

ギャロウェイ・モワト症候群における  
原因遺伝子の検索  
研究計画書 (1.0 版)

研究代表者

石倉健司

北里大学医学部小児科学

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

電話 042-778-8111 FAX 042-778-9371

E-mail lxkenzo@gmail.com

研究事務局

寺野千香子

あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

〒474-8710 愛知県大府市森岡町 7-426

電話 0562-43-0500 FAX 0562-43-0513

E-mail chikatrex@yahoo.co.jp

20XX 年 XX 月 XX 日 北里大学病院倫理審査委員会承認

20XX 年 XX 月 XX 日 臨床研究登録 (jRCTXXXXXXXXXXXX)

制定・改訂履歴

版番号	制定・改訂日	作成者	改訂内容
0.1	2024 年 XX 月 XX 日		研究計画書初案

## 目次

0. 概要	1
1. 背景	4
2. 目的	5
3. 対象集団	5
3-1. 適格基準	5
3-2. 除外基準	5
4. 同意取得	5
4-1. 説明と同意取得の方法	5
4-2. 同意の撤回	5
4-3. 説明文書・同意書の作成と改訂	6
5. 研究方法と手順	6
5-1. 研究対象者の研究期間	6
5-2. 観察・検査・報告項目	6
6. 評価項目	8
7. 予測される利益・不利益およびリスクを最小化する方法	8
7-1. 予測される利益	8
7-2. 予測される不利益	8
8. データ収集	8
8-1. 様式・送付方法・提出期限	8
8-2. 症例報告書内容の確認と問合せ	8
9. 目標症例数と研究期間	8
9-1. 目標登録症例数	8
9-2. 研究期間	9
10. 統計解析	9
11. 倫理的事項	9
11-1. 遵守すべき諸規則	9
11-2. 研究機関における実施許可の取得	9
11-3. 個人情報の保護	9
11-4. 将来の研究のために用いられる試料・情報について	10
11-5. 研究対象者の費用負担	10
11-6. 健康被害に対する補償	10
11-7. 資金源および利益相反	10
11-8. 研究により得られた結果等の説明	10
12. 研究計画書の改訂	11
13. 中止と終了	11
13-1. 研究対象者の参加中止	11
13-2. 研究の中止	11

13-3. 研究の終了.....	11
14. 品質管理および品質保証.....	11
15. 記録の保存 .....	11
16. 研究の登録と公表.....	12
15-1. 臨床研究登録.....	12
15-2. 結果の公表.....	12
17. 研究組織 .....	12
18. 文献 .....	13
19. 付録 .....	13

## 0. 概要

ギャロウェイ・モワト症候群 (Galloway Mowat 症候群 ; 以下 GAMOS) は、腎糸球体硬化症 (ネフローゼ症候群) と小頭症 (てんかん, 精神運動発達遅滞) を 2 主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する指定難病である。1968 年に Galloway と Mowat がネフローゼ症候群, 小頭症, 食道裂孔ヘルニアの 3 主徴を伴った同胞例を報告し<sup>1)</sup>, 以降 100 数例の GAMOS が報告がされている。近年, GAMOS は臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきており, GAMOS 類似の疾患も報告され, 鑑別が困難な例も散見される。

原因としては、腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測されている<sup>2)</sup>。常染色体潜性の遺伝形式が推測されているが、いまだ原因となる確定的な染色体異常や遺伝子変異は見つかっていない。2014 年に Colin らが *WDR73* 遺伝子変異を報告して以来<sup>3-6)</sup>, *WDR4*, *NUP107*, *NUP133* 遺伝子変異が GAMOS の原因遺伝子として報告されている<sup>7-9)</sup>。近年, Braun らが *LAGE3*, *OSGEP*, *TP53RK*, *TPRKB* の 4 つのサブユニットから構成される KEOPS complex (kinase, endopeptidase and other proteins of small size) の遺伝子変異を GAMOS の原因遺伝子として報告している<sup>10)</sup>。

