

## 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きます。

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) 第 2661 号																							
研究課題	RNAi 治療薬を投与された遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者におけるサロゲートバイオマーカーの評価を含む臨床経過																							
本研究の実施体制	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>所属、職位、氏名、研究における役割</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>◎ 研究責任者</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>研究分担者</td> <td>熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座 准教授 三隅洋平 本研究における役割: サンプルング、臨床情報の解析</td> </tr> <tr> <td></td> <td>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、臨床情報の解析</td> </tr> <tr> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td></td> <td>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: サンプルング、臨床情報の解析</td> </tr> <tr> <td>研究協力機関</td> <td>阪南市民病院 消化器外科、津村 亜矢子 血漿サンプルおよび臨床情報の取得</td> </tr> <tr> <td></td> <td>香川県立中央病院 脳神経内科、高橋 義秋 血漿サンプルおよび臨床情報の取得</td> </tr> <tr> <td></td> <td>昭和大学藤が丘病院 脳神経内科 高橋 聖也 血漿サンプルおよび臨床情報の取得</td> </tr> <tr> <td></td> <td>大分大学医学部附属病院 脳神経内科 増田 曜章 血漿サンプルおよび臨床情報の取得</td> </tr> <tr> <td></td> <td>神戸大学医学部附属病院 脳神経内科 十河 正弥</td> </tr> </tbody> </table>			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	熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座 准教授 三隅洋平 本研究における役割: サンプルング、臨床情報の解析		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、臨床情報の解析		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 山川詩織 本研究における役割: サンプルング、臨床情報の解析	研究協力機関	阪南市民病院 消化器外科、津村 亜矢子 血漿サンプルおよび臨床情報の取得		香川県立中央病院 脳神経内科、高橋 義秋 血漿サンプルおよび臨床情報の取得		昭和大学藤が丘病院 脳神経内科 高橋 聖也 血漿サンプルおよび臨床情報の取得		大分大学医学部附属病院 脳神経内科 増田 曜章 血漿サンプルおよび臨床情報の取得		神戸大学医学部附属病院 脳神経内科 十河 正弥
	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	熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座 准教授 三隅洋平 本研究における役割: サンプルング、臨床情報の解析																							
	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、臨床情報の解析																							
	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 山川詩織 本研究における役割: サンプルング、臨床情報の解析																							
研究協力機関	阪南市民病院 消化器外科、津村 亜矢子 血漿サンプルおよび臨床情報の取得																							
	香川県立中央病院 脳神経内科、高橋 義秋 血漿サンプルおよび臨床情報の取得																							
	昭和大学藤が丘病院 脳神経内科 高橋 聖也 血漿サンプルおよび臨床情報の取得																							
	大分大学医学部附属病院 脳神経内科 増田 曜章 血漿サンプルおよび臨床情報の取得																							
	神戸大学医学部附属病院 脳神経内科 十河 正弥																							

		血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		九州大学病院 脳神経内科 緒方 英紀 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		京都府立医大 脳神経内科 能登 祐一 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		岡山大学学術研究院医歯薬学域 循環器内科学 中村 一文 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		杏林大学医学部付属病院 循環器内科 坂田 好美 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		昭和大学医学部内科学講座 循環器内科学 木庭 新治 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		奈良県立医科大学 脳神経内科 七浦 仁紀 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		福井大学医学部附属病院 循環器内科 宇隨 弘泰 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		岡山大学病院 脳神経内科 森原 隆太 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		宮崎大学医学部附属病院 循環器内科 鶴田 敏博 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		慶應義塾大学医学部 循環器内科 遠藤 仁 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		大阪公立大学医学部附属病院 脳神経内科 三野 俊和 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		原三信病院 脳神経内科 藤木 富士夫 血漿サンプルおよび臨床情報の取得
		日本赤十字社 和歌山医療センター 脳神経内科 山下 博史 血漿サンプルおよび臨床情報の取得

#### 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やすくなります。

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、TTR gene silencing 療法など) 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立することです。新たな血液検査の候補 (神経障害指標の候補: ニューロフィラメント軽鎖 (NfL)、心筋傷害指標の候補: 心筋トロポニン I (cTnI)) を経時的に測定し臨床情報と比較することで、病気の变化を早期に捉えることが出来る検査として有用か検討します。

## 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有者、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、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有者を対象として、静脈血 (20 ml) を採取し血漿を分離したものを測定に用いる試料とします。外部機関 (Filgen 社、Merck 社) で NfL、cTnI 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保管します。

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。

#### 【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 (NfL, cTnI) の測定、臨床情報の解析を行います。外部機関 (Filgen 社、Merck 社) で測定する場合は、血漿検体を匿名化し送付します。

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、2023 年 01 月 24 日から西暦 2025 年 12 月 31 日まで行います。

## 試料・情報の取得期間

2023 年 01 月 24 日から 2025 年 12 月 31 日までに、熊本大学病院もしくは研究協力機関を受診さ

れ、ATTRv 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有者、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、熊本大学病院を受診した ATTRv アミロイドーシス患者様および TTR 遺伝子保有者の方で、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

採血により静脈血（20 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、これまでに熊本大学病院を受診した ATTRv アミロイドーシス患者様および TTR 遺伝子保有者の方で、熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座に保管されている既存血漿検体を用います。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候補：ニューロフィラメント軽鎖（NfL）
2. 心臓障害の血液検査候補：心筋トロポニン I（cTnI）

NfL, cTnI の測定は、熊本大学もしくは外部の機関（Filgen 社、Merck 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。

これからの検討を行うためにカルテ、調査票等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。

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 脳神経内科学講座のホームページ上で研究成果を公表いたします。

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

利益相反とは、外部との経済的な利益関係（資金提供など）によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）と第三者から懸念されかねない事態のことをいいます。

本研究は、アルナイラム社（Alnylam Inc.）より研究費の資金供与を受け実施いたします。また研究責任者の植田光晴はアルナイラム社より講演謝礼等の個人的利益を得ており、これらは利益相反状態

にあると判定されます。このことを十分に認識した上で、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ます。

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。また、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することを約束します。

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