

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

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(臨床研究実施チームの整備)

平成15・16年度 総合研究報告書

平成 17(2005)年 3 月

主任研究者 友池仁暢
(国立循環器病センター)

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・・・・・・・・・・・・・・・・	1
友池 仁暢	

(資料1) 保健センター、医師会における生活習慣アンケートの流れ図

(資料2) 脳血管障害・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

(資料3) 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
解析のご協力のお願ひ（脳血管内科・外科および心臓内科を受
診される方々に）

(資料4) 生活習慣アンケート（基本健診対象）

(資料5) 生活習慣アンケート（循環器疾患対象）

(資料6) 生活習慣アンケート結果報告書

(資料7) 基本健診受診票（A票）

(資料8) 基本健診結果報告書（B票）

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	23
--	----

III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	25
--	----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業
総合研究報告書

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（臨床研究実施チームの整備）

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：本研究は脳卒中と虚血性心疾患の発症機序に関連する生活習慣、健診・臨床情報、ゲノム多型情報をデータベース化しテーラーメイド医療の基礎を作ることを目的とし、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ため臨床実施チームを編成して検討した。都市住民の生活習慣と疾患についての調査から、メタボリック・シンドロームと有意な関連を認めた項目は、「食べる量が多い」「早食い」「不規則な睡眠」であった。本研究で行った生活習慣アンケートが吹田市の基本健康診査の受診票に取り込まれ、本研究のテーマであるプラットフォームの役割を公的にも果たせるようになった。住民コホートの検診と遺伝子多型の調査から、117 SNPs で、頸動脈エコー所見と関連が見られ、循環器疾患の候補遺伝子多型とした。心血管系疾患を持たない522名を対象に頸動脈肥厚度（IMT）と凝固系との関係を調べ、男性で血中の遊離型外因系凝固インヒビター量とPAI-1量が独立してIMTと正相関がみられ、動脈硬化の指標になると考えられた。脳卒中、心筋梗塞患者の生活習慣と遺伝子多型の調査から、Connexin37 および lymphotoxinA 遺伝子の遺伝型が心筋梗塞の発症に影響を与えていることが確認された。アイスランドの研究で脳梗塞との関連が指摘されているホスホジエステラーゼ4D、血管系に作用する一酸化窒素合成酵素、酸化ストレスに関与するパラオキシナーゼやNADPH酸化酵素 p22phox、高血圧関連の α -アデューシンやG蛋白 β 3サブユニットなど計16遺伝子、48多型のタイピングを施行した。Heme-oxygenase 1 遺伝子のプロモーター領域のT(-413)A変異は機能変異であり、AA型で活性が高い。AA型を持つことが心筋梗塞の発症に対して防御的であることが観察された。ApoA1領域に存在する変異8種類とHDLコレステロール値との関係を解析し、T84C変異とHDLコレステロールレベルの間に極めて強い関連性が認められた。またこの遺伝子の出現頻度は、都市住民と心筋梗塞患者群で異なっており、心筋梗塞の素因であると考えられた。さらに、臨床研究実施チームの整備により以下の研究を実施した。①虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験、②心房細動における脳卒中に関連する遺伝子解析および脳卒中予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究、③変性による大動脈弁狭窄症進展に関連する遺伝子発現解析および進展予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究、④高齢者心不全の治療戦略に関する研究、⑤心筋症・心不全関連遺伝子及び蛋白研究、⑥糖尿病症例におけるインスリン抵抗性改善による心筋梗塞再発予防に関する研究、⑦耐糖能異常症例における食後高血糖改善による心筋梗塞再発予防に関する研究、⑧ヒスタミンH2受容体拮抗薬の心筋保護に関する研究、⑨虚血性心疾患患者の耐糖能障害の病態に関する研究、⑩脳血管障害と虚血性心疾患の遺伝子多型に関する研究、⑪都市部一般住民の生活習慣病と遺伝子多型に関する研究。申請者が所属する国立循環器病センターでは、多くの臨床研究が平行して行われている。

日常診療で十分に説明時間が取れない外来医に代わり、本研究チームが患者説明を行い、文書による承諾を頂くことにより、臨床研究の実施がスムーズに行われるようになった。また次回受診予定などのスケジュールリングを行うことにより、検査の取り忘れなどが非常に少なくなり質の高いデータを得ることが可能となった。臨床研究実施チームが整備されたことにより、臨床研究において患者説明と同意文書がスムーズになると同時に、欠損データの排除が容易となったため、データの品質が向上した。本チームの整備で得られた人員の配置などは、今後の研究に大いに役に立つものとする。本研究で得られた実行手順をふまえて他の循環器疾患においても臨床研究を実施していくことが可能であると考えられた。

