

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学データベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした
発症機序の解明に関する研究

平成14年度 総括分担研究報告書

主任研究者 友池仁暢

平成15(2003)年3月

研究者リスト

研究者名	分担する研究項目	所属施設
主任研究者		
友池仁暢	研究の総括 研究企画立案	国立循環器病センター病院長
分担研究者		
峰松一夫	脳卒中の成因解明	国立循環器病センター 脳内科学部長
成富博章	脳卒中発症防止に ついての系統的解析	国立循環器病センター 脳内科学部長
永田 泉	脳出血関連遺伝子の 探索と至適治療選択	国立循環器病センター 脳血管外科部長
野々木 宏	急性心筋梗塞の成因	国立循環器病センター 心臓血管内科学部長
北風政史	虚血性心疾患重症化 機序の解明	国立循環器病センター 心血管内科学部長
宮田敏行	遺伝子多型解析	国立循環器病センター研究所 病因部部長
花井荘太郎	バイオインフォマティク ス	国立循環器病センター 医療情報学専門官
万波俊文	吹田住民健診における 危険因子の解析	国立循環器病センター 集団検診部
小久保喜弘	生活習慣と動脈硬化の 疫学	国立循環器病センター 集団検診部
菱川音三郎	住民健診システムの充実	吹田市医師会会長
川西克幸	住民健診における 教育システム	吹田市医師会理事
伊達ちぐさ	生活習慣と栄養疫学	武庫川女子大学生活環境学部食物栄養学科教授

目 次

I. 総括研究報告

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化 と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究	4
友池 仁暢	
(資料-1) 倫理審査申請書	8
(資料-2) 倫理審査委員会判定通知書	20
(資料-3) 吹田市基本健康診査健康アンケートの流れ図	21

II. 分担研究報告

1. 脳卒中と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を機軸 とした発症機序の解明に関する研究	22
峰松 一夫	
2. 脳卒中発症に関与する臨床的要因の解明に関する研究	25
ー独自のデータベースの項目吟味と利便性の検討ー	
成富 博章	
3. 脳出血関連遺伝子の探索と至適治療選択に関する研究	35
永田 泉	
4. 虚血性心疾患の遺伝的要因に関する研究	36
野々木 宏	
5. 虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化 と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究	38
北風 正史	
6. 脳卒中および心筋梗塞感受性遺伝子に関する研究	40
宮田 敏行	
7. 生活習慣と栄養疫学	43
伊達 ちぐさ	

8. 国立循環器病センター健診者における頸動脈硬化とストレス および家庭歴に関する横断調査	49
万波 俊文	
9. 循環器疾患の環境要因・遺伝要因に関する研究	53
小久保 喜弘	
10. 吹田市基本健診血清脂質・尿酸値と推移に関する研究	58
菱川 音三郎	
11. OCRを用いた健康アンケートの即時報告書返却の試みに関する検討	60
川西 克幸	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	64
IV. 研究成果の刊行物・別刷	71

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

総括研究報告書

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究

主任研究者 友池仁暢 国立循環器病センター病院長

研究要旨：脳卒中と虚血性心疾患の効果的な予防を確立するためには、発症機序を遺伝素因と環境要因から究明する必要がある。両疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見いだすために、データマイニング法、バイオインフォマティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に研究を進める。初年度は、本研究における研究基盤の整備を行い、基本健診および脳卒中と虚血性心疾患患者に対するプラットフォーム化された診療情報のデータベースを作成した。脳卒中・虚血性心疾患患者と地域住民に対する臨床検査(含、遺伝子多型解析)とアンケート調査を行うので、施設内と吹田市の関連審査委員会で倫理面を審査いただいた。インフォームド・コンセンツのあり方と内容が定まったので、脳卒中・虚血性心疾患関連の候補遺伝子多型について、**TaqMan**を用いた解析のデザインを整備し測定を開始した。

分担研究者：峰松一夫（国立循環器病センター・部長）、成富博章（国立循環器病センター・部長）、永田泉（国立循環器病センター・部長）、野々木宏（国立循環器病センター・部長）、北風政史（国立循環器病センター・部長）、宮田敏行（国立循環器病センター研究所・部長）、花井荘太郎（国立循環器病センター・研究室長）、万波俊文（国立循環器病センター・医師）、小久保喜弘（国立循環器病センター・医師）、菱川音三郎（吹田市医師会・医師会長）、川西克幸（吹田市医師会・医師会理事）、伊達ちぐさ（武庫川女子大学・教授）

生活習慣病に対する危険因子は時代と共に刻々と変化しているので、断面調査の定量性と継続性に対する要求も高くなっている。従って、調査研究におけるデータベースのプラットフォーム化は不可欠である。本研究は、脳卒中と虚血性心疾患の個別化された予防を、両疾患発症の高リスク者に関する生活習慣、遺伝多型、臨床所見について、データマイニング法、バイオインフォマティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に解析し、具体的な指導のための基本原理を見だし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。

A. 研究目的

脳血管障害と虚血性心疾患は超高齢化社会を迎えつつある我が国の大半を占める疾患であるので、個々の病因差に着目した発症予防の確立が期待されている。特に、遺伝子多型の解析が可能となったので、これからの1次予防には、個人の遺伝素因に適合した生活習慣の改善指導も可能と期待される。また、生

B. 研究方法

循環器病センターに入院中または通院中の脳卒中・心筋梗塞患者に対して、本研究に参加していただくことについてのインフォームド・コンセンツ、基本診療情報（含、生活習慣に関する問診調査）のデータベース、遺伝

子多型解析についての共通化について検討した。脳卒中については、患者本人からインフォームド・コンセントをとることが困難な場合があるので、親族に説明した上で代諾者として同意を頂くことにした。高血圧に関連する遺伝子多型の解析は、現在ミレニアム研究で行っており、その中に心血管疾患に関連すると推測される遺伝子も明らかにされつつある。これらが今回解析する多型の第一候補とした。すなわち、入院・外来検査時に採血して、匿名化の手続きを終了した後に、多型解析室でDNAを抽出し TaqMan 法により遺伝子多型のタイピングを行うことにした。遺伝子多型と循環器疾患（特に脳卒中と心筋梗塞）との関連(association study)、遺伝素因や生活習慣要因疾病と関連要因間の交互作用 (gene-gene interaction、gene-environmental interaction)を解析する。

脳卒中と心筋梗塞を発症した後の治療は緊急を要するので、患者はセンターの近隣からより多く集まっており、対象患者の60%は吹田市民である。そこで、患者集団が属する一般住民の生活習慣の危険度を定量的に評価する必要がある。そこで、吹田市民のうち当センター集団検診部を受診する基本健康診査受診予定者に基本健康診査案内とともに、生活習慣アンケートを同時に送付した。生活習慣に関する問診と健康診査の成績、遺伝子多型との間の分散分析ロジスティック解析等を行い、患者と同様の検討を行う。これらの計画は当センターの「遺伝子診断・治療臨床研究審査委員会」「倫理審査委員会」での審査を経て、研究としての妥当性、個人情報保護や対象の自己決定権を損ねることがないこと等を確認していただいた。研究の実施については、吹田市の「遺伝子情報保護連絡会」、「個人情報保護審議会」での審査を受け、公的に承認いただいた。

(倫理面への配慮) インフォームド・コンセ

ントを全対象者より文面にて得る。基本健康診査受診者に対しても、予め、アンケートと健診結果との関係を用いて解析することを明記の上、各医療機関で同意の確認をとる。また、個人情報はセンターの特定の者が管理することにより、個人情報の管理を徹底する。個人情報や遺伝情報、臨床情報を、独立したコンピューターシステムにより厳重に管理し、遺伝情報と臨床情報の解析は、匿名化された番号のみによって取り扱われるので、情報漏洩の危険はない。

