

脳梗塞のゲノムワイド関連研究とリスク予測モデルの構築

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究について

九州大学大学院医学研究院（衛生・公衆衛生学分野，附属総合コホートセンター、病態機能内科学分野）では、福岡県久山町役場と共同で長年にわたり住民健診と健康管理を行い、脳梗塞をはじめとする生活習慣病の原因究明と予防に努めてまいりました。

九州大学では2001年より生活習慣病に関する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」を開始し、脳梗塞をはじめとする生活習慣病に係る遺伝子を見つけ出し、その遺伝情報に基づいて生活習慣病の発症を予測して予防するための研究を行っています。その一環として、九州大学では、九州大学病院など福岡県内の主な医療機関を受診された脳梗塞患者と、久山町の生活習慣病予防健診を受診された健常者を対象として、脳梗塞のかかりやすさに関係する遺伝子を網羅的に調べるための「ゲノムワイド関連研究」と、その遺伝情報を用いて脳梗塞の発症予測を行うための「リスク予測モデル」に関する研究を、理化学研究所と共同で行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会（現：観察研究倫理審査委員会）の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2031年6月30日までですが、将来にわたって研究を継続する際には改めて倫理審査を受け、研究期間を延長する予定です。

2. 研究の目的や意義について

脳梗塞は、脳の血管が何らかの原因で詰まることにより、脳の神経の一部が傷ついて運動麻痺、言語障害、意識障害、認知機能障害など様々な神経症状をきたす病気です。脳梗塞は、寝たきりや認知症の原因となることがまれではないため、高齢化の進んだわが国では特に重要な疾患といえます。

脳梗塞の発症に影響を及ぼす要因（リスク因子）として、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙、多量飲酒などが知られています。さらに、これらのリスク因子に加えて何らかの遺伝的要因が組み合わさることによって、脳梗塞の発症リスクがさらに高まると考えられています。そのため、脳梗塞の原因や病態を明らかにし、その発症リスクを予測して予防に役立てるためには、脳梗塞と関連するリスク因子と遺伝子の両方に関する知識が必要と考えられます。

九州大学では、2001年より「脳動脈硬化とくに脳梗塞の発症機序に関する分子疫学的研究」（研究責任者：飯田三雄）、2002年より「ゲノム疫学に基づくEBMデータベースの開発とテーラーメイド医療の実現」（研究責任者：清原 裕，二宮利治，北園孝成）を継続して実施しています。これらの研究では、脳梗塞患者と健常者のDNAを用いて、遺伝情報の個人差（遺伝子多型）をゲノム全体にわたって分析することにより、これまでに3つの脳梗塞関連遺伝子を報告しました。この研究は、ゲノム全体に分布する約5万か所の遺伝子多型を分析することによって行われました。

近年、遺伝子解析技術は目覚ましく進歩しています。現在では、以前の手法と比べてより多数の遺伝情報(数十万以上の遺伝子多型)を、より高速に解析するための手法が開発されています。この新しい手法を用いることにより、従来の方法では同定することが出来なかった新たな脳梗塞関連遺伝子を発見することが期待されます。さらに、高血圧、糖尿病などのリスク因子と詳細な遺伝情報を組み合わせて検討することにより、よりの確な脳梗塞の発症予測が可能となり、脳梗塞の発症予防に貢献することが期待されます。

3. 研究の対象者について

九州大学大学院医学研究院（衛生・公衆衛生学分野，附属総合コホートセンター，病態機能内科学分野）において行われた下記の研究に参加された方のうち、脳梗塞患者 1128 名と健常者 1128 名を対象にします。

脳梗塞患者のうち 1099 名については、2001 年から 2005 年にかけて九州大学病院および福岡県内の医療機関を受診され、以下の【研究①】に参加された方が対象となります。

【研究①】

研究名：脳動脈硬化とくに脳梗塞の発症機序に関する分子疫学的研究

許可番号：140

許可期間：研究許可日～2005 年 3 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2001 年 10 月 1 日～2005 年 3 月 31 日