《平成 15 年度》

臨床研究実施チーム(a組)：指導医師 北風政史 (国立循環器病センター・部長)、若手医師 新谷泰範、臨床研究協力者 岡田健一郎

臨床研究実施チーム(b組)：指導医師 野々木宏 (国立循環器病センター・部長)、若手医師 奈倉淳子、臨床研究協力者 石川淳子

《平成 16 年度》

臨床研究実施チーム(a組)：指導医師：北風政史 (国立循環器病センター・部長)、若手医師：新谷泰範、臨床研究協力者：岡田健一郎

臨床研究実施チーム(b組)：指導医師：野々木宏 (国立循環器病センター・部長)、若手医師：片岡 有、臨床研究協力者：太田恵子

臨床研究実施チーム(c組)：指導医師：岡山 明 (国立循環器病センター・部長)、若手医師：大澤正樹、臨床研究協力者：小泉 ひとみ

の立案は焦眉の問題である。健康日本 21 に示されていることであるが、今確立されるべき処方是一次予防である。具体的な生活習慣の改善指導が第一歩であることは世界的にも共通の認識である。近代化とともに各個人の生活習慣は多様化しており、予防においては医療以上に個人の特性に留意した指導が肝要である。本研究では、脳卒中と虚血性心疾患の発症機序の解明を目的とするが、その理由は両疾患が加齢と関係する動脈硬化性疾患でありながら発症の病態生理が著しく異なる背景は不明であること、成因に差があるとすると、各疾患に対する一次予防の具体的事項は当然差があるべきだと考えられるが、それらを明確に示したガイドラインは存在しない等である。両疾患の成立の差を知ることが予防法の確立に必要な条件と考え、さらに、指導内容をより定量的かつ個別化できるように調査研究におけるデータベースのプラットフォーム化と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・アナリシス等による系統的分析の二点を研究手法の要と位置づけた。また、本研究の個々のデータは個人情報と深く係わるので個人情報保護の立場からのセキュリティの確保と三省の倫理指針の遵守をインフォームド・コンセントの重要性と同列に扱った。

A. 研究目的

脳血管障害と虚血性心疾患を主病とする循環器病の外来患者数、入院患者数は共にがんの倍以上であり、わが国の医療の最重要課題となっている。近年、少子化とともに超高齢化が加速しており、循環器疾患に抜本的施策

B. 研究方法

老健法に基づく健康診査実施時に受診案内とともに、プラットフォームの基礎データの1つである生活習慣アンケートを送付した。さらに、アンケートの結果と健診との関係についての解析を行い、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した。一方、循環器病センターを受診する急性期の脳卒中、心筋梗塞患者に対して、入院時と検査・治療時にインフォームド・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した。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、親族に説明し代諾者としての同意をとった。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した。多型解析とアンケート、診療データを用い、病型別に解析し、遺伝子と循環器疾患との関連(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)を解析した。

脳卒中と虚血性心疾患の発症の差異を生活習慣、遺伝要因、臨床情報に求め疾患モデルとして解析した。

臨床研究実施チームの整備により、厚生科学研究費「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(H16-循環器(生習)-006)」から発展して、以下の研究を実施した。①虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験、②心房細動における脳卒中に関連する遺伝子解析および脳卒中予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究、③変性による大動脈弁狭窄症進展に関連する

遺伝子発現解析および進展予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究、④高齢者心不全の治療戦略に関する研究、⑤心筋症・心不全関連遺伝子及び蛋白研究、⑥糖尿病症例におけるインスリン抵抗性改善による心筋梗塞再発予防に関する研究、⑦耐糖能異常症例における食後高血糖改善による心筋梗塞再発予防に関する研究、⑧ヒスタミン H2 受容体拮抗薬の心筋保護に関する研究、⑨虚血性心疾患患者の耐糖能障害の病態に関する研究。

C. 研究結果

平成15年度、16年度は、以下のデータの収集と調査研究が行われた。

(1) 都市住民の生活習慣と疾患についての調査：平成15年度には、吹田市の健診受診者全員に生活習慣アンケートを行った。健診案内と一緒に調査用紙を送付し、かかりつけ医受診時に回収した。総受診者のうち約7割弱、37,891名からアンケートに同意と回答があり、結果の医学的分析は検査報告に添付され各受診者に説明した。これらの情報はデータベース化し、市民全体の生活習慣(食事、身体活動、喫煙、飲酒、ストレス)と生活習慣病の関連について解析した。

また、平成16年度にも吹田市の健診受診者全員に生活習慣アンケートを行った。健診案内と一緒に調査用紙を送付し、かかりつけ医受診時に回収した。総受診者61,879名のうち、33,297名からアンケートの同意と回答を得ることが出来た。心筋梗塞に対する脳梗塞の既往を有する頻度の比は60歳以降ではほぼ一定であり、男性で約1.5倍、女性で約2倍であった。高血圧の既往を有する者の割合は年齢層が高いほど高かったが、高脂血症では、男性では50歳代、女性では60歳代をピーク

