

病院・施設・大学・教職員用

(受付番号 - -)

国際医療福祉大学

研究計画書 (新規)

(西暦)2021年12月29日

	施設 :	成田病院
	所属 :	糖尿病・代謝・内分泌内科
研究責任者	職名 :	主任教授
	氏名 :	竹本 稔 (印)
	電話番号 :	090-5231-9109
	Mail:	
所属長	職名 :	主任教授
	氏名 :	竹本 稔 (印)

1. 研究の名称
指針第7(1)① 家族性高コレステロール血症診断のための遺伝子、血液検査

2. 研究の実施体制
指針第7(1)② 資格・役割・分担など

研究者氏名	研究機関名	所属・職名	資格・役割・分担など
竹本 稔	成田病院	糖尿病・代謝・内分泌内科・主任教授	立案・実行
多田 隼人	金沢大学附属病院	循環器内科・助教	遺伝子検査

【研究協力者】

機関名:機関名 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
研究責任者等の氏名 多田 隼人

【研究事務局】

国際医療福祉大学成田病院 糖尿病・代謝・内分泌内科

【個人情報の管理責任者及び分担者】

竹本 稔

【外部解析もしくは測定機関】

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

【共同研究機関】

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

【データ提供機関】

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

3. 研究実施期間 承認日以降 ～ 令和7年12月31日
指針第7(1)④

4. 研究の目的と(1)研究の目的及び意義

意義

指針第7(1)③

家族性高コレステロール血症(Familial Hypercholesterolemia: 以下FHと略す)は常染色体有性遺伝形式の遺伝病である。ホモ接合体は100万人に1名と稀少であるが、ヘテロ接合体は200～500人に存在する。FHは幼少期から高コレステロール血症を呈し、実地医家において最も多く遭遇する心血管病(Cardiovascular disease: CVD)リスクの非常に高い疾患である。我国では30万人の患者数が推定されている一方で、認知度が低いいためか、診断率は1%未満との報告がある。

現在のFHの診断基準は、1. 高低比重リポタンパクコレステロール(low density lipoprotein cholesterol: LDL-C)血症(未治療時のLDL-C 180mg/dL以上)、2. 腱黄色腫(手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚)あるいは皮膚結節性黄色腫、3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内の血族)のうち2項目を満たした場合に診断となる。しかし、若年患者では腱黄色腫が明らかでない症例も多く、家族歴に関しても不明確なことがあり、実臨床では確定診断が困難な症例を多数経験する。

我国のFHの原因の多くはLDL受容体の変異で生じ、一部、Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9), Apo lipoprotein Bの変異によって生じる。

目的: 本研究の目的は現在の診断基準を用いた場合にFHの確定診断が困難な症例や外来主治医が遺伝子診断必要と判断した症例に対して遺伝子検査を行い確定診断することである。さらに、FHの鑑別診断として挙げられるシトステロール血症を除外診断する。シトステロール血症は植物ステロールのトランスポーターであるATP-binding cassette sub-family G member (ABCG) 5/8の変異によって生じ、著しい腱、皮膚黄色腫と早発性冠動脈疾患を呈するが血中のシトステロール値を測定することで鑑別できる。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

本研究の第一の意義はより早期にFHと診断することにより、適切な治療が可能となり、患者のCVDリスクが軽減することにある。現在用いられている診療ガイドラインではFHと診断された場合、LDL-Cの管理目標値はLDL-C 100mg/dL未満もしくは治療前値の50%以下である。治療法としては従来から高コレステロール血症の治療に用いられているHMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)に加えて、PCSK9阻害薬が近年臨床応用されており、FHの脂質管理方法は向上している。さらに第二の意義としてFHと確定診断することにより、両親、兄弟、子供といった家族のCVDリスクの軽減につながる事が挙げられる。

さらに現在、FHの遺伝子診断は保険診療では認められておらず、患者の経済的負担となるも、本研究では無料で行っており患者の経済的負担軽減の意味でも重要である。

また本院(成田病院)は日本動脈硬化学会からFH紹介可能施設として認められており、地域におけるFHの早期診断・早期治療によって将来の心血管病発症抑制に貢献できる。

https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/specialist/pdf/fh_institution.pdf

5. 研究の方法
指針第7(1)④

(1) 研究方法の概要

遺伝子診断：約 7ml の EDTA 血液を、通常の採血法により 肘の静脈から採取。
採取した血液を金沢大学に送り、FH の遺伝子検査を施行する。検査方法としては、採取した血液からリンパ球を採取し、DNA を抽出し、次世代型シーケンサーを用いて、遺伝性脂質異常症網羅的遺伝子パネルの変異の有無を確認する。
鑑別診断のための血液中のシトステロールは SRL にて測定する。

