

行っているが、現在進行中の原発性アルドステロン症のゲノム解析では、日本の臨床組織の協力を得て、副腎のアルドステロン細胞に発現するステロイド合成酵素の遺伝子解析を行う。特に着目するのは、今回発見したアルドステロン合成の重要な酵素である新3 α -HSDの制御部位を含めた詳細なゲノムレベルでの解析である。さらには食塩感受性高血圧の成因にPA関連遺伝素因の関与があるか否かを明らかにすることまで計画している。本研究の成果により、高血圧患者の約3-10%存在するとされるPAの診断が容易となることが期待され、高血圧診療に与えるインパクトは計り知れいほど大きい。また未だ原因の本態が不明である本態性高血圧の機序の解明にもつながる成果になる可能性があり、新規創薬のシーズに成り得ると考えられる。国際的に見ても原発性アルドステロン症の遺伝子素因の本格的な解明に関する研究は皆無に近く、本研究が世界をリードするものとなろう。

文献

1. Okamura H, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M. Mammalian circadian clock system: molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010, 62, 876-84.
2. Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GTJ, Okamura H: Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nature Medicine*, 16, 67-74, 2010.

3. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic values of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population follow up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study, *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1777-83.
4. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 17;106(11):4453-8.
5. Okamura H, Miyake S, Sumi Y, Yamaguchi S, Yasui A, Muijtjens M, Hoeijmakers JHJ, van der Horst GTJ: Photic induction of mPer1 and mPer2 in Cry-deficient mice lacking a biological clock. *Science*, 286:2531-2534, 1999.
6. Yagita K, Tamanini F, van der Horst GTJ, Okamura H: Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts. *Science*, 292, 278-292, 2001.
7. Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Björntorp P. Polymorphism in exon 4 of the human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I gene (HSD3B1) and blood pressure. *Biochem Biophys Res Commun*. 293, 629-32, 2002.
8. Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, Aoi N, Sato M, Izumi Y, Soma M, Matsumoto K. Association of HSD3B1 and HSD3B2 gene polymorphisms with essential hypertension, aldosterone level, and left ventricular structure. *Eur J Endocrinol*. 163, 671-680, 2010.
9. Masuki S., Todo T, Nakano Y, Okamura H, Nose H: Reduced alpha-adrenoceptor responsiveness and enhanced baroreflex sensitivity in

Cry-deficient mice lacking biological clock. *J. Physiology (London)*, 566,
213-224, 2005.