*WDR73* 変異を同定された患者における GAMOS の診断基準を満たす患者は 2 割程度と少なく<sup>11)</sup>, KEOPS complex 変異を有する患者で GAMOS の診断基準を満たす患者は半数程度<sup>10)</sup>, また, *WDR4*, *NUP107*, *NUP133* については, GAMOS の原因としての報告は 1 報告のみとなっている<sup>7-9)</sup>。GAMOS として遺伝子解析を行い、既知の遺伝子異常が同定できない患者も多くいる。

日本での GAMOS 患者では *WDR73* 変異は 1 例のみ, KEOPS complex 変異も 1 家系のみとなっている。このため、ギャロウェイ・モワト症候群を明らかにするには、既報告の遺伝子のパネル解析では困難と考えられ、全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析や RNA 解析が必要である。

### 0-1. 目的

本邦における GAMOS 診断例, 疑い例において、全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析, RNA 解析などの遺伝学的解析を行い、その病態解明を進める。

### 0-2. 主要評価項目

本邦における GAMOS 診断例, 疑い例ならびに同意が得られればその血縁者における遺伝子変異と臨床症状の関連を解析する。

### 0-3. 対象

難病情報センターの以下の GAMOS の診断基準に準じて、主治医が GAMOS, または GAMOS 疑いと診断した患者

＜難病情報センターGAMOS 診断基準＞

主症状 2 項目を両方満たし、かつ副症状 1 項目以上を有し、さらに鑑別疾患を除外したものを、ギャロウェイ・モワト症候群と診断する。

主症状

- ① 中枢神経症状 (難治性てんかん, 精神運動遅滞)

典型例では小頭症（頭囲が性別・年齢平均値に比し、 $-2SD$ より小さい）を伴う。理学的に小頭症がなくてもCT・MRIで、脳皮質形成異常（脳回異常、白質髄鞘形成不全）や小脳低形成を認める。

## ② 腎障害（糸球体硬化症）

典型例では出生3か月までに、ネフローゼ症候群（高度蛋白尿（夜間蓄尿で $40\text{ mg/hr/m}^2$ 以上）または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 $2.0\text{ g/gCr}$ 以上、かつ低アルブミン血症（血清アルブミン $2.5\text{ g/dL}$ 以下））を呈する。1～3歳頃からネフローゼが顕性化する軽症例では、まずてんかん症状が先行していることがある。腎障害は進行して腎不全に至ることが多いが、末期に至る年齢は3～10歳あるいはそれ以降までと幅が広い。腎機能が成人期まで保たれ、尿蛋白が中等度（試験紙法 $>2+$ 、一日蛋白尿 $0.5\text{ g/日}$ ）にとどまることもある。腎生検では巣状分節性糸球体硬化症を示すことが多い。

副症状 下記のいくつかを、主症状と合併する。

### ① 外表奇形

顔面形成異常（前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離）

四肢奇形（くも状指、屈指）

### ② 筋症状

筋症状（四肢緊張低下、内斜視）

食道裂孔ヘルニア

鑑別診断：先天性糖鎖異常、ミトコンドリア呼吸鎖異常、ペルオキシソーム脂質代謝異常、アミノ酸代謝異常、糖代謝異常（糖原病、ガラクトース血症）、感染症（TORCH）

## 0-4. 研究デザイン

0-3の診断基準からGAMOSもしくはGAMOS疑いの患者で、本人もしくは代諾者の同意が得られた患者の血液を採取し、網羅的ゲノム解析（全ゲノム解析等）、RNAなどの遺伝学的解析を行う。その他、採取可能であれば唾液、腎生検の残余検体がある場合には腎生検組織から同様にゲノムDNA、RNAを抽出し、解析する。また、必要に応じて株化細胞（株化B細胞、iPS細胞等）を樹立し、同様に解析を行う。

遺伝型と臨床表現型との関連を明らかにするため、診療録から得られた診療情報（家族歴、生化学的検査所見、尿検査所見、腎生検組織所見、頭部画像診断、体表所見、Dysmorphismなど）も用いて解析を行う。

