

「精神神経疾患の原因解明および診断法・治療法の 開発に関する研究」についてのご説明

研究責任者：順天堂大学医学部
精神医学講座 加藤 忠史

作成日：2022年4月5日

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」の説明と協力をお願い

《ヒトゲノム・遺伝子解析研究への協力について》

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」は、病気に関連した遺伝子を調べたり、病気の発症や薬の効き目の違いに関係があるかもしれない遺伝子を探して、その構造や機能を詳しく調べる研究です。これによって、病気の診断や、将来的には予防法や治療法の開発などに役立つものと考えられます。

この説明書では、まず研究についてご理解いただくための説明を行います。説明を十分理解し、研究に協力して血液等の試料を提供しても良いと考えられた場合には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究への協力についての同意書」に署名することにより、同意したという意思表示をしていただくようお願いいたします。

《遺伝子とは》

「遺伝」とは、親の体質が子に伝わることをさします。体質には、顔かたちや体つきのほか、病気への罹りやすさなどが含まれます。この「遺伝」を担っている物質が「遺伝子」で、その本体はDNAです。DNAは、A、T、G、Cという4種類の塩基からなり、数万種類の遺伝子を構成しています。遺伝子は、私たちヒトのからだの設計図にあたりますが、この遺伝子を総称して「ゲノム」と呼んでいます。

《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、病原体や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。遺伝素因が病気の発症に強く影響しているものにはいわゆる遺伝病がありますが、その一方、がんや動脈硬化などでは遺伝素因と環境因子の両者が複雑に絡み合っ発症すると考えられています。

《研究に協力するかどうかを考えるために》

(1) 研究に協力するかどうかはあなたが自由に決めて下さい。途中で協力を取り消すこともできます。

研究に協力するかどうかは、あなたの自由意志で決めてください。また、いったん研究協力を同意された場合でも、いつでも取り消すことができますので、担当者にご

連絡下さい。その場合は採取した血液等の試料や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、どれが誰のものか判らないように匿名化されてしまっている場合には、廃棄することができません。また、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、その結果を廃棄できないことがあります。

(2) 研究に協力されない場合でも、不利益になることはありません。

研究に協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。試料提供をしないことによって、あなたおよびあなたのご家族が不利益な対応を受けることは決してありません。

(3) この研究の実施計画は、以下の通りです

- 研究題目： 精神神経疾患の原因解明および診断法・治療法の開発に関する研究
- 研究機関名： 順天堂大学医学部
- 研究責任者氏名および職名： 加藤忠史 精神医学講座 主任教授
- 研究の目的と意義および必要性：

双極性障害、統合失調症などの精神神経疾患には、遺伝要因が関与すると考えられていますが、未だ原因遺伝子は特定されていません。そのためよりよい治療法、診断法の開発のためには、その原因を明らかにする研究が必要です。

本研究では、精神神経疾患の既存の診断法・治療法を改善し、新たな診断法及び治療法を開発するため、患者さんご家族、および対照者の臨床的な評価を行うとともに、血液（必要に応じて唾液、爪、毛髪、口腔粘膜）をいただいて、DNA、および必要に応じて血液由来細胞および血液細胞から作成したiPS細胞等を用いて、ゲノム配列、遺伝子発現、遺伝子修飾、細胞機能などを調べます。またこうした研究で得られた知見を、亡くなった患者さんの脳を用いて確認します。

これまでの研究で、統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉スペクトラム症、注意欠如多動症、摂食障害、強迫症・トゥレット障害といった精神疾患のゲノム要因は、相互に関係しあっていることが明らかになっています。現在の精神疾患の診断分類は症状・経過に基づいたもので、医学の進歩のためには、ゲノム情報等の生物学的なデータに基づいて診断分類を再構築する必要があるため、特定の精神疾患に限定せず、疾患横断的に研究を進めていきます。