C. 研究結果

本年は3年計画の研究の初年度であり、研究体制の整備、研究計画の精緻化、倫理的妥当性を公的に承認していただくための諸手続き、パイロット研究の実施等を行った。脳卒中と虚血性心疾患は、国内外共に異なる病棟で、異なるトレーニングを受けたそれぞれの専門医によって診断と治療が行われている。当センターも例外ではない。本研究の実施にあたって異なる診療体制に共通する基盤を作ることは必須の作業であった。すなわち、基本診療情報、インフォームド・コンセント、遺伝子多型の解析については両疾患群を共通化した。我々は、この作業をプラットフォーム化と呼ぶ。初年度は、各診療科の間診票、診療録記載要領、データの格納法を調査し、基本診療情報をデータベース化するための作業を行った。患者の個人情報を保護し、自己決定権を守る事が研究によって損なわれないように研究計画を文書化し、センターにおける、「遺伝子診断・治療臨床研究審査委員会」と「倫理審査委員会」で審査を受け、研究の科学としての妥当性、必然性、実現可能性、さらに、倫理的正当性について了承を得た。吹田市住民の基本健診の中で、健康アンケートと疾病未病に関する診療情報調査、遺伝子多型の調査は計画したが、これらの実施にあ

たっては病院内の情報管理と同様に施設の上記委員会での承認を得た後、吹田市の「遺伝子情報保護連絡会」と「個人情報保護審議会」で審査して頂き、本研究の実施許可を頂いた。集団検診部では基本健康診査の結果票と生活習慣アンケートの結果説明を一元化できるように、OCRシステムを作った。この結果、大量のアンケートを処理できると同時に、データを管理できる体制を整えた。

D. 考察

都市住民の生活習慣の大規模アンケート調査を実施することにより、現時点でどの生活要因が生活習慣病と関連があるかが断面的に把握できる。生活習慣についての調査項目の大半は集団検診部において、10年前から毎年2000名の単位で実施してきた疫学調査が含まれる。初年度の研究によって、吹田市の住民台帳から無作為抽出して設定した集団と市全体との差異を定量的に把握することが可能となった。これらの基準になるデータがそろうことで、生活習慣病の遺伝素因と生活習慣要因との関連を相関解析とデータマイニング法により行う準備が整った。これらの成績は、生活習慣病に対する生活指導を個人に具体的に示すことを可能とする。生活習慣病に対する危険因子は時代と共に刻々と変化しているので、断面調査のみでは疾病発症の予知力としては限界がある。今回の大規模調査と従来の成績を連結することによって、今まで以上のテーラーメイド化が得られるはずである。

調査研究におけるデータベースのプラットフォーム化は疾病の発生と生活習慣とをつなぐ上で、必須の課題で欠かせぬものである。脳血管障害と虚血性心疾患の病因差に着目した発症予防の解明が、これまで行われていないのが現状であるので、このプラットフォーム化された土俵の上で、多数の脳卒中・虚血

性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因との関係を解析することにより、発症機序を分子レベルで解明することが出来る。これらの成果は新しい解析法、予防法、有効な薬剤等の開発に貢献できる。遺伝子要因と疾患との関連をシステム解析することにより、ゲノムデータによる疾病予測を定量化することが可能となる。

E. 結論

基本健診と脳卒中・虚血性心疾患患者に対してのプラットフォーム上の健康アンケートを完成し、両疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見だし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を実現するにあたり、データ収集を開始した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照

2. 学会発表

別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

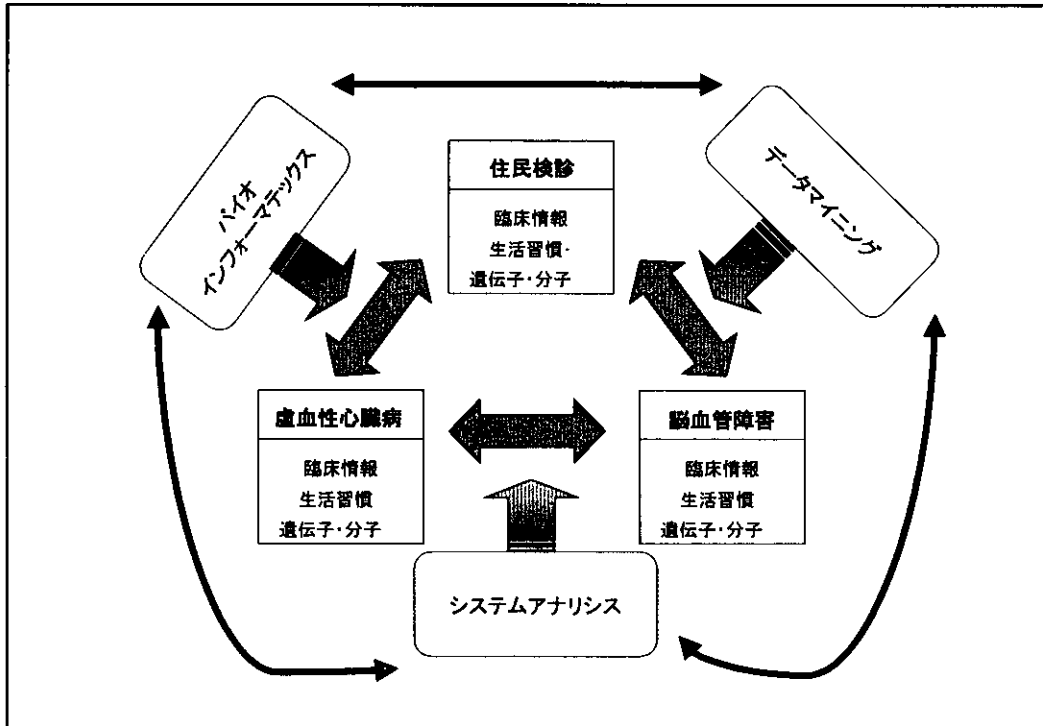
特になし

2. 実用新案登録

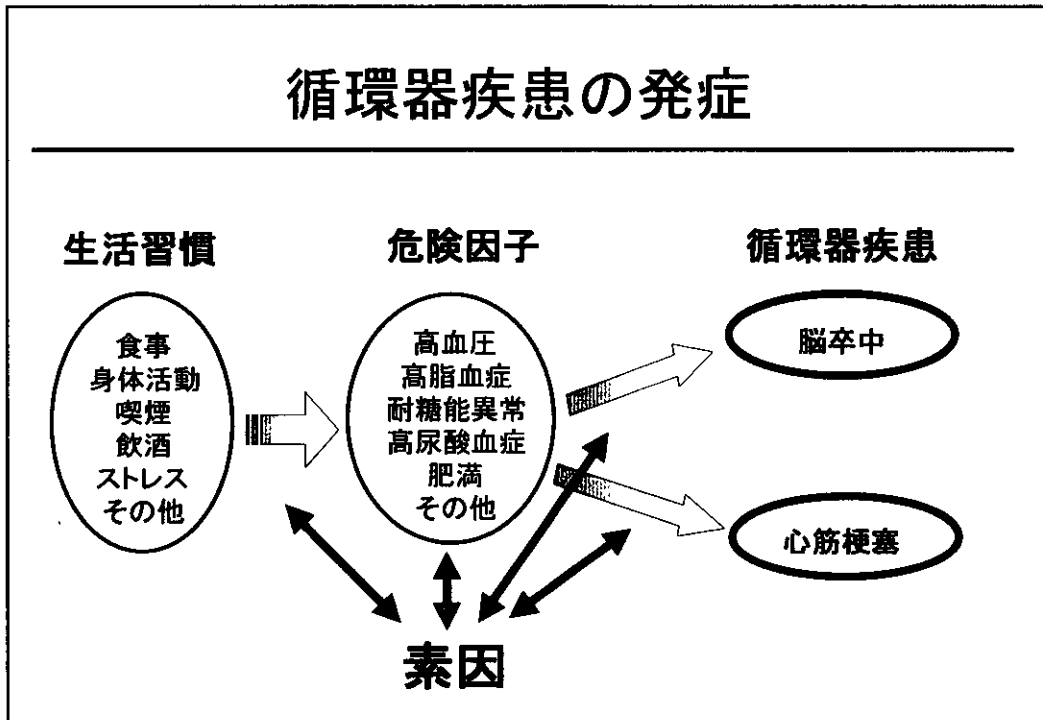
特になし

3. その他

特になし



循環器疾患の発症



(様式1)