基本的には家族（主として両親、同意があれば同胞）にも参加を依頼し、同意が得られた場合には、診断のために末梢血 $2-10\text{ ml}$ と採取できれば唾液からゲノムDNA、全RNAを抽出して解析を行う。

## 0-5. 目標登録症例数

目標登録症例数：15人（先行の全国調査結果から得られた症例数をもとに推定）

## 0-6. 研究期間

研究期間：研究機関の長の許可日～2029年3月31日

## 0-7. 連絡先

研究事務局 あいち小児保健医療総合センター腎臓科 寺野千香子

〒474-8710 愛知県大府市森岡町 7-426  
電話 0562-43-0500 FAX 0562-43-0513

## 1. 背景

ギャロウェイ・モワト症候群 (Galloway Mowat 症候群 ; 以下 GAMOS) は、腎糸球体硬化症 (ネフローゼ症候群) と小頭症 (てんかん, 精神運動発達遅滞) を 2 主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する指定難病である。1968 年に Galloway と Mowat がネフローゼ症候群, 小頭症, 食道裂孔ヘルニアの 3 主徴を伴った同胞例を報告し<sup>1)</sup>, 以降 100 数例の GAMOS が報告がされている。近年, GAMOS は臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきており, GAMOS 類似の疾患も報告され, 鑑別が困難な例も散見される。

原因としては、腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測されている<sup>2)</sup>。常染色体潜性の遺伝形式が推測されるが、いまだ染色体異常や大きな構造変異は見つかっておらず、点変異などの関与が疑われる。2014 年に Colin らが *WDR73* 遺伝子変異 (GAMOS1) を報告して以来<sup>3-6)</sup>, *WDR4*, *NUP107*, *NUP133* 遺伝子変異が GMS の原因遺伝子として報告されている<sup>7-9)</sup>。近年, Braun らが *LAGE3*, *OSGEP*, *TP53RK*, *TPRKB* の 4 つのサブユニットから構成される KEOPS complex (kinase, endopeptidase and other proteins of small size) を GAMOS の原因遺伝子として報告している<sup>10)</sup>。

*WDR73* 変異を同定された患者における GAMOS の診断基準を満たす患者は 2 割程度と少なく<sup>11)</sup>, KEOPS complex 変異を有する患者で GAMOS の診断基準を満たす患者は半数程度<sup>10)</sup>, また, *WDR4*, *NUP107*, *NUP133* については, GAMOS の原因としての報告は 1 報告のみとなっている<sup>7-9)</sup>。GAMOS として遺伝子解析を行い、既知の遺伝子異常が同定できない患者も多くいる。

現在遺伝子変異が報告されている GAMOS の症例報告のうち、複数の報告がある *WDR73* 遺伝子変異と KEOPS complex の遺伝子変異について報告されている臨床的特徴をまとめたところ、*WDR73* 遺伝子変異では周産期の異常は報告されていないが、KEOPS complex では多くの症例で子宮内発育遅延 (IUGR) を認めていた。また、*WDR73* 遺伝子変異ではネフローゼの発症は平均 5 歳で末期腎不全への進行は緩やかなのに対して、KEOPS complex の遺伝子変異では出生後早期にネフローゼ症候群を発症し、早期に末期腎不全に至っていた。*WDR73* 遺伝子変異では出生後に進行する小頭症がみられるのに対して、KEOPS complex の遺伝子変異では出生時から小頭症がみられ、*WDR73* 変異では小脳低形成が多いのに対し、KEOPS complex の遺伝子変異では脳回形成異常を多く認めていた。また、*WDR73* 変異では耳介の異常は報告されていないが、KEOPS complex の遺伝子変異では耳介の形成が多く見られていた。

腎症と中枢神経障害について、軽度蛋白尿からネフローゼ状態、出生後早期に見られるものから、年長になって見られるもの、出生時からの小頭症から後天的にみられる小頭症、大脳萎縮や小脳萎縮、脳回形成異常などが報告されている。また、外表奇形においても、耳介の異常や四肢の異常が特徴的な症例と、そのような異常はない症例もある。臨床症状の異質性から、GAMOS が遺伝的に異質な症候群が集まったものである可能性がある。

