**研究計画書**

**「周産期心筋症（産褥心筋症）における遺伝子解析研究」**

**1）研究協力の任意性及び撤回の自由**

この研究への協力の同意は被験者の自由意思で決める。同意されなくても、被験者の不利益になるようなことはない。いったん同意した場合でも、被験者が不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができる。

**2）研究の目的**

**2)-1 研究の背景**

周産期心筋症（産褥心筋症）は、妊産婦死亡の非常に重要な原因の一つであるにも関わらず、その疾患概念はあまり周知されておらず、かつ病因についてもほとんど分かっていない。そこで、本研究グループでは、平成20年11月に当センター倫理委員会の承認を受け、平成21年に後ろ向き全国調査（「妊娠関連の心筋症（周産期心筋症・産褥心筋症）の発症に関する研究」）を、平成22年10月からは前向き症例登録研究（「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」（M22-46））を実施している。後ろ向き調査では、102症例の登録を得、結果、本邦における周産期心筋症患者の43％に高血圧症（妊娠高血圧症候群または慢性高血圧症）が合併していること、高血圧症合併患者と非合併患者の急性期心機能や、母体死亡も含めた急性期予後は同等であるにも関わらず、退院できた症例では、高血圧合併患者の方が１年後の心機能予後が良いことが判明した。この結果から、周産期心筋症のハイリスクである高血圧合併妊婦において、常に周産期心筋症を念頭に置いて診療に当たることにより、心不全の早期診断治療のみならず、予防が出来る可能性が示唆された。また、拡張型心筋症や心筋炎など病因雑多な患者が混じっていると考えられる周産期心筋症の中で、高血圧合併群は独自の病態を持つ可能性が大いに考えられた。

一方、遺伝性心筋症の遺伝子保因者が、周産期心筋症の診断定義に当てはまる形で心不全を発症していることが相次いで報告され（2010 Circulation）、これまで周産期心筋症とされてきた患者の一部はやはり拡張型心筋症であることが、遺伝子レベルで判明してきている。そこで、拡張型心筋症や心筋炎といった異なる疾患の患者を排除し、真の周産期心筋症の病因・病態を解明するためには、拡張型心筋症の遺伝性素因を有する患者を把握し、それ以外の、特に最大多数を占める高血圧合併周産期心筋症の病態に迫る必要があると考える。

当センター研究所では、ANP(心房性利尿ペプチド)・BNP(脳性利尿ペプチド)の受容体であるGuanylyl cyclase (GC)-A受容体を欠損した遺伝子改変マウスが、高血圧モデルマウスとして研究されている。本研究グループは、この遺伝子改変マウスの雌が、妊娠授乳に伴って血圧上昇と心拡大・心肥大を示し、高血圧合併周産期心筋症モデルとなりえることを見出した。GC-A遺伝子多型((CT)n=6 polymorphism)は日本人における高血圧発症因子として報告されており、その保因頻度も一般人口において100-200人に1人と高い。そこで、本研究では、周産期心筋症患者におけるGC-A遺伝子や家族性拡張型心筋症の主な原因遺伝子などの解析を行い、当該疾患における遺伝因子解明を目指す。本研究の成果は、疾患特異的な診断検査の開発や、ハイリスク群の早期診断・予防、更には病態解明と新たな治療法開発の基盤になると考える。

**2)-2 研究の目的**

　周産期心筋症は、疾患定義が曖昧であり、一部拡張型心筋症や心筋炎など他の病因を持つ患者が含まれてしまうという雑多性も影響して、いまだ病因の解明に至っていない。一方、わが国における疫学調査からは、高血圧合併周産期心筋症が、独自の病態をもつことが示唆されている。

そこで本研究では対象患者における拡張型心筋症原因遺伝子と高血圧合併周産期心筋症に関与すると考えられる遺伝子について正常コントロールと比較解析を行い、真の当該疾患における遺伝因子解明を目指す。

**2)-3 研究デザイン**

多施設共同遺伝子解析研究

（周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究(M22-46)にも連携）

**3）研究責任者及び研究組織**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| １．研究責任者： | 吉松　淳 | 国立循環器病研究センター | 周産期・婦人科 | 部長 |
| ２．分担研究者： | 神谷千津子 | 国立循環器病研究センター | 周産期・婦人科 | 医師 |
|  | 徳留　健 | 国立循環器病研究センター | 研究所 生化学部 | 室長 |
|  | 大谷健太郎 | 国立循環器病研究センター | 研究所 再生医療部 | 研究員 |
|  | 池田　智明 | 三重大学医学部 | 産科婦人科学教室 | 教授 |
|  | 南野　直人 | 国立循環器病研究センター | 創薬オミックス解析センター | センター長 |
|  | 高橋　篤 | 国立循環器病研究センター | 病態ゲノム医学部 | 部長 |