脳梗塞患者のうち 94 名と健常者 1128 名については、2002 年度から 2004 年度にかけて久山町生活習慣病予防健診を受診され、以下の【研究②】に参加された方の中から選択されています。

【研究②】

研究名：ゲノム疫学に基づく EBM データベースの開発とテーラーメイド医療の実現

許可番号 502-08（※下記参照）

許可期間：研究許可日～2026 年 6 月 30 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2002 年 9 月 10 日～2005 年 3 月 31 日

※【研究②】は、現在では下記の研究課題に統合され、試料・情報も同課題に引き継がれています。

研究名：地域住民を対象とした生活習慣病および関連疾患の疫学研究

許可番号：23061

許可期間：研究許可日～2029 年 3 月 31 日

4. 研究の方法について

【研究①】においては医療機関のカルテより、【研究②】においては久山町の健診データより、以下の情報を取得しています。今回の研究では保管されている DNA（血液から抽出したもの）を用いて、最新の分析方法（イルミナ社、Human Ommi Express Exome）を用いてゲノム全体に分布する約 100 万か所の遺伝子多型を分析します。これらの情報を組み合わせて分析することにより、脳梗塞患者と健常者における遺伝子多型のパターンの違いを分析し、脳梗塞と関連する遺伝子を同定します。さらに、脳梗塞の発症を予測するための計算式（脳梗塞リスク予測モデル）を開発します。

〔取得する情報〕

年齢、性別、高血圧・糖尿病・脂質異常症・心房細動・虚血性心疾患の有無

遺伝子多型の分析においては、理化学研究所に研究対象者の DNA サンプルを郵送して実施します。その他の統計解析については、九州大学内の専用の研究室で実施します。理化学研究所を含む他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、事務局までご連絡ください。

5. 研究への参加を希望されない場合

【研究①】に参加された方の個人情報には既に消去されていますので、今回の研究の対象者から除外することはできません。

【研究②】に参加された方のうち、今回の研究の対象者となることを希望されない方（もしくは研究対象者のご家族等の代理人の方）は事務局までご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者のゲノム DNA、臨床情報、遺伝子多型情報をこの研究に使用する際には、容易に研究対象者が特定できる情報を削除して取り扱います。この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野・教授・二宮 利治および医療経営・管理学講座・教授・秦 淳の責任の下、厳重な管理を行います。

【研究②】では、研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。ご本人等からの求

めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

なお、【研究①】では、研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表は既に消去されていますので、情報の開示に応じることは出来ません。

7. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られた研究対象者のゲノム DNA は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンターにおいて同センター教授・二宮 利治および教授・秦 淳の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンターにおいて同センター教授・二宮 利治および教授・秦 淳の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、公的資金（文部科学省科学研究費補助金など）でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

なお、本研究に関する必要な経費は公的資金（文部科学省科学研究費補助金など）であり、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。利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会
(窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

10. 研究に関する情報公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、事務局までご連絡ください。

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 医療経営・管理学講座 教授 (附属総合コホートセンター 教授(兼任)) 秦 淳
研究分担者	九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 教授 (同・附属総合コホートセンター 教授(兼任)) 二宮 利治 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学分野 教授 (同・附属総合コホートセンター 教授(兼任)) 吾郷 哲朗 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 助教 古田 芳彦 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 学術研究員 熊本 将也

共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	① 理化学研究所 生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム/ <u>チームディレクター</u> 桃沢 幸秀	解析
	② 公益社団法人 久山生活習慣病研究所/ <u>代表理事</u> 清原 裕	支援

14. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学大学院医学研究院 医療経営・管理学講座 教授 (附属総合コホートセンター 教授 (兼任)) 秦 淳 連絡先：〔TEL〕 092-642-6960 〔FAX〕 092-642-6961 メールアドレス：info_eph@hisayamalife.or.jp
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学大学院医学研究院長 須藤 信行