

方法

対象：20歳以上の軽・中等症の未治療本態性高血圧患者

目標症例数：300症例

試験デザイン：サイアザイド類似利尿薬(インダパミド)、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(アムロジピン)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(バルサルタン)を用いたオープン・クロスオーバー方式

ランダム化：3種類の降圧薬の服用順をランダム化

評価臨床項目：外来血圧、家庭血圧、臨床検査値

プロトコール 1

インフォームド・コンセント

↓ 血圧測定、採血(一般生化学-特に血清K⁺、脂質値、尿酸値、血糖値、PRA、PAC、遺伝子採血を含む)

↓ 観察期(1ヶ月)ランダム化セッション

第1薬投薬(3ヶ月:1回/月受診) [インダパミド、アムロジピン、バルサルタンの場合]

↓ サイアザイド系利尿薬(インダパミド1mgより開始)

↓ Dose up (インダパミド2mgに増量)

↓ (インダパミド2mgを継続)、採血(一般生化学できればPRA、PAC)

第2薬投薬(3ヶ月:1回/月受診)

↓ Ca拮抗薬(アムロジピン2.5mgより開始)

↓ Dose up (アムロジピン5mgに増量)

↓ (アムロジピン5mgを継続)、採血(一般生化学)

第3薬投薬(3ヶ月:1回/月受診)

↓ アンジオテンシン受容体拮抗薬(バルサルタン40mgより開始)

↓ Dose up (バルサルタン80mgに増量)

↓ (バルサルタン80mgを継続)、採血(一般生化学できればPRA、PAC)

終了

プロトコール 2

- 血液検体・遺伝子解析 -

各施設でDNA採血施行・凍凍保存、DNA抽出

各施設で連結可能匿名化

匿名化された凍結血液もしくはDNA検体をNCVCに移送

主にNCVCで遺伝子解析

解析データはNCVCと各施設で共同解析する

解析予定遺伝子

候補遺伝子アプローチ: TaqMan法による

Pharmacodynamics関連遺伝子

ARB - RAS系など

サイアザイド利尿薬- 尿細管電解質トランスポーターなど

CCB - カルシウムチャンネルなど

Pharmacokinetics関連遺伝子

CYP関連遺伝子など

副作用関連遺伝子

特にサイアザイド利尿薬をターゲットに

ホールゲノムアプローチ: DNAマイクロアレイ法による

血圧の変動

- 国循で試験終了8例について -

No	年齢	性別	投薬前血圧	第1薬	血圧	第2薬	血圧	第3薬	血圧
1	33	M	150/108	Val80	124/90	Aml5	154/108	Ind2	155/114
2	65	F	156/90	Aml5	134/76	Val80	138/80	Ind2	130/73
3	43	M	130/104	Ind2	100/78	Val80	112/78	Aml5	122/82
4	56	M	174/90	Val80	150/88	Ind2	130/72	Aml5	123/70
5	62	F	152/98	Aml5	124/84	Val80	122/78	Ind1	122/79
6	62	F	174/100	Val80	144/85	Ind2	158/90	Aml5	149/78
7	59	M	186/98	Ind2	150/92	Val80	141/77	Aml5	152/88
8	69	M	176/90	Val80	145/80	Aml5	142/78	-	-

本研究の特色・重要性

- ・ 降圧薬単剤の未治療高血圧に対する効果を調べることで感受性遺伝子の正確な同定が可能となる。
- ・ 同一患者の中で系統の違う降圧薬を投与することで一患者内での各系統の薬の効果が比較できる。
- ・ 多施設参加により多数の症例を累積できる。
- ・ 調べる遺伝子多型をこれまでの研究と比較し大幅に増やすことにより原因遺伝子多型を同定しやすくなる。また新規多型の同定と既知多型関与の再現性の確認が期待できる。
- ・ 降圧薬の効果を相殺するような因子(利尿薬投与後のRA系の賦活など)も測定することにより関与する遺伝子多型の病態生理的な意味づけが可能になる。
- ・ 降圧薬投与後の血清電解質や脂質などを測定するため3種の降圧薬の代謝性副作用に関与する遺伝子多型の同定も可能と考えられる。

展望(到達目標)

1. 降圧薬(サイアザイド利尿薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬)の感受性遺伝子多型、複数個の同定。
2. 降圧薬副作用関連遺伝子多型(特にサイアザイド利尿薬)の同定。
3. これらの多型を迅速にタイピングするシステムの開発。
4. 迅速タイピングシステムを用いた降圧効果予測判定の有用性の検証。



