

7. 研究に係る資金源

本研究は、厚生労働省科学研究委託費を資金源として実施する。

8. 研究者の利益相反状態についての申告

本研究の研究責任者および実施分担者における利益相反状態については、「医学系研究に係る利益相反自己申告書」のとおりであり、大阪市立大学利益相反マネジメント委員会の審査結果に基づき、必要な措置を講じた上で研究を実施する。

9. 倫理委員会の承認

本研究は大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施する。

V. 文献

1. Blau N, Thony B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B, editors. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed.; 2000. p. 1725.
2. Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab*; 2002;3:123–31.
3. Ogawa A, Kanazawa M, Takayanagi M, Kitani Y, Shintaku H, Kohno Y. A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more significant correlation of l-Dopa dosage with serum prolactin levels than CSF homovanillic acid levels. *Brain Dev*; 2008;30:82–5.
4. Blau N, Blaskovics M. Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases* 1st ed.; 1996. p. 65–78.
5. Hyland K, Biaggioni I, Elpeleg ON, Nyggard TG, Gibson KM. Disorders of neurotransmitter metabolism. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases* 1st ed.; 1996. p. 79–98.

審査結果通知書

平成 27 年 1 月 27 日

申請者

所属 発達小児医学
補職 教授
氏名 新宅 治夫 殿

大阪市立大学大学院医学研究科
研究科長 荒川 哲男
(公印省略)

平成 26 年 12 月 26 日付けで申請のあった実施計画・公表計画について
平成 27 年 1 月 22 日の倫理委員会で審査の結果、下記のとおり判定されました
ので通知します。

なお、この判定に異議がある場合には、この通知書が交付された日の翌日
から起算して 30 日以内に、当委員会に再審査を申し立てることができるので、
念のため申し添えます。

記

受付番号	3040
課題名	BH4 欠損症患者の診療状況に関する全例調査
公開用課題名	BH4 欠損症患者の診療状況に関する全例調査
判定	修正承認
条件又は理由	①P1 「研究組織」欄、“多施設共同研究”に改め、共同研究施設名を追記すること。 ②P4 「Ⅲ.2.方法」欄、1 行目“患者の主治医”を“全国 40 施設の患者の主治医”に改め、他施設と本院を分けて記載し、他施設の既存資料の提供の扱い方を記載すること、および他施設への依頼文書を作成し添付すること。

審査申請書

（西暦）2015年1月22日

大阪市立大学大学院医学研究科
 研究科長 殿
 倫理委員長 殿

所 属 発達小児医学
 研究責任者 補職名 教授
 氏 名 新宅 治夫

*受付番号 3027

		所 属 長 の 印	
課 題 名	難治性小児神経伝達物質病の統合的診断システムの構築に向けた研究		
研究責任者	所属 小児科 補職名 教授 氏名 新宅 治夫	臨床研究 セミナーNo. 263051	CITI Japan 修了
実施分担者	所属 小児科 補職名 講師 氏名 濱崎 考史	260039	修了
実施場所	大阪市立大学医学部 発達小児医学教室		
研究組織	多施設共同研究 大阪市立大学医学部附属病院小児科 研究代表者：新宅治夫(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学) 住所：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 電話番号：06-6645-3816 研究分担施設：代表 深尾敏幸(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学) 住所〒 501-1194 岐阜市柳戸 1 番 1 電話番号：058-230-6380 研究分担施設：代表 小原 収 (かずさDNA研究所) 住所〒292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌足 2-6-7 電話番号：0438-25-3900		
倫理審査 公開の可否	研究者名：☑・否（理由： ） 課題名：☑・否（理由： ） 公開用課題名（課題名と同一 ）		

研究の概要

[目的及び内容]

本研究では、神経伝達物質の代謝異常に起因し精神・運動発達障害を特徴とする希少・難治性疾患群を対象とする。これらを小児神経伝達物質病として捉え全国的な医療ネットワークによる実態把握と疾患に関する啓蒙活動に加え、最先端の医療科学技術を導入した病態解明と診断・治療薬開発システムの構築が不可欠である。本研究ではこれまでに我々が活動してきた小児神経伝達物質病の全国的な医療ネットワークを基盤として、統合的に診断、治療、研究を推進するリファレンスセンターの設立を目的とする。

当該疾患の一部は、新生児マススクリーニング対象疾患も含まれ発症前に診断されうる場合があるが、多くの場合、臨床症状や一般検査からの鑑別診断は困難で、疾患特異的な治療の開始が遅れることが危惧されている。近年のゲノム解析技術の進歩により、網羅的な候補遺伝子の変異解析が可能となってきた。当該疾患の診断、病態把握のために候補遺伝子の遺伝型の確認を行っていく。

[試料等の種類、数]

血液サンプル：全血 2ml を採取（抽出された DNA 約 20 μ g） 約 200 例

[依頼者（会社名）]

「なし」

[研究予定期間] 症例集積期間：承認後 ～ 2018 年 1 月 1 日（西暦）

症例追跡期間：承認後 ～ 2020 年 1 月 1 日（西暦）

[予定症例数] 200 例

[利益相反マネジメント委員会で審査が必要な利益相反状態の有無]

