

# 「肥厚性皮膚骨膜炎における genotype-phenotype correlation の検討」 に関する説明書

## 1. 研究名称

肥厚性皮膚骨膜炎における genotype-phenotype correlation の検討

この臨床研究の内容は、研究に参加される方の権利を守るため、研究を実施することの適否について、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査を受け承認されています。また、当センター理事長の許可を得ています。

## 2. 研究機関名及び研究責任者

研究責任者：	国立成育医療研究センター・小児外科系専門診療部・皮膚科・診療部長	吉田和恵
共同研究者：	同・小児外科系専門診療部・統括部長	関 敦仁
	同・小児外科系専門診療部・遺伝診療科・診療部長	小崎里華
	同・周産期病態研究部・シニアフェロー	秦健一郎
	同・周産期病態研究部・室長	中林一彦
	同・分子内分泌研究部・基礎内分泌研究室・室長	鳴海覚志
	同・放射線診療部・放射線診断科・診療部長	宮坂実木子
	同・皮膚科・医師、明大前皮フ科	新関寛徳
	同・皮膚科・医師	田中 諒
分担機関担当者：	東邦大学医学部・皮膚科・教授	石河 晃
	京都大学大学院医学研究科・難病創薬産学共同研究講座・皮膚科兼任・ 特定准教授	野村尚史
	慶應義塾大学医学部・助教	伊東可寛

## 3. 研究目的と意義

肥厚性皮膚骨膜炎（あなたの病名です）は、個人差がありますが、10代後半くらいから症状が目立ってくる病気です。特徴的な症状としては太鼓ばち状指（ばち指ともいいます）、エックス線撮影でみつかると腕やふとももの骨膜肥厚（写真で見ると骨の輪郭が厚くなって白く見える）、そして顔や頭の皮膚肥厚です。患者さんによって症状がでてくる年齢が違うので原因が長らく不明でしたが、家族に同じ病気の方がいらっしゃる事が知られていて、遺伝性の病気であることがわかっています。

2008年、イギリスの研究グループが、この病気の患者さんからプロスタグランジンE2（PGE2）という物質を分解する酵素（特定の物質に化学変化をおこすことができるタンパク質の1種）をつくらせる遺伝子である *HPGD* という遺伝子がうまく働かないことを発見しました。つまり PGE2 が分解されずに過剰に体内に残ってしまいます。患者さんの血液や尿を調べてみると PGE2 が異常に高い患者さんがいることもわかりました。さらに2012年、中国と日本の患者さんからプロスタグランジン(PG)輸送蛋白を作る遺伝子 *SLCO2A1* に遺伝子変異がみつけられました。この遺伝子変異でも PGE2 がうまく分解されずに血中 PGE2 が高くなります。

#### (1) PGE2 測定

日本人の患者さんでは、*HPGD*・*SLCO2A1* 変異をもつ患者さんはどのくらいの割合なのか、もし変異をもっている患者さんがいたら、どの程度体の中の PGE2 が高いかを調べようとしています。PGE2 が高いかどうか判定するためにご親族の方にも協力をお願いしています。

#### (2) *HPGD*・*SLCO2A1* 遺伝子診断

*HPGD*・*SLCO2A1* 遺伝子が原因の患者さんでは、1 つの遺伝子内に遺伝子変異を2種類（血族結婚の家系の場合には1種類の場合もあります）もっています。遺伝子変異を1種類だけもっているご親族もみつかっていますが、そういう方の場合、まだ正常な遺伝子が残っており、PGE2 を分解する働きをもっておられるため、過剰症にならないと考えられます。従いましてご両親の両方から遺伝子変異を受け継いだ方のみが発症すると考えられます（常染色体潜性（劣性）遺伝といいます）。まれに変異が1つしか発見されない患者さんもみつかっています（常染色体顕性（優性）遺伝といいます）。患者さんにご親族の DNA 配列を比較することによって、同じ変異を持っていることを確認し（検査上の偽陽性ではなく）、本当の変異であると判定します。

