

## 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   | ゲノム第 514 号 |
| <b>研究課題</b><br>ダウン症候群由来セルフフリーDNA のゲノムワイド解析手法に基づく抗血管病機構解明とシーズ探索   |            |
| <b>本研究の実施体制</b><br>(1)代表研究機関<br>① 研究責任者：<br>国際先端医学研究機構・特任准教授・有馬勇一郎 (役割) 研究主導統括<br>② 研究担当者：<br>南 敬 (熊本大学生命資源研究支援センター 分子血管制御学分野 教授)<br>辻田賢一 (大学院生命科学研究部 (臨床系) 循環器内科学・教授)<br>黒滝 大翼 (熊本大学 国際先端医学研究機構 特任准教授)<br>亀井 竣輔 (熊本大学 大学院先導機構 助教)<br><br>(2)共同研究機関<br><b>東京都立北療育医療センター</b><br>① 研究責任者：<br>竹内 千仙 (東京都立北療育医療センター 脳神経内科 医長)<br>② 研究担当者：<br>大迫 美穂 (東京都立北療育医療センター 脳神経内科 医員)<br><br>(3)検体・情報提供先及び機関<br>なし |            |
| <b>本研究の目的及び意義</b><br>21 番染色体トリソミーによって生じるダウン症候群は、人の染色体異常症のうち最も高頻度で生じます。高年妊娠と高年出産の増加に伴い、さらにその発生頻度が上がってきているのが昨今の特徴です。ダウン症候群の病態は知的障害、発達障害などの神経疾患に留まらず、先天性心疾患、急性白血  |            |

病、更には筋緊張低下、早期加齢と骨粗鬆症のリスク増大など全身性で多岐に渡る複合疾患であり、成人期では早期アルツハイマー病の発症率が極めて高いにもかかわらず、未だにその治療や緩和手法の糸口すら見つけられていない、いわゆるアンメットメディカルニーズの最たるものとなっています。しかし早期加齢病態の一方で、ダウン症候群においては成人期での固形がん罹患率の大幅な低下や、加齢に伴う高血圧や動脈硬化が進展しないなど非線形的な防護的な側面があることも判明しました。このような複合的表現型は、染色体・クロマチン動態制御などの分子生物学、神経・血管の微小環境、加齢時間軸での経時的動態変化などの多面的な要素で捉え、システムの病態相関を考える必要性・重要性がクローズアップされています。

本研究では熊本大学病院バイオバンク研究および、「加齢ダウン症 iPS 細胞の創出と抗血管病のシーズ探索に関する研究開発」研究にご参加いただいた方々の保存検体を用いてセルフフリーDNA を取得し、その由来となるゲノム領域、更には、ダウン症との関連を示す要因となる遺伝情報が含まれているかを検討します。

そこで年齢・性別・既往歴の情報を含めたダウン症症候群由来の個人の残存血(凍結)より独立最低 10 例のセルフフリーDNA を採取し、また年齢・性別・既往歴をなるべく揃えた比較コントロールを熊本大学病院バイオバンクより 2 次利用として活用し、ゲノムワイドスケールで定量・定性解析を進めます。本研究での分子基盤解明を基に、核内構造変化や細胞老化での発現変動など、ゲノムワイドな視点で染色体異常を捉えることで、10 年先を見据えた発がんの仕組みや老化、生活習慣病に対する新たな創薬視点が生まれることが期待されます。

## 研究の方法

### (1) 研究対象者の属性(病名、検査名、治療方法、など)

ダウン症症候群患者および年齢・性別・既往症に近い熊本大学循環器内科を受診した患者の中で、熊本大学病院バイオバンクに登録していただいた患者

### (2) 検体試料・情報の収集方法、解析方法、成果報告

#### ① 検体試料の調製方法

本研究においては、上記の患者様から頂いた血液をもとに調製した血漿と呼ぶ成分を検査する。実際の血漿検体試料は、ダウン症症候群患者様については「加齢ダウン症 iPS 細胞の創出と抗血管病のシーズ探索に関する研究開発」に参加いただいたかたの保存検体、対象群として熊本大学病院バイオバンクに文書にて登録いただいた患者様の中から抽出し、 $-80^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存していた検体を取得します。

