

遺伝子解析研究実施計画書

受付番号	G2019-004
------	-----------

研究責任者氏名	今井 耕輔	研究責任者所属・職	茨城県小児・周産期地域医療学講座・寄附講座准教授		
研究題目	原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の遺伝子解析と患者レジストリの構築				
研究実施場所	日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD) 東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座、発生発達病態学分野 京都大学、防衛医科大学校、東北大学、国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所、岐阜大学、尼崎総合医療センター、九州大学別府病院、北海道大学、筑波大学、広島大学、東京女子医科大学、群馬大学、信州大学、金沢大学 (今後追加予定の共同研究機関は別紙参照)				
共同研究機関	京都大学、防衛医科大学校、東北大学、国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所、岐阜大学、尼崎総合医療センター、九州大学別府病院、北海道大学、筑波大学、広島大学、東京女子医科大学、群馬大学、信州大学、金沢大学 (今後追加予定の共同研究機関は別紙参照)				
研究遂行者 (実施責任者及び分担研究者)					
氏名	所属	職	責任者・研究者の別	役割分担	研究倫理講習会 受講証番号
森尾 友宏	発生発達病態学分野 JSIAD	教授	研究代表者	総括・遺伝子・機能解析	第 29-501 号
今井 耕輔	茨城県小児・周産期地域医療学講座 JSIAD	寄附講座准教授	研究責任者	総括・遺伝子・機能解析	第 01-971 号
金兼 弘和	小児地域成育医療学講座 JSIAD	寄附講座教授	分担研究者	遺伝子・機能解析	第 30-501 号
梶原 道子	医病・輸血・細胞治療センター	講師	分担研究者	遺伝子・機能解析	第 29-0166 号
遠藤 明史	医病・臨床試験管理センター	特任助教	分担研究者	遺伝子・機能解析	第 30-456 号
井澤 和司	京都大学大学院医学研究科	助教	分担研究者	同意取得・患者登録・解析	
野々山 恵章	防衛医科大学校小児科学講座 JSIAD	教授	分担研究者	同意取得・患者登録・解析	
笹原 洋二	東北大学病院小児科 JSIAD	准教授	分担研究者	同意取得・患者登録・解析	
河合 利尚	国立成育医療研	部長	分担研究者	同意取得・患者登	

大西 秀典	究センター 岐阜大学医学部 附属病院小児科 JSIAD	准教授	分担研究者	録・解析 同意取得・患者登 録・解析
平家 俊男	兵庫県立尼崎総 合医療センター JSIAD	院長	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析
堀内 孝彦	九州大学病院別 府病院 JSIAD	教授	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析
山田 雅文	北海道大学大学 院医学研究院 JSIAD	准教授	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析
高田 英俊	筑波大学小児科 JSIAD	教授	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析
岡田 賢	広島大学大学院 医系科学研究科 小児科学	講師	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析
宮前 多佳子	東京女子医科大 学病院膠原病リ ウマチ痛風セン ター 小児リウ マチ科	講師	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析
石毛 崇	群馬大学大学院 医学系研究科小 児科学講座	講師	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析
重村 倫成	信州大学医学部 小児科	講師	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析
和田 泰三	金沢大学医薬保 健研究域医学系	教授	分担研究者	同意取得・患者登 録・解析

研究補助者（研究を補助して実施する者）

--	--	--	--	--

研究期間	医学部遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会承認後～2024年3月31日 研究期間が5年を超える場合は5年経過時に更新申請予定。
------	--

研究目的	<p>【研究の背景】</p> <p>原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患は、遺伝子の異常により細菌やウイルスなどの病原体から体を守る免疫系に、生まれつき異常を示す病気の総称である。診断に至れば予防的抗菌薬投与、γグロブリンの定期補充などにより感染症予防が可能であり、さらに造血細胞移植により根治的な治癒も期待できる。また、免疫調節障害により、発熱が続いたり、発疹が出現したりすることもあり、免疫を抑制する治療が必要なこともある。最近の研究により400以上の原因遺伝子が明らかにな</p>
------	---

り、遺伝子検査により原発性免疫不全症・自己炎症性疾患の診断の確定のみならず、移植適応の有無、生物学的製剤の使用を含めた治療法の選択に重要な役割をはたす時代になった。そういった背景のもと、2017年から原発性免疫不全症、自己炎症疾患・早期発症型炎症性腸疾患の遺伝子検査が保険収載となった。それに応じて、疾患分類ごとに各研究班が保険収載検査として報告する対象遺伝子リストを作成し、検査所に提案している状況である。本邦では、2009年に原発性免疫不全患者のレジストリ（PIDJ：PID database in Japan）が構築され、患者の実態把握が可能になった。発足後9年間で4481例の患者が登録され、そのうち64%で遺伝子解析が施行されてきた。これらの事業の継続性を確保するとともに、患者データベースの拡充とセキュリティ確保、バイオバンク構築を介してPID患者の病因・病態解明を推進すること、またより良い患者診療や、ネットワーク形成などを目的として、2017年6月に一般社団法人日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）が発足した。JSIADの設立により、公益性の高い一般社団法人が中心となり、原発性免疫不全症、自己炎症疾患・早期発症型炎症性腸疾患の疫学調査、遺伝子解析、病態解明に取り組む枠組みが確立された。しかしながら、現在保険承認されている原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の塩基配列解析のみではまだ不十分であり、診断にはより多数の候補遺伝子の解析とRNAや蛋白機能解析のデータの蓄積が必要となる。また、希少疾患であるため自然歴や治療反応性など不明な点が多数存在する。

