

【フォン・ヒッペル・リンドウ病に関する遺伝学的研究】

健常ボランティア募集について

1. 研究の背景、目的および意義

(1) 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。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。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蛋白質が合成され、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(変異)も少しあります。この違いが、顔かたちなど身体的特徴の違いや、体質と関係しています。病的変異の場合は、遺伝子の働きが変化してしまい、病気の発症の原因となることがあります。

(2) フォン・ヒッペル・リンドウ病(von Hippel-Lindau 病, VHL 病)について

VHL 病は全身の複数の臓器に腫瘍やのう胞を発症する病気です。発症する臓器は、小脳や脊髄(中枢神経系血管芽腫)、眼(網膜血管腫)、耳(内リンパのう腫瘍)、腎臓(腎細胞癌、腎のう胞)、すい臓(すい神経内分泌腫瘍、膵のう胞)、副腎(褐色細胞腫)、精巣上体(のう胞腺腫)、子宮広間膜(のう胞腺腫)などです。どれをいつ発症するかは人によって異なります。VHL 病は遺伝性の病気で、常染色体顕性(優性)遺伝の形式をとり、VHL 病の患者さんのお子さんは、性別に関係なく半分の確率 VHL 病になります。親からこの病気を受け継ぐ場合が多いですが、VHL 病の患者さんの約2割は突然変異でこの病気の体質を新たに持つとされています。

VHL 病は VHL 遺伝子の変化(病的変異)が、病気の原因に関係すると考えられています。VHL 遺伝子に変化がおり、正常な VHL 蛋白が作れなくなると、HIF(低酸素誘導因子)蛋白が不必要に強く働き、その結果、血管をたくさん作る蛋白群(VEGF, PDGF など)、ブドウ糖の分解代謝を促進し細胞のエネルギー

ーを作るような酵素や蛋白群、細胞の運動を促進させるような蛋白群などがたくさんできてしまい腫瘍やのう胞性病変の発生に関わっていることがわかってきましたが、まだ完全には解明されていません。

(3) 本研究の目的・意義について

VHL 病と遺伝子の関係がさらに解明されていくことで、将来的に病気の治療、進行抑制、発症予防などに役立つ可能性が考えられます。臨床的に VHL 病と診断がついていても、VHL 遺伝子検査で変化が見つからない患者さんの場合、遺伝学的検査の方法をさらに解明していく必要があります。VHL 病と診断された患者さん(必要に応じて:VHL 病の可能性のある患者さん、ご家族など)、生来健康な健常ボランティアの方にご協力していただき、病気と遺伝子を調べる研究を進めたいと考えています。

1. 健常ボランティアの対象者について

本研究では VHL 病と診断された患者さんとその親族、および VHL 病の疑いがある患者さん 250 名(全年齢)、健常ボランティア 50 名(18 歳以上)を対象としています。

健常ボランティアは、成人 18 歳以上の男性・女性、生来健康な方で、本研究計画に関与しない方を公に募集します。

2. 研究方法と期間

この研究では、VHL 遺伝子の構造を調べます。遺伝子の情報はからだのどの細胞も持っていますので、血液をとることで遺伝子診断ができます。採血量は合計 20ml 程度(DNA 解析のため約 5ml に加えて、RNA、抗体・サイトカインなどの解析のため)を採血します。採血した血液の成分(血漿・血清)には、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。この研究では、さらに詳しく VHL 病と遺伝子の関係を調べるために、全ゲノムシーケンスという、全てのゲノムの配列を解析する手法を用いる場合があります。偶然 VHL 病とは別の変化が見つかったとき、その結果を伝えることが倫理的に望ましいと考えられる場合は、倫理委員会と相談のうえ、判断いたします。

研究の実施期間は、研究機関の長の実施許可日から 2028 年 12 月 31 日です。(研究計画の更新によって延長する場合があります。)

3. 研究対象者に生じる負担と、予想されるリスクおよび利益

血液は通常と同じように採血しますので、危険性はほとんどありません。今回の研究は、参加してくださった方々に直接メリットがあるわけではありませんが、この研究によって VHL 病の治療法の開発が進み、将来の患者さんたちに役立つ可能性があります。

