

特発性大腿骨頭壊死症発症機構解明のための観察研究に対する ご協力のお願い

実施責任者 宮本 健史

整形外科教室

平成24年1月14日作製 1版

1 研究目的

<はじめに>

* 今研究は慶應病院だけでなく、多数の施設が協力して行う多施設研究となっています。

* 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、病気にかかりやすいことなども含まれます。遺伝は基本的な部分で人の体の形成に重要な役割を果たしています。ある人の体の状態は遺伝による要因(遺伝素因)と、生活習慣や生まれ育った環境による要因(環境因子)によって決まります。「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30億対あり、その印がいくつかつながって遺伝を司っています。このつながりが遺伝子です。

人間の場合、一つの細胞の中には3万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3万個以上の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。

* 遺伝病における原因遺伝子解析研究の特徴

遺伝子には、「人体の設計図」、「種の保存」という二つの重要な役割があることをすでに述べました。ある病気の原因となる遺伝子に生まれつきの違いが生じている場合には、この二つの役割に応じた遺伝子解析研究の有用性が考えられます。まず、原因となる遺伝子の生まれつきの違いを持つ人では、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに、病気を予防したり、早期発見をすることができます。また、患者さんの血縁者の中から患者さんを見つけだし、予防につとめ、また早期発見、早期治療により病気を悪化する前に治すことが可能となります。しかし、健康な人に対し将来病気になることを告げることは、あるいは一人の患者さんの診療によって、その

家族の遺伝病を予測してしまうということは従来の医療には見られなかったことです。この結果、新たな倫理的、法的、社会的問題が生じてきますが、これには、将来の発病に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での不安など、様々な問題が考えられます。あなたは特発性大腿骨頭壊死症に関する遺伝的素因を有している、あるいはその可能性があるかと判断し、本遺伝子解析研究にご協力いただきたいと考えております。研究への協力の可否を決めるに当たっては、遺伝子解析研究の持つ利点と不利な点を考慮していただければと思います。

* 1 遺伝子多型と疾患

今回の遺伝子解析研究では Single nucleotide polymorphisms (SNPs) を解析する手法がとられます。人のゲノムには30億対の遺伝子があることは先に述べましたが、この中で1遺伝子(single nucleotide)だけとなる遺伝子で構成されることを多型(polymorphism)とよびます。近年、この1遺伝子多型(SNPs)が様々な疾患発症に関わっていることが明らかにされてきていますが、特発性大腿骨頭壊死症については、そのような疾患関連SNPsが存在するのかは未だ明らかにされておられません。今回の研究では、大腿骨頭壊死症発症と関連するSNPsが存在するの、それはどのようなSNPsなのかを明らかにしたいと考えています。

* 遺伝子解析研究への協力について

この研究は、大腿骨頭が壊死する特発性大腿骨頭壊死症に関する遺伝子を調べることによって大腿骨頭壊死症が発生する原因の解明やその効率的治療に役立てようとするものです。あなたは大腿骨頭壊死症に罹患している、あるいは罹患する可能性を有しており、関連する遺伝子を持っている可能性があるため、血液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。

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よいとお考えの場合には、「特発性大腿骨頭壊死症発症機構解明のための観察研究」に署名することにより、同意の表明をお願いいたします。

* 特発性大腿骨頭壊死症とは

特発性大腿骨頭壊死症は、股関節を形成する大腿骨の骨頭部分の骨が壊死を起こすことで、大腿骨頭の変形や疼痛が起りやすくなる病気です。外傷などはっきりとした原因が分かっているものを二次性大腿骨頭壊死症、原因が分からないものを特発性大腿骨頭壊死症として区別されています。我が国では1年間に2000～3000人の方が新たに特発性大腿骨頭壊死症を発症するとされていますが、実際にはもっと多い可能性もあります。ひとたび特発性大腿骨頭壊死症を起こすと、人工関節置換術などの治療が必要となることが多いことから、その予防が重要と考えられています。

<本研究の目的>

現在では、様々な疾患や治療用の薬剤、多量の飲酒、遺伝的要因によって特発性大腿骨頭壊死症が発症する恐れが高くなることが考えられていますが、特発性大腿骨頭壊死症が起こる原因はまだよくわかっていません。

この研究の目的は、未だ不明である特発性大腿骨頭壊死症の原因を解明することにあります。その解析結果を特発性大腿骨頭壊死症の発症予防に役立てたいと考えております。

2 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試料や画像データなどは廃棄され、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、結果を完全に廃棄することができない場合があります。

