

## 情報公開用文書

(多機関共同研究用)

西暦 2023年 7月 11日作成 第1版

<b>研究課題名</b>	遺伝学的研究に登録された研究試料を用いた iPS 細胞の樹立と解析に関する研究
<b>研究の対象</b>	<p>「神経筋疾患の遺伝子解析（初回承認番号 B080911030、2009年11月12日～2014年11月11日まで実施）または「神経筋変性疾患、白質脳症の遺伝的背景の包括的な解析（初回承認番号 A130530002、2013年5月31日～2028年4月30日まで実施予定）に参加された方、横浜市立大学附属病院脳神経内科（旧神経内科）または脳卒中科において「遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子診断法の開発と新規責任遺伝子の単利研究（初回承認番号 A100930003、2010年10月1日～2015年9月30日まで実施）または「遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築（初回承認番号 A140925001、2014年9月26日～2019年9月25日実施）」に参加された方のうち、本研究における研究機関の長の許可日までに研究で採取した検体の二次利用に同意いただいている方を対象とします。</p>
<b>研究の目的</b>	<p>本研究では神経筋変性疾患・白質脳症患者さんから採取した試料（血液から作った不死化リンパ球）を用いて iPSC 細胞（induced pluripotent stem cell）を樹立し、その表現型を解析することで疾患の病態を明らかにすることを目的とします。</p> <p>神経筋変性疾患、大脳白質の変性を呈する白質脳症は、その多くが進行性の神経症状を呈し、患者の ADL、QOL に重大な障害をもたらす疾患群ですが、現在病態抑止療法の存在しない難病が多くを占めています。2006年京都大学の山中教授がマウスの線維芽細胞を用いて、多分化能を有する iPS 細胞の樹立に成功し、2007年には、ヒトの皮膚細胞から、同様に多能性を有する iPS 細胞の樹立に成功しました。現在では iPS 細胞から運動ニューロンなどの神経細胞に分化誘導する技術が確立されており、凍結保存された不死化リンパ球から iPS 細胞の作製が可能となっています。近年、難病患者さんの iPS 細胞から作成した神経細胞を用いて、病気を改善させる薬剤のスクリーニング、検証を行うことができる可能性が示されてきており、iPS 細胞は難病克服のための重要な研究ツールとなることが示されています。</p> <p>私たちは、「神経筋変性疾患、白質脳症の遺伝的背景の包括的な解析」に参加された患者さんの不死化リンパ球から iPS 細胞を作製し、様々な研究を行うことで、その病態を明らかにすることを目的とした研究を行いたいと考えています。</p>
<b>研究の方法</b>	<p>横浜市立大学で保存している患者さんの試料、臨床所見・検査所見に関する情報を対応表とも紐づけができる個人を特定することができないよう加工をします。個人を特定することができないよう加工された試料、臨床所見・検査所見に関する情報は慶應義塾大学へ送付され、慶應義塾大学内で iPS 細胞株を樹立します。樹立された疾患特異的 iPS 細胞や誘導された神経系細胞については横浜市立大学、慶應義塾大学あるいは熊本大学において、iPS 細胞や神経系細胞としての品質管理、発症機構解析の見地から、以下の解析を行います。</p> <p>1) 樹立された iPS 細胞および神経系細胞の品質チェック</p> <p>a) 遺伝子挿入領域の同定：iPS 細胞樹立、あるいは神経系細胞の直接誘導に用いたウイルス</p>

## 情報公開用文書

(多機関共同研究用)

ベクター挿入部位を LAM-PCR 法もしくは inverse PCR 法とシーケンス法を用いて解析します。

b) ゲノム構造の評価：iPS 細胞は通常の体細胞と異なり、ゲノムに不安定性を有することが報告されています。一定の品質の iPS 細胞が研究に使用されていることを確認するため、必要に応じてゲノム構造の評価として核型検査、CGH アレイ解析、SNP アレイを用いた CNV 解析を行います。場合によっては iPS 細胞や神経系細胞の品質管理のため、通常のシーケンサーによる一部のゲノム解析だけでなく、次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム解析を行います。偶然に遺伝子変異が発見されても、その変異が患者さん自身の細胞における遺伝子変異を示しているのか、培養後に新たに生じた遺伝子変異かの評価が難しいため、その情報を患者さん自身にフィードバックすることは行われません。