●研究の方法：

-対象とする疾患名： 気分障害、統合失調症を中心とした種々の精神神経疾患

-解析する遺伝子あるいは遺伝子群の名称： 全ゲノムまたは全エクソン領域、ミトコンドリア DNA や既知の精神疾患関連候補遺伝子など標的を絞ったゲノム領域

-解析する試料・情報： 主に血液（必要に応じ唾液、爪、毛髪、口腔粘膜）

-解析方法：

血液（必要に応じ唾液、爪、毛髪、口腔粘膜など）より DNA を抽出し、全ゲノムまたは全エクソーム（タンパク質のアミノ酸配列を決めている部分）やミトコンドリア DNA や既知の精神疾患関連候補遺伝子など標的を絞ったゲノム領域を解析します。解析手法としては、関連解析（対照群と比較する）、家系解析（家族の間の配列を比較する）、デノボ変異の解析（両親が持っていない変異を探索する）、体細胞変異の解析（一部の細胞のみが持つ変異を探索する）といった方法をとります。そのため、ご家族にも、差し支えない範囲でご協力をお願いする場合があります。精神疾患の原因に関係しているかどうか分からない変異（体細胞変異を含む）が見出された場合、あるいは追加の臨床情報が必要となった場合などに、再度ご連絡させていただく場合があります。追加試料の提供にご協力いただける場合には、さらに爪・毛髪・口腔粘膜をいただいて、これらの組織も調べます。

診療目的で調べてあった情報（病歴、精神医学的評価尺度などの精神医学的臨床情報および、MRI などの脳画像、脳波、血液検査、心電図などの検査情報、身体疾患の既往歴・現病歴等の内科的臨床情報など）を用いて、その病態における意義について検討を行うと共に、同じ遺伝子に変異が見られた患者さんが複数いらっしゃる事がわかったら、共通の特徴を探索します。

共通の特徴がわかったら、同様の特徴を持つ患者さんを、診療目的で調べてあった情報を用いて探索し、さらに解析を進めることによって、同一の生物学的特徴を持つ患者さんたちを探します。こうした研究を進めることによって、これまで心の病気と思われがちであった精神疾患を、身体の症状の一部として、心に現れる脳の症状が現れる身体の病気として定義しなおすことを目指します。

また、いただいた DNA またはゲノムデータは、匿名化した上で、共同研究機関（理化学研究所、藤田医科大学、名古屋大学、熊本大学、横浜市立大学、東京大学、Johns Hopkins University, The Broad Institute of MIT and Harvard）に送付することで、国内外の

大規模精神疾患ゲノム共同研究（Psychiatric GWAS Consortium 等）に参加し、より大規模なゲノム解析研究を進めます（なお、今後新たに、共同研究機関[製薬会社等の民間企業を含む]が追加される場合があります）。また、国内外の精神疾患ゲノム共同研究で得られた試料・ゲノムデータを、本研究のデータと合わせて解析して、大規模ゲノム解析研究を進めます。

ゲノムの中に、精神疾患の原因に関係しているか不明の変異が見出された場合、再度ご連絡させていただき、ご協力いただける場合には、血液から細胞株（iPS 細胞、培養リンパ芽球、Tリンパ球、ミトコンドリアサイブリッドなど）を作成します。これらの試料（血漿、唾液、細胞等）について、代謝物・蛋白の測定、細胞内および細胞間情報伝達機能解析、蛋白機能解析、その他の機能解析(オーガノイド、キメラアッセイを含む)、全ゲノム配列解読を含むゲノム解析、染色体検査、エピゲノム解析（DNA メチル化、ヒストン修飾、DNA 酸化など）、コピー数解析、遺伝子発現の測定、ノンコーディング RNA（マイクロ RNA など）の測定などの機能解析を行います。こうした解析の一部は、いただいた試料を匿名化して専門の技術を持つ機関（理化学研究所、国立遺伝学研究所、東北大学、慶應義塾大学、北海道大学、株式会社 LSI メディエンス、株式会社エスアールエル、タカラバイオ株式会社、イルミナ株式会社、株式会社札幌総合病理研究所、株式会社協同病理、ヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社、株式会社理研ジェネシス、フィルジェン株式会社、株式会社マクロジェン・ジャパンなど。今後新たに追加される可能性があります）に送り、解析を委託します。

