

「先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明」 についての説明書（患者様用）

【遺伝子、遺伝性疾患、および遺伝子解析についての説明】

《遺伝子とは》

人体は約 60 兆個の細胞から成り立っていて、細胞ひとつひとつの「核」という場所に遺伝情報が含まれています。それぞれの細胞はその情報に従って様々な活動を行ないます。遺伝情報をつかさどるのが DNA と呼ばれる物質で、A、T、G、C という 4 種類の塩基が長い鎖状につながり、その配列（塩基配列）によって情報が決定されます。DNA の情報を鋳型としてメッセンジャーRNA(mRNA)という物質が作られ（転写といいます）、核の外に伝えられます。この DNA と mRNA が遺伝子の本体となります。

《遺伝子と病気》

こうした大切な役割を持つ遺伝子の違いは様々な病気の原因になることがあります。

完成された人体の細胞の一部で遺伝子が増え、その細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といいます。がんがその代表的な病気です。この場合、その遺伝子の異常が子孫に伝わっていくことはありません。

一方、親が遺伝子の異常をもっていて、その異常が子に伝わる（いわゆる遺伝する）ことがあります。また親の遺伝子に全く異常がないのに、親の精子や卵子の遺伝子に突然変異が生じて病気になる場合があります。これらを胚細胞変異といい、遺伝形式によっては子や孫にもその病気が発症する可能性があります。この研究では主に胚細胞変異について研究します。

ヒトは父親と母親から形が同じ染色体（常染色体と呼びます）を 1 本ずつ（22 対 44 本）と男女を決定するための性染色体を 1 本ずつ（女性は XX、男性は XY と男女で種類の異なる 2 本が 1 対となっている染色体）をもらいます。

ある遺伝子の異常（遺伝子変異ともいいます。以下遺伝子異常と遺伝子変異を同義に用います）が子孫へと伝わり病気を発症する遺伝形式には主に、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝および伴性劣性遺伝があります。

常染色体優性遺伝は父親または母親のどちらか一方から異常な遺伝子を受け継ぐと発症するもので、この場合、異常遺伝子が子に伝わる確率は 50%となります。ただし病気の種類によっては遺伝子異常があっても発症しないこともあります。両親ともに正常でも、その子供に突然変異で遺伝子異常が生じ発症する場合があります。

常染色体劣性遺伝は常染色体の 2 本のうち、1 本に異常があっても発症しない（こういう状態を保因者といいます）病気で、2 本の染色体がともに異常な場合にのみ発症します。つまり、多くの場合両親は健康な保因者であり、保因者の両親から異常な遺伝子を 1 本ずつ受け継いだために発症するものです。

伴性劣性遺伝では 1 本の X 染色体に異常があり発症するものです。女性は X 染色体が 2 本あり、1 本の X 染色体に異常があっても、もう一方が正常なら健康であり発症しませんが（保因者になる）、男性は母親より X 染色体を 1 本しか受け継ぎませんので、その X 染色体に異常があれば発症することになり

ます。常染色体優性遺伝と同じように、母親が保因者でなくても、子供のX染色体に突然変異で遺伝子異常が生じ発病する場合があります。

遺伝子の異常によって発症する病気を遺伝疾患と呼びますが、ヒトにおける多くの病気は遺伝疾患であることが知られています。私たちは20,000個以上あるヒトの遺伝子のうち、7個以上の遺伝子に変異があると推測されていますが、多くは片方の染色体（遺伝子）にのみ変異があるため発症しないことが多いのです。遺伝子変異があること自体は、一般的なことと考えられます。

原発性免疫不全症候群は、遺伝子異常によって発病する疾患です。免疫に関係する遺伝子に変異があり、その遺伝子がプログラムする活動に異常がでるために発症する病気です。同じ遺伝子に変異があっても、発症時期、症状、重症度などは個人差が大きく、遺伝子変異だけでは説明ができない場合があります。

この遺伝子解析研究への協力について

まず、この研究への協力をお願いするにあたり、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたがこの説明をお聞きになり研究に協力して末梢血や皮膚、口の中の粘膜細胞を提供することに同意していただける場合には、「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を表明していただきますようお願いいたします。

この研究への協力にはあなたの同意が必要です。年齢が20歳未満の方につきましては、親権を有する代諾者の承諾も併せて必要になります。

【この研究に関する説明】

《はじめに》

富山大学医学部小児科学教室では、理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA 研究所、および厚生労働省難治性疾患克服研究事業・原発性免疫不全症候群調査研究班・参加施設（北海道大学小児科、東北大学小児科、東京医科歯科大学小児科、防衛医科大学校小児科、富山大学小児科、金沢大学小児科、信州大学小児科、名古屋大学小児科、岐阜大学小児科、京都大学小児科、広島大学小児科、九州大学小児科、宮崎大学小児科：以下厚労省免疫不全症班参加施設）と共同で遺伝子解析を行い、病気の正確な診断を行い、さらに疾患に関係する遺伝子を見つけ出そうとしています。また、病気の成り立ちを理解するために、遺伝子産物（タンパク質）の機能について研究し、よりよい治療法の開発を目指しています。

本文書は、あなた（注）にこの研究への協力をお願いするため、研究の内容および、あなたが同意するための手続きについて説明したものです。以下に、遺伝子解析に関する要件と、研究協力への同意に関わるいくつかの重要な点を説明します。

（注）患者様（検査を受ける方）が 20 歳未満の未成年者であって、同意という行為に際し、親権を有する代諾者を必要とする場合は、「あなた」とは代諾者を含みます。この説明書では以下同様とします。