原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患においてはこれまで400以上の責任遺伝子が同定されている。本邦においてもPIDJを中心とした遺伝子解析により、責任遺伝子を同定されてきた。各疾患の患者数はごく少数であり、正確な人数は把握されていない。

原発性免疫不全・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患は患者数が少なく、さまざまな医療機関に患者が点在するため、原発性免疫不全・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の情報が1つに集約できていないことが病態の解明や治療研究の進展を遅らせる原因となっている。本研究では、原発性免疫不全・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患レジストリを難病プラットフォームに構築することで、患者の情報を集約することが可能となり、収集した多くの臨床情報を基にあらゆる角度から解析を行う。それらの結果を基にして、原発性免疫不全・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の自然歴の解明が可能となる。

【難病プラットフォームとは】

日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の難病研究班を対象とした横断的な情報統合基盤。ゲノム情報統合部門、臨床情報統合部門、個人情報管理部門より組織される。

・難病プラットフォームについて

難病プラットフォームは本研究で収集した情報を他の情報と統合することで、疾患への悉皆性を高め、疾患の全体像や病態の解明を飛躍的に向上させる情報基盤の構築を目指していく。また集約した情報の共有や二次活用を通じ、疾患の研究の発展を推進する。

・難病プラットフォームの構成について

難病プラットフォームは、ゲノム情報統合部門、臨床情報統合部門、個人情報管理部門により構成され、各部門の全体を管理する。また、各研究班と連携して、レジストリ構築・運営やゲノム解析等を支援し、各研究班と共有しているデータを管理する。

ゲノム情報統合部門は各研究班と共有しているデータのうち、個人情報管理部門で匿名化されたオ

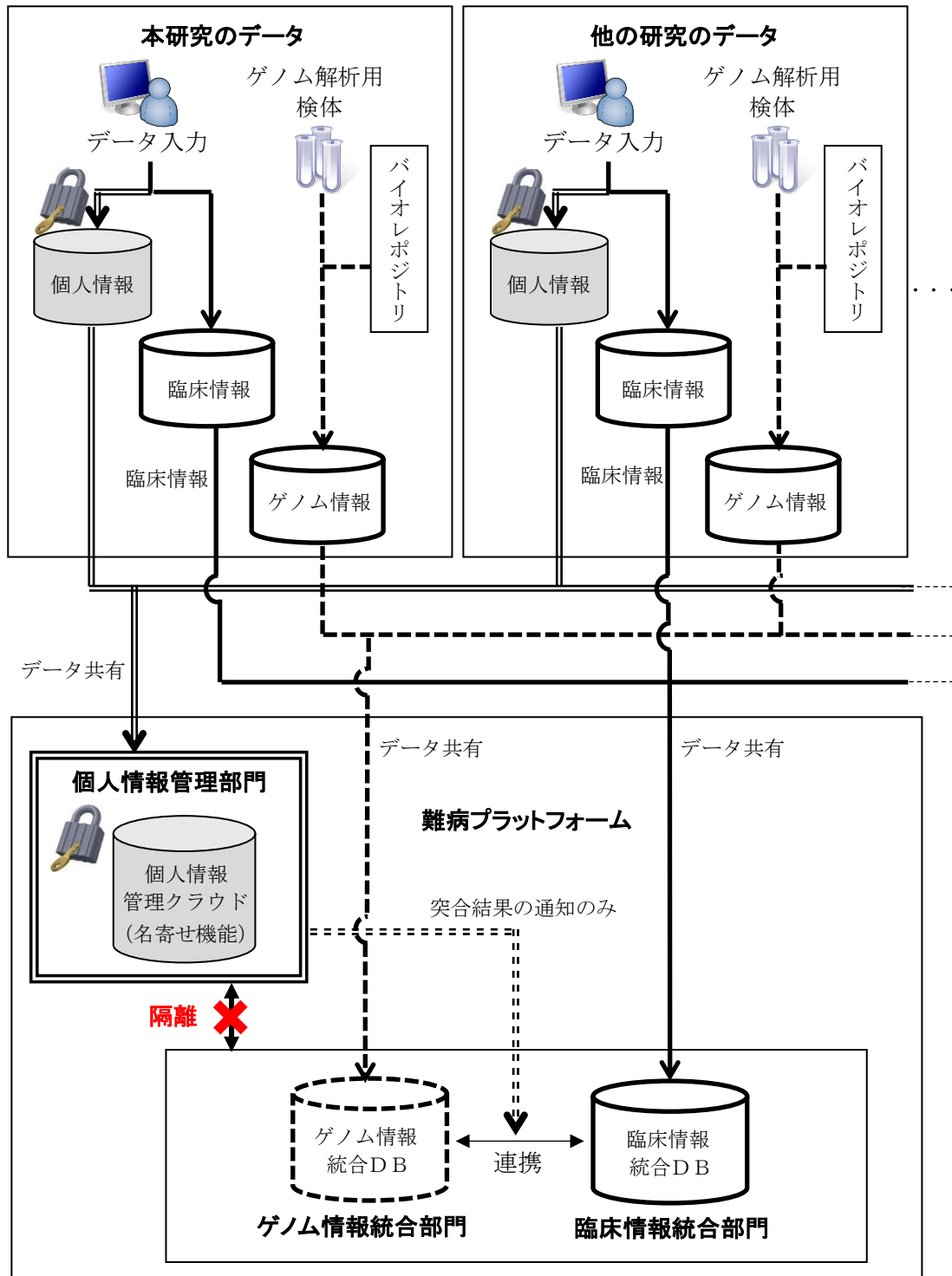
ミックス情報の管理・運用及び遺伝子解析を行い、ゲノム関連情報について、安全管理を行う。また、臨床情報統合部門と連携し、臨床情報についても集約・統合し、ゲノム情報と合わせて総合的な解析を行う。