高血圧個別化診療の実践

研究費

GEANE研究は平成17年度厚生労働科学研究費補助金(萌芽的先端医療技術推進研究事業:ファーマコゲノミクス分野)

研究課題:遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

主任研究者:国立循環器病センター 河野雄平の一環として行われている。

参加施設を募集しております。

GEANE研究ではさらに参加施設を拡大し、迅速な試験の遂行を目指しております。

御興味を持たれた先生におかれましてはぜひ研究への御参加をお願いいたします。

連絡先:国立循環器病センター
内科高血圧腎臓部門 神出 計
TEL: 06-6833-5012
FAX: 06-6872-7486
e-mail: kamide@hsp.ncvc.go.jp

第30回日本高血圧学会総会

平成19年10月25日（木）～27日（土）

沖縄コンベンションセンター

GEANE 研究（降圧薬感受性遺伝子同定のための多施設前向き臨床試験）
—ゲノムワイド SNP 遺伝子型決定チップの実際と検体集団の遺伝子的特性—

花田裕典⁽¹⁾、宮田敏行⁽¹⁾、山本勝広⁽¹⁾、嘉田晃子⁽¹⁾、神出 計⁽²⁾、河野雄平⁽²⁾、GEANE グループ

（1）国立循環器病センター研究所、（2）高血圧腎臓内科

はじめ

本研究で実施している2種類の研究は高度な計算リソースの確保に不可欠なものである。本研究は、2種類の研究は高度な計算リソースの確保に不可欠なものである。本研究は、2種類の研究は高度な計算リソースの確保に不可欠なものである。

はじめ

本研究で実施している2種類の研究は高度な計算リソースの確保に不可欠なものである。本研究は、2種類の研究は高度な計算リソースの確保に不可欠なものである。本研究は、2種類の研究は高度な計算リソースの確保に不可欠なものである。

GENE研究グループ

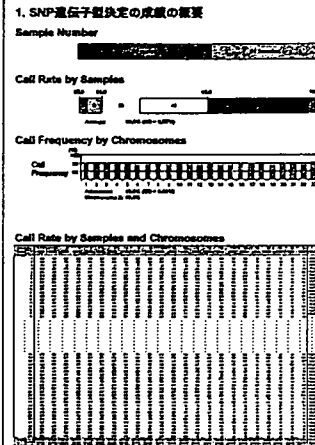
研究機関ごとの参加人数、性別、年齢に関する統計表。表には研究機関名、参加人数、性別比率、年齢分布などが記載されている。

材料・方法およびソフトウェア

研究
2007年8月までに144名(男性90人、女性54人)について、研究を行った。本研究は、2種類の研究は高度な計算リソースの確保に不可欠なものである。

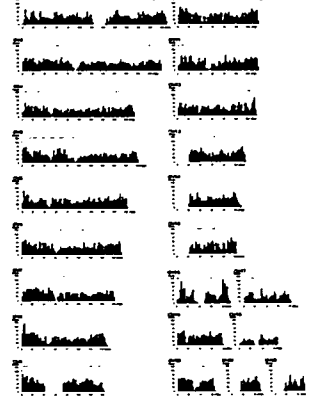
遺伝子型データのアップロード
SNP遺伝子型はGenome Studioシステムを用いてGenotype 4.1.0のアルゴリズム、Dynamic AlgorithmとEURLMを用いた。CHVの決定にはCHAT 4.0を使用した。

結果



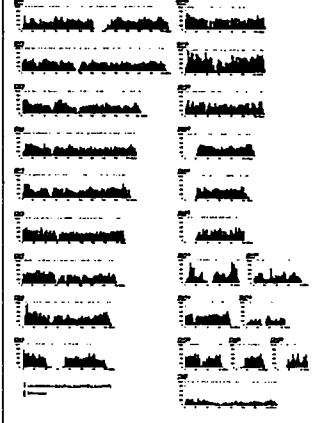
• 遺伝子型から決定される性別(男性90人、女性54人)は、性別全体の性別と一致した。
• Call Rateの平均は98.7% (SD: 0.67)だった。Genotype 4.1.0のDynamic AlgorithmでのCall Rateが93%以上の場合、EURLMでのCall Rateは4.4%が改善された。しかし、Dynamic AlgorithmでのCall Rateが93%未満では、EURLMを使用してもCall Rateが97%を越えることはほとんどなかった。
• 染色体ごとのCall Rateは98.7%でほぼ一定であった。X染色体では98.1%と少し低いが、女性では染色体ごとのヘテロ合量のヘビロイドであることが等しいと見られる。
• 総計、染色体ごとのCall Rateの一歩も低下しなかった。

