

(説明書)

「先天性血小板減少症の遺伝子解析およびレジストリ構築研究へのご協力（ご参加）について」

施設名： \_\_\_\_\_

1. 研究名称

先天性血小板減少症の遺伝子解析およびレジストリ構築

2. 研究機関の名称及び研究者の氏名

石黒 精 国立成育医療研究センター・教育研修センター

國島伸治 岐阜医療科学大学・保健科学部

笹原洋二 東北大学病院・小児科・特任教授

松原洋一 国立成育医療研究センター・理事

要 匡 国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部

秦 健一郎 国立成育医療研究センター・バイオバンク

小原 収 かずさ DNA 研究所

今留謙一 国立成育医療研究センター・高度感染症診断部

川野布由子 国立成育医療研究センター・高度先進医療研究室

小林 徹 国立成育医療研究センター・臨床研究センター・企画運営部

内山 徹 国立成育医療研究センター研究所・成育遺伝研究部・疾患遺伝子構造研究室

松本直通 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学

内山由理 横浜市立大学大学院医学研究科がん総合医科学

井口晶裕 国立成育医療研究センター・血液内科・医長

坂本 淳 国立成育医療研究センター・小児がんセンター・専門修練医

武部淳子 国立成育医療研究センター・成育遺伝研究部・疾患遺伝子構造研究室・研究補助者河野浩善 広島市立広島市民病院・臨床検査部

3. この研究の目的と意義

先天性血小板減少・異常症という病気は、現在分かっているだけでも49の遺伝子異常が原因と言われています。血小板は怪我などをした際に出血を止める働きをする血液中の成分です。生れながらにして血液中の血小板が少ないこの病気は、以前はとても稀なものと思われていまし

た。しかしながら、近年の研究成果により、血小板減少に関連する別の疾患（例えば、慢性あるいは難治性の免疫性血小板減少性紫斑病：ITP）の10～20%に、先天性血小板減少・異常症が隠れていたということが分かってきました。本来は、先天性血小板減少・異常症でありながらも、ITPとして診断され、適切な治療を受けられなかったという状況も報告されています。しかしながら、この先天性血小板減少・異常症には原因が解明されていません。また、日本国内でのこの病気の患者さんの数、この病気に対してどのような診療がなされているのか、どのような症状の経過を示すのかなども分かっていません。したがって、この病気を正確に診断し、適切な治療につなげるという体制の整備が日本で求められています。この研究は以下のことを目的として実施されます。1) 専門機関である国立成育医療研究センターに、先天性血小板減少・異常症の診断に関わる患者さんの詳しい臨床情報を継続的に収集すること、2) 遺伝子検査を実施し、それぞれの患者さんの遺伝子に異常があるのかどうかを調べ、病気の原因となっている遺伝子が何であるのか、また遺伝子のどこに異常があるのかを突き止め病気の診断や治療に役立てること、3) これらの臨床情報と遺伝子検査とを統合した診断体制を整備することで、この疾患に関する臨床情報や遺伝子情報を継続的に蓄積するレジストリ研究体制を作り上げることを予定しています。この研究を実施することにより、日本の先天性血小板減少・異常症の患者さんが適切な診断と治療を受けられる診療体制の確立を図りたいと考えています。

#### 4. 遺伝・遺伝子・遺伝子解析などについての説明

ほとんど全ての病気はその人自身の持つ因子（遺伝素因）と病原体、環境などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。これらの片方の原因が強く影響しているもの（狭い意味での遺伝病や結核などの感染症）もあれば、がんや動脈硬化など多くの成人病のように両者が複雑に組み合って生ずるものもあります。遺伝子とは人間の身体をつくる設計図に相当するもので、ヒトには約3万個の遺伝子があると考えられています。人間の身体は、細胞と呼ばれる基本単位からなっています。この細胞の中の核と呼ばれる部分に染色体があり、そこでDNAが遺伝子

として働いています。人間の身体は、この遺伝子の指令に基づいて維持されています。

遺伝性疾患とは、上で説明したような遺伝子の異常によっておこる病気をいいます。これには、親が遺伝子の異常を持っていて、その異常が子に伝わる（いわゆる遺伝する）場合と、親の遺伝子には全く異常がないにも関わらず、精子や卵子の遺伝子に突然変異が生じて病気になる場合とがあります。また、元々全く遺伝子の異常がないのにも関わらず、ある時に身体を構成する細胞の一部に遺伝子の異常が生じて、がんやその他の病気の原因となることもあります。