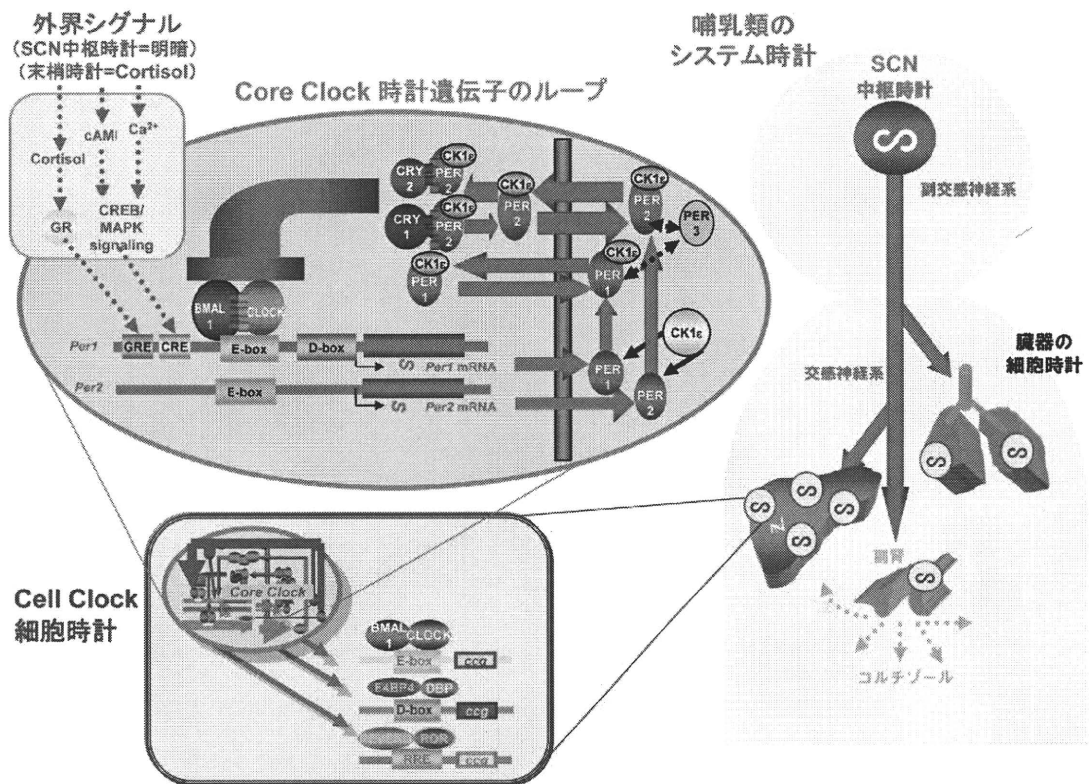


図 1.哺乳類における生体リズムの仕組み。

哺乳類における生体時計を、遺伝子レベル（上）、細胞レベル（下）、生体レベル（右）で示す。（上）時計遺伝子のコア・フィードバックループは赤い太い矢印で示す。（上左）外界シグナルはコルチゾール、cAMP、Ca⁺⁺のシグナルとして細胞内に入り、時計遺伝子のプロモーターに到達する。（下）細胞時計のアウトプットコアクロックからのシグナルのアウトプットは E-box, D-box, RRE をプロモーター部位に持っている数千の遺伝子を制御する。（右）生体時計システムの概念図。生体は数十兆の細胞時計がある。主時計である視交叉上核は主に交感神経、副交感神経、グルココルチコイドを利用して、全身の細胞時計を同期させる。詳細は本文及び文献 1 参照。

図 2 Cry-null マウスの原発性アルドステロン症における高血圧の発症機構

(左上) 血圧の 24 時間リズムを検査するため、テレメトリーシステムを用いて自由行動下の大動脈平均血圧をモニターする。WT では血圧の昼夜差が認められ *Cry-null* では昼夜リズムが消失している。通常餌 (0.2%ナトリウム) を高食塩餌 (3.15%ナトリウム) に変えても、WT では血圧が変わらないが、*Cry-null* では血圧が徐々に上昇し、1 週間ほどでプラトーに達する。(上) 血漿アルドステロン濃度および血漿レニン活性、(右) *Cry-null* マウスと正常マウスの副腎を用いた DNA マイクロアレイ解析。*Cry-null* の副腎では *Hsd3b6* を認識するプローブが終日異常に高い値を示す (赤)。(下右) 副腎における *Hsd3b6* の Realtime PCR 解析による定量結果。*Cry-null* は正常より 10 倍以上というきわめて高い値を示す。WT マウス (青) でもリズムが見られることに注意。(下右) 副腎ミクロソーム画分を用いた HSD3b1 蛋白と CYP11a1 蛋白のウェスタンブロット、(下左) 副腎球状層における ^3H -pregnenolone を ^3H -progesterone に変換する 3 β -HSD 酵素活性 (CPM)、(左) 3 β -HSD 阻害薬トリロスタンを表記の濃度で 7 日間投与した際の *Cry-null* マウスと正常マウスにおける血漿中のアルドステロン濃度。*Cry-null* ではトリロスタンは容量依存的にアルドステロンを減少させる。(中右) *Hsd3b6* 蛋白に対する抗体を用いた免疫組織染色。この酵素は球状層に特異的な発現 (赤色) を示す (矢印)。(中左) 特異的 Taqman MGB probe によるヒト HSD3B1 の検出。2 例のヒト副腎摘出検体 (2237N、1774N) を用い、球状層はレーザーマイクロダイセクションを行ってサンプルを作成した。球状層をレーザーダイセクションによって、HSD3B1 は球状層に多く発現する。CT: サーカディアン時刻 (circadian time) のことで、内因性のリズムの位相を示す。CT0 と CT12 はそれぞれ主観的明期の開始 (夜明け) と主観的暗期の開始 (夕暮れ) の時刻に相当する。* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ (図は文献 2 より改変引用)