有 ・ (無)

研究計画書

【① 提供者を選ぶ方針】

大阪市立大学医学部附属病院小児科へ小児神経伝達物質病を疑われて紹介となった患者のうち、文書による同意が取得された患者を選択する。連結可能匿名化された上、種々の遺伝子解析を行うことを説明した上で、試料提供に同意を求め、承諾した提供者から採取されたものである。

【② 研究の意義、目的】

責任遺伝子が多岐にわたる小児神経伝達物質病について、次世代シーケンサーを用いた疾患パネルにより、変異遺伝子を同定し遺伝子型を決定する。得られた結果をもとに、発症に関連する変異遺伝子の機能を解明し、病態の解明、重症度、予後との相関、治療法の開発や薬剤選択などの治療法を確立することを最終目的とする。

【③ 研究の方法】

提供者からの末梢血 2ml から DNA を抽出、遺伝子解析に用いる。これらの DNA 試料に対して、小児神経伝達物質病の責任遺伝子として同定されている関連の遺伝子の配列を次世代シーケンサーを用いて解析する。大欠失、染色体構造異常が疑われる場合には、必要に応じて MLPA 法、アレイ CGH 法を用いた解析を追加する。また、同定された変異は適宜ダイレクトシーセンス法による確認も行う。

現時点で解析が想定される候補遺伝子を下に示す。解析遺伝子は、遺伝子研究の進展により適宜追加される。

候補遺伝子：PAH, GCH1, PTS, SPR, QDPR, PCBD 1, BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD, CBS, MTR, MTRR, MTHFR, MAT1A, ASL, ASS1, GALT, GALK, GALE, 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, 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, BTB, 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

【④ 予定期間】

症例集積期間：承認後 ～ 2018年1月1日（西暦）

症例追跡期間：承認後 ～ 2020年1月1日（西暦）

【⑤ 予測される結果及び危険性】

（予測される結果）本研究を契機に小児神経伝達物質病に対する研究の推進、新しい診断法および治療法の開発につながり、将来的な患者利益に還元される可能性がある。

（危険性）個人識別情報と連結した遺伝子解析情報が第三者に漏洩した場合は、試料提供者およびその家族に対する社会的な差別などの問題を惹起する可能性がある。そこで、個人の遺伝子解析情報が漏洩しないように、提供を受けた個人情報を含む試料や、診療録等から収集する診療情報などの個人情報は、大阪市立大学大学院医学研究科ヒトゲノム遺伝子解析研究個人情報管理委員会・個人情報管理責任者により連結可能匿名化された上で遺伝子解析を行う。個人情報管理者により厳重に管理・匿名化された上で遺伝子解析が行われるので、個人識別情報と連結した遺伝子解析情報が第三者はもとより、研究者にも渡ることはない。

【⑥ 個人情報の保護の方法】

大阪市立大学内では匿名化しない。但し、電子カルテには遺伝情報は記入せず、研究責任者が責任をもって厳重に保管する。他の機関（かずさDNA研究所など）に解析などでサンプルを委託する場合は、大阪市立大学大学院医学研究科ヒトゲノム遺伝子解析研究個人情報管理委員会・個人情報管理責任者により連結可能匿名化する。個人情報の保護のため、採取した臨床サンプル、およびそれらから得られた検査結果は、すべて符号化され、患者を特定できないように配慮する。符号の解読コードも消去するため、個人情報との連結はだれにもできない。また、学会、学術論文等での発表の際にも、患者を匿名化して行う

【⑦ 試料等の種類、数】

(1)血液サンプル：全血 2ml を採血（抽出された DNA 約 20 μg） 約 200 例

【⑧ 研究責任者等の氏名】

	所属	補職名	氏名
研究責任者	発達小児医学	教授	新宅治夫
研究遂行者	発達小児医学	講師	濱崎考史

【⑨ 共同研究機関があればその名称】

	所属	補職名	氏名
実施分担者	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学	教授	深尾敏幸
実施分担者	かずさDNA研究所	副所長	小原 収

【⑩ インフォームド・コンセントのための手続き及び方法】

研究責任者または研究担当者はインフォームド・コンセントを取得する手続きに

において、試料提供者に対し、十分な理解が得られるよう、必要な事項を記載した説明文書（添付）を用いて、本研究の意義、目的、方法、予想される結果、試料提供者が被る可能性のある不利益、試料等の保存および使用方法等について十分に説明し、自由意志に基づく文書（添付）による同意を得る。また、試料提供者は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回することができることを説明する。

- 【⑩ 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試料等の提供をうけなければ研究が成り立たない理由並びに代諾者等を選定する考え方】

（研究の重要性及び本人から試料等の提供をうけなければ研究が成り立たない理由）

本研究の対象となる遺伝子疾患は、極めてまれな病気であり、数万人に1人の頻度で発症する。それにも関わらず、この疾患は、重篤であるため、その遺伝的解析による診断及び、治療法の確立が急務である。このため数少ない試料の提供が必要である。

