

洞不全症候群・心房細動の関連遺伝子単離と機能解析

:J-PRES3

[SSS の遺伝的背景]

研究代表者

大野 聖子 国立循環器病研究センター研究所 分子生物学部

第 1.0.0 版 2018 年 6 月 4 日

第 3.0.8 版 2020 年 8 月 20 日

第 4.0.3 版 2021 年 4 月 19 日

第 4.1.3 版 2022 年 7 月 26 日

倫理審査を受けた研究計画書の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、研究対象者の基本的人権を尊重し、倫理委員会の審査及び理事長の許可を受けた研究計画書を遵守して実施される。

機密保持に関する事項

本研究計画書の開示は、本研究の関係者に限定する。倫理審査委員会への提出、研究対象者への開示等の場合を除き、研究代表者の合意なしに第三者へ開示することを禁止する。

1. 研究の背景

1.1. 現状

近年、我が国は人口減少と高齢化が急速に進み、2017 年 9 月の時点で 65 歳以上の人口は総人口の 27.7 % を占め、世界一の超高齢社会となっている。このような急激な高齢化は、平均寿命と健康寿命の乖離を生み、本人および家族を含めた介護者の生活の質を著しく損なう。さらに、高齢者医療費の急増は医療経済を強く圧迫するため、その対策は急務である。特に日本人の死因の第 2 位を占める心臓病のうち、心房細動 (AF) や洞不全症候群 (SSS) をはじめとする「コモン不整脈」は、心不全や脳卒中の併発を招き、高齢者的心身活動を低下させ有病率を上昇させる主因である。AF の罹患リスクは、共同研究者の田中を中心とする世界的なゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって、すでに 30 余りの疾患関連遺伝子多型が解明されてきた (Ellinor, Tanaka et al. Nat Genet 2012; Low, Tanaka et al. Nat Genet 2017)。最新の GWAS の AF コホートは数万人規模に達しており、今後新たな感受性 SNP を見出すためにはさらに巨大なコホートが必要になると推測される。一方、SSS は、加齢・線維化など AF と共にリスク要因や発症基盤を持つにも関わらず、SSS の疾患感受性遺伝子は、アイスランド人で行われた小規模な GWAS (Holm et al. Nat Genet 2011) で指摘された MYH6 (α ミオシン重鎖) のみで、SSS のリスク遺伝子はほとんど解明されていない。

1.2. 現時点での課題

AF の罹患リスクは、GWAS により疾患関連遺伝子多型が解明されているが、多型の多くは非翻訳領域にあるため、詳細な病態解明や予後予測・治療法選択などの臨床の場で活用されるには至っていない。また、SSS におけるゲノム要因はほぼ解明されておらず、遺伝子背景やリスク候補など不明のままであり、個別化予防を確立するためには研究が必要である。

1.3. 本研究に至った経緯

AF と SSS の遺伝的リスクを解明する研究が最近急速に進んできた。2007 年のゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって最初の AF 関連遺伝子座が解明されるとともに急速に研究が進み、この 10 年余で日本人特異的なものも含めて 30 個の遺伝子座が明らかになった。一方、SSS の疾患感受性遺伝子は、アイスランド人で行われた小規模な GWAS (Holm et al. Nat Genet 2011) で指摘された MYH6 (α ミオシン重鎖) のみで、SSS のリスク遺伝子はほとんど解明されていないため、SSS において GWAS を行うことにより、日本人の SSS に特異的な遺伝的リスクを明らかにすることでプレシジョン医療の実現を進めることができると考えた。

1.4. 本研究の意義

日本国内の多施設共同で SSS における遺伝的背景を把握することは、日本人独自の遺伝子型特異的な患者管理および治療法を確立する上で大変重要である。

1.5. 研究実施の妥当性

遺伝子多型は人種・民族・地域によって異なり、特に日本人における遺伝子変異・多型のデータベースは今後のゲノム医療・Precision Medicine にとって不可欠な情報である。本研究では多施設共同にて日本人の SSS 関連遺伝子の登録を行い、疾患のリスク層別化や治療に応用できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、不整脈が除外された心電図記録付きの日本人健常住民コホート 3,000 人と全国から 3,000 人の SSS を集積する。アジア人の解析に最適化された最新のマイクロアレイを用いて GWAS を行い、日本人に特異的な SSS の遺伝的リスクを明らかにする。また、SSS の約半数の症例は AF を合併して抗凝固療法や除細動などの治療が必要になるため、AF の有無で合併に関連する遺伝的リスクもサブ解析する。これらの研究より、日本人におけるコモン不整脈の遺伝的リスク・環境要因リスクを把握し、リスクに応じた個別化予防法・治療法を確立するシステムを構築することによって、超高齢社会におけるプレシジョン医療を樹立する。

3. 研究デザイン

- ① デザイン [多施設] [前向き/後向き] [観察研究]
- ② 侵襲の有無 軽微な侵襲
- ③ 介入の有無 無
- ④ 試料の利用 既存および新規試料を利用
- ⑤ 情報の利用 既存および新規情報を利用