臨床情報統合部門は各研究班と共有しているデータのうち、個人情報管理部門で匿名化された臨床情報について統合・管理し、集計・分析・解析を行う。また、ゲノム情報統合部門と連携し、個人識別符号に該当しない情報を受け取り、臨床情報と合わせて総合的な解析を行う。

個人情報管理部門は各研究班と共有しているオミックス情報と臨床情報の匿名化を行う。また、個人情報管理クラウドに集約された「個人を直接特定できる個人情報」を管理し、名寄せ機能による突合結果をゲノム情報統合部門及び臨床情報統合部門へ通知する。

(なお詳細は研究実施計画書【原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の遺伝子解析と患者レジストリの構築】項目 35~37 参照)

【難病プラットフォームとのデータ共有】



【背景を踏まえた研究目的・新規性・意義】

・目的

原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患患者の遺伝子診断・病因病態解明に取り組み、研究の推進を介して患者により良い診療を提供することを長期的な目的とする。また患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、自然歴や予後因子を解明し、将来的に原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献するとともに、治験への活用も行う。

・新規性・意義

疾患関連性不明の変異が多数存在するため遺伝子診断が不十分であったり、発病機序が明らかでないもしくは治療法が確立していないなど、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患について、病因・病態の解明、診断・治療・予防法の開発が必要である。これを推進するため、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の遺伝子検査体制を確立するとともに、患者のデータ収集を行い、患者や治療に関する情報を集約することで、今後の原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の病態解明及び治療研究を推進することが可能となる。

本研究では、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患患者の症例集積体制を確立し、患者背景、生活環境、生活状況、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患の症状及び治療歴等を追跡調査する。多くの臨床情報の収集を行い、各省庁、機関等とも連携することで、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の自然歴が解明され、病態の理解は治療法開発が促進されると期待できる。

研究方法

【研究の種別】

- ・人体試料を採取するか？ 採取する 採取しない
- ・介入研究か観察研究か？ 観察研究 介入研究 (UMIN 試験 ID :)
- ・侵襲はあるか？ 侵襲あり 軽微な侵襲あり 侵襲なし
- ・多施設共同研究か？ 本学のみ 多施設 (本学が主) 多施設 (本学が分担)
- ・他施設から試料・情報の授受はあるか？
 あり なし
- ・海外へ試料・情報の提供を行う予定はあるか？
 あり (国名 : 施設名 :) なし

【研究対象者の症例登録期間】

- 該当あり (医学部倫理審査委員会承認日～2024年3月31日)
- 該当なし

【研究対象者および試料・データ等に関する事項】

○選択基準

- 1) 原発性免疫不全症・自己炎症性疾患患者・早期発症型炎症性腸疾患、及びその疑い患者
- 2) 文書で研究参加への同意が得られた患者 (家族解析等のため健常人においても遺伝子解析、蛋白解析等を行う。ただし健常人は難病プラットフォームへの登録はしない)

○除外基準

研究者等の判断により対象として不適当と判断された患者

○目標症例数：年間約 600 例

目標症例数設定根拠

2009 年に PID 患者のレジストリ（PIDJ：PID database in Japan）が構築され、PID 患者の実態把握が可能になった。発足後 9 年間で 4481 例の PID 患者が登録された。患者数は徐々に増加傾向であることから、年間 600 例を目標とする。