（1） 研究計画の概要 について

- ・あなたから血液などの検体をいただき、原発性免疫不全症候群の原因となる遺伝子を体系的に検査します。
- ・あなたの症状、検査データ、治療法などの基本的な医療情報と、遺伝子解析結果をデータベースとして、個人情報保護された安全な形で保管します。
- ・DNA, RNA および細胞を分離して、詳細な検討のために保管いたします。

実施題目	先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明
実施機関と責任者	富山大学附属病院小児科講師 金兼 弘和 〒930-0194 富山市杉谷 2630 電話：076-434-7313（ダイヤルイン）
研究期間	平成 20 年倫理審査委員会承認後から平成 25 年 3 月 31 日まで
共同研究施設	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 谷口克 かずさ DNA 研究所ヒトゲノム応用研究部 小原収 厚労省免疫不全症班参加施設（本学を除く上記 12 施設） ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります。
対象とする疾患名	先天性免疫不全症候群（重症複合免疫不全症、Wiskott-Aldrich 症候群、高 IgM 症候群、無 γ グロブリン血症、Ataxia-Telangiectasia、分類不能型免疫不全症など約 120 個）のうち症状やこれまでの検査結果からあなたの病気として疑われるもの 疑われる病気： 疑われる遺伝形式：
調べる遺伝子名	共通 γ 鎖, JAK3, IL-7 受容体, RAG1, RAG2, DCLRE1C, DNA ligase IV,

	<p>CD3δ, CD3ϵ, CD45, ZAP70, WASP, TNFSF5, AICDA, TNFRSF5, BTK, SAP, ATM, NBS1, TACI, BUFF-R, FOXP3, CXCR4 など総数約 120 個のうちあなたの病気の原因と考えられる候補遺伝子。</p> <p>候補遺伝子：</p> <p>ただし、遺伝子倫理審査委員会の許可を得た上で、病気と関連のある遺伝子の種類があらたに追加される可能性があります。</p>
--	---

(2) 研究の目的

先天性免疫不全症候群は、遺伝子の異常により細菌やウイルスといった病原体から体を守っている免疫系に生まれつき異常を示す病気の総称で、現在までに約 120 個の病気がわかっています。個々の病気の症状は共通しており、易感染性（重い感染症に何度もかかったり、治りが悪かったり、健康な人では感染しても問題にならないような弱い病原体に感染し重症化すること）を示します。先天性免疫不全症候群が疑われた場合は、早く正確に病気を診断して、一刻も早く適切な治療を開始する必要があります。

先天性免疫不全症候群の診断はこれまでは、症状と一般的な血液検査から行なったり、一部の遺伝子を検査したりして行われてきましたが、体系的な検索が行うことが難しいことから、正確な診断ができないこともありました。最近の研究の進歩により、本症候群の多くについて原因となる遺伝子が見つかり、体系的に遺伝子診断をすることで、より早くより正確に診断が行えるようになってきました。早期に診断がつけば、時期を逃さずに適切な治療法を選択することができるようになります。重い感染症に罹ることを予防することや、よい状態で骨髄移植や臍帯血移植といった病気そのものを治すような治療を行うこともできます。この研究の第一の目的は、早期に的確な遺伝子診断を行うことにあります。

もう 1 つの目的として、それぞれの疾患の症状や検査データと遺伝子の変異などを検討することにより、注意すべき症状やデータについての情報を集めたり、病気が生じてくるメカニズムをより深く理解したりすることがあります。そのために個人情報保護された形でデータベースを作って、多角的にデータを解析します。

さらに、これまで原因として同定されている遺伝子に異常が見つからなかった患者様については、新たな原因遺伝子の検索も合わせて行ないます。

(3) 研究協力をお願いする理由

本研究の結果、あなたの病気を早期にかつ正確に診断できるようになり、感染の予防、適切な生活管理、最適な時期での適切な治療法などが可能になる可能性があります。また、あなたの病気の予後（これからについて）、ご家族の病気発生の危険性などを知ることも出来るようになる可能性があります。またより多くの患者さんのデータを集積することで、注意すべき問題点が明らかになる可能性もあります。

あなたの診断を確定して治療方針に役立てることが第一ですが、比較的患者さんの数が少ない原発性免疫不全症候群については、症状や検査データを集積して、病気をより深く理解し、より良い治療を確立していくことが大切と考えています。従って、ご説明させていただいた研究目的を達成するためには、1 人でも多くの方のご協力が必要です。この説明をお聞きいただき、十分にご理解いただいたうえで、本研究に参加していただきますようお願い申し上げます。

(4) 研究の方法

あなたから、治療開始前の採血の際に血液 5(-10)mL を採取させていただきます。また血液の細胞とその他の細胞で遺伝子異常の有無が異なると考えられる場合や、より詳細な解析が必要な場合には、皮膚の細胞や口の中の粘膜細胞の提供をお願いすることがあります。

いただいた細胞からは DNA と RNA を取り出します。取り出した DNA (時に RNA) を用いてあなたの病気の原因になっていると考えられる候補遺伝子の塩基配列を調べます。まずポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法 (極めて微量な DNA や RNA のなかから、目的とする特定の遺伝子だけを酵素を使って選択的に大量に増幅させる方法) により候補となっている遺伝子のみを大量に増やします。増やした遺伝子を用いて直接塩基配列決定法 (A、T、G、C、4 種類の塩基がどのような順番で並んでいくのかを酵素を使って調べる方法) により遺伝子の異常を解析します。現在この方法は遺伝子の塩基配列の異常を調べる際に使われる一般的な方法で、感度よく異常を検出します。しかし、遺伝子配列に異常が検出されても、直ちにそれが病気の原因になっていると断定することはできません。本当に病気の原因になっているかどうかを知るために、その遺伝子の情報を基にして作られるタンパクが正常かどうかや、作られたタンパクが正常に働くかどうかについての検討も行い総合的に判断します。