本邦の GAMOS 患者に対する先行研究では *WDR73* 変異は 1 例のみ、KEOPS complex 変異も 1 家系のみとなっている。このため、GAMOS の病態を明らかにするには、既報告の遺伝子のパネル解析では困難と考えられ、血縁者も含めた全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析や RNA 解析が必要である。

## 2. 目的

本邦における GAMOS 診断例，疑い例において，全ゲノム等の網羅的ゲノム解析，RNA 解析を行い，その病態解明を進める．解析結果と病状との関連を明らかにするため，診療録から得られた診療情報（家族歴，血液検査所見，尿検査所見，腎生検組織所見，頭部・胸腹部画像所見など）を用いて解析を行う．

## 3. 対象集団

以下の適格基準をすべて満たし，除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする．

### 3-1. 適格基準

難病情報センターの診断基準に基づき，GAMOS，もしくは GAMOS 疑いと診断された患者  
本人もしくは法的保護者である代諾者から同意が得られている患者

### 3-2. 除外基準

- ① 先天性糖鎖異常（congenital disorders of glycosylation），ミトコンドリア呼吸鎖異常（mitochondria cytopathy），ペルオキシソーム（Peroxisome）脂質代謝異常，アミノ酸代謝異常，糖代謝異常（糖原病，ガラクトース血症），感染症（TORCH）
- ② その他，主治医が本研究の対象として不相当と判断した患者

## 4. 同意取得

### 4-1. 説明と同意取得の方法

各共同研究機関の研究責任者は，研究の開始に先立ち，手順に従って作成された説明文書・同意書を用いて，研究対象者にわかりやすく説明し，研究参加について自由意志による同意を文書で得る．同意を得る際には，研究対象者に研究に参加するか否を判断するのに十分な時間と質問する機会を設け，質問には十分に答える．研究対象者が研究を実施されることに関する判断能力を欠くと判断される場合には，本研究への協力がもたらす利益と不利益を考慮できる立場の方（両親、家族・近親者など）から，代諾者を選定し同意を得る．

説明した研究責任者ならびに研究対象者は，同意書に記名・捺印または署名し，各自日付を記入する．同意書の写しおよび説明文書は研究対象者に渡し，同意書の原本は研究機関で保存する．

### 4-2. 同意の撤回

本人もしくは代諾者より研究への協力に対する同意の撤回の申し出があった場合には，以下に従って対応する．

- ① 各共同研究機関の研究責任者は，同意撤回書を用いて代諾者の研究参加への同意撤回を文書で確認する．
- ② 各共同研究機関の研究責任者は，研究事務局に研究参加への同意撤回ならびに該当する試料の破棄を依頼する．
- ③ 研究事務局は該当する研究対象者の試料の破棄を国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部に依頼し，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部は試料を破棄する．

- ④ 国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部は試料の破棄を研究事務局に連絡する。研究事務局は同意撤回の申し出があった研究機関の研究責任者に資料の破棄を通知する。

#### 4-3. 説明文書・同意書の作成と改訂

本研究の研究代表者もしくは共同研究機関の研究責任者は、研究対象者から臨床研究への参加の同意を得るために同意文書および説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂するものとする。作成または改訂された当該文書は、研究対象者から臨床研究への参加の同意を得る前、あらかじめ倫理審査委員会の承認を得るものとする。

##### 【説明事項】

- ① 研究の名称および当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称および研究責任者の氏名
- ③ 研究の目的および意義
- ④ 研究の方法および期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益
- ⑦ 研究が実施または継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- ⑧ 同意しないことまたは同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて研究計画書および研究の方法に関する資料を閲覧できる旨並びに閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取扱い
- ⑫ 試料・情報の保管および廃棄の方法
- ⑬ 利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 研究対象者への経済的負担と謝礼
- ⑯ 遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究結果の取扱い
- ⑰ 将来の研究のために用いられる可能性と、現時点で想定される内容

