

既存試料・情報を用いる研究についての情報公開

本学では、医学系研究に協力して下さる方々（以下研究対象者）の利益と安全を守り、安心して研究に参加していただくように心がけております。こちらに記載されている研究については、研究・診療等により収集・保存された既存試料・情報を用いる研究で、直接研究対象者からインフォームド・コンセントを取得することが困難であるため、情報公開をさせていただいております。

こちらの文書は研究対象者の皆様に、情報公開をするとともに、可能な限り研究参加を拒否または同意撤回の機会を保障する為のものになります。

なお、研究参加を拒否または同意撤回されても一切の不利益はないことを明記させていただきます。

受付番号	(倫理・先進・ ゲノム) 第 473 号		
研究課題	β2 アドレナリン受容体(ADRB2)の遺伝子多型(Arg16Gly と Gln27Glu)と冠微小血管障害との関連		
本研究の実施体制			
研究責任者	生命科学部 循環器内科学分野	教授	辻田 賢一
研究担当者	大学病院循環器予防医学先端医療寄附講座	特任講師	鈴木 達
		(検体の管理、データの解析、研究者間の調整)	
	大学病院 循環器内科	助教	花谷 信介
		(データの解析、研究者間の調整)	
	生命科学部 薬物治療学分野	教授	猿渡 淳二
		(ARB2遺伝子多型の判定)	
	生命科学部 薬物治療学分野	准教授	鬼木 健太郎
		(ARB2遺伝子多型の判定)	
個人情報管理者の補助者	生命科学部 循環器内科学	助教	有馬 勇一郎
		(個人情報の管理の補助)	
本研究の目的及び意義	<p>心筋が虚血に陥る原因として、冠動脈狭窄と冠攣縮(血管が痙攣)の他に、目に見えない心臓の細かい血管(冠微小血管)が狭窄する冠微小循環障害があります。心臓を走行する動脈は冠動脈である心外膜血管と微小血管に大別されますが、心臓を走行する動脈の約 95%は微小血管で、目に見える心外膜血管(冠動脈)は 5%程度とされています。</p> <p>冠動脈狭窄は心臓カテ-テルや心臓 CT 検査で、冠攣縮は心臓カテ-テルでの薬物誘発試験による診断方法が確立されています。しかし、冠微小血管障害は可視化できない微小血管の評価のため、心臓カテ-テル検査などの画像検査では診断が難しく、まだ十分認識されていない領域のため見過ごされてい</p>		

ることが実情です。

最近、心臓カテーテル検査時に、特殊なワイヤーを用いて冠微小血管抵抗を測定することで、冠微小血管機能を評価する方法があります。既に我々は、この方法を用いて、冠攣縮性狭心症の症例では冠微小血管障害も認められる事を報告しました (Yamanaga K, Tsujita K et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015 など)。

一方、 $\beta 2$ アドレナリン受容体(ADRB2)遺伝子の遺伝子多型(Arg16Gly と Gln27Glu)が心筋梗塞などの心疾患との関連を報告している研究が海外から報告されています。これらの報告からは、心疾患の原因として微小血管障害が関与している可能性があります。

以上から、(日本人の)冠微小血管障害についての発症機序は未だ十分に解明されておらず、また有効な診断方法や治療法も確立していないため、冠微小血管障害に対する機序の解明は重要であると考えます。本研究では、冠微小血管障害と ADRB2 遺伝子多型との関連を調べる事によって、冠微小血管障害の発症機序を明らかにする事を目的としています。

研究の方法

本研究は熊本大学病院の患者さんの既存情報を利用し、“匿名化されたもの”を用いて行う「後ろ向き観察研究」です。対象患者さんは、1992年(平成4年)1月から2016年(平成28年)3月までに当院に入院されて、心臓カテーテル検査を受けて、冠微小血管障害(疾患群)と診断された患者さんと、心疾患が否定されて(コントロール群)、遺伝子解析可能な試料が保存されている患者さんを予定しています。コントロール群の追加として、日本赤十字社 熊本健康管理センターを2003年(平成15年)、2006年(平成18年)、2012年(平成24年)に受診して、心疾患の治療歴がない症例を予定しています。

予定数：1200人(冠微小血管障害 200人、コントロール群 200人、健診からのコントロール群 800人)。

I. 試料(サンプル)

心臓カテーテル検査の詳細な患者情報と紐付けされた遺伝子情報を新たに前向きに取得することが困難であるため、本研究は過去の研究にて採取された保存試料を用いて行います。ADRB2 遺伝多型は蛍光検出方法(TaqMan 法とも言われ、蛍光標識したアレル特異的オリゴを利用した方法)で判定します。

II. 研究の侵襲性と介入の内容

本研究は侵襲及び介入を伴いません。

III. 研究に使用する情報

以下の情報は、遺伝子採血を行った入院時に、取得済みですので、新規の情報取得はありません。

○患者情報 (氏名、年齢、性別、身長、体重、既往歴、嗜好歴、バイタルサイン、内服歴、熊本大学病院患者 ID)

○血液検査 (血球数、白血球数分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、血清ナトリウム、血清カリウム、血清クロール、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、

