

## 高安動脈炎で通院されている皆さまへ

### (1) 研究の概要について

研究題名: 高安動脈炎の遺伝子変異に伴った発症及び病態進展機序の解明をめざした研究

高安動脈炎は大動脈など太い血管におきる炎症の結果、血管が狭くなったり拡張したりしていろいろな症状をおこす病気です。その発見から100年以上経つにもかかわらず、いまだにその原因は明らかにされていませんが、他の多くの病気と同様に、遺伝的な要素と環境による影響が複合的に関与していると考えられています。

遺伝子はデオキシリボ核酸(DNA)と呼ばれる物質でつくられています。そして、遺伝子の情報が指令となって、アミノ酸が作られ、アミノ酸が集まってタンパクとなり、タンパクから私たちの手足や臓器や消化酵素など、体のすべてが作られています。

また、遺伝子は人によってわずかな違いがあり、このわずかな違いが、私たちの外見のみならず、病気のなりやすさ、薬の効きやすさ、などを決めていると考えられています。このわずかな違いのことを遺伝子変異と呼んでいます。そして最近、たくさんの高安動脈炎の患者さんのご協力により、高安動脈炎と関連する可能性のある遺伝子変異がいくつか見つかりました。

しかし、遺伝子変異はみつかりましたが、それによってどのように病気が引き起こされるか、といった部分はまだわかっていません。そこで、私たちは最近みつかった遺伝子変異から作られてくるタンパクがどのように病気に関係してくるのかを研究したいと考えています。

また、高安動脈炎の治療において、血管の炎症の強さを適切に評価することが大切です。現在はCRPなどの炎症マーカーを用いて評価を行っていますが、CRPでは炎症の程度を適切に評価することが困難な場合もあり、新たな検査手法を開発することが必要です。この研究では、高安動脈炎の診療に役立つ新たな炎症マーカーもみつけていきたいと考えています。

この研究が進めば、将来高安動脈炎の診療がより質の高いものになっていくと我々は考えております。

遺伝子のごくわずかな違いを見つけ、新たな炎症マーカーを見出す必要があるため、多くの患者さんのご協力が必要です。具体的には、通常の診療に加え、採血を約5mL 多く採取させていただきたいと考えております。

承認番号: 第 G2000-180 番

研究期間: 医学系倫理審査委員会承認後から2027年3月31日

研究責任者: 東京科学大学病院 循環器内科 准教授 前嶋康浩

理化学研究所生命医科学研究センター リーダー 寺尾知可史

日本大学医学部附属病院板橋病院 循環器内科 教授 奥村恭男

大阪公立大学大学院医学研究科 病院講師 中釜瞬

### (2) 研究の意義・目的について

高安動脈炎患者さんの遺伝的背景を調べ、高安動脈炎の発症メカニズムを解明し、将来の診断、治療、予防に役立てること。

### (3) 研究の方法について

あなたから血液約 5mL を採取させていただき、血清とデオキシリボ核酸 (DNA) という物質を抽出します。あなたが、東京科学大学病院のバイオリソースセンターで実施しているバイオバンクにご同意いただいている場合には、バイオバンクに提供頂いた血液検体を使用し、今回の研究に使用することがあります。

抽出した DNA を理化学研究所で遺伝子解析をして関連する遺伝子を検索します。実際の解析は理研ジェネシスに依頼して行います。

その試料を読み取る装置を使って、以前にたくさんの高安動脈炎の患者さんのご協力により発見することのできた高安動脈炎と関連する可能性のある主に 2 種類 (*IL-12B*、*MLX* など) の遺伝子変異と、*LRG* などのバイオマーカーについて詳しく調べさせていただきます。また他にもまだわかっていない遺伝子変異が存在するかもしれないので、より網羅的な遺伝子解析を実施します。アジア人種用の解析キットがあり、このキットには約 100 万か所の遺伝子変異を解析することができます。これら遺伝子やバイオマーカーとの関連を調べるために、診療情報を拝見いたします。

*IL-12B* 遺伝子はサイトカインと呼ばれる分子の構成成分のひとつである *IL-12p40* タンパクが作られるもととなる DNA 群です。*IL-12p40* は異なる 2 種類のタンパクと結合し、それぞれ *IL-12* と *IL-23* というサイトカインを作ります。*IL-12B* 遺伝子の変異の影響を調べるため、血液中の *IL-12p40*、*IL-12*、*IL-23* の濃度を測定させていただきます。また、あなたからいただいた血液から分離したリンパ球を実験室で培養できるように調整したうえで、*IL-12* や *IL-23* がこれらのリンパ球の増殖や働きにどのような影響をもたらすのか細胞を用いて調べさせていただきます。

また、高安動脈炎は自己免疫的機序が疾患に関わっていることが報告されていますが、疾患の発症を引き起こす具体的な自己抗体等の免疫関連因子は同定されておられません。あなたが、本研究の実施にご同意いただいている場合に、既にご提供頂いた血液検体を使用して、これらの免疫関連因子を調べさせていただきます。この免疫関連因子同定の専門的な研究は、大阪公立大学大学院医学研究科で行われています。

*MLX* 遺伝子はさまざまな DNA の発現を調節する転写因子と呼ばれる分子の一つである *MLX* というタンパクが作られるもととなる DNA 群です。*MLX* 遺伝子の変異の影響を調べるため、*MLX* タンパクの特徴を調べさせていただきます。その上で、本来この転写因子 *MLX* が行っている DNA の発現調節が変異のためにどのような影響を受けるのかについて一度に多くの情報を得るため、あなたからいただいた血液から抽出したタンパク-DNA 複合体とクロマチン免疫染色シーケンスという実験方法を用いて調べさせていただきます。