国立循環器病センター
平成 年 月 日

国立循環器病センター倫理審査申請書

厚生科研の概要

- 1 目的：脳卒中と虚血性心疾患の発症機序の解明を、データマイニング法、ハイオインフォームアティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、両疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見いだし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。
- 2 対象と方法 ①地域住民の生活習慣調査：吹田市の基本健康診査受診予定者に基本健康診査案内とともに生活習慣アンケートを送付する。受診者には生活習慣アンケート報告書を返却する。生活習慣と基本健康との相関解析を実施する。②脳血管障害・虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因の交互作用に関する症例対照研究 性年齢階層別に無作為抽出された健診受診者の一部を対象に、インフォームド・コンセントを実施し、生活習慣病と遺伝子多型との関係を解析する。循環器病センターを受診する脳卒中・心筋梗塞患者に対して、インフォームド・コンセントを実施し、同意の得られた患者に対して生活習慣アンケート調査と遺伝子解析を実施する。患者本人からインフォームド・コンセントをとることが困難な場合、代理に説明と同意を得る。

3. 情報の保護の方法 連結可能匿名化

4. 同意書の内容

- (1) 連結可能匿名化後、遺伝子解析に対する同意。
- (2) 脳血管障害・虚血性心疾患に関連する遺伝子多型解析の結果を報告される。将来、遺伝子解析の結果が、診断や治療に役立つ情報であると判断された場合に、倫理委員会の承認を得た上で、検査結果を受診者に知らせることがある。その際に、受診者は遺伝子解析結果の説明の可否について自由意思で判断することができる。
- (3) 受診者は遺伝子サンプルを本研究終了後、長期保存または破棄のどちらを希望するかについて判断することができる。

国立循環器病センター倫理委員会委員長殿
平成 年 月 日

申請者名 友池 仁暢
所属 国立循環器病センター
職名 印 病院長 ㊦

国立循環器病センター倫理委員会規定による審査を申請します。

1 課題名	脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究 ※受付番号
2 代表者名	友池 仁暢 所属 国立循環器病センター 職名 病院長
3 共同担当者名	別紙1添付
4. 概要	(1) 目的 脳卒中と虚血性心疾患の発症機序の解明を、データマイニング法、ハイオインフォームアティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、両疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見いだし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。 脳血管障害と虚血性心疾患は我が国の3大死因であり、受療率でも悪性新生物の3倍にも及ぶ。また、訪問看護利用者の3人に1人が脳血管疾患で、循環器疾患全体では利用者の過半数にもなり、両疾患の予防がきわめて重要である。これらの成因に動脈硬化が関与しているが、疾病の発症機序はよく分かっていない。脳血管障害と虚血性心疾患に共通するリスクファクターは世界的に広く認められているが、欧米での虚血性心疾患発症率は脳血管障害の約2倍であるのに対し、我が国では脳血管障害の方が3倍近く多い。何故このような差が生じるのか、未だ解明しないのが現状である。本研究は、国立循環器病センターでの高いデータ精度をもつ多数の症例(年間症例数は虚血性心臓病950例、脳血管障害750例、住民健診対象2000例)と分子疫学を基本にした系統的な解析によって、予防やテーラーメイド医療に役立つ発症機序の解明を行う。第一の特徴は、脳血管障害と虚血性心疾患について患者のデータベースと地域住民の健診調査データベースを同じプラットフォームの上に作成する。対象者は三省指針に準拠して登録し、個人情報管理を行う。第二の点は、地域住民に対応する断面研究と脳血管障害や虚血性心疾患患者に対応する症例対照研究を、個人の特定を非連結とした地域データベースから厳密な基準で選び、臨床情報、生活習慣、遺伝子・分子情報について対比較する。第三の点は、発症機序の解明を、データマイニング法、ハイオインフォームアティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、精度と定量的な優れた成果を得る。これらを実現するため、国立循環器病センターの集検部、病院(心臓血管部門、脳血管部門など)、研究所(病因部、栄養疫学)、運営部(調査課)、吹田市医師会が緊密な連携の下に、1年かけて共同研究を実施することを可能とするために、今回申請するものとする。

(2) 対象及び方法

本研究の方法は大きく分けて、①地域住民の断面研究、②脳血管障害・虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因の交互作用に関する症例対照研究の2つからなる。

①地域住民の断面研究：吹田市の基本健康診査受診予定者に基本健康診査案内とともに、生活習慣アンケートを同時に送付する。アンケートはマークシート方式による回答で受診者に事前に記入し、基本健康診査実施日にマークシートを封筒に入れて回収する。受診後直ちに回収して、読み取り機にかけ、アンケートの結果報告書を作成し、今回の健診結果とともに、今後の受診者への結果指導の資料として利用する。さらに、アンケートの結果と健診との相関分析を行う。生活習慣項目の中で、どの項目が健診結果と関連があるかを解析する。アンケート項目には、食事、身体活動、喫煙、飲酒等が含まれている。

②脳血管障害・虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因の交互作用に関する症例対照研究。性年齢階層別に無作為抽出された健診受診者の一部を対象に、インフォームド・コンセントを実施し、生活習慣病と遺伝子多型の関係を解析する。生活習慣病の危険因子として関連するものに、血圧、脂質、凝固因子、耐糖能異常、代謝関連などがあげられ、解析候補遺伝子多型は、これら関連因子を変動させる可能性のあるものを検討している。そして、それら関連因子に關係する遺伝子多型のうちで、どの遺伝子多型がその関連因子と関連があるのか統計学的に解析し、そこから得られた遺伝子多型を脳血管障害・虚血性心疾患の候補遺伝子とする。また、ゲノム網羅的アプローチも考慮する。一方、循環器病センターを受診する脳卒中、心筋梗塞患者に対して、インフォームド・コンセントを実施し、同意の得られた患者に対して生活習慣アンケート調査を実施する。患者本人からインフォームド・コンセントをとることが困難な場合、親族に説明と同意をとる。遺伝子多型の解析に使用する遺伝子は、入院時検査に合わせた採血、遺伝子抽出し、TagMan法により遺伝子多型を同定する。多型解析とアンケート、診療データを併用し、病型別に解析し、遺伝子多型と脳血管障害・虚血性心疾患との関連(association study)及び遺伝要因と生活習慣要因との交互作用(gene-gene interaction, gene-environmental interaction)を解析する。さらに、脳卒中と虚血性心疾患の発症の違いを生活習慣、遺伝要因、臨床情報をモデルに入れ解析する。また、軽症の患者に対して、患者本人と親族に同一のアンケートを取り、患者本人からアンケートが取れない場合を考え、再理性を予め検討する。さらに、発症前後でアンケートの回答に違いが出ないかどうかの検討も実施する。アンケート調査後、データは医師に返却しマンツーマンによる生活習慣改善指導の基礎資料とする。

(3) 実施場所及び実施期間

実施場所 国立循環器病センター、吹田市医師会
実施期間 平成18年3月31日まで

(4) 審査を希望する理由

本研究は、厚生科学研究である「脳卒中・虚血性心疾患臨床と疫学疫学データのベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究」を行うものである。今回、審査を希望する研究計画は、循環器病センターを受診する脳卒中と虚血性心疾患患者と基本健康診査を循環器病センターで受診する一般住民を対象とした分子疫学研究であるので、個人情報とインフォームド・コンセントの妥当性について、審査を希望するものである。さらに、受診者の特性にあった生活習慣指導を実施するためには、健康アンケートと基本健康診査のデータを合わせる必要がある。そのため、健康者である基本健康診査の結果とアンケートのデータを合わせて解析する際の個人情報がかきまらんとした形で守られるかどうか審査を希望する。

5 人間を直接対象とした医学研究及び医療行為における倫理的配慮について

(1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の個人情報の保護

個人情報管理者が健診情報および個人情報保護を匿名化し、符号のみで識別される血液サンプルおよび匿名化された健診情報を研究者のみに配布する(連結可能匿名化)。遺伝情報と個人識別情報の連結は個人情報管理者のみが可能となるよう情報管理する。