## 5. 研究方法と手順

### 5-1. 研究対象者の研究期間

研究対象者の研究期間は同意取得後から 2029 年 3 月 31 日までとする。

### 5-2. 観察・検査・報告項目

#### 5-2-1. 観察・検査項目および報告すべき情報

##### 5-2-1-1. 研究対象者背景情報の調査

共同研究機関の研究責任者は、同意取得後、以下の研究対象者背景を調査し、症例報告書に記録し、匿名化した上で、研究事務局に郵送する。

- ・生年月，姓
- ・家族歴
- ・在胎週数，出生時の身長・体重・頭囲
- ・GAMOS 診断年月，診断時の腎機能，尿検査結果，頭囲
- ・腎合併症，治療
- ・中枢神経合併症，治療
- ・外表奇形の有無，その内容
- ・写真 顔正面，側面，四肢（本人もしくは法的保護者である代諾者から同意を得られた場合に限る）

### 5-2-1-2. 遺伝学的解析

共同研究機関の研究責任者は，通常診療の血液検査時に，本研究のために末梢血 2-10 ml を余分に採取し，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部に郵送する．その他，採取可能であれば，モザイク細胞，あるいはヘテロプラスミーの検出のために，尿，唾液，毛根細胞を採取し，郵送する．また，過去の腎生検の余剰検体があれば，あわせて郵送する．（具体的な方法を要先生に確認中）

国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究は，末梢血からゲノム DNA，RNA を抽出し，次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンス解析（場合により全エクソーム解析）を行う．唾液，過去の腎生検の余剰検体から，DNA，RNA を抽出，シーケンス解析（組織特異的のスプライシング変異などの検出）を行う．また，必要に応じて検体より株化細胞（株化 B 細胞，iPS 細胞等）を樹立し，同様に解析を行う．

解析結果と臨床表現型との関連を明らかにするため，診療録から得られた診療情報（家族歴，血液検査所見，尿検査所見，腎生検組織所見，頭部・胸腹部画像所見，Dysmorphism など）を用いてレポジトリを構築する．

基本的には家族（両親，可能な場合は同胞）にも参加を依頼し，同意が得られた場合には，遺伝学的解析のために末梢血 2-10 ml，または唾液採取し，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部に郵送する．国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究は，遺伝子 DNA，RNA を抽出してシーケンス解析を行う．

遺伝子学的解析は，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部にて行う．その際，必要に応じて，試料を再符号化した上で国内のシーケンス受託企業に送付し，シーケンスデータを取得する場合がある（データ取得後，企業の残余試料およびデータは破棄される）．

### 5-2-1-3. 顔，歯牙，手指の写真

本症候群においては，dysmorphism の情報とあわせた解析が必要である．各研究協力機関の研究責任者は，患者本人，もしくは家族の同意が得られれば，患者の顔（正面・側面）・歯牙・手指の写真を撮影し，患者の背景情報とともに研究事務局に郵送する．

## 6. 評価項目

### 6-1. 主要評価項目

ギャロウェイ・モワト症候群診断例、疑い例ならびに同意が得られればその血縁者における全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析により、疾患の原因となる遺伝子（群）を同定して、本疾患の分子病態を明らかにする。

### 6-2. 副次的評価項目

遺伝子バリエーションと臨床表現型との相関、特に腎臓、中枢神経の合併症、外表奇形の有無、重症度・予後との関連を明らかにする。

## 7. 予測される利益・不利益およびリスクを最小化する方法

### 7-1. 予測される利益

本研究へ参加することにより、既知疾患遺伝子が同定され、診断に役立つ場合がある。疾患遺伝子が同定されない場合でも、研究対象者にすぐに直接の利益は生じないが、研究成果の蓄積により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

### 7-2. 予測される不利益

遺伝学的解析のための末梢採血処置において、身的苦痛を感じる可能性がある。ギャロウェイ・モワト症候群に関連する遺伝子の病的バリエーションだけでなく、他の遺伝的な疾患が明らかとなる可能性がある。

