

患者さんへ

研究課題：Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断基準の確立と診療経験均てん  
化を目指した多施設共同研究

についての説明文書

第 1 版 作成日：2017 年 12 月 8 日

改訂 2018 年 3 月 24 日

研究責任者：順天堂大大学大学院医学研究科呼吸器内科学

瀬山 邦明

小松市民病院分担医師 呼吸器内科

米田太郎

## ヒトゲノム・遺伝子解析研究についての協力をお願い

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」は、病気に関連した遺伝子を調べたり、病気の発症や薬の効き目の違いに関係があるかもしれない遺伝子を探して、その構造や機能を詳しく調べる研究です。これによって、病気の診断や、将来的には予防法や治療法の開発などに役立つものと考えられます。ご協力をお願いする研究は、Birt-Hogg-Dubé 症候群（以後、BHD 症候群）という希な遺伝性疾患の診断を確定するために、*FLCN* 遺伝子（“フォリクリン遺伝子”、と読みます）という遺伝子に異常がないかどうか調べる検査（以後、*FLCN* 遺伝子検査、と呼びます）を含みます。

この説明書では、最初に“*FLCN* 遺伝子検査という遺伝子を調べること”についてご理解いただくための説明を行います。その後、研究全体の説明を行います。十分理解し、研究に協力して血液等の試料を提供しても良いと考えられた場合には、「研究同意書」に署名することにより、同意したという意思表示をしていただくようお願いいたします。

### 《遺伝子とは》

「遺伝」とは、親の体質が子に伝わることをさします。体質には、顔かたちや体つきのほか、病気への罹りやすさなどが含まれます。この「遺伝」を担っている物質が「遺伝子」で、その本体はDNAです。DNAは、A、T、G、Cという4種類の塩基からなり、数万種類の遺伝子を構成しています。遺伝子は、私たちヒトのからだの設計図にあたりますが、この遺伝子を総称して「ゲノム」と呼んでいます。

### 《遺伝子と病気》

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と、病原体や生活習慣などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。遺伝素因が病気の発症に強く影響しているものにはいわゆる遺伝病がありますが、その一方、がんや動脈硬化などでは遺伝素因と環境因子の両者が複雑に絡み合って発症すると考えられています。今、あなたの病気として疑われている BHD 症候群とは、*FLCN* 遺伝子に生まれつき異常がある遺伝性の病気です。

### 《研究に協力するかどうかを考えるために》

研究に協力するかどうかは、あなたの自由意志で決めてください。また、いったん研究協力を

同意された場合でも、いつでも取り消すことができますので、担当者にご連絡下さい。その場合は採取したゲノム DNA や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療情報も本研究のために用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、その結果を廃棄できないことがあります。

研究に協力されない場合でも、不利益になることはありません。診療については、この研究参加のお願いをする以前と同様に最善の医療を提供いたします。研究に参加しないことによって、あなたが不利益な対応を受けることは決してありません。

### 研究の全体像を以下に説明します。

#### 1. 研究題目：

Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断基準の確立と診療経験均てん化を目指した多施設共同研究

研究代表者：順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 先任准教授

瀬山邦明

研究参加施設：日本気胸・嚢胞性肺疾患学会会員施設ならびに気胸診療に従事する市中病院

#### 2. 研究の目的、必要性、方法について

BHD 症候群は多発性の肺嚢胞と自然気胸、顔面の皮疹（線維毛包腫や毛盤腫）、腎腫瘍を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患です。生まれつき *FLCN* 遺伝子に変化が生じているために発症します。三つの臓器（肺、皮膚、腎臓）に病気が起こることが特徴ですが、各々の臓器に病気が起こりやすい年齢と発生頻度は異なっています。顔面の皮疹はおおよそ 25 歳以降にできはじめ、腎腫瘍は 40 歳以降に発症することが多くなります。一方、肺病変（肺嚢胞と気胸の反復）はもっとも早期から（20 歳代から）認められます。そのため、BHD 症候群を疑われるきっかけは、もっとも早く起こる病気、つまり肺嚢胞や気胸、のため医療機関を受診した時、となります。

BHD 症候群と診断するには、① 顔面、頸部、上胸部の特徴的な皮疹を生検（切除すること）して、特徴的な組織像（線維毛包腫や毛盤腫）であることを示すこと、② *FLCN* 遺伝子検査で、病気の原因となる *FLCN* 遺伝子に変化を証明すること、の 2 つの要件があります。世界的にみてヨーロッパの研究者達は①のみで診断確定、必ずしも②を行わなくてもよい、との立場ですが、アメリカの研究者達は②を証明することを必須、としています。どちらの主張も専門家の意見であり、根拠となる研究成果はありません。もちろん、②は診断の確実な根拠ですが、保険診療では実施できず、また実施可能な施設も限りがあります。①は保険診療で行える医療行為ですが、本当にこれだけ良いか、十分な根拠はまだありません。