（代諾者の選定）

試料等提供者が死亡等により本人の意志の確認ができない場合で、かつそれらの事象発生前に示した意志に反していない場合、近親者、または親しく生活を共にした者を代諾者として選定する。試料提供者が15歳以下の未成年の場合、代諾者だけでなく提供者本人にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努める。また、提供者が16歳以上の未成年の場合には、代諾者とともに、提供者本人からのインフォームド・コンセントを受ける。

- 【⑪ 遺伝情報の開示に関する考え方】

本研究の対象である小児神経伝達物質病は単一遺伝子疾患と考えられ、匿名化せずに研究を行い、試料等提供者が解析結果の開示を希望している場合には、原則として開示する。

逆に、試料等提供者が開示を希望していない場合には、開示しない。ただし、開示を希望していない場合であっても、その情報が試料等提供者の生命に重要な影響を与える事がわかり、しかも有効な対処方法がある場合には大阪市立大学大学院医学研究科長に報告し、その裁定に従う。

- 【⑫ 研究実施前提供試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理方針（平成13年3月文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）への適合性】

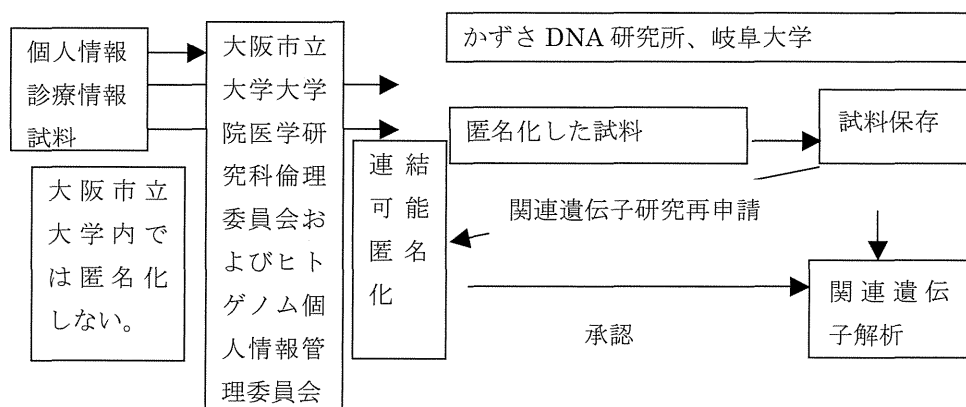
本研究において使用する試料は提供時にヒトゲノム・遺伝子解析研究における利用を含む同意が得られているA群試料のみを使用するので、指針の基準に適合している。

- 【⑬ 他の研究機関から試料等又は遺伝情報の提供を受ける場合のインフォームド・コンセントの内容】

共同研究機関における倫理委員会の承認のもと、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に

関する倫理指針に基づき、インフォームド・コンセントを得られたもののみについて使用する。インフォームド・コンセントを得るための説明文書、同意文書を添付する。

- 【15】 試料等又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の方法等の事項】 大阪市立大学内では匿名化しない。他の機関（かずさ DNA 研究所、岐阜大など）に解析などを委託する場合は、大阪市立大学大学院医学研究科ヒトゲノム遺伝子解析研究個人情報管理委員会・個人情報管理責任者により連結可能匿名化する。委託機関における該当遺伝子の解析後、試料は保存される。保存された試料について、関連した研究に使用する場合は、本学倫理委員会に再申請のうえ、関連していると判断されれば、連結可能匿名化された状態で、関連遺伝子の解析に使用される。



- 【16】 試料等の保存方法及びその必要性】

大阪市立大学大学院において、試料より抽出した DNA およびそれらに由来する PCR 産物などの派生物は、連結可能匿名化の状態で、冷凍庫などに適切な方法で研究期間中保管する。研究終了後も、成果の確認や解析の必要性が生じた場合に対応するため、保存する必要がある。本研究と関連する研究についても、適切な手続きと審査を経て利用するため保存する。

- 【17】 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクへの試料等の提供】

試料提供者と同意が得られている場合のみ、難病研究資源バンクへ連結不可能匿名化の状態で提供する。

- 【18】 試料等の廃棄方法及びその際の匿名化の方法】

提供者からの研究協力への同意の取り下げや、研究の終了など、試料等の廃棄が必要になった場合、大阪市立大学大学院で定められている適切な方法により廃棄する。その際、連結可能匿名化番号を含む検体番号などを完全に削除して廃棄する。

【⑲ 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制】

本研究の成果により具体的に提供者本人の生殖系列における染色体異常あるいは単一遺伝子変異が判明し遺伝すると考えられた場合、提供者本人が希望し、かつ研究責任者が妥当であると判断すれば、遺伝カウンセリングに習熟した医師により、カウンセリングを行う。

【⑳ 研究資金の調達方法】

平成26年度 厚生労働科学研究委託費 「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」

【㉑ 研究者の利益相反状態についての申告】

本研究の研究責任者および実施分担者における利益相反状態については、別紙「医学系研究に係る利益相反自己申告書」のとおりであり、大阪市立大学利益相反マネジメント委員会の審査結果に基づき、必要な措置を講じた上で研究を実施する。

小児神経伝達物質病に関する遺伝子解析研究の協力について

[患者さん用説明文書]