上記の検討を行うために、血液からリンパ球を集めて、EB ウイルスを感染させることにより、制御なく増殖する B リンパ球を得たり、T リンパ球をフラスコの中で刺激して何百倍、何千倍にも増やしたりすることがあります。

これらの研究は主として富山大学医学部小児科で行いますが、研究内容によっては理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターおよびかずさ DNA 研究所、および厚労省原発性免疫不全症研究班参加施設で行います。また、試料提供者の診療記録から得られる基本的な情報 (症状、検査データ、免疫機能、用いている薬など) を、個人が特定されることのない条件で使わせていただきます。基本的情報は、添付の資料のように、理化学研究所の中のセキュリティーが確保されたコンピュータの中に、個人の情報が消された形で蓄積されることとなります。

(5) 実施計画などを見たいとき (実施計画の開示)

希望があれば、個人情報や研究の独創性確保に支障を来さない範囲内で、本研究の計画内容を見ることができます。遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合には、それを用意し、説明させていただきます。

(6) 研究参加者にもたらされる利益および不利益

(2) に記載したように、早期にかつ正確に診断と、それに基づく感染の予防、適切な生活管理、最適な時期での適切な治療法の選択が利益としてあげられます。

不利益としては、採血や皮膚の細胞を取る際の痛みがあります。このため皮膚細胞を採取する際は局所麻酔を用いて痛みの緩和に努め、5mm 平方程度の皮膚を薄く採取させていただきます。ごく稀に局所麻酔薬に対するアレルギー反応が強く起こる場合がありますが、その場合は迅速に対応できるようあらかじめ準備をしておきますし、細胞を取る際は熟練した医師が行います。口の中の粘膜細胞を取るときには口の中を滅菌した綿棒で擦るだけなので痛みはありません。

また、あなたの遺伝子に異常があることがわかった場合は、病気そのものに対する不安、就職、結婚、妊娠や生命保険への加入などや家族内での問題など新たな倫理的、法的、社会的問題が生じてくる可能性があります。このため、あなたの不安や疑問点を相談したり、解決したりする手段として、富山大学附属病院では遺伝子診療外来を設けており、あなたの不安や疑問点の軽減に努めます。

研究に参加されない場合でも治療上の不利益を受けることはありません。

(7) 診断結果に応じた医療上の対応方法

遺伝子診断にて遺伝子異常が見つかり、より正確な診断ができた場合、現在その病気に最も適していると考えられる治療法を選択して治療します。遺伝子異常が見つからなかった場合でも、これまで行なわれている診断方法を用いて、現在行なわれている標準的な治療法を選択して治療に当たります。

(8) 遺伝子診断を受けなかったときに予想される不利益と利益

遺伝子診断を受けない場合には、症状や一般検査、免疫学的検査などから推測した診断名がつけられます。一部の疾患では遺伝子を調べなくても、遺伝子が指示して作るタンパクを調べることにより、ほぼ正確に診断できることもあります。その場合でも遺伝子診断により、診断が確定します。もし様々な情報によって、どういう遺伝子変異があると、どういう経過となり、どういう治療が良いのかがわかるのであれば、治療法選択上は情報が多い方が有利と思われれます。

一方、従来の診断方法のみでは診断がつかない場合には、診断が確定しないままでは、症状・経過の予測や治療法の選択上、多少の困難を伴うことがあると思われれます。

遺伝子診断を受けないことによる利益は、診療上は、特にないと思われれます。

(9) 研究協力の任意性と撤回の自由について

この臨床研究はあくまであなたの自由意志によってご協力いただくものです。この研究にご協力いただかなかったとしても、あなたの不利益はなく、現在受けている診察や治療に何の不利益もありません。

一旦同意していただいた場合でも、あなた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ます。その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消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などのように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

(10) 個人情報の保護

遺伝子解析の結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他人に漏れないように、個人情報保護法に基づき取扱いを慎重に行っています。解析を開始する前に、あなたの検体や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりにイニシャルと生年を含んだ新しい符号がつけられます(匿名化)。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、本大学の遺伝情報管理者が厳重に保管します(連結可能匿名化)。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には符号しか分からず、誰の検体を解析しているのか分かりません。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたの希望に応じて説明する場合や、倫理委員会が必要性を認めた場合は富山大学医学部小児科研究室においてこの符号を元の氏名に戻す操作を行ない、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

あなたの疾患に関するデータ(症状・検査結果など)は理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターで管理されますが、そこでは、あなたを特定することが不可能になっています(連結不可能匿名化)。

(11) 遺伝子解析の結果を伝えることについて

遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたが説明を望む場合に、あなたに対してのみ行ない、たとえあなたのご家族に対しても、あなたの承諾または依頼なしに結果を告げることはいたしません。遺伝子解析結果は原則として、私たちから説明させていただきますが、ご希望に応じて主治医から説明さ

せていただくこともあります。

(1 2) 未成年者に対する結果の伝え方について

あなたが未成年者(20歳未満)である場合には、あなたと代諾者に遺伝子を調べた結果を説明します。あなたには、あなたの理解力に応じて、わかる範囲で説明させていただきます。あなたが遺伝子検査の結果について説明を受けなくとも、成人後にその説明を希望する場合は、代諾者の承諾なしに、あなたに結果を説明します。

また、連結可能匿名化が行われている研究期間内にあなたが20歳に達した場合には、検体保存や個人データのデータベース化について、可能な限り改めてあなたの同意を得るようにいたします。

