

網膜変性症の遺伝子診断ネットワークの構築

(網膜変性症患者への説明書)

説明した日付： 年 月 日

1. 研究の目的

遺伝性網膜変性疾患は代表的なものに網膜色素変性がありますが、そのほかにも多くの疾患があり、その遺伝子変異、遺伝形式も様々です。(遺伝子、遺伝形式については詳しく説明した別紙を用意しています。希望の方はおっしゃって下さい。) 症状も進行性で失明にいたるものから、夜盲のみを主症状とし非進行性のものまであります。

網膜色素変性のように40を超える遺伝子変異のわかっているものもあれば、コロイデレミアのように単一の遺伝子変異より起こるものもあるといわれており、まだまだ不明の遺伝子変異もたくさんあるものと思われれます。

これらの遺伝子変異を調べることにより、確定診断をつけることを第一の目的とていますが、近年海外では遺伝子変異の種類によっては遺伝子治療、内服治療、ES細胞由来網膜色素上皮細胞の移植が治療の対象となっており、将来患者さんがそれら治療の情報により速く正確にアクセスすることに役立てたいと考えております。

2. 研究の方法

・遺伝子診断の方法は採血により行います

約25mlの血液を、通常の採血方法と同様に行いますので危険性はほとんどありません。ご安心ください。採血は眼科外来にて外来担当医師または指示を受けた看護師が実施します。

遺伝子情報(DNA)は体のどの細胞でも持っていますので、血液の血球成分から抽出して分析します。血球成分を以外(血漿)も病気の原因を研究するために使用しますが、遺伝子診断用の採血からとり分けますので、余計な採血はいたしません。

血管がとても細い、採血されると気分が悪くなるなど、どうしても採血ができない場合は、唾液を2mlほど頂き、代用することがあります。

・今までのカルテと今後の症状の調査

遺伝子と症状の関係を知るために、今までの症状を調査するとともに、今後も継続的に症状を記録したいと考えております。症状の調査はカルテをもとに行い、調査する期間は1年から10年の予定です。検査の情報のうち、年齢(正確な年

齢ではなく 10 代、20 代など 10 年区切り)、性別、視力、眼底写真、網膜電位図、視野検査、光干渉断層計の検査結果については、個人の特定ができない形で、研究者間で閲覧が可能な形にいたします。

3. 参加したときと参加しなかったとき

【研究に参加したとき】

臨床的に診断が確定している方は遺伝子解析によって現在の方針が変わることはありません。

原因遺伝子が明らかになった場合は遺伝形式が特定されるほか、将来の遺伝子治療、再生治療の対象となる場合があります。また、血縁者の保因者診断、発症前診断、易罹患性診断が可能なことがあります。

変化が見つからなくても、臨床的診断により今後も経過観察が必要となります。

【研究に参加しなかったとき】

今後も同じ経過観察を続けていくこととなります。参加しなくても主治医との関係が変わったり、不利益を受けたりすることはありません。

ご家族の遺伝子診断は、病気の診断が確定しているご本人の遺伝子の変化の情報をもとに行います。よってご本人の参加なしでご家族だけを検査することは難しいと考えられます。ご家族にとっては自分が遺伝子の変化を持っているかどうかははっきりしないため不安が残るかもしれません。しかし一方で遺伝子診断を受けることによって起きたかもしれない新たな問題を避けることができます。また、遺伝子診断を受けるかどうかにかかわらず、遺伝性が疑われる場合には健康管理のためにご家族の定期的な健診が必要です。

●遺伝カウンセリングが利用できます●

ご自身やご家族のことなどで不安や悩みがあるときにお話できる場所があります。

ご希望がありましたら、担当医師にお話ししていただくか、直接お電話ください。

京大病院 遺伝子診療部 075-751-4350 (平日 13:00~16:30)

4. 結果の伝え方

結果が出るまでには 1 年から 5 年ほどかかる予定です。

結果はご本人のみにお伝えし、たとえご家族であっても、ご本人の承諾なしに

は説明できませんのでご了承ください。

また、検査結果の開示をしない選択や、希望した時期に知らせる方法もあります。途中でお気持ちが変わった場合は結果を聞かないこともできます。結果についてご家族にお話しする場合は、ご本人がお話しされてもよいですし、私共がお手伝いをすることもできます。

本研究では、網膜変性に関わる遺伝子に関する結果だけを、希望者にお伝えいたします。近年の網羅的に遺伝子配列を調べる研究手法をとりますが、網膜変性に関わらない配列の情報については、いまだ解釈について定まらない点もあるためにどなたにも明らかにいたしません。