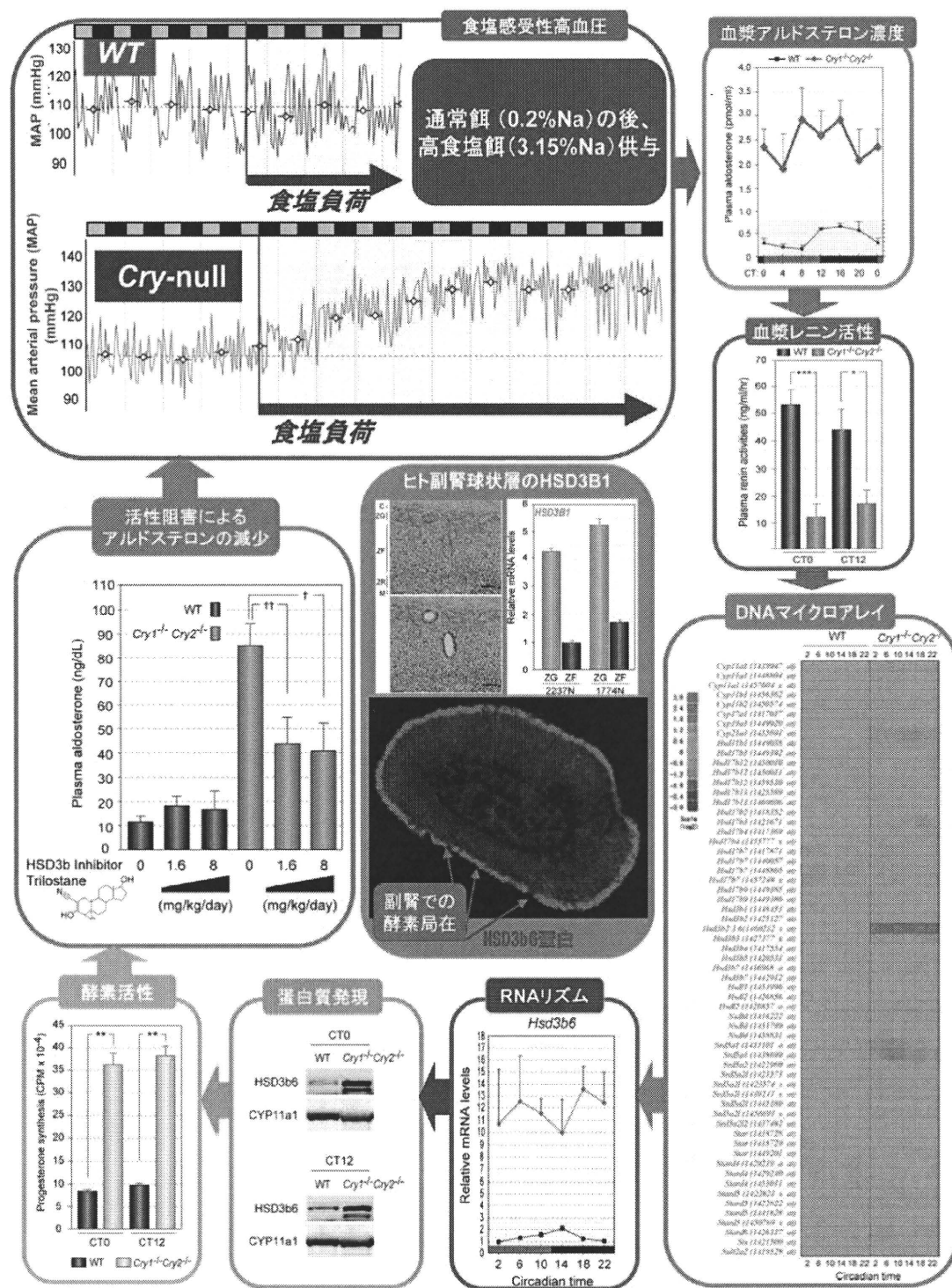


図2 Cry-null マウスの原発性アルドステロン症における高血圧の発症機構

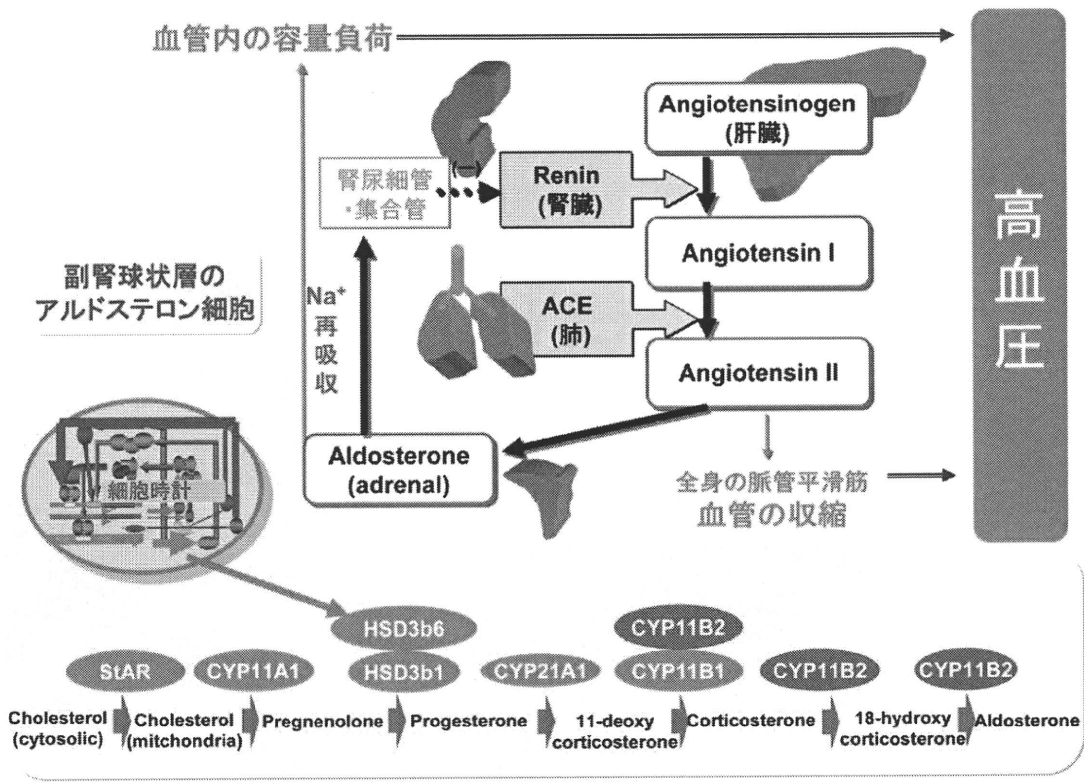


図3 副腎皮質球状層のアルドステロン細胞とレニンアンジオテンシンアルドステロン系

副腎皮質球状層における、コレステロールからアルドステロンに至る副腎ステロイド合成酵素とその代謝産物の模式図。Hsd3b6 の位置に注目。HSD3B6 と CYP11B2 はアルドステロン細胞だけに存在する酵素で、副腎の他の細胞には無い。この細胞の細胞時計はDBP、E4BP4を介してHsd3b6の転写を制御するが、*Cry-null* におけるで常時増大した DBP は通常量しか無い E4BP4 に打ち勝ち、Hsd3b6 のプロモーターにある D-box に結合し、Hsd3b6 を過剰発現させる。