3. LDブロックの分布



• LDブロックの分布は、Haplotypeを用いた、D'の95%信頼区間を計算するGenetic 6.0の基準を基に作成された。ブロックの平均長は72.4kb、中位数は3.3kbだった。
• 染色体が100kbを越えるブロックは4%、10kb未満のブロックは1%存在した。
• LDブロックを計算したD'の95%信頼区間を計算するGenetic 6.0の基準を基に作成された。ブロックの平均長は72.4kb、中位数は3.3kbだった。
• 染色体が100kbを越えるブロックは4%、10kb未満のブロックは1%存在した。

2. SNPマーカーの分布

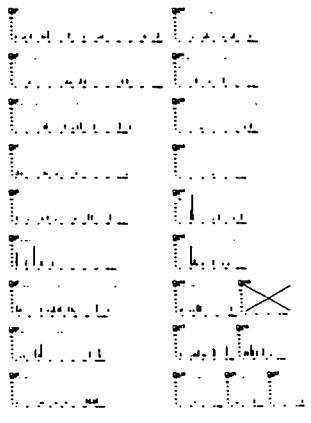


Counts of SNP Markers

Chromosome	Count
1	1,234
2	1,567
3	1,890
4	2,123
5	2,456
6	2,789
7	3,123
8	3,456
9	3,789
10	4,123
11	4,456
12	4,789
13	5,123
14	5,456
15	5,789
16	6,123
17	6,456
18	6,789
19	7,123
20	7,456
21	7,789
22	8,123
23	8,456
24	8,789
25	9,123
26	9,456
27	9,789
28	10,123
29	10,456
30	10,789
X	11,123
Y	11,456
Z	11,789

• 染色体ごとに行きわたって研究に参加するSNPマーカー(Intermedial)は、382,916(71.1%)だった。
• 研究に参加していないSNPマーカーとして、HWEのp値が0.001未満のSNPマーカー(Non-HWE)は24,444(4.6%)、全体のSNPマーカーの10%以上(144,817(27.7%))、遺伝子が1%未満のものが102,280(19.4%)存在した。
• 染色体ごとにSNPマーカーの分布をみると、下の図の部分は研究に参加可能なSNPマーカー、上の図の部分は、LowHWE、LowFreq、LowMAF等で研究に参加していないSNPマーカーを示した。

4. CNVの分布



• 研究員の遺伝子型データは、Haplotype Projectで提供されているYoruba (Sweden, Nigeria)の集団30人分を解析し、CNVの分布を調べた。CHAT 4.0で解析した。
• 染色体が9%以上(すなわち144名中約120名以上)について、CNVを解析するSNPマーカーについて、最も少ないSNVが3,287(1.9%)存在した。14名染色体には9%以上の遺伝子がCNVを呈していた。

遺伝子型の決定、SNP、CNVについて

SNP遺伝子型のCall Rate
Call Rateの低下はEURLMアルゴリズムを使用して97%に決定した。これは、通常では、100名中の95%の試料で、60万SNPサイトの5%と60万SNPサイトの遺伝子型が決定されることを意味した。実際には、6,773サイト(1.1%)で97%未満のCall Rateを達成した。もともと144の試料ではSNP遺伝子型Call Rateが平均サイトあたり382,916(71.1%)だった。

LDブロック
ブロック長の平均は22.4kb、中位数は3.3kbで、比較的長いブロックが多く、4%を占める100kbを越える長いブロックが平均長を上回っているものと見られる。このように長いブロックについては、ブロックの境界の位置について、議論する必要がある。

CNV
Perryらは、日本人の集団の異なる集団(人間)と比較すると、異なる人間では、アレーゲル遺伝子(MAP17)の遺伝子が異なる遺伝子型決定の結果として報告した(G.L. Perry et al. *Nat. Genet.* 39, 1256-1260, 2007)。本研究でもAMY10遺伝子の異なる集団が異なる結果を示した。これまでのところ、報告されていない。これは使用したソフトウェアがCHAT 4.0であること、参加者のYoruba集団が、日本人集団のように日本人の遺伝子が多い集団である可能性がある。さらに詳細な解析は、GenMA (Kumars et al. *Genome Res.* 16: 1576-1584, 2006)のように試料を1対1の比較でCNVを比較するソフトウェアを使用して行う予定である。