## 8. データ収集

### 8-1. 様式・送付方法

各共同研究機関の研究責任者は、研究対象者の背景情報を紙媒体の症例報告書に記載し、研究事務局へ郵送で提出する。患者本人、もしくは家族の同意が得られれば、患者の顔（正面・側面）・歯牙・手指の写真も合わせて研究事務局に郵送で提出する。

末梢血 2-10 ml, 唾液, 過去の腎生検の余剰検体は、国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部に郵送する。（要先生に詳細を確認中）

### 8-2. 症例報告書内容の確認と問合せ

事務局に送付された症例報告書の内容に疑義があるときは、事務局から各共同研究機関の研究責任者に直接照会する。

## 9. 目標症例数と研究期間

### 9-1. 目標登録症例数

目標登録症例数：15名

設定根拠：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」（研究代表者：石倉健司）で施行した全国調査で報告されているギャロウェイ・モワト症候群の患者数をもとに推定した。

## 9-2. 研究期間

研究期間：研究機関の長の許可日～2029年3月31日

## 10. 統計解析

2群間の平均値の比較にはt検定を用いる。共変量の調整のために共分散分析を行う。2群間の割合の比較にはPearsonのカイ2乗検定を用いる。共変量の調整のためにLogistic回帰分析を行う。

生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。生存時間の信頼区間の計算にはGreenwoodの公式を適用する。2群間の生存曲線の比較には主としてLogrank検定を用いる。共変量の調整のためにCoxの比例ハザードモデルによる評価も行う。

## 11. 倫理的事項

### 11-1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

本研究において全ゲノムシーケンス解析を行う過程で、偶発的に既知のがん、あるいは難病遺伝子変異が検出される場合がありえる。これらの2次的所見の開示に関しては、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2022年3月改定、[https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis\\_2022.pdf](https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf)）に準拠する。また開示対象となる73遺伝子は、ACMG SF v3.0リスト（Miller DT, *Genet Med.* 2021; 23(8):1381-1390<sup>12</sup>）を参考にし、情報開示は臨床遺伝専門医、ならびに認定遺伝カウンセラーとの相談下に行う。

### 11-2. 研究機関における実施許可の取得

本研究実施前および研究実施期間中を通じて、一括した倫理審査委員会において、研究の実施、継続等について倫理的、科学および医学的妥当性の観点から承認を行うものとする。研究代表者は、研究計画書、症例調査票の見本、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出し、承認を得る。各研究責任者は、倫理審査委員会に申請した資料並びに研究機関の長が求める資料を提出し、所属する研究機関の長から実施許可を得る。

### 11-3. 個人情報の保護

研究代表者および各共同研究機関の研究責任者は、研究の実施に当たっては不正や強制により個人情報等を取得してはならない。また、本研究で収集したデータは研究対象者から同意を受けている範囲内で個人情報等を取り扱う。研究の結果の公表時も同様である。

研究実施中は診療データや同意書の取り扱いのプライバシー保護に十分配慮し、研究の範囲においては研究対象者識別コードを付与し、各共同研究機関が対応表を作成することで匿名化する。対応表は、各共同研究の研究責任者が、セキュリティに細心の注意を払い厳重に保管する。研究機関外に提出する症例報告書や検体容器に氏名、診察券IDなどの個人を特定する情報は記載しない。

研究代表者や各共同研究機関の研究責任者は、研究計画時、実施時、終了後も原資料の閲覧によって知り得た研究対象者の個人情報や研究関係者以外の第三者に漏洩しない。

研究実施中、終了後に保有する個人情報の開示の求めが研究対象者からあった場合は、研究対象者または代諾者の生命、財産、研究機関の権利や正当な利益を害する恐れがある場合を除き、開示の求めに応じる。

#### **11-4. 将来の研究のために用いられる試料・情報について**

本研究で取得した試料・情報を将来の研究に用いる場合は、別途研究計画書を作成して新たに倫理審査委員会での承認申請の上、適正に使用する。

#### **11-5. 研究対象者の費用負担**

本研究では遺伝子解析の費用は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」（研究代表者：石倉健司）の研究資金で支払うため、研究対象者の自己負担とならない。本研究参加中に行われるその他の治療費と検査費はすべて研究対象者の保険および自己負担によって支払われる。

