

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		号
研究課題			
トランスサイレチンアミロイドーシスの病態変化を評価する臨床スコアおよびサロゲートマーカーの研究			
本研究の実施体制			
		所属、職位、氏名、研究における役割	
◎	研究責任者	熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座 教授 植田光晴 本研究における役割: 研究総括、個人情報の管理、臨床情報とバイオマーカー解析	
	研究分担者	熊本大学病院 脳神経内科 講師 三隅洋平 本研究における役割: サンプルング、臨床スコア解析、レジストリ登録	
		熊本大学病院 脳神経内科 診療講師 増田曜章 本研究における役割: サンプルング、臨床スコア解析、レジストリ登録	
		熊本大学病院 脳神経内科 助教 野村隼也 本研究における役割: サンプルング、臨床スコア解析、レジストリ登録	
		熊本大学大学院生命科学研究部 構造機能解析学講座 助教 田崎雅義 本研究における役割: バイオマーカー解析	
		熊本大学大学院医学教育部 脳神経内科 大学院生 岡田匡充 本研究における役割: バイオマーカー解析、臨床情報解析、臨床スコア解析	
		熊本大学大学院医学教育部 脳神経内科 大学院生 山川詩織 本研究における役割: バイオマーカー解析、臨床情報解析、臨床スコア解析	
	共同研究機関	長崎国際大学 薬学部薬学科 アミロイドーシス病態解析学 教授 安東由喜雄 本研究における役割: 臨床情報解析、レジストリ登録	
	共同研究機関	福井大学医学部 分子病理学 教授 内木宏延 本研究における役割: 臨床情報解析、J-COSSA レジストリ管理	

	共同研究機関	信州大学医学部内科学第三 教授 関島良樹 本研究における役割: サンプルング、臨床情報解析、レジストリ登録
	共同研究機関	慶應義塾大学医学部 循環器内科 専任講師 遠藤仁 本研究における役割: サンプルング、臨床情報解析、レジストリ登録

本研究の目的及び意義

遺伝性トランスサイレチン (ATTRv) アミロイドーシス (別病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー) は、トランスサイレチン (TTR) 遺伝子バリエーションが原因となり生じる遺伝が関与するアミロイドーシスと呼ばれる病気です。本疾患患者さんは、全国各地に存在し国内の推定患者数は 500~1,000 人程度と考えられています。発症年齢は個人差があり 20 歳代から 80 歳以上まで多様です。TTR 遺伝子バリエーションを持っていても病気を発症しない場合もあります。病気の原因である「アミロイド線維」は、体内で TTR 蛋白質が互いに結合して針金状に固まることで形成される小さな蛋白質のゴミです。この「TTR 蛋白質によるアミロイド線維」が神経や心臓など体の色々な場所に溜まることで、神経や心臓の機能が低下します。TTR 蛋白質は肝臓で作られ血液中に四量体 (4 つが組み合わさった構造) として循環していますが、バリエーションによる変化が生じることで四量体が単量体へとバラバラになりアミロイド線維が形成され易くなります。

近年、本疾患 (ATTRv アミロイドーシス) に対する治療法 (TTR 四量体安定化剤 (内服薬)、TTR gene silencing 療法 (注射薬) など) が使用できるようになり、病気の予後は改善しつつあります。これらの治療法は病気の初期には有効ですが、病気が進行した後は効果が期待しにくいいため、早期診断、早期治療がとても重要です。

本研究の目的は、早期診断や病気の状態変化を早く見極める方法を確認することです。新しく作成した本疾患の臨床スコア Kumamoto ATTR Score (KuAS) および 後述する新たな血液検査の候補 (NfL, cTnI, GDF-15, misTTR など) を測定し臨床データと比較することで、病気の変化を早期に捉えることが出来る方法を検証し、新たな検査法を確認することです。

研究の方法

研究対象者

熊本大学病院 脳神経内科に入院もしくは外来通院している、もしくは、していた ATTRv アミロイドーシス患者様と TTR 遺伝子バリエーション保因者、健常ボランティアで年齢が満 20 歳以上の方を対象者として研究を実施します。

【前向き研究】

研究期間内に、熊本大学病院 脳神経内科、共同研究機関、研究協力機関を受診した ATTRv アミロイドーシス患者および TTR 遺伝子バリエーション保因者を対象として、静脈血 (約 15 ml) を採取し血漿を分離し冷凍保存したものを各バイオマーカー測定に用いる試料とします。外部機関 (Quanterix 社、Merck 社、プライムテック社、Olink 社) でバイオマーカーを測定する場合は、血漿検体を匿名化し送付します。

健常ボランティアの採血および血漿の分離、保存は、熊本大学病院 脳神経内科で実施します。本解

析の残余検体（血漿）は同意が得られれば匿名化し熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座研究室のディープフリーザーでバイオバンク化して保管します。

熊本大学病院 脳神経内科および共同研究機関の診療記録より KuAS を算出します。

各医療機関の診療記録より臨床情報（臨床所見、治療、血液検査、生理検査など）を所得し解析に用います。

臨床情報は「難病プラットフォームを活用したオールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究（J-COSSA）」で構築されたレジストリへ登録します。その際は J-COSSA 研究参加に関する説明および同意を別に取得いたします。

【後ろ向き研究】

熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座および共同研究機関に保管されている既存血漿検体および臨床情報を用いて、バイオマーカーの測定、KuAS 算出、臨床情報の解析を行います。