**4）研究の対象及び方法**

**4)-1 対象**

**対象施設：**当センターと平成22年10月から実施している前向き症例登録研究協力施設（平成30年7月現在、公立豊岡病院、佐賀県立病院好生館、近畿大学付属病院、広島市民病院、浜松聖隷三方病院、香川大学医学部付属病院、山城病院、長崎大学医学部付属病院、自治医科大学病院、岡谷市民病院、北海道大学病院、日本医科大学付属病院、日本医科大学多摩永山病院、健康保険南海病院、三重大学医学部附属病院、岡崎市民病院、豊橋ハートセンター、松江市立病院、大分大学医学部附属病院、東京都立多摩総合医療センター、古賀病院21、埼玉医科大学総合医療センター、京都市立病院、東京都立墨東病院、宮崎県立宮崎病院、奈良県立医科大学附属病院、三重中央医療センター、新潟大学医歯学総合病院、熊本大学医学部付属病院（各施設の責任者一覧は別添資料に掲載。今後新たに参加する施設については、順次倫理委員会へ変更申請を行い、承認を得る）

**対象疾患：周産期心筋症患者**

本研究における周産期心筋症とは以下のように定義する。

1. 妊娠中または妊娠終了後5ヵ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例
2. 左室駆出率（Ejection fraction) <45%
3. 他に心不全の原因となるものがない
4. 心疾患の既往がない

**健常コントロール**

疾患既往がなく、妊娠高血圧症候群や周産期心筋症を含めた合併症なく正常な経過で妊娠・出産を終え、産後5か月間心不全・心筋症の発症がなかった健常女性

**4)-2 方法**

**周産期心筋症患者**

当センターで経過観察中の周産期心筋症患者(新規・既往を問わず)と、前向き症例登録研究協力患者において、患者さん用説明文書（別紙１）に基づいた十分な説明のもとに同意（別紙２）が得られた場合に、静脈血10ｍLを採取し、遺伝子解析を行う。

**健常コントロール**

当センターのバイオバンクで集積・保管されたDNA試料(遺伝子解析に必要な50µl/症例)を用いて、遺伝子解析を行う。

**4)-3 研究実施手順**

**周産期心筋症患者**

研究の目的及び要件について主治医が患者に説明し、患者には研究に対する質問の機会及び研究参加の意思確認の為の時間を十分に与える。その後、署名した同意文書を取得する。

試料提供者から提供された試料は、連結可能匿名化した後に、血球試料からDNAを調製し、国立循環器病研究センター研究所（再生医療部）及び創薬オミックス解析センターにてGCA関連遺伝子の変異および多型、DCM関連遺伝子（LMNA, TNNT2など）の変異の解析、ならびに全エクソーム解析を実施する。

他機関で採取された患者試料は国立循環器病研究センター研究所及び創薬オミックス解析センターに持ち込む前に匿名化し、国立循環器病研究センター研究所及び創薬オミックス解析センターにて遺伝子解析をする。外部から試料を移入する場合は、添付書類のようなMaterial transfer agreement (MTA)を取り交わす。

**健常コントロール**

　当センターバイオバンクとMaterial transfer agreement （MTA）を取り交わし、連結可能匿名化されたDNA試料および付随する臨床情報（後述）をバイオバンクより受領した上で、上記と同様の遺伝子解析を行う。なお、バイオバンク同意時点で、今回のような個別研究に用いることに同意されているため、新たな同意取得は必要ないと考える。

**試料・情報の管理方法**

本研究の試料・情報については下記の対応を順守して管理する。

1. 研究試料は、研究責任者の責任の下、国立循環器病研究センター研究所及び創薬オミックス解析センターに保管する(管理責任者　再生医療部　大谷健太郎)。
2. 研究情報は、国立循環器病研究センター研究所病態ゲノム医学部と国立循環器病研究センター周産期病棟内データ管理室のインターネット接続の制限されたコンピュータ上に保管し、パスワードロックによるアクセス制限を行い、研究に関与する者以外からアクセス出来ないように厳重に管理する（管理責任者　周産期・婦人科リサーチナース　井上典子）。

**試料・情報の保存期間**

「国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」第9条第2項に基づき、下記のとおり試料・情報を保存する。

**周産期心筋症患者検体**

・研究情報の保存期間は、論文発表後10年間とし、その後データ削除を行う。

・研究試料の保存期間は、論文発表後5年間とし、その後、他研究にも使用可の許諾を得たものは保管、使用不可のものはオートクレーブ処理を行い、特定の個人を識別できないようにして、廃棄可能とする。