(1 3) 解析結果の公表について

あなたの協力によって得られた研究の成果は、あなたやその家族の氏名などの個人情報明らかにし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。

(1 4) 研究から生ずる知的所有権について

遺伝子解析の結果に基づいて、特許等の知的所有権が生じる可能性があります。この知的所有権は、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生まれてきた価値に対するものです。そのため、あなたが知的所有権を主張することはできません。また、その知的所有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。

(1 5) 遺伝子解析が終わった検体について

細胞、DNA、RNA、タンパク質などの検体は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本遺伝子診断のために使用されます。もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も富山大学医学部小児科学教室および理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターにて保管させていただきます。

現在原因遺伝子がわからない場合には、将来遺伝子が見つかったり、血縁者様の保因者診断などに役立てたりするために連結可能匿名化を行ない、検体を保管します。将来、検体を医学研究に用いる場合には、改めてその研究について倫理審査委員会に申請し、承認を受けた上で実施します。

その場合、研究課題、研究目的などは厚生省免疫不全症研究班ホームページ上に説明を公開します。将来の医学研究のための保管について同意いただけない場合は、この研究が終了後、検体を廃棄いたします。

(1 6) 遺伝子診断の費用について

この研究は理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA研究所、および厚生労働省難治性疾患克服研究事業・原発性免疫不全症候群調査研究班からの研究費によって行なわれますので、その費用をあなたが支払う必要はありません。この研究は特定の営利団体とは関係がなく、またその支援も受けていません。また、研究への参加に対して、報酬は支払われません。

(1 7) 遺伝カウンセリングについて

あなたやご家族が、病気のことや遺伝子解析研究、遺伝に関して、不安に思われることや、相談した

いことがあるかもしれません。その場合には富山大学附属病院において、遺伝カウンセリングを受けることが可能です。また必要に応じて、他施設の遺伝カウンセリングもご紹介します。主治医、インフォームド・コンセント担当者にその旨申し出てください。

富山大学遺伝カウンセリング連絡先：

担当医師：富山大学医学部小児科 金兼 弘和 TEL：076-434-7313

(18) 問い合わせの受付先

この研究について何か分からないことや心配なことがありましたら、いつでも担当者（担当医師）にご相談下さい。連絡先は以下のとおりです。

問い合わせ先

診療担当者（担当医師）氏名：富山大学医学部小児科 金兼 弘和

連絡先：TEL：076-434-7313

以上本説明書に基づきご説明いたしましたが、本研究内容につきご理解いただき、この研究に参加されることを同意される場合は、同意書に署名し、日付を記入して担当者（担当医師）にお渡し下さい。

説 明 日 平成 年 月 日

説明者の氏名および職名： _____

説明者の署名または記名・押印： _____

同 意 書

富山大学附属病院小児科講師 金兼 弘和殿

私は遺伝子解析研究（先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明）について、（ ）より説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついで、次の条件で研究協力を同意致します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 遺伝子の分析を行うこと。
- 研究目的
- 遺伝子解析に必要なもの
- 遺伝子解析の費用
- 研究計画書等の開示
- 個人情報の保護
- 試料の他の研究への利用
- 遺伝子解析を受ける人の権利
- 解析結果の報告
- 研究に協力することによる利益と不利益

研究協力への同意（説明を受け理解した項目の全ての□にレを記入した方は、1の「はい」または「いいえ」に○を付け、署名して下さい。）

1. 提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。

はい

いいえ

署名：

(1の「はい」に○を付け、署名した方は、2-1または2-2のどちらかを選択し、「はい」または「いいえ」に○を付け、署名してください。2-1と2-2の両方を記載する必要はありません。)

2-1. 本研究が終了した時、速やかに試料等を廃棄してください。

はい いいえ 署名： _____

2-2. 提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されるとともに、長期間保存され、将来、新たに計画・実施される遺伝子の分析を含む医学研究に使用されることに同意します。

はい いいえ 署名： _____

平成 年 月 日

氏名 (試料等提供者本人又は代諾者) _____

(代諾者の場合本人との関係) _____

住所 _____

電話 () _____

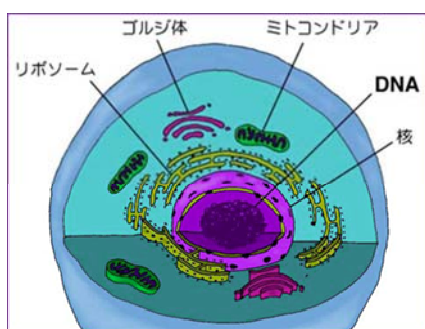
署名又は記名・捺印 _____

説明者の所属および職名 _____

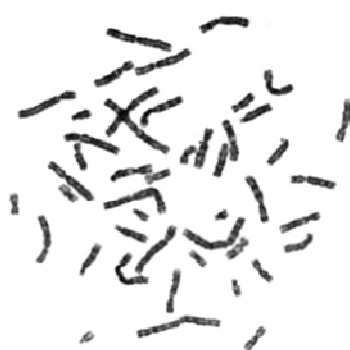
説明者の署名または記名・捺印 _____

用語説明

1. 遺伝子・DNA・染色体・細胞について (図)