4. 研究対象

患者

- ・ SSS (Rubenstein I-III 型) と診断された日本人患者。
- ・ 年齢・症状・家族歴・AF や AV ブロックの合併・ペースメーカー植え込みの有無は問わない。

コントロール

- ・ 滋賀医科大学に集積されているコホート研究参加者

4.1. 選択基準

患者

- 1) 上記対象疾患の患者
かつ、次の 2) または 3) に合致する者
- 2) バイオバンク登録に同意した患者
- 3) 本研究に同意された方

コントロール

上記コホート研究参加者で心電図記録のある方

4.2. 除外基準

患者

他の基礎心疾患や遺伝性不整脈に合併する二次的な SSS 患者

甲状腺機能低下症など代謝性疾患に伴う二次性の SSS 患者

コントロール

心電図で SSS と診断された方

4.3. 研究対象者の抽出方法

上記選択基準に合致し、除外基準に当てはまらない患者を抽出する。

5. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数：3,000 例

うち国立循環器病研究センター 2,000 例

コントロール数 3,000 例

目標症例数の設定根拠

Genome wide association study を実施するためには、疾患群・コントロール群とともに 3,000 例程度が必要である。

すでに当センターバイオバンクには 427 例の SSS 患者が登録されている。また本研究は日本不整脈心電学会から大規模臨床試験として後援されており、全国の不整脈専門医から臨床情報とゲノムの集積が可能であり、当センターでの目標症例を 2,000 例とした。

また滋賀医科大学のコホート研究参加者登録は 5,000 人を超えている。

6. アウトカム

6.1. 主要アウトカム

- ・ 日本人に特異的な SSS の遺伝的リスクを明らかにする。

6.2. 副次アウトカム

- AF の有無で合併に関連する遺伝的リスクのサブ解析を実施する。
- リスクに応じた個別化予防法・治療法を確立するシステムを構築する。

7. 研究の実施手順

7.1. 検体の算定根拠

バイオバンクサンプル

末梢血から採取したゲノム DNA 10 μ g

ゲノム DNA 10 μ g : GWAS 解析に約 10 μ g 程度必要である。再試験が生じた場合など必要に応じて追加の払出しを希望する。(追加分と合わせて最大 20 μ g 程度)

全ゲノムシークエンス [ファイル形式 FASTQ, gVCF, CRAM, VCF]

全ゲノムシークエンス実施サンプルについて、上記ファイル形式での払出を希望。

SNP タイピングデータ

外部機関サンプル

ゲノム DNA 抽出用 血液 10ml または DNA20 μ g

7.2. 研究の実施手順

- 1) バイオバンクサンプルについてはゲノム DNA およびゲノム情報、SNP タイピングデータをバイオバンクより払出しを受ける。
- 2) 外部機関サンプルについて、ゲノム DNA 抽出用血液からゲノム DNA を抽出する。
- 3) マイクロアレイ (Asian Screening Array, Illumina) を用いて、国立循環器病研究センター分子生物学部、及び東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンター 疾患多様性研究部門で SNP 解析を行い統合する。
- 4) 東北メディカル・メガバンク機構と SNP genotyping データ (東芝ジャパンニカアレイ) を共有し、imputation して解析する。
- 5) 患者群と健常群で GWAS を行い関連する遺伝的領域を明らかにする。
- 6) 全ゲノムの塩基配列を調べることで、SSS の原因やリスクとなる部位を特定する。

8. 観察項目

遺伝子 : GWAS で使用するマイクロアレイ上の塩基多型 (single nucleotide polymorphism)、全ゲノムシークエンス

臨床情報 : 生年月日、性別、心電図、診断名、合併症、症状、治療 (デバイス治療、カテーテルアブレーション、内服薬、手術歴)、家族歴、検査所見 (12誘導心電図、心臓超音波検査、ホルター心電図、電気生理学的検査、薬剤負荷試験 (アトロピン、イソプロテレノール、プロプラノロール、フレカイニド、ピルジカナイン)、ジギタリス血中濃度、アミオダロン

血中濃度、フレカイニド血中濃度、CT 検査、MRI 検査、シンチグラム、血算、TP, Alb, ALT, AST, Y-GTP, Cre, BUN, UA, eGFR、ALP, AMY, Na, K, Cl, Ca, Mg, P, Fe, UIBC, TIBC, BNP、NT-proBNP、TSH、FT4、FT3、T4,T3、カテコラミン三分画、レニン、アンギオテンシン)

なお、バイオバンクサンプルの診療情報については研究分担者（相庭・草野）がデータセットを作成した上でバイオバンクに提供し、バイオバンクによる匿名化後の情報を研究に利用する。

