

「難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」

《遺伝子とは》

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気に罹りやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子になります。

一つの細胞の中には数万種類の遺伝子が散らばって存在しています。全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。人体は約60兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子は精密な「体の設計図」です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。

《遺伝子と病気》

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と病原体、生活習慣などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合っているものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに

基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せも重要です。

《遺伝子解析研究への協力について》

この研究は難聴と関連がある遺伝子を見出し、どのような関連性があるかを検討するとともに、その結果を日常診療に役立てることを目的としています。

この研究では原因不明あるいは遺伝性の疑われる難聴のある方とその御親類に御協力をお願いしております。あなた（*）あるいはあなたの御親類は、このような難聴に罹患しておりますので、この研究に御協力して頂きたいのです。その内容は聴力検査を受けて頂くことと、通常の方法で血液を約20ml採血してこの研究に提供して頂くことです。もしどうしても採血ができない場合には、口から唾液を約2ml排出してこの研究に提供して頂くことです。身体の危険性はほとんどありません。また、難聴の発症が15才以下の場合で、乾燥臍帯を保存してある場合には遺伝以外の小児難聴の主たる原因であるサイトメガロウイルス感染を鑑別するために、希望に応じて各家庭で保存してある乾燥臍帯の半分を提供して頂くことです。

（*）あなたが提供者の代わりに説明を受けている場合には、その提供者のことで

具体的には、まずあなたにこの研究への協力をお願いする為、研究内容を含め、あなたが同意する為の手続きについて説明を行います。あなたがこの説明を理解し、研究に協力して血液等を提供することに同意する場合には、「遺伝子解析研究への協力の同意書」に署名することにより同意の表明をお願い致します。

《研究に協力するかどうかを考えるために》

(1) 研究に協力するかどうかは任意です。途中で気が変わるのも自由です。

研究協力するかどうかは自由意思で決めてください。強制いたしません。協力されなくてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

一旦同意された場合でも、不利益を受けることなくいつでも一方的に文書により、同意を撤回することができます。その場合は採取した血液や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合等、血液や遺伝子を調べた結果などを廃棄できないことがあります。

(2) 研究計画

研究題目：

難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究

(原因不明の難聴に関連する遺伝子を見つけだし日常診療に応用するための研究です。)

研究機関名：

この研究が行われる研究機関と責任者は下記のとおりです。

杏林大学医学部耳鼻咽喉科、国立病院機構東京医療センター、慶応義塾大学医学部臨床遺伝学センター、慶応義塾大学医学部遺伝子医学研究室、慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科、国際医療福祉大学言語聴覚学科、埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科、目白大学言語聴覚学科、千葉県こども病院耳鼻咽喉科、国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科、国立成育医療研究センター臨床検査部、国立精神神経センター疾病研究第二部、国立病院機構仙台医療センター耳鼻咽喉科、国立病院機構千葉東病院小

児科、国立病院機構名古屋医療センター耳鼻咽喉科、国立病院機構金沢医療センター耳鼻咽喉科、国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科、国立病院機構香川小児病院耳鼻咽喉科、国立病院機構呉医療センター耳鼻咽喉科、国立病院機構長崎医療センター耳鼻咽喉科、済生会宇都宮病院耳鼻咽喉科、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部、三井記念病院耳鼻咽喉科、静岡県立総合病院耳鼻咽喉科、神奈川県立こども医療センター耳鼻咽喉科、兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科、大阪市立大学医学部附属病院耳鼻咽喉科、兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科、広島県立広島病院小児感覚器科、関東労災病院耳鼻咽喉科、自由が丘杉内医院、国立病院機構関門医療センター耳鼻咽喉科、国立病院機構嬉野医療センター耳鼻咽喉科、札幌医科大学耳鼻咽喉科、理化学研究所統合生命医科学研究センター、東京医科歯科大学難治疾患研究所、理化学研究所統合生命医科学研究センター、横浜市立大学医学研究科医科学専攻、愛知医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座、けいゆう病院耳鼻咽喉科、自治医科大学さいたま医療センター耳鼻咽喉科、静岡赤十字病院耳鼻咽喉科、防衛医科大学校耳鼻咽喉科学講座、近畿大学医学部耳鼻咽喉科、東京都医学総合研究所ゲノム医科学研究分野・哺乳類遺伝プロジェクト、大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科、大阪市立総合医療センター遺伝子診療部、