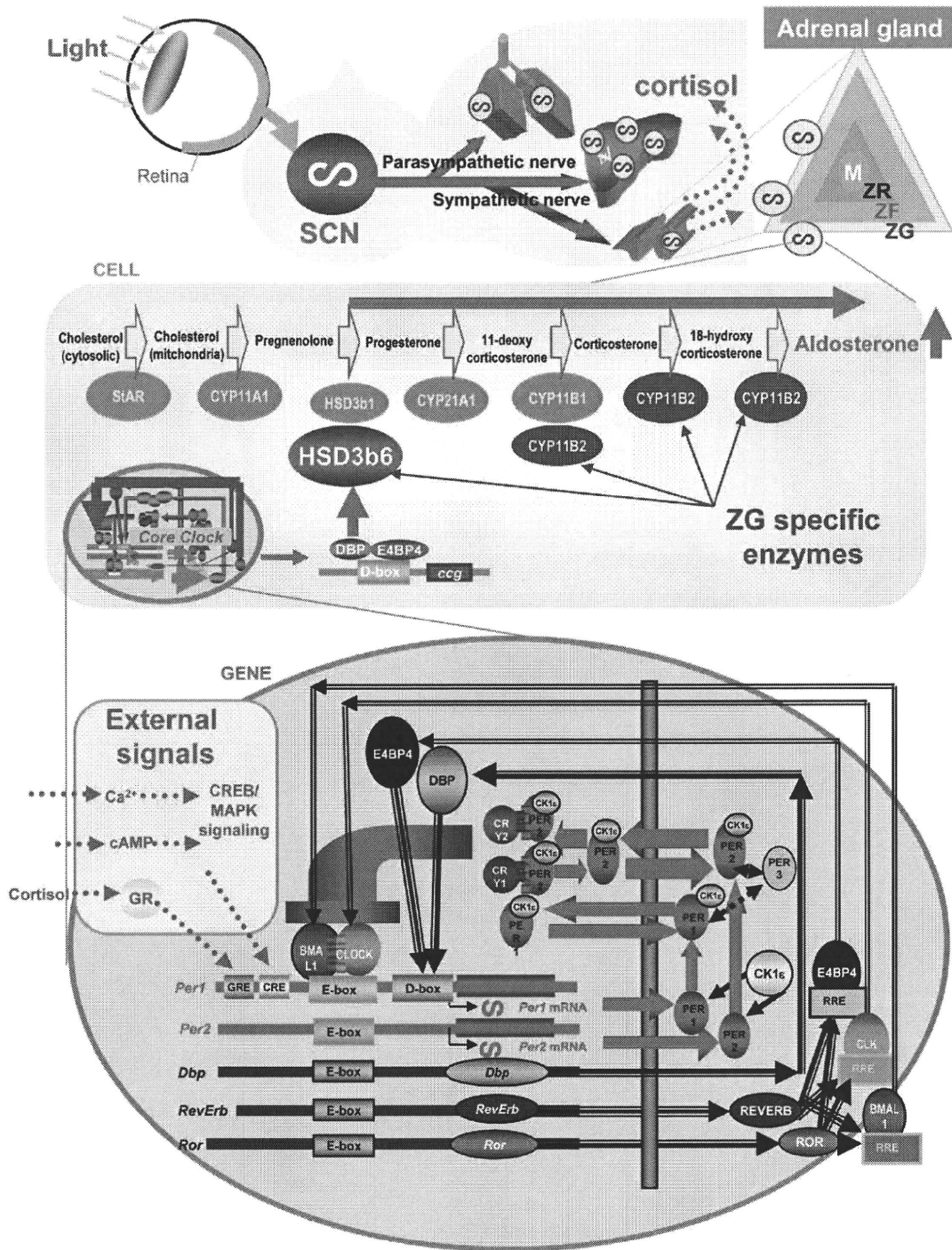


図4 生体リズムの異常から高アルドステロン血症に至る分子機構を1枚の図に示す

平成 22 年度原発性アルドステロン症遺伝素因の解明のためのヒトゲノム研究審査申請書の一部である患者様用説明文書の抜粋資料（神出計：大阪大学）

患者様用説明文書

原発性アルドステロン症は全高血圧症患者の 3-10%存在すると考えられています。高血圧症の患者数は我が国に 4000 万人以上いるとされていますので、相当な数の原発性アルドステロン症の患者さんがいるはずですが、しかしながら実際には原発性アルドステロン症と診断される患者さんはその一部に過ぎません。これは現在の原発性アルドステロン症の診断法が煩雑であることに原因があると考えられます。原発性アルドステロン症の原因は現在のところ不明ですが個人の持つ体質、つまり遺伝素因がその発症に関与している可能性があります。具体的にはまったくわかっていません。原発性アルドステロン症は一般的に高血圧の原因の 9 割を占める本態性高血圧に比べますと脳卒中や心筋梗塞などの心血管合併症が多く発症することが知られているため、できるだけ早期に診断して適切な治療を施すことが望まれる疾患です。本研究では原発性アルドステロン症の原因となる遺伝素因を明らかにし、その情報を原発性アルドステロン症の将来の新規診断法や治療法の開発につなげることを目的に行われています。

特に原発性アルドステロン症との関連が指摘されている遺伝子の遺伝素因〔遺伝子の多型や変異〕ならびに全遺伝子領域にわたる 50-100 万程度の遺伝子の塩基変化を調べることにより、原発性アルドステロン症に関わる遺伝素因や手術の際に摘出した副腎組織における関連遺伝子や蛋白の状態を解析することによって原発性アルドステロン症の原因を明らかにし、新規診断法や治療法を開発することを目的とした研究プロジェクトです。

本文書は、あなたに、この研究への協力をお願いしたく、原発性アルドステロン症と遺伝子との関係、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。

《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、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2万個以上の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。また最近では人間の長寿にも遺伝素因の関与が指摘されています。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。原発性アルドステロン症の発症には現在のところ遺伝因子と環境因子それぞれの関わりについては不明ですが、なんらかの環境因子と遺伝素因に影響を及ぼしている可能性は否定できません。