9. 主な解析方法

SSS 患者群と健常群で GWAS を行い、関連する遺伝的領域を明らかにする。

一部の患者群については全ゲノムシークエンスを行い、SSS の原因やリスクとなる部位を特定する。

10. 研究期間

予定研究期間：研究許可日～2025 年 3 月 31 日

うち症例登録期間：研究許可日～2024 年 3 月 31 日

追跡調査期間：研究許可日～2025 年 3 月 31 日

外部機関に試料・情報の提供を行う期間：

研究許可日～2025 年 3 月 31 日

外部機関から試料・情報の提供を受ける期間：

研究許可日～2025 年 3 月 31 日

11. インフォームド・コンセントを受ける手続等

11.1. 研究参加の任意性

本研究への研究対象者の参加もしくは不参加の自由を尊重し、その任意性を確保するため、以下の手続で本研究を実施する。

11.2. 同意取得に関する手続

・本研究において、当センターから収集される症例の試料・情報はバイオバンクから払い出しを受けるため、同意取得に関する手続きは、バイオバンクの事業計画書に従う。また、すでにバイオバンク同意があるため、本研究の同意の取得はしないが、試料・情報の利用を希望しない研究対象者に対し拒否の機会を設けるために、情報公開文書を、国立循環器病研究センター 公式サイトの「実施中の臨床研究」のページ及びバイオバンクのページに公開する。

・外部機関の患者については、次の手続きを行う。

研究責任者または研究分担者は、研究対象者もしくは代諾者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて説明し、研究参加への検討をするための十分な時間を設けたうえで、自由意思による研究参加への同意を本人もしくは代諾者から文書により受ける。

高齢・若年等の理由により被験者本人にインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される場合、本研究では代諾者による同意及びその撤回を許容する。代諾者を許容する際の条件は、未成年者の場合は保護者、成人の場合は後見人とする。また、その際、研究対象者本人へは理解力に応じた説明を行い、本研究への参加及び参加の取り止めに対する理解を得ることに努め、賛意（インフォームド・アセント）を得るようにする。

11.3. インフォームド・コンセントを受けるための説明事項

- ・バイオバンク同意が得られた患者については、バイオバンクの事業計画書に従う。
- ・バイオバンク同意が得られない患者については、次の内容に関して説明する。

説明文書には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に定められた以下の事項を記載する。ただし、患者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

- 1) 研究の名称及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) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- 3) 研究の目的及び意義
- 4) 研究の方法及び期間
- 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予測されるリスク及び利益
- 7) 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても隨時これを撤回できる旨
- 8) 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又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) 被験者等の求めに応じて、他の被験者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究実施計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 11) 個人情報等の取扱い
- 12) 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 13) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- 14) 被験者等及びその関係者からの相談等への対応
- 15) 被験者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- 16) 研究の実施に伴い、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重

要な知見が得られる可能性がある場合には、被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

17) 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

18) 被験者から取得された試料・情報について、被験者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

11.4. 同意撤回または参加拒否を申し出た場合

バイオバンクを利用する場合

バイオバンクの事業計画書に従う。

外部機関からのサンプルの場合

一旦研究対象者より同意を得た場合でも、研究対象者は不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができる。同意撤回以降は、その後の本研究に関する情報等の追加収集は行わない。しかし、同意撤回以前に収集した研究対象者の情報については、本研究において使用ができるものとする。

同意撤回の申出先および担当者は説明文書に記載の通りとする。研究参加に同意した研究対象者もしくは代諾者から、同意撤回の意思表示があった場合、その旨を同意撤回書若しくはカルテの記録に残し、撤回意思に従った措置を講じたことを研究対象者もしくは代諾者に説明する。

12. 個人情報の保護

1) バイオバンクに登録された対象者の場合

バイオバンクの事業計画書に従う。

2) バイオバンクに登録されていない対象者の場合

研究対象者の個人情報を保護するため、本研究の実施にあたり下記の対応を順守する。

- ①研究対象者に関わるデータを取り扱う際は研究対象者の秘密保護に十分配慮する。
- ②研究で取り扱う個人情報は、原則として症例登録時に本研究固有の識別番号を付した対応表を作成することにより匿名化し、対応表を用いて管理する。
- ③匿名化は、遅くとも解析開始前までに行う。
- ④対応表は、センターの規程に基づき、遅くとも解析開始前までに研究等個人情報管理室へ提出する。それまでは大野聖子の責任の下、分子生物学部のカギのかかるロッカーに保管する。

13. 遺伝情報の開示に関する考え方と遺伝カウンセリング

研究代表者（大野聖子）が解析結果の開示を必要と判断した場合は、ゲノム医療支援部と相談し実施する。本研究に対する個別同意を取得した研究対象者の場合には、本人の開示意向を確認した上で、ゲノム医療支援部と相談し開示する。

研究実施にあたっては、提供者の求めに応じて適宜遺伝カウンセリングを実施する。実施にあたっては、遺伝医学に関する十分な知識を有し、遺伝カウンセリングに習熟した医師、医療従事者などが協力して実施する。