先述のように、BHD 症候群の患者さんを最も高頻度に診療する機会は、気胸や肺嚢胞を診療す

る呼吸器内科や呼吸器外科の医師です。しかし、現状では、BHD 症候群を疑っても、*FLCN* 遺伝子検査は簡単にできる医療環境ではないため、診断を確定できずに困っている状況です。診断を確定できれば、患者さんに、「40 歳以降は腎腫瘍を合併するリスクは、一般集団の約 7 倍高いので、40 歳頃からは必ず健診をうけて健康管理に注意しましょう」、と適切で重要なアドバイスを送ることができるのです。*FLCN* 遺伝子検査は保険適応ではないため、また、皮膚生検での線維毛包腫や毛盤腫の診断は本当に BHD 症候群に特異的であるのかわかっていないため、BHD 症候群の診断や診療は国内のどこでもできる医療、にはなっていないのが実情です。

この研究では、気胸や肺嚢胞の検出を契機に BHD 症候群が疑われた患者さんに、以下の 2 つをお願いします。1) 皮膚科を受診し、顔面、頸部、上胸部に特徴的な皮疹があるか診察をうけ、適切な皮疹があれば生検して病理組織検査で線維毛包腫や毛盤腫であるか確認する、2) *FLCN* 遺伝子検査を行うこと、の 2 つです。1) は患者さんの受診先の医療機関で、2) は研究代表者の順天堂大学呼吸器内科で、それぞれ実施します。1) では「BHD 症候群皮膚科診療の手引き」を配布し、全国で同じやり方で診療と生検をしてもらいます。診療は保険診療となりますので、医療費は患者さんにご負担いただきます。2) の *FLCN* 遺伝子検査を受ける前には、「BHD 症候群の遺伝カウンセリング」をお読みいただき、遺伝についてご理解いただき、*FLCN* 遺伝子検査を受けるかどうか判断していただきます。遺伝子検査には、あなたの血液 7ml からゲノム DNA 抽出する必要がありますが、約 5,000 円の費用がかかり、ご負担いただくことになります。*FLCN* 遺伝子検査の費用は無料です。BHD 症候群と診断確定した後は、「BHD 症候群と診断された後のフォローアップ」に沿って、全国共通の診療を地元医療機関で提供してもらいます。

研究に参加していただけると、BHD 症候群であるかどうか診断が確定できます。皮膚生検での線維毛包腫や毛盤腫の診断は本当に BHD 症候群に特異的であるのか、全国での BHD 症候群の年間の診断件数はどのくらいか、日本人 BHD 症候群患者の特徴はどのようなものか、等が明らかになります。また、全国共通の診療が提供できるようになり、医療機関も診療経験を着実に積むことができるようになります。すなわち、国内での BHD 症候群の診療の均質化ができるようになります。

### 3. 研究期間、提供いただく試料・臨床情報について

(ア) 研究期間：承認をうけてから 3 年間

(イ) 提供いただく試料：7ml の血液から抽出したゲノム DNA。抽出の費用（約 5,000 円）はご負担いただきます。

(ウ) 提供いただく臨床情報：身長、体重、皮膚・肺・腎臓の病歴、診察所見と家族歴

(エ) 提供いただいたゲノム DNA の保存方法と期間：

順天堂大学呼吸器内科研究室に 10 年間冷蔵保存します。他の研究に無断で使用（二次利用）ことはありません。新たな研究計画を申請し、倫理審査委員会で承認を受けた場合のみ二次利用します。なお、この場合、試料・情報が他機関に提供される可能性もあります。

(オ) 研究終了後の試料の保存または廃棄方法：

提供を受けた試料・情報は研究終了後に特定の個人を識別することができないよう適切な措置を講じ、オートクレーブ処理して廃棄します。試料、臨床情報、得られた結果、などをデータベース等へ登録することはありません。

以上の研究計画は、順天堂大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において審査を受け、順天堂大学医学部長により、すでに承認されています。

4. あなたが研究協力者として選ばれた理由：

気胸を契機に胸部 CT で多発性の肺嚢胞が認められたため、BHD 症候群が疑われたためです。

5. *FLCN* 遺伝子検査によってあなたに生じる可能性のある利益および不利益について

*FLCN* 遺伝子検査によって、あなたが BHD 症候群の患者であるかどうか明らかになります。診断が確定された後には、今後、起こりやすい病気（気胸の再発、皮疹、腎腫瘍）について定期的に検診をうけ、早期発見・早期治療を心がけることにより健康管理に役立てることができ（冊子「BHD 症候群と診断された後のフォローアップ」を参照）。