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、原発性アルドステロン症の発症に関係があると考えられる遺伝子や血液中の因子、さらには摘出副腎における発症原因遺伝子の発現などについて、その作りや働きを調べ、原発性アルドステロン症の発症や病気の進展に遺伝子や血中の因子が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。あなたにお願いすることは、血液や手術を行った場合に摘出副腎組織を問診情報や種々の身体診察情報や検査結果と合わせてこの研究に利用させていただきたいということです。血液の採取についての危険度は通常の採血と同じです。

具体的には、まず、あなた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、あなたが研究に協力して血液を提供する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、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。

(2) 研究計画

【研究題目】

原発性アルドステロン症遺伝素因の解明（原発性アルドステロン症の発症や進展に関係している遺伝子や血液中の因子などを見つけ出すための研究です）

【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と責任者は次に示すとおりです。なお本研究の研究組織は本説明書の最後にあるとおりです。

研究機関名	研究者名	職名
大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学	神出 計	講師

【研究目的】

この研究は、原発性アルドステロン症の発症や進展に関係があると考えられる遺伝子や血液中の因子などについて、その作りや働き、副腎での発現を調べ、これらが病気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。この研究は原発性アルドステロン症の発症や進展が、生まれながらの体質と関係するかどうかを、血液などから取り出した遺伝子や摘出した副腎を調べることによって、得られた情報を原発性アルドステロン症の疾患克服のために病気の診断や治療のより良い方法の確立に役立てていくための研究です。本研究の成果は、原発性アルドステロン症のみならず高血圧診療全般に大きく貢献することが期待されます。したがって、この研究のために使われるあなたの病気の情報や体の様子、生活の様子についての情報や血液などは、医学の発展にともな

って将来計画される別の研究にとっても貴重なものになる可能性があるので、今回の試料提供について、あなたの同意がいただけるならば、将来の高血圧や副腎ホルモン異常に関する遺伝子などの研究のためにもできたら使わせていただけるようお願いいたします。