CRP、HbA1c、血糖値、BNP、高感度トロポニン T)

- 生理機能検査（心電図、心エコー、ABI）
- 画像検査（心臓造影 MRI、胸部レントゲン、心臓 CT）
- 心臓カテーテル検査（冠動脈造影検査などの測定値）
- RH-PAT(エンドパット、血管内皮機能)

IV. 評価項目

冠微小血管障害と ARB2 遺伝子多型との関連について。

V. 成果報告

上記の結果について、学会、論文作成などで適宜、報告させていただく予定です。

研究期間

生命科学研究所より許可された日から 2024 年(令和 6 年)3 月 31 日まで。

試料・情報の取得期間

1992 年(平成 4 年)1 月から 2016 年(平成 28 年)3 月までに当院に入院されて、心臓カテ-テル検査を受けて、冠微小血管障害と診断された患者さんと心疾患が否定された患者さんで、遺伝子解析可能な試料が保存されている合計 400 人の患者さんの既存の試料・情報を用いた研究であるため、新たな試料・情報の取得予定はありません。

研究に利用する試料・情報

年齢・性別・基礎疾患・入院歴・服薬歴・血液検査・心電図・心エコー、心臓カテ-テル検査、ADRB2 遺伝子多型から得られる情報です。

※個人が特定できる情報や、ID 番号は研究には利用しません。研究データ上にも残りませんので、本研究から個人情報が流出することは基本的にありません。また、研究の成果を公表するときにおいても個人情報が漏出する可能性は極めて低く、患者様に危険や不利益が生じることはありません。

情報の保管担当者:

生命科学研究所 循環器内科学 助教 有馬 勇一郎

情報の保管場所:

熊本市中央区本荘 1 丁目 1 番 1 号 熊本大学大学院 生命科学研究所 循環器内科学分野

保管期間および廃棄方法:

提供いただいた試料・情報は、原則として、この研究のためだけに用います。研究終了後、試料・情報は匿名化されたまま、適切な方法により廃棄します。

個人情報の取扱い

本研究において使用する情報のうち、氏名、年齢、性別、身長、体重、既往歴、嗜好歴、バイタルサイン、内服歴、熊本大学病院患者 ID が個人情報に該当します。本研究では、研究対象者の個人情報のうち住所は取得されません。匿名化の措置は、個人情報管理者の補助者（有馬 勇一郎）が担当し、統計解析前に行います。匿名化の措置により、氏名、熊本大学病院での ID 番号は削除されます。

本研究では研究対象者個人を識別するための対応表が作成され、熊本大学 循環器内科医局において厳重に保管されます。

本研究では研究対象者個人の識別は可能であることから、使用する情報は“匿名化されたもの”に該当します。

本研究で発生する全ての情報は、研究成果の最終報告から 10 年間は熊本大学循環器内科で厳重に保管します。

研究成果に関する情報の開示・報告・閲覧の方法

研究の進行状況やその成果、学術的な意義については、患者さんの求めに応じて、開示できる範囲でご説明いたします。この研究により得られる遺伝子解析の結果によっては、さらに詳しい研究が必要となる可能性もあり、結果をどのように理解すべきかについては現時点では明確になっておりません。そのため、この研究での遺伝子解析の結果を患者さんに開示することができませんのであらかじめ御了解ください。今後、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の過程において当初は想定していなかった、患者さんの生命に重大な影響を与える事柄が見つかった場合は、その旨を熊本大学大学院生命科学研究部長へ報告し、倫理委員会において、開示の可否並びにその内容及び方法について検討し適切に対処します。

利益相反について

本研究（試験）計画は、国から交付された研究費（運営費交付金、科学研究費など）によって行われる予定ですが、本研究（試験）に携わる全研究者によって費用を公正に使った研究が行われ、本研究（試験）の公正さに影響を及ぼすような利害関係はありません。

本研究参加へのお断りの申し出について

対象患者さんの一部には死亡・転居等が発生しており、全ての患者さんについて検体の提供者及び代諾者に文書・口頭による同意を取得することが困難であることから、公開 6 項目を明示した試料を病棟及び循環器内科ウェブサイト (<http://www.kumadai-junnai.com>) で公開し、研究対象の患者さんが拒否できる機会を保証（オプトアウト）しています。

患者さんは、得られた情報の研究への利用をいつでも停止することができます。研究に不参加となった場合も、患者さんに不利益が生じることはありません。申し出をされる場合は本人又は代理人の方よ

り、下記の連絡先までお問い合わせください。

本研究に関する問い合わせ

この研究に関してご不明な点がありましたら、ご遠慮なく担当者へご相談ください。

【 責任者 】 辻田 賢一（熊本大学大学院 生命科学研究部循環器内科学分野 教授）

【 担当者 】 鈴木 達（熊本大学病院 循環器予防医学先端医療寄附講座 特任講師）

【 連絡先 】 〒860-8556 熊本市中央区本荘 1 丁目 1 番 1 号

熊本大学 生命科学研究部 循環器内科学分野

Tel. 096-373-5175