に高齢では低下した。糖尿病では、男性では60歳代ピークに高齢では低下したが、女性では年齢層が高いほど高かった。更に、これらの情報はデータベース化し、基本健診データと合わせて市民全体の生活習慣（食事、身体活動、喫煙、飲酒、ストレス）と生活習慣病の関連について解析した。すべての年齢層で男女ともメタボリック・シンドロームと有意な関連を認めた項目は、「食べる量が多い」「早食い」「不規則な睡眠」であった。「立位・歩行状態 1日3時間未満」は男性ではすべての年齢層で有意に関連していた。女性では50-69歳、70-89歳で有意な関連を認め、30-49歳では関連する傾向みられた。

(2) 住民コホートの検診と遺伝子多型の調査：国立循環器病センターの定期的検診受診者を対象にインフォームド・コンセントを得たのち、生活習慣病と遺伝子多型との関係を調査した。生活習慣病の危険因子として、高血圧（収縮期血圧 140 mmHg 以上または、拡張期血圧 90 mmHg 以上、または降圧薬服用）、高脂血症（総コレステロール 220 mg/dl 以上、中性脂肪 150 mg/dl 以上または高脂血症治療薬服用）、肥満（皮下脂肪型肥満：皮脂厚、男性 40 mm 以上、女性 50 mm、内臓型肥満：ウエストヒップ比、男性 1.0 以上、女性 0.9 mm 以上、体脂肪率：男性 25%、女性 30%以上、BMI 25 以上、耐糖能異常（空腹時血糖 126 mg/dl 以上、随時血糖 200 mg/dl 以上、HbA_{1c} 6.5%以上、糖尿病治療薬服用）、凝固因子に着目し、また、これらに関係のある遺伝子について一塩基多型を探索し、遺伝子多型と生活習慣病との関連性を検討した。

血栓症の発症に凝固制御因子と線溶因子が深く関与している。これまで日本人一般住民を対象に凝固・線溶系因子の欠乏症に関する

研究はなく、素因の保有者の実態は全く知られていなかった。本研究のプラットフォームの上で、地域一般住民 4517 名を対象とした凝固制御因子と線溶因子の活性低値は、プラスミノーゲン異常症 3.87%、プラスミノーゲン欠損症（I型）0.42%、アンチトロンビン欠乏症 0.15%、プロテインC欠乏症 0.13%、プロテインS欠乏症 1.12%であった。これらは、日本では初めてのデータである。検査項目のうち、アンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの各欠乏症は静脈血栓症の危険因子であることが判明している。

国立循環器病センターの定期的検診受診者を対象にインフォームド・コンセントを得たのち、頸部エコー検査所見と遺伝子多型との関係を調査した。頸部エコー検査所見は、平均 IMT 値、最大 IMT 値が 1.1mm 以上をプラーク有と定義し、25%以上狭窄を狭窄有と定義した。合計 117 SNPs で、頸動脈エコー所見と関連が見られ、循環器疾患の候補遺伝子多型とした。

心血管系疾患を持たない 522 名を対象に頸動脈肥厚度（IMT）と凝固系との関係を調べ、男性で血中の遊離型外因系凝固インヒビター（free TFPI）量と PAI-1 量が独立して IMT に正の相関を示し、free TFPI 量と PAI-1 量は男性で初期の動脈硬化の指標になると考えられた。

(3) 脳卒中、心筋梗塞患者の生活習慣と遺伝子多型の調査：国立循環器病センターに入院した急性期の脳卒中、心筋梗塞患者について、インフォームド・コンセントを得たのち、同意の得られた患者に生活習慣アンケート調査と遺伝子解析用の採血を行った。採血は 5ml の EDTA 採血管を用い、遺伝子を抽出し、TaqMan 法を用いて遺伝子多型の解

析を順次行っている。ABCA1 遺伝子のプロモーター領域の異変が HDL コレステロールレベルに影響を及ぼすことを見出したが、心筋梗塞の発症への影響は観察されなかった。ApoAⅤの遺伝型が中性脂肪および HDL コレステロールレベルに影響を与えることを確認したが、心筋梗塞の発症への影響は観察されなかった。Connexin37 および lymphotoxinA 遺伝子の遺伝型が心筋梗塞の発症に影響を与えていることが確認された。

アイランドの研究で脳梗塞との関連が指摘されているホスホジエステラーゼ 4D、血管系に作用する一酸化窒素合成酵素、酸化ストレスに関与するパラオキシネースや NADPH 酸化酵素 p22phox、高血圧関連の α -アデュシンや G 蛋白 B3 サブユニットなど計 16 遺伝子、48 多型のタイピングを施行した。Heme-oxygenase 1 遺伝子のプロモーター領域の T(-413)A 変異は機能変異であり、AA 型で活性が高い。AA 型を持つことが心筋梗塞の発症に対して防御的であることが観察された。ABCA1 遺伝子のプロモーター領域の変異と HDL コレステロールレベルに相関があることが確認されるも、その寄与率は低く心筋梗塞の発症に影響を与える程のものではなかった。ApoAⅠ領域に存在する変異 8 種類と HDL コレステロール値との関係を解析し、T84C 変異と HDL コレステロールレベルの間に極めて強い関連性が認められた。またこの遺伝型の出現頻度は、都市住民と心筋梗塞患者群で異なっており、心筋梗塞の素因であると考えられた。