14. 試料・情報の保管

14.1. 試料・情報の管理方法

本研究の試料・情報については下記の対応を順守して管理する。

- ① 個別同意に基づいて得た情報と患者 IDとの対応表は、研究等個人情報管理室で保管する。
- ② バイオバンク検体はバイオバンクの事業計画書に従い保管・管理される。
- ③ 研究試料は、研究責任者（大野聖子・国立循環器病研究センター研究所分子生物学部部長）の責任の下、分子生物学部の鍵のかかるフリーザーに保管する。
- ④ 研究情報は、研究責任者（大野聖子・国立循環器病研究センター研究所分子生物学部部長）の責任の下、分子生物学部に設置した、ウイルス対策ソフト等を導入しインターネット接続を制限したコンピューターにて保管し、厳重に管理する。
- ⑤ 東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター 疾患多様性研究部門では、研究責任者が管理者となって、研究試料は鍵のかかるフリーザーに保管し、研究終了後の残余検体は国立循環器病研究センターバイオバンクに返却する。研究情報については各施設の研究責任者が管理者となって、ウイルス対策ソフト等を導入しインターネット接続を制限したコンピューターにて保管し、厳重に管理し、研究終了後は廃棄する。
- ⑥ バイオバンクとの全ゲノムシークエンス・SNP タイピングデータの授受については、ポータブルハードディスクを用いて行われる。その際は、国立循環器病研究センターの情報セキュリティポリシーを遵守する。

14.2. 外部の機関との試料・情報の授受

- ・ 外部の機関へ試料・情報の提供を行うことの有無： ■ 有 □ 無
- ・ 外部の機関から試料・情報の提供を受けることの有無： ■ 有 □ 無

[外部の機関へ試料・情報の提供を行う場合]

- ・ 提供先機関の名称および研究責任者の氏名：(下記)
東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター 疾患多様性研究部門 田中敏博 教授
- ・ 提供する試料・情報の項目

試料：[DNA]

情報：[情報：診断名、診断日、入院日、生年月日、性別、発端者・家族

症状：失神発作

心電図（安静時、負荷心電図、ホルター心電図）既往歴・家族歴・家系図

治療内容（薬物治療の有無・デバイス治療の有無など）

血液検査・画像検査（心臓超音波検査・CT/MRI・心カテーテル検査など）

ゲノム情報】

- 提供方法：[直接手渡し、郵送・宅配、電子的配信]

[外部の機関から試料・情報の提供を受ける場合]

- 提供元の機関及び当該提供に係る責任者：(下記)

東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター 疾患多様性研究部門 田中 敏博 教授

産業医科大学 不整脈先端治療学 安部 治彦 教授

長崎大学 循環器内科 前村 浩二 教授

滋賀医科大学 循環器内科 加藤 浩一 助教

滋賀医科大学 公衆衛生学 三浦 克之 教授

敦賀市立看護大学 喜多 義邦 教授

日本大学 循環器内科 奥村 恭男 教授

東京女子医科大学 循環器内科 庄田 守男 特任教授

群馬大学 循環器内科 中島 忠 講師

大阪大学 循環器内科 朝野 仁裕 特任准教授

京都大学大学院 医学研究科 地域医療システム学講座（寄附） 牧山 武 特定講師

金沢大学 医薬保健研究域保健学系 林 研至 准教授

信州大学医学部 循環器内科 吉江 幸司 助教

北海道大学 循環器内科 渡邊 昌也 助教

華岡青洲記念心臓血管クリニック 循環器内科 石丸 伸司 診療部長

北光記念病院 循環器内科 四倉 昭彦 不整脈部門部長

公立大学法人 福島県立医科大学 循環器内科 金城 貴士 准教授

いわき市医療センター 循環器内科 山下 文男 部長

山形大学 第一内科 有本 貴範 病院講師

福井大学 循環器内科 罗田 浩 教授

福井県済生会病院 循環器内科 前野 孝治 内科主任部長

富山大学 第二内科 片岡 直也 助教

富山県立中央病院 循環器内科 臼田 和生 部長

高岡病院 循環器内科 藤本 学 診療部長

北陸中央病院 林 研至 非常勤医師

立川総合病院 循環器内科 佐藤 光希 医長
長岡中央総合病院 循環器内科 田川 実 部長
新潟大学医歯学総合病院 高次救命災害治療センター 八木原 伸江 特任助教
東京慈恵会医科大学 循環器内科 山根 祐一 教授
虎の門病院 循環器センター内科 西山 信大 医長
心臓血管研究所付属病院 循環器内科 大塚 崇之 不整脈担当部長
東京医科大学 循環器内科 矢崎 義直 助教
杏林大学 循環器内科 副島 京子 教授
東京都立墨東病院 循環器内科 平野 仁士 医員
榎原記念病院 循環器内科 新田 順一 副院長
東海大学医学部付属八王子病院 循環器内科 小林 義典 教授
聖マリアンナ医科大学 循環器内科 佐々木 憲一 助教
横浜総合病院 循環器内科 山家 謙 部長
北里大学 循環器内科 深谷 英平 講師
川口市立医療センター 循環器内科 林田 啓 医師
埼玉石心会病院 循環器内科 入江 忠信 副部長
群馬県立心臓血管センター 内藤 滋人 院長
岡村記念病院 循環器内科 東 祐圭 不整脈センター長
静岡医療センター 循環器内科 小鹿野 道雄 部長
静岡済生会総合病院 不整脈科 長谷部 秀幸 科長
岡崎市民病院 循環器センター 鈴木 徳幸 副センター長
中部労災病院 循環器内科 長尾 知行 副部長
豊田厚生病院 循環器内科 金子 鎮二 循環器センター長
藤田医科大学 循環器内科 原田 将英 准教授
一宮市立市民病院 循環器内科 浅井 徹 不整脈科部長
稻沢市民病院 循環器内科 鈴木 智理 部長
岐阜県総合医療センター 循環器内科 野田 俊之 副院長
長浜赤十字病院 循環器内科 道智 賢市 副部長
大津赤十字病院 循環器内科 貝谷 和昭 部長
大阪回生病院 循環器内科 福本 大介 医長
済生会中津病院 循環器内科 藤原 竜童 医員
大阪市立大学 循環器内科 吉山 智貴 病院講師
地域医療機能推進機構 大阪病院 循環器内科 三好 美和 部長
関西医科大学総合医療センター 循環器内科 高木 雅彦 診療教授
近畿大学 循環器内科 栗田 隆志 教授
武田病院 不整脈治療センター 服部 哲久 副部長