#### (3) 全ゲノム解析、エピゲノム解析

肥厚性皮膚骨膜炎の原因は、2種類以上の遺伝子であると予想されます。もし今回の遺伝子診断で変異がみつからなかった患者さんはもう1つの検査に協力していただきたいと思えます（採血は1回のみです）。その方法は「全ゲノム解析」という1つの遺伝子に限定することなく、幅広く遺伝子を調べる方法と、「エピゲノム解析」という、遺伝子変異自体ではなく遺伝子の発現（表れ方）に影響するゲノム修飾があるかを調べる方法です。「全ゲノム解析」では、ご親族の DNA 配列と比較して患者さんにご親族がもっている遺伝子の変化だけでなく、遺伝子によっては、ご親族にはない患者さん本人だけの突然変異を探します。「エピゲノム解析」では、遺伝子の転写活性を制御することで、遺伝子変異を伴わずに単一遺伝子疾患を発症する DNA メチル化異常を探します。

#### (4) 皮膚生検標本の検討

これまでの研究で、血液中の PGE2 が上昇していないひとからも遺伝子変異がみつかっています。そこで、皮膚が PGE2 の影響を受けているかどうかを確認する目的で、正常皮膚よりも多く（あるいは少なく）作られている物質がないかを調べます。また、皮膚の一部から核酸（RNA）を取り出し遺伝子の働きを調べます。

### 4. 研究期間

研究期間：平成 25 年 6 月 11 日より令和 8 年 3 月 31 日

### 5. 研究方法

ご提供をお願いしたいのは、血液 5-6mL と尿（10mL）です。場合によってはさらに唾液（2mL）をご提供いただくか、血液の代わりに唾液（2mL）を提供していただくことがあります。



ご提供頂いた血液（2 mL くらい）もしくは唾液から、あなたの遺伝子(DNA)を抽出します。

### (1) 検査内容

#### ① *HPGD* および *SLCO2A1* 遺伝子診断

抽出されたあなたの DNA 中に含まれる *HPGD* 遺伝子 (PGE2 分解酵素遺伝子) と *SLCO2A1* 遺伝子 (プロスタグランジン輸送蛋白遺伝子) の配列をかざ DNA 研究所で調べます。

#### <遺伝子診断方法>

臨床検査のために採取した血液の残検体 (EDTA 採血管 1ml 以上) から DNA を抽出後、エクソーム解析を行い、*HPGD* および *SLCO2A1* の遺伝子変異を同定します。

#### ② PGE2 測定

血液、尿は一旦京都大学大学院医学研究科皮膚科に保存し、検体が集まった時点で PGE2 濃度が高いかどうか調べます。PGE2 が分解されて変化する物質 (PGE2-M) は検査会社でも調べます。

#### <血中、尿中 PGE2 測定方法>

血清および新鮮尿を用いて ELISA 法にて PGE2 および中間代謝物 PGE2-M 濃度を測定する。コントロールには患者家族の検体を用います。

このような検査結果が、あなたの様々な症状と関係があるのかを検討するために、診療録の記載と照らし合わせます。

### (2) 全ゲノム解析、エピゲノム解析

もし、2つの遺伝子を調べても変異がみつからなかった場合には、肥厚性皮膚骨膜炎における小腸潰瘍症などの合併症を既定する修飾遺伝子を検索するため、当センター研究所で全ゲノム解析、エピゲノム解析を行います。

#### ① 全ゲノム解析

エクソーム解析では同定することが困難なタイプの遺伝子変異 (ゲノム構造異常や転移因子挿入など) が同定される可能性が考えられます。

#### ② エピゲノム解析 (DNA メチル化解析)

遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化異常を探索することで、遺伝子発現低下・消失やその原因となる遺伝子発現制御領域変異が同定される可能性が考えられる。DNA メチル化解析にはアレイ法あるいはバイサルファイトシーケンス法を用います。

遺伝子発現量(mRNA 転写量)等をさらに探索する場合がありますが、その場合には新たに倫理審査委員会で承認を受けてからあなたに再度同意をいただけるかを確認します。

### (3) 皮膚組織の検討

検体は慶應義塾大学医学部および検査会社 (株式会社エスアールエル) に送付され (あなたの名前などの個人情報は知らせません)、詳しく調べます。

① 皮膚組織における PGE2 の影響を免疫組織化学にて検討します。

② 皮膚組織における mRNA を採取し、原因遺伝子発現の有無、塩基配列を決定します。通常の皮膚病診療の一環として皮膚の変化について皮膚生検をされた患者さんでは、

