

東京大学医学部附属病院眼科にて 「角結膜疾患の遺伝子解析研究」に参加された方および そのご家族の方へ

【研究課題】

角結膜疾患における遺伝子解析（審査番号 G10151）

【研究機関名及び本学の研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示すとおりです。

主任研究機関 東京大学大学医学部附属病院
研究責任者 角膜移植部 准教授 宮井尊史
（役割：研究の統括・データ収集・解析）

【共同研究機関】

東京医科歯科大学ゲノム機能多様性分野（シーケンスおよび解析）
日本大学眼科学教室および薬理学教室（Biobank Japan 登録データの提供、サンプルデータの提供）
国立遺伝学研究所・生命情報研究センター（シーケンス）

【研究協力機関】

先進ゲノム支援による支援体制（Fuchs 角膜内皮変性症検体について）
血液から抽出した DNA の全ゲノムシーケンス：国立遺伝学研究所・生命情報研究センター
ナノポアシーケンサーによるロングリードシーケンス：東京大学新領域創成科
解析支援：東京大学医学部附属病院 東京大学・ゲノム医学研究支援センター
この研究に利用する試料・情報は共同研究機関、研究協力機関の範囲のみで利用されません。

【研究期間】

承認日～2028年6月30日
本研究は長期にわたる研究を計画しています。記載の研究期間終了後も継続する場合は、研究期間延長の申請を行う予定です。

【対象となる方】

遺伝的素因のある角結膜疾患患者（角膜ジストロフィ、円錐角膜、Axenfeld-Rieger 症候群、前眼部形成異常、無虹彩症、EDICT 症候群、CIPA、FISH EYE DISEASE など）および遺伝的素因が疾患と関連していると考えられる角結膜疾患患者（翼状片、角結膜腫瘍、角結膜上皮異形成、角膜デルモイド、ICE 症候群など）及び場合によってはそのご家族・血縁者が対象になります。

【研究目的・意義】

角結膜疾患の中では遺伝的素因のある疾患はいくつかみられますが、中には国際的に診断に遺伝子検査が必要な疾患もあります。角膜ジストロフィは遺伝的、両眼性に角膜の上皮～内皮までの各層のうちいずれかに混濁や沈着等をおこし、視力障害を来す疾患です。角膜ジストロフィの中にはその濁る部位や濁り方によって異なる病名がつけられていますが、最近では国際的には、遺伝子の変異の種類によって正確な診断がつけられるようになってきています。また、円錐角膜や Axenfeld-Rieger 症候群、無虹彩症、翼状片、角膜上皮異形成、角膜デルモイド他、多くの角結膜疾患は遺伝的素因がある程度関連しているものや後天的な遺伝子の異常が指摘されているもののまだメカニズムがわかっていないものも数多くあります。

この研究は、皆様の血液から DNA を抽出して遺伝学的に解析することを通じ、角膜ジストロフィなど原因遺伝子が既に知られているものに対しては、正確な診断を行い、未知のものに対してはその原因遺伝子の探索を目指し、遺伝子と病気の関係を明らかにして、病気の診断と将来的な治療に役立てようとするものです。これらの疾患の患者さんの遺伝子だけでなく、血のつながりのある方の遺伝子の情報を組み合わせることで、疾患の新しい原因遺伝子の発見に役立つことがあります。どうか私どもの研究にご協力いただけますよう、よろしくお願い申し上げます。

【研究の方法】

本研究への参加を同意された方より、血液を通常の方法で約 10ml 採血します。これは基本的には研究目的での採血です。採血にともなう身体への危険性は通常行われる採血と同じ程度で、それほど高くないといえます。研究調査の対象となる遺伝子は、今までに報告されている角結膜疾患と関係する可能性が高い遺伝子を中心におこなわれますが、従来報告されている頻度の高い遺伝子の変異が該当しない場合は、次世代シーケンサーを用いた大規模塩基配列解析を行う場合もあります。そのほかに性別、年齢、角膜の細隙灯顕微鏡撮影、ご家族、血縁の方の角膜の病気の情報を提供していただき、解析の際に用います。個人情報になるべくわからないように、東京大学医学部個人情報匿名化室で匿名化して、採血させて頂いた血液から DNA を抽出し、遺伝子解析を行います。

DNA は疾患に関連する部位のみ標的遺伝子の塩基配列解析を Takara または Eurofin で行い、既知の変異によるものか、未知の変異によるものかを調べます。未知の変異であるものに関しては、血縁のあるご家族へも研究協力をお願いさせていただきます。シーケンスおよび解析を共同研究機関である東京医科歯科大学ゲノム機能多様性分野で、エクソームシーケンスまたは全ゲノムシーケンスを国立遺伝研究所・生命情報研究センター、理研ジェネシスで行います。Fuchs 角膜内皮変性症検体の一部については、全ゲノムシーケンスを先進ゲノム支援による支援組織である国立遺伝研究所・生命情報研究センターで、ナノポアシーケンサーによるロングリードシーケンスを東京大学新領域創成科で、解析を東京大学医学部附属病院・東京大学 ゲノム医学支援センターで行います。DNA サンプル等は、東京大学医学部附属病院眼科で保存されます。

また、将来の医学の発展および疾患の研究の進展のために、参加者の方の承諾が得られた場合、配列情報に関して DDBJ などの公的データベースへ登録して、一部の研究者のみ制限して情報を共有できるようにします。共有による研究が進みますと、同意の撤回に伴う情報の消去が困難になる場合もありますことをご了承ください。また、データベースからの公開では国内の研究機関だけではなく、製薬企業等の民間企業や海外の機関に所属する研究者ともデータを共有する可能性があることをご了承ください。