・試料・情報の授受の記録に関しては、研究終了報告日から5年を経過した日まで、神谷　千津子が国立循環器病研究センター周産期病棟内データ管理室で保管する。

**健常コントロール検体（バイオバンク検体）**

・バイオバンク残試料は、研究終了後、バイオバンクに返却する。

**4)-4 調査・検査項目**

**周産期心筋症患者**

**【病歴】**発症時の年齢、経産回数、身長、体重、妊娠前の合併症(高血圧など)、家族歴、喫煙歴、妊娠経過、妊娠中の合併症(妊娠高血圧症候群など)、分娩方法、発症時期、発症時体重、血圧

**【心機能データ】**診断時のNYHA / LVDd/Ds / ％FS / LVEF / BNP

退院時のNYHA / LVDd/Ds / ％FS / LVEF / BNP、内服薬

1年後のNYHA / LVDd/Ds / ％FS / LVEF / BNP、内服薬

検体採取時のNYHA / LVDd/Ds / ％FS / LVEF / BNP、内服薬

**【遺伝子関連】**GC-A関連遺伝子、DCM関連遺伝子、妊娠高血圧症候群関連遺伝子などを中心に、全エクソーム解析を実施する。

**健常コントロール**

**【病歴】**分娩時の年齢、経産回数、身長、体重、妊娠前の合併症(ないことを確認)、家族歴、妊娠中の合併症(ないことを確認)

**【遺伝子関連】**GC-A関連遺伝子の変異および多型の解析、全エクソーム解析によるDCM関連遺伝子、妊娠高血圧症候群関連遺伝子などの変異や多型の解析、新しい病因遺伝子の同定などを実施する。

**4)-5****目標症例数**

目標症例数：周産期心筋症患者　100例、健常コントロール　30例

周産期心筋症患者は妊娠高血圧や家族性心筋症などの異なる疾患背景をもつことが分かってきた。これらの疾患背景別に解析するためには、できるだけ症例数が多い方が好ましい。現在、レジストリ研究に約100例の登録を得ているため、遺伝子解析が実現可能な症例数を同数に設定した。

**5) 研究管理に関する事項**

**5)-1研究計画書の遵守**

患者の人権などの倫理性を担保し、研究の質を維持するために、研究計画書を遵守して、本研究を行う。

**5)-2 脱落および中止の基準**

**5)-2-1 脱落の基準**

次のいずれかに該当する場合は脱落例とする。

・研究参加辞退の被験者

・同意撤回の被験者

**5)-2-2 中止の基準**

次のいずれかに該当する場合は本研究を中止する。

・研究全体が中止された場合

・その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

**5)-3 研究の中止・中断・継続の検討**

主任研究者は、1)予定症例数を達成することが困難と判断された時、2)倫理委員会等による実施計画書などの指示に対して受け入れが困難な時、研究実施を中止・中断・継続するか否かを検討する。

**5)-4症例報告書の作成と報告**

症例報告書の作成と報告は研究責任者、分担研究者の責務である。研究責任者は本研究の実施状況について定期的に文書で報告を行う。分担研究者は本試験に登録した全症例について症例報告書を作成し、また、データの質の確保に努める。

**5)-5 問題発生時の対応**

研究参加者・被検者からの問い合わせには、研究責任者、研究分担者が中心となって対応する。また、不測の事態が生じた場合は、研究責任者が、国立循環器病研究センター倫理委員会に問題点と対応処置を諮るようにする。

**6）研究期間**

　倫理委員会承認時から平成33年3月31日を予定している。提供者が、試料を新たに計画・実施される遺伝子研究に使用されることに同意を表明したものに関しては長期間保存し、試料を遺伝的素因の研究以外の目的に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受ける。

**7）予測される危険性**

　採血については、出来るだけ診療上必要と判断されるときに同時に検体採血（検体量10ｍL）も施行することとし、本研究のためだけに侵襲的検査をすることが少ないように配慮する。また、個人情報については、データを匿名化して保存し、情報漏洩が無いように、細心の注意を払う。

**8）被験者の利益及び不利益**

**利　益：**周産期心筋症の既往患者は、次回妊娠がハイリスクとされ、心機能回復後の内服継続をどうするかも現時点では判断根拠となるものが少ない。本研究結果によって、次回妊娠の可否や内服継続の判断がしやすくなるなどの利益があると考えられる。遺伝的素因が判明した場合に、本人だけではなく血縁者の発症予防や、早期診断などができる可能性がある。

**不利益：**本研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるかが管理担当医以外にはわからないように、匿名化などを行って、個人情報を厳重に管理する。しかし、遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険などへの加入など、様々な法的社会的問題を招く可能性があり、こうした不利益が起こらないよう、十分注意し、管理体制を組織する。それ以外の不利益は特にないと考える。