採取した皮膚検体の一部を特殊な試薬を用いて調べる場合がありますが、そのために通常よりも皮膚生検の範囲が大きくなることはありません。

#### (4) 臨床データの検討

診療録を拝見して私どもが作成した患者調査票に合併症の有無などを記入します（個人情報は記入しません）。

### 6. 研究対象者

選択基準：肥厚性皮膚骨膜炎の診断が確定している患者、罹患が疑われる患者、患者（もしくは罹患が疑われる者）のご親族

除外基準：本研究の同意を取得できない方

肥厚性皮膚骨膜炎と診断された患者さん、症状が一部しかなく、疑いのある方は、遺伝子診断と血液、尿の PGE2 測定をします。遺伝子変異の有無や PGE2 が高いかどうかを判定するために、ご親族で発症していないひとに協力していただきます。この方たちにも血液、尿、場合によっては唾液をいただいて同じ検査を行い、患者さんの結果と比較をします。ご親族には説明文を別に用意しております。

また、通常の診療の一部として皮膚生検に同意された方には皮膚組織の一部をさらに詳しい検討のために提供することもお願いいたします。

### 7. 研究に参加するリスク及び利益

あなた自身の DNA から遺伝子変異が発見されれば、病気の診断が正確になり、あなたと同じ原因で病気になっている患者さんの情報を活用することができます。ただし遺伝子変異が見つかって、すぐに新しい治療法を受けられるわけではありません。

研究の成果により、今後の病気の進行やご親族への遺伝性、治療法の選択に有益な情報が得られ、さらに肥厚性皮膚骨膜炎の病態の解明に大きく寄与すると考えられます。その結果、あなたもこの病気の患者さんのひとりとして将来的に診断や治療の点で恩恵を受けられると考えております。

提供して頂く血液量 5-6mL というのは 16 歳以上の方から通常の採血検査でいただく血液の量と比べてとりたてて多い量ではありません。万が一採血時に体調の変化をきたした場合にも適切に対処いたします。

皮膚組織の検討を行うためには、皮膚生検が必要です。通常の診療の一部として皮膚生検が必要であるという説明を受けて同意された方のみに、本研究計画でのさらに詳しい検討への協力をお願いします。皮膚生検は通常の診療で行う手技であり、別紙で説明し同意書を作成いたします。局所麻酔や、皮膚採取などを行うために、まれに予期せぬ出血や痛みを伴うことがありますが、すみやかに対処します。通常の診断のために皮膚生検が必要ではない方からこの研究のためにだけ皮膚生検を行うことや、研究参加のために採取する皮膚の大きさが大きくなることはありません。

### 8. 同意の撤回について

いったん研究協力を同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。その場合でも患者さんや保護者の方が不利益を受けることはありません。またその時点までに採取させて頂いた血液及び尿、調べた結果は破棄され、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。但し、同意を取り消した時点で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、研究結果が破棄できない場合もあります。

皮膚組織の検討を撤回された場合には、各施設の病理診断部に保存されている試料から、慶應義塾大学医学部およびエスアールエルへの送付分および検討の結果に関する資料を破棄します。通常の診療に必要な試料として各施設に保存されている試料の保存は継続されます。

この研究に協力するかどうかはよくお考えのうえ、自由に決めて下さい。決してこちらから強制はいたしません。協力しないことにより、あなたが受ける医療行為が変わることはなく、不利益になることは一切ありません。

## 9. 研究に関する情報公開の方法

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やご親族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表、学術雑誌、データベース上で公表されることがあります。

本研究により得られた研究の成果は、個人が特定されないように統計処理を行ったうえで、学会発表及び学術論文などによって公表に努めます。

## 10. 研究計画書及び研究方法の閲覧および入手方法

患者さんや保護者の方のご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができますので、お申し出ください。

## 11. 個人情報等の取扱い

患者さん個人の情報を漏らさないようにすることは、法で定められた医師の義務です。遺伝子診断の結果は、ご親族の個人情報でもあるために、他人に漏れないように、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、代わりに新しく符号がつけられます（「仮名加工」と言います。）。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、検体を採取した当院の個人情報管理者が厳重に保管します。こうすることによって、あなたの遺伝子診断および PGE2 測定を行う実施者には符号しか分からず、誰の検体を取り扱っているのか分かりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、検体を採取した機関においてこの符号を元どおりに戻します。

## 12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

血液や組織、カルテから抽出したデータ等は、研究終了後5年間保存させていただきます。保管期間終了後は、試料・情報は廃棄します。

なお、この研究に参加する同意を撤回された場合には、血液や組織、カルテから抽出

したデータ等は直ちに廃棄させていただきます。

あなたから提供を受けた試料は、原則として本研究のみに用いられます。したがって、研究終了時には、提供を受けた血液と尿は廃棄されます。ただし、もし、あなたが同意してくださるならば、肥厚性皮膚骨膜炎の新しい原因遺伝子検索のための貴重な資源として、あなたの血液と尿を研究終了後も保管させて頂きたいと思えます。この場合も、分析を行う研究者にはどなたの試料かわからないようにして用います。