チップを使用したSNP遺伝子型決定の実験

(1) Affymetrix Human Mapping 600K Array Setは、最も高品質のSNPとSiteの正確な決定のためのSNPマーカー決定するように設計されている。このため、マーカーの選択は任意の順序で行う必要はない。ただし、Human Reference Sequenceで決定された位置がアセンブルされていない領域にはチップが対応していないので、決定の遺伝子型であっても、SNP遺伝子型を決定できない状況がある。

(2) Affymetrix GeneChipの調査を本実験が実施しているのならば、チップを使用して決定したSNP遺伝子型決定を行う必要はない。これは、チップを使用して決定したSNP遺伝子型決定を行う必要はない。これは、チップを使用して決定したSNP遺伝子型決定を行う必要はない。

(3) チップのメーカーにもよる。それ以外の大手のメーカーからチップが入手できるような状況はほとんどない。本研究でも、Haplotype ProjectのSNPマーカーを使用して、また、データベースにないSNPマーカーのプログラムを修正する必要がある状況がある。

付記
この研究は、東京大学先端科学技術研究センター(国際共同研究センター)で実施された。本研究は、東京大学先端科学技術研究センター(国際共同研究センター)で実施された。

(資料 4)

ポスター

GEANE研究

Gene Evaluation for ANtihypertensive drug Effect Study

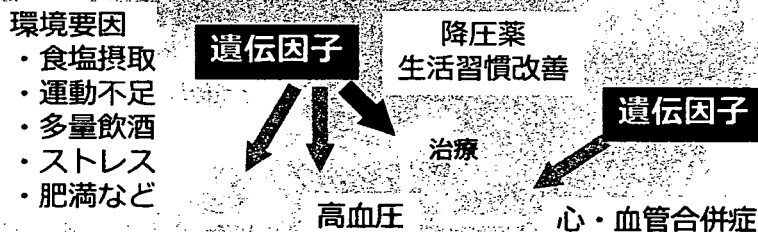
～降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験～

当院は、降圧薬の効果・副作用に関わる遺伝子を探索するGEANE研究に参加しています

降圧薬の効き目にはひとりひとりで差があり、遺伝的な要因も関係していると考えられます。本研究では3種類の降圧薬を順番に内服して頂いて、その効果と遺伝子の関係を調査します。軽症～中等症の高血圧の方にご参加をお願いしています。

ご関心のある方は担当医にご相談ください

高血圧における遺伝因子の影響



研究責任者

国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門

部長 河野雄平
医師 神出 計

GEANE研究は遺伝子研究「ミレニアム・ゲノム・プロジェクト」の一環として始まり、現在厚生労働科学研究として行われている、降圧薬の効果・副作用に影響を与える遺伝子を発見する事を目的とした研究です。本研究は国立循環器病センターの倫理委員会で承認されています。

高血圧は最も多い生活習慣病で、循環器病の重要な危険因子です。高血圧治療が脳卒中や心筋梗塞等の予防に有効である事も確かめられています。降圧薬の効き目や副作用を事前に予測できるようになれば、現在よりも効果的な高血圧診療が可能になります。

国立循環器病センター

共同研究施設・機関

国立病院機構九州医療センター 腎・高血圧内科

大阪大学 老年・腎臓内科
日本大学 腎臓内分泌内科
九州大学大学院 臨床薬理学
金沢医科大学 高齢医学
愛媛大学医学部 老年医学
愛媛大学医学部 第二内科
札幌医科大学 第二内科
獨協医科大学 循環器内科

国立病院機構静岡医療センター

京都工場保健会診療所

川崎医科大学 腎臓内科

一本松病院 (福岡県)

杉病院 (福岡県)

済生会呉病院

宮崎大学 第一内科

国立病院機構長崎神経医療センター

若松病院

国立病院機構福岡東医療センター

東京大学 腎臓・内分泌内科

香川大学 循環器・腎臓・脳卒中内科

東宝塚さとう病院 (兵庫県)

勝谷医院 (兵庫県)

(資料5)

患者説明書・同意書
(国立循環器病センター)

降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験(GEANE 研究)の説明文書

《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」という字が付く「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、2万数千個といわれる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、その印がいくつかつながって遺伝子を司っています。このつながりが遺伝子です。

一つの細胞の中には2万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、分裂を繰り返してふえ、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、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。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、環境因子との組合せが重要であるのは先に述べたとおりです。