京都第二赤十字病院 循環器内科 井上 啓司 部長
 京都府立医科大学 循環器内科 白石 裕一 講師
 近畿大学奈良病院 循環器内科 上森 宜嗣 診療講師
 天理よろづ相談所病院 循環器内科 西内 英 医員
 日本赤十字社 和歌山医療センター 循環器内科 花澤 康司 副部長
 兵庫医科大学 循環器内科 峰 隆直 准教授
 市立伊丹病院 循環器内科 山本 聖 科部長
 東宝塚さとう病院 循環器内科 垣下 幹夫 部長
 JCHO 神戸中央病院 循環器内科 田中 麻里子 医長
 鳥取県立中央病院 心臓内科 菅 敏光 部長
 岡山大学 循環器内科 森田 宏 教授
 県立広島病院 循環器内科 三浦 史晴 部長
 広島大学 循環器内科 中野 由紀子 教授
 吳共済病院 循環器内科 平位 有恒 不整脈科部長
 山口大学 器官病態内科学 加藤 孝佳 診療助教
 近森病院 循環器内科 深谷 真彦 部長
 高知大学 老年病・循環器内科 北岡 裕章 教授
 小倉記念病院 循環器内科 永島 道雄 副部長
 九州医療センター 循環器内科 中村 俊博 科長
 福岡市民病院 循環器内科 池田 宗一郎 医師
 熊本大学 循環器内科 遠田 賢一 教授
 熊本赤十字病院 循環器内科 吉村 拓巳 副部長
 熊本中央病院 循環器内科 森久 健二 部長
 大分大学 循環器内科 高橋 尚彦 教授
九州大学病院 冠動脈疾患治療部 坂本 和生 助教

- ・ 提供元機関における試料・情報の取得の経緯と外部提供への同意等について確認する方法

研究目的で当センターへ試料・情報を提供することについて提供元機関において研究対象者から文書でインフォームド・コンセントを受ける。インフォームド・コンセントを受けることが難しい場合には、提供元機関の倫理委員会の方針に従う。当センターの研究者は、提供元機関における説明同意文書の内容を確認する。

提供を受ける試料・情報の項目

- 試料：[血液、DNA]

- 情報：生年月日、性別、心電図、診断名、合併症、症状、治療（デバイス治療、カテーテルアブレーション、内服薬、手術歴）、家族歴、検査所見（12誘導心電図、心臓超音波検査、ホルター心電図、電気生理学的検査、薬剤負荷試験（アトロピン、イソプロテノール、プロプラノロール、フレカイニド、ビルジカナيد）、ジギタリス血中濃度、アミオダロン血中濃度、フレカイニド血中濃度、CT検査、MRI検査、シンチグラム、血算、TP, Alb, ALT, AST, γ-GTP, Cre, BUN, UA, eGFR、ALP, AMY, Na, K, Cl, Ca, Mg, P, Fe, UIBC, TIBC, BNP、NT-proBNP、TSH、FT4、FT3、T4,T3、カテコラミン三分画、レニン、アンギオテンシン）

14.3. 試料・情報の保存期間

「国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」第9条第2項に基づき、下記のとおり試料・情報を保存する。

- ・ 研究情報[文書、数値データ及び画像など]の保存期間は、論文発表後 10 年間とする。
- ・ 研究試料[実験材料及び標本、及び装置など]の保存期間は、論文発表後 5 年間とする。
- ・ 論文化後、論文作成に関連した研究情報・試料はバイオバンクで保管する。
- ・ 研究情報・試料の廃棄は、次のように実施する。紙資料についてはシュレッダー処理を行い、バイオバンクより払出しを受けた全ゲノムシークエンス・SNP タイピングデータを含む電子データはデータを削除し、特定の個人を識別できないようにして廃棄する。試料（ゲノム DNA）はオートクレーブの上、特定の個人を識別できないようにして廃棄する。
- ・ 試料・情報の授受の記録に関しては、研究終了報告日から 5 年を経過した日まで、大野聖子が分子生物学部のカギのかかるロッカーで保管する。

