**先天性ケトン体代謝異常症の診断と遺伝子解析に関する研究**

**岐阜大学大学院医学系研究科・医学部/岐阜大学医学部附属病院**

**小児病態学**

**深尾敏幸**

第1.0版　2017年08月04日作成

第1.1坂　2017年08月29日承認

# 研究名称

**先天性ケトン体代謝異常症の診断と遺伝子解析に関する研究**

# 研究実施体制

　　本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

　　　　所属：岐阜大学大学院医学系研究科　小児病態学分野　　職名：教授　　氏名：深尾敏幸

　　【研究事務局】

所属：岐阜大学医学部附属病院　新生児集中治療部　職名：助教　　氏名：笹井英雄

【参加施設】

かずさDNA研究所　　副所長　小原収

中野こども病院　　　　小児科　圀府寺　美

国立病院機構　嬉野医療センター小児科 　中村　拓自

本学における実施体制

【研究責任者】

　　所属：岐阜大学大学院医学系研究科　小児病態学分野　　職名：教授　　氏名：深尾敏幸

【分担研究者】

　所属：岐阜大学医学部附属病院　新生児集中治療部　職名：助教　　氏名：笹井英雄

　所属：岐阜大学医学部附属病院　新生児集中治療部　職名：医員　　氏名：吾郷耕彦

　所属：岐阜大学医学系研究科　　小児病態学　大学院　　　　　　　氏名：大塚博樹

【個人情報管理責任者】

　　所属：岐阜大学医学部附属病院　薬剤部　治験薬管理主任　石原正志

【連絡先】

　　〒５０１-１１９４ 岐阜県岐阜市柳戸１番１　岐阜大学大学院医学系研究科

　　　　担当：深尾敏幸　 Tel：05８-23０-６３８０

　　　　　　　　　　　　 Tel：05８-23０-６０００（夜間・休日）

# 研究の目的及び意義

## 3.1．研究の背景

先天性ケトン体代謝異常症は、ケトン体産生もしくは利用に関係する酵素遺伝子異常によって引き起こされる。臨床的には産生障害は非ケトン性低血糖症発作をきたし、利用障害は著しいケトアシドーシス発作をきたし、ともに重篤な場合死亡したり後遺症を残す疾患である。当講座はこれら疾患の日本で唯一の酵素診断センターとして機能しており、その診断には培養線維芽細胞、リンパ芽球が必要である。さらに一部の疾患では遺伝子による診断も可能である。

## 3.2．研究の目的と意義

。本研究では遺伝子診断を行い、患者へ正確な診断を提供するとともに本症の病態解明や治療法の開発に寄与するために遺伝子異常と臨床所見との比較検討することを目的とする。対象は先天性ケトン体代謝異常症患者で、生検皮膚より樹立された線維芽細胞，患者血液由来の血球細胞を用いて遺伝子レベルでの研究を行う。症例の経過について追跡調査も行う。

# 研究の方法及び期間

## 4.1．研究実施期間

承認日～平成32年０３月３１日

## 4.2．研究のデザイン

　　　前向き観察研究

## 4.3．研究のアウトライン

先天性ケトン体代謝異常症が疑われた症例について、その酵素蛋白診断および遺伝子診断を行う。

皮膚線維芽細胞を用いる場合：皮膚を直径3mm程度、清潔操作にて採取し，線維芽細胞をそこから樹立する．線維芽細胞において生化学的に診断が検討されるとともにDNAやRNAが抽出され、病因遺伝子の変異や関連する遺伝子を検討する．

血球細胞を用いる場合：ヘパリン加血を５−１０ml採血し，そこから血球細胞を分離してDNAやRNAを抽出し，病因遺伝子の変異や関連する遺伝子を検討する．

DNAを用いたゲノム遺伝子解析，RNAを用いてcDNA解析を行う。また症例の追跡調査も行う。

研究対象となる遺伝子は、臨床像により異なるが、以下の遺伝子が候補となる。

*HMGCS2, HMGCL, BDH1, SLC16A6, SLC16A1, SLC16A7, SLCA16A3, SLC16A8, OXCT1, ACAT1, HSD17B10, SLC5A8, SLC5A12, SLC16A4, SLC16A5, SLC16A9, SLC16A10, SLC16A11, SLC16A12, SLC16A12, SLC16A13, SLC16A14, HIBADH, HIBCH, ALDH6A1, GYS２, GYS1, ACSS2, ACSM1, ACSF3, CPT1A, CPT1C, CPT1B, CPT2, SLC25A20, CRAT, CROT, ACAD10, ACAD11, ACADS, ACADM, ACADSB, ACAD8, ACAD9, ACADL, ACADVL, HADHA, HADHB, HADH, ECHS1, ACAA2, ACAT2, ECI1, DECR1、SLC22A5, PYCL, PHKB, PHKA2, PHKG2など*