《遺伝子解析研究への協力について》

この研究は、高血圧症や薬の効き目の違いに関係があると考えられる遺伝子などについて、その作りや働きを調べ、それらの病気や薬の効き目に遺伝子に関係しているかどうかを調べることを目的としています。

あなたがこの研究の対象として選ばれた理由は、あなたが高血圧症になっている原因には遺伝子の僅かな違いが関わっている可能性が高いこと、この研究により高血圧症の原因となる遺伝子ならびに降圧薬の効果や副作用に関連する遺伝子が明らかになった場合は、生活習慣を変更したり、薬を選ぶことによりあなたの病気の治療にも役立つ可能性が高いことが考えられるからです。

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血液や病気に関する情報の一部などを研究に使ってもよいと考えた場合には、「遺伝子解析研究への協力の同意書」に署名をお願いいたします。

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順に説明します。ご理解頂いた場合は、同意文書のそれぞれの項目に印を付けてください。

(項目1) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなた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、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液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、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場合などのように、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があります。

(項目2) この研究の目的

1. 研究題目： 降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験 (GEANE研究)

2. 研究責任者： 国立循環器病センター・病院 内科高血圧腎臓部門部長 河野 雄平

3. 研究目的：

この研究は、高血圧症ならびに降圧薬の効果や副作用発現が生まれながらの体質と関係するかどうかを、遺伝子を調べることによって明らかにし、その結果に基づいてより正確な診断やより有効な治療ができるようにしようとするものです。そのために、血液から取り出したあなたの遺伝子の多型を解析し、他の多くの方から得られた遺伝情報や診療情報と共に統計的に解析することにより、高血圧症や降圧薬の効果、副作用発現に関係する遺伝子を同定することを目的としています。

4. 研究方法：

約 10ml の血液を採血させていただきます。この血液から遺伝子 (DNA) を取り出して、その構造 (多型) や働きを調べます。少しでも高血圧症や降圧薬の効果、副作用発現と関係するかもしれない遺伝子を見落とさないようにするため、全遺伝子領域にわたり 50 万箇所以上を調べます。また正確に降圧薬の効果や副作用との関連を調べるためにサイアザイド系利尿薬 (インダパミド：商品名ナトリックス)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (バルサルタン：商品名ディオバン) ならびにカルシウム拮抗薬 (アムロジピン：商品名ノルバスク) をそれぞれあらかじめ決まった順序で、3 カ月間ずつ内服してもらい、治療前後の血圧値、検査値の変動と遺伝子多型の関連を調べます。この研究は、「国立循環器病センター倫理審査委員会」で審査し承認された研究計画書にしたがって行います。この研究は国立循環器病センターに加えて、プロジェクトで認定された国立研究機関および大学、病院で行います。参考資料にこの研究を共同で行う機関をお示しします。国立循環器病センター外で行われる研究についても、「国立循環器病センター倫理審査委員会」により、個人情報の取り扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であることについて、審査され承認されています。また、共同研究として他の研究機関も遺伝子の解析研究を行います。

5. 研究計画等の開示：

ご希望があれば、この研究の研究計画の内容を見ることができます。

6. 研究期間

承認日から平成 21 年 3 月まで

(項目3) あなたが受ける可能性のある利益と不利益

研究の成果は、あなた個人にすぐには直接利益になることはほとんどないと思います。しかし、本研究によって解明された成果を社会へ還元することにより、その一員として、新しい知見にもとづく高血圧症の予防や治療を受けることができます。

あなたが受ける不利益としては、あなた自身の遺伝子解析結果が外部に漏れた場合、現時点では予測できないような不利益をこうむる恐れがあるといわれています。しかし、前でも述べたとおり、この研究では多くの方々を対象として、集団として分析を行うのでその恐れはまずないと考えられます。それでも、万が一の漏洩による不利益を防ぐため、遺伝子を調べたあなたや御家族の機密保持については、当センターでは、機密保持のための責任者を置くなど個人情報の厳重な管理により、このような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、末梢血約 10 ml の採血による、体への影響はほとんどありません。また降圧薬の内服により過度の降圧や副作用の発現が認められ、研究の続行が不可能と判断された場合、速やかに原因となった降圧薬を中止し、適切な処置をすることをお約束いたします。あなたへの利益としては、3 種の降圧薬の効果を決まった方法で比べることにより、より適した薬を選ぶことができると考えられます。用いられる降圧薬は、いずれも既に市販され、高血圧の治療に広く用いられているものです。