【1. はじめに】

この文書は、あなたに、遺伝子研究への協力をお願いしたく、病気と遺伝子との関係、研究内容などについて説明したものです。この文書をよくご理解いただいた上で、あなたが研究協力を同意していただけるかどうかご検討をお願い致します。

【2. 遺伝子とは何か？ 遺伝子と病気に関する一般的な解説】

私たちヒトの体は、約 60 兆個の細胞からなりたっています。その細胞の中には、染色体と呼ばれる DNA でできた非常に長いひも状の物質が、折り畳まれています。この染色体には、いろんな蛋白質を作る設計図がかきこまれていて、これを遺伝子といいます。我々が、ヒトであるのは、この遺伝子に命令されてできる蛋白質がヒトの蛋白質であるからといっても言い過ぎではありません。もちろん、人格も含め人間形成には遺伝子の他に、その人が育った環境から多くの影響を受けると考えられます。しかし、遺伝子が、その生物のあり方を決める大事な物質であることに違いはありません。いまでは、それらの設計図にかかれてある命令のほとんどが解明され、ヒトでは、約 3-4 万種類の遺伝子があり、それに相当する蛋白質がからだのいろんな場所で作られていることがわかっています。蛋白質はからだをつくるだけでなく、私たちが物を見たり、考えたり、食べ物を食べたり、運動したりするために必要な様々な反応を進めるためにも必要です。したがって、遺伝子という設計図に変化がおこると蛋白質も変化し、私たちの体の働きに変化がおこります。もし、その変化が私たちの活動に支障を及ぼさない場合、それらは、個性とよばれる個人の違いとしてあらわるかもしれません。しかし、私たちの生命活動に支障を及ぼす場合、遺伝子の変化は病気の素因、あるいは直接的な原因となることがあります。このような遺伝子は父母からそれぞれ半分ずつ子供へ伝わります。したがって、変化した遺伝子も同様に、子供に受け継がれる可能性があります。遺伝病や病気の素因が遺伝する場合はそのためです。現在私たちは、私たちが悩ます疾患とその原因や素因になる遺伝子の変化について研究し、将来私たち、あるいは私たちの子孫が、各人の遺伝子から予測できる疾患を予防したり、個人の性質にあった薬剤を投与するなど、より適切な治療が受けられるようにしたいと考えています。

【3. あなたへの遺伝子研究協力のお願い】

この研究は、遺伝子の作りや働き具合を調べ、今回あなたが加かった小児神経伝達物質病という病気が、どのようにして発生したのかを調べます。小児神経伝達物質病の発症、病状の進行に、ある特定の遺伝子の違い（変異）が深く関わっている可能性が知られていますが、どのような変化がこの病気にかかわっているか、まだ詳細は不明です。しかし、病気の原因遺伝子が確実にわかるとは限りません。はっきりとした結果が得られない場合には、より診断技術を向

上させ、新しく原因となる遺伝子を探し出すなどの努力を続けていきます。

あなたは、小児神経伝達物質病にかかっている（将来かかる可能性が強い）ので、採血によって取り出された体の一部を診療記録とともにこの研究に利用させていただきたいのです。血液の採取は大きな危険を伴いません。また、手術は病気を治すために行うものですが、取り出した病気によって異常を生じた組織の一部、あるいは手術のために一緒に取り出さざる得ない正常な組織の一部で、診療のための分析には不要な部分を研究に利用します。

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や組織の一部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。

【4. 研究への同意】

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めて下さい。全く強制は致しません。同意されてなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありません。また、一旦同意された場合でも、あなたが不利益を受けることなく、文書でいつでも同意を取り消すことができます。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、同意を取り消されたとき、すでに研究結果が論文などに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ません。

【5. あなたが選ばれた理由】

あなたがこの研究の試料提供者として選ばれたのは、あなたが大阪市立大学医学部附属病院で、神経伝達物質病が疑われたためです。あなた自身の病状や年齢、性別および家族等とはいっさい関係はありません。

【6. 研究計画について】

研究計画は以下の通りです。

研究題目：難治性小児神経伝達物質病の統合的診断システムの構築に向けた研究

研究機関名	職名	研究責任者氏名
大阪市立大学大学院医学研究科・小児科学	教授	新宅 治夫

研究の意義・目的：この研究は血液などから取り出した遺伝子を解析することによって、小児神経伝達病を発病した原因遺伝子を調べようとするものです。

研究方法：血液を通常の方法で約 2ml 採血します。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。この病気の治療のための手術を受ける場合には、手術によって取り出され体の一部を使用します。この場合は、手術によって取り出されたあとの組織を用いますから、研究にともなう身体の危険性は全くありません。これらの組織に含まれる DNA という物質を取り出し調べることにより、神経伝達物質の代謝に関連する遺伝子の異常を調べます。この遺伝子が他の人とどのように違うかを調べ、さらにあなたの症状との関係を調べます。

また、この研究のために使われるあなたの病気や体の様子、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関連する遺伝子や薬剤の反応に関連する遺伝子の研究のためにもできましたら使わせていただけるようお願いいたします。