#### ② 解析方法

残余血清よりセルフフリーDNA の採取を行い、精製後、ダウン症遺伝子座におけるマーカー遺伝子の定量解析にて quality 確認を行います。セルフフリーDNA とは血中に存在し、免疫に破壊されたり、アポトーシス(自ら細胞死)した細胞に由来した DNA のことです。健常者にも存在しますが血漿、血清中のセルフフリーDNA 濃度は低く、がん患者、妊娠や疾患、ケガや何らかの原因で組織損傷の際にはセルフフリーDNA 濃度が上昇します。ダウン症等染色体異数性を調べる新型出生前診断においてこのセルフフリーDNA が一般的に認知されるようになりました。精製 DNA は比較コントロールと共に、ライブラリー化してゲノムシーケンサーにかけ、網羅的にゲノム情報を取得・解析します。ゲノムワイド解析に相当する研究であるため、本研究によってダウン症の特性同定につながる変化のみならず、偶発的

所見を検出する可能性があります。

③ 成果報告

論文作成・学会発表にて実施します。なお、具体的な公表・発表方法については未定です。

**研究期間**

2022年09月30日から2025年3月31日まで

**試料・情報の取得期間**

2022年10月～2025年3月

**研究に利用する試料・情報**

(1) 研究に利用する試料・情報の種目

熊本大学病院バイオバンクおよび「加齢ダウン症 iPS 細胞の創出と抗血管病のシーズ探索に関する研究開発」にて文書で同意をいただいた患者様の検体の中で、保存された凍結保存血清を利用します。

(2) 研究利用する試料および情報の保管担当者名、保管場所、保管期間、廃棄方法

① 保管担当者

辻田賢一（大学院生命科学研究部（臨床系）循環器内科学・教授）

南 敬（熊本大学生命資源研究支援センター 分子血管制御学分野 教授）

② 保管場所

分野等研究室

③ 保管期間

研究終了後5年間

④ 廃棄方法

医療廃棄物として廃棄します

**個人情報の取扱い**

(1) 匿名化の方法

同意が得られた対象者について、匿名化した後に用いる匿名化番号(2nd ID)を作成し、血漿と血球成分を分離し、匿名化番号付き血漿保管用チューブを使用して血漿・血球(分離しない場合は全血)を分注・凍結します。その際、作業担当者は、電子カルテ ID と 2nd ID の対応表を電子カルテ端末上で作成し、熊本大学循環器内科で保存・管理することになっています。

(2) 匿名化の場所

熊本大学循環器内科

(3) 試料・情報の管理者

熊本大学循環器内科(辻田賢一)

(4) 対応表の作成

対応表は個人情報管理者の補助者が熊本大学循環器内科の施錠可能な部屋において厳重に管理します。

(5) 特記事項

なお、比較群として大阪大学にて若齢ダウン症候群由来の iPS 細胞を樹立しています。あくまでトリソミーとダイソミーでの相違性と表現型（病気や健常状態）との関係性を考慮する場合

に限り、ゲノム情報を匿名化のうえで大阪大学小児科准教授北島博士に開示する場合があります。

### 研究成果に関する情報の開示・報告・閲覧の方法

研究により得られた成果、特に核内構造変化や細胞老化での発現変動などは、学会発表や論文公表により行います。

情報の開示、偶発的所見が得られた際の対応については、速やかに研究代表者・担当者と協議の上対応します。

### 利益相反について

#### (1) 本研究の資金源

本研究は国から交付された研究費（運営費交付金、科学研究費）によって行います。

#### (2) 利益相反の公表と管理

研究に関わる個々の研究者への謝金・人件費などの提供はなく、利益相反審査委員会の承認を得た上で、研究の資金提供者に便宜を図ることなく公正かつ健全に研究を遂行します。

### 本研究参加へのお断りの申し出について

患者様においては、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。研究に参加となった場合も、患者様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

研究利用の停止、そのほか質問したいことなどがありましたら、下記の担当者までご連絡ください。

熊本大学医学部附属病院 循環器内科 東病棟 5階

〒860-8556 熊本県熊本市本荘1-1-1

連絡先：096-373-7418 担当医師：有馬 勇一郎