また、データベースを用いた研究として、バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) からバイオバンクジャパン (BBJ) で整備した一塩基多型 (SNP) 情報を申請の上入手し、BBJ 参加施設である日大の臨床情報について、日本大学眼科・薬理学教室、東京医科歯科大学難治疾患研究所、東京大学眼科で情報共有・解析可能な環境を準備し、BBJ データを臨床情報に紐づけした形での SNP 解析を行います。個人情報(ジェノタイプデータ)は BBJ のセキュリティガイドラインに則って管理します。

なお、当研究で対象とする既知の遺伝子としては、角膜ジストロフィ (TGFB1, KRT3, KRT12, TACSTD2, CHST6, UBIAD1, DCN, PIKFYVE, KERA, LUM, DCN, EPYC, STS, COL8A2, ZEB1, SLC4A11, TCF4, AGBL1), 円錐角膜 (VSX1), Axenfeld-Rieger 症候群 (PITX2, FOXC1)、前眼部形成異常 (PITX3, FOXE3, FOXC1, PITX2, PAX6, CYP1B1, PXDN, CPAMD8), 無虹彩症 (PAX6, ELP4, TRIM44), EDICT 症候群 (MIR184), CIPA (NTRK1)、FISH EYE DISEASE (LCAT) などがあげられます。

遺伝子に関する研究成果は、他の関係する方々に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。皆様の血液や関連する情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、厳重に保管します。ただし、必要な場合には、この符号を元の氏名等に戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることもできます。特に遺伝子やゲノムに関連するデータ及び試料に関しては医学系研究科個人識別情報匿名化室において匿名化を行います。

遺伝子解析結果の開示 この遺伝子解析研究においては、解析結果を開示することは原則としてありません。ただし、ご本人の希望がある場合、以下のものについては開示することがあります。

現時点で原因遺伝子が明らかになっている疾患で、本人の希望があり、皆様のうち個人がその結果を知ることが有益であると判断される場合、IC3D という角膜ジストロフィの国際基準上原因が明確になっている遺伝子で角膜ジストロフィなどの診断に役立つ場合に限って開示することがあります。また、Fuchs 角膜内皮ジストロフィが疑われる患者様の場合、その一部の病型が神経筋疾患の遺伝子と関連する症例も報告されており、神経筋疾患に関連する遺伝子を調べることがあります。神経筋疾患など全身性疾患に関連する遺伝子が明らかになった場合は、該当する診療科と協議の上、治療法があり皆様にお伝えするメリットがある場合のみお知らせしますが、その時点で実際に行うことのできる治療法がなく、お伝えすることによるメリットがない病気と関連する場合はお伝えしません。

また、本研究は角結膜疾患の遺伝子解析を目的としたもので、原則角結膜疾患及び関連する可能性のある塩基配列を調べる研究です。目的以外の塩基配列は原則的には調べませんが、二次的に予期せぬ重要な変異が見つかった場合、米国臨床遺伝・ゲノム学会推奨の遺伝子に限り、倫理委員会の判断の下、遺伝カウンセリングから結果の通知がなされる場合があります。この場合も、原則、該当する診療科と協議の上、治療法があり皆様にお伝えするメリットがある場合のみお知らせしますが、その時点で実際に行うことのできる治療法がなく、お伝えすることによるメリットがないと判断される場合はお伝えしません。

情報をお知らせする場合の説明は、ご本人(未成年者の場合はご家族など)に対してのみ行います。それ以外の場合には、解析結果の詳細を参加者に開示する事は原則として行いません。承諾または依頼なしに第三者に結果を告げることはありません。

この研究のためにご自分あるいはご家族の試料や情報・データ等を使用してほしくない場合は主治医にお伝えいただくか、下記の問い合わせ先に 2024年7月31日までにご連

絡ください。研究に参加いただけない場合でも、将来にわたって不利益が生じることはありません。

ご連絡をいただかなかった場合、ご了承いただいたものとさせていただきます。

研究の成果は、あなたの氏名等の個人情報が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌、DDBJなどのデータベース等で公表します。

取得した試料や情報・データ等は厳重な管理のもと、結果公表後5年間保存されます。保管期間終了後には情報は、学内で規定された方法に従い、データを上書きし、初期化することで完全消去する。紙等の資料は、学内で規定された方法に従い裁断破棄します。

血液等の試料は、原則速やかにDNAの抽出を行う。血液の状態では-80度のフリーザーで保存する。廃棄の場合は医療廃棄物の手段を用いて廃棄します。

尚、提供いただいた試料・情報の管理の責任者は下記の通りです。

試料・情報の管理責任者

所属：東京大学医学部附属病院 角膜移植部

氏名：宮井尊史

遺伝子解析研究の結果として特許権などの知的財産権が生じる可能性があります。その権利は研究に関連する国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究従事者などに属し、研究参加者の方には帰属しません。また特許権等に基づく経済的利益に関しても同様の扱いになります。

この研究は、東京大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を受けて実施するものです。なお、この研究に関する費用は、文部科学省科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構（AMED）からの研究資金、東京大学の運営費、研究者への研究助成金・寄付金（奨学寄附金）から支出されています。ご意見、ご質問などがございましたら、お気軽に下記までお寄せください。

尚、あなたへの謝金はございません。

この研究について、わからないことや聞きたいこと、何か心配なことがありましたら、お気軽に下記の連絡先までお問い合わせください。

2024年3月

【連絡・お問い合わせ先】

研究責任者、連絡担当者：宮井 尊史

113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学医学部附属病院眼科

Tel 03-3815-5411 内線：37504、Fax 03-3817-0798