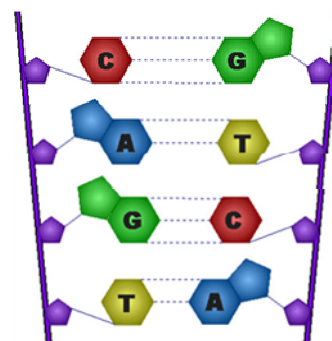


細胞



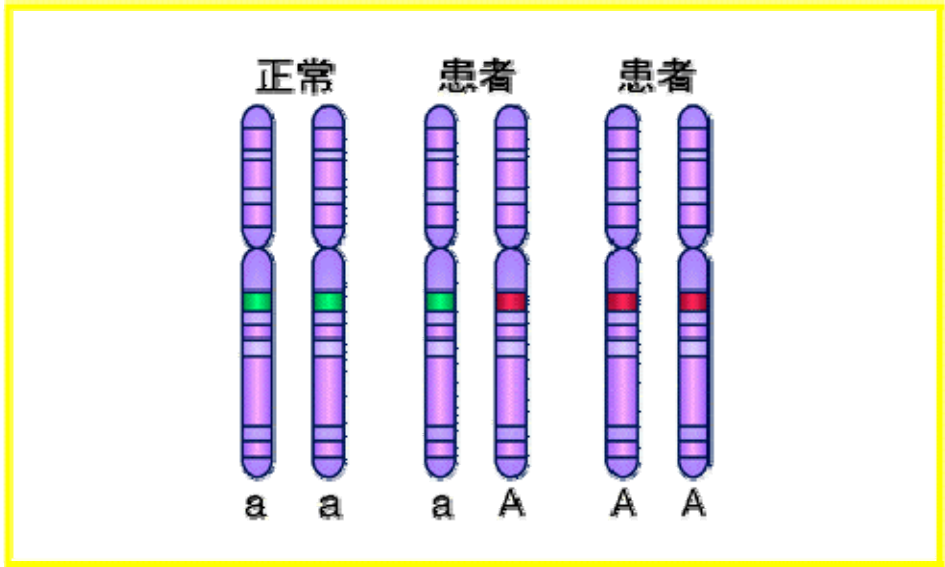
染色体

遺伝子

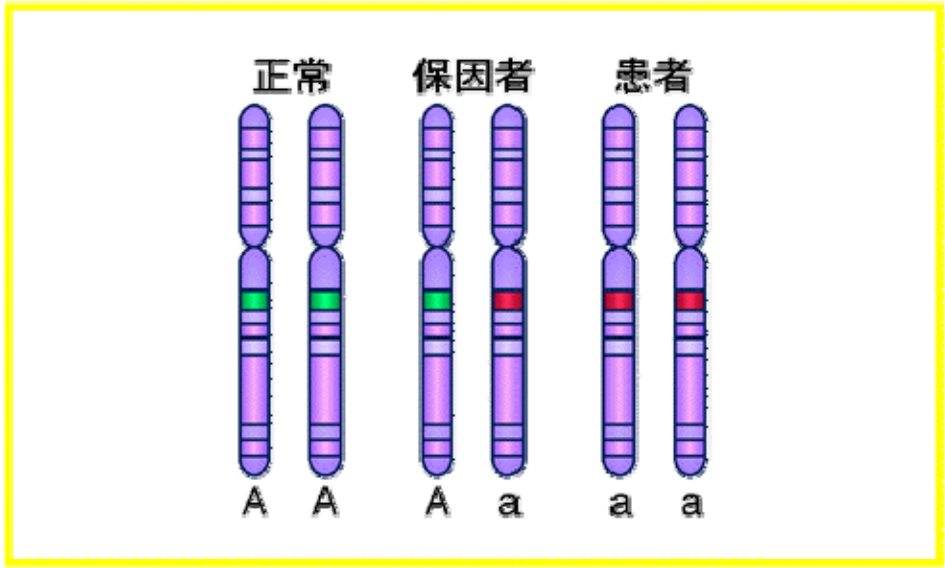


2. 遺伝形式について

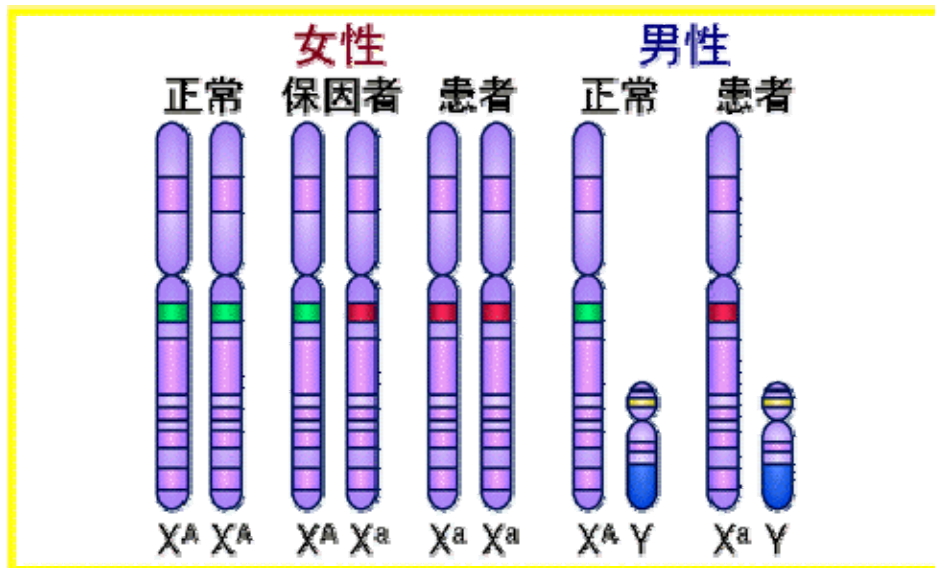
常染色体優性遺伝



常染色体劣性遺傳



伴性劣性遺傳



3. 細胞株について

病気の原因をさぐる研究をするに当たって、遺伝子が設計図を書いてできあがった最終的な産物である細胞を用いて検討することには大きな意味があります。1つにはたくさんのタンパク質やRNAを取り出すことができることであり、もう1つには細胞の働きを調べることができることがあげられます。