研究期間：症例集積期間：承認後 ～ 2018年1月1日（西暦）

症例追跡期間：承認後 ～ 2020年1月1日（西暦）

【7. 研究計画等の開示】

あなたの希望があれば、他の患者さんの情報が保護され、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で研究計画及び方法について資料を入手し、閲覧していただくことも可能です。

【8. 試料提供者にとっての利益および不利益】

あなたは小児神経伝達病が疑われています。遺伝子を解析しても、あなた自身の診療方針が大きく変わることはありません。ただ、あなたの遺伝子に原因となる変異が見つかった場合、本人の希望があれば、血縁者が同じ遺伝変異をもっているかどうかを同様の検査によって調べることができます。さらに血縁者に変異がみつき、まだ病気にかかっていない場合、この病気にかかる体質であるかどうかを発病する前に診断することができます。ただし、遺伝子を調べた結果から病気の原因あるいは、その体質があると診断された場合、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も否定できません。しかし、あなたの遺伝情報と個人情報とはヒトゲノム・遺伝子解析研究個人情報管理委員会および研究責任者が医師としての守秘義務において管理されますので、漏洩することはありません

【9. 利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり】

研究費の支出については、大阪市立大学の財務会計システムで管理されております。本研究の利害関係については、大阪市立大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、必要に応じて、当該研究（試験）経過を大阪市立大学利益相反マネジメント委員会へ報告等行うことにより、本研究（試験）の利害関係についての公正性を保ちます。

【10. 個人情報の保護】

あなたの血液などの試料を用いた研究により明らかとなった遺伝情報および個人情報は、決して外部に漏れることがないように責任をもって厳重に管理致します。血液などの試料は、研究を始める前に、住所、氏名、生年月日などを削り、無作為な数字だけをつけて誰の試料か分からないようにします。したがって、あなたの試料であることは、研究者を含め、だれにも分からなくなります。あなたの試料に付けられた番号は大阪市立大学大学院医学研究科に設置されたヒトゲノム・遺伝子解析研究個人情報管理委員会に属する個人情報管理者によって、責任をもって厳重に管理されます。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたに説明することが必要な場合には、個人情報管理者によってこの番号をあなた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

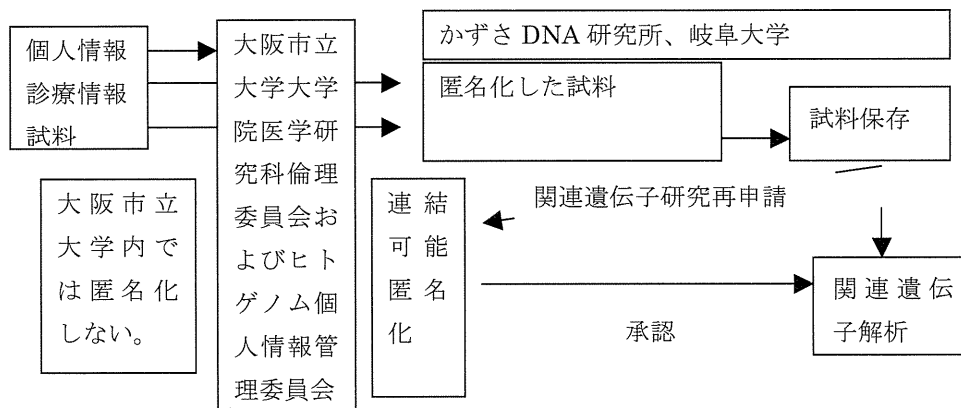
可能になります。

【11. 代諾者の設定】

提供者御本人が小児神経伝達病に罹っておられ、インフォームド・コンセントをうけることが困難な場合があります。しかし、この病気は患者数が極めて少ないにもかかわらず、非常に重症な病気であるため、遺伝子解析をもとにした研究による診断や治療の開発が不可欠です。そのため提供者からの試料が必要ですので代諾者を設定する場合があります。

【12. 試料、遺伝情報などの他機関への提供】

あなたの血液試料が他機関へ提供される場合には、大阪市立大学大学院医学研究科ヒトゲノム個人情報管理委員会により、連結可能匿名化され、移されます。あなたの名前や生年月日、住所などの個人情報は、移されません。かずさ DNA 研究所、岐阜大学で遺伝子が解析された後も、試料は保存されます。保存された試料について、小児神経伝達物質病に関連した遺伝子研究にさらに使用する場合は、大阪市立大学医学研究科倫理委員会に再申請された上、関連していると判断されれば、連結可能匿名化された（個人情報がわからない）状態で、関連遺伝子の解析に使用されます。



【13. 研究の一部を委託する場合の匿名化】

あなたの血液などの試料は、かずさ DNA 研究所、岐阜大学に提供し、小児神経伝達物質病の発症とその発生に関係があるといわれている多くの遺伝子との関係など専門的な研究を委託します。このとき、あなたの血液に関しては、ランダムな番号をつけることにより、誰のものであるかだれにもわからないようにして提供します。

【14. 遺伝子解析結果の個人への開示について】

あなたの遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたが説明を望む場合に、あなたに対してのみ行い、たとえあなたの家族に対しても、あなたの承諾または依頼なしに結果を告げることはいたしません。また、あなたの遺伝子解析の結果、重大な病気との関係が見つかり、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は、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。(あなたの遺伝子解析の結果について説明を希望される場合は、血液採取後5年以内に申し出て下さい。それ以後はその結果を保管できない場合があります。)