済生会中央病院耳鼻咽喉科、かずさ DNA 研究所技術開発研究部、ハーバード大学医学部病理学科、ハーバード大学医学部ブリガム&ウィメンズ病院、ハーバード大学医学部ブロード研究所

ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。

研究目的：

分子遺伝学の発展により現在では大部分の原因不明の難聴に遺伝子が関係していると考えられています。今回の研究は遺伝子解析により難聴と遺伝子と

の関連性を調べ、難聴の原因の解明、治療法、予防法の確立をめざすためのものです。また遺伝子の検索により難聴の進行を予測あるいは予防できる可能性があります。さらには医学の進歩に役立てることを目標としています。

研究方法：

聴力検査により聴覚を確認します。この検査に身体の危険性はありません。遺伝子解析に必要なのは、血液約5-20mlです。血液の細胞からDNAを取り出して、以下の項目から同意を得られたものについて、難聴に関係していると思われる遺伝子の解析を行います。採血は通常用いられている方法ですので、身体の危険性はほとんどありません。どうしても採血ができない場合や、血液細胞のDNAと他の組織のDNAの比較が必要な場合には、口から唾液を約2ml排出して用いさせていただきます。または、他の検査などの際に採取された組織が保管されている場合は、あなたの同意が得られた試料について、そこからDNAを取り出して用いさせていただきます。診療のための難聴遺伝子検査が行われている場合には、研究として重複する解析を行うことを避けるために、既にある検査結果を利用させて頂く場合があります。

1) 既知の難聴遺伝子の解析

日本人の難聴の原因として頻度の高いミトコンドリア遺伝子とコネキシン遺伝子の変異およびそれ以外の既知の難聴遺伝子

将来、新たな難聴の原因遺伝子と難聴遺伝子候補について検討する場合は、それぞれの遺伝子解析ごとに倫理審査を受けて承認が得られた場合に実施します。

2) ヒト全遺伝子解析による難聴原因遺伝子の決定

難聴の原因が、ミトコンドリア遺伝子とコネキシン遺伝子およびそれ以外の既知の難聴遺伝子の変異とは関連しておらず、難聴の原因となる特定の遺伝子を推測することが困難な場合には、可能であれば、次世代シーケンサーによりヒト全遺伝子（約2万個）あるいはその一部の解析を行い難聴の原因となる遺伝子の探索を行います。

- 3) 小児難聴の主たる原因であるサイトメガロウイルス感染を鑑別するために、各家庭で保存してある乾燥臍帯の半分を提供して頂ける場合は、組織中のサイトメガロウイルスの有無を調べます。

大部分の遺伝子解析は東京医療センター耳鼻咽喉科研究室にて行なわれますが、当研究室での解析が困難な一部の遺伝子解析は、検体とその情報が匿名化された状態で共同研究機関に送付されて解析が行なわれる場合があります。

研究計画書等の開示：

希望があれば、この研究の内容をみることができます。

(3) 試料提供者にもたらされる利益および不利益

本研究の結果があなたに有益な情報をもたらす可能性としては、本研究により難聴遺伝子の関与が認められれば、難聴の治療法の選択に役立つことも期待できます。また難聴の進行の予測や予防も可能になる可能性もあります。難聴の遺伝に対するカウンセリングも行えます。さらに、難聴に伴って将来発症する可能性がある他の疾患をある程度予測できる可能性があり、その場合はその疾患に対して予防対策をとることにより、健康状態

をより良く維持することに役立ちます。

本研究の結果があなたに不利益な情報をもたらす可能性としては、遺伝子情報の漏洩が万が一起こった場合に、現時点では予測できないような不利益（就職、結婚、保険加入など）が被験者に生じる可能性があります。そのため万が一の漏洩に備えて以下に記載する方法で秘密保持を徹底致します。

(4) 個人情報の保護

遺伝子の研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、外部に漏れないように取り扱いを慎重に行う必要があります。あなたの試料や診療情報は、分析する前に個人情報を削除して新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結び付ける対応表は杏林大学医学部耳鼻咽喉科の個人情報管理者により厳重に管理します。