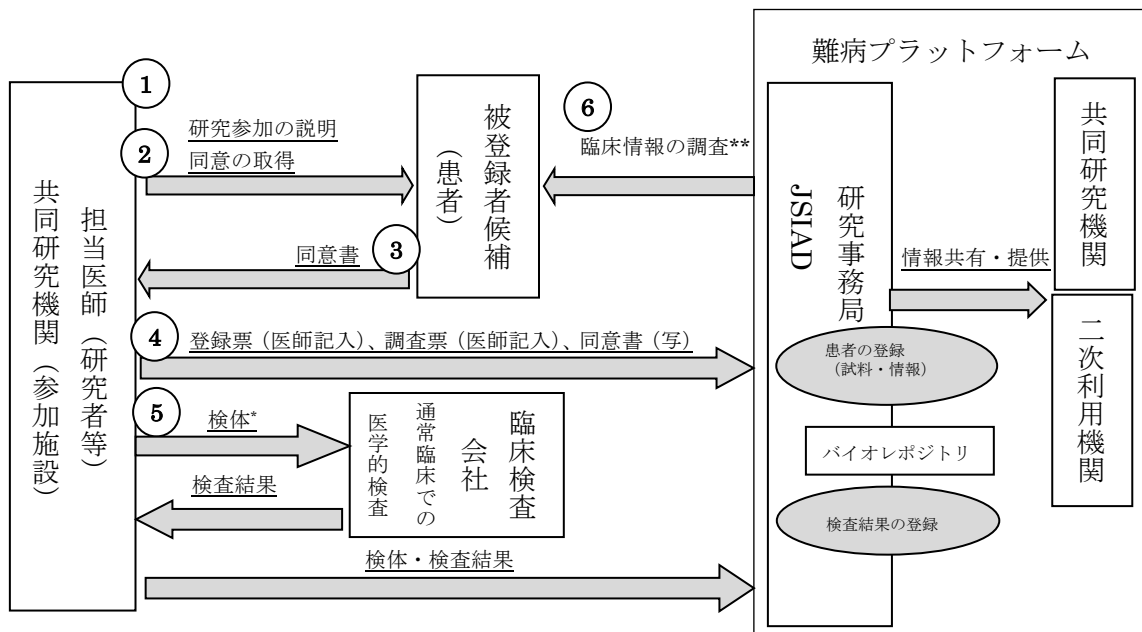
[使用する検体（情報）の種類、量、採取方法]

- ・原則として末梢血（5-10ml。年齢・病態により配慮）。骨髄穿刺液、皮膚生検材料(5x5mm まで)。尿や唾液や口腔内擦過物なども用いる場合がある。
- ・新たに検体を採取する場合と、診療等で得られた検体を使う場合がある。

【実施手順・方法】

研究のフロー

本研究は、以下のフローに従い、①～⑥の順序で実施する。



*臨床検査会社を経由しない場合もあり

各研究機関の研究者等は、倫理審査委員会①の審査を経た同意説明文書を用いて、被登録者候補（又は代諾者）に対して本研究の概要を説明し②、本研究への参加について文書で同意を取得する③。同意に際して、以下の点についての同意を確認する。1）保険診療で遺伝子解析を実施している場合⑤、それにより疾患関連変異が同定されない場合は保険収載されていない遺伝子を含む探索的遺伝子解析を行う。2）保険診療で行った遺伝子解析結果と探索的遺伝子解析結果の研究結果としての開示、3）患者登録。1）の同意が得られた場合、原発性免疫不全症・早期発症型炎症性腸疾患疑いであれば既知原因遺伝子である約 400 遺伝子、自己炎症性疾患であれば約 25-30 遺伝子の解析を行う。2）の同意が得られた場合、保険診療で行った遺伝子解析結果は研究者より JSIAD へ開示され、JSIAD の診断委員会で共有される。必要に応じて RNA や蛋白機能解析を行う。また、必要に応じて血液、組織を培養した細胞

株の解析・保存を行う場合もある。3) に関して同意が得られた場合、難病プラットフォームへの登録を行う④。研究事務局から臨床情報の調査や登録票の依頼を行うことがある⑥。

実施手順

(1) 倫理審査委員会の審査

各研究機関の研究者等は、本研究の実施に関して所属する医療機関の倫理審査委員会（又は中央倫理審査委員会）に審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。

(2) 被登録者候補の同意

各研究機関の研究者等は、倫理審査委員会の審査を経た同意説明文書を用いて、被登録者候補（又は代諾者）に対して本研究の概要を説明し、本研究への参加について文書で同意を取得する。

(3) 登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の送付

共同研究施設にて解析を行うとともに、データベースを構築することを目的としているため、情報の共有（提供）が必要となるため、各研究機関の研究者等は、同意を取得した被登録者候補の臨床情報を記載した登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）を研究事務局に送付し、被登録者候補の登録手続きを進める。

(4) 登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の受領・確認

研究事務局は、各研究機関の研究者等から送付された登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）の内容を確認し、研究登録に問題ないか否かを確認する。

(5) 患者の登録及び初回調査

研究事務局は、送付された登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）の内容を確認し、被登録者候補を本研究に登録する。研究事務局は、登録票（医師記入）もしくは調査票（医師記入）の内容に不足があった場合には、研究者等は直接被登録者本人に問い合わせを行い、必要な情報を収集する。なお、登録された被登録者の研究参加期間は、登録後から研究期間満了までとする。継続する場合には5年毎に延長申請を行う。

(6) 各研究機関からの試料（検体）の送付（初回登録時）

各研究機関の研究者等は、同意を取得した被登録者の匿名化された試料（検体）をバイオレポジトリ用及びゲノム解析用の検体として臨床検査データとともに研究事務局に送付する。研究事務局は、臨床検査データを被登録者の臨床情報として登録する。