J-COSSA レジストリに経時的（1 回/年）に登録された臨床情報（臨床所見、治療、血液検査、生理検査など）を用いて各疾患修飾療法による本疾患の予後を解析します。

外部機関（Quanterix 社、Merck 社、プライムテック社、Olink 社）でバイオマーカーを測定する場合は、血漿検体を匿名化し送付します。

臨床情報は「難病プラットフォームを活用したオールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究（J-COSSA）」で構築されたレジストリへ登録します。その際は J-COSSA 研究参加に関する説明および同意を別に取得いたします。

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し行います。

研究期間

本研究は、研究承認の日から西暦 2024 年 3 月 31 日まで行います。

試料・情報の取得期間

研究承認日から 2024 年 3 月 31 日までに、熊本大学病院もしくは共同研究機関、研究協力機関を受診され、遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスと診断された患者様および TTR 遺伝子バリエーション保因者、健常ボランティアを対象として、採血およびカルテから臨床情報を得て研究を行います。

これまでに、熊本大学病院もしくは共同研究機関を受診した遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス患者様および TTR 遺伝子保因者の方で、熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座および共同研究機関に保管されている既存血漿検体および臨床情報を用いて上記の研究期間内で解析を行います。

研究に利用する試料・情報

【診察所見やカルテの臨床情報を用いた研究】

新しく作成した病気の重症度を早期に見極めるスコア Kumamoto ATTR Score（KuAS）を評価し、

その有用性を解析します。

厚労省難病研究班「アミロイドーシスに関する調査研究班（代表：福井大学 内木宏延）」で構築され、運用している疾患登録レジストリ（J-COSSA）に病気の情報や経過を登録し、各研究者が情報を集約、共有することで、希少な難病である本疾患の研究を促進します。疾患登録レジストリ（オールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究：J-COSSA）への参加に関しては、別紙の説明文、同意書をご参照ください。

【血液を用いた研究】

採血により静脈血（約 15 ml）を採取し分離した血漿を用いて研究を行います。もしくは、熊本大学もしくは各共同研究機関で保管している血漿検体を用いて解析します。病気の進行度を見極める下記の血液検査法が有用であるか検証します。

1. 神経障害の血液検査：ニューロフィラメント軽鎖（NfL）
2. 心臓障害の血液検査：心筋トロポニン I（cTnI）
3. 心臓障害の血液検査：growth differentiation factor 15（GDF-15）
4. アミロイドになりかけているミスフォールドした TTR（misTTR）
5. 血漿プロテオーム解析（PEA 法）によるバイオマーカー探索

NfL, cTnI, GDF-15, misTTR などの測定は、熊本大学もしくは外部の機関（Quanterix 社、Merck 社、プライムテック社、Olink 社）で行います。外部の機関で測定する場合は、血液検体は匿名化した後に送付します。

これからの調査を行うためにカルテから臨床情報を収集し、症状や他の検査の結果と上記指標の関連性を解析します。

個人情報の取扱い

この研究では、研究に参加された患者様の臨床情報（症状、検査結果）が個人情報に該当します。集められた個人情報は、代替する登録番号を使うことで匿名化を行います。こうすることによって、患者様の解析結果は、研究者から見れば誰のものであるか分からなくなります。登録番号と対象者個人を連結する対応表やこの研究で収集した情報は、熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座のパソコンを用いてパスワードを設定した上で管理致します。臨床情報は「難病プラットフォームを活用したオールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究（J-COSSA）」で構築されたレジストリへ登録致します。その際は J-COSSA 研究参加に関する説明を行います。

研究成果の報告において、研究対象者個人が特定されることはありません。

研究成果に関する情報の開示・報告・閲覧の方法

本研究の研究成果は、学術誌への論文発表および関連学会で発表を行います。また熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座および AMED のホームページ上で研究成果を公表いたします。

臨床情報は「難病プラットフォームを活用したオールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究（J-COSSA）」で構築されたレジストリへ登録致します。その際は J-COSSA 研究参加に関する

る説明を行います。

基本的にこの研究の結果を開示することはありませんが、何らかのお問い合わせを頂いた場合には、研究責任者あるいは分担者が随時対応させていただきます

利益相反について

この研究の資金源は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）から交付された研究費（難治性疾患実用化研究事業 希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究「遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの革新的治療を最適化する病態評価法」）により行われます。研究公正さに影響を及ぼすような利害関係はありません。研究責任者、研究分担者の利益相反については、利益相反自己申告書を当大学倫理委員会へ提出し、利益相反委員会の承認を得ています。この研究に携わる全研究者は費用を公正に使った研究を行い、この研究の公正さに影響を及ぼすような利害関係はありません。研究実施期間中に新たに利益相反状態が発生した場合は、ただちに修正した申告書を当大学倫理委員会へ提出し、判断を仰ぎます。

利益相反を適切に管理し、公正かつ健全な研究を遂行し、研究対象者の利益を優先致します。

本研究参加へのお断りの申し出について

本研究への参加を希望されない対象患者様は下記の問い合わせ先までご連絡ください。参加を拒否したことによりあなたの不利益となることはありません。

本研究に関する問い合わせ

責任者氏名：植田 光晴

責任者所属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座 教授

連絡先：平日 9:00-17:00 Tel：096-373-5893（脳神経内科医局）、

FAX：096-373-5895（脳神経内科医局）担当：植田 光晴

平日 17:00-翌 9:00 および土日祝日 Tel：096-373-7021（脳神経内科病棟）

FAX：096-373-5895（脳神経内科医局）担当：脳神経内科当直医