(2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

連結可能匿名化する際に、個人を特定できる情報は遺伝子情報管理室において、個人情報管理者のみが専用のコンピュータを用いて厳重に管理するので、個人情報の漏洩は起こり得ないと考えられる。遺伝子解析結果を個人に知らせることは理論的に可能であるが、病気の診断や治療に結びつく研究成果が現在ではまだ十分ではない。

(3) 医学的貢献度

超高齢化社会を迎えつつある我が国の大半を占める疾患に抜本的な対策が必要である。ゲノム解析が可能となり、これからの1次予防には、個人の特性に合った生活習慣改善指導が必要となってきた。また、生活習慣病に対する危険因子は時代と共に刻々と変化するので、断面調査は今まで以上に定量的に行われ、且つ時代毎に対応していく必要性に迫られている。従って、調査研究におけるデータベースのプラットフォーム化は必須の課題となっている。そこで、今回の研究で独自の視点として、①虚血性心疾患と脳血管障害について患者のデータベースと地域住民の検診調査データベースを同じプラットフォームの上で作成することで臨床と地域疫学の知見を直接に對比させることが出来ること。②地域住民に対応する断面研究と脳血管障害や虚血性心疾患患者に対応する症例対照研究を、臨床情報、生活習慣、遺伝子・分子情報について対比較すること。③発症機序の解明を、データマイニング法、バイオインフォマテックス、システム・アナリシスの多様な手法を系統的に行い、精度と定量的性の優れた成果を得ることが出来ること。従って、このような特徴を生かし、一般住民の大規模アンケートから、生活習慣の実態が把握でき、生活習慣病と関連のみられる生活要因が把握できる。また、その一部の対象者から同意を得て、生活習慣病の遺伝要因と生活習慣要因との関連を多型解析とデータマイニング法により行うので、生活習慣病に対する生活指針を具体的に策定することが可能となる。さらに、多数の脳卒中、虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因との関係(交互作用)を解析することにより、発症機序を分子レベルで解明することが出来る。これらの成果は新しい解析法、予防法、有効な薬剤等の開発に貢献できる。

(4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求める同意を得る方法

一般住民基本健康診査の受診案内送付時に、健康アンケートを同封して、アンケート記入の同意とアンケートと健診結果を合わせて解析することへの同意をアンケートを回収する前にチェック欄を入れて予め受診者に同意を得る(別紙6)。基本健康診査当日に担当医師がアンケートを回収する際に確認する。また、一般住民の中から性年齢階層別に抽出された受診者に、遺伝子解析に関する同意を得るが、すでに国立循環器病センターでは、厚生労働省ミニニアム・ゲノム・プロジェクトとして、「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業を分担して実施している」ので、その同意書とは別に同意を得る(別紙4)。国立循環器病センターに採られた脳血管障害や虚血性心疾患患者に対しては、別紙5の説明文書を用いて、説明者(別紙2)が説明し(別紙7)、別紙3の同意文書により同意を得る。

6 その他の参考事項

(1) 遺伝子サンプルは研究期間中、当センター実験室内の冷凍庫に保存され、コンピューターにより管理される。
(2) 遺伝子サンプル等を細胞・遺伝子・組織バンクに寄託することは予定していない。

注意

- 1. 1～5は必ず記入すること。
- 2. 審査対象となる参考資料があれば、2部添付してください。
- 3. 申請受付日時 毎月10日までとする。
- 4. ※は記入しないこと

研究計画書

(1) 本研究の位置づけ

脳血管疾患と虚血性心臓病は我が国の3大死因であり、受療率でも悪性新生物の3倍にも及ぶ。また、訪問看護利用者の3人に1人が脳血管疾患で、循環器疾患全体では利用者の過半数にもなり、向來患の予防がきわめて重要である。これらの成因に動脈硬化が関与しているが、疾病の発症率は良く分かっていない。脳血管障害と虚血性心疾患に共通するリスクファクターは世界的に広く認められているが、欧米での虚血性心疾患発症率は脳血管障害の数倍であるのに対し、我が国では脳血管障害の方が3倍近く多い。向故このような差が生じるのか、未だ解明されていないのが現状である。本研究は、国立循環器病センターでの高いデータ精度をもつ多数の症例(年間症例数は虚血性心臓病950例、脳血管障害750例、住民健診対象2200例)と分子疫学を基本にした系統的な解析によって、予防やテラーメイド医療に役立つ発症機序の解明を行う。第一の指標は、脳血管障害と虚血性心疾患について患者のデータベースと地域住民の健診調査データベースを同じプラットフォームの上に作成する。対象者は三省指針に準拠して登録し、個人情報等の管理を行う。第二の点は、地域住民に対応する断面研究と脳血管障害や虚血性心疾患患者に対する症例対照研究を、個人の特定を非連結とした地域データベースから厳密な基準で選び、臨床情報、生活習慣、遺伝子・分子情報について対比較する。第三の点は、発症機序の解明を、データマイニング法、バイオインフォマティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、精度と定量性の優れた成果を得る。これらを実現するため、国立循環器病センターの集団検診部、病院(心臓血管部門、脳血管部門など)、研究所(病因部、栄養疫学)、運営部(調査課)、吹田市医師会が緊密な連携の下に3か年かけて共同研究を実施することを可能とする。

(2) 提供者を募ぶ方針

症例に対しては、当センター心臓血管部門、脳血管部門を受診した脳血管障害と心疾患患者を対象とする。入院時検査に合わせて、本研究の説明と同意を実施し、同意の得られた患者を対象とする。また、対照としては、当センター集団検診部を受診した一般住民を対象とする。基本健康診査に際して、現在実施しているミレニアム・ゲノム・プロジェクトの同意書に加えて、本研究の同意書を別途とり、同意の得られた受診者のみを対象とする。

さらに、吹田市基本健康診査に合わせて生活習慣アンケートを実施する。アンケート用紙に、アンケートに対する同意と基本健康診査の結果を解析に利用することへの同意をとり、得られた受診者を対象とする。

(3) 研究の意義、目的、方法、期間、予測される結果及び危険、個人情報保護の方法

【研究の目的】

脳卒中と虚血性心疾患の発症機序の解明を、テータマイニング法、バイオインフォマティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、向來患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原則を見いだし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高い

テラーメイド医療を目指すことを目的とする。

【方法】

本研究の方法は大きく分けて、①地域住民の断面研究、②脳血管障害・虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因の交互作用に関する症例対照研究の2つからなる。

①地域住民の断面研究、吹田市の基本健康診査受診予定者に基本健康診査案内とともに、生活習慣アンケートを同時に送付する。アンケートはマークシート方式による回答や受診者に事前記入し、基本健康診査実施日にマークシートを持参してもらい、受診後直ちに回収して、読み取り機にかけて、アンケートの結果報告書を作成し、今回の健診結果とともに、今後の受診者への結果指導の資料として利用する。さらに、アンケートの結果と健診との相関分析を行い、生活習慣項目の中で、どの項目が健診結果と関連があるのかを解析する。アンケート項目には、食事、身体活動、喫煙、飲酒等が含まれている。

②脳血管障害・虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因の交互作用に関する症例対照研究は、年齢階層別に無作為抽出された健診受診者の一部を対象に、インフォームド・コンセントを實施し、生活習慣病と遺伝子多型との関係を解析する。生活習慣病の危険因子として関連するものには、血圧、脂質、凝固因子、耐糖能異常、代謝関連などがあげられ、解析候補遺伝子多型は、これら関連因子を変動させる可能性のあるものを検討している。そして、それら関連因子に関連する遺伝子多型のうちで、どの遺伝子多型がその関連因子と関連があるのか統計学的に解析し、そこから得られた遺伝子多型を脳血管障害・虚血性心疾患の候補遺伝子とする。また、ゲノム網羅的アプローチも考慮する。一方、循環器病センターを受診する脳卒中、心筋梗塞患者に対して、インフォームド・コンセントを實施し、同意の得られた患者に対して生活習慣アンケート調査を実施する。患者本人からインフォームド・コンセントをとることが困難な場合、親族に説明と同意をとる。遺伝子多型の解析に使用する遺伝子は、入院時検査に合わせて採血、遺伝子を抽出し、TaqMan法により遺伝子多型を同定する。多型解析とアンケート、診療データを併用し、病型別に解析し、遺伝子多型と脳血管障害・虚血性心疾患との関連(association study)、及び遺伝要因と生活習慣要因との交互作用(gene-gene interaction, gene-environmental interaction)を解析する。さらに、脳卒中と虚血性心疾患の発症の違いを生活習慣、遺伝要因、臨床情報をモデルに入れ解析する。また、発症の患者に対して、患者本人と親族に同一のアンケートを取り、患者本人からアンケートが取れない場合を考え、再現性を予め検討する。さらに、発症前後でアンケートの回答の違いが出ないかどうかの検討も実施する。アンケート調査後、データは医師に返却しマンツーマンによる生活習慣改善指導の基礎資料とする。