【15. 提供者の代わりに試料等の提供に同意する場合の特例】

あなたが未成年者の提供者である場合には、基本的に、親権者の求めに応じて、親権者にのみ遺伝子を調べた結果を説明します。この場合にあつては、あなたの意向を確認し、それを尊重します。また、あなたが明確に説明を希望している場合は、基本的に、あなたに説明をします。この場合にあつては、親権者の意向を確認し、これを尊重します。ただし、いずれの場合にあつても、提供者が遺伝子を調べた結果について説明されず、成人後にその説明を希望する場合にあつては、血液採取後5年以内であれば、親権者の承諾理由や必要性に応じて判断させていただきます。

【16. 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。その権利は、大阪市と研究遂行者に属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについて権利はありません。

【17. 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針】

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、分析を行う研究者にはだれ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。とくに、小児神経伝達物質病に関する研究に利用する可能性がありますので、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。また、提供された試料やそこから取り出したDNAなどを、だれのものであるかを分からないようにした上で、保存し、広く研究用に提供する事業もあります。もし、あなたが許可されるならば、あなたからいただいた試料やそれからとりだしたDNAなどもこのバンク事業に提供し、国民の共有財産として様々な研究に利用させていただきます。あなたが提供された遺伝子、は一般的に研究用資源として分譲致します。難病研究資源バンク(責任者: 松山 晃文)に連結不可能匿名化されて、保存されます。したがって、そのDNAがあなたのものであることは、だれにも全くわからなくなります。このバンクでは、希少難病研究に必要な細胞、DNAなどを保存しており、国内外の研究者に分与し、希少難病研究を支援しています。

【18. 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等で公に発表されることがあります。

【19. 研究資金の調達法】

この研究に対する資金は、国から支援され、支払われることになっています。

【20. 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、あなたが負担することはありません。また、交通費や謝礼金などの支給ありません。

【21. 遺伝カウンセリング】

あなたが、今回の研究に関する病気（小児神経伝達物質病）のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあり、相談したいことがある場合に備えて、専門の医師による遺伝カウンセリングを受けることが可能です。主治医あるいは、同意文書説明担当者にその旨を申し出てください。

【22. 問い合わせ、苦情などの窓口の連絡先】

この研究計画と研究協力に関して疑問、苦情などがある場合は、下記の窓口までご連絡下さい。

平成 26 年 11 月 27 日

大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学

研究責任者：新宅治夫

Tel：06-6645-3816

または 大阪市立大学医学部経営企画課 外部資金・産学連携担当

Tel：06-6645-3435

小児神経伝達物質病に関する遺伝子解析研究の協力について

[ご両親（代諾者）用説明文書]

【1. はじめに】

この文書は、あなたのお子さんの病気に関して、遺伝子研究への協力をお願いしたく、病気と遺伝子との関係、研究内容などについて説明したものです。この文書をよくご理解いただいた上で、あなたが研究協力に同意していただけるかどうかご検討をお願い致します。

【2. 遺伝子とは何か？ 遺伝子と病気に関する一般的な解説】

私たちヒトの体は、約 60 兆個の細胞からなりたっています。その細胞の中には、染色体と呼ばれる DNA でできた非常に長いひも状の物質が、折り畳まれています。この染色体には、いろんな蛋白質を作る設計図がかきこまれていて、これを遺伝子といいます。我々が、ヒトであるのは、この遺伝子に命令されてできる蛋白質がヒトの蛋白質であるからといっても言い過ぎではありません。もちろん、人格も含め人間形成には遺伝子の他に、その人が育った環境から多くの影響を受けると考えられます。しかし、遺伝子が、その生物のあり方を決める大事な物質であることに違いはありません。いまでは、それらの設計図にかかれてある命令のほとんどが解明され、ヒトでは、約 3-4 万種類の遺伝子があり、それに相当する蛋白質がからだのいろんな場所で作られていることがわかっています。蛋白質はからだをつくるだけでなく、私たちが物を見たり、考えたり、食べ物を食べたり、運動したりするために必要な様々な反応を進めるためにも必要です。したがって、遺伝子という設計図に変化がおこると蛋白質も変化し、私たちの体の働きに変化がおこります。もし、その変化が私たちの活動に支障を及ぼさない場合、それらは、個性とよばれる個人の違いとしてあらわるかもしれません。しかし、私たちの生命活動に支障を及ぼす場合、遺伝子の変化は病気の素因、あるいは直接的な原因となることがあります。このような遺伝子は父母からそれぞれ半分ずつ子供へ伝わります。したがって、変化した遺伝子も同様に、子供に受け継がれる可能性があります。遺伝病や病気の素因が遺伝する場合はそのためです。現在私たちは、私たちが悩ます疾患とその原因や素因になる遺伝子の変化について研究し、将来私たち、あるいは私たちの子孫が、各人の遺伝子から予測できる疾患を予防したり、個人の性質にあった薬剤を投与するなど、より適切な治療が受けられるようにしたいと考えています。