#### **11-6. 健康被害に対する補償**

研究対象者への侵襲は、遺伝学的解析のための採血のみのため、重篤な有害事象（不具合）の生じる可能性は極めて低いと考える。万が一、重篤な有害事象（不具合）が発生した場合、各共同研究機関の研究責任者は必要な処置を行うとともに様式第5号により研究機関の長へ報告し、当該研究の実施に携わる研究者（他の施設の研究責任者を含む）に対して、当該有害事象の情報を共有する。また、報告手順については「人を対象とする医学系研究に係る重篤な有害事象および不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」に従う。

#### **11-7. 資金源および利益相反**

本研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」（研究代表者：石倉健司）の助成金を用いて実施し、本研究に参加して実施する検査の費用は本助成金から支出される。

本研究の計画、実施、解析、発表に関する意思決定は、本研究の研究代表者が行う。各共同研究機関の研究責任者は、各所属学会および各所属研究機関の利益相反マネジメントポリシーに従うなど適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

#### **11-8. 研究により得られた結果等の説明**

本研究は研究対象者とその血縁者から採取した検体より、遺伝学的解析を行い、その結果において、研究対象者の血縁者の生命に重大な影響を与えることから、研究で得られた結果等については、研究対象者および血縁者の同意を得た上で、十分な説明とともに結果を説明する。ただし、対象者の症状・疾患との関連が明らかな結果については開示および説明を行うが、二次的所見などの症状と関連が不明なものについては、その影響を正確に予測し説明することが困難なため、原則、開示・説明は行わない。ま

た、開示対象の結果であっても、研究対象者および血縁者が結果の説明を拒否する場合には、その限りではなく、研究対象者および血縁者の意思を尊重するが、倫理委員会へ意見を求めることとする。

なお、研究対象者等からの希望があれば遺伝カウンセリングを提供できる以下の施設を紹介する。

<遺伝カウンセリングの窓口>

国立成育医療研究センター遺伝情報評価支援室 要匡

国立成育医療研究センター遺伝診療科 福原康之

〒157-8535 東京都大蔵 2-10-1

Tel : 03-3416-0181 Fax : 03-3416-2222 E-mail : [kentaikensa@ncchd.go.jp](mailto:kentaikensa@ncchd.go.jp)

遺伝カウンセリングの費用

## 12. 研究計画書の改訂

研究計画書の改訂を行う場合は、一括した倫理審査委員会の承認を必要とする。また、研究計画書の軽微な変更のうち、倫理審査委員会が認めたものは、報告事項として取り扱うことができる。

## 13. 中止と終了

### 13-1. 研究対象者の参加中止

- 1) 研究対象者本人ないしは代諾者から同意撤回の申し出があった場合
- 2) 研究代表者、各共同研究機関の研究責任者が中止する必要があると判断した場合

### 13-2. 研究の中止

研究代表者は、以下の事項に該当する場合はプロトコル委員会と協議の上、研究継続の可否（継続・中止・中断）を検討する。

- (1) 各共同研究機関の倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合
- (2) その他、研究の一部または全体の中止または中断を必要とする状況が発生した場合

各共同研究機関の研究責任者または研究機関の長は、倫理審査委員会が研究の中止または中断を決定した場合、当該研究機関での研究を中止または中断する。

### 13-3. 研究の終了

研究の終了時には、各共同研究機関の研究責任者は速やかに研究終了報告書を成し、研究機関の長ならびに倫理審査委員会へ報告する。また、公開データベースに遅滞なく、当該研究の結果を登録しなければならない。

## 14. 品質管理および品質保証

軽微な侵襲にとどまる介入研究であるため、モニタリング・監査については実施しない。

## 15. 記録の保存

研究対象者の同意に関する記録、対応表、電子症例報告書に入力するためのデータ（検査データ・治療日誌等）、倫理審査委員会の承認書、研究協力機関で作成された記録文書については、各共同研究機関研究責任者が保管する。保管/保存期間は、本研究の終了について報告された日から5年を経過した