【研究方法】

血液を通常の方法で約20ml採血します。採血にとまなう貧血など身体の危険性はほとんどありません。調べる対象となる遺伝子は、現在明らかではありません。そこで、関係する可能性のある遺伝子など数多くの遺伝子を調べることになります。場合によっては、御家族が今までにかかった病気について詳しい説明をお願いすることもあります。なお、採取した血液に対して貴重なDNAを繰り返し使用できるような処理を加える場合もあります。さらには副腎腫瘍などのため副腎摘出した場合はその摘出した副腎の一部における組織像や遺伝子の発現の程度などを調べるようになります。

【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します。

(3) 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があなたに有益な情報をもたらす可能性は非常に低いと考えられます。まれに、遺伝子の分析研究の結果、偶然に重大な病気との関係が見つかることがあります。この時は、あなたあるいはあなたの家族や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り、診療を担当する医師からあなたあるいはあなたの家族や血縁者に、その結果の説明につき照会されることがあります。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、病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。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されないように種々の歯止めを設けていますが、あなたの遺伝子の研究を行うことは、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益をこうむる可能性があります。他に非常に稀な確率で採血に伴う痛みや皮下出血などの偶発症が発生する可能性があります。採血は、熟練した医師または看護師が行いますが、ごく稀に、皮下出血してあざになったり、腫れたり、針が神経にあたってしびれるなど、偶発症が生じることがあります。このようなことが生じないよう十分慎重におこないますが、偶発症が生じた場合は、いつでも研究責任者までご連絡ください。

(4) 個人情報の保護

遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液などの試料や診療情報は、分析する前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は、大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学教室において厳重に保管します。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。このことは試料の解析を他の営利団体に依頼する場合においても適応され新しい符号のみで管理されますので、個人情報漏れることはありません。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、大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学講座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。

(5) 遺伝子解析結果の開示

本研究は、多くの方々の協力を得て、原発性アルドステロン症患者さんと本態性高血圧患者など、また原発性アルドステロン症でも腫瘍が出来ている方とそうでない方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。この結果、なんらかの違い見いだされたとしても、その違いと病気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。したがって、あなた個人に有益な結果が出る可能性は極めて低く、あなたを含め、だれにも解析結果を開示することはありません。

ただし、偶然に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、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。研究の進み具合やその成果、学術的な意義については、定期的に、また、あなたの求めに応じ、分かりやすい形で、公表あるいは説明がされます。

(6) 研究成果の公表

あなた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で公に発表されることがあります。

(7) 研究から生じる知的財産権の帰属

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性がありますが、その権利は大阪大学や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があるとは言えません。

(8) 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱いの方針

あなたの血液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。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たいと思っております。この場合も、(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、試料を別の研究目的に用いる場合は、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。

(9) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、厚生労働省等の研究に対する助成金から出され、あなたが負担することはありません。また、交通費などの支給は行いません。しかし、この研究によって病気のかかりやすさなどが明らかとなり、その診断あるいは治療が必要となることがあります。この一般の保険診療に要する費用のうち自己負担分については、あなたが負担せねばなりません。また非常に稀な確率で起こる採血後の後遺症に対する治療に対しても保険診療に要する費用のうち自己負担分についても、あなたが負担せねばなりません。

(10) 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る場合、相談したいことがある場合に備えて、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。主治医、インフォームド・コンセント担当者、あるいは医事課職員にその旨申し出てください。

平成 22 年 11 月 28 日

研究実施機関名および責任者： 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学教室
神出 計

お問い合わせ先： 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
電話 06-6879-3852、FAX 06-6879-3859

本研究の研究組織

青笹克之： 大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学
池田純一郎：大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学
大月道夫： 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌代謝学
下村伊一郎：大阪大学大学院医学系研究科 内分泌代謝学

宮川 康： 大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科学
 野々村祝夫：大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科学
 岡村 均： 京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学講座システムバイオロジー分野
 土居雅夫： 京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学講座システムバイオロジー分野
 河野雄平： 国立循環器病研究センター 生活習慣病部門 高血圧・腎臓科
 宮田敏行： 国立循環器病研究センター 研究所
 花田裕典： 国立循環器病研究センター 研究所
 江本憲昭： 神戸薬科大学 臨床薬学研究室、神戸大学大学院医学系研究科 循環器内科学
 中山和彦： 神戸薬科大学 臨床薬学研究室
 成瀬光荣： 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部
 笹野公伸： 東北大学大学院医学系研究科 病理病態学講座病理診断学分野
 中村保宏： 東北大学大学院医学系研究科 病理病態学講座病理診断学分野
 楽木宏実： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 大石 充： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 勝谷友宏： 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学
 杉本 研： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 山本浩一： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 竹屋 泰： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 大西美幸： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 小黒亮輔： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 前川佳敬： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 山本博子： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 島岡 泉： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 Ada Congrains：大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 岩本義広： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 加藤のぞみ： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 武田昌生： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 河合達男： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 本行一博： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 中間千香子： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
 大島和典： 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学