しかし、遺伝子の異常がいつも病気の原因になるわけではありません。人間には染色体が2本（1対）ずつあり、1本の染色体の遺伝子に異常があっても正常なもう一方の遺伝子が機能を補って病気にならないこともあります。この場合でも病気を発病する人と、年を取ると病気になる人や、まったく発病しない場合に分かれることもあります。このような場合は環境への個人間の反応の違いによるものなのかもしれないことが最近指摘されるようになってきました。

## 5. 研究の対象となる患者さん

日本国内の医療機関で先天性血小板減少・異常症と診断された患者さん、または先天性血小板減少・異常症と疑われている患者さんが対象となります。

### ☐ 今回このご説明をさせて頂いている理由

あなたは、診療の結果、上記の対象にあたると判断されました。そこで、診療記録とともにあなたの血液検体をこの研究に利用させていただきたいと考えています。遺伝子検査により先天性血小板減少・異常症という、生まれながらの体質があるかどうかを、より正確に診断することを目指します。

あなたの病気が遺伝性疾患である可能性があるとき、その遺伝子を調べることでその病気であるかどうかをはっきりさせることができます。このことは、病気の診断や適切な治療を講じるために重要です。

## 6. 研究期間

登録期間は倫理審査委員会承認日（2018 年 5 月 13 日） ～ 2027 年 3 月 31 日までです。症例追跡は登録後 2 年間行います。

## 7. 研究方法

対象と考えられた患者さんには、担当医から研究についての説明があります。その説明を受け、研究参加に同意された方について、カルテ上の臨床情報（年齢や性別、体格、症状の経過など）や血液検査結果を、臨床情報登録用紙に記入し、国立成育医療研究センターの研究事務局に送ります。また、遺伝子解析のために 2 ml ほどの採血を通常の採血に加えて実施させて頂き、血液検体を検査機関である国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室およびかき DNA 研究所に送付します。これらの血液は、血小板減少・異常の原因に関連した遺伝子の発現や機能に関する研究に用いられます。詳しい検査が必要なときは、フローサイトメトリーや免疫蛍光染色等を用いて、血小板のタンパク質を調べます。ご本人の年齢や体重に応じて 10～15 ml の血液を追加していただきますが、迅速な診断に役立つことがあります。主として免疫蛍光抗体法を用い、一部はプロテオソーム解析も行います。

担当医の先生より患者さんの治療や診断、診断や治療の結果(予後)に関わる情報も合わせて定期的に収集します。これらの臨床情報、血液検査結果、遺伝子検査のための血液検体を送付する際には、匿名化処理をしますので個人識別情報が取り扱われることはありません。

☐ 以下は検査する遺伝子の名前を示します。

ACTN1, ANKRD18, ANKRD26, ARFGEF2, ARPC1B, CDC25C, CDC42, CYCS, DIAPH1, ETV6, EVI1, FLI1, FYB, GATA1, GFI1B, GNAS, GP1BA, GP1BB, GP6, GP9, HOXA11, ITGA2B, ITGB3, MECOM, MPL, MYH9, MYL9, NBEAL2, ORAI1, PRKACG, RBM8A, RHOA, RUNX1, SLFN14, SPTA1, SPTB, SRC, STIM1, THPO, TLN, TPM4, TRPM7, TUBB1, VIPAS39, VPS33B, VWF, WAS, WDR1, WIPF1 等の遺伝子を調べます。

網羅的な遺伝子解析

従来の塩基配列を解析する装置に比べて大量の塩基配列を高速に解析できる装置（マイクロアレイ法や次世代シーケンサーと呼ばれています）を用い、染色体の異常の有無、遺伝子の全て（トランスクリプトーム解析、全エクソン配列解析）や遺伝子を含む全ての領域（全ゲノム配列解析）の塩基配列を調べます。これらの解析では、あなたの病気に直接関連しない遺伝子の配列も判りますが、血小板の異常に関連すると推測される遺伝子のみを調べます。

#### 8. 予測される結果

この研究により、血小板減少症・異常症の患者さんに関する臨床的なデータ、遺伝子異常データなどを研究拠点に集約することができ、日本の国内のこの病気の発生頻度や症状の経過、予後などを明らかにすることができます。また、これらの情報と遺伝子異常との結果とを統合することにより、遺伝子異常と臨床的なデータとの関連を明らかにし、個々の患者さんに適切な治療をすることが可能となります。また、このような研究体制を確立することで、日本における血小板減少症・異常症の診療の質を向上させることができると考えられます。