(7) 試料・情報の収集

追跡調査時の被登録者の詳細な臨床情報は、各研究機関の研究者等が収集する。ただし、（研究者等が収集した臨床情報に不足があった場合／研究者等から被登録者に連絡を取ることができない場合）、研究事務局は被登録者に連絡を取り、必要な情報を取得する。また、追跡調査時も試料（検体）を取得する場合は、初回登録時と同様に臨床検査会社を通して研究者等及び研究事務局が臨床検査データを入手する。（臨床検査会社を経由しない場合もあり）

(8) バイオレポジトリ用生体試料の保管

研究代表者は、共同研究機関より受領した試料・情報（生体試料）をバイオレポジトリ用の生体試料として、研究代表機関の保管施設（東京医科歯科大学細胞治療センター内）にて、適切な条件下で保管する。

(9) ゲノム解析等の実施

遺伝子解析は、衛生検査所もしくは原発性免疫不全症候群調査研究班・参加施設*、厚生労働省難治性疾患政策研究事業・原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班・参加施設**、自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究班・参加施設***、JSIAD 連携施設で行う。サンガー法、次世代シーケンサーによる解析を行う。

*~***別表 1~3 参照

観察・検査

(1) 観察・検査の項目

診療情報の調査項目

【初回登録時の調査項目】

- 1) 氏名、連絡先
- 2) 生年月日、性別
- 3) 出生情報
- 4) 診断名、指定難病患者の認定の有無
- 5) 発症年月、診断年月
- 6) 診療医療機関名、診療科
- 7) EQ-5D-5L
- 8) 家族歴
- 9) 遺伝子解析結果
- 10) その他の臨床情報

【追跡調査時の調査項目】

- 1) 転帰
- 2) EQ-5D-5L
- 3) 治療内容と治療効果
- 4) 合併症
- 5) その他の臨床情報有害事象

臨床検査項目

【初回登録時の検査項目】

- 1) 一般血液・尿・髄液検査
- 2) 画像・病理所見
- 3) その他の検査結果

【追跡調査時の検査項目】

- 1) 一般血液・尿・髄液検査
- 2) 画像・病理所見
- 3) その他の検査結果

(2) 観察、検査の実施方法

診療情報の調査方法

1) 研究者等からの診療情報

研究者等は、被登録者の診療情報を調査票（担当医師記入）に記載し研究事務局に送付する。

2) 被登録者からの診療情報

被登録者候補は、研究事務局から受領した登録票（患者記入用）に直接情報を記載し研究事務局に送付する。研究事務局は、被登録者からの診療情報について被登録者本人から電話等で直接取得する。

ゲノム解析等の実施方法

ゲノム解析

患者血液などより DNA を抽出し、マルチプレックス PCR ライブラリー法あるいは DNA ライブラリーのハイブリダイゼーションキャプチャー法により候補遺伝子のタンパク質コードエクソンを濃縮する。目的遺伝子領域が濃縮されたライブラリーを用いて、次世代シーケンシングにより全タンパク質コードエクソン領域の塩基配列を解析し、候補となる遺伝子バリエーションを検出する。可能な場合には、臨床検査として実施された次世代シーケンシングデータ（BAM ファイル）の提供をうけ、その二次解析を実施する。必要に応じて、検出された遺伝子バリエーションについてサンガー法を用いた確認を行う。また、必要に応じて RNA やタンパク質レベルでの検証や、同遺伝子バリエーションの有無を血縁者に対して確認する作業を行う。さらに患者および血縁の末梢血もしくは生体試料を用いて、検出した遺伝子バリエーションの機能解析を行う。また、必要に応じて血液、組織を培養した細胞株の解析・保存を行う場合もある。

対象遺伝子は、共通γ鎖、JAK3、IL-7 受容体、RAG1、RAG2、DCLRE1C、LIG4、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD45、ZAP70、WASP、CD40L、AICDA、UNG、PIK3CD、CD40、TNFRSF5、BTK、SAP、ATM、NBS1、TACI、BAFF-R、FOXP3、CXCR4、GATA2 など総数約 400 個の原発性免疫不全・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の既知の責任遺伝子群。期間中に責任遺伝子と判明した遺伝子群を含む。この追加解析でも遺伝的原因が同定できない場合に、それぞれの担当施設で、より網羅的なゲノム解析や機能解析を追加して実施する場合には、各施設の別途の研究計画、説明同意書に基づき、説明し、同意を患者から所得することとする。

RNA、蛋白機能解析

末梢血等の生体試料から RNA を抽出し発現解析等を行う。また蛋白発現解析等を行う。また、必要に応じて血液、組織を培養した細胞株の解析・保存を行う場合もある。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」班参加施設、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類・診療ガイドライン確立に関する研究」班参加施設、および JSIAD 協力施設において総数約 400 個の遺伝子解析・RNA、蛋白機能解析を行う。