いただいた血液などからとってこられる細胞の数には限りがあり、また細胞はしばらくすると壊れてしまいますので、細胞が何回も分裂して、増えることができるように、フラスコの中で操作を加えることがあります。EBウイルスというウイルスは成人の大半ですでに感染していて、一生涯の中ですべて過ごすウイルスですが、このウイルスを白血球のなかのBリンパ球（B細胞）という細胞に感染させると、何回も分裂して増える細胞ができます。これをEBV感染B細胞株と言います。またフラスコの中でTリンパ球を刺激して、増えるようなものを加えると、何百倍、何千倍にも増やすことができます。このようにしてできたものが体外増殖活性化Tリンパ球です。ともに凍結して何年もの間保存することができます。必要なときに取り出して、室温に戻して、それからもう一度増やすことができます。

【この研究に関する説明】 小児用

《はじめに》

すでに受け持ちの先生から、あなたの病気について説明を受けていると思います。あなたの病気は生まれつき微生物（細菌やウイルスなど）に弱い原発性免疫不全症と考えています。原発性というのは「生まれつき」ということです。「免疫不全症」というのは抵抗力が弱いという意味と考えてください。先天性免疫不全症にはいくつもの種類がありますが、それをすべて1まとめにして言うときには、「先天性免疫不全症候群」と呼んでいます。

富山大学医学部小児科は、あなたと同じような病気を診断し、どうしてこういう症状ができるのかを調べて、より良い治療の方法をさぐるために、全国の大学の医師たちと一緒に研究を行っています（厚生労働省免疫不全症班会議と呼びます）。またそのほかの研究所（理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさ DNA 研究所）と一緒に、原因となる遺伝子を見つけて、病気を正しく診断しようとしています。また、どうしてこういう病気になるのかを調べるために、遺伝子産物（いでんしさんぶつ：タンパク質）の働きについて研究し、よりよい治療法を見つけようとしています。

遺伝子やタンパク質という言葉は難しいかもしれませんが、これについては、別の説明書を用いて、かみ砕いて説明します。大まかに今は、遺伝子はあなたの体の設計図、タンパク質は設計図によってできた体を構成する材料と考えていてください。

これからこの研究で行うことを説明します。わかりにくいことも多いと思いますが、できるだけわかるように、ゆっくりと説明します。わからないことがあったら、いつでも聞いてください。

（2） 研究のおおまかな内容について

- ・あなたから血液などをいただき、先天性免疫不全症候群の原因となる遺伝子を順序立てて検査します。
- ・あなたの症状、検査データ、治療法などと、遺伝子解析の結果をデータベースとして、あなたと特定できないかたちで（個人情報保護といいます）、安全な形で保管します。
- ・あなたの遺伝子（DNA, RNA）および細胞を分離して、詳細な検討のために保管します。

実施題目	先天性免疫不全症候群の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明
実施機関と責任者	富山大学附属病院小児科講師 金兼 弘和 〒930-0194 富山市杉谷 2630 電話：076-434-7313 (ダイヤル)
研究期間	平成 20 年倫理審査委員会承認後から平成 25 年 3 月 31 日まで
共同研究施設	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 谷口克 かずさ DNA 研究所ヒトゲノム応用研究部 小原収

	厚労省免疫不全症班参加施設（本学を除く上記 12 施設） ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります。
対象とする病気の名前	先天性免疫不全症候群（約 120）のうち症状やこれまでの検査結果からあなたの病気として考えられるもの 考えている病気：
調べる遺伝子名	総数約 120 個のうちあなたの病気の原因と考えられる遺伝子。 考えられる遺伝子： 120 の中から検査しますが、遺伝子倫理審査委員会の許可を得て、他の遺伝子も調べることがあります（そのときはお話しします）。

（2）何のためにこの研究をするのでしょうか？

先天性免疫不全症候群は、体の設計図の異常により細菌やウイルスといった病原体から体を守っている「免疫系（めんえきけい）」が生まれつき弱い病気のことを言います。現在までに約 120 個の病気がわかっています。それぞれの病気の症状は似ていて、重い感染症に何度もかかったり、治りが悪かったり、健康な人では感染しても問題にならないような弱い病原体に感染し重症化したりします。先天性免疫不全症候群が疑われた場合は、早く正しく病気を診断して、できるだけ早く、一番良いと思われる治療を始める必要があります。

先天性免疫不全症候群の診断はこれまでは、あなたの症状や一般的な血液の検査をもとに行ったり、いくつかの遺伝子を検査したりして行われてきましたが、120 もの遺伝子を調べるのは大変なことで、正しい診断ができないこともありました。最近色々新しいことがわかってきて、本症候群の多くについて原因となる遺伝子が見つかり、これらを順序立てて遺伝子診断をすることで、より早くよりたどしい診断が行えるようになってきました。早く診断がつけば、時期を逃さずに一番良い治療を選ぶことができるようになります。重い感染症にかからないですむように、よい状態で病気そのものを治すような治療を行うこともできます。この研究の第一の目的は、できるだけ早く、正しい診断を行うことにあります。もしこの 120 個の中に当てはまるものがなければ、それ以外でこれかもしれないという遺伝子を調べてみることもあります。

同じような病気の方は、全国で 1000 人ぐらいはいることがわかっています。血圧の高い病気（高血圧）や、胃潰瘍（いかいよう）といった病気に比べると数は多くありません。この研究のもう 1 つの目的は、数が少ない病気なので、できるだけたくさんのデータを 1 つのところにまとめて、問題になることや、治療方法などについて、知恵を集め、よりよい治療を行えるようにするということです。