臨床研究実施チームの整備により厚生科学研究費から発展して、以下の研究を実施することができた。

(4) 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

本研究では心筋梗塞急性期に通常行われている治療に加えて心筋保護効果のある薬剤を急性期・亜急性期に投与することで、心筋梗塞サイズを縮小することが出来るか否かを全国約 100 施設と共同にて大規模臨床試験により明らかとするとともに、最適な心筋梗塞治療の開発を実施した。

(5) 心房細動における脳卒中に関連する遺伝子解析および脳卒中予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究

本研究では、1) スタチン製剤を用いた積極的なコレステロール低下療法は心房細動における脳卒中を抑制するか、その効果を遺伝子多型解析で予測することが出来るか、2) 脳卒中関連遺伝子の遺伝子多型解析により、心房細動における脳卒中を予測することができるかについて多施設共同で大規模無作為試験により検討を試みた。

(6) 変性による大動脈弁狭窄症進展に関連する遺伝子解析および進展予防に対するスタチン製剤の効果に関する研究

本研究では、1) 動脈硬化関連遺伝子の適伝子多型解析により、変性による大動脈弁狭窄症の進展を予測することができるか、2) スタチン製剤を用いた積極的なコレステロール低下療法は本症の進展を抑制するか、その効果を伝子多型解析で予測することが出来るか、3) 大動脈弁狭窄症の進展に持続的炎症は関与しているか、スタチン製剤は抗炎症作用を介して本症の進展に影響を与えるか、について多施設共同で大規模無作為試験により検討した。

(7)高齢者心不全の治療戦略に関する研究

本研究では、新しい統計解析手法（データマイニング）を用いて心不全の治療を最適化し、心不全の生命予後はもとより生活の質を低下させる脳梗塞や心不全による再入院を回避することを検討した。

(8)心筋症・心不全関連遺伝子及び蛋白研究

高齢者増加による心不全患者の増加は必至である。心不全は原因疾患が多岐にわたり病態が不均一であることから遺伝子解析技術の応用は不可欠である。本研究では発現解析から着手した。

(9)糖尿病症例におけるインスリン抵抗性改善による心筋梗塞再発予防に関する研究

虚血性心疾患の危険因子としてメタボリックシンドロームと呼ばれる軽度代謝異常症候群に注目が集まっており、なかでも2型糖尿病の基礎病態であるインスリン抵抗性はこのメタボリックシンドロームにおいて中心的な役割を果たしているとされている。本研究によって虚血性心疾患の2次予防の新しい手法を見出した。

(10)耐糖能異常症例における食後高血糖改善による心筋梗塞再発予防に関する研究

耐糖能異常の段階から生活習慣の改善や薬物療法により積極的に介入することで糖尿病への進展を抑制できることが示されており、ひいては虚血性心疾患の発症予防にもつながることが期待される。しかし耐糖能異常是正と虚血性心疾患2次予防について検討した大規模研究の報告はなく、今回我々は本研究を通じて食後高血糖改善薬を使用することによ

る虚血性心疾患2次予防効果を多施設共同にて検討した。

(11)ヒスタミン H2 受容体拮抗薬の心筋保護に関する研究

近年基礎的研究では、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬が心保護作用を有する知見が得られているが、臨床的に検討した研究は国内外になく、本研究はかかる心保護作用を臨床的に明らかとすることに着手した。

(12)虚血性心疾患患者の耐糖能障害の病態に関する研究

耐糖能(食後血糖)が動脈硬化進展に及ぼす影響について検討した。2000年4月から2002年6月までに入院した虚血性心疾患534症例において、冠動脈造影、75gブドウ糖負荷試験を施行した。耐糖能障害(IGT)症例では血管径が細く病変長が長い特徴を有し、多変量解析では、食後高血糖が細小血管・びまん性病変の独立した寄与因子であった。糖尿病のみならずIGT症例においても冠動脈病変の進展が認められ、その予防には食後高血糖の是正が必要であることが明らかにされた。

(13)脳血管障害と虚血性心疾患の遺伝子多型に関する研究

循環器病センターに入院してきた患者にリサーチナースがインフォームドコンセントを行い、遺伝子用採血を実施した。遺伝子採血ご血液検体は匿名化を行い、病型別脳卒中と遺伝子多型との関連性を検討した。ホスホジエステラーゼ4D、血管系に作用する一酸化窒素合成酵素、酸化ストレスに関与するパラオキシナーゼやNADPH酸化酵素p22phox、高血圧関連の α -アデューシンやG蛋白 β 3サブ