日または本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までとする。遺伝学的解析に用いた試料は、国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部にて保管する。将来、試料を新たな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、承認をうけた上で利用する。

## 16. 研究の登録と公表

### 16-1. 臨床研究登録

本研究は、UMINに登録し、情報公開する。公開は、最初の患者の登録開始前までに行う。

### 16-2. 結果の公表

主たる研究結果は、最終解析終了後に学術雑誌に投稿する。原則として、研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究代表者が決定する。共著者は、International Committee of Medical Journal EditorsのUniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journalsに従い、研究代表者が決定する。

全ての共著者は投稿前に論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは議論を行い、それでも合意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

## 17. 研究組織

研究代表者：北里大学医学部小児科学/北里大学病院小児科 石倉健司

研究事務局：あいち小児保健医療総合センター腎臓科 寺野千香子

プロトコール委員：

一宮医療療育センター小児科 上村治

名古屋市立大学医学部附属東部医療センター小児科 笠原克明

関西医科大学付属病院・臨床遺伝センター 塚口裕康

北里大学医学部小児科学/北里大学病院小児科 奥田雄介

国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部 要匡

共同研究機関・研究責任者：

北里大学医学部小児科学/北里大学病院小児科 石倉健司

あいち小児保健医療総合センター腎臓科 寺野千香子

JCHO 中京病院小児科 宮地悠江

総合病院聖隷浜松病院小児科 山本雅紀

大阪市立総合医療センター小児総合診療科 藤丸季可

九州大学病院小児科 西山慶

東邦大学医療センター大森病院腎センター 濱崎祐子

産業医科大学病院小児科 平川潤

はぐむのあかりクリニック 森下高弘

## 18. 参考文献

1. Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet* 1968; 5: 319-21
2. Robain O, Deonna T. Pachygyria and congenital nephrosis disorder of migration and neuronal orientation. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983; 60: 137-41
3. Colin E, Huynh Cong E, Mollet G, et al. Loss-of-function mutations in WDR73 are responsible for microcephaly and steroid-resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet.* 2014; 95: 637-48
4. Jinks RN, Puffenberger EG, Baple E, et al. Recessive nephrocerebellar syndrome on the Galloway-Mowat syndrome spectrum is caused by homozygous protein-truncating mutations of WDR73. *Brain.* 2015; 138: 2173-2190
5. Rosti RO, Dikoglu E, Zaki MS, et al. Extending the mutation spectrum for Galloway-Mowat syndrome to include homozygous missense mutations in the WDR73 gene. *Am J Med Genet A.* 2016; 170: 992-8
6. El Younsi M, Kraoua L, Meddeb R, et al. WDR73-related galloway mowat syndrome with collapsing glomerulopathy. *Eur J Med Genet.* 2019; 62: 103550
7. Braun DA, Shril S, Sinha A, et al. Mutations in WDR4 as a new cause of Galloway-Mowat syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018; 176: 2460-2465
8. Rosti RO, Sotak BN, Bielas SL, et al. Homozygous mutation in NUP107 leads to microcephaly with steroid-resistant nephrotic condition similar to Galloway-Mowat syndrome. *J Med Genet.* 2017; 54: 399-403
9. Fujita A, Tsukaguchi H, Koshimizu E, et al. Homozygous splicing mutation in NUP133 causes Galloway-Mowat syndrome. *Ann Neurol.* 2018; 84: 814-828
10. Braun DA, Rao J, Mollet G, et al. Mutations in KEOPS-complex genes cause nephrotic syndrome with primary microcephaly. *Nat Genet.* 2017; 49: 1529-1538
11. Vodopiutz J, Seidl R, Prayer D, et al. WDR73 Mutations Cause Infantile Neurodegeneration and Variable Glomerular Kidney Disease. *Hum Mutat.* 2015 ; 36: 1021-8
12. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021 Aug;23(8):1381-1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3.

## 19. 附錄

- 症例登錄票