符号の対応表の情報は、研究の解析と結果の開示、遺伝カウンセリングに際して必要不可欠であることから、杏林大学医学部耳鼻咽喉科と国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科の本研究担当者限定して知らされません。将来、符号の対応表の情報を知らされる研究担当者に変更、追加が必要な場合には、倫理委員会の審査を受けて承認を得て変更、追加する場合があります。

遺伝子配列解析作業の一部を外部の情報解析受託会社に委託する場合があります。その場合にも、上に述べた符号を付けた形でデータを受託会社に渡しますので、受託会社があなたの氏名を知る事はありません。情報解析受託会社とは秘密保持契約を締結します。

(5) 遺伝子解析結果の開示

本人が成年の場合は、本人が開示請求したときのみ本人に対して行いません。家族や親類から遺伝情報の開示請求があっても開示しません。しかし本人が家族や親類に開示してもよいことを表明した場合は、あなたの意志を尊重します。本人が未成年の場合は16才以上であれば、原則として本人と親権者に開示します。本人が16才未満の場合は、原則として親権者に開示しますが、親権者と相談の上、本人の理解能力に応じて本人に開示することがあります。なお、本人が結果を知らないでいたいと最初からあるいは途中から表明していた場合は、遺伝子解析の結果はお伝えしません。開示する場合には、その際および被験者の希望に応じて適宜、十分な遺伝カウンセリングを行なう準備をしています。同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない血縁者への連絡については、解析を受けた本人が行うことを原則としますが、了解のもとに担当医が行うことも可能です。しかし、血縁者の健康にとって極めて重要な医学的情報であって、知らせることにより重大な結果になることを防止でき、他に手段がなく、医の倫理委員会も同様に考えた場合には、本人の了解が得られなくても家族に連絡をとる場合があります。

ヒト全遺伝子あるいはその一部を対象とした難聴原因遺伝子の解析では、約2万個の全てあるいはその一部の遺伝子を調べます。研究を通じて、難聴の患者さんが共通する特定の遺伝子に異常をもっていることが示されれば、その遺伝子が難聴の原因遺伝子であると判断されます。このようにして難聴の原因遺伝子が解明された時に、あなたが説明を望まれる場合にかぎり、その遺伝子の解析結果について説明を行います。また、あなたの承諾・依頼なしにご本人以外の方に結果を告げることはいたしません。

この際、残りの遺伝子の分析の結果については、たとえ難聴以外の病気と関係のある遺伝子の異常が見つかったとしても、このことをあなたにお伝えする事はありません。研究全体の成果が得られず、難聴の原因遺伝子が解明されない場合には、いかなる解析結果もあなたにお伝えする事はありません。

(6) 研究成果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

(7) 研究から生ずる知的財産権について

遺伝子解析の結果に基づいて、特許等の知的財産権が生じる可能性があります。この知的財産権は、提供された検体やそこに含まれている遺伝情報そのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。ですから、「検体を提供したのだから、その検体に関わる知的財産権を当然もつはずだ」と、あなたが主張することはできません。また、その知的財産権により経済的利益が生じても、同じ理由によりあなたはその権利を主張できません。

(8) 遺伝子解析研究終了後の試料等取り扱い方針

あなたの血液などの試料は原則として本研究のために用いさせていただきます。しかし、もしあなたが同意して下されば将来の新たな研究のための貴重な資源として、研究終了後もそのまま匿名化した状態で保管させていただきます。

す。将来試料を新たな研究に用いる時はあらためて倫理委員会において承諾を得た後、あなたに再度説明して同意を得た場合に利用します。乾燥臍帯を提供頂いた場合はサイトメガロウイルス検査後に残った乾燥臍帯は回収不可能な状態で破棄します。

(9) 費用負担に関する事項

遺伝子解析は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。しかし、遺伝子解析の結果により病気の診断がつき新たな検査や診断、治療が必要となったときや遺伝カウンセリングには、一般診療と同様の個人負担となります。この研究への協力に対しての報酬は支払われません。本研究の費用は厚生科学研究費補助金によっています。

(10) 問い合わせ・質問の受付先

本遺伝子解析についての問い合わせ先や質問は、以下の担当がお受け致します。

杏林大学病院耳鼻咽喉科

増田正次

TEL 0422-47-5511 (代表)

この研究は杏林大学医学部倫理委員会の承認を受けて行なっています。