14.4 試料・情報の二次利用

本研究で得られた試料・情報を関連する研究に二次利用する可能性がある。その場合は、新たな実施計画書を作成の上、倫理委員会の承認を得た上で実行する。

研究終了後、バイオバンクへ試料を返却する。また、研究終了時までに得られた測定結果及び解析データをバイオバンクへ提供するとともに研究成果を報告する。

外部機関で本研究への同意取得時に、研究終了後の試料・情報を国循バイオバンクに寄託されることについても同意された対象者については、国循バイオバンクで残余試料・情報の保管・管理を行い、関連する研究に二次利用される。

- ・ 外部機関から取得したサンプルで、本研究への同意を取得する際、研究終了後の国循バイオバンクへの試料・情報の寄託について同意を取得していない場合、14.3 記載の廃棄方法に従い廃棄する。

15. 研究対象者の負担とリスク、利益の総合評価

15.1. 研究対象者の負担とリスク、およびそれらを最小化する方策

本研究は、研究対象者に対して採血時の痛み以外は侵襲性を伴わず負担はない。また、個人情報の漏洩の可能性があるが、解析に用いるデータは匿名化され厳重に管理し、リスクを最小化するため、上記の管理方法により個人情報保護についての対策を行う。

15.2. 研究対象者の利益および研究がもたらす利益

SSS となるリスクの強さ、予防の必要性を明らかにする可能性がある。また、医学の発展に繋がり、診断、予防、治療などをより効率的に行うことが可能となり、個人のリスクに応じたオーダーメイドの治療や予防の開発に貢献できる。

15.3. 負担とリスク、利益の総合評価

本研究がもたらす総体としての利益は、本研究に伴う負担とリスクを正当化するものであると考えている。

16. 研究対象者の費用負担および謝礼

本研究は診療録に基づく観察研究であり、研究対象者の費用負担は発生しない。また研究対象者への謝礼もない。

17. 研究対象者等からの相談等への対応

必要に応じて、国立循環器病研究センター、その他の施設において、遺伝カウンセリングを行う。本研究に関する相談については、情報公開文書に問い合わせ先を記載することにより対応する。また、本研究の研究計画書、及び、研究方法についての資料を希望に応じて提供する。

外部機関からの研究対象者については、説明文書に問い合わせ先を記載することにより対応する。

18. 研究資金

循環器病研究開発費（21-2-4）の研究費をあてる。

19. 利益相反

なし

20. 知的所有権

本研究により生じる知的所有権は、国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究従事者などに属し、研究対象者やその家族には帰属しない。

21. 研究成果の公表

研究結果は、個人が特定されない形で学会および論文にて発表を行う。また、その際に国循バイオバンクが保有する試料等を利用した成果であることを明記する。

22. 研究計画の変更

本研究計画の変更、追加、削除などの必要性が生じた場合には、それらの可否について国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得る。

23. 研究機関の長への報告

研究責任者は、年に1回の頻度で研究の進捗状況を、また研究終了時に研究成果を、国立循環器病研究センターの所定書式にて国立循環器病研究センター理事長に報告する。

また研究の実施の適正性、研究結果の信頼を損なう事実もしくは情報または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに長に報告し、必要に応じて、研究を停止または中止し、研究計画書等の変更を行う。その他、研究の倫理的妥当性、科学的合理性を損なう事実や情報、損なうおそれのある情報であっても研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合も、遅滞なく長に報告し、必要に応じて、研究を停止または中止し、研究計画書等の変更を行う。

定期報告の際は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、以下の報告も行う。

- ・外部の機関への試料・情報の提供情報
- ・遺伝子解析が実施された試料・情報の数
- ・問題の発生の有無

対象者から自らの遺伝情報の開示の求めがあった場合、遺伝情報の全部又は一部を開示した場合にはその旨、遺伝情報を開示しない場合にはその旨及びその理由を実施期間の長に報告する。

