

遺伝的多型性からみた生理心理反応の特徴

1. 臨床研究について

九州大学では、病気に関係する遺伝子や薬の効き目に関係する遺伝子を見つけ出したり、遺伝子技術を取り入れた病気の診断のための技術開発を行ったりしています。その一つとして、九州大学大学院芸術工学研究院では、現在、健常な方を対象として、遺伝的多型性からみた生理心理反応の特徴に関する「臨床研究」を行っています。

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、2030 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

我々はミトコンドリアゲノム (mtDNA) 多型と寒冷曝露時の生理反応との関連性を検討した結果、若年男子のハプログループ D は直腸温が下がり難いことを示しました。これは遺伝的多型が生理反応に影響を与える可能性を示唆します。ハプログループ D のルーツは北東アジアの高原地帯と考えられ、寒冷適応と同時に高地に適応していたことも想像されます。そこで本研究では、異なる温熱・気圧環境下での生理値を夏期と冬期に測定し、得られた生理的多型と mtDNA 多型の関連性を検討します。さらに近年の研究で、DNA の配列の変化を伴わず遺伝子発現を制御するシステム (エピジェネティクス) とヒトの表現型の関連が注目されています。しかし、エピジェネティクスの研究領域では、主に疾患との関連から知見が蓄積されていますが、健常者においてはほとんど蓄積がありません。特に日常生活中に曝露される様々な環境 (温熱環境、低酸素環境、光環境など) における遺伝子発現の変動やその制御機構が、どのように生理値と関連するかは全くわかりません。そこで本研究ではベースとしての遺伝的多型に加えて、エピジェネティクスも調べ、生理的多型とどのように関連するのかを明らかにします。本研究により、世代を経た遺伝的変異だけではなく、エピジェネティクスによる遺伝子発現制御とヒトの表現型が関わるのであれば、ヒトが柔軟に環境変動に適応してきたメカニズムの一端を明らかにすると考えられます。このように本研究の成果は、ヒトの基礎生物学にとって重要な意義を持ちます。

3. 研究の対象者について

研究許可日から 2030 年 3 月 31 日までに、研究計画について十分に理解し、本人による同意が可能な方、同意取得時における年齢が満 18 歳以上の方 1500 名を対象としております。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、研究対象者として登録し、個人特性及び生理実験による生理値を取得します。また、生理実験において生体サンプル (唾液、血液、毛根、皮脂、口腔内上皮のいずれか、または複数) を採取します。なお、生理実験は全て実施するわけではありません。時期や希望により実験に参加して頂きます。

[取得する情報]

- ① 形態特性 (年齢、性別、身長、体重)、心理特性 (ストレス度合、性格検査等)

- ② 生理実験による生理値の取得（皮膚温、直腸温、発汗量、皮膚血流量、心電図、心拍出量、呼気ガス、脳波、唾液中ホルモン及びサイトカイン、SpO2、血圧、血流）
- ③ 主観評価（実験中の暑さや寒さ、疲労感などの主観的申告）

・温熱環境、低酸素環境実験

120 分間の気温 10℃と 40℃（相対湿度 50%）の温熱実験及び 0.9 気圧と 0.7 気圧の低圧曝露実験または同程度の低酸素曝露実験において行います。実験前後、及び実験中に生理反応（皮膚温、直腸温、発汗量、皮膚血流量、心電図、心拍出量、呼気ガス、脳波、唾液中ホルモン及びサイトカイン、SpO2、血圧）を測定します。被験者は実験室に来室後、T シャツと短パンに着替え、諸電極をつけた後、人工気候室に入室し、椅座位にて安静を 30 分保ちます。その後、精神作業（暗算テスト、画像・動画呈示）を 20 分間行い、その後 20 分間安静にします。さらに、自転車エルゴメーターを用いた軽度の運動負荷（最大心拍数の 70%程度）を 20 分程度実施します。別途、起立性循環調節測定のためにティルティングベッド試験を各条件で設定します（安静 10 分、傾斜 20 分、安静 10 分）。この間、心電図、脳波、皮膚温等を連続的に記録します。入室直後及び精神作業の前後にホルモンおよびサイトカイン分析のため唾液を採取し、共同研究者である豊島医師により、遺伝学解析、エピジェティクス解析及び血中成分解析のために実験前後に 1 回ずつあるいは必要に応じて複数回、生体サンプル（血液の場合、1 回の採血につき針刺し 1 回で 7cc 採血管 2 本、2 cc 採血管 3 本を使用する）の採取を行います。また事前に基礎代謝量、最大酸素摂取量等を測定します。

・光と夜勤実験

実験は 3 夜連続で行います。1 夜目は 21 時から 1 時まで薄暗い部屋で過ごし、概日リズムの指標であるメラトニンの分泌開始時刻（DLMO：Dim Light Melatonin Onset）を調べます。その後に睡眠を 1 時から 8 時までとします。1 日目の就寝前と覚醒後に採血を行います。2 夜目は 21 時から翌日の 9 時まで、500 ルクスの明照明環境下で模擬的夜勤を実施します。夜勤中は光によるメラトニン分泌抑制、眠気、パフォーマンスの測定などを行います。また、夜勤前と夜勤後に 1 回ずつあるいは必要に応じて複数回、生体サンプル（血液の場合、1 回の採血につき針刺し 1 回で 7cc 採血管 2 本、2 cc 採血管 3 本を使用する）の採取を行います。夜勤後は実験室で約 7 時間の睡眠をとり、3 日目の夜は、1 日目と同様 21 時から 2 時まで低照度の部屋で過ごし DLMO を調べることで、夜勤による概日リズムの後退量を調べます。さらに、夜勤及び光曝露の対照条件として、夜勤を行わず薄暗い部屋で 2 日間過ごしたときの概日リズムの位相の変化量を調べます。また、夜の光曝露に対する対照条件として、朝の光曝露を行ったときの位相変化量や光感受性の指標として瞳孔の対光反応や視覚機能の測定を行います。