研究～まだわかっていないことを明らかにするために～

研究とはまだわかっていないことについて、可能性のあることをたくさん調べ患者さんの治療、予防に生かせるように考えていくものです。

わからないことを明らかにしていく過程なので、参加者の方々にとって今回調べたことが今すぐに役立つとは限りません。よってすぐに結果をお返しできないこともあります。今後検証を重ね、将来の患者さんのために役立てていきたいと考えています。

5. 未成年者の遺伝子診断と結果開示について

遺伝性網膜変性疾患には、若年発症のものも多く含まれます。その理由より未成年者が本研究の対象になることも考えられます。未成年者が遺伝子診断を受ける場合、基本的に親権者の意向を確認したうえで、未成年者本人に説明をします。結果は基本的に親権者のみに伝えますが、未成年者の意向も確認し尊重します。ただし、未成年者が成人以降に結果開示を希望した場合には、親権者の承諾なしに、本人に結果を説明します。

6. 費用について

今回の研究での遺伝子診断の費用は研究費でまかれないますので、患者さんの費用の負担はありません。

研究後に、結果に基づいて治療を変えた場合などの費用は一般の医療と同じようにご負担いただきます。

謝礼はございません。

研究により知的財産（特許や薬剤開発など）が生まれた場合、患者さんにはその利益を被る権利はございません。

7. 研究資金および利益相反について

この臨床研究は、公的研究費である国立研究開発法人日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）により実施します。また、本研究は特定の企業からの資金提供を受けておりません。利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査・管理しています。

8. 個人情報 はきちんと守られます

参加者の方々の遺伝子の変化や症状はもちろん、名前、住所など個人情報の保護には十分配慮します。

個人情報にかかわる部分は暗号化されて、厳重に保管されます。

研究結果を発表するときも、インターネット上に視力、視野などの情報が公開されるときも、個人が特定されることはありません。

9. 研究終了後の残った血液について

遺伝性網膜変性疾患には未解決の部分がまだ多く残っています。もし研究終了後血液が残っていた場合、将来の研究に使用することを目的に長期保存にご協力ください。今後のさらなる研究のため、ご協力をお願いいたします。

もし、別の研究への使用を望まない場合は破棄いたしますのでおっしゃってください。それにより不利益を受けることは一切ございません。

10. 研究は途中で変更・中止する可能性があります

研究進行中に諸事情で研究中止となったり、新たな調査項目を追加することがあれば再度説明いたします。

11. 参加を決めた後でも、いつでもやめることができます

本研究はいつでも文書により同意を撤回することができます。

参加をやめることでの不利益は一切ございませんのでご安心ください。

ただし、すでにデータが公表されていた場合など、データを削除できないこともございますのでご了承ください。

- *研究参加に参加するかどうかは自由に決めてください
- *参加しなくても不利益はありませんのでご安心ください

説明の中でわからないこと、質問、相談、苦情などございましたらお気軽にご相談ください（外来時間内にかがいます。業務中のため、ご連絡をお願いする時間を改めてお願いさせていただく場合がございます。

京都大学医学研究科眼科 大石 明生
京都市左京区聖護院川原町 54
TEL075-751-3111（代表） 眼科外来
または
京都大学医学部附属病院 総務課研究推進掛（電話 075-751-4899）

この研究についてご理解いただき、参加していただける場合は「研究参加の同意書」に署名していただきます。この説明文書は差し上げますのでよく読んでご検討ください。

*研究は「医の倫理委員会」で審査され、京都大学医学部長により承認を受けています。

網膜変性症の遺伝子診断ネットワークの構築

(網膜変性症の血縁者向け)の説明書

説明書について

この説明書は、網膜変性症の血縁者の中で、ご本人は網膜変性症を発症していない方を対象としています。これは、担当医師による説明を補い、理解を助けるために用意されたものですので、この説明書だけでは医師の説明の代わりにはなりません。必ず担当医師の説明を受けてください。

遺伝と遺伝子について

遺伝とは、親から子に顔かたちや皮膚の色、体質などの形質が伝わる現象のことです。このような形質を親から子に実際に伝えているものが**遺伝子**です。遺伝子はヒトの体をつくる設計図にたとえることができます。ヒトの体をつくっている細胞ひとつひとつに約 2 万 2 千種類の遺伝子が含まれていて、それら全体をゲノムと呼びます。そして遺伝子の情報をもとにタンパク質が合成され、それにより細胞や体がつくられ、その機能が維持されています。

遺伝子は、DNA という物質が糸のようにつながってできています。DNA の構造の一部である塩基には A (アデニン)、G (グアニン)、C (シトシン)、T (チミン) という 4 種類があり、この塩基の並び方 (塩基配列) は遺伝子の種類ごとに決まっています。また、遺伝子からタンパク質が出来る過程で RNA という分子が合成され、RNA の量や配列で、タンパク質の量やかたちが決められます。