統計解析

希少疾患であり、それぞれの疾患毎の患者数は少ない。そのため遺伝子型-表現型、発症年齢、治療反応性、生存率などについて評価を行う。

<p>評価項目</p> <p>1) 自然歴 2) 遺伝子型-表現型 3) 疫学</p> <p>【提供の記録に関する保管】</p> <p>■計画書に記載 □別紙に記載 □MTA □該当なし</p>
<p>この研究に関連した経験・実績とその対応</p>
<p>1. Bousfiha, A. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. Journal of Clinical Immunology 38, 129–143 (2018).</p> <p>2. Picard, C. et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. Journal of Clinical Immunology 38, 96–128 (2018).</p> <p>3. Miot C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG/NEMO mutations. Blood. 2017 Sep 21;130(12):1456-1467.</p> <p>4. Honda F, et al. The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. Nat Immunol. 2012 Feb 26;13(4):369-78.</p> <p>5.Okano T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. J Allergy Clin Immunol. 2018 May 18.S0091-6749(18)30707-3.</p> <p>6.Hoshino A, et al. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jul;140(1):223-231.</p> <p>7.Tsujita Y, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2016 Dec;138(6):1672-1680.</p>
<p>研究に要する費用種別（経費区分を選択し□に印を付け、()内を記載してください。）</p>
<p>□運営費 □受託・共同研究費 □受託事業費（番号・研究代表者） □補助金（文部科・厚生科・COE）（番号・年度・課題名・研究代表者） □寄付金（番号、主任研究者） ■その他：科研費以外の補助金（原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確率に関する研究）</p> <p>日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業研究費/厚生労働省の難治性疾患政策研究事業研究費、JSIAD学会運営費で実施する。</p>
<p>起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関わり（利益相反）</p>
<p>利益相反自己申告書 ■提出済</p>
<p>予想される成果およびその社会的な意義</p>
<p>疾患関連性不明の変異が多数存在するため遺伝子診断が不十分であったり、発病機序が明らかでないもしくは治療法が確立していないなど、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患について、病因・病態の解明、診断・治療・予防法の開発が必要である。これを推進するため、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の遺伝子検査体制を確立するとともに、患者のデータ収集を行い、患者や治療に関する情報を集約することで、今後の原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・</p>

早期発症型炎症性腸疾患の病態解明及び治療研究を推進することが可能となる。

本研究では、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患患者の症例集積体制を確立し、患者背景、生活環境、生活状況、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患の症状及び治療歴等を追跡調査する。多くの臨床情報の収集を行い、各省庁、機関等とも連携することで、原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の自然歴が解明され、病態の理解は治療法開発が促進されると期待できる。

研究対象者に対する配慮

【予想される研究対象者への危険や不利益】【危険や不利益に対する対応】

通常診療時よりも採血量が増える場合はあるが、特に、乳幼児患者の採血にあたっては、患者の苦痛を考慮して医療上必要とされる採血時に同時に採取することを心がける。また、患者の年齢や病態によっては、採血が困難なときもあるので、検査を延期する等の配慮を行う。

骨髄穿刺や皮膚生検が医療上必要な場合に、線維芽細胞を樹立する。またできる限り末梢血で研究を行うが、上記手技を要する場合は通常の医療に準じて苦痛と採取領域を最小限にする手段を選択する。口腔粘膜スワブ採取においては疼痛を伴わないが安全に採取する。患者登録に関しては、原則、研究事務局が被登録者本人から診療情報の収集及び試料（検体）の採取を行うだけであり、本研究に参加することにより被登録者に新たに生じる負担及びリスクが生じることは原則としてない。QOL 調査などのアンケート調査を行う場合は、回答するための拘束時間が増える可能性はある。

【補償の有無、ある場合はその内容】

補償保険の加入の必要は無し。

・補償保険の加入予定

あり なし

インフォームド・コンセントに関する事項

取得方法	研究代表者及び各研究機関の研究責任者は、被登録者候補に同意説明文書を用いて、被登録者候補の自由意思による研究参加への同意を文書で得る。
説明者の所属・職・氏名	茨城県小児・周産期地域医療学講座・寄附講座准教授・今井耕輔
説明事項	説明書添付
代諾者への説明を予定している場合に関する事項（認知症など本人が意思決定できない疾患患者、未成年者、死者等由来試料を用いる場合）	
説明が本人ではなく代諾者である理由	研究代表者及び各研究機関の研究責任者は、被登録者候補本人から同意を得ることが困難な場合及び被登録者候補が未成年の場合は、代諾者に対して同意説明文書を代諾者に渡し、代諾者の自由意思による研究参加への同意を文書で得る。 <u>なお、未成年の時に登録した場合は、原則として成人後に再度同意を確認する。</u>
試料・情報が研究のために必要な理由	本研究は、より多くのかつ多様な背景をもつ患者の臨床情報等を収集することが目的である。従って、未成年者や同意能力を欠く患者も含