(2) 研究のデザイン

国際医療福祉大学成田病院を受診し、FH が疑われる患者から同意を得て、採血を行い金沢大にて遺伝子検査を行う。検体の送付に関しては個人が特定できる情報は付与しない。

(3) 評価の項目及び方法

- 1) 主要評価項目：FH に関与する遺伝子変異の有無
- 2) 副次的評価項目：FH 以外の遺伝性脂質異常症に関わる遺伝子変異の有無

(4) 統計解析方法

変異の有病率に関する統計解析をエクセルを用いて行う。
遺伝子変異の有無により 2 群に分けての解析は T 検定もしくはウィルコクソンの順位和検定を用いる。

(5) 観察の対象となる治療方法

FH との診断された場合は動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版に沿って治療を行う。

(6) 観察および検査項目 (用いる試料・情報) とその実施方法

総コレステロール、LDL コレステロール (直接法)、中性脂肪、HDL コレステロール、Lp(a)

(7) 予定する研究対象者数

年間 10 名程度、研究期間中 30 名程度

(8) 対象者数の設定根拠

市川病院で行った際の検体数からの概算

(9) 研究対象者の研究参加予定期間

本研究は遺伝子検査であり、個々の症例で遺伝子検査結果がでた時点で終了となる。
遺伝子検査結果は採血から 2~3 カ月かかる予定。

(10) 研究参加者に対する研究終了 (観察期間終了) 後の対応

本研究は遺伝子検査であり、個々の症例で遺伝子検査結果がでた時点で終了となる。
脂質異常症の治療を継続する。

(11) 研究参加の中止基準

研究対象者が研究参加を辞退した場合。

(12) 研究の変更、中断・中止、終了

FH の遺伝子検査が保険収載されるまでは 3 年毎に延長する予定である。

(13) 他機関への試料・情報の提供

1) 試料・情報の提供に関する記録

- ① 提供先 (元) の研究機関の名称
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
- ② 提供先 (元) の研究機関の研究責任者の氏名
多田 隼人
- ③ 試料・情報の項目
年齢、性別、同意の有無、血清コレステロール値
- ④ 試料・情報の取得の経緯
患者からの聴取と採取

6. 研究対象者の選定方針 指針第7(1)⑤	<p>(1)研究対象者の選定方針</p> <p>1)選択基準</p> <p>15歳未満の場合 LDL コレステロール値 140 mg/dL 以上</p> <p>15歳以上の場合 LDL コレステロール値 180mg/dL 以上 があり、臨床上 家族性高コレステロール血症が疑われる場合</p> <p>2)除外基準</p> <p>(2)対象者の属性</p> <p>10歳以上の男女</p> <p>(3)対象者の選定方法</p> <p>学校検診、一般検診にて</p> <p>15歳未満の場合 LDL コレステロール値 140 mg/dL 以上</p> <p>15歳以上の場合 LDL コレステロール値 180mg/dL 以上</p> <p>20歳以上の場合対象者が遺伝子検査に同意が得られた場合</p> <p>20歳未満の場合対象者の保護者が遺伝子検査に同意した場合</p> <p>(4)研究開始後に対象者を除外する条件</p> <p>解析対象者が同意を撤回した場合</p> <p>(5)大学生、大学院生を対象者とする場合</p> <p>解析対象者が同意を撤回した場合</p>
7. 研究の科学的合理性の根拠 指針第7(1)⑥	<p>LDL 受容体ならびに PCSK9 の遺伝子変異 アポリポタンパク B は FH の原因遺伝子として確している。</p> <p>また早期に診断し治療を行うことにより将来の心血管イベント抑制効果が証明されている。</p>
8. インフォームド・コンセントを受ける手続等 指針第7(1)⑦	<p>(1)手続き方法</p> <p>対象者ならびに保護者に文書を添えて口頭にて説明する</p> <p>(2)同意取得の具体的方法</p> <p>1)説明の方法 対象者ならびに保護者に文書を添えて口頭にて説明する</p> <p>2)説明の実施者 研究代表者</p> <p>(2)同意取得の具体的方法</p> <p>対象者ならびに保護者に文書によるインフォームド・コンセントを得る</p>
9. 個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)	<p>(1)個人情報の取扱い</p> <p>暗号化を行う (連結可能匿名化)</p> <p>(2)収集する個人情報</p> <p>年齢、性別、家族歴、血清脂質値</p> <p>(3)匿名化の方法</p> <p>連結可能匿名化]をおこなう。</p> <p>(4)匿名加工情報を作成するか</p> <p>作成しない</p>
指針第7(1)⑧	