### 13. 利益相反について

本研究の実施に要する費用は、厚労科研費（22FC1015）を用いて実施されます。ただし、リクルートを実施する際の受診に要する医療費などは本研究の費用には含めず、従来通り、対象者自身の負担とします。また、研究者等の研究に係る利益相反はありません。

### 14. 研究により得られた結果等の取扱い

この研究の目的は *HPGD*・*SLCO2A1* 遺伝子変異の発見と、発見されなかった時の全ゲノム解析、エピゲノム解析による新規原因遺伝子の発見です。肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子が解明された場合に、あなたが説明を望まれるときにかぎり、その遺伝子の解析結果について主治医またはインフォームドコンセント担当者より説明（遺伝カウンセリングといいます）を行います。遺伝カウンセリングに費用が発生する場合、カウンセリングを受けるあなたがその費用を負担することになります。

なお、全ゲノム解析、エピゲノム解析により、何億対もの塩基の並び方やゲノム修飾に関するデータが得られ、あなたとあなたの親族の塩基の並び方が異なる部分も判明しますが、それが今回研究している病気以外の病気と関係するかどうかは、今後の膨大な研究成果の蓄積が必要です。したがって、全ゲノム解析、エピゲノム解析の結果のうち肥厚性皮膚骨膜炎の原因であると判断した変異以外をあなたにお知らせすることはありません。

この研究の結果から特許権などの知的財産が生じる可能性があります。その権利は研究実施者に帰属し、あなたには属しません。また、特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利はありません。ご了承下さい。

### 15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

病気のことや遺伝子診断を受けることで、通常の診療時間内では担当医師にお聞きにならないことがあるかもしれません。通常の病気の診察以外に、不安に思うことや相談したいことなどがありましたら、臨床遺伝専門医に相談することができます。遺伝子診断を受ける前と、検査結果をお話する際などに臨床遺伝専門医に相談することができますので、診療を担当する医師やインフォームド・コンセント担当者等と相談して予約をお取りください。

臨床遺伝専門医は、試料を提供する患者さんやご親族の気持ち、考え方、ライフスタイル、社会的背景を尊重してカウンセリングを行います。それによって、精神的にも最善の結果が得られるように支援いたします。

なお、遺伝カウンセリングに関する費用は、患者さんのご負担でお願いいたします。

国立成育医療研究センター皮膚科 吉田和恵

電話 03-3416-0181 (内線 7865)

FAX 03-5494-7909

**16. 経済的負担および謝礼について**

謝礼はありません。保険診療の範囲で行われる検査、治療につきましては、それぞれの患者さんが通常の通院で負担されている医療費のご負担をお願いいたします。研究に必要な費用は厚生労働省難治性疾患克服研究事業などによってまかなわれます。

**17. 侵襲を伴う医療行為による健康被害の補償**

本研究では、通常の診療の範囲内で採血、皮膚生検などの侵襲を伴う医療行為を行いますが、それらの医療行為によって生じた健康被害に対する補償はありません。

**18. モニタリング・監査について**

本研究ではモニタリングの実施は予定していません。



## 同意書 (未成年用)

国立成育医療研究センター理事長 殿

私は「研究課題肥厚性皮膚骨膜炎における genotype-phenotype correlation の検討」について、以下の項目について十分説明を受けました。

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨 | <input type="checkbox"/> 試料・情報の保管及び廃棄の方法                     |
| <input type="checkbox"/> 研究機関の名称及び研究責任者の氏名                  | <input type="checkbox"/> 研究資金源、利益相反に関する状況                    |
| <input type="checkbox"/> 研究の目的及び意義                          | <input type="checkbox"/> 研究により得られた結果の取扱い                     |
| <input type="checkbox"/> 研究の方法                              | <input type="checkbox"/> 研究対象者等からの相談への対応                     |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者として選定された理由                    | <input type="checkbox"/> 研究対象者への経済的負担または謝礼について               |
| <input type="checkbox"/> 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         | <input type="checkbox"/> 他の治療方法について                          |
| <input type="checkbox"/> 同意の撤回権                             | <input type="checkbox"/> 研究実施後における医療の提供について                  |
| <input type="checkbox"/> 不同意又は同意撤回の取扱い                      | <input type="checkbox"/> 健康被害に対する補償の有無等                      |
| <input type="checkbox"/> 研究に関する情報公開の方法                      | <input type="checkbox"/> 試料・情報を将来の研究に用いる又は他の研究機関に提供する可能性について |
| <input type="checkbox"/> 研究計画書等の入手・閲覧の方法                    | <input type="checkbox"/> モニタリング・監査について                       |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の取扱い                           |  |