	めて被登録者として登録していくことが重要である。
代諾者の選定に関する基本的な考え方	代諾者から同意を得る場合、次の①から③に掲げる者の中から、代諾者等を選定することとする。 ①親権者又は未成年後見人（被登録者が未成年者である場合） ②被登録者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く） ③被登録者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）
個人情報の保護方法	
<p>・匿名化の方法： <input checked="" type="checkbox"/> 対応表あり <input type="checkbox"/> 対応表なし <input type="checkbox"/> 特定の個人の識別が可能 <input type="checkbox"/> 特定の個人の識別が不可能</p> <p>東京医科歯科大学大学院発生病態学分野（遺伝情報管理責任者）において対応表を作成管理する（理由：原因遺伝子等が判明し、患者の希望がある場合、診療施設を通して患者へ結果を通知する必要があるため）。</p> <p>臨床情報は、JSIAD が作成する非公開データベースに入力し、データベース上にて JSIAD が管理する。 個人情報、試料採取機関で匿名化のうえ管理され、匿名化前の情報は JSIAD には持ち込まれない。</p>	
試料採取責任者の所属・職・氏名	茨城県小児・周産期地域医療学講座・准教授・今井耕輔
個人情報管理者の所属・職・氏名及び分担管理者氏名	管理者：東京医科歯科大学 医学部附属病院長（大川淳） 分担管理者：（研究遂行者以外）医学部附属病院輸血部部长（梶原道子）
遺伝情報の開示に関する事項及び遺伝カウンセリングの必要性の有無	
<p>【遺伝情報の開示に関する考え方】</p> <p>・遺伝情報の開示については、研究対象者（未成年者の場合は代諾者）が説明を望む場合に、研究対象者に対してのみ行わない、研究対象者の家族に対しても、研究対象者の承諾または依頼なしに結果を告げることは行わない。遺伝子解析結果は原則として、研究実施者から説明するが、希望に応じて主治医から説明する場合もある。</p> <p>研究対象者が未成年者（20歳未満）である場合には、研究対象者と代諾者に結果を説明する。研究対象者には、研究対象者の理解力に応じて、わかる範囲で説明を行う。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、研究対象者に結果を説明する。</p> <p>また、匿名化が行われている研究期間内に未成年の研究対象者が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、可能な限り改めて研究対象者の同意を得るようにする。</p> <p>【遺伝カウンセリング】</p> <p>必要性の有無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無</p> <p>体制：研究対象者が希望すれば、遺伝子診療科（臨床遺伝専門医 吉田雅幸）、臨床遺伝専門医（今井耕輔）を紹介する。</p>	
既存試料・情報を研究に用いる場合に関する事項	
本研究において、本研究以外の過去の研究（【G2000-092 原発性免疫不全症の遺伝子解析】および	

各分担当施設における研究課題、【M2000-1390 原発性免疫不全症支援団体による患者レジストリの構築を通じた研究支援体制の構築に関わる研究】、「自己炎症疾患患者登録システムの構築」研究) の試料情報を研究に用いる場合	
匿名化の状態	<p>■対応表あり</p> <p>対応表なし <input type="checkbox"/>特定の個人の識別が可能</p> <p><input type="checkbox"/>特定の個人の識別が不可能</p>
試料・情報の提供を受けた時の同意の方法と内容	<p>原則として遺伝子解析研究への同意を必要とする。</p> <p>同意がない場合も、提供者への危険や不利益のおそれが極めて少なく、公衆衛生上重要かつ、本方法以外に解析手段がないため、情報公開及び提供者・代諾者の問い合わせ、使用拒否の権利を確保した上、解析を行う。</p>
同意の内容又は範囲	<p>遺伝子解析研究あるいは疾患の原因探索</p>
同意がない場合の研究の必要性	<p>希少疾患の貴重な試料であり、その原因解明は今後の医療の発展、患者診療に大きく貢献し、検体の使用なしに検討を行えない可能性が高い。解析は患者あるいは代諾者との連絡がとれない(そのため同意が取得できない)場合、医学的研究に用いる件についての同意があれば、解析を行う。</p> <p>被登録者から過去に収集した試料・情報を本研究で活用すること及び難病プラットフォームや二次利用機関へデータ共有・提供することについて、適切な文書による同意を受けることが困難な場合は、被登録者が拒否できる機会を保障した上で試料・情報の活用及びデータ共有・提供を行うことができる。本研究以外の過去の研究で保管している情報・試料等を本研究用に「オプトアウト」で使用する際には、別途、当該過去研究について二次利用の内容変更申請として研究情報掲示用のポスターを添付し、本学の倫理審査委員会に申請を行う。ただしこの場合は、個人が特定できないようにデータの匿名化を行う。またデータの共有・提供は、学術研究を目的とした研究に限る。</p> <p>被登録者への拒否機会の提供方法</p> <p>被登録者による拒否機会を提供する方法は、被登録者が確認できる場所やホームページに以下の情報を掲載し、被登録者が容易に知り得る状態にする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試料・情報の共有・提供目的及び方法 2) 共有・提供する試料・情報の項目 3) 共有・提供する者の範囲 4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称 5) 被登録者又はその代理人の求めに応じて、被登録者が識別される試料・情報の共有・提供を停止すること。 6) 5)について被登録者又はその代理人の求めを受け付ける方法