ユニットなど計 16 遺伝子、48 多型の解析を施行した。Heme-oxygenase 1 遺伝子のプロモーター領域の T(-413)A の AA 型が心筋梗塞と負相関であった。ABCA1 遺伝子のプロモーター領域の変異と HDL コレステロールと相関があるも、心筋梗塞と関連性はなかった。ApoA1 T84C 変異と HDL コレステロールとの間に極めて強い関連性が認められ、心筋梗塞との関連も見られた。

(14) 都市部一般住民の生活習慣病と遺伝子多型に関する研究

脳血管障害と虚血性心疾患の遺伝子多型候補を検索するために、サブクリニカルデータとして、頸部超音波所見と脈派伝播速度を測定し、循環器疾患の関連遺伝子検索として頸部エコー検査を用い、117 SNPs で関連が見られ候補遺伝子多型とした。

(15) 都市部一般住民の生活習慣調査に関する研究

生活習慣アンケートを解析し(33,297名)、多食、早食い、不規則な睡眠で、全ての性年齢層でメタボリック・シンドロームと有意な関連を認め、予防のための有効な生活習慣改善指導につながり得る資料となった。

これらの臨床研究遂行のため臨床研究チームが人的資源の不足を補うだけでなく、研究を発展させる上でも、中心的な活動が行えた。

D. 考察

申請者らが所属する国立循環器病センターでは、多くの臨床研究が平行して行われている。日常診療で十分に説明時間が取れない外来医に代わり、本研究チームが患者説明を行

い、文書による承諾を頂くことにより、臨床研究の実施がスムーズに行われるようになった。また次回受診予定などのスケジュールリングを行うことにより、検査の取り忘れなどが非常に少なくなり質の高いデータを得ることが可能となった。

臨床研究のエントリー症例数は合計で数千規模となっており、研究の確実な遂行には非常に大きな人的資源が必要であった。本研究による臨床研究チーム支援があつて初めて主課題の研究を実施することが出来た。ニュースレターの発行、電子メールや電話による問い合わせ、参加者への説明会などを幅広く行った。さらに、有害事象などは計画書の文面と各施設からの報告内容の摺り合わせも必要となる。すなわち、医学的な知識と臨床研究の流れを十分に理解した臨床研究実施チームの組織化や若手医師の育成は今後の研究を発展させる上で必要不可欠であると考え

E. 結論

本研究チームが患者説明、承諾を頂くことにより、臨床研究の実施がスムーズに行われるようになり、欠損データの排除が容易となったため、質の高いデータを得ることが可能となった。本チームの整備で得られた人員の配置などは、今後の研究に大いに役に立つものと考ええる。本研究で得られた実行手順をふまえて他の循環器疾患においても臨床研究を実施していくことが可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

健康を害することは本研究ではないと考えられる。

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）

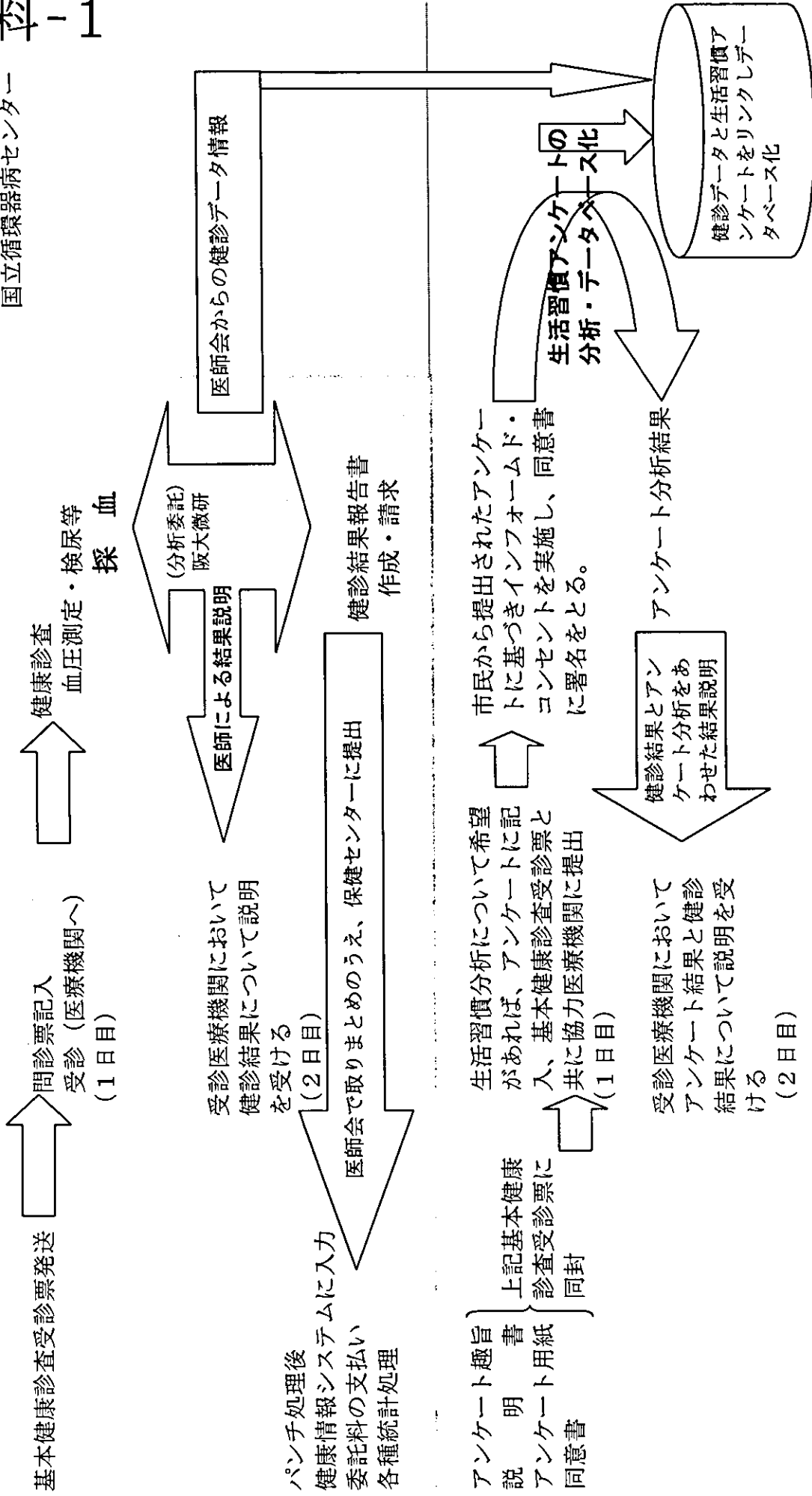
1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

