

「神経筋変性疾患のゲノム解析研究」へのご協力をお願い

代表者 所属：津山中央病院 内科 職名：医長 氏名：松本 菜見子
共同担当者 所属：岡山大学脳神経内科 職名：講師 氏名：森原 隆

1. 目的

神経疾患の原因遺伝子または疾患感受性遺伝子、修飾遺伝子は十分に明らかになっていないが、解析技術の進歩により原因遺伝子が同定される疾患は増えてきている。遺伝子診断を行ってはいじめて診断が確定できる場合も少なからずあり、また結果的に対象の疾患が除外された場合も、鑑別診断として重要な意味をもつ。さらに酵素補充療法をはじめとして、治療法が確立されつつある遺伝性疾患も増えてきたことや、各疾患の経過や予後、療養上の対処方法、遺伝に関する情報が提供できる点から、神経疾患における遺伝子診断の占める役割は大きい。神経疾患の中には、神経難病と呼ばれる疾患も少なくなく、患者や家族にとって、遺伝子診断は診断が確定するという期待がある一方、診断そのものが不安を与えることを深く理解し、診療を進めることが肝要である。

我々が診療の対象としている神経変性疾患の中には、原因遺伝子が特定されており確定診断のために遺伝子検査が必要な疾患、一般に孤発性であっても一部が遺伝性であり複数の原因遺伝子が存在することが明らかになっている疾患、原因は不明であるが何らかの遺伝子異常を有する可能性がある疾患が含まれている。

既知の原因遺伝子および病態との関連が示唆されている感受性遺伝子の候補遺伝子について、シーケンシングによる解析を行い、既知原因遺伝子による患者の同定、上記遺伝子の多型ないし変異と病態との関連の有無を検討することが必要である。既知原因遺伝子の変異を有さない家系については、ゲノムワイドの連鎖解析と病因遺伝子のポジショナルクローニングを行うことが必要である。また DNA のエピゲノム変化、DNA・RNA の細胞外への漏出などの変化が関与している可能性もあり、これらについての解析も実施する。

神経筋変性疾患の原因遺伝子または疾患感受性遺伝子、修飾遺伝子を明らかにし、それらの病態を明らかにすることが本研究の目的である。また、神経筋変性疾患を発症していない方（配偶者、同胞、両親、正常対照者等）から同意が得られれば、遺伝子試料（DNA・RNA）の収集を行う。これらの遺伝子試料を用いて、各疾患に影響を及ぼす遺伝的要因の候補を明らかにすることで、病気の進行と共に変化する臨床症状と診断、病態解明、予後予測を可能とし、更に、治療法の開発に寄与し、臨床症状を改善することを目的としている。

2. 対象と方法

1. 研究のデザイン：多施設共同・遺伝子解析研究

2. 研究方法

神経筋変性疾患を発症している患者及び、神経筋変性疾患を発症していない方（配偶者、同胞、両親、正常対照者等）から、文書によるインフォームド・コンセントを得て、末梢血液 14mL（血漿中 DNA・RNA 解析を行う場合は 20mL）を採血し、血液中のリンパ球より DNA・RNA、血漿中より DNA・RNA を抽出する。臨床像から候補となる原因遺伝子を検討できる場合には、Sanger シーケンス、各種 PCR、サザンブロットなどにより解析を行う。網羅的な解析が必要な場合には DNA・RNA 試料を外部委託に送付し、原因遺伝子の同定（エクソーム解析、全ゲノム解析）を行う。既報の遺伝子変異を認めない場合などは、親

族も含めたゲノムワイド解析を行う。親族については未発症者が含まれる可能性があるため、遺伝カウンセリングも行う。同定された変異に関しては、機能解析で病原性を検討する。患者試料は匿名化し、遺伝子解析研究を行う。正常対照試料は個人情報が見えない状態で解析に使う。

3. 観察および検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

通常診療で実施される項目について観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。同意説明文書による同意取得後に、通常診療で行う採血の際で採血を行う。1回あたりの研究用採血量が20mLを超えないようにする。また、診療上の必要で取得された組織（もしくは線維芽細胞のように組織から樹立された培養細胞）からDNA、RNA、タンパク質を抽出するなどの機能解析をすることがある。末梢採血（全血14mL、19mL、もしくは20mL）もしくは診療上の必要があり採取された組織の残余：遺伝子検査は既報の原因遺伝子に対する直接塩基配列決定法、real-time PCR/digital PCRを用いた遺伝子量解析、またはrepeat-primed PCR法、サザンブロット法、ロングリード法などで解析を行う。既報の遺伝子変異を認めない場合は、親族も含めたゲノムワイド解析やエクソーム解析、全ゲノム解析を行う。親族については未発症者が含まれる可能性があるため、遺伝カウンセリングも行う。同定された変異に関しては、RNAやタンパク質抽出なども含め機能解析で病原性を検討する。

4. 研究対象者の選定方針

以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない者に対し、インフォームド・コンセントを実施し、同意を得られた者あるいは拒否の申し出のなかった者を組み入れる。

選択基準：

1) 倫理委員会承認後から2029年9月末日の間に本学及び共同研究機関、研究協力機関の外来または入院で診療する患者の内、神経疾患に該当する患者やその患者の親族。あるいは神経筋疾患を有さず対照と考えられる方。

2) 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な患者。

除外基準：上記選択基準を満たさない患者。

3. 研究期間

倫理委員会承認後～2029年9月30日

4. 調査票等

研究資料にはカルテから以下の情報を抽出し使用させていただきます。あなたの個人情報は削除後匿名化し、個人情報などが漏洩しないようにプライバシーの保護には最新の注意を払います。

- ・年齢、性別、家族歴、既往歴、嗜好、診察初見など
- ・検査データ、画像データ、手術記録、病理記録など
- ・治療内容、有害事象など

5. 情報の保護

調査により得られたデータを取り扱う際は、被検者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないようにします。

個人情報は完全に秘匿されておりますのでご安心下さい。もし患者様自身やご家族の情報が研究に使用されることについてご了承頂けない場合には研究対象としますので下記までご連絡下さい。

津山中央病院 病院長 岡 岳文

連絡先：電話 0868-21-8111（担当：内科 松本 菜見子）