【期間】

本研究期間は、承認時より平成16年3月31日までである。提供者が遺伝子サンプルを新たに計画・実施される遺伝子研究に使用されることに同意を表明したものに關しては、長期間保存し、本研究期間が延長になる場合や、遺伝子サンプルを本研究以外の目的に用いる場合には、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受ける。

【予測される成果】

超高齢化社会を迎えつつある我が国の大半を占める疾患に抜本的な対策が必要である。ゲノム解析が可能となり、これからの1次予防には、個人の特性に合った生活習慣改善指導が必要となってきた。また、生活習慣病に対する危険因子は時代と共に刻々と変化するので、断面調査は今まで以上に定量的に行われ、且つ時代毎に対応していく必要性に迫られている。従って、調査研究におけるデータベースのプラットフォーム化は必須の課題となっている。そこで、今回の研究で独創的な点として、第1に、虚血性心疾患と脳血管障害について患者のデータデータベースと地域住民の検診・調査データベースを同じプラットフォームの上で作成するので臨床と地域疫学の知見を直接に對比させることが出来ること。第2に、地域住民に対応する断面研究と脳血管障害や虚血性心疾患患者に対応する症例対照研究を、臨床情報、生活習慣、遺伝子・分子情報について対比検討すること。第3に、発症機序の解明を、データマイニング法、ハイオインフォーマティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、精度と定量的性の優れた成果を得ることが出来る点にある。従って、このような特徴を生かし、一般住民の大規模アンケートから、生活習慣の実態が把握でき、生活習慣病と関連のみられる生活要因が把握できる。また、その一部の対象者から同意を得て、生活習慣病に対する生活指針を具体的に策定することが可能なデータマイニング法により行うので、生活習慣病の遺伝要因と生活習慣要因との関連を多型解析とデータ解析により、多量の脳卒中・虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要因との関係(交互作用)を解析方法、有効な薬剤等の開発に貢献できる。

【予測される危険】

本研究における遺伝子解析研究により、サンプル等の提供者およびその家族等に危険や不利益が及ぶ可能性は、以下の理由によりきわめて小さいと考えられる。

- ① 本研究では、国立循環器病センターの個人情報管理者(総長の指名した職員)が、個人情報や遺伝情報、臨床情報を、独立したコンピューターシステムにより厳重に管理し、遺伝情報と臨床情報の解析は、匿名化された番号のみによって取り扱われるので、情報漏洩の危険はほとんどない。
- ② 本研究は多数の人を対象に、多数の遺伝子の解析情報を相互に比較することにより、脳血管障害と虚血性心疾患に関連する遺伝子を同定することを目的とする研究であり、特定の人の遺伝子解析結果情報は、その人の健康な状態などを評価するための情報としては不十分である。
- ③ 脳血管障害と虚血性心疾患は多因子疾患であり、一つ一つの相対危険度の比較的小さい危険因子が複数関与し、かつ最終的な発症には、環境因子が重要な要因として関与していると考えられる。
- ④ 吹田市医師会の基本健康調査と生活習慣アンケートに関する個人情報、国立循環器病センターと同様に、臨床情報を、独立したコンピューターシステムにより厳重に管理するので、情報漏洩はほとんどない。

【個人情報の保護の方法】

本研究が対象とする血液サンプル等に付随する国立循環器病センターの個人情報は、その血液サンプル等の提供を受けた国立循環器病センターの個人情報管理者が管理・保護する(連結可能匿名化)。

吹田市医師会の基本健康調査と生活習慣アンケートの個人情報は、吹田市個人情報保護条例に遵守して、吹田市医師会の個人情報管理者が管理・保護する。

(4) 血液サンプル等の種類・量

国立循環器病センターで遺伝子多型の解析を行うための血液採血量は、脳血管障害・虚血性心疾患患者一人あたり約10 ml、集団検診部で5mlとする。この血液サンプルおよび検診情報は匿名化された後に解析する。

(5) 研究責任者等の氏名

研究責任者 国立循環器病センター 病院長 友池 仁暢
研究担当者 (別紙1) の通り

(6) インフォームド・コンセントのための手続き及び方法

症例に対しては、当センター心臓血管部門、脳血管部門を受診した脳血管障害と心疾患患者またはその代理の方に、入院時検査に合わせて、別紙5を用いて、本研究の説明と同意を実施し、別紙3に同意の得られた患者を対象とする。対照として、当センター集団検診部の基本診査受診者で本研究の説明をミニアム・ゲナム・プロジェクトの説明と合わせて受け、これらの実施に別紙2の同意書文書により同意した者を対象とする。

さらに、吹田市基本健康調査では、アンケート用紙に当アンケートに対する同意と基本健康調査の結果を解析に利用することへの同意を別紙6の同意文書により同意した受診者を対象とする。

(7) インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書

別紙4および別紙5

(8) 提供者本人からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合、その研究の重要性及び本人から血液サンプルの提供を受けなければ研究が成り立たない理由並びに代替者等を選定する考え方

受診者が意思疎通困難の場合には、代理人に同意を求める。

(9) 遺伝情報の開示に関する考え方

遺伝子多型の結果は候補遺伝子を多人教用いた追跡調査でその意義を見出さないと、診療情報レベルに達さない。そのためには、前向きに長期の研究が必要であり、本研究の成果を公開して

も、それだけでは何ら意味あるものにはならない。従って、個人の遺伝子解析結果の情報は、その人の健康状態などを評価するための情報としては不十分であるので、開示しない。なお、将来遺伝子解析の結果が診断や治療に役立つ情報であると判断された場合に、倫理委員会の承認を得た上で、検査結果を患者や受診者に知らせることがある。その際に、その者は遺伝子解析結果の説明の可否について、自由意思で判断することができる。

(10) 研究実施前提供サンプル等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、三省指針への適合性

本研究実施前の遺伝子サンプルを使用する場合には、倫理審査委員会で承認された同意の得られたもののみを使用する。また、共同研究機関から臨床情報、遺伝子サンプルまたは遺伝情報の提供を受ける可能性がある。共同研究機関は、それぞれの倫理審査委員会で承認された研究計画書に従って、インフォームド・コンセントを取得する。以上の研究計画は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日)」に沿ったものであることを必須とする。

**(11) 遺伝子サンプル等または遺伝情報を外部の機関に提供する場合や研究の一部を委託する場
合の匿名化方法等の事項(契約の内容を含む)**

共同機関および、それ以外の公的研究機関や民間の機関に、遺伝子サンプルや遺伝情報の解析業務の委託することがある。解析を委託する場合には、遺伝子サンプルを匿名化し、Maternal transfer agreement を交わす。

(12) 遺伝子サンプル等の保存方法とその必要性

研究中、国立循環器病センターにおいて遺伝子サンプルと血清(紫)を保存する。研究終了後は、同意書の内容に当たって破棄または保存する。

(13) 遺伝子サンプル等の廃棄方法およびその際の匿名化の方法

遺伝子サンプル等の廃棄が必要な場合は、匿名化番号などをコンピュータ上から完全に削除し、国立循環器病センターの責任において、遺伝子サンプルを廃棄する。

(14) 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

本研究は遺伝子の多型解析であり、得られたゲノム情報については、遺伝子カウンセリングの必要性は少ないと考えられる。しかしながら、受診者の希望がある場合は、当センターにおいて専門家による遺伝カウンセリングを行う。