資料-1

保健センター
医師会
国立循環器病センター

医師会協力医療機関

市民



現行実施方法

191

諮問・追加部分

- ・ 厚生科学研究に利用
- ・ 研究の発表
- ・ 地域予防の啓蒙・実践など

資料-2

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: _____ ㊟ (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)

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、提供する遺伝子サンプルと血漿を長期保存され、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: _____ ㊟ (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: _____
都道 市区
府県 町村

電話番号 _____ () _____

原 本

No. _____

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: _____ (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(✓)を入れて下さい)

また、私はこの研究が終了した後でも、提供する遺伝子サンプルと血清(漿)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(✓)を入れて下さい)

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

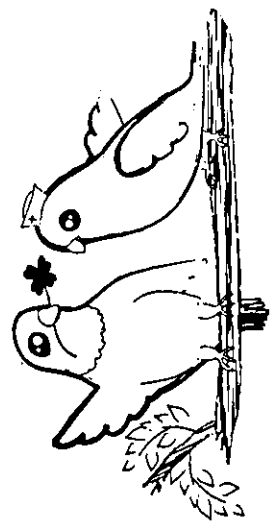
氏 名: _____ (署名または記名・押印) (受診者との関係: _____)

住 所: _____ 都 道 府 県 _____ 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のお願い

脳血管内科・外科および心臓血管内科を受診される方々に



国立循環器病センター

脳血管内科・外科
心臓血管内科
集団検診部



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、体質を見つけてだし、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を見つけたことを目的とした研究を行っています。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ます。遺伝子解析ならびに生活習慣に関するアンケートにご協力くださいようお願いいたします。

I. 生活習慣アンケートについて

患者様が、日を行っ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、ご回答いただいた方にその結果をお返しいたします。今後の生活習慣の改善の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、健常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、同意していただけた場合には、「遺伝子解析及び生活習慣アンケートへの同意文書」にご署名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(項目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(遺伝要因)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)、それから遺伝子を抽出します(以後「遺伝子サンプル」と呼ぶ)。病気の健康な人の臨床データならびに遺伝子のタイプを比較します。病気の健診法としての遺伝子解析法を開発することがその目的です。今回は、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、いつでも同意を取り消すことができます。それによってあなたが不利益を被ることはありません。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ので、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、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

推進研究事業：「脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のアプローチ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10ml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。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・虚血性心疾患に関係する遺伝子を見出すために利用させて頂きます。他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、倫理審査委員会で承認後、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関係を調べて、脳血管障害・虚血性心疾患の予防・診断・治療法に結びつけることを目的としています。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」の研究費から支出されますので、本研究に関するあなたの負担はありません。

(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。患者様の血液サンプルや健診結果は、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)。あなたと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、さらに詳しい研究を必要としています。すなわち、結果をどのように理解すべきか現段階では十分に分からないため、現段階では解析結果を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があります。

(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

患者様の遺伝子サンプルと血清(紫)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、研究終了後も保管をさせていただきますと思います。将来、遺伝子サンプルと血清(紫)を研究に用いている場合は、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。患者様の遺伝子サンプルと血清(紫)が本研究計画終了後、保管させていただけると、破壊を希望されるか、そのどちらか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保護の厳重な管理により、不利益が起こ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

