

洞不全症候群・心房細動の関連遺伝子単離と機能解析：J-PRES3

現在、京都大学医学部附属病院循環器内科では、ご協力者からいただきました検体・診療情報等を使って、全国の多施設と共同して、下記の研究課題を実施しています。この研究課題の詳細についてお知りになりたい方は、下記の研究内容の問い合わせ担当者まで直接お問い合わせください。

1. 研究課題名

洞不全症候群・心房細動の関連遺伝子単離と機能解析：J-PRES3

2. 本研究について

本研究は、国立循環器病研究センターを研究代表機関として、全国の多施設と共同して行う観察研究です。

研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全性への配慮が最も大切です。観察研究は、「ヘルシンキ宣言」や「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り実施され、本研究もこれらの指針を遵守し行われます。また、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を受けて実施しています。

3. 研究機関の名称・研究責任者の氏名

3-1. 京都大学医学部附属病院循環器内科

研究責任者

医学研究科 地域医療システム学講座（寄附）特定講師 牧山 武

研究分担者

循環器内科 講師 静田 聡

循環器内科 医員 相澤卓範

循環器内科 医員 西脇修司

循環器内科 医員 米田史哉

循環器内科 医員 森永晃史

循環器内科 医員 井上智之

医学研究科 健康医療 A I 講座（産学共同） 特定助教 糀谷泰彦

個人情報管理者

循環器内科 大学院生 田中宗和

3-2. 多施設共同研究機関（研究代表機関：国立循環器病研究センター）

- 1) 国立循環器病研究センター 研究所副所長・創薬オミックス解析センター長 蒔田直昌
- 2) 国立循環器病研究センター 分子生物学部 部長 大野聖子
- 3) 東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター 疾患多様性研究部門

	教授	田中敏博
4) 産業医科大学 不整脈先端治療学	教授	安部 治彦
5) 長崎大学 循環器内科	教授	前村 浩二
6) 滋賀医科大学 循環器内科	助教	加藤 浩一
7) 滋賀医科大学 公衆衛生学	教授	三浦 克之
8) 敦賀市立看護大学	教授	喜多 義邦
9) 日本大学 循環器内科	教授	奥村 恭男
10) 東京女子医科大学 循環器内科	特任教授	庄田 守男
11) 群馬大学 循環器内科	講師	中島 忠
12) 大阪大学 循環器内科	講師	朝野 仁裕
13) 京都大学 医学研究科 地域医療システム学講座(寄附)		
	特定講師	牧山 武
14) 金沢大学 検査部	助教	林 研至
15) 信州大学 循環器内科	助教	吉江 幸司
16) 北海道大学 循環器内科	助教	渡邊 昌也
17) 華岡青洲記念心臓血管クリニック 循環器内科	診療部長	石丸 伸司
18) 北光記念病院 循環器内科	不整脈部門部長	四倉 昭彦
19) 福島県立医科大学 循環器内科	准教授	金城 貴士
20) いわき市医療センター 循環器内科	部長	山下 文男
21) 山形大学 第一内科	病院講師	有本 貴範
22) 福井大学 循環器内科	教授	冨田 浩
23) 福井県済生会病院 循環器内科	内科主任部長	前野 孝治
24) 富山大学 第二内科	助教	片岡 直也
25) 富山県立中央病院 循環器内科	部長	臼田 和生
26) 高岡病院 循環器内科	診療部長	藤本 学
27) 北陸中央病院	非常勤医師	林 研至
28) 立川総合病院 循環器内科	医長	佐藤光希
29) 長岡中央総合病院 循環器内科	部長	田川 実
30) 東京慈恵会医科大学 循環器内科	教授	山根 禎一
31) 虎の門病院 循環器センター内科	医長	西山 信大
32) 心臓血管研究所附属病院 循環器内科	不整脈担当部長	大塚 崇之
33) 東京医科大学 循環器内科	助教	矢崎 義直
34) 杏林大学 循環器内科	教授	副島 京子
35) 東京都立墨東病院 循環器内科	医長	木全 啓
36) 榊原記念病院 循環器内科	副院長	新田 順一
37) 東海大学医学部附属八王子病院 循環器内科	教授	小林 義典
38) 聖マリアンナ医科大学 循環器内科	助教	佐々木 憲一
39) 横浜総合病院 循環器内科	部長	山家 謙