3 研究方法・研究協力事項

検査のほとんどは通常の診療のなかで診断や治療方針を決定するために必要なものですが、遺伝的要因と特発性大腿骨頭壊死症とを結びつける研究のための検査にはそれとは別に5～6ml程度の採血が必要になります。また、ステロイドの投与量や投与期間などの診療録(カルテ)および採血やX線およびMRI等の検査・画像データの閲覧をさせていただきます。調べる対象となる遺伝子は、現在明らかではありませんが、血液中に含まれるDNAという物質を取り出し、これを調べることにより、特発性大腿骨頭壊死症の原因となる遺伝子を調べます。この遺伝子が他の人とどのように違うかを調べ、さらに患者様の症状との関係を調べます。

検討項目としては以下の5つとなります。

①血液検査：血算（末梢血白血球数やHbなど）、血清マーカー（総コレステロール、アディポネクチン、GOT, GPT, LDL, HDLなど）、血漿（アセトアルデヒドなど）

②遺伝子（SNPs）

③X線検査：股関節2方向

④MRI検査：股関節、特に大腿骨頭部

⑤診療録

本研究は多施設共同研究であり、慶應大学を含む各施設の被験者の試料(血液)は理化学研究所・遺伝子多型研究センターに集められ、そこで遺伝子の多型（一部のDNAの塩基が他の塩基に置き換わっている状態）について調べます。これを正常の人の遺伝子と比較することにより、特発性大腿骨頭壊死症の人がどの遺伝子に多型を持っているかを調べて大腿骨頭壊死に関連する遺伝子（複数あると考えられます）を明らかにするという方法です。

研究期間は倫理委員会承認後から5年間の平成29年12月31日までを予定しており、目標人数は研究全体で500名。当院では200名と設定しています。

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

本研究の検査ならびに採血は通常の診療で行われる範囲のものですが、これらの検査と合わせて研究のためにも5～6mlの採血を実施します。採血にあたっては神経損傷や迷走神経反射などが起こる可能性もありますが、通常の採血以上に発生することはありません。本研究の結果があなたにすぐに有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられますが、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、特発性大腿骨頭壊死症発症の予防が効果的に行われるようになるかもしれません。

5 個人情報の保護

この調査の本人に関する結果は、ご本人に知らされることはありません。調査で得られる全ての情報については秘密が厳守され、この研究目的以外に使われることはありません。あなたの試料（血液）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連結表は、慶應義塾大学医学部整形外科学教室の個人情報管理者が厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの解析結果は、研究者にもあなたのものであるとわからなくなります。連結表は慶應外には提供されません。

6 研究計画書等の開示

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。下記「12 問い合わせ先」に記載されている整形外科の宮本までご連絡ください。

7 協力者への結果の開示

本研究では、多くの方々の提供された試料を分析した上で結果が導かれますので、あなたを含め、個人の解析結果を開示することはありません。

8 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。研究成果公表の時期は2014年4月～2017年3月頃と予想されます。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

研究から生じる知的財産権は慶應義塾大学医学部整形外科および研究遂行者に帰属し、あなたには帰属しません。また、調査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も権利があるとは言えません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

- (a) 基本方針：あなたの測定データや試料は、原則として本研究のためだけに用いさせていただきます。研究終了後は匿名化を徹底したうえで、廃棄する方針です。
- (b) 保存データ及び余剰試料の取扱の方針：血液サンプルや臨床・画像データは慶應義塾大学整形外科学教室にて特定のID番号をつけ匿名化し、ID番号を通じてのみ研究を行います。個人情報とID番号は、個人情報管理者（整形外科学教室、須田康文講師）が厳重に管理し、その連結表が慶應外に提供されることはありません。また、あなたが同意していただければ、あなたの測定データや余剰試料を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えます。この場合、分析を行う研究者には、試料および診療情報の匿名化を徹底し、試料が使い切られるまで保管します。保存データ・余剰試料を使用して新たに研究する場合は、当倫理申請書の部

門長、研究責任者、実務責任者、個人情報管理者の4役を本研究チームの執行部として設定し、この執行部が協議の上改めて慶應義塾大学医学部倫理委員会に審査を申請いたします。

11 費用負担に関する事項

通常保険診療以外には、本研究についての費用をあなたが負担することはありません。血液検査および研究のために特別な費用が生じた場合は帝人ファーマ寄附講座の研究費によって支払われ、慶應義塾内の研究支援センターを通じて会計処理が行われます。帝人ファーマ社は研究資金提供以外に本研究に関与することはありません。

12 お問い合わせ先：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部整形外科 宮本 健史 (Tel: 03-5363-3812)