本研究においてご自身の病気と遺伝のことをお知りになりたい場合、遺伝カウンセリングを受けることができます。外来受診時の手続きが必要ですので、下記にご連絡ください。

お問い合わせ先：国立循環器病センター・集団検診部
電話：06-6833-5012 (内2186)



遺伝子解析研究についての説明

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。ここで言う「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。ある人の身体の状態は、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。遺伝は基本的な部分で人の身体や性格の形成に重要な役割を果たしています。人間の場合、3万数千個といわれる遺伝子が働いています。その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという4つの印(塩基)の連続した(らせん状の)鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながって遺伝子を形作っています。

一つの細胞の中には3万数千個といわれる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、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つに全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60兆個まで増えて人体を形作りますが、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。人類の先祖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

ほとんどのすべての病気は、その人の生まれながらの体質(遺伝素因)と病原体、生活習慣などの影響(環境因子)の両者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ば、ガンや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合っ生じるものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組み合わせが重要です。



生活習慣アンケートご協力のお願い

国立循環器病センターでは、厚生労働省科学研究として、脳血管障害・虚血性心疾患の予防のために、生活習慣についての調査、解析を行うことになりました。つきましては以下のことについてご同意いただけます方は、右側の同意書にご署名いただき、生活習慣に関する裏面のアンケートにお答えください。

なお、基本健康診査を受診されるときに、このアンケート用紙をご持参いただきますようお願いいたします。ご同意いただけない方はこのアンケートに答える必要はありません。

1. 基本健康診査受診時に、生活習慣アンケートの調査に協力する

あなたが、日常している生活習慣についてお答えいただき、基本健康診査受診時にお持ちください。このアンケートにお答えくださったデータは、直ちに集計され、その結果を結果説明時にお返しいたします。今後の生活習慣改善のご参考にしてください。

※なお、このアンケートは、基本健診とセットとなっておりますので、後でご提出されても、基本健診データとあわせて結果をお返しできなくなります。ご了承ください。

2. 個人情報(プライバシー)を保護するための取扱い

お答えいただいたアンケートの情報は個人情報ですので、他人に漏れないように、取り扱いを慎重に行います。アンケートの内容は、この研究を実施するにあたり個人を識別できないようにしよう(匿名化)、独立したコンピュータースタシステムにより厳重に管理します。

3. 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

この生活習慣アンケートの結果は、今回受診いただきました基本健康診査のデータとあわせて解析し、結果をお返しいたします。皆様のアンケートと基本健康診査の結果は匿名化された形で、脳血管障害・虚血性心疾患の予防に役立てさせていただきます。

なお、本アンケートは、吹田市・吹田市医師会のご協力を得て実施します。

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 様
吹田市 医師会 会 長 小谷 泰 様
国立循環器病センター病院 院長 友池 仁暢 様

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の調査に協力する。
2. 個人情報(プライバシー)を保護するための取扱い。
3. 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。
4. 調査結果全体の要約は公的媒体(学術雑誌を含む)を通じて公表する。

ついては、私は生活習慣アンケートの協力に関して

同意します。 同意しません。
(どちらかの□内に丸印(O)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: ()

裏面に生活習慣のアンケートがあります。右側の記入方法に従ってアンケートにお答えください。受診当日このアンケート用紙も忘れずにご持参くださいますようお願いいたします。

アンケートのご記入方法

良い例

悪い例

はみ出し

うしろ

取り消し

生活習慣アンケート

記入方法: 機械で読み取りますので、こくハツミとわくからはみ出さないように該当箇所のみ鉛筆で○印をご記入ください。訂正の際には、消しゴムできれいに消してからご記入ください。

姓(カタカナ)	名(カタカナ)	男性	女性	年齢	歳
お名前		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