・季節性の変動・順応の検討

本研究では季節変動の影響も検討する。現代人においても季節は重要な環境因子であり、日照時間、気温、活動量等の変化と生理値及びエピジェティクス解析の関連を明らかにするため、同一の研究対象者に春期、夏期、秋季、冬期において、あるいは各季節において複数回の実験に参加して頂きます。

匿名化された試料を使い mtDNA 多型及び核ゲノムの代謝関連遺伝子（UCP1～3、NRF-1、PGC-1 α 、PGC-1 β 、mtFTA、 β 2-AR）、低圧適応関連遺伝子（EPAS-1）等の生理多型に関連する遺伝領域を

含む網羅的ゲノム解析および、網羅的遺伝子発現解析を行います。さらに生体サンプルから DNA・RNA を抽出し、全ゲノム領域を対象としたエピジェティクス解析を実施します。また九州大学生体防御医学研究所において、RNA 解析を実施します。取得した血液と情報を九州大学にて匿名化します。また唾液や血液から抽出した DNA・RNA についても九州大学にて匿名化し、東海大学、東京大学、関西医科大学に適宜郵送します。試料や解析結果の送付については、追跡可能な宅急便、もしくは簡易書留を用いて情報の流出を防ぎます。

5. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、あなたにとって不利益になることは全くありません。

なお、本研究では、ご提供いただいた情報や試料から、あなたを特定できる情報を完全に削除し、誰のものか分からない状態（連結不可能匿名化）にして研究を進めます。そのため、同意を撤回された際に、既に匿名化処理が完了した情報や試料については、個人と結びつけるための情報が一切残らないため、あなたのものを選び出して廃棄することができません。

6. 個人情報の取扱いについて

遺伝情報はあなたの大切な情報であり、他の人に知られないように慎重に取り扱う必要があります。

あなたの血液や測定結果の情報をこの研究に使用する際には、あなたが特定できる情報を完全に削除して取り扱います。このようにすることによって、遺伝子の情報は誰のものか分からない状態で研究に用いられます。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、あなた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、九州大学芸術工学研究院・教授・前田享史の責任の下、厳重な管理を行います。

あなたの血液測定結果情報等を他の研究機関へ郵送する際には、九州大学にて上記のような処理をした後に行いますので、あなたを特定できる情報が外部に送られることはありません。

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あなたの血液等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院芸術工学研究院・教授・前田享史の責任の下、10 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られたあなた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、九州大学大学院芸術工学研究院・教授・前田享史の責任の下、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あなたの血液や測定情報等は、将来計画・実施される別の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、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される研究にも使用させていただきたいと考えております。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、部局等運営経費及び文部科学省からの科学研究費でまかなわれます。

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、研究に参加してくださった方々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。

本研究に関する必要な経費は部局等運営経費及び文部科学省からの科学研究費でまかなわれており、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. 研究に関する情報の公開について

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、どうぞお申し出ください。

また、本研究の情報については、論文、学会発表等をもって公表することと致します。

本研究の概要は、大学病院医療情報ネットワーク（University Hospital Medical Information Network: UMIN）に登録・公開され、研究で得られた解析結果やその基となるデータは以下の公共のデータベースに登録・公開されます。この場合もあなたを特定できる情報が公開されることはありません。

登録データベース名：DDBJ（日本）、EMBL（EBI）、GenBank（NCBI）、Gene Expression Omnibus（NCBI）、Dryad、Zenodo

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象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。

1.3. 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	九州大学大学院芸術工学研究院	
研究責任者	九州大学大学院芸術工学研究院人間生活デザイン部門 教授 前田享史	
研究分担者	九州大学大学院芸術工学研究院人間生活デザイン部門 教授 樋口重和 九州大学生体防御医学研究所トランスクリプトミクス分野 教授 大川恭行 九州大学生体防御医学研究所マルチオミクス解析分野 准教授 前原一満 九州大学生体防御医学研究所トランスクリプトミクス分野 学術研究員 田中 かおり 九州大学大学院芸術工学研究院未来共生デザイン部門 准教授 伊藤浩史 九州大学大学院芸術工学研究院人間生活デザイン部門 准教授 西村貴孝 九州大学大学院芸術工学研究院人間生活デザイン部門 准教授 勝村啓史	
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 東海大学農学部／教授 星 良和	遺伝子解析
	② 東京大学大学院理学系研究科／教授 太田博樹	遺伝子解析
	③ 東京大学大学院新領域創成科学研究科／准教授 中山一大	遺伝子解析
	④ 関西医科大学附属生命医学研究所／講師 安河内彦輝	遺伝子解析
	⑤ 福岡浦添クリニック／副院長／豊島秀夫	採血担当

1.4. 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、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学芸術工学研究院人間生活デザイン部門 准教授 西村貴孝 連絡先：〔TEL〕 092-553-4433 (内線 95-4433) 〔FAX〕 092-553-4433 メールアドレス：nishimura.takayuki.535@m.kyushu-u.ac.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。

九州大学大学院芸術工学研究院長 田上 健一