#### 9. 研究参加者に期待される利益・予想される不利益

この研究に参加されると診断が疑われるときには診断が確定されます。先天性血小板減少・異常症の方が免疫性血小板減少性紫斑病と診断されていることも多く、その場合には正確な診断を受けることによって正しい治療を受けられます。また、この研究には末梢血液 2 mL を採血しますが、診療に必要な採血時に行い、遺伝子検査目的だけの追加の採血はしませんので、追加の採血による不利益を受けることはありません。詳しい検査が必要なときは末梢血液 10~15 mL を採血します。採血の際にはごくまれに周囲の腫れや血管炎を生じることがある。万が一、採血の途中で気分が悪くなった場合には、すぐに採血を中止します。

#### 10. 研究参加の同意と撤回権

この研究へのご参加はご本人と保護者様の自由意思によります。参加されると決められた場合は同意書に署名をお願いいたします。もちろん、ご参加の有無に関わらず今後の診療のなかで不利益を受けることは決してありません。また一度同意されたあとでも、いつでもこれを撤回し、

提供された試料と得られた研究結果の廃棄を求めることが可能です。ただし、研究成果が発表された後に研究結果を廃棄することはできません。また、研究終了後に特定の個人を識別することができない状態となった後は研究試料の廃棄は不可能になります。

#### 11. 研究成果の取扱い

研究の成果は学会や論文で発表する予定ですが、その際個人が特定されるような情報を発表することは決してありません。研究の進展により知的所有権（特許など）が生じることがありますが、この権利は研究者とその所属機関に属します。

#### 12. 研究計画書等の開示

患者さんご本人と保護者様が希望されるならば、他の試料提供者等の個人識別情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、こ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などに関する資料が必要な場合は用意いたします。

#### 13. 個人識別可能情報の保護

患者さんの検体と臨床情報は名前や病院のIDなどの個人を同定できる情報（個人識別可能情報）とは切り離され、研究独自の番号だけを付けて研究者に渡されます。名前やIDと研究独自の番号を結びつける匿名化照合票は医療機関の個人情報管理者により厳重に管理され、医療機関から外部に出ることはありません。そのため、個人を同定できる報がもれる心配はありません。

#### 14. 研究終了後の試料・情報の取扱い

提供を受けた試料・情報については、個人情報管理補助者のもとで匿名化します。今回の遺伝子解析の目的は、あなたの病気に関連する遺伝子について調べるものですが、今後直接関連する遺伝子以外の遺伝子についても将来調べる必要が出てくる可能性があります。このことはあなたの現在かかっている病気だけでなく、遺伝子によって起こる病気全体の治療法を考える上で重要な意味を持っています。このため私たち

はあなたの病気に直接関連した遺伝子の検査のみならず他の血小板の異常に関連する遺伝子についても調べることもあるかもしれません。そのためにはあなたの許可を得て遺伝子の検体を保存しておく必要があります。検体またはその一部が、あなたの病気に直接関連する遺伝子以外の遺伝子の異常（将来発生する可能性のある病気に関連するものを含む）の医学的研究を行うために、国立成育医療研究センターまたはその目的のために必要とする他の施設によって検査されます。ただし検体の管理保存は国立成育医療研究センターバイオバンクに限定して行われ、それ以外の施設に送る場合は、検査終了後には破棄されます。

廃棄については、本研究終了と同時に、試料・紙媒体は焼却し、データは削除することを基本としますが、二次利用の同意をいただいた試料・情報については、試料は使い切るまで、情報は研究終了後 10 年間保存いたします。

#### 15. 遺伝子解析結果の開示について

あなたの遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたまたは代諾者が説明を望む場合に、あなたまたは代諾者に対してのみ行います。あなたまたは代諾者の承諾や依頼がない場合には、たとえあなたの家族に対しても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について問い合わせることがあります。

あなたの遺伝子解析結果について説明を希望される場合は、血液採取（同意）後 3 年以内に申し出てください。それ以後はその結果を保管できない場合があります。

#### 16. 遺伝カウンセリングの利用に係る情報

あなたやその家族が、病気のことや遺伝子解析研究に対して、不安に思うことがあったり、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体制を整えています。相談したい時は診療を担当する医師あるいは説明担当者にその旨申し出てください。