40) 北里大学 循環器内科	講師	深谷 英平
41) 川口市立医療センター 循環器科	医師	林田 啓
42) 埼玉石心会病院 循環器内科	副部長	入江 忠信
43) 群馬県立心臓血管センター 循環器内科	院長	内藤 滋人
44) 岡村記念病院 循環器内科	不整脈センター長	東 祐圭
45) 静岡医療センター 循環器内科	部長	小鹿野 道雄
46) 静岡済生会総合病院 不整脈科	科長	長谷部 秀幸
47) 岡崎市民病院 循環器センター	副センター長	鈴木 徳幸
48) 中部労災病院 循環器内科	副部長	長尾 知行
49) 豊田厚生病院 循環器内科	循環器センター長	金子 鎮二
50) 藤田医科大学 循環器内科	准教授	原田 将英
51) 一宮市立市民病院 循環器内科	不整脈科部長	浅井 徹
52) 稲沢市民病院 循環器内科	部長	鈴木 智理
53) 岐阜県総合医療センター 循環器内科	副院長	野田 俊之
54) 長浜赤十字病院 循環器内科	副部長	道智 賢市
55) 大津赤十字病院 循環器内科	部長	貝谷 和昭
56) 大阪回生病院 循環器内科	医師	福本 大介
57) 済生会中津病院 循環器内科	医員	藤原 竜童
58) 大阪市立大学 循環器内科	病院講師	吉山 智貴
59) 地域医療機能推進機構 大阪病院 循環器内科	部長	三好 美和
60) 関西医科大学総合医療センター 循環器内科	診療教授	高木 雅彦
61) 近畿大学 循環器内科	教授	栗田 隆志
62) 武田病院 不整脈治療センター	副部長	服部 哲久
63) 京都第二赤十字病院 循環器内科	部長	井上 啓司
64) 京都府立医科大学 循環器内科	講師	白石 裕一
65) 近畿大学奈良病院 循環器内科	教授	横田 良司
66) 天理よろづ相談所病院 循環器内科	医員	西内 英
67) 日本赤十字社 和歌山医療センター 循環器内科	副部長	花澤 康司
68) 兵庫医科大学 循環器内科	准教授	峰 隆直
69) 市立伊丹病院 循環器内科	科部長	山本 聖
70) 東宝塚さとう病院 循環器内科	部長	垣下 幹夫
71) JCHO 神戸中央病院 循環器内科	医長	田中 麻里子
72) 鳥取県立中央病院 心臓内科	部長	菅 敏光
73) 岡山大学 循環器内科	教授	森田 宏
74) 県立広島病院 循環器内科	部長	三浦 史晴
75) 広島大学 循環器内科	教授	中野 由紀子
76) 呉共済病院 循環器内科	不整脈科部長	平位 有恒
77) 山口大学 器官病態内科学	診療助教	加藤 孝佳

78) 近森病院 循環器内科	部長 深谷 真彦
79) 高知大学 老年病・循環器内科	教授 北岡 裕章
80) 小倉記念病院 循環器内科	副部長 永島 道雄
81) 九州医療センター 循環器内科	科長 中村 俊博
82) 福岡市民病院 循環器内科	医師 長山 友美
83) 熊本大学 循環器内科	教授 辻田 賢一
84) 熊本赤十字病院 循環器内科	副部長 吉村 拓巳
85) 熊本中央病院 循環器内科	診療部次長 野田 勝生
86) 大分大学 循環器内科	教授 高橋 尚彦

4. 研究の目的・意義

日本国内の多施設共同で洞不全症候群における遺伝的背景を把握することは、日本人独自の遺伝子型特異的な患者管理および治療法を確立する上で大変重要と考えられます。

本研究では、不整脈が除外された心電図記録付きの日本人健常住民コホート 3,000 人と全国から 3,000 人の洞不全症候群を集積し、アジア人の解析に最適化された最新のマイクロアレイを用いて GWAS を行い、日本人に特異的な洞不全症候群の遺伝的リスクを明らかにします。また、洞不全症候群の約半数の症例は心房細動を合併して抗凝固療法や除細動などの治療が必要になるため、心房細動の有無で合併に関連する遺伝的リスクもサブ解析します。これらの研究より、日本人におけるコモン不整脈の遺伝的リスク・環境要因リスクを把握し、リスクに応じた個別化予防法・治療法を確立するシステムを構築することによって、超高齢社会におけるプレジジョン医療を樹立することを目指します。