【3. あなたのお子さんの遺伝子研究協力をお願い】

この研究は、遺伝子の作りや働き具合を調べ、今回あなたのお子さんがかかった小児神経伝達物質病という病気が、どのようにして発生したのかを調べます。小児神経伝達物質病の発症、病状の進行に、ある特定の遺伝子の違い（変異）が深く関わっている可能性が知られていますが、どのような変化がこの病気にかかわっているか、まだ詳細は不明です。しかし、病気の原因遺伝子が確実にわかるとは限りません。はっきりとした結果が得られない場合には、より診断

技術を向上させ、新しく原因となる遺伝子を探し出すなどの努力を続けていきます。

あなたのお子さんは、小児神経伝達物質病にかかっている（将来かかる可能性が高い）ので、採血によって取り出された体の一部を診療記録とともにこの研究に利用させていただきたいのです。血液の採取は大きな危険を伴いません。また、手術は病気を治すために行うものですが、取り出した病気によって異常を生じた組織の一部、あるいは手術のために一緒に取り出さざる得ない正常な組織の一部で、診療のための分析には不要な部分を研究に利用します。

具体的には、まず、あなたのお子さん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、あなたのお子さんが研究に協力して血液や組織の一部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。

【4. 研究への同意】

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めて下さい。全く強制は致しません。同意されてなくても、あなたやあなたのお子さんが不利益を被ることは一切ありません。また、一旦同意された場合でも、あなたとあなたのお子さんが不利益を受けることなく、文書でいつでも同意を取り消すことができます。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、同意を取り消されたとき、すでに研究結果が論文などに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ません。

【5. あなたが選ばれた理由】

あなたのお子さんがこの研究の試料提供者として選ばれたのは、あなたのお子さんが大阪市立大学医学部附属病院で、神経伝達物質病が疑われたためです。あなた自身の病状や年齢、性別および家族等とはいっさい関係はありません。

【6. 研究計画について】

研究計画は以下の通りです。

研究題目：難治性小児神経伝達物質病の統合的診断システムの構築に向けた研究

研究機関名	職名	研究責任者氏名
大阪市立大学大学院医学研究科・小児科学	教授	新宅 治夫

研究の意義・目的：この研究は血液などから取り出した遺伝子を解析することによって、小児神経伝達病を発病した原因遺伝子を調べようとするものです。

研究方法：血液を通常の方法で約 2ml 採血します。採血にとまなう身体の危険性はほとんどありません。この病気の治療のための手術を受ける場合には、手術によって取り出され体の一部を使用します。この場合は、手術によって取り出されたあとの組織を用いますから、研究にとまなう身体の危険性は全くありません。これらの組織に含まれる DNA という物質を取り出し調べることにより、神経伝達物質の代謝に関連する遺伝子の異常を調べます。この遺伝子が他

の人とどのように違うかを調べ、さらにあなたのお子さんの症状との関係を調べます。

また、この研究のために使われるあなたのお子さんの病気や体の様子、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関連する遺伝子や薬剤の反応に関連する遺伝子の研究のためにもできましたら使わせていただけるようお願いいたします。

研究期間：症例集積期間：承認後 ～ 2018年1月1日（西暦）

症例追跡期間：承認後 ～ 2020年1月1日（西暦）

【7. 研究計画等の開示】

あなたの希望があれば、他の患者さんの情報が保護され、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で研究計画及び方法について資料を入手し、閲覧していただくことも可能です。

【8. 試料提供者にとっての利益および不利益】

あなたのお子さんは小児神経伝達病が疑われています。遺伝子を解析しても、お子さん自身の診療方針が大きく変わることはありません。ただ、お子さんの遺伝子に原因となる変異が見つかった場合、本人の希望があれば、血縁者が同じ遺伝変異をもっているかどうかを同様の検査によって調べることができます。さらに血縁者に変異が見つかり、まだ病気にかかっていない場合、この病気にかかる体質であるかどうかを発病する前に診断することができます。ただし、遺伝子を調べた結果から病気の原因あるいは、その体質があると診断された場合、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も否定できません。しかし、あなたの遺伝情報と個人情報とはヒトゲノム・遺伝子解析研究個人情報管理委員会および研究責任者が医師としての守秘義務において管理されますので、漏洩することはありません

【9. 利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり】

研究費の支出については、大阪市立大学の財務会計システムで管理されております。本研究の利害関係については、大阪市立大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、必要に応じて、当該研究（試験）経過を大阪市立大学利益相反マネジメント委員会へ報告等行うことにより、本研究（試験）の利害関係についての公正性を保ちます。