24. 研究の実施体制

① 国立循環器病研究センターの実施体制

研究責任者 大野聖子 分子生物学部 部長

研究統括・試料収集・ジェノタイピング・臨床解析

研究分担者 高橋 篤 病態ゲノム医学部 部長 遺伝子解析

相庭武司 臨床検査部 部長 試料収集・臨床解析

草野研吾 心臓血管内科 部長 試料収集・臨床解析

Zankov Dimitar 分子生物学部 室長 ジェノタイピング

園田桂子 分子生物学部 上級研究員 ジェノタイピング・臨床解析

蒔田直昌 創薬オミックス解析センター 客員部長 臨床解析

富田 努 バイオバンク 室長 バイオバンク検体収集・管理

野口倫生 バイオバンク 室長 バイオバンク検体付随情報の収集・管理

② 研究事務局

連絡担当者：国立循環器病研究センター 分子生物学部 大野聖子

住所 564-8565 大阪府吹田市岸部新町 6-1

電話番号 06-6170-1070 (内線 31019) FAX 番号 06-6170-1659

メールアドレス sohno@ncvc.go.jp

ホームページ：http://new.jhrs.or.jp/contents_web/j-pres3/index.html

③ 国立循環器病研究センター以外の共同研究機関および各機関の研究責任者、役割と責任

1. 共同研究機関 東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター 疾患多様性研究部門

研究責任者 教授 田中 敏博

担当業務 全ゲノムシークエンス・ジェノタイピング・インフォマティクス解析

患者サンプル・臨床データ収集

2. 共同研究機関 産業医科大学 不整脈先端治療学

研究責任者 教授 安部 治彦

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

3. 共同研究機関 長崎大学 循環器内科

研究責任者 教授 前村 浩二

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

4. 共同研究機関 滋賀医科大学 循環器内科

研究責任者 助教 加藤 浩一

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

5. 共同研究機関 滋賀医科大学 公衆衛生学

研究責任者 教授 三浦 克之

担当業務 コホートサンプル提供

6. 共同研究機関 敦賀市立看護大学

研究責任者 教授 喜多 義邦

担当業務 コホートサンプル提供

7. 共同研究機関 日本大学 循環器内科

研究責任者 教授 奥村 恭男

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

8. 共同研究機関 東京女子医科大学 循環器内科

- 研究責任者 特任教授 庄田 守男
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
9. 共同研究機関 群馬大学 循環器内科
研究責任者 講師 中島 忠
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
10. 共同研究機関 大阪大学 循環器内科
研究責任者 特任准教授 朝野 仁裕
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
11. 共同研究機関 京都大学 医学研究科 地域医療システム学講座（寄附）
研究責任者 特定講師 牧山 武
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
12. 共同研究機関 金沢大学 医薬保健研究域保健学系
研究責任者 准教授 林 研至
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
13. 共同研究機関 信州大学 循環器内科
研究責任者 助教 吉江 幸司
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
14. 共同研究機関 北海道大学 循環器内科
研究代表者 助教 渡邊 昌也
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
15. 共同研究機関 華岡青洲記念心臓血管クリニック 循環器内科
研究代表者 診療部長 石丸 伸司
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
16. 共同研究機関 北光記念病院 循環器内科
研究代表者 不整脈部門部長 四倉 昭彦
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
17. 共同研究機関 福島県立医科大学 循環器内科
研究代表者 准教授 金城 貴士
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
18. 共同研究施設 いわき市医療センター 循環器内科
研究代表者 部長 山下 文男
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
19. 共同研究施設 山形大学 第一内科
研究代表者 病院講師 有本 貴範
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
20. 共同研究施設 福井大学 循環器内科

- 研究代表者 教授 矢田 浩
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
21. 共同研究機関 富山大学 第二内科
研究代表者 助教 片岡 直也
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
22. 共同研究機関 富山県立中央病院 循環器内科
研究代表者 部長 白田 和生
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
23. 共同研究機関 高岡病院 循環器内科
研究代表者 診療部長 藤本 学
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
24. 共同研究機関 立川綜合病院 循環器内科
研究代表者 医長 佐藤 光希
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
25. 共同研究機関 長岡中央綜合病院 循環器内科
研究代表者 部長 田川 実
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
26. 共同研究機関 東京慈恵会医科大学 循環器内科
研究代表者 教授 山根 祐一
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
27. 共同研究機関 虎の門病院 循環器センター内科
研究代表者 医長 西山 信大
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
28. 共同研究機関 心臓血管研究所付属病院 循環器内科
研究代表者 不整脈担当部長 大塚 崇之
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
29. 共同研究機関 東京医科大学 循環器内科
研究代表者 助教 矢崎 義直
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
30. 共同研究機関 杏林大学 循環器内科
研究代表者 教授 副島 京子
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
31. 共同研究機関 榊原記念病院 循環器内科
研究代表者 副院長 新田 順一
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
32. 共同研究機関 東海大学医学部付属八王子病院 循環器内科

- 研究代表者 教授 小林 義典
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
33. 共同研究機関 聖マリアンナ医科大学 循環器内科
研究代表者 助教 佐々木 憲一
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
34. 共同研究機関 横浜総合病院 循環器内科
研究代表者 部長 山家 謙
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
35. 共同研究機関 北里大学 循環器内科
研究代表者 講師 深谷 英平
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
36. 共同研究機関 川口市立医療センター 循環器科
研究代表者 医師 林田 啓
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
37. 共同研究機関 埼玉石心会病院 循環器内科
研究代表者 副部長 入江 忠信
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
38. 共同研究機関 群馬県立心臓血管センター 循環器内科
研究代表者 院長 内藤 滋人
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
39. 共同研究機関 岡村記念病院 循環器内科
研究代表者 不整脈センター長 東 祐圭
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
40. 共同研究機関 静岡医療センター 循環器内科
研究代表者 部長 小鹿野 道雄
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
41. 共同研究機関 静岡済生会総合病院 不整脈科
研究代表者 科長 長谷部 秀幸
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
42. 共同研究機関 岡崎市民病院 循環器センター
研究代表者 副センター長 鈴木 徳幸
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
43. 共同研究機関 中部労災病院 循環器内科
研究代表者 副部長 長尾 知行
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
44. 共同研究機関 豊田厚生病院 循環器内科