遺伝子の変異について

遺伝子の塩基配列の大部分は、人類すべてで共通していますが、個人の間で違いのある部分も少しあります。この違いが、髪や皮膚の色など身体的特徴の違いや、病気へのかかりやすさなどの体質の違いと関係しています。このような遺伝子の塩基配列の違いを変異と呼ぶことがあります。変異には様々な種類があります。また、変異の大部分は病気とは関係しませんが、遺伝子の働きが変化することで病気の発症の原因となるものも少数あり、このような変異のことを、病的変異と呼びます。現在の病気と関連する遺伝子の解析では、ゲノムワイド解析法 (フルゲノムシーケンス、エキソームシーケンス、SNP アレイ、CGH アレイなど) と呼ばれるゲノム全体をくわしく調査する方法を用

いて、全遺伝子の塩基配列を調べ、何らかの病的変異があるかどうか検討するのが主流となっています。

網膜変性症について

(1) “網膜変性症”とは

網膜変性症は、網膜が変性して視機能が損なわれる疾患であり、遺伝的要因（親から受け継いだ遺伝子の情報）と環境要因（生活習慣、生活環境など）の両方の影響があるとはいえ、遺伝的要因が圧倒的に寄与が大きい難病だと考えられています。

(2) どのように遺伝するか？

基本的な考えとして、ヒトが持っているほとんどの遺伝子は、父親から受け継いだものと母親から受け継いだもの、2 つで 1 組になっています。この 2 つ 1 組で持っている遺伝子のうち 1 つだけが、こども（次世代）に引き継がれます。どちらの遺伝子が引き継がれるかは偶然によって決まります。ある人が持つ 2 つ 1 組の遺伝子のうち片方に変異があった場合、その変異がこどもに受け継がれる確率は $1/2$ (50%) です。しかし、実際の網膜変性症の家族では、この法則に単純に当てはまらないことも多いです。

本研究について

(1) 本研究の目的

本研究では、あなたの全遺伝子の配列をゲノムワイド解析法により調べます。あなたの配列をあなたの血縁者で網膜変性症を発症している方の配列と比較することで、病的変異の特定が容易になります。またあなた自身が発症者と同じ病的変異が存在するかどうかもわかります。しかし、病的変異をもっていたからといって、網膜変性が発症するとは限りません。

(2) 本研究（ゲノムワイド解析）の方法

ゲノムワイド解析は採血（約 25 ml）をして、血液より DNA、RNA を抽出して研究を行います。また、採血した血液の成分（血漿・血清）には、あなたの病状を知るための多くの分子が含まれていますので、これらも適宜研究に利用します。

ゲノムの解析開始後、解析結果が判明するまで 1～5 年かかりますし、研究の予算の都合上、解析されない可能性もあります。何らかの遺伝子変異が確認された場合、正常者との比較で遺伝子の配列が異なる可能性が考えられるため、

その変異遺伝子が本当に網膜変性症の原因となっているか、さらに解析を行います。結果が確定された段階でご希望があれば解析結果をお伝えします。

(3) 本研究（ゲノムワイド解析）の限界

まだよく分かっていない事象なので、確実に遺伝子異常が発見される保証はありません。網膜変性症が強く疑われる場合であっても、未知の病的変異が見つからないことがよくあります。これは今回実施するゲノムワイド解析では検出が困難なタイプの変異を持っている可能性があるからです。

(4) 本研究の結果の解釈

ゲノムワイド解析の結果には、「原因遺伝子の同定」と「原因遺伝子が確認されず」があります。

・「原因遺伝子の同定」は、あなたの血縁者(網膜変性症の発症者)が何らかの病的変異を持っていることを意味します。

・「不確定」とは、遺伝子に“ある変異”が見つかったけれども、それが網膜変性症の発症と関連付けられるのかがはっきりしていないことを意味します。ただし、今後研究データが収集されれば、その変異の意味がはっきりするようになる可能性があります。

・「原因遺伝子が確認されず」とは、今回調べた方法では、遺伝子に明らかな病的変異あるいは病的変異の可能性のある変異が見つからなかったことを意味します。しかし、異なる方法でなければ確認できない病的変異が原因となっている可能性もあります。

(5) 予想される利益

遺伝子検査を受けた場合の利益は、個人個人で異なります。以下には、一般的に予想される利益についてお示ししますが、あなたにとってどんな利益があるのかを考えておくことが大切だと言われています。

<本研究で原因遺伝子が同定された場合>

あなたに病的変異があることを知った場合には、網膜変性症の発症リスクが高いと認識することで、現時点で病的変異の有無を診療に役立てることはできませんが、将来、症例が増えるにつれて、遺伝情報が診療に役立つことがあります。