なお、細胞培養を行うため、必要に応じ、血液を用いて感染症のスクリーニングを行います。樹立した細胞株を用いてドラッグスクリーニングを行い、精神神経疾患の治療薬を開発します。本研究のために収集した DNA、細胞などの試料は、匿名化した上でバンクに寄託することで、幅広い研究者に提供され、幅広い研究に用いられます。

また、これらの研究で見出された知見を確認するため、亡くなった精神神経疾患患者さんおよび対照群の死後脳および他臓器（肝臓など）で、形態学的解析（免疫組織化学など）、全ゲノム配列解読や全エクソーム配列解読、ミトコンドリア DNA や既知の精神疾患関連候補遺伝子など標的を絞ったゲノム領域配列解読を含むゲノム解析（体細胞変異の解析を含む）、単一細胞核 RNA シーケンス・空間的トランスクリプトミクスを含む遺伝子発現解析、エピゲノム解析（DNA メチル化、ヒストン修飾、DNA

酸化など)、代謝物・蛋白の測定、その他の解析を行います。本研究のために収集した死後脳組織および関連組織は、匿名化した上で、日本ブレインバンクネットに参加することで、幅広い研究者に提供されます。

-研究期間： 倫理委員会承認日～西暦 2025 年 3 月 31 日

-試料の保存方法と保存期間： 実施期間中、試料・情報は順天堂大学で保存します。

-研究終了後の試料の保存または廃棄方法：

提供を受けた試料・情報は研究終了後に特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じた上で廃棄します。ただし、現時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究にも使用されることに同意をされた場合は、研究終了後も試料を当該施設あるいは共同研究機関で保存します。なおこの場合、試料・情報が他機関に提供される可能性もあります。

以上の研究計画は、順天堂大学医学部研究等倫理委員会において審査を受け、順天堂大学医学部長により、すでに承認されています。

●あなたが研究協力者として選ばれた理由：

あなたが研究協力者として選ばれたのは、精神神経疾患を持っている、あなたの家族が精神神経疾患を持っている、あなたが特定の原因による精神神経疾患を持っている可能性がある、あるいはあなたが特定の精神神経疾患を持っていないためです。

精神神経疾患の中には、判断力に影響を与える疾患もありますが、そうした病気こそ、原因を解明して治療法を開発する必要があるため、こうした方も対象としています。その場合には、研究に賛意を示された方のみを対象として、ご家族（配偶者、親、または子）の同意の元に研究にご参加いただきます。また、精神神経疾患の一部は、未成年で発症するものもあるため、未成年の方も対象とします。その場合には、研究に承諾したあるいは賛意を示された方のみを対象として、ご家族（配偶者、親、または子）の同意の元に研究にご参加いただきます。

(4) 研究計画や研究方法についての詳しい資料をみることもできます

ご希望があれば、研究計画の詳しい内容をお見せすることができます。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、こちらで用意し説明いたします。ただし、他の試料提供者の個人情報に関わる部分や研究の独創性の確保に支障がでる場合には、内容をお見せできないことがあります。

(5) 遺伝子解析によってあなたに生じる可能性のある利益及び不利益について

あなたの病気の診断がはっきりついている場合、研究で遺伝子構造の違いが見つかる、見つからないということが、あなたご自身の治療を左右することはほとんどありませんが、まれに、既知の病気の原因となる遺伝子構造が見つかる場合があります。この時は、事前にそうした所見を知りたいと希望されていた方の場合、本人に、その結果をご説明します。その場合、その人達や子孫の健康管理に貢献できる可能性もありますが、その際、自分の病気のことを家族に説明しなければならないので、どう説明するか悩むなど不愉快な思いをするかもしれません。

既知の病気を起こす遺伝子構造が見つからなかった場合には、基本的には遺伝子を調べる前と同じ状況ですが、研究の成果は、今後医学が発展することに役立ちます。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。

あなたの病気の診断がまだはっきりついていない場合は、病気を起こす遺伝子構造が見つければ、診断がより確実になります。さらに、今後でてくる可能性のある症状を事前に知って、早期発見や予防的措置を行うことができる場合もあります。