（3）研究協力をお願いする理由

こういう研究をすることによって、あなたの病気がより早く、より正しくわかることになると思います。そうすると熱を出したり、学校を休んだりすることがないように予防したり、一番良い治療法を選んだりすることができるようになるでしょう。これからのことについても、もっと確実なことをお話しできるようになると思います。また、たくさんの人のデータを集めると、こういうことも注意した方が良いとか、こういうことは大丈夫だとかいうこともわかってくると思っています。

そういう意味では、たくさんの人にこの研究に参加してもらうことが大切です。できるだけわかるように説明しますので、どうぞわからないことは質問してください。その上で参加するかどうか、お父さん、お母さんたちと話し合ってみてください。

(4) どんな方法で研究をするのでしょうか？

あなたから、血液を 5cc か 10cc ぐらいもらいます。もしもう少し詳しく検査したいというときには、綿棒で（実物をお見せします）、あなたの口の中を軽くこすったり、あなたの皮膚の一部(5mmx5mm)を、痛くないように麻酔（ますい）をしたうえで、とらせてもらったりすることがあります。あなたが嫌だといったら、行いませんから心配しないでください。

いただいた細胞からは DNA と RNA というものを取り出します。これが遺伝子といわれるものです。取り出した DNA を用いてあなたの病気の原因になっていると考えられる遺伝子を 1 つずつ読んでいきます。遺伝子は 4 つの文字だけを使った手紙（巻きもの）のようなもので、A、T、G、C という 4 つの文字だけから成り立っています。それを前から後ろに、後ろから前に読んでいくことができるのです。そうすると、どこかの文字が抜けていたり、重なっていたり、他の文字に変わっていて、文章が元のものとは変わってしまっているかどうかわかります。そういう間違いのことを「遺伝子変異（いでんしへんい）」と言います。そういうものがないかどうかを調べます。

もう少し詳しく、文字だけではなくて文章がちゃんとできていて、印刷までされているかどうかを調べるために、とらせてもらった血液からリンパ球というものを集めて、試験管（実際にはフラスコ）の中で、増やすことがあります。それによって印刷物（タンパク）をくわしくしらべて、どうしてこういう病気になったのか、どうしてこんな症状が出ているのか、どうやったらそれを治すことができるだろう、などという疑問に対して、答えをだせるかもしれないと思っています。

今回説明する研究は、私たちの小児科と 2 つの研究所（理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターおよびかずさ DNA 研究所）、それから全国で同じように、免疫不全症の子供たちを診察している病院（厚労省原発性免疫不全症研究班参加施設と呼びます）で行います。

先ほど説明したデータベースというものは、理化学研究所の中のコンピュータの中に、あなたであることが全くわからない形で保管されることになります。コンピュータは、他

の人が入ってきたり、インターネットで中をのぞかれたりしないような、万全の体制がひかれています。ですから、あなたのことについて、あなたの病気について、他の人がわかることはありません。

(5) この研究についてもっとくわしいことが知りたいとき

希望があれば、実際にはどんなことをしているのか、研究のないようについて、お見せすることができます。難しい言葉で書いてありますから、かみ砕いて説明します。

(6) この研究をすることによって私に何かいいことや悪いことがあるのでしょうか？

(2)にも書きましたが、正しく、早く病気を診断することが一番です。それによって熱を出したり、休んだりすることのないようにしたり、良い治療法を選んだりすることができます。

不利益としては、採血したときに痛い、ということがあります。あなたは今まで何回も採血をしてきていると思いますので、きっとわかると思います。初めての方は、予防注射のような痛みと思ってもらうと良いかもしれません。

皮膚をとるときには、麻酔の薬をそこに注射して、痛くないように薄くとりませんが、これは皆さんがおこなうことではありません。麻酔の薬があわなくて、皮膚がかゆくなったり、血圧が下がったりすることが稀にあります。いずれにせよ、あなた（とお父さん、お母さん）の許可を得てからしか行いませんし、また何があってもちゃんと対応できるように注意して行います。口の中の細胞を取るときには口の中を綿棒でこするだけなので痛みはありません。血液以外のものが必要な時には、皮膚ではなくて、できるだけ口の中の細胞をいただくつもりです。

また、あなたの遺伝子に「文字の間違い」があることがわかった場合は、病気のことについて不安になってしまうこともあるかもしれません。そういうときには、お父さん、お母さんたちと一緒に、説明します。どうしてこうなったの？と不安になることもあります。そういうときには、ここの病院では遺伝子診療外来を設けており、あなたが不安になることがないように、わからない点がよくわかるようになるように協力させてもらいます。

お父さん、お母さんたちと一緒に、研究に参加しないと決めても、これから診察や治療を受けていく上で、損してしまうことはありません。できるだけ良い診察、治療を心がけることにはまったく変わりありません。

(7) 結果がわかったら治療はどうなるのでしょうか？

遺伝子に「文字の間違い」があることがわかった場合は、現時点でその病気に対して一番良いと思われる治療の方法をえらびます。もし間違いがない場合でも、これまで通り、

あなたの症状や検査の結果を良く考えた上で、現在行われているもっとも一般的な（かつ一番良いと思われる）治療法を選んでいきます。

（８）この研究に参加しなかったときによって、何か良いことや悪いことがありますか？

この遺伝子診断を受けないときにも、あなたの症状や色々行ってきた、あるいはこれから行う検査からこんな病気だろうと予想して、治療に当たります。一部の病気では、印刷物（タンパク）をそのまま見ることができることもあります。もちろん、詳しい文字の間違いを知ることによって、もっといろいろなことがわかることもあるでしょう。逆にそれがわからないことによって、どういう治療にするか迷うこともあるかもしれません。