### 2) 発現プロファイル、プロテオーム解析

樹立した iPS 細胞株の万能性・分化能や誘導された神経系細胞の多分化能の検討、疾患特異的変化の解析のため、PCR・マイクロアレイ・次世代シーケンサーを用いて遺伝子発現プロファイルを解析、質量解析法によるプロテオーム解析を行う。さらに、糖鎖アレイ等を用いて糖鎖発現プロファイルを解析します。

### 3) メチル化プロファイル解析

樹立した iPS 細胞株や神経系細胞のエピジェネティックな状態の検討のため Bisulfate PCR 等を用いてメチル化プロファイルを解析します。

### 4) 疾患関連遺伝子の同定・解析

すでに別の研究で疾患原因遺伝子の変異が同定されている患者に対して、樹立された iPS 細胞あるいは神経系細胞が同じ変異を有していることを確認します。この際、変異に応じて核型検査、CGH アレイ解析、SNP アレイを用いた CNV 解析、次世代シーケンサー（ショートリードまたはロングリード）を用いた方が、変異解析が簡便な場合、あるいは長いリピート配列などロングリードシーケンサーでないと解析困難な場合は次世代シーケンサーを用いた解析を行います。疾患関連遺伝子が明らかでない患者さんについては、樹立された iPS 細胞あるいは神経系細胞を用いて全ゲノムシーケンス解析などのゲノム解析を行い、疾患関連遺伝子の同定および解析を行いません。なお、上記ゲノム解析は、疾患関連遺伝子の同定を目的としており、診療目的の遺伝子診断や確定診断目的ではありません。

### 5) iPS 細胞や患者由来神経幹細胞の神経分化と解析

樹立した iPS 細胞株や神経幹細胞を試験管内で分化誘導や免疫不全マウスへの移植実験を行い、電気生理学的特性、細胞生物学的な特性を解析します。

### 6) iPS 細胞を用いた化合物等のスクリーニング

樹立した iPS 細胞株や神経幹細胞を試験管内で分化誘導や免疫不全マウスへの移植実験を行い、病態の解明や創薬研究などに役立つ化合物等のスクリーニングを行います。

### 7) iPS 細胞に対するゲノム編集

樹立した iPS 細胞株に対し、疾患原因となりうる遺伝子配列をゲノム編集により除去、あるいは改変することで病原性が変化するか検討します。

## 情報公開用文書

(多機関共同研究用)

研究期間	西暦 2023 年 8 月 28 日 (実施機関の長の許可日) ~ 西暦 2028 年 6 月 30 日 試料・情報の利用および提供を開始する予定日: 西暦 2023 年 9 月 11 日 (許可日より 2 週間後)
研究に用いる 試料・情報の 項目	<p><b>【試料】</b></p> <p>「神経筋疾患の遺伝子解析 (初回承認番号 B080911030)」または「神経筋変性疾患、白質脳症の遺伝的背景の包括的な解析 (初回承認番号 A130530002) 参加者から収集、あるいは横浜市立大学附属病院脳神経内科 (旧神経内科) または脳卒中科で「遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子診断法の開発と新規責任遺伝子の単利研究 (初回承認番号 A100930003)」または「遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築 (初回承認番号 A140925001)」参加者から採取された以下の検体を用います。</p> <p>上記研究において収集され、二次利用の同意を得ている血液検体から作成した不死化リンパ球。</p> <p>健常者 (患者さんのご家族として協力いただいていた場合)</p> <p>上記研究において収集され、二次利用の同意を得ている血液検体から作成した不死化リンパ球。</p> <p><b>【情報】</b> 診療録から以下の情報を収集します。</p> <p>患者さんの場合</p> <p>(1) 診療録情報</p> <p>1) 背景情報: 年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、家族歴、既往歴、合併症</p> <p>2) 疾患重症度</p> <p>3) バイタルサイン</p> <p>4) 血液検査の結果 (入院精査、外来フォロー時):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液学的検査、生化学的検査、凝固、腫瘍マーカー</li> </ul> <p>過去の検査で得られた情報はすべて利用する可能性があります。</p> <p>5) 画像検査: MRI、CT、核医学検査。</p> <p>6) 尿検査: 過去の検査で得られた情報はすべて利用する可能性がある。</p> <p>7) 髄液検査: 過去の検査で得られた情報はすべて利用する可能性がある。</p> <p>8) 病理学的所見</p> <p>9) 治療内容: 投与薬剤、化学療法の種類</p> <p>10) 治療効果の判定結果</p> <p>11) 合併症、副作用の有無とその内容</p> <p>12) 予後</p> <p>健常者 (患者さんのご家族として協力いただいていた場合)</p> <p>1) 検体を採取した時に取得した情報 (背景情報: 年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、家族歴、既往歴、合併症)</p>