- 研究代表者 循環器センター長 金子 鎮二
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
45. 共同研究機関 藤田医科大学 循環器内科
研究代表者 准教授 原田 将英
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
46. 共同研究機関 一宮市立市民病院 循環器内科
研究代表者 不整脈科部長 浅井 徹
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
47. 共同研究機関 稲沢市民病院 循環器内科
研究代表者 部長 鈴木 智理
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
48. 共同研究機関 岐阜県総合医療センター 循環器内科
研究代表者 副院長 野田 俊之
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
49. 共同研究機関 長浜赤十字病院 循環器内科
研究責任者 副部長 道智 賢市
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
50. 共同研究機関 大津赤十字病院 循環器内科
研究代表者 部長 貝谷 和昭
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
51. 共同研究機関 大阪回生病院 循環器内科
研究責任者 医長 福本 大介
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
52. 共同研究機関 済生会中津病院 循環器内科
研究代表者 医員 藤原 竜童
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
53. 共同研究機関 大阪市立大学 循環器内科
研究代表者 病院講師 吉山 智貴
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
54. 共同研究機関 地域医療機能推進機構 大阪病院 循環器内科
研究代表者 部長 三好 美和
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
55. 共同研究機関 関西医科大学総合医療センター 循環器内科
研究代表者 診療教授 高木 雅彦
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
56. 共同研究機関 近畿大学 循環器内科

- 研究代表者 教授 栗田 隆志
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
57. 共同研究機関 武田病院 不整脈治療センター
研究代表者 副部長 服部 哲久
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
58. 共同研究機関 京都第二赤十字病院 循環器内科
研究代表者 部長 井上 啓司
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
59. 共同研究機関 京都府立医科大学 循環器内科
研究代表者 講師 白石 裕一
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
60. 共同研究機関 近畿大学奈良病院 循環器内科
研究代表者 診療講師 上森 宜嗣
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
61. 共同研究機関 天理よろづ相談所病院 循環器内科
研究代表者 医員 西内 英
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
62. 共同研究機関 日本赤十字社 和歌山医療センター 循環器内科
研究代表者 副部長 花澤 康司
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
63. 共同研究機関 兵庫医科大学 循環器内科
研究代表者 准教授 峰 隆直
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
64. 共同研究機関 市立伊丹病院 循環器内科
研究代表者 科部長 山本 聖
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
65. 共同研究機関 東宝塚さとう病院 循環器内科
研究代表者 部長 垣下 幹夫
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
66. 共同研究機関 JCHO 神戸中央病院 循環器内科
研究代表者 医長 田中 麻里子
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
67. 共同研究機関 鳥取県立中央病院 心臓内科
研究代表者 部長 菅 敏光
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
68. 共同研究機関 岡山大学 循環器内科

- 研究代表者 教授 森田 宏
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
69. 共同研究機関 県立広島病院 循環器内科
研究代表者 部長 三浦 史晴
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
70. 共同研究機関 広島大学 循環器内科
研究代表者 教授 中野 由紀子
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
71. 共同研究機関 呉共済病院 循環器内科
研究代表者 不整脈科部長 平位 有恒
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
72. 共同研究機関 山口大学 器官病態内科学
研究代表者 診療助教 加藤 孝佳
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
73. 共同研究機関 近森病院 循環器内科
研究代表者 部長 深谷 眞彦
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
74. 共同研究機関 高知大学 老年病・循環器内科
研究代表者 教授 北岡 裕章
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
75. 共同研究機関 小倉記念病院 循環器内科
研究代表者 副部長 永島 道雄
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
76. 共同研究機関 九州医療センター 循環器内科
研究代表者 科長 中村 俊博
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
77. 共同研究機関 福岡市民病院 循環器内科
研究代表者 医師 池田 宗一郎
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
78. 共同研究機関 熊本大学 循環器内科
研究代表者 教授 辻田 賢一
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
79. 共同研究機関 熊本赤十字病院 循環器内科
研究代表者 副部長 吉村 拓巳
担当業務 患者サンプル・臨床データ収集
80. 共同研究機関 熊本中央病院 循環器内科

研究代表者 部長 森久 健二

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

81. 共同研究機関 大分大学 循環器内科

研究代表者 教授 高橋 尚彦

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

82. 共同研究機関 福井県済生会病院 循環器内科

研究代表者 内科主任部長 前野 孝治

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

83. 共同研究機関 北陸中央病院

研究代表者 非常勤医師 林 研至

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

84. 共同研究機関 東京都立墨東病院 循環器内科

研究代表者 医員 平野 仁士

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

85. 共同研究機関 新潟大学医歯学総合病院 高次救命災害治療センター

研究代表者 特任助教 八木原 伸江

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

86. 共同研究機関 九州大学病院 冠動脈疾患治療部

研究代表者 助教 坂本 和生

担当業務 患者サンプル・臨床データ収集

⑦ 試料等の提供先機関

共同研究機関 1 に同じ。

⑧ 試料等の提供元機関

共同研究機関 1-81 に同じ

25. 業務委託

業務委託：無