遺伝子診断を受けないことによって得することは、特にないと思います。

（９）研究に参加するかどうかはあなたたちが決めることです。一度参加することを決めても、いつでもやめるように言ってもらってかまいません。この研究はあくまであなたのお父さん、お母さんたち、あなたと相談して、受けたいと思ったときのみ、協力していただくものです。この研究にご協力いただかなかったとしても、あなたが損がすることはありませんし、現在受けている診察や治療も今まで通り、一番よいものとなるようにします。

一旦この研究に参加しようと決めた場合でも、あなたのお父さん、お母さんたち、あなたが、「参加をとりけしたい」と思ったときには、いつでも同意を取り消すことができます。それをするによって損をすることはありません。そのときにはいただいた血液や調べた検査の結果はすべて捨ててしまいます。ただ、こういう結果でしたと、医学のことを研究する雑誌などにのせている場合には、それを取り消すことはできません。もちろん雑誌にのった場合にも、あなたのことであるとは、私たち以外だれもわかりません。

（１０）あなたの名前や顔や住所などは他の人にはわからないように検査します。

今回検査する遺伝子解析（文字の並び方の検査）の結果は、とても大切なものです。他の人にはわからないように、「個人情報保護法」という法令にしたがって、とても慎重に、大切にとりあついています。検査を始める前に、あなたからいただいた血液、検査のデータなどからは、あなたの住所や氏名などが削られて、代わりにイニシャルと生まれたとしを含んだ新しい暗号がつけられます（匿名化といいます）。あなたとこの暗号とを結びつけるものは、ここの大学の責任者が責任を持って、他に漏れないように管理します（連結可能匿名化と言います）。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には暗号しか分からず、誰の検体をしらべているのか分かりません。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたのお父さん、お母さんなどが知りたいと言うときには、私たちの小児科でこの暗号を元の氏名に戻す操作を行ない、結果をお父さん、お母さんなどにお知らせするこ

とができます。

あなたの病気に関するデータ（症状・検査結果など）は理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターで管理されますが、そこでは、あなたであることは全くわかりません。（連結不可能匿名化と言います）。

（1 1）結果をあなたに説明することについて

あなたと代諾者（お父さん、お母さんなど）に遺伝子を調べた結果を説明します。あなたには、あなたの年や知識などを考えて、わかる範囲で、できるだけわかりやすく説明させていただきます。

あなたが遺伝子検査の結果について説明を受けなくとも、20歳を過ぎてからその説明を希望する場合は、代諾者の許可がなくても、あなたに結果を説明します。

（1 2）結果をみんなの前で発表することについて

あなたの協力によって得られた研究の成果は、あなたやその家族の氏名などのことが明らかにならないようにした上で、学会（医師や研究者が集まって病気のことなどを話し合うところ）や学術雑誌（医学や科学などのことについての研究をのせる雑誌）およびデータベース上などで、皆に発表されることがあります。

（1 3）「知的所有権」について

このことは今回お話ししませんが、知的所有権とは何かということを知りたいければ、また今回、あるいは別の機会にわかりやすく説明します。

（1 4）検査がおわった検体はどうしますか？

細胞、DNA、RNA、タンパク質などの検体は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本遺伝子診断のために使用されます。もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も富山大学医学部小児科学教室および理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターにて保管させていただきます。

現在原因遺伝子がわからない場合には、将来遺伝子が見つかったり、血縁者様の保因者診断などに役立てたりするために連結可能匿名化を行ない、検体を保管します。将来、検体を医学研究に用いる場合には、改めてその研究について倫理審査委員会に申請し、承認を受けた上で実施します。

その場合、研究課題、研究目的などは厚労省免疫不全症研究班ホームページ上に説明を公開します。将来の医学研究のための保管について同意いただけない場合は、この研究が終了後、検体を廃棄いたします。

（1 5）この研究にかかる費用について

あなたのお父さん、お母さんなどはこの検査についてお金を払うことはありません。またこの研究に参加してくれてもごほうびはありません。また、この研究は、どこかの会社がこういうことを行ってくれということで行っている研究ではありません。

(16) 遺伝カウンセリングについて

あなたやご家族が、病気のことや遺伝子をしらべる研究、遺伝ということに関して、不安に思われることや、相談したいことがあるかもしれません。その場合にはこの病院において、遺伝カウンセリングを受けることができます。主にはお父さん、お母さんにお話ししますが、あなたの年齢や、知識に応じて、またお話しする機会もあるでしょう。また必要に応じて、他の病院などの遺伝カウンセリングもご紹介いたします。お父さんやお母さんには、受け持ちの先生や、インフォームド・コンセントを担当する人に申し出てくださいと伝えていきます。

富山大学遺伝カウンセリング連絡先：

担当医師：富山大学医学部小児科 金兼 弘和 TEL：076-434-7313

(17) 問い合わせの受付先

お父さん、お母さんなどには何かわからないことがあったときなどの連絡先を伝えていきます。以下の通りになっています。

問い合わせ先

診療担当者（担当医師）氏名：富山大学医学部小児科 金兼 弘和

連絡先：TEL：076-434-7313

とても難しい話だったと思います。説明を聞いていただいた「しょうこ」として、「同意書」にサインをお願いします。もしわからないことがあったら、またお話ししましょう。

説 明 日 平成 年 月 日

説明者の氏名および職名：

説明者の署名または記名・押印：