【10. 個人情報の保護】

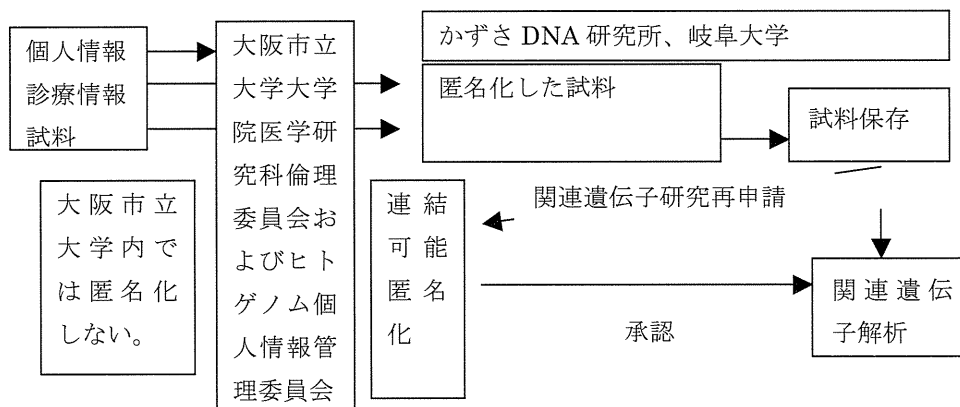
あなたのお子さんの血液などの試料を用いた研究により明らかとなった遺伝情報および個人情報は、決して外部に漏れることがないように責任をもって厳重に管理致します。血液などの試料は、研究を始める前に、住所、氏名、生年月日などを削り、無作為な数字だけをつけて誰の試料か分からないようにします。したがって、あなたのお子さんの試料であることは、研究者を含め、だれにも分からなくなります。あなたのお子さんの試料に付けられた番号は大阪市立大学大学院医学研究科に設置されたヒトゲノム・遺伝子解析研究個人情報管理委員会に属する個人情報管理者によって、責任をもって厳重に管理されます。

ただし、遺伝子解析の結果についてあなたに説明することが必要な場合には、個人情報管理者によってこの番号をあなたのお子さんの氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたと本人にお知らせすることが可能になります。

【11. 代諾者の設定】

【12. 試料、遺伝情報などの他機関への提供】

あなたのお子さんの血液試料が他機関へ提供される場合には、大阪市立大学大学院医学研究科ヒトゲノム個人情報管理委員会により、連結可能匿名化され、移されます。あなたのお子さんの名前や生年月日、住所などの個人情報は、移されません。かずさ DNA 研究所、岐阜大学で遺伝子が解析された後も、試料は保存されます。保存された試料について、小児神経伝達物質病に関連した遺伝子研究にさらに使用する場合は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会に再申請された上、関連していると判断されれば、連結可能匿名化された（個人情報がわからない）状態で、関連遺伝子の解析に使用されます。



【13. 研究の一部を委託する場合の匿名化】

あなたのお子さんの血液などの試料は、かずさ DNA 研究所、岐阜大学に提供し、小児神経伝達物質病の発症とその発症に関係があるといわれている多くの遺伝子との関係など専門的な研究を委託します。このとき、あなたのお子さんの血液に関しては、ランダムな番号をつけることにより、誰のものであるかだれにもわからないようにして提供します。

【14. 遺伝子解析結果の個人への開示について】

あなたのお子さんの遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたが説明を望む場合に、あなたに対してのみ行い、たとえあなたの家族に対しても、あなたの承諾または依頼なしに結果を告げることはいたしません。また、あなたのお子さんの遺伝子解析の結果、重大な病気との関係が見つかり、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は、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。（あなたのお子さんの遺伝子解析の結果について説明を希

望される場合は、血液採取後5年以内に申し出て下さい。それ以後はその結果を保管できない場合があります。)

【15. 提供者の代わりに試料等の提供に同意する場合の特例】

お子さんが未成年者が提供者である場合には、基本的に、親権者であるあなたの求めに応じて、あなたにのみ遺伝子を調べた結果を説明します。この場合にあつては、未成年者のお子さんの意向を確認し、それを尊重します。また、未成年者のあなたのお子さんが明確に説明を希望している場合は、基本的に、その未成年者のお子さん本人に説明をします。この場合にあつては、親権者であるあなたの意向を確認し、これを尊重します。ただし、いずれの場合にあつても、提供者が遺伝子を調べた結果について説明されず、成人後にその説明を希望する場合にあつては、血液採取後5年以内であれば、親権者であるあなたの承諾理由や必要性に応じて判断させていただきます。

【16. 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。その権利は、大阪市と研究遂行者に属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたおよびあなたのお子さんはこれについて権利はありません。

【17. 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針】

あなたのお子さん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ます。この場合も、分析を行う研究者にはだれ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。とくに、小児神経伝達物質病に関する研究に利用する可能性がありますので、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。

あなたのお子さん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。また、提供された試料やそこから取り出したDNAなどを、だれのものであるかを分からないようにした上で、保存し、広く研究用に提供する事業もあります。もし、あなたが許可されるならば、あなたのお子さんからいただいた試料やそれからとりだしたDNAなどもこのバンク事業に提供し、国民の共有財産として様々な研究に利用させていただきます。あなたのお子さんが提供された遺伝子は一般的に研究用資源として分譲致します。難病研究資源バンク（責任者：松山 晃文）に連結不可能匿名化されて、保存されます。したがって、そのDNAがあなたのお子さんのものであることは、だれにも全くわからなくなります。このバンクでは、希少難病研究に必要な細胞、DNAなどを保存しており、国内外の研究者に分与し、希少難病研究を支援しています。

【18. 研究成果の公表】