17. 試料や個人識別情報を他の機関に提供する可能性、その方法

試料や診療記録は、氏名や住所を削除し、直ちに個人の特定ができないよう十分な配慮を行った上で、共同研究者である遺伝子解析が行われるかざ DNA 研究所, 東北大学, あるいは新たに加わる国内外の共同研究者に提供される場合があります。新たな共同研究者は、倫理委員会の承認を受けた上でこの研究に参加します。また、国内外の遺伝子解析会社に、遺伝子解析を業務委託する場合がありますが、その際も直ちに個人の特定ができないよう十分な配慮を行います。

18. バンクへの資料提供

名称：成育バイオバンク

学術的意義：ナショナルセンターバイオバンク・ネットワークに参加し、医療研究開発に資する試料と情報を国内外の研究者に広く提供する。

責任者：梅澤明弘 成育バイオバンク長。

なお、本研究とは別にバイオバンクの包括的同意書で同意を取得する。

19. 費用負担・研究費、利益相反等に関する状況

この遺伝子検査にかかる費用（自己負担）はありません。あなたまたは代諾者に通常の治療費以外に新たな負担を求めることはありません。本研究で行われる検査は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立」および国立成育医療研究センター・成育研究開発費「先天性血小板減少症・異常症の新規診断法の開発とレジストリに基づく病態解明」を含む科学研究費でまかなわれており、研究責任者、研究分担者は、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

20. 試料提供の対価に関する事項

試料や情報の提供に対して対価をお支払いしません。

21. 知的財産の取扱



研究から知的財産権が生じる可能性もあります。研究から生じた知的財産権は研究者および研究機関に帰属します。

22. 研究実施責任者

石黒 精・国立成育医療研究センター 教育研修センター・センター長

23. 問い合わせ先

この研究についてなにかお聞きになりたいこと、この説明文章を読んでもわからないことがありましたら、ご遠慮なく担当医師または下記の研究事務局責任者にお問い合わせください。

＜研究事務局＞

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター 教育研修センター

研究責任者：石黒 精

TEL 03-3416-0181（内線 7013）

国立成育医療研究センター

作成年月日 2018 年 4 月 17 日 第 1.0 版

改訂年月日 2018 年 5 月 13 日 第 1.1 版

改訂年月日 2018 年 12 月 12 日 第 2.0 版

改訂年月日 2019 年 7 月 26 日 第 2.1 版

改訂年月日 2022 年 2 月 16 日 第 2.2 版

本文書はあなたまたは代諾者に、この研究へのご協力をお願いしたく、病気と遺伝子の関係、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、署名することにより、同意の表明をお願いします。

## 同意の確認書（保護者用）

施設名

代表者

私は「先天性血小板減少症の遺伝子解析およびレジストリ構築研究」について、以下の項目について十分説明を受けました。

- ☐ 研究名称
- ☐ 研究機関の名称及び研究者の氏名
- ☐ 研究の目的及び意義
- ☐ 遺伝・遺伝子・遺伝子解析などについての説明
- ☐ 研究の対象と選ばれた理由
- ☐ 研究期間
- ☐ 研究方法
- ☐ 予測される結果
- ☐ 研究参加者に期待される利益・予想される不利益
- ☐ 研究参加の同意と撤回権
- ☐ 研究成果の取扱い
- ☐ 研究計画書等の開示
- ☐ 個人識別可能情報の保護
- ☐ 研究終了後の試料・情報の取扱い
- ☐ 遺伝子解析結果の開示について
- ☐ 遺伝カウンセリングの利用に係る情報
- ☐ 試料や個人情報を他の機関に提供する可能性、その方法
- ☐ バンクへの資料提供
- ☐ 費用負担・研究費、利益相反等に関する状況
- ☐ 試料提供の対価に関する事項
- ☐ 知的財産の取扱い
- ☐ 研究実施責任者（各施設の責任者）
- ☐ 問い合わせ先

\* 上記の項目の中で理解できたものに☑チェックして下さい。

1. 上記のすべての説明事項について理解した上で、患者（\_\_\_\_\_）

が 本研究に参加することについて

( 同意します 同意しません )。

上記の研究の同意に加えて、

2. 研究期間終了後、試料の保存することについて、

( 同意します 同意しません )。

3. 研究期間終了後、付属する診療情報の保存・解析することについて、

( 同意します 同意しません )。

西暦 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

患者さんのお名前 \_\_\_\_\_ ( 16 歳以上は本人のご署名)

保護者のご署名 \_\_\_\_\_ (続柄 : \_\_\_\_\_)

保護者のご署名 \_\_\_\_\_ (続柄 : \_\_\_\_\_)