## 情報公開用文書

(多機関共同研究用)

<p><b>試料・情報の授受</b></p>	<p>試料・情報は研究対象者識別コードで個人を特定することができないよう加工して授受を行います。授受の際にカルテ ID、氏名等は記載しません。研究で樹立した iPS 細胞は将来的に稼働が予定されている慶應義塾大学内外の iPS 細胞バンクに供与しますが、特に理化学研究所バイオリソースセンター (BRC) へ供与することを目標としています。iPS 細胞株は慶應義塾大学内において、対応表による連結のための匿名コードと患者情報等との対照表を作成し、対応表とも紐づけができる個人を特定することができないよう加工をした上で、患者さんの臨床情報の要約 (疾患名・性別・年齢) とともに横浜市立大学、熊本大学および iPS 細胞バンクに供与され解析されます。ただし、上記の対照表は、慶應義塾大学内で厳密に管理され、慶應義塾大学外の機関に提供されることはありません。なお、理化学研究所 BRC では、対応表とも紐づけができる個人を特定することができないよう加工した状態を維持し、提供希望のあった機関に配布されます。理化学研究所 BRC では、原則として、希望機関の倫理委員会において適切であると認められている場合に iPS 細胞等を提供します。現在、文部科学省の支援の下で、理化学研究所 BRC にヒト iPS 細胞バンクが稼働しています。</p> <p>検体は、専門の業者に委託し、共同研究機関あるいは研究代表機関へ送付します。</p> <p>情報は、紙媒体で追跡可能な郵送します。また、集積された情報と検体の解析結果を共同研究機関と共有する際も同様の方法で提供します。</p> <p>保管期間は少なくとも本研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日、又は本研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とします。(管理責任者：各機関の責任者)</p>
<p><b>個人情報の管理</b></p>	<p>研究責任者は、患者さんの情報に対して研究対象者識別コードを付与します。研究対象者識別コードには、研究対象者のカルテ ID や氏名等の研究対象者個人を特定することができる情報は使いません。本研究では、研究対象者の同定及び照会のため、研究対象者識別コードから研究対象者を特定することができる個人情報を管理する表 (以下「対応表」) を作成しますが、当該対応表は、作成した研究機関外への提供は一切行いません。</p> <p>本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を特定できる情報を含まないこととします。</p>
<p><b>試料・情報の管理について責任を有する者</b></p>	<p><b>【研究代表機関に集積された検体・情報の管理および対応票の管理】</b></p> <p>横浜市立大学附属病院の個人情報の管理責任者は病院長であります。その責務を以下の者に委任され管理されます。</p> <p>研究代表者：横浜市立大学病院 脳神経内科 土井 宏</p> <p><b>【共有された情報の管理】</b></p> <p>共同研究機関の責任者</p>
<p><b>利益相反</b></p>	<p>本研究は、大学の基礎研究費および AMED 研究費を用いて行います。本研究研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような開示すべき利益相反はありません。</p>

## 情報公開用文書

(多機関共同研究用)

<b>研究組織 (利用する者 の範囲)</b>	【研究代表機関と研究代表者】 横浜市立大学附属病院 脳神経内科 (研究代表者) 土井 宏 【共同研究機関と研究責任者】 慶應義塾大学 生理学 (研究責任者) 岡野 栄之 熊本大学 発生医学研究所発生制御部門ゲノム神経学分野 (研究責任者) 塩田 倫史
<p>本研究に関するご質問・ご相談等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。</p> <p>ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますので下記連絡先までお申出下さい。</p> <p>また、試料・情報が当該研究に用いられることについて研究の対象の方もしくはその代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象といたしませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも対象の方に不利益が生じることはございません。ただし、拒否のお申し出をいただいた段階で既に研究結果が公表されていたときなど、データから除けない場合があります。</p>	
<b>研究への利用を拒否する場合の連絡先、研究全体に関する問合せ先：</b> 〒236 - 0004 住所：横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学附属病院 脳神経内科 (研究責任者・研究事務局) 土井 宏 電話番号：045 - 787 - 2800 (代表) FAX：045 - 788 - 6041	