<p>10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策 指針第7(1)⑨</p>	<p>(1) 研究対象者に生じる負担 なし (2) 予測されるリスク なし (3) 予測される利益 遺伝子診断がなされることにより、より早期に高コレステロール血症に対する治療が可能となり、将来の心血管イベントを抑制できる。 (4) 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策</p>
--	---

<p>11. 侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究の場合 指針第7(1)⑩ 指針第7(1)⑪</p>	<p>■ 該当しない -1 重篤な有害事象が発生した際の対応 第8(1)⑬</p>
--	---

<p>■ 該当しない -2 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 第8(1)⑭</p>

<p>12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法 指針第7(1)⑫</p>	<p>(1) 試料の保管等 遺伝子検査を施行したDNAは検査終了後に廃棄する。 遺伝子検査結果は個々の電子カルテ内に保管する。 (2) 試料の廃棄 DNAは検査終了後に廃棄 遺伝子検査結果は個々の電子カルテ内に保管し、他は廃棄する。 (3) 情報・データ等の項目 遺伝性脂質異常症関連遺伝子変異の有無 (4) 情報・データ等の入手方法 血液は連結可能匿名化し、番号を振り金沢大に送られ、 遺伝子検査結果はその番号とともに研究代表者に返却される。 (5) 情報・データ等の収集方法 連結可能匿名化された遺伝子検査結果が封書に研究代表者に返却される。 (6) 情報・データの保管(原則:保管) 個々の遺伝子検査結果は個々の電子カルテ内に保管される。 (7) 将来別の研究にデータ等を使用する可能性または別の機関に提供する可能性の有無 : 無 (8) 情報・データ等の破棄の方法 シュレッダー</p>
---	---

<p>13. 研究機関の長への報告内容及び方法 指針第7(1)⑬</p>	<p>研究成果の報告が必要な場合は、指定された方法で速やかに報告する。</p>
--	---

<p>14. 研究の資金源等 指針第7(1)⑭</p>	<p>検体の輸送費用は研究代表者の奨学寄附金にてカバーする。遺伝子検査は無料で施行される。</p>
---------------------------------	---

<p>15. 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</p>	<p>(1)利益相反 なし (2)企業等との経済的利益関係 なし (3)想定される影響の内容: なし</p>
<p>指針第7(1)⑫</p>	
<p>16. 研究に関する情報公開の方法</p>	<p>(1)公的データベースへの登録 なし</p>
<p>指針第7(1)⑬</p>	<p>(2)研究結果の発表・公開 なし</p>
<p>17. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応</p>	<p>相談があった場合は、研究代表者が速やかに対応する。</p>
<p>指針第7(1)⑮</p>	
<p>18. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合</p>	<p><input type="checkbox"/> 該当しない 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き(代諾者等の選定方針並びに説明及び同意に関する事項を含む。)</p>
<p>指針第7(1)⑯</p>	<p>(1)代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由 未成年者。未成年者であっても10歳以上であれば薬物治療の対象者となるため。 (2)代諾者等の選定方針 両親 (3)代諾者等への説明事項 未成年者であってもFHと診断された場合は治療の必要がある。 (4)当該者を研究対象者とすることが必要な理由 未成年者であってもFHと診断された場合は治療の必要があるため。</p>
<p>19. インフォームド・アセントを得る場合</p>	<p><input type="checkbox"/> 該当しない インフォームド・アセントを得る場合の手続(説明に関する事項を含む。)</p>
<p>指針第7(1)⑰</p>	<p>該当未成年者ならびに保護者に同意説明文を説明し同意を得る。</p>
<p>20. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究を実施しようとする場合</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 該当しない 要件の全てを満たしていることについて判断する方法</p>
<p>指針第7(1)⑱</p>	
<p>21. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 該当しない その旨及びその内容 (1)対象者への謝礼</p>
<p>指針第7(1)⑲</p>	<p>(2)対象者の経済的負担</p>

22. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合 指針第7(1)㉔	■ 該当しない 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
23. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ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 指針第10	■ 該当しない 研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い
24. 研究に関する業務の一部を委託する場合 指針第7(1)㉓	■ 該当しない 当該業務内容及び委託先の監督方法
25. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受けるとき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がある場合 指針第7(1)㉔	■ 該当しない その旨と同意を受けるとき点において想定される内容
26. モニタリング及び監査を実施する場合 指針第7(1)㉕	■ 該当しない その実施体制及び実施手順 実施体制 従事者 氏名: 所属: 資格: 実施方法・実施手順:

参考資料・文献リスト:

以上