(15) 研究資金の調達方法

本研究は、厚生労働省科学学術研究費による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の一環として支出される。

研究担当者リスト

所属	職種
1. 統括と推進	
友池 仁暢	病院長
3 脳血管障害、虚血性心疾患担当	
峰松 一夫	脳血管内科部長
長谷川 泰弘	脳血管内科部長
矢坂 正弘	脳血管内科部長
木村 和美	脳血管内科医師
大槻 俊輔	脳血管内科医師
横田 千晶	脳血管内科医師
大坪 亮一	脳血管内科医師
高田 達郎	脳血管内科医師
井上 剛	脳血管内科医師
稀口 良也	脳血管内科医師
野越 慎司	脳血管内科医師
成宮 博幸	脳血管内科部長
長束 一行	脳血管内科部長
宮下 光太郎	脳血管内科部長
田口 明彦	脳血管内科部長
森脇 博	脳血管内科医師
大江 洋史	脳血管内科医師
渡邊 吉将	脳血管内科医師
大槻 美佳	脳血管内科医師
水野 恵子	脳血管内科医師
永田 泉	脳血管外科部長
柳本 広二	脳血管外科部長
林 克彦	脳血管外科医師
村尾 健一	脳血管外科医師
飯原 弘二	脳血管外科医師
東 登志夫	脳血管外科医師
木暮 修治	脳血管外科医師
高橋 淳	脳血管外科医師
野々木 宏	心臓血管外科部長
後藤 葉一	心臓血管内科部長
宮崎 俊一	心臓血管内科部長
川村 淳	心臓血管内科部長
西上 和宏	心臓血管内科部長

インフォオームド・コンセントに係る一連の手続きにおける説明者

林 富貴雄	病院	心臓血管内科医師
森井 功	病院	心臓血管内科医師
安田 聡夫	病院	心臓血管内科医師
野口 祥司	病院	心臓血管内科医師
鈴木 義明	病院	心臓血管内科医師
堀 亘	病院	心臓血管内科医師
尾野 相隆	病院	心臓血管内科医師
寺島 正浩	病院	心臓血管内科医師
北風 政史	病院	心臓血管内科部長
砂川 賢二	病院	心臓血管内科部長
石田 良雄	病院	心臓血管内科部長
山岸 正和	病院	心臓血管内科部長
安村 良男	病院	心臓血管内科部長
中谷 敏	病院	心臓血管内科部長
杉町 勝一彦	病院	心臓血管内科医師
樺村 智隆	病院	心臓血管内科医師
金	病院	心臓血管内科医師
2 基本健康診査及び生活習慣アンケート担当		
万代 隆	病院	集団検診部医師
万波 俊文	病院	集団検診部医師
小久保喜弘	病院	集団検診部医師
小山 祐子	病院	集団検診部医師
稲本 望	病院	集団検診部医師
菱川 晋三郎	吹田市医師会	医師会長
川西 克幸	吹田市医師会	医師会理事
伊達 ちぐさ	武庫川女子大学	教授
	生活環境学部食物栄養学科	
3. 遺伝子多型解析担当	研究所	病因部部長
宮田 敏行		
4 インフォオームデイクス担当	運営部	調査課高度情報専門官
花井 庄太郎		

職種	所属	氏名
脳血管内科部長	病院	峰松 一天
脳血管内科医長	病院	長谷川 泰弘
脳血管内科医長	病院	矢坂 正弘
脳血管内科医長	病院	木村 和美
脳血管内科医師	病院	大槻 俊輔
脳血管内科医師	病院	横田 千晶
脳血管内科医師	病院	大坪 亮一
脳血管内科医師	病院	高田 達郎
脳血管内科医師	病院	井上 剛
脳血管内科医師	病院	樋口 良也
脳血管内科医師	病院	野越 慎司
脳血管内科部長	病院	成富 博章
脳血管内科医長	病院	長東 一行
脳血管内科医長	病院	宮下 光太郎
脳血管内科医長	病院	田口 明彦
脳血管内科医師	病院	森脇 博
脳血管内科医師	病院	大江 洋史
脳血管内科医師	病院	渡邊 吉将
脳血管内科医師	病院	大槻 美佳
脳血管内科医師	病院	永野 恵子
脳血管外科部長	病院	永田 泉
脳血管外科医長	病院	柳本 広二
脳血管外科医師	病院	林 克彦
脳血管外科医師	病院	村尾 健一
脳血管外科医師	病院	飯原 弘二
脳血管外科医師	病院	東 登志夫
脳血管外科医師	病院	木暮 修治
脳血管外科医師	病院	高橋 淳
心臓血管内科部長	病院	野々木 宏
心臓血管内科医長	病院	後藤 葉一
心臓血管内科医長	病院	宮崎 俊一
心臓血管内科医長	病院	川村 淳
心臓血管内科医長	病院	西上 和宏
心臓血管内科医師	病院	林 富貴雄
心臓血管内科医師	病院	森井 功
心臓血管内科医師	病院	安田 聡夫

野口 輝夫
 鈴木 祥司
 堀 義明
 尾野 亘
 大塚 頼隆
 寺島 正浩
 北風 政史
 砂川 賢二
 石田 良雄
 山岸 正和
 安村 良男
 中谷 敏
 杉町 一彦
 樺村 智隆
 万代 隆
 万波 俊文
 小久保 喜弘
 小山 祐子
 稲本 望

病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院
 病院

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科医師
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長
 心臓血管内科部長

脳卒中・虚血性心疾患の遺伝子解析と生活習慣アンケートに関する同意書

国立循環器病センター 病院長 友池 仁暢 殿

(説明者) 所属 _____ 職名 _____

氏名: _____ ④ (署名または記名・押印)

私は遺伝子解析(厚生労働省科学研究費による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究」)、及び生活習慣アンケートの実施について説明文書を用い、以下の項目について説明を受け、理解しました。

- ・ 脳血管障害・虚血性心疾患に関連する臨床情報の収集とともに、遺伝子情報の分析を行います。同意書を用いて解析が行われること(項目1)
- ・ 研究協力の任意性と撤回の自由(項目2)
- ・ 研究テーマ・研究責任者・方法と期間(項目3)
- ・ 遺伝子解析、および遺伝子以外の特別項目実施の費用(項目4)
- ・ 研究計画等の開示(項目5)
- ・ 個人情報(プライバシー)の保護(項目6)
- ・ 生活習慣アンケート、及び遺伝子解析結果の報告(項目7)
- ・ 遺伝子解析終了後の遺伝子サンプル等の取り扱い方針(項目8)
- ・ 知的財産権、研究成果の公表(項目9)
- ・ 研究に協力することによる利益および不利益(項目10)
- ・ 遺伝カウンセリングの実施(項目11)

については、私は、上記の遺伝子解析及び生活習慣アンケートに関して、

- 同意します。 同意しません。(どちらかの□内にチェック(レ)を入れて下さい)
- また、私はこの研究が終了した後でも、提供した遺伝子サンプルと血液(尿)を長期保存され、将来、新たに計画・実施される遺伝子の解析に使用されることに關して、
- 同意します。 同意しません。(どちらかの□内にチェック(レ)を入れて下さい)

平成__年__月__日 患者名: _____ ④ (署名または記名・押印)
 (代理人の場合)

氏 名: _____ (署名または記名・押印) (患者との関係)

住 所: _____ 〒__ __ __

電話番号 _____ (_____)

脳卒中・虚血性心疾患の遺伝子解析と生活習慣アンケートに関する同意書

国立循環器病センター 病院長 友池 仁暢 敬

(説明者) 所属 _____ 職名 _____
氏名: _____ ⑩ (署名または記名・押印)

私は遺伝子解析 (厚生労働省科学研究費による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究」)、及び生活習慣アンケートの実施について説明文書を用い、以下の項目について説明を受け、理解しました。