*LRG* は、炎症部位から誘導される糖たんぱく質であり、関節リウマチや炎症性腸疾患などの他の免疫疾患で、病態との関連がすでに明らかになっており、高安動脈炎での関連は明らかとなっていませんが新たな炎症マーカーとなる可能性があります。この糖たんぱく質の専門的な研究は、高知大学医学部で行われています。

このため、あなたからいただいた血液の一部を、あなたのものと分からないように研究固有の番号をつけた上で高知大学医学部免疫難病センター、大阪公立大学大学院医学研究科に送付し解析を依頼します。解析結果は、研究固有の番号とともに本学へ送付され

ます。

ApoA-1・ApoC-2・ITIH4・14-3-3 $\zeta$ / $\delta$ といった血清中のたんぱく質も関節リウマチや炎症性腸疾患などの他の免疫疾患で、病態との関連がすでに明らかになっており、高安動脈炎での関連は明らかとなっていないかもしれませんが新たな炎症マーカーとなる可能性があります。

さらには、血清に浮遊するエクソソームと呼ばれる非常に小さな粒に含有されているマイクロ RNA の中には炎症に関連するものが多数存在することが知られており、これらの量を測定することで血管の炎症の程度を調べることができる可能性があります。

これらの物質については東京科学大学循環器内科の実験室で測定・解析いたします。この解析にもあなたからいただいた血液の一部を使用させていただきますが、あなたのもので分からないように研究固有の番号をつけた上で解析を行います。

また、通常通り一般的な診療を受けていただき、その診療録を拝見いたします。なお、上記の遺伝子解析は、あなたの個人名がわからないようにして東京科学大学病院、および理化学研究所、理研ジェネシスにて行われます。

#### (4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

いただいた試料は東京科学大学 循環制御内科医局内の鍵の付いた冷凍庫で厳重に保管致します。また、高知大学医学部免疫難病センター、理化学研究所統合医科学研究センターおよび大阪公立大学大学院医学研究科へ送付した試料、DNA は、それぞれ機関内の鍵のついた冷凍庫で厳重に保管致します。データも東京科学大学 循環制御内科医局内のパソコンで保管し、ID と password によるアクセス制限を行います。データ消失予防のため紙での保存も行いますが、こちらは東京科学大学 循環制御内科学医局内の鍵のついた本棚に保管します。研究期間の終了と同時に試料は個人識別不能の状態、つまり、試料が誰のものかわからない状態にして廃棄致します。データは 10 年間保存した後、破棄します。

また、今後の研究進展状況によってはこれらのデータを二次利用する可能性があります。その際は、改めてあなたからデータ使用について同意を得ることになります。なお、試料は本研究のみに使用することとし、二次利用は行いません。

#### (5) 予測される結果(利益・不利益)について

利益として、多くの方を対象とした遺伝子解析の結果、高安動脈炎の発症に関する新たな知識、情報が得られ、将来の高安動脈炎診療に役立つ可能性があります。不利益として、採血をさせていただきますので、穿刺部の痛みや腫脹などの合併症が生じる可能性があります。その他には、本研究に参加されているあなたに不利益が生じることはありません。得られた試料と診療情報は分析前に住所・氏名などを削って管理番号による匿名化をすることで個人情報を消去します。従いまして本研究からあなたの個人情報が漏洩する危険や、治療上・健康管理上の不利益は生じません。

#### (6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

研究に協力頂けるか頂けないかの選択はあなたの自由意思で決めていただきます。ご協力いただけない場合もあなたが医療によって受けるべき利益が損なわれることはありません。もちろん後から同意を撤回することも自由です。撤回した際にはあなたからいただいた試料やデータを速やかに破棄いたします。

#### (7) 個人情報の保護について

個人名とこの符号を結びつける対応表は東京科学大学構内において厳重に保管致します。解析結果の説明の場合などにはこの符号を氏名に戻す操作を致します。

#### (8) 研究成果の公表について

この遺伝子解析は、結果によっては医学の発展に寄与する研究成果となります。その成果は個人が特定されない方法で学術雑誌等に公表致します。もし、その成果から知的財産権が生じてあなたには属しませんので、ご了承いただきますようお願い申し上げます。

#### (9) 結果のお知らせについて

遺伝子解析結果の開示をご希望の方に限り、開示手続きの上ご本人にのみ解析結果をお知らせいたします。承諾なく他の人に告げることはありません。

#### (10) 遺伝カウンセリングについて

本研究は個人の遺伝子の相違を調べるものですが、研究から得られた結果がそのまま個人の疾病との関連を示すものではありません。そのためあなたへのカウンセリングは原則必要がないと考えておりますが、ご希望があれば遺伝子診療外来をご紹介致します(遺伝子診療外来における遺伝カウンセリングは自費診療となります)。

#### (11) 費用について

遺伝子解析に関する費用は東京科学大学で負担致しますので、あなた自身に負担していただくことは一切ありません。また謝金もありません。

また、本研究は大学の運営費と奨学寄附金を用いて行われます。本研究を実施するにあたり特定企業との利害関係はありません。研究の実施にあたっては、医学部利益相反マネジメント委員会において審議され、適切であると判断されております。

※利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのか・研究結果の公表が公正に行われないのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態のことを指します。

#### (12) 問い合わせ等の連絡先:

東京科学大学病院 循環器内科 准教授 前嶋康浩

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

電話:03-5803-5951(ダイヤルイン)(平日 10:00~17:00)

苦情窓口:

東京科学大学 研究推進部 研究基盤推進課 生命倫理グループ

03-5803-4547(対応可能時間帯 平日 9:00-17:00)

本研究に関するご質問等がありましたら上記の連絡先までお問い合わせください。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出ください。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、上記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。