同意文書

遺伝子解析研究への協力についての同意文書

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 講師 神出 計 殿

私は遺伝子解析研究（原発性アルドステロン症遺伝素因の解明）について、（説明者の氏名： ）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を同意致します。なお、本同意書は、二部作成し、一部は私の控えとして、一部は大阪大学大学院老年・腎臓内科学教室の控えとして保管されることを承知しております。

研究協力への同意（「はい」または「いいえ」に○印を付け、署名して下さい。）

私が提供する血液（試料）ならびに手術を行った場合の摘出副腎組織標本が、氏名や住所などの私を特定できる情報の連結可能匿名化を行った上で本研究に使用されることに同意します。

はい いいえ

署名（提供者本人または代諾者）：

（代諾者の場合は、本人の氏名及び本人との関係： ）

（「はい」に○印を付け、署名された方は、①と②の「はい」または「いいえ」に○印を付け、署名して下さい。）

- ① 氏名や住所などの私を特定できる情報の連結可能匿名化を行った上で試料等が将来新たに計画・実施される遺伝子解析研究等に使用されることに同意します。（「いいえ」に○印を付けた方の試料は本研究終了後廃棄します。）

はい いいえ

署名（提供者本人または代諾者）：

（代諾者の場合は、本人の氏名及び本人との関係： ）

- ② 氏名や住所などの私を特定できる情報の連結可能匿名化を行った上で、私が提供した血液に処理を加え、繰り返し遺伝子解析を含む研究に使用されることに同意します。

はい いいえ

署名（提供者本人または代諾者）：

（代諾者の場合は、本人の氏名及び本人との関係： ）

本説明書の受領および同意年月日

平成 年 月 日

住所：

電話：

署名または記名・捺印：

説明者の氏名及び職名：

説明者の署名または記名・捺印：

同意撤回文書

遺伝子解析研究への協力についての同意撤回文書

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学教室 講師 神出 計 殿

私は、先般、遺伝子解析研究（原発性アルドステロン症遺伝素因の解明）への協力を同意致しましたが、この度、本同意を撤回したいと考えますので、速やかに対処をお願いします。

研究協力への同意の撤回

提供する生体試料などが、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への同意を撤回します。

平成 年 月 日

氏名（提供者本人または代諾者）

（代諾者の場合は、本人の氏名及び本人との関係： ）

住所

電話 ()

署名または記名・捺印 印

撤回文書受け取り者の氏名及び職名

撤回文書受け取り者の署名または記名・捺印 印

なお、本文書を受理した者は、研究責任者にこの旨、本文書とともに通達し、研究責任者は個人識別情報管理者の管理する対応表に基づき、該当する試料などを速やかに廃棄しなければならない。

平成 22 年度 3 月 26 日、7th Anniversary International Scientific Conference of National Taiwan University Hospital (NTUH) Yun-Lin Branch. “The New Era of Translational Research on Hypertension” on Saturday, March 26, 2011, at the NTUH YL Branch, Yun-Lin, Taiwan. および 3 月 27 日台北での International Symposium of Aldosterone and hypertension (台北、台大国際会議中心、抄録) 等関係資料. 台湾の当該教授では原発性アルドステロン症の 6000 例の症例を持っているとのことなので、共同研究の可能性を議論した。

Feb 1, 2011

Professor Hitoshi Okamura
Department of System Biology
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Kyoto University
46-29 Yoshida-Shimo-Adachi-cho, Sakyo-ku
Kyoto, Japan



Dear Professor Hitoshi Okamura

I am writing to formally invite you as an honorary speaker of the **7th Anniversary International Scientific Conference of National Taiwan University Hospital (NTUH) Yun-Lin Branch**. We are planning to hold a forum entitled “**The New Era of Translational Research on Hypertension**” on **Saturday, March 26, 2011**, at the **NTUH YL Branch, Yun-Lin, Taiwan**.

Since you are the expert in the fields of genetics and hypertension, we would like to invite you as a keynote speaker in the session of “In-Depth Pathophysiologic Exploration of Hypertension.” As a pioneer of hypertension, you must have unique and valuable opinions on current progress in hypertension and also on its future perspectives. Your special lecture entitled “**Clock gene and salt sensitivity**” will be arranged at 11:20 to 12:00 a.m. Enclosed please find the tentative program rundown for your information.