- ・ 脳血管障害・虚血性心疾患に関連する臨床情報の収集とともに、遺伝子情報の分析を行い、両者を用いて解析が行われること (項目1)
- ・ 研究協力の任意性と撤回の自由 (項目2)
- ・ 研究リーダー・研究責任者・方法と期間 (項目3)
- ・ 遺伝子解析、および遺伝子以外の特別項目実施の費用 (項目4)
- ・ 研究計画等の開示 (項目5)
- ・ 個人情報 (プライバシー) の保護 (項目6)
- ・ 生活習慣アンケート、及び遺伝子解析結果の報告 (項目7)
- ・ 遺伝子解析終了後の遺伝子サンプル等の取り扱い方針 (項目8)
- ・ 知的財産権、研究成果の公表 (項目9)
- ・ 研究に協力することによる利益および不利益 (項目10)
- ・ 遺伝カウンセリングの実施 (項目11)

については、私は、上記の遺伝子解析及び生活習慣アンケートに関して、

同意します。 同意しません。(どちらかの□内にチェックを入れて下さい)

また、私はこの研究が終了した後でも、提供した遺伝子サンプルと血清(液)を長期保存され、将来、新たに計画・実施される遺伝子の解析に使用されることに関して、

同意します。 同意しません。(どちらかの□内にチェック(レ)を入れて下さい)

平成 年 月 日 受診者名: _____ ⑩ (署名または記名・押印)
(代理人の場合)

氏 名: _____ (署名または記名・押印) (受診者との関係、)

住 所: _____ (市区町村)

電話番号 _____ ()

脳血管障害・虚血性心疾患の生活習慣アンケートおよび遺伝子解析のご協力をお願い

脳血管内科・外科および心臓内科を受診される方々に

国立循環器病センターでは、厚生労働省科学研究費を用いて、脳血管障害・虚血性心疾患の予防のために、生活習慣と遺伝子(体質)の両方からみていき、脳血管障害・虚血性心疾患になりやすい生活習慣を見つけたし、さらに体質的に脳血管障害・虚血性心疾患になりやすい方でも、どのような生活習慣をとれば脳血管障害・虚血性心疾患になりにくいかわを見つけたことが目的です。これから説明する内容にご同意いただける方は、同意書にご署名いただき、生活習慣に関するアンケートにお答えくださいますようお願いいたします。

1. 生活習慣アンケートについて

あなたが、日常している平均的な生活習慣について正直にお答えください。このアンケートにお答えくださったデータは、解析して、ご本人にその結果をお返しいたします。今後の生活習慣にご参考にしてください。また、アンケートの内容は、個人を識別できないようにしたうえで、健康者の生活習慣と比べて、脳血管障害・虚血性心疾患の予防に役立てていきます。

II. 遺伝子解析について

あなたがこの説明をよく理解した上で、同意していただいた場合は、「遺伝子解析及び生活習慣アンケートへの同意文書」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が不利益を被ることはありません。

以下に、遺伝子解析に関する説明と同意に関わるいくつかの重要な点を順に説明します。

遺伝子に関する説明は(資料1)の通りです。また、遺伝子に関するご質問がある場合は、専門家がお答え致します。

(項目1) 遺伝子の解析をおこなうこと

この検査は、脳血管障害・虚血性心疾患に関係する生まれつきの体質(遺伝素因)の有無や薬の効き目の違いを、遺伝子のタイプ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。通常の採血の中で血液を採取し(以後「血液サンプル」と呼ぶ)、それから抽出された遺伝子(以後「遺伝子サンプル」と呼ぶ)は、臨床データと合わせて、病気の人と健康な人の遺伝子のタイプを比較し、遺伝子の解析を病気の健診に用いる方法を開発する目的に使用いたします。このため、脳血管障害・虚血性心疾患に関係する遺伝子を調べたいと考えていますが、今は特定の遺伝子の名前をお示しすることはできません。

(項目 2) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究に協力するかどうかは、あなたの自由意思で決定して下さい。同意しなくても、あなたの不利益になるようなことは一切ありません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を被ることはなく、いつでも同意を取り消すことができます。同意を取り消す場合は、ご連絡を頂ければ、同意取り消し用の文書をお渡しいたします。署名のうえ、ご返送下さい。その時点で、採取した血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、それ以降は用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、血液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もあります。

(項目 3) 研究テーマ・研究責任者・方法と期間

研究テーマ 厚生労働省科学研究費による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：「脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究」

研究責任者 国立循環器病センター 友池 仁暢 病院長

方法・期間 遺伝子解析に必要な採血量は約 10 ml で、一回の採血で終わります。この血液サンプルから DNA を取り出し、病気に関係した遺伝子や薬の効き目に影響する遺伝子の違いの有無を調べます。あなたの遺伝子解析結果は、臨床データとともに、疫学的に解析され、脳血管障害・虚血性心疾患に關係する遺伝子を見出すために利用させて頂きます。多施設と共同で解析することもあります。本研究の実施期間は、倫理審査委員会承認後、平成 18 年 3 月 31 日までとします。

(項目 4) 遺伝子解析、および遺伝子以外の特別項目実施の費用

この研究は脳血管障害・虚血性心疾患と遺伝子の關係を調べて、脳血管障害・虚血性心疾患の予防・診断・治療法の開発に結びつけることを目的とした研究です。この研究にかかる費用は厚生労働省の「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」の研究費から支出しますので、あなたの本研究に関する負担は一切ありません。

(項目 5) 研究計画等の開示

希望があれば、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は提示します。

(項目 6) 個人情報（プライバシー）の保護

遺伝子の研究結果は、他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。あなたの血液サンプルや撮影結果は、分析前に、あなたの個人情報の代わりに新しく符号をつけます（匿名化）。あなたはこの符号を結びつける対応表は、国立循環器病センター遺伝情報管理室において個人情報管理者が厳重に保管します。

(項目 7) 解析結果の報告

遺伝子解析結果は、さらに詳しく：研究を必要とし、結果をどのように理解すべきか現段階では十分に分かっていないため、解析結果は現段階ではお知らせできません。ただし、将来病気の明確な関係が見つかれば、あなたがその結果を知ることが有益であると判断される場合に限って、当センターの倫理審査委員会の承認のもとに、医師からあなたに、その結果の説明を受けるか否かについて問い合わせることかあります。

(項目 8) 研究終了後の遺伝子サンプル等の取り扱いについて

あなたの遺伝子サンプルと血清(漿)は、原則として本研究のために用いさせていただきます。しかし、もし、あなたが同意していただければ、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ます。将来、遺伝子サンプルと血清(漿)を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受けた上で利用します。あなたの遺伝子サンプルと血清(漿)が本研究計画終了後、保管させていただけるか、廃棄を希望されるか、そのどちらかを同意書にご記入をお願いいたします。

(項目 9) 知的財産権、研究成果の公表

将来、遺伝子解析研究の成果が知的財産権を生み出す可能性があり、その場合、当該知的財産権は国や研究者などに属し、提供者であるあなたには帰属しません。また、遺伝子サンプルから得られた遺伝情報などの研究成果は、適時、学会や学術雑誌等に公表します。この際、個人情報は一切公表せず、集団としての特徴のみを記述いたします。

(項目 10) 研究に協力することによる利益と不利益

生活習慣のアンケートの結果は、分かりやすい説明を付けてご報告します。また、遺伝子解析によって病気の予防や治療につながる有用な成果が得られた場合、その成果を社会へ還元することにより、あなたはその一員として、新しい知見にもとづく病気の予防や治療を受けることができます。当センターでは、万が一の個人情報漏洩による不利益を防ぐため、機密保持のための責任者（個人情報管理者）を置くなど個人情報の厳重な管理により、不利益が起らないような責任体制を組織しています。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、それによる不利益を受けることはありません。

(項目 11) 遺伝カウンセリングの実施

本研究において遺伝カウンセリングが必要となる状況は少ないと考えられますが、倫理審査委員会がその必要性を指摘した場合、あるいはあなたが希望される場合には、当センターの専門家による遺伝カウンセリングを行います。

平成 年 月 日 (印刷)
研究実施責任者 国立循環器病センター 友池 仁暢 病院長
お問い合わせ先 国立循環器病センター 電話 06-6833-5012
説明者