外部の機関から試料・情報の提供を受ける場合に関する事項	
提供元の機関名	<p>京都大学大学院医学研究科 防衛医科大学校小児科学講座 東北大学病院小児科 国立成育医療研究センター 岐阜大学医学部附属病院小児科 兵庫県立尼崎総合医療センター 九州大学別府病院 北海道大学大学院医学研究院 筑波大学小児科 広島大学大学院医系科学研究科 小児科学 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 群馬大学大学院医学系研究科小児科学講座 信州大小児科 金沢大学小児科学 別紙に記載された機関を順次追加していく</p>
提供を受ける必要性	<p>共同研究施設にて解析を行うとともに、データベースを構築することを目的としているため、情報の共有（提供）が必要となる。</p> <p><u>「個人を直接特定できる個人情報」を研究事務局で保管する必要性</u></p> <p>以下の1)～5)等の理由より、本研究では被登録者から収集した「個人を直接特定できる個人情報」を研究事務局で保管する必要性がある。</p> <p>1) 希少難治性疾患を対象としたレジストリの場合、被登録者一人ひとりからの情報は極めて貴重で、長期的・継続的な情報収集の必要があり、研究事務局で被登録者情報を一元管理することにより、被登録者の転院や転居が発生した場合でも、追跡調査の継続性が担保される。</p> <p>2) 各共同研究機関では、必ずしも本研究に関する専門医が情報収集しているわけではないため、被登録者へ直接情報収集する研究者等（以下、「キュレーター」という）を対象に研究事務局でトレーニングを実施し、教育を受けたキュレーターが手順書・運用マニュアルに則って被登録者へ直接情報収集することで、均一な質の高いデータを収集することができる。</p> <p>3) 研究事務局から「キュレーター」が、カウンセリングのトレーニングを受けることで、被登録者からの相談支援の役割を果たし、キュレーターによる調査が被登録者にとっての精神安定につながる等のメリットもある。</p> <p>4) 被登録者への情報収集を研究事務局で一元管理することにより、年次調査のようなデータ収集タイミングにおいても、共同研</p>

	<p>究機関によるデータ収集率の隔たりを抑え、データの欠測、収集漏れを防ぐことが可能となる。</p> <p>5) 研究事務局のキュレーターが被登録者へ直接情報収集することにより、共同研究機関の研究者等に掛かる負担が軽減され、レジストリ運用の迅速性と継続性が向上する。</p> <p>また、本研究におけるキュレーターは、被登録者が希少難治性疾患患者であるということを鑑みて、「個人を直接特定できる個人情報」の取り扱い、被登録者からの情報収集に関するトレーニングを受けなければならない。</p>
提供を受ける試料・情報の内容	上記の試料に加え、匿名化された以下の試料。末梢血（5-10ml。年齢・病態により配慮）、骨髄穿刺液、皮膚生検材料(5x5mm まで)、唾液や口腔内擦過物、各種細胞株など。対応表は各診療機関にて保管される。
試料・情報に係るインフォームド・コンセントの方法と内容	説明書参照
試料・情報の匿名化の状態	<input checked="" type="checkbox"/> 対応表あり（試料について） <input type="checkbox"/> 対応表なし <input type="checkbox"/> 特定の個人の識別が可能 <input type="checkbox"/> 特定の個人の識別が不可能
試料・情報を外部に提供する場合に関する事項	
提供先の機関名	現時点では該当機関無し
提供の必要性	
提供先における研究内容	
提供先における責任者氏名	
提供する試料・情報の内容	
試料・情報の匿名化の方法	<input type="checkbox"/> 対応表あり <input type="checkbox"/> 対応表なし <input type="checkbox"/> 特定の個人の識別が可能 <input type="checkbox"/> 特定の個人の識別が不可能
提供先との予定する契約内容	
試料・情報の保存に関する事項	
研究期間中の保存方法	<p># 東京医科歯科大学：</p> <p>研究期間中は検体を、出入室が制限かつ管理される細胞治療センター内に保存する。申し出があれば速やかに廃棄する。</p>

	<p># 共同研究施設</p> <p>試料（検体）は各研究機関で ID を付与し、各研究機関の保存方法にて保存する。診療情報を記載した調査票については、被登録者が同意書（写）とともに匿名化されていない状態で研究事務局に送付する。また、対応表は個人情報として取り扱い、匿名化を行った研究事務局の規定に則り、適切に保管する。</p>
研究期間終了後の保存の有無・必要性・方法	<ul style="list-style-type: none"> ・研究期間終了後も、新たな手技により遺伝子異常が解明される可能性があり、それにより健常人・患者の利益になる可能性があるため、試料が使い切られるまで保存を行う。データについても同様である。この間、患者・親権者から要請があれば速やかに保存試料を廃棄する。 ・試料・データ保存場所：東京医科歯科大学発生発達病態学分野 ・試料・データ保存責任者：茨城県小児・周産期地域医療学講座・准教授・今井耕輔 ・試料・データの二次利用の可能性はあるが、新たな研究計画が立った時点で改めて倫理審査委員会に諮る。 ・研究終了後に他の研究を行う機関に試料・情報を提供し、他の研究へ利用される可能性もあるが、匿名化したまま、提供する。
試料・情報の廃棄に関する事項	
廃棄の方法	密封容器に廃棄あるいは焼却処分
廃棄の際の匿名化の方法	非個人情報としたのち廃棄を行う。
研究の実施体制に関する事項（別紙でも可）	
研究実施計画書 38.研究の実施体制参照	

別紙） 今後追加予定の共同研究機関

聖マリアンナ医科大学
筑波大学
名古屋大学
金沢大学
広島大学
徳島大学
九州大学
久留米大学
和歌山県立医科大学
関西医科大学

横浜市立大学
信州大学
金沢大学
鹿児島大学
福島県立医科大学
東京女子医科大学
愛媛大学
群馬大学