4. いつでも同意の撤回ができます

参加を決めて採血を行った後も、いつでも参加をやめることができます。

参加をやめる場合は、血液やそれまでの調査記録は破棄します。ただし、お申し出があった時にすでに研究結果が公表されていたときなど、データから除けない場合もあります。

参加をやめる場合には、文書を書いていただきますので、15. 相談の窓口の研究者までご連絡ください。

5. 研究に同意しない、または同意撤回において不利益はありません

研究へ参加するかどうか、もしくは継続するかどうかはよくお考えのうえ、自由に決めてください。同意しない、もしくは同意を撤回された場合も、不利益な扱いを受けることは一切ありません。

6. 研究に関する情報公開について

この研究は学術雑誌や学会での発表を予定しています。

7. 研究計画書等の閲覧について

研究について詳しく知りたい場合は、他の研究対象者の個人情報保護や研究の独創性に支障のない範囲で研究計画書や研究の方法に関する資料を見ることができます。15. 相談の窓口の研究者までお問い合わせください。

8. 個人情報の取扱いについて

対象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いたします。

個人情報とは暗号化され、結果をお返しするとき以外は番号で扱われます。番号の対応表や同意書などの研究に関わる書類やデータ、血液は厳重に保管します。

研究の結果は学術雑誌や学会発表で公表する予定ですが、この時にも個人が特定できない状態で公表されます。

9. 試料・情報の保管および廃棄の方法

研究で得られた試料および情報は施錠された書庫や、施錠された部屋の冷凍庫で厳重に保管します。研究終了後 10 年間、試料・情報は必ず保管します。さらに本研究では、のちの検証や、説明する「同意をうける時点では想定されない将来の研究」に使用する可能性があり、半永久的に保管を予定しています。

10. 研究資金および利益相反について

本研究は、厚生労働省や科学研究費助成事業などの公的な研究資金や、運営費交付金により実施します。また、本研究は、特定の企業からの資金提供を受けていません。本研究の実施にあたり、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しています。

11. 研究より得られた結果の取り扱い

検査結果はご本人にのみにお伝えし、たとえご家族であってもご本人の承諾なしには説明することができませんのでご了解ください。

結果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。途中で気持ちが変わったとき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されてもよいですし、私たちがお手伝いすることもできます。尚、これは研究の結果であり、診療の用に供する検査ではありません。このため、診療の用に供する場合に求められる精度管理が制度的に行われているものではないことに留意の上、適切にお取扱いください。

VHL 遺伝子以外に関する偶発的な結果がわかり、それを伝えることが倫理的に望ましいと考えられる場合には、倫理委員会と相談のうえ、判断いたします。

12. 相談の窓口

説明の中でわからない言葉や質問、また参加や結果開示のことで相談がありま

したら何でも遠慮せずにお話してください。

京都大学医学部附属病院 眼科・VHL 病センター
助教 高橋 綾子 (たかはし あやこ)
京都市左京区聖護院川原町 54
(Tel) 075-751-3727 眼科外来
(E-mail)vhl2320@kuhp.kyoto-u.ac.jp

[相談窓口]

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口
(Tel)075-751-4748
(E-mail)ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

13. 経済的負担／謝礼について

本研究は研究費で実施するため、対象者のご負担はありません。また謝礼はありません。

14. 試料・情報の将来の研究における使用および他機関への提供

本研究で収集した試料・情報は、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る可能性があります。他の研究への二次利用および他研究機関へ提供する際は、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行います。また、眼科学教室ホームページ上(https://www.opthalmol.kuhp.kyoto-u.ac.jp/research/clinical_studies.html)で研究の目的を含む研究実施の情報を公開し、研究対象者が拒否できる機会を保障します。

この研究についてご理解していただき、参加していただける場合は以下までご連絡ください。

京都大学医学部附属病院 眼科・VHL 病センター
助教 高橋 綾子 (たかはし あやこ)
京都市左京区聖護院川原町 54
(Tel) 075-751-3727 眼科外来
(E-mail)vhl2320@kuhp.kyoto-u.ac.jp