生活習慣アンケートに関する同意書

吹田市市長 阪口善雄 殿
吹田市医師会会長 菱川音三郎 殿
国立循環器病センター病院長 友池仁暢 殿

私は、生活習慣アンケートについて、以下の項目について理解いたしました。

- 1. 基本健康診査受診時に、生活習慣アンケートを記入したものを持参する。
- 2. 基本健康診査結果報告時に、生活習慣アンケートの結果を受け取る。
- 3. 個人情報(プライバシー)の保護。
- 4. 生活習慣アンケートと基本健康診査のデータをあわせた解析を行うこと。

ついては、私は生活習慣アンケートに関して

同意します。 同意しません。

(どちらかの□内にチェック印(シ)を入れてください。)

平成 年 月 日

受診者名: _____

住所:吹田市 _____

電話番号: (_____) _____

《説明者用説明資料》

厚生労働省における効果的医療技術の確立推進臨床研究事業として実施される「脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学データのデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究」においては、個体の持つ遺伝的な多様性と様々な疾病との関連を研究し、それを疾病の予防、早期発見、早期治療に応用し、人々の福祉に大きく貢献することが期待されている。一方、遺伝子解析により、被験者、その家族・血縁者さらには関連する疾病の罹患者が、様々な倫理的・社会的問題に直面する可能性がある。この問題に対処するため、被験者およびその関係者の尊厳、人権および利益を保護することを目的とし、平成13年3月に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、いわゆる「三省(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)倫理指針」が策定され、本文書はインフォームド・コンセントに係る説明を行う者が、当該指針の記載を十分に理解することを目的として作成したものである。

本研究における、検体等提供者とは、普通の健康状態の人、即ち、ある疾病の健康対照群として、あるいは基本診査受診者として研究に自主的に協力する者である。

研究の結果は、研究段階のものが多く、その解釈が確定しておらず、また集団として解析されるため、受診者の健康状態の評価や疾病の予防・診断・治療に影響する可能性は極めて低いものと予測される。しかし、このようにして得られた遺伝情報により、受診者やその家族などが様々な利益を被る可能性を否定することはできない。そこで、研究協力に関するインフォームド・コンセントのための説明に当たっては、被験者が遺伝子解析研究の持つ特殊性を十分に理解した上で、研究への協力または非協力を自発的に決定できるよう配慮する必要がある。また、被験者や家族のプライバシーを最大限に保護し、被験者からの質問に対しては、必要に応じて医師や遺伝カウンセリング担当者等の協力を得て、対応することが望まれる。

受診案内送付時に、説明者が用いる協力者用文書と遺伝子に関する説明用パンフレットを同封する。また、受診者にビデオを見せられ、その後説明者が個々の受診者に説明する。

以下に、インフォームド・コンセントを得るための具体的な手続きを記載する。

《説明に当たる者の資格》

インフォームド・コンセントの手続きにおける説明は、研究担当者の一員であり、倫理審査委員会で承認された研究計画書のなかで「インフォームド・コンセントに係る一連の手続きにおける説明者」として認められた人とする。

《代諾について》

受診者本人からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合には、その実施しようとしている研究の重要性が高く、かつ、その受診者から採血した血液検体(以後「血液サンプル」と呼ぶ)

の提供がなければ研究が成り立たない」と倫理審査委員会が承諾し、研究機関の長が許可した場合にかぎり、受診者本人の代諾者等からのインフォームド・コンセントを受けることができる。

代諾者が認められるのは、受診者が短呆や意識不明等により有効なインフォームド・コンセントができないと客観的に判断された場合、また、提供者が死者であり、その生前における明示的な意思に反していない場合である。代諾者の選定にあたっては、三省倫理指針、8 インフォームド・コンセントの細則1-3を参照していただきたい。

《具体的な手順》

インフォームド・コンセントの手続きにおける説明に当たっては、説明者は倫理審査委員会で認められた説明文書を用い、以下に述べる項目について適切かつ十分な説明を行い、説明を受ける者が自由意思に基づいて、血液サンプル提供への同意を表明できるようにしなければならない。

なお、身体障害などにより説明文書を読むこと、あるいは署名ができない受診者に対しては、研究担当者でない者を立ち会わせただ上で、説明を行い、同意を得なければならない。また、説明者は署名された同意書の写しを受診者または代諾者に渡すとともに、同意書を所定の場所に保管すること。

《説明事項》

(1) 研究協力の任意性と撤回の自由

受診者に対し、血液サンプルの提供は任意であっていつでも同意は撤回できることを伝える。さらに、受診者が血液サンプル提供に同意しない場合、あるいは同意を撤回した場合においても、疾病等の診療において不利益な扱いを受けないことを説明する。同意を撤回した場合同様に、無能匿名化されている場合を除き、その撤回に係わる検体および研究結果は廃棄されることを説明する。

(2) 研究協力を要請する理由

検体等提供者は、遺伝子解析研究に自発的に協力する意思を持ち、性、年齢、健診結果など一定の条件を満たす者、あるいは任意に選ばれた者であることを説明する。その上で、この研究の目的が、検体等提供者を健康対照群として遺伝子解析を行い、ある病気の患者における分析結果などを解釈するための重要な役割を果たすこと、さらに、遺伝子解析による疾病健診技術の開発などを旨とするものであることを説明する。このため、高血圧等循環器疾患に関する遺伝子を調べるにあたり、現段階で特定の遺伝子の名前を示すことはできないことを説明する。

(3) 研究責任者の氏名および職名

研究責任者の氏名および職名を告げる。

(4) 予測される研究結果と提供者の危険・不利益

本研究においては、遺伝子解析研究の成果が集団で解析されるため、受診者にとっての直接

的な利益は期待できないこと、また、受診者にとって不利益な事象としては、検査時の注射針を刺す痛みがあるが、これは一般の検査採血時に同時に採血するので、侵襲度は増えない。さらに、遺伝子検査の結果が外部に漏れた場合、不利益を被る可能性が考えられることなどを告げる。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ないことなども説明する。

上記の不利益を防止するために、コンピュータを使用し、個人情報厳格な管理を実施して、遺伝子と健診情報との解析は匿名化後、行うことを具体的に説明すること。

(5) 研究計画、方法の開示

希望により、他の受診者の個人情報保護や遺伝子解析研究の独創性の確保に支障が生じない範囲で、その血液サンプルを用いた遺伝子解析研究の研究計画、遺伝子解析の方法等の資料を入手または閲覧することができることを告げる。

(6) 血液サンプルおよび診療情報の匿名化

匿名化(氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな符号をつけること)によって、血液サンプルや情報の由来する個人を特定できなくすることを行うこと、受診者と新たにつける符号との対応表は厳重に管理され、解析を行う研究者は誰のものかわからない状態で研究を行うことなどを説明する。

(7) 血液サンプル、診療情報、遺伝情報の他の研究機関への提供

ケラム網羅的アプローチも考慮するので、血液サンプル、診療情報、または遺伝情報を他の機関へ提供することもある。

(8) 研究結果の開示

検体等提供者を対象として得られた遺伝子解析結果は、疾病健診技術の開発、あるいは症例群などに対する対照群として、多くの人の解析結果をまとめて集団として解析されるため、個々の遺伝情報は、受診者または代諾者を含め誰にも開示できないことを説明する。ただし、受診者の遺伝子解析の結果、受診者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な治療方法があるときは、倫理審査委員会の意見を聞いた上で、受診者やその血縁者に対し、その情報の開示につき照会がなされることもあることを説明する。研究の進み具合やその成果、学術的な意義は定期的に分かりやすい形で広く公表されること、また、受診者の求めがあればそれに応じて説明することを告げる。

(9) 知的財産権、研究成果の公表

将来、遺伝子解析研究の成果が知的財産権を生み出す可能性があり、その場合、当該知的財産権は国や研究者などに属し、受診者には帰属しないことを説明する。また、遺伝子サンプルから得られた遺伝情報などの研究成果は、匿名化により受診者を特定できなくした上で、学会や学術雑誌等に発表される場合があることを告げる。