遺伝子解析の結果によっては、その内容が他人に知られてしまうと、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとはいえません。たとえ病気になる不安から解放された場合でも、そうではなかった家族との間に摩擦が生じたり、不安を感じたり、悩むことがあるかもしれません。そこで、当施設では、遺伝カウンセリング部門を整備しています（後述）。

なお、本研究では、伺った血縁関係を前提に遺伝子解析を行います。伺った情報とゲノム解析の結果が一致しない場合、有意義な結果が得られない場合もありますが、伺った内容と解析結果が一致しているかどうかについては、お知らせしません。

（6）個人情報他には決して漏らしません

個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも特に厳重に管理されるべきものであるため、この研究では、遺伝子解析結果が他人に漏れないように取扱いを慎重に行います。

この研究では、以下の者を「個人情報管理者」に定め、厳重に個人情報を保護します。

氏 名： 伊藤 賢伸

所 属： 精神医学講座

実際の管理業務は、個人情報管理者の下におかれた管理補助者が行います。この研究では、以下の者が管理補助者となります。

氏名： 渡邊 美佳

所属： 精神医学講座

まず遺伝子解析を開始する前に、あなたの試料や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（この操作を匿名化といいます）。

匿名化にあたっては、あなたとこの符号とを結びつける対応表をつくり、その対応表を個人情報管理者および管理補助者が厳重に保管します。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には符号しか分からず、誰の試料を解析しているのかわかりません。ただし、遺伝子解析結果をあなたに説明する場合や、遺伝子解析結果と臨床情報の関係を研究する場合には、対応表に照らしてこの符号を元どおりに戻します。

また、研究の一部を外部の機関に提供・委託する場合には、符号のみを外部の機関に伝え、対応表は渡しません。

(7) 遺伝子解析結果をあなたにお知らせすることについて

現時点ではあなたが持っている病気やあなたの健康状態等を評価する上で今回の研究対象となる遺伝子情報の精度や確実性が十分でないため、お知らせすることによりあなたや血縁者に精神的負担を与えたり誤解を招くおそれがあるので、結果を全てお知らせすることは致しません。その一方で、研究の過程において、治療可能な病気や、これまであなたが持っている精神・神経疾患との確実な関連は知られていなかったけれど、関係している可能性が高いような所見が発見される場合がありますので、こうした所見が見つかった場合に所見をお知りになりたいかどうかを、事前にお知らせ下さい。ご希望される場合は、所見が見つかった場合、あなただけ（場合により代理人）にお知らせします。ただし、本研究は検査ではないので、その結果は確実なものではありません。なお、研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすような場合や研究期間を過ぎてからお申し出があった場合は、ご希望に添えないことがあります。

(8) 研究結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果（全ゲノムデータを含む）は、学会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。その際は、個人が誰であるかわからないように匿名化したうえで発表します。データベース（国立研究開発法人

科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンターなど）に登録する場合は、審査を受けて承認された研究者（国内外の研究機関や製薬企業等の民間企業に所属する研究者）がアクセスできるデータベースに登録します。

（9）知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の成果として特許権などの知的財産権が生じる可能性があります。その権利は順天堂大学、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、試料の提供者であるあなたには属しません。

（10）遺伝子解析の費用について

遺伝子解析は研究費によって行われますので、検査にかかる費用をあなたが払う必要はありません。しかし、遺伝子解析の結果により、新たな検査や治療が必要となったときには、一般診療と同様の個人負担となります。

なお、血液などの試料提供に対して、あなたに謝礼をお支払いすることは致しませんのでご了解下さい。

（11）遺伝カウンセリングを受けることもできます

病気のことや遺伝子解析に関して、不安に思ったり相談したいことがある場合は、担当者へ何なりとご相談下さい。研究についてより詳しい説明を行うと共に、ご希望に応じて遺伝カウンセリングが受けられるよう、本院では遺伝カウンセリング室を設けており、有償で遺伝カウンセリングを受けることができます。

