムが必要である。一部の疾患は遺伝学的検査が保険収載されているが、同定された遺伝子変異が本当に病因となる変異なのかという判断など遺伝子検査の結果の解釈には専門的な知識を必要とする。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、今後のより良い診療ガイドラインを作成する上で、遺伝子変異の情報を考慮したガイドラインの作成が必要になってきている。

## 3.2．研究の目的と意義

本研究では先天代謝異常症のうち、とくに遺伝学的検査が保険収載されていない新生児マススクリーニング対象疾患等について、診断の段階からそれぞれの疾患、遺伝子診断に専門的知識をもつ先天代謝異常症研究メンバーが臨床診断、遺伝子検査の相談を受け、患者家族の研究への参加、先天代謝異常学会患者レジストリーシステムへの参加の同意を取った上で、研究として遺伝子診断を行い、臨床に還元するとともに、患者臨床情報を収集して、遺伝子変異と臨床像、治療反応性、予後の調査を継続して、それらの結果を日本における遺伝子変異診療ガイドラインの改定などに反映させることを目標とする。

# 研究の方法及び期間

## 4.1．研究実施期間

承認日～令和５年３月３１日

## 4.2．研究のデザイン

　　　前向き観察研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究

## 4.3．研究のアウトライン

保険収載でない新生児マススクリーニング対象疾患等について、診断の段階からそれぞれの疾患、遺伝子診断に専門的知識をもつ先天代謝異常症を専門とする担当共同研究者（遺伝子パネル診断医）が臨床診断、遺伝子検査の相談を受け、患者家族の研究への参加、先天代謝異常学会患者レジストリーシステムへの参加の同意を取った上で、主治医により血液、皮膚片等を採取し、匿名化したのち岐阜大学へ送付される。研究承諾書も氏名などを匿名化して岐阜大学へ送付される。岐阜大学にてDNAを抽出し、かずさDNA研究所にて遺伝子パネルを用いた遺伝子解析を行う。解析結果は岐阜大学の事務局を経て、担当の遺伝子パネル診断医に送付され、遺伝子解析報告書が作成される。それを事務局経由で主治医に送り、主治医から患者さんへ説明される。定期的（２年に一度程度）に患者臨床情報を主治医をとおして収集して、遺伝子変異と臨床像、治療反応性、予後の調査をおこなう。

## 4.4．観察および検査項目とデータの収集方法

【初回遺伝子検査依頼時の臨床情報(初回病歴シート)】

＊遺伝学的検査依頼書保険外初回とフォローアップファイル参照

　病院名、主治医、主治医連絡先、生年月、性別、家族歴、臨床暫定診断、新生児マススクリーニング結果、タンデムマス解析結果、尿有機酸分析結果、そのほかの結果、臨床経過など。

パスワードをかけたファイルとしてメール添付で事務局へ主治医から送られ、さらに疾患担当医に送られる。適切に診断するための臨床情報は疾患によって異なるがすべて診療録から得る。

【遺伝子検査結果情報】

　匿名化された検体として遺伝子解析はおこなわれ，かずさDNA研究所より，遺伝子パネル結果としてパスワードをかけたファイルとして岐阜大学に提供される。匿名化のまま遺伝子パネル診断医にパスワードをかけたファイルとして送付される。

【フォローアップ状況調査(約1年に1度) 】

＊遺伝学的検査依頼書保険外初回とフォローアップファイル参照

患者の身長、体重、発達状況　しらべてあれば発達指数、治療、最近の検査所見、1年間の簡単な経過、画像所見など　これもパスワードをかけたファイルとして送付してもらう。

## 4.5．観察及び検査スケジュール

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 項目 | 0 | 1年後 | 2年後…以後、1年ごと継続 |
| 受診日 | 遺伝子検査提出日登録日 |  |  |
| 患者の同意 | ● |  |  |
| 登録 | ● |  |  |
| 初回病歴シート情報 | ● |  |  |
| 身長 | ● | ● | ● |
| 体重 | ● | ● | ● |
| 発達状況（発達指数） |  | ● | ● |
| 治療 |  | ● | ● |
| 最近の検査所見 |  | ● | ● |
| 1年間の簡単な経過 |  | ● | ● |

●；検査日、実施日

# 評価項目

とくに項目評価をおこなう研究ではない。

# 研究対象者の選定方法

## 6.1．選択基準

研究対象者は遺伝学的検査が保険収載されていない先天代謝異常症の疑い症例である。今後対象疾患を増やすことがあるが、新生児マススクリーニング対象疾患とその鑑別疾患(保険収載以外)、糖原病、神経伝達物質病などの範疇に入る疾患で、遺伝子パネルで診断できる可能性のある症例

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, GALM, 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, DNAJC12, 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*

## 6.2．除外基準

主治医から相談をうけても、明らかに対象疾患を持っている可能性が少ない症例は対象としない。

# 研究の科学的合理性の根拠

## 目標症例数とその設定根拠

新生児マススクリーニング対象疾患の7割以上が保険収載となったため、保険収載以外での研究で遺伝子検査が必要となる症例は年間３０例程度と推測している（本学での目標は５例）。

# インフォームド・コンセントを受ける手続等

事前に倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて説明し、文書で親権者から同意をえる。対象者に対してはその理解度に応じ、わかりやすい言葉で十分な説明を行い口頭で研究対象者の研究参加の意向を確認するようにつとめる。

# 個人情報等の取扱い

本研究は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』など適用される法令等に従い、本研究計画書を遵守して実施する。本研究で取り扱う試料・情報等は、主治医（研究分担者）にて匿名化した上で、岐阜大学に送付される。独自のIDを付す作業を行う。岐阜大学の症例においては個人情報と符号の対応表は、個人情報管理責任者「薬剤部　治験薬管理主任　石原正志」にて保管する。また、本研究の成果を学会発表及び論文発表する際には、研究対象者の個人を特定できる情報は一切使用しない。