5. 研究実施期間

予定研究期間：研究機関の長の実施許可日～2025年3月31日

症例登録期間：研究機関の長の実施許可日～2024年3月31日

追跡調査期間：研究機関の長の実施許可日～2025年3月31日

国立循環器病研究センターへ試料・情報の提供を行う期間：

研究機関の長の実施許可日～2025年3月31日

6. 対象となる試料・情報の取得期間

これまでに洞不全症候群と診断された日本人の患者さん（年齢・症状・家族歴・AF や AV ブロックの合併・ペースメーカー植え込みの有無は問わない。）

および、滋賀医科大学に集積されているコホート研究参加者

7. 試料・情報の利用目的・利用方法

洞不全症候群の遺伝的背景について解明することを目的としています。

(1) 対象患者さんから同意を取得し、末梢血採血によって血液サンプルを採取します。

(2) 臨床データと血液サンプルを匿名化した後に国立循環器病研究センターへ送付します。

- (3) 国立循環器病研究センター分子生物学部において、血液サンプルからゲノム DNA を抽出します。
- (4) マイクロアレイ (Asian Screening Array, Illumina) を用いて、国立循環器病研究センター分子生物学部、及び東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンター疾患多様性研究部門で Single nucleotide polymorphism (SNP) 解析を行い統合します。
- (5) 東北メディカル・メガバンク機構と SNP genotyping データ (東芝ジャポニカアレイ) を共有し、imputation して解析します。
- (6) 患者群と健常群で GWAS を行い関連する遺伝的領域を明らかにします。
- (7) 全ゲノムの塩基配列を調べることで、SSS の原因やリスクとなる部位を特定します。

8. 利用または提供する試料・情報の項目

【検体】末梢血から抽出した DNA 10 µg (追加分と合わせて最大 20 µg 程度)

【診療情報等】生年月日、性別、心電図、診断名、合併症、症状、治療 (デバイス治療、カテーテルアブレーション、内服薬、手術歴)、家族歴、検査所見 (12 誘導心電図、心臓超音波検査、ホルター心電図、電気生理学的検査、薬剤負荷試験 (アトロピン、イソプロテレノール、プロプラノロール、フレカイニド、ピルジカナイド)、ジギタリス血中濃度、アミオダロン血中濃度、フレカイニド血中濃度、CT 検査、MRI 検査、シンチグラム、血算、TP, Alb, ALT, AST, -GTP, Cre, BUN, UA, eGFR, ALP, AMY, Na, K, Cl, Ca, Mg, P, Fe, UIBC, TIBC, BNP, NT-proBNP, TSH, FT4, FT3, T4, T3, カテコラミン三分画、レニン、アンジオテンシン)

9. 試料・情報の管理について

患者さんから提供された検体や診療情報など研究に関するデータは、個人が特定されないように処理し (匿名化) 外部に漏れないように厳重に管理いたします。匿名化後、論文発表後 5 年間、データは論文発表後 10 年間、共同研究代表機関である国立循環器病研究センターに保管します。この研究で得られた成績は、医学雑誌や学会などで公表しますが、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。

・試料・情報の管理について責任を有する者

- 1) 京都大学医学部附属病院 循環器内科 大学院生 今村知彦
- 2) 国立循環器病研究センター (研究代表機関) 分子生物学部 部長 大野聖子

10. 同意撤回または参加拒否を申し出た場合

一旦研究対象者またはその代理人より同意を得た場合でも、その求めに応じて不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができます。同意撤回以降は、その後の本研究に関する情報等の追加収集は行わず、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止します。しかし、同意撤回以前に収集した研究対象者の情報については、本研究において使用ができるものとします。

同意撤回の申出先および担当者は説明文書に記載の通りです。研究参加に同意した研究対象者もしくは代諾者から、同意撤回の意思表示があった場合、その旨を同意撤回書若しくはカルテの記録に残

し、撤回意思に従った措置を講じたことを研究対象者もしくは代諾者に説明します。

11. 研究資金・利益相反

1) 研究資金の種類および提供者

この研究は、国からの公的研究費であるAMED研究費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）が充てられます。

2) 利益相反

この研究では企業や団体は関与しないため、利害関係は生じず、研究の透明性や信頼性が損なわれるようなことはありません。「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査されます。

12. 研究対象者およびその関係者からの求めや相談等への対応方法

1) 研究課題ごとの相談窓口

京都大学医学部附属病院 医学研究科 地域医療システム学講座（寄附）特定講師 牧山 武

（Tel）075-751-3196（代表）（内線2576）（E-mail）makiyama@kuhp.kyoto-u.ac.jp

国立循環器病研究センター（研究代表機関） 分子生物学部 大野聖子

（Tel）06-6170-1070（代表）（内線31019）（E-mail）sohno@ncvc.go.jp

2) 京都大学の相談等窓口

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

（Tel）075-751-4748（E-mail）ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

【研究の詳細】

下記のホームページに掲載しています。

http://new.jhrs.or.jp/contents_web/j-pres3/index.html