The logistics and honorarium of all foreign speakers will be supported by NTUH-YL Branch. We would provide Professor Okamura with a business class return ticket (round-trip ticket) to Taiwan and two to three nights of accommodation at 5-star hotels (one night at Janfusun Prince Hotel in Yun-Lin and another at Caesar Park Hotel in Taipei). We can also offer a half-day city tour in Taipei and visit to the tallest building in the world, Taipei 101, if you are interested.

To prepare a clear handout, please email (chinchik@gmail.com and Y01840@ms1.ylh.gov.tw) a copy of curriculum vitae, a brief autobiography with a photo, and a lecture abstract (maximum 300 words) before February 11, 2011. Dr. Chin-Chi Kuo (Email chinchik@gmail.com ; Tel +886-972-655372) will be in touch soon to confirm your participation and to clarify meeting-related questions or concerns.

We would be most honored to have you accept a position as a keynote speaker in this conference, and we look forward to your attendance at the Yun-Lin meeting in March, 2011. Many thanks.

Sincerely Yours,

Yung-Ming Chen, M.D.
Chairman, Department of Internal Medicine
National Taiwan University Hospital,
Yun-Lin Branch

Tzung-Dau Wang, M.D., Ph.D.
Director, Cardiovascular Center
National Taiwan University Hospital,
Yun-Lin Branch

Feb 1, 2011

Organizer : National Taiwan University Hospital Yun-Lin Branch and Taiwan Hypertension Society

Date : Saturday, March 26th, 2011

Venue: Academic Auditorium, 6th Floor, Emergency Services Building, NTUH Yun-Lin Branch

Address: No.579, Sec. 2, Yunlin Rd., Douliou City, Yun-Lin County, Taiwan

Time	Topic	Speaker	Moderator
08:30-09:00	Reception		
09:00-09:10	Opening Remarks	NTUH Superintendent Ming-Fong Chen NTUH Yun-Lin Branch Superintendent Chung-Li Wang	
Session I: Advances in Hypertension Epidemiology			
09:10-09:30	Hypertension Research in Community : Clinical Implications	Kuo-Liong Chen, M.D., Ph.D., Taipei, Taiwan	Chung-Sheng Lin, M.D., Ph.D., Taichung, Taiwan
09:30-09:50	Better Profiling the Long-term Impact of Blood Pressure: Significance of Casual Blood Pressure, Blood Pressure Variability, and Long-term Blood Pressure Burden	Tzung-Dau Wang, M.D., Ph.D., Yun-Lin, Taiwan	
09:50-10:05	Panel Discussion		
10:05-10:20	Break		
Session II: In-Depth Pathophysiologic Exploration of Hypertension			
10:20-10:40	Salt and Hypertension	Chung-Yin Chen, M.D., Taichung, Taiwan	Huey-Heng Shew, M.D., Ph.D., Taichung, Taiwan
10:40-11:00	The Role of RAAS Gene Polymorphism in Hypertension	Cho-Kai Wu, M.D., Yun-Lin, Taiwan	
11:00-11:20	Renaissance of Primary Aldosteronism	Yin-Cent Wu, M.D., Taipei, Taiwan	Kwan-Dun Wu, M.D., Ph.D., Taipei, Taiwan
11:20-12:00	Clock Gene and Salt Sensitivity	Hitoshi Okamura, M.D., Ph.D., Kyoto, Japan	
12:00-12:15	Panel Discussion		
12:15-13:00	Lunch		
Session III: Innovative Therapies for Hypertension			
13:00-13:15	Renovascular Hypertension: The Role of Intervention	Chih-Neng Hsu, M.D., Yun-Lin, Taiwan	Wen-Jone Chen, M.D., Hsinchu, Taiwan
13:15-13:40	The Application of Central Pressure Measurement in Daily Practice. Why, When, and How?	Chen-Huan Chen, M.D., Taipei, Taiwan	
13:40-14:20	Renal Denervation to Conquer Resistant Hypertension: A Paradigm Shift	Henry Krumm, M.D., Ph.D., Melbourne, Australia	
14:20-14:35	Panel Discussion		
14:35-14:45	Break		
Session IV: Hypertension Guidelines and Beyond			
14:45-15:10	2010 Taiwan Hypertension Guidelines and Beyond	Chern-En Chiang, M.D., Ph.D., Taipei, Taiwan	Chiu-Ching Huang M.D., Taichung, Taiwan
15:10-15:40	Hypertension Guideline: Nephrologist's View	Yusuke Tsukamoto, M.D., Saitama, Japan	Yang-Ming Chen, M.D., Yun-Lin, Taiwan
15:40-16:20	RAAS Modulation in Advanced Renal Insufficiency	Fan-Fan Hou, M.D., Ph.D., GuangZhou, China	Chiu-Ching Huang M.D., Taichung, Taiwan
16:20-16:35	Panel Discussion		
16:35-16:50	Closing Remark	NTUH Yun-Lin Branch Superintendent Chung-Li Wang	