<本研究で原因遺伝子が確認されなかった場合>

本研究において原因遺伝子が同定されなかった場合には、この検査結果から得られる特別な情報はありません。

(6) 予想されるリスクと不利益

遺伝子検査を受けた場合のリスクや不利益は、個人個人で異なります。以下には一般的に予想されるリスクと不利益についてお示ししますが、あなたにとってどんなリスクや不利益があるのかを考えておくことが大切だと言われています。

本研究によってほぼ全遺伝子の配列情報が得られます。これらの遺伝情報を誰かに知られることによって、将来、社会的な差別（例えば、就職や生命保険の契約において）を受ける可能性が全くないとは言えません。しかしながら本研究では、倫理委員会の監視のもと個人情報とゲノムの遺伝情報は必ず別のところで厳格に管理し、これらの情報がつながった状態で漏洩することがないように最大限の努力をします。

本研究によって原因遺伝子が同定され、かつあなたに病的変異があることを知った場合には、網膜変性症の発症リスクが高いと認識することで、不安を抱えることになるかもしれません。またもし原因遺伝子が確認されなかった場合、遺伝的な要因を特定できなかったことに対して不安が生じるかもしれません。

(7) 本研究に参加しないことによる利益と不利益

網膜変性症やその親族であっても、この研究に参加しないことを選択される方もいます。たとえば、遺伝的な要因をはっきりさせないほうが不安を抱かないという方もいらっしゃいますし、一方で遺伝的な要因がはっきりしないことによって不安が生じる方もいらっしゃいます。

遺伝子検査を受けないことによる利益と不利益は、個人によって異なるので、あなたにとっての利益と不利益をよく考えておくことが大切だと言われています。

(8) 本研究の費用

今回の研究での遺伝子診断の費用は研究費でまかさないますので、参加者の費用の負担はありません。

研究後に、結果に基づいて治療をはじめする場合などの費用は一般の医療と同じようにご負担いただきます。

謝礼はございません。

□研究により知的財産（特許や薬剤開発など）が生まれた場合、参加者にはその利益を被る権利はございません。

(9) 本研究の検査結果があなたの血縁者に影響をおよぼす可能性

遺伝子の情報は家系内で共有することもあります。そのため、あなたが本研究に参加して何らかの病的変異が見つかった場合には、血縁者（特にまだ発症する年齢に達していないあなたの子供さんたち）も同じ変異を持っている可能性があります。

遺伝子検査が血縁者のために有用である可能性があるときは、担当医師があなたに血縁者への連絡などをご協力をお願いする場合がありますことをご理解ください。ただし、あなたならびに血縁者の承諾なしに血縁者に遺伝子検査の結果等をお知らせすることはありません。

遺伝カウンセリング体制について

原因遺伝子の特定された家族性癌の検査では、遺伝カウンセリング体制の下で実施しています。本研究においても、疑問や心配がある場合には遺伝カウンセリングでご相談できます。

プライバシーや検査試料の保護について

あなたのお名前や検査結果などあなたのプライバシーの保護には十分配慮いたします。

ゲノムワイド解析は京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターの研究室にて行われますが、あなたの血液（検査試料）を当病院から持ち出す前に、名前などの個人情報とは全て取り除き、個人を特定できない記号で検査の依頼をします（この作業を匿名化と呼び、記号のことを匿名化記号と呼びます）。残った検査試料は、再検査に必要な場合に備えて一定期間保管されます。また、検査試料は原則的に本研究にのみ使用されますが、あなたの承諾を頂けた場合は、京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターおよびマギル大学(カナダ)での類縁の疾患のゲノム解析との比較や他の研究に使用する可能性があり、国外に検査試料を持ち出すことも考えられます。また、研究の進展によって今後国内外の研究期間との共同研究を始める場合もありますが、そういった研究を開始する前には倫理委員会に諮り、承認が得られた場合のみ実施します。その場合も、プライバシーの保護は十分に配慮いたします。

あなたのゲノム解析の情報は、今後の網膜変性症の研究やこの分野の他の病気の研究に多いに役立つことが考えられます。そこで、この貴重な情報を活用してさらなる研究を進めるために、匿名化記号を用いてゲノム情報を公的なデータベースなどに蓄積し、倫理委員会の許可を得た研究者にのみ情報を提供することがあります。

検査結果は、あなたの承諾がない限りあなたの個人情報とともに第三者に開示されることはありません。検査結果のご家族への開示については、あなたの意思を尊重します。

検査についての同意

遺伝子検査を受けるかどうかは、あなたご自身、またはご家族と話し合った上の結論から、あなたの自由な意思でお決めください。この研究に参加しないことも、研究に参加しても途中で中止することもできます。研究に参加しないことや途中で中止を希望されても、そのことによる不利益（例えば当病院での今後の診療に支障をきたすこと）は一切ありません。

この文書を読まれてよくわからないことがあればお尋ね下さい。

遺伝子検査の実施に同意された場合には、同意書にご署名をお願いします。