\* 医師記入欄

説明者 ( 自署 ) \_\_\_\_\_

施設名・職名 ( \_\_\_\_\_ )

口頭アセントを取得 (6 歳以上) ☐した ☐しない ☐該当しない

## 同意の確認書（患者様）

施設名 \_\_\_\_\_ 代表者 \_\_\_\_\_

私は「先天性血小板減少症の遺伝子解析およびレジストリ構築研究」について、以下の項目について十分説明を受けました。

- ☐ 研究名称
- ☐ 研究機関の名称及び研究者の氏名
- ☐ 研究の目的及び意義
- ☐ 遺伝・遺伝子・遺伝子解析などについての説明
- ☐ 研究の対象と選ばれた理由
- ☐ 研究期間
- ☐ 研究方法
- ☐ 予測される結果
- ☐ 研究参加者に期待される利益・予想される不利益
- ☐ 研究参加の同意と撤回権
- ☐ 研究成果の取扱い
- ☐ 研究計画書等の開示
- ☐ 個人識別可能情報の保護
- ☐ 研究終了後の試料・情報の取扱い
- ☐ 遺伝子解析結果の開示について
- ☐ 遺伝カウンセリングの利用に係る情報
- ☐ 試料や個人情報を他の機関に提供する可能性、その方法
- ☐ バンクへの資料提供
- ☐ 費用負担・研究費、利益相反等に関する状況
- ☐ 試料提供の対価に関する事項
- ☐ 知的財産の取扱い
- ☐ 研究実施責任者（各施設の責任者）
- ☐ 問い合わせ先

\* 上記の項目の中で理解できたものに ☒ チェックして下さい。

1. 上記のすべての説明事項について理解した上で、自らの自由意思により

本研究への参加について

( 同意します 同意しません )。

上記の研究の同意に加えて、

2. 研究期間終了後、試料の保存することについて、

( 同意します 同意しません )。

3. 研究期間終了後、付属する診療情報の保存・解析することについて、

( 同意します 同意しません )。

西暦 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

ご署名：\_\_\_\_\_

\* 医師記入欄

説明者（自署）\_\_\_\_\_

施設名・職名（ \_\_\_\_\_ ）

## 同意の撤回

\_\_\_\_\_ 殿（施設名，施設長名）

（ ） 私 \_\_\_\_\_ は，研究協力の同意を撤回します。  
（検体提供者またはその代諾者）

（ ） 私 \_\_\_\_\_ は，研究期間終了後の（検体・付随する診療情報）（検体提供者またはその代諾者）  
の保存と解析に対する同意を撤回します。

※上記のいずれかに丸をつけてください。

下段に丸をつけた場合は，（検体・付随する診療情報）の該当項目にも丸をつけてください。

下線欄に該当する方のお名前をご記入下さい。

\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

検体提供者氏名 \_\_\_\_\_  
（本人自署，もしくは代諾者記載）

※お子様の検体に関する請求の場合には，以下もご記入ください。

代諾者自署 \_\_\_\_\_  
（続柄： \_\_\_\_\_）

この申請書は，主治医，または説明を行った医師宛てにご郵送下さい。  
なお，この書式でなくとも，下記の連絡先にご連絡いただければ対応いたします。

住所  
施設名  
主治医  
説明を行った医師  
TEL

検体使用・保存中止の実施連絡文書

研究責任者（石黒 精） 殿

検体コード番号 \_\_\_\_\_ の，検体提供者またはその  
代諾者より

下記の請求がありましたのでご連絡します。検体・付随する診療情報の廃棄を  
お願いします。

請求内容

（ ） 研究協力の同意を撤回します。

（ ） 研究期間終了後の検体の保存と解析に対する同意を撤回します。

\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

住所  
施設名  
主治医  
説明を行った医師

検体使用・保存中止の実施連絡文書

主治医 殿（説明者）

検体コード番号

\_\_\_\_\_の検体・付随する診療情報を廃棄いたしましたので  
ご報告いたします。

下記の申し出に従い、検体・付随する診療情報を廃棄いたしましたので、  
ご報告いたします。

\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

〒157-8535 東京都世田谷大蔵 2-10-1  
国立成育医療研究センター 教育研修センター  
研究責任者 石黒 精  
TEL 03-3416-0181（内線 7013）



## 検体使用・保存中止の実施確認文書

検体提供者 殿

お申し出について、検体保存の責任者に連絡しました。検体・付随する診療情報が処理されたことを確認する文書を受け取りましたのでご報告いたします。

\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

主治医（説明者） \_\_\_\_\_