## 4.4．観察および検査項目とデータの収集方法

症例の多くは岐阜大学以外でフォローされており、調査項目は以下の通り、

初回遺伝子検査依頼時の臨床情報(初回病歴シート)　添付資料１参照

病院名　主治医　主治医連絡先、生年月日、性別、家族歴、臨床暫定診断、新生児マススクリーニング結果、タンデムマス解析結果、尿有機酸分析結果、そのほかの結果、臨床経過など。メール添付でパスワード暗号化して、主治医から事務局へ送ってもらう。適切に診断するための臨床情報は疾患によって異なるが、すべて診療録から得る。

フォローアップ状況調査(約2年に1度程度)　添付資料２参照

患者　身長、体重、発達状況　しらべてあれば発達指数、治療、最近の検査所見、2年間の簡単な経過、画像所見など

# 評価項目

　とくに項目評価をおこなう研究ではない。

# 研究対象者の選定方法

## 6.1．選択基準

研究対象者はケトン体代謝異常症が疑われた患者。

## 6.2．除外基準

主治医から相談をうけても、明らかに対象疾患を持っている可能性が少ない症例は対象としない。

# 研究の科学的合理性の根拠

## 目標症例数とその設定根拠

これまでの経験から目標症例は年間２０例とする。

# インフォームド・コンセントを受ける手続等

事前に倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて説明し、文書で親権者から同意をえる。提供者本人には、その理解度に応じ、わかりやすい言葉で十分に説明し、口頭で研究対象者の研究参加の意向を確認するうように努める。

# 個人情報等の取扱い

本研究は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』など適用される法令等に従い、本研究計画書を遵守して実施する。本研究で取り扱う試料・情報等は、研究分担者（主治医）が匿名化した上で、岐阜大学に送付され、研究・解析に使用する。匿名化の方法については、試料・情報から個人を識別できる情報を削除し独自の符号を付す作業を行う。個人情報と符号の対応表は、個人情報管理責任者「薬剤部　治験薬管理主任　石原正志」にて保管する。

本研究の成果を学会発表及び論文発表する際には、研究対象者の個人を特定できる情報は一切使用しない。

# 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策

## 10.1．予測される利益

患者が適切にケトン体代謝異常症を持つのか診断され、治療方針決定に役立つ。また多くの症例の集積により、ケトン体代謝異常症の臨床像、遺伝子型—臨床型野関連などが明らかになる。

## 10.2．予測されるリスクと不利益

本研究は、遺伝子解析以外は日常診療で得たデータを用いる観察研究であるため、本研究に参加することによる負担やリスクは生じない。

# 試料・情報の保管及び廃棄の方法

　本研究の実施のために匿名化され取得した研究関連情報については、研究責任者の所属する研究室内の外部から切り離されたコンピュータのハードディスク内に保存する。情報を取扱う研究者は、研究情報を取扱うコンピュータをパスワード管理し、情報の紛失・遺漏等を防止する。また、同意の撤回（中止の申し出）があったデータ等については、登録時から、すべてのデータを破棄する。

　本研究終了後において、本研究で得られた研究対象者の試料及び研究等の実施に係わるデータ等を他の研究において使用することはない。研究終了後、岐阜大学の定める保存期間により、試料は原則論文発表後５年、研究等の実施に係わるデータ等は論文発表後10年は保存し、適切に廃棄する。

# 研究機関の長への報告内容及び方法

1. 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは、研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかにその旨を研究科長に報告する。

1. 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合は、遅滞なくその旨を研究科長に報告する。

1. 進捗状況等の報告

年1回研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究科長に文書で報告する。

1. 研究終了（中止の場合を含む）の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果概要を文書により研究科長に報告する。

1. 研究に用いる試料及び情報の管理状況

研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究科長に報告する。

# 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等研究に係る利益相反に関する状況

## 13.1．研究資金等。

この研究において必要な費用は、基盤研究（C）　ケトン体代謝異常症の分子病態とその原因酵素遺伝子の発現調節機構の解明（２１５９１３１７）、厚生労働省難治性疾患政策事業「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究　(研究代表者中村公俊)および国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」(研究代表者深尾敏幸)などの研究費で行う。

## 13.2．利益相反

　　　本研究は、研究責任者が所属する研究費を利用して実施する。本研究は利益相反専門委員会においてマネジメントを経ており、研究遂行にあたって、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しない。

## 13.3．知的財産

　研究者および研究参加施設に帰属し、研究対象者には生じない。

# 研究に関する情報公開の方法

　本研究の成果は国際・国内学会発表及び論文発表を予定している。

# 遺伝子解析結果の開示

　　　　　遺伝子診断の結果は主治医をとおして開示する。

# 遺伝カウンセリング体制

　　　　　必要に応じて、岐阜大学医学部附属病院遺伝子診療部で遺伝カウンセリングを行う。

# 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

　研究対象者等及びその関係者からの相談については、以下の相談窓口にて対応する。

【相談窓口】

　岐阜大学大学院医学系研究科　小児病態学　助教　笹井英雄　教授　深尾敏幸

　〒501-1194

　岐阜県岐阜市柳戸１番１

　Tel：05８-2３０-６３８６

　Tel：05８-2３０-６０００（夜間・休日）