（12）利益相反について

この研究は、公的な資金（新学術領域研究（研究領域提案型）計画研究「双極性障害・統合失調症のトランスオミックス・モデリングによる構成的理解」、基盤研究 A 「双極性障害の原因における視床室傍核の役割についての研究」、AMED 難治性疾患実用化研究事業「C1QBP を標的としたミトコンドリア病治療薬の開発」、AMED 先端ゲノム研究開発「精神疾患のゲノム医療実現に向けた統合的研究」、AMED 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト「脳ゲノム情報解析による精神疾患関連神経回路の同定と機能解明」）及び企業からの資金（大日本住友製薬株式会社）で賄われています（その他新たに公的資金及び企業からの資金が追加されること

があります)。なお、本研究の研究責任者は、治験調整医師、講演、執筆等を通して、正当な業務報酬ではありますが、製薬会社（大日本住友製薬株式会社）から報酬を得ています。また、当該企業により設置された共同研究講座に所属し給与を得ている研究者が研究分担者として本研究に参画します。これらによって研究結果が歪められることがないように、報酬について企業の Web サイトで公開すると共に、年一回程度、本研究課題に関与していない評価者による研究モニタリングを行い、研究結果が企業に有利に歪められていることが認められた場合には、利益相反の状態にある課題担当研究者の研究への参加の取りやめまたは経済的な利益の放棄などの措置を取ります。

この研究の研究責任者および研究者は、「順天堂大学利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に従って、順天堂大学医学部医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申請し、その審査を受けています。

今後、新たに製薬企業からの資金提供や報酬を受ける場合は、研究結果が企業に有利なように歪められないようにすると共に、順天堂大学医学部医学系研究利益相反マネジメント委員会に申告し、審査を受け、同委員会の指示に従って、適切に利益相反マネジメントを行います。

(13) 問い合わせの窓口

この研究についてのお問い合わせがある場合は、下記までご連絡下さい。

住 所： 東京都文京区本郷 2-1-1 研究機関名： 順天堂大学医学部

電 話： 03-3813-3111 F A X：

担当者氏名： 加藤 忠史 E-mail： tadafumi.kato@juntendo.ac.jp

ヒトゲノム・遺伝子解析研究への協力の同意文書

順天堂大学医学部長 殿

私は、今回の研究（研究題目：精神神経疾患の原因解明および診断法・治療法の開発に関する研究）について、説明者（氏名：_____ 所属：精神医学講座）より説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しました。

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うこと
 - 研究への協力は自由意志で行うものであり、協力しない場合でも不利益にならないこと
 - 希望すればいつでも研究協力を中止できること
 - 研究の目的、意義、方法、試料の保存方法と保存期間ならびに廃棄方法
 - 資料： 血液 唾液 爪 毛髪 口腔粘膜
 - 研究責任者の氏名・職名
 - あなたが研究協力者に選ばれた理由
 - 遺伝子解析によって、あなたに利益または不利益が生じる可能性があること
 - 本研究での遺伝情報の開示の方法
 - 個人情報がどのように管理されているかということ
 - 研究結果は、その結果が誰のものであるかが判らないようにして学術発表する可能性があること
 - この研究から知的財産権が生じた場合は、あなたには属しないこと
 - 研究に要する費用は研究費でまかなわれ、試料提供は無償であること
 - 希望すれば、有償で遺伝カウンセリングが受けられること
 - 利益相反について
- その上で、私の提供する試料・情報が、
1. 今回の研究にのみ使用されることに同意します。
 2. 今回の研究のみならず、現時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究にも使用されることに同意します。（1・2のいずれかに○を付けて下さい）
- 私が持っている、治療可能な病気や、精神・神経疾患と関係している可能性が高い所見が発見された場合、その所見を、 知りたい 知りたくない
- 私が提供した試料・情報をバンク・データベースに寄託して幅広い研究者に提供することに、 同意する 同意しない
- 上記内容について書面で十分理解できたので、口頭での説明を希望しません。

年 月 日

住 所 〒 _____

氏 名： _____ (本人の署名)

代諾者氏名： _____ (代諾者の署名) (本人との関係： _____)