(項目4) あなたの個人情報は、どのようにして保護されているか

遺伝子解析結果は基本的な個人情報の一つですので、厳重に保護されるべきものです。この研究で利用される個人情報のすべては、行政機関個人情報保護法に基づき、適正に管理されます。あなたの住所、氏名、生年月日などの個人情報と診療情報は情報管理室のコンピューターに入力後、試料と診療情報には匿名化された番号がつけられます。あなたの個人情報とこの番号を結びつける対応表は、個人情報管理者（総長の指名した職員）が厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたに説明する場合など、必要な場合には、国立循環器病センターにおいてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。このような個人情報の保護の方法を連結可能匿名化といいます。

遺伝子解析のために、あなたの試料や診療情報を国立循環器病センター外の共同研究機関に提供する場合には、匿名化された番号のみがつけられて提供されます。遺伝子解析結果は、新しい遺伝子の探索のために、診療情報とともに解析されます。この場合も、これらの結果が誰のものか、解析者には分からない状態で行われます。

(項目5) 遺伝子解析結果の開示

遺伝子解析の結果は、お一人お一人にはお知らせいたしません。その理由は次の通りです。本研究は、多くの方々の協力を得て循環器病にかかっている患者さんに対して、高血圧症を発症した集団とそうでない集団、また降圧薬の効果が良好な集団と効果が乏しい集団など、それぞれの集団の間に遺伝子の違いがあるかどうかを比べるものです。その調べる箇所は一人につき 50 万個以上に及びます。しかし、その結果、なんらかの違いが見いだされたとしても、その違いと病気や降圧薬の効果や副作用の発現との関係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。したがって、個人の健康状態や薬剤の効果を正確に評価するための情報として、すぐには役にたたないと考えています。

このように、一人一人に、その方だけの遺伝子解析結果をお知らせするのに代えて、将来医学的な意義が明らかになった時点で、研究成果をまとめた形で広く社会に公開し、市民の皆さんの健康増進に役立てたいと考えています。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、それによりあなたが不利益を受けることはありません。

ただし、重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの血縁者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、倫理委員会の承認のもとに、診療を担当する医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明を受けるか否か問い合わせることがあります。検査結果の説明を受けるかどうかはあなたご自身の自由意志によるものですので、判断をお願いします。また、研究への参加を承諾されたあとでも、解析の中止や解析の結果を知ることについての判断の変更はいつでも行えます。

(項目6) 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、試料から得られた遺伝情報などの研究成果は、匿名化により試料等提供者を特定できなくした上で、学会発表やデータベースとして公表される場合があります。

(項目7) 遺伝子解析研究終了後の試料・解析データの取扱い

あなたの血液は、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。この場合も、(項目4)で説明した方法により、分析を行う研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。なお、将来、試料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。あなたの試料が本研究計画の終了後、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致します。

なお解析データにつきましては無類の貴重なデータになりますので、厳重な管理のもと個人が特定できない形で研究期間終了後も保管させていただきます。研究期間終了後の解析データの破棄を希望される方は申し出をお願いいたします。

(項目8) 費用負担に関する事項

研究費は、厚生労働省の厚生労働科学研究費から支出されます。したがって、この研究にご協力して頂くにあたって、個人が負担していただく費用はありません。ただし、あなたの病気の診断や治療は従来通り、保険診療で行われます。また、この研究へのご協力に対する金銭的な謝礼はありません。

(項目9) 遺伝カウンセリングの体制

この研究のような遺伝子の多型解析の場合は、遺伝子カウンセリングの必要性は少ないと考えられますが、あなたが希望する場合は、遺伝カウンセラーを紹介します。カウンセリングのための場所も用意しています。

平成 年 月 日

(説明者)

所属

氏名 _____

(署名または記名・押印)

本研究に関するお問い合わせ先

国立循環器病センター 高血圧・腎臓内科部門

部長 河野 雄平

吹田市藤白台 5-7-1

電話：*****ファックス：*****

「厚生労働科学研究：降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験
(GEANE研究)」への協力に関する同意書

国立循環器病センター病院長 殿

私は当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明をしました。

平成 年 月 日

(説明者)

所属

氏名

(署名または記名・押印)

私は、「厚生労働科学研究：降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験」(主任研究者 河野雄平)に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究協力の任意性と撤回の自由
- ・ 研究目的及び内容
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 個人情報保護
- ・ 遺伝子解析結果の開示
- ・ 研究成果の公表
- ・ 知的所有権に関する事
- ・ 遺伝子解析研究終了後の試料の取扱いについて
- ・ 費用負担に関する事
- ・ 遺伝子カウンセリングの体制について