# 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策

## 10.1．予測される利益

疾患の専門家が主治医と相談して診療にあたることから、専門家による遺伝子診断レポートを提供することはよりよい診療につながる。

## 10.2．予測されるリスクと不利益

本研究は、すでに解析された遺伝子変異情報と日常診療で得たデータを用いる観察研究であるため、本研究に参加することによる負担やリスクは生じない。

# 試料・情報の保管及び廃棄の方法

　岐阜大学で抽出されたDNAは解析終了後2年間は再解析の必要性を考えて小児病態学研究室の鍵のかかる冷蔵後にて保管する。長期保管の同意をとれた症例のDNAについては10年間保管する。

　本研究の実施のために匿名化され取得した研究関連情報については、研究責任者の所属する研究室内の外部から切り離されたコンピュータのハードディスク内に保存する。情報を取扱う研究者は、研究情報を取扱うコンピュータをパスワード管理し、情報の紛失・遺漏等を防止する。また、同意の撤回（中止の申し出）があったデータ等については、登録時から、すべてのデータを破棄する。

　本研究終了後において、本研究で得られた研究対象者の試料及び研究等の実施に係わるデータ等を他の研究において使用することはない。しかし承諾がえられれば、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する。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する。研究終了後、岐阜大学の定める保存期間により、試料は原則論文発表後５年、研究等の実施に係わるデータ等は論文発表後10年は保存し、適切に廃棄する。

# 研究機関の長への報告内容及び方法

1. 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは、研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかにその旨を研究機関の長に報告する。

1. 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合は、遅滞なくその旨を研究機関の長に報告する。

1. 進捗状況等の報告

年1回研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究機関の長に文書で報告する。

1. 研究終了（中止の場合を含む）の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果概要を文書により研究機関の長に報告する。

1. 研究に用いる試料及び情報の管理状況

研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長に報告する。

# 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等研究に係る利益相反に関する状況

## 13.1．研究資金等

この研究において必要な費用は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化事業「難プラ標準レジストリーを使用し・新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改訂に向けたエビデンス創出研究」(研究代表者笹井英雄)などの研究費で行う。

## 13.2．利益相反

本研究は、研究責任者が所属する研究費を利用して実施する。本研究は利益相反専門委員会においてマネジメントを経ており、研究遂行にあたって、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しない。

## 13.3．知的財産

研究者および研究参加施設に帰属し、研究対象者には生じない。

# 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は国際・国内学会発表及び論文発表を予定している。

# 遺伝子解析結果の開示

遺伝子検査は研究として行い、その結果を解釈して主治医をとおして開示する。

# 遺伝カウンセリング体制

必要に応じて、岐阜大学医学部附属病院ゲノム疾患・遺伝子診療センターで遺伝カウンセリングを行う。

# 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、以下の相談窓口にて対応する。

【相談窓口】

　岐阜大学医学部附属病院　新生児集中治療部　助教　笹井英雄

　〒501-1194

　岐阜県岐阜市柳戸１番１

　Tel：05８-2３０-６３８６

　Tel：05８-2３０-６０００（夜間・休日）

【苦情窓口】

　岐阜大学医学系研究科・医学部　研究支援係

　〒501-1194

　岐阜県岐阜市柳戸１番１

　Tel：05８-2３０-6059

　E-mail：rinri@gifu-u.ac.jp

**1８. 試料・情報の提供**

提供を受ける場合

* 1. 提供元の機関の名称、提供元の機関の研究責任者の名称等

　　 研究計画書参加施設

* 1. 提供を受ける試料・情報

血液もしくは皮膚片、年齢、性別、診断名、問診データ（病院名　主治医　主治医連絡先、

生年月、性別、家族歴、臨床暫定診断、新生児マススクリーニング結果、タンデムマス解析結

果、尿有機酸分析結果、そのほかの結果、臨床経過など）

③ 取得の経緯

臨床情報については診療過程で取得されたもの

④ 提供を受ける試料・情報について

匿名化されたうえで提供受ける。なお、対応表の提供を受けることはない。

⑤ 提供を受ける試料・情報の送付方法について

血液もしくは皮膚片は宅配便

情報はパスワードをつけてメールで送付

⑥ 試料・情報の提供に関する記録の作成時期

研究期間中、提供元から受領する毎に作成

⑦ 受領記録の記録媒体

小児科秘書室に設置された管理用PC内の電子ファイル

⑧ 受領記録の作成者

 岐阜大学大学院医学系研究科　小児病態学分野　助教　笹井英雄

⑨ 受領記録の保管場所・保管期間

　小児科秘書室に設置された管理用PC内の電子ファイル。

研究終了後５年経過したのち破棄する。

提供を行う場合

1. 提供先の機関の名称、提供先の機関の研究責任者の名称等

　　かずさDNA研究所　　副所長　小原収

1. 提供する試料・情報

匿名化されたDNA検体のみ

1. 取得の経緯

本研究で利用することについて本人からインフォームド・コンセントを得たうえで取得

1. 提供する試料・情報について

対応表を作成し、匿名化したものを提供するが対応表の提供はしない。

1. 提供する試料・情報の送付方法について

宅配便

1. 試料・情報の提供に関する記録の作成時期について

研究期間中、提供先に送付する毎に作成

1. 提供記録の記録媒体

小児科秘書室に設置された管理用PC内の電子ファイル

1. 提供記録の作成者

岐阜大学大学院医学系研究科　小児病態学分野　助教　笹井英雄

1. 提供記録の保管場所・保管期間

小児科秘書室に設置された管理用PC内の電子ファイル。提供後３年経過したのち消去する