以下の質問で当てはまる場合はそのワケ内に○をご記入ください。

他の人より食べる量が多い

間食を日に3回以上する

めん類の汁を飲む

味のついたおかずや漬物にしょうゆやソースをかける

牛乳は濃厚なものをよく飲む

外食(社員食堂は除く、出前は含む)は月に1回以上する

出来合いのお惣菜、ご飯もの、弁当などを週1回以上食べる

揚げもの、炒めものを日に1回以上食べる

漬物や佃煮を週3回以上食べる

果物を日に1回以上食べる

ばら肉、しもふり肉、ミンチ肉(ハンバーグを含む)を日に1回以上食べる

ハム、ソーセージ、ベーコンを週に1回以上食べる

洋菓子(ケーキ、シュークリーム、クッキーなど)を月1回以上食べる

甘い飲料(砂糖を入れたコーヒー、紅茶を含む)を日に3回以上飲む

卵をほぼ毎日1個以上食べる

(補定)「他の人より食べる量が多い」と思われる場合には□の中に○印をつけてください。当てはまらない場合には何も印をつけないでください。

夕食はいつ頃とりますか	<input type="checkbox"/> 午後7時以前	<input type="checkbox"/> 午後7~8時	<input type="checkbox"/> 午後8~9時	<input type="checkbox"/> 午後9時以降
夕食(食事をおく)することがありますか	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> ときどき	<input type="checkbox"/> いいえ
食事をとるのがはやい(早食い)ですか	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> ときどき	<input type="checkbox"/> どちらでもない
ビタミン剤を利用していますか	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> ときどき	<input type="checkbox"/> いいえ
健康補助食品を利用していますか(サプリメント)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> ときどき	<input type="checkbox"/> いいえ
タバコを吸いますか	<input type="checkbox"/> 吸う	<input type="checkbox"/> 吸わない	<input type="checkbox"/> 吸わない	<input type="checkbox"/> 禁煙した
お酒を飲みますか	<input type="checkbox"/> 飲む	<input type="checkbox"/> 飲む	<input type="checkbox"/> 飲まない	<input type="checkbox"/> 禁酒した

一日のうちで、以下の状態は合計して平均どのくらいの時間ありますか。それぞれ1つずつ○印をつけてください。

・睡眠時間(昼寝を含む)

4時間未満 4時間台 5時間台 6時間台

7時間台 8時間台 9時間台 10時間以上

・立位・歩行状態

なし 1時間未満 1時間台 2時間台

3時間台 4時間台 5時間台 6時間台 7時間以上

・重い(10kg以上)肉体系作業または持続できないような激しい作業状態

なし 数分程度 10分台 20分台 30分台

40分台 50分台 60分台 70分台 80分以上

短い距離(徒歩10分)でも車を利用しますか。

利用する ときどき利用する あまり利用しない 利用しない

もしも、階段とエレベータの両方があり、3階程度の建物を昇るとしたら、階段を利用する割合はどのくらいですか。

8割以上 6-8割 4-6割 2-4割 2割未満

仕事以外で定期的に運動をしていますか。

している ときどきしている あまりしていない していない

睡眠時間は規則正しいですか。

規則正しい だいたい規則正しい あまり規則正しくない 不規則

現在ストレスを感じていますか。

感じている ときどき感じている あまり感じない 感じない

診断されたことがある、または治療中の病気に○印をつけてください。

高血圧 高脂血症 糖尿病 尿酸血症・痛風

脳梗塞 脳出血・くも膜下出血 心筋梗塞 狭心症

不整脈 心不全 肝臓病 腎臓病

アンケートは以上です。お疲れ様でした。

以下の欄は健診の結果を医療機関の先生に記入していただきますので空欄のままにしておいてください。

収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 身長 cm 体重 kg

患者様各位

国立循環器病センター

生活習慣アンケートについて

国立循環器病センターでは、厚生労働省科学研究として、脳血管障害・虚血性心疾患の予防のために、生活習慣についての調査、解析を行うことになりました。つきましては以下のことについてご同意いただけます方は、この生活習慣に関するアンケートにお答えください。説明者がお伺いいたしますので、わかりにくいところはご遠慮なくお尋ねください。

1. 生活習慣アンケートに協力する

患者様の生活習慣についてお答えいただきます。お答えになったアンケートは集計され、結果報告書を患者様にお渡しいたします。今後の生活習慣改善に役立てててください。

2. 個人情報（プライバシー）を保護するための取り扱い

お答えいただいたアンケートの情報は個人情報ですので、他人に漏れないように、取り扱いを慎重に行います。アンケート内容の管理は、特定の個人が識別できないように（匿名化）、厳重に管理します。

3. 生活習慣アンケートと検査結果を合わせた解析を行うこと

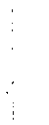
この生活習慣アンケートの結果は、今回循環器病センターで受けられた検査結果と合わせて匿名された形で、脳血管障害・虚血性心疾患の予防に役立てさせていただきます。

アンケートのご記入方法

良い例



悪い例



もしも、階段とエレベータの両方があり、3階程度の建物を昇るとしたら、階段を利用する割合はどのくらいですか。

8割以上 6-8割 4-6割 2-4割 2割未満

仕事以外で定期的に運動をしますか。

している ときどきしている あまりしていない していない

睡眠時間は規則正しいですか。

規則正しい だいたい規則正しい あまり規則正しくない 不規則

ストレスを感じていますか。

感じている ときどき感じている あまり感じない 感じない

以下の病気で現在治療中のものに○をつけてください。

高血圧 高脂血症 糖尿病 高尿酸血症 痛風
脳梗塞 脳出血・くも膜下出血 心筋梗塞 狭心症
不整脈 心不全 肝臓病 腎臓病 腫瘍

以下の家族歴で当てはまるものに○をつけてください。

脳梗塞 脳出血 くも膜下出血 脳卒中(不明) 虚血性心疾患 高血圧
高脂血症 糖尿病 肥満 長命(80歳以上) 不明 特になし
表父 表母 兄弟姉妹 祖父 祖母
表父 表母 兄弟姉妹 祖父 祖母

身長 cm 体重 Kg

アンケートは以上です、お疲れ様でした。