遺伝子解析結果について、研究の過程で病気との関係が見つかり、その結果を知ることが有益であると判断される場合、医師からその結果の説明を受けるか否かについて、問い合わせる場合があります。(□の中にレ点を付けてください)

- 問い合わせを受けることを希望します。
- 問い合わせを受けないことを希望します。

遺伝子解析終了後の試料の取扱いについて (□の中にレ点を付けてください)

- 試料は当該研究にのみ使用され、研究終了後破棄する。
- 試料は当該研究終了後も上記病気に関連する他の研究を行うために管理保存され、使用する。
- 試料は当該研究終了後も医学的研究を行うために管理保存され、使用する。

平成 年 月 日

氏名 _____
(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏名 _____ (協力者との関係)
(署名または記名・押印)

住所 _____

電話番号 () _____

(資料6)

GEANE 研究打ち合わせ会式次第

第3回 GEANE 研究打ち合わせ会 (平成17年8月27日)

第4回 GEANE 研究打ち合わせ会 (平成18年3月4日)

第5回 GEANE 研究打ち合わせ会 (平成18年8月26日)

第6回 GEANE 研究打ち合わせ会 (平成19年3月3日)

第7回 GEANE 研究打ち合わせ会 (平成19年8月25日)

第8回 GEANE 研究打ち合わせ会 (平成20年2月16日)

第7回 GEANE 研究打ち合わせ会 スライド 神出 計

第8回 GEANE 研究打ち合わせ会 遺伝子解析の現状(候補遺
伝子解析) 松本幸子

第3回 GEANE 研究打ち合わせ会

日 時： 平成17年8月27日 15:00-17:00

場 所： 国立循環器病センター 新館講堂

出席予定者(敬称は略させていただきました。):

大阪大学老年・腎臓内科学	勝谷友宏
日本大学内分泌腎臓内科	相馬正義
国立病院機構九州医療センター高血圧内科	土橋卓也、 上野道雄 (現:福岡東医療センター)
九州大学臨床薬理	笹栗俊之
金沢医大高齢医学	森本茂人、中橋 毅
愛媛大学老年医学	三木哲郎、伊賀瀬道也

新規参加予定施設:

札幌医大第2内科	東浦勝浩
獨協医大循環器内科	石光俊彦
国立病院機構静岡医療センター	小嶋俊一
京都工業保健会診療所	武田和夫
川崎医大腎臓内科	駒井則夫
済生会呉病院	松浦秀夫
宮崎大学第1内科	加藤丈司 (GEANE への参加を検討中)

国立循環器病センター 河野雄平、宮田敏行、花田裕典、佐瀬一洋、神出 計、又吉哲太郎、
安田久代、西端美穂、早瀬えるむ、徳留智香子

1. 開会挨拶 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 河野雄平
2. 共同研究者の紹介
3. 研究プロトコールについて 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 神出 計
 - a. プロトコールの説明
 - b. 患者登録・割付
 - c. 研究進捗状況
 - d. 検体の移送について
 - e. 各施設での研究体制の整備
4. 臨床情報、データベース
5. 解析対象遺伝子、多型 国立循環器病センター 研究所 花田裕典
6. 臨床研究の登録制度について 国立循環器病センター 臨床試験推進室 佐瀬一洋
6. 研究費、事務連絡
7. 閉会挨拶 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 河野雄平

第4回 GEANE 研究打ち合わせ会

日 時： 平成18年3月 4日 13:00-14:30

場 所： 国立循環器病センター 新館講堂

出席予定者(敬称は略させていただきました):

大阪大学老年・腎臓内科学	勝谷友宏
日本大学内分泌腎臓内科	相馬正義
国立病院機構九州医療センター高血圧内科	土橋卓也、
国立病院機構福岡東医療センター	上野道雄、長尾哲彦
九州大学臨床薬理	笹栗俊之
金沢医大高齢医学	森本茂人、中橋 毅
愛媛大学老年医学	伊賀瀬道也
愛媛大学第二内科	大蔵隆文
札幌医大第二内科	東浦勝浩
獨協医大循環器内科	石光俊彦
国立病院機構静岡医療センター	小嶋俊一
京都工場保健会診療所	武田和夫
川崎医大腎臓内科	富田奈留也
済生会呉病院	松浦秀夫
宮崎大学第一内科	加藤文司
国立病院機構長崎神経医療センター	品川達夫
順天堂大学臨床薬理学	佐瀬一洋
香川大学	高木 景