\*上記の項目の中で理解できたものに☑チェックして下さい。

上記のすべての説明事項について理解した上で、患者（ ）が本研究に参加することについて、（ 同意します 同意しません ）。

本研究の解析が終了しても試料等を保存し、肥厚性皮膚骨膜炎に関連する将来の研究に用いることについて、（ 同意します 同意しません ）。

※但し、使用に際しては、新たに倫理審査委員会の承認を得ます。

同意 日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

代諾者のご署名： \_\_\_\_\_ (続柄： \_\_\_\_\_ )

代諾者のご署名： \_\_\_\_\_ (続柄： \_\_\_\_\_ )

患者さんのご署名： \_\_\_\_\_ (16歳以上の場合)

16歳未満の患者さん  
ご本人の研究参加意思

- |   |
|---|
| <input type="checkbox"/> アセント文書への署名               |
| <input type="checkbox"/> 患者自身の口頭アセント              |
| <input type="checkbox"/> 年齢・発達の程度により、参加の意思確認ができない |

説明した研究者 (自署) \_\_\_\_\_



## 同意書 (成人用)

国立成育医療研究センター理事長 殿

私は「研究課題肥厚性皮膚骨膜炎における genotype-phenotype correlation の検討」について、以下の項目について十分説明を受けました。

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨 | <input type="checkbox"/> 試料・情報の保管及び廃棄の方法                     |
| <input type="checkbox"/> 研究機関の名称及び研究責任者の氏名                  | <input type="checkbox"/> 研究資金源、利益相反に関する状況                    |
| <input type="checkbox"/> 研究の目的及び意義                          | <input type="checkbox"/> 研究により得られた結果の取扱い                     |
| <input type="checkbox"/> 研究の方法                              | <input type="checkbox"/> 研究対象者等からの相談への対応                     |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者として選定された理由                    | <input type="checkbox"/> 研究対象者への経済的負担または謝礼について               |
| <input type="checkbox"/> 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         | <input type="checkbox"/> 他の治療方法について                          |
| <input type="checkbox"/> 同意の撤回権                             | <input type="checkbox"/> 研究実施後における医療の提供について                  |
| <input type="checkbox"/> 不同意又は同意撤回の取扱い                      | <input type="checkbox"/> 健康被害に対する補償の有無等                      |
| <input type="checkbox"/> 研究に関する情報公開の方法                      | <input type="checkbox"/> 試料・情報を将来の研究に用いる又は他の研究機関に提供する可能性について |
| <input type="checkbox"/> 研究計画書等の入手・閲覧の方法                    | <input type="checkbox"/> モニタリング・監査について                       |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の取扱い                           |  |

\*上記の項目の中で理解できたものに☑チェックして下さい。

上記のすべての説明事項について理解した上で、患者（ ）が本研究に参加することについて、（ 同意します 同意しません ）。

本研究の解析が終了しても試料等を保存し、肥厚性皮膚骨膜炎に関連する将来の研究に用いることについて、（ 同意します 同意しません ）。

※但し、使用に際しては、新たに倫理審査委員会の承認を得ます。

同意日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

ご署名： \_\_\_\_\_

説明した研究者（自署）\_\_\_\_\_

## 同意撤回書 (未成年用)

国立成育医療研究センター理事長 殿

私は、患者（ ）が参加している「研究課題肥厚性皮膚骨膜炎における genotype-phenotype correlation の検討」に関して、その同意を撤回します。

同意撤回日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

患者さんのご署名： \_\_\_\_\_ (16歳以上の場合)

代諾者のご署名： \_\_\_\_\_ (続柄： )

代諾者のご署名： \_\_\_\_\_ (続柄： )

確認日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

確認した研究者： \_\_\_\_\_



## 同意撤回書 (成人用)

国立成育医療研究センター理事長 殿

私は「研究課題肥厚性皮膚骨膜症における genotype-phenotype correlation の検討」に関して、その同意を撤回します。

同意撤回日：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

ご署名：\_\_\_\_\_

確認日：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

確認した研究者：\_\_\_\_\_