**9）個人情報の保護の方法**

**周産期心筋症患者検体について**

センター内においては試料採血・保管の際に、センター外施設にあっては、試料移送の際に割り付け番号により匿名化を行う。匿名化のタイミングは採取した後でありDNAを調製する前である。即ち、匿名化された試料からDNAを調製する。試料(抽出したDNA)は、再生医療部もしくは創薬オミックス解析センター内冷凍庫に保管する。全ての試料は連結可能匿名化する。周産期心筋症症例の個人情報の管理は、センター症例は研究等個人情報管理室、他施設症例は各施設個人情報管理者（研究者以外）により行う。外部へ試料を移送する場合や、外部から試料を移入する場合は、添付のようなMaterial transfer agreement(MTA)を取り交わす。

**健常コントロール検体について**

被験者由来の検体や臨床情報は、当センターバイオバンクで連結可能匿名化し保管したものを使用する。連結表はセキュリティーのかかった環境下でバイオバンクが保有し、研究者には一切提供されない。また本計画終了後、本研究で測定した結果をふくむ研究で使用したバイオバンク由来の試料は、当センターのバイオバンクへ返却し、倫理委員会の承認を受けた上で、他の研究にも利用する。他の医学研究に利用する場合は、当センターバイオバンクの規程に従い実施する。使用した場合は研究内容や進捗状況を当センターのホームページより閲覧可能とし、被験者の意思により研究協力への同意の取り下げが可能な状態とする。被験者本人が意思表示できない状態にある場合には、被験者以外が同意撤回を請求することができる。また、研究終了時までに得られた測定結果及び解析データをバイオバンクへ提供するとともに研究成果を報告する。公表する成果物においては、国循バイオバンク保有試料等の利用による成果であることを明記する。

データの保管は、パスワードで守られたコンピュータで管理する。コンピュータは鍵のかかる場所に保管する。利用目的が変更された場合は、個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。

**10）費用負担に関する事項**

　この研究はBNP測定、心臓超音波検査については通常の診療の範囲内で行われる。その費用は被験者の負担となる。通常診療範囲外の検体検査費用は、分担研究者である神谷千津子の研究費（AMED難治性疾患実用化事業「周産期心筋症の臨床(生化学・オミックス解析)－基礎(モデル動物)連携による早期診断マーカー・治療法開発研究」）などから支出される。

**11）知的所有権に関する事項**

　将来、研究の成果が知的財産権を生み出す可能性があり、その場合、当該知的財産権は国や研究者などに属し、被験者には帰属しないことを説明者が被験者に説明する。

**12）倫理的配慮**

本研究計画は、厚生労働省・文部科学省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正）」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、被験者に充分に説明したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

**13）遺伝情報の開示に関する考え方**

　　本研究は、周産期心筋症の遺伝的背景を明らかにする研究である。患者は、本遺伝子異常により通常は疾患に罹患するものではなく、本遺伝子異常がこれら疾患のリスクを上げていると考えられる。したがって、個人の遺伝子解析の結果はその人の健康状態などを評価するための情報としては不十分であるので、基本的には遺伝子解析結果を開示しない。しかし、本人が開示を希望した場合もしくは遺伝子情報が治療に関して重要な情報と考えられる場合は開示する。健常コントロールについては、疾患との関連もまだ不明な遺伝子変異であり、原則お伝えしない。

**14）研究実施前提供試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、三省指針への適合性**

　研究実施前提供試料は使用しない。

**15）試料等または遺伝情報を外部の機関に提供する場合や研究の一部を委託する場合の匿名化の方法等の事項（契約の内容を含む）**

　　外部機関に遺伝子解析を委託する場合は、その都度倫理委員会に報告する。これらの試料は全て連結可能匿名化して行う。

**16）試料等の保存方法およびその必要性**

**周産期心筋症患者検体について**

　試料等は、研究期間中は、国立循環器病研究センター再生医療部および創薬オミックス解析センターにおいて保存する。

**17）試料等の廃棄方法およびその際の匿名化の方法**

**周産期心筋症患者検体について**

　　試料等の廃棄が必要な場合は、匿名化番号などをコンピュータ上から完全に削除し、試料は分解して流すなどの方法により廃棄する。試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書においては、本人の意思確認が困難な場合に限り、夫・両親・兄弟姉妹による意思決定も可能とする。

**健常コントロール検体について**

当センターバイオバンクから試料の払い出しを受け、本研究計画による測定を行う前に被験者から同意の撤回があった場合には、バイオバンクの規程に従いすべての試料を廃棄する。本研究計画による測定が行われた後に同意の撤回があり、検体に残余がある場合には、残余を廃棄し、当該被験者に関するバイオバンクのデータベースから個人特定情報を削除する。

**18）遺伝カウンセリングの必要性及びその体制**

　拡張型心筋症関連遺伝子などに対する遺伝カウンセリングの体制を整えている。

**19）独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項**

得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。また、利用者識別を確実に行い不要・不法なアクセスを防止する等、データの安全管理については厳重に実施する。統計結果を公開する際には、個人が特定されない項目を集計・解析したもののみ、発表する。