国立循環器病センター 河野雄平、宮田敏行、花田裕典、嘉田晃子、神出 計、又吉哲太郎、
安田久代、楊 進、山本勝広、西端美穂、及川洋子、早瀬えるむ、

【議 題】

1. 開会挨拶 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 河野雄平
2. 共同研究者の紹介
3. 研究全体の進捗状況 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 神出 計
4. 各共同研究施設の進捗状況の報告
5. 遺伝子解析の現状
6. 国循での臨床データからの問題提議、データ解析
7. 今後の見通し、連絡事項
8. 閉会挨拶 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 河野雄平

第5回 GEANE 研究打ち合わせ会

日 時: 平成18年8月26日 14:00-16:00

場 所: 国立循環器病センター 新館講堂

出席予定者(敬称は略させていただきました):

大阪大学老年・腎臓内科学	勝谷友宏
国立病院機構九州医療センター高血圧内科	土橋卓也
国立病院機構福岡東医療センター	上野道雄、長尾哲彦
国立病院機構長崎神経医療センター	品川達夫
九州大学臨床薬理	三輪宣一
金沢医大高齢医学	森本茂人、中橋 毅
愛媛大学老年医学	三木哲郎、伊賀瀬道也
獨協医大循環器内科	石光俊彦
国立病院機構静岡医療センター	小嶋俊一
京都工業保健会診療所	武田和夫
済生会呉病院	松浦秀夫
宮崎大学第1内科	加藤丈司
順天堂大学	佐瀬一洋
川崎医科大学	富田奈留也、駒井則夫
香川大学	高木 景(代:細見直永)
東宝塚さとう病院	滝内 伸
若松病院	阿部 功

国立循環器病センター 友池仁暢、河野雄平、花田裕典、神出 計、嘉田晃子、又吉哲太郎、
楊 進、西端美穂、山本勝広、及川洋子、早瀬えるむ

1. 開会挨拶 国立循環器病センター 病院長 友池仁暢
高血圧腎臓内科 河野雄平
2. 各施設での近況報告 司会:国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 神出 計
3. 臨床研究を進める上での問題点等のディスカッション
 - a. プロトコールの確認、問題点
 - b. 患者登録・割付
 - c. 検体採取、処理、移送について
 - d. 臨床データからの解析
 - e. 研究を進める上での今後の課題
4. 臨床情報、データベース
5. 遺伝子解析の現況 国立循環器病センター 研究所 花田裕典
6. 研究費、事務連絡
7. 閉会挨拶

第6回 GEANE 研究打ち合わせ会

日 時: 平成19年3月3日 13:00-15:00

場 所: 国立循環器病センター 新館講堂

出席予定者: (敬称は略させていただきました)

大阪大学老年・腎臓内科学	杉本 研
国立病院機構九州医療センター高血圧内科	土橋卓也
国立病院機構福岡東医療センター	片渕律子
日本大学医学部	相馬正義
国立病院機構長崎神経医療センター	品川達夫
九州大学臨床薬理	笹栗俊之、三輪宜一
金沢医大高齢医学	中橋 毅
愛媛大学老年医学	三木哲郎、伊賀瀬道也
獨協医大循環器内科	石光俊彦
京都工場保健会診療所	武田和夫
済生会呉病院	松浦秀夫
宮崎大学	加藤丈司
順天堂大学	佐瀬一洋
川崎医科大学	駒井則夫
香川大学	細見直永
東宝塚さとう病院	滝内 伸

国立循環器病センター 友池仁暢、河野雄平、宮田敏行、花田裕典、神出 計、
嘉田晃子、安田久代、西端美穂、山本勝広、上紙委千代、
早瀬えるむ

1. 開会挨拶 国立循環器病センター 病院長 友池仁暢
高血圧腎臓内科 河野雄平
2. 各施設での近況報告 司会: 国立循環器病センター
高血圧腎臓内科 神出 計
3. 臨床研究を進める上での問題点等のディスカッション
 - a. プロトコールの確認、問題点
 - b. 患者登録・割付
 - c. 検体採取、処理、移送について
 - d. 登録期間と目標症例数
国立循環器病センター
臨床研究センター 嘉田 晃子
 - e. 研究を進める上での今後の課題
4. 臨床情報、データベース
5. 遺伝子解析の現況 国立循環器病センター研究所 花田裕典
6. 事務連絡
7. 閉会挨拶