冊子「BHD 症候群の遺伝について」も詳しく述べていますが、診断が確定すると、あなたの血縁者についても容易に調べられるようになり、その人達や子孫の健康管理に貢献できる可能性があります。もっとも、その際、自分の病気のことを家族に説明しなければならないので、どう説明するか悩むなど不愉快な思いをするかもしれません。遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとはいえません。たとえ病気になる不安から解放された場合でも、そうではなかった家族との間に摩擦が生じたり、不安を感じたり、悩むことがあるかもしれません。

6. 個人情報他には決して漏らしません

個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも特に厳重に管理されるべきものであるため、この研究では、遺伝子解析結果が他人に漏れないように取扱いを慎重に行います。

この研究では、以下の者を「個人情報管理者」に定め、厳重に個人情報を保護します。

氏 名：児玉 裕三

所 属：順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 准教授

実際の管理業務は、個人情報管理者の下におかれた管理補助者が行います。この研究では、以下の者が管理補助者となります。

氏 名：岡本 翔一

所 属：順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 大学院生

まず、*FLCN* 遺伝子検査を開始する前に、あなたの試料や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（この操作を匿名化といいます）。匿名化にあたっては、あなたとこの符号とを結びつける対応表をつくり、その対応表は紹介元の担当医師が厳重に保管します。従って、あなたの遺伝子の解析を行う者には符号しか分からず、誰の試料を解析しているのか分かりません。

#### 7. *FLCN* 遺伝子検査の結果説明

あなたの *FLCN* 遺伝子検査の結果は、紹介元の医師からあなたに直接説明します。

#### 8. 研究結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、学会や学術雑誌上等で公に発表されることがあります。その際は、個人が誰であるかわからないように匿名化したうえで発表します。

#### 9. 知的財産権や研究利益について

この研究の成果として特許権などの知的財産権が生じる可能性はありません。また、研究の完成によって得られる経済的利益はありません。

#### 10. 遺伝子解析の費用について

*FLCN* 遺伝子検査は研究費によって行いますので、あなたの費用負担はありません。

#### 11. 遺伝カウンセリングを受けることもできます

病気のことや遺伝子解析に関して不安に思ったり相談したいことがある場合は、紹介元の担当者へ何なりとご相談下さい。また、冊子「BHD 症候群の遺伝について」の末尾に遺伝カウンセリングについて説明しています。遺伝カウンセリングを受けたいご希望がある場合には、遺伝カウンセリングが受けられるよう支援します。

## 12. 利益相反について

この研究は、公的な資金で賄われており、特定の企業からの資金の提供は受けておりません。また、この研究に係る全ての研究者およびその配偶者などの家族は、本研究で用いる研究試薬や機具を製造している企業との間に金銭的利害関係、雇用関係は一切ありません。従いまして研究者が企業から独立して計画して実施しており、研究結果やその解釈に影響を及ぼすことはありません。この研究の研究責任者および研究者は、「順天堂大学利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に従って、順天堂大学医学部医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申請し、その審査を受けています。

## (13) 問い合わせの窓口

この研究についてのお問い合わせがある場合は、下記までご連絡下さい。

住 所：〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂 6 号館 2 階

研究機関名：順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

電 話：03-5802-1063

F A X：03-5803-1617

担当者氏名：瀬山 邦明

(E-mail：[kseyama@juntendo.ac.jp](mailto:kseyama@juntendo.ac.jp))

## もしくは

住 所：〒923-8560 石川県小松市向本折町ホ 60

機関名：小松市民病院 呼吸器内科

電 話：0761-22-7111

F A X：0761-21-7155

担当者氏名：米田 太郎

(E-mail：[taroyoneda@yahoo.co.jp](mailto:taroyoneda@yahoo.co.jp))

## ヒトゲノム・遺伝子解析研究への協力の同意文書

順天堂大学医学部長 殿

私は、今回の研究（研究題目：Birt-Hogg-Dubé 症候群の診断基準の確立と診療経験均てん化を目指した多施設共同研究）について、説明者（氏名：\_\_\_\_\_、所属：\_\_\_\_\_）より説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しました。

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うこと
- 研究への協力は自由意志で行うものであり、協力しない場合でも不利益にならないこと
- 希望すればいつでも研究協力を中止できること
- 研究の目的、意義、方法、試料の保存方法と保存期間ならびに廃棄方法
- 研究責任者の氏名・職名
- あなたが研究協力者に選ばれた理由
- 遺伝子解析によって、あなたに利益または不利益が生じる可能性があること
- ゲノム抽出費用として約 5,000 円を負担する必要があること
- 本研究での遺伝情報の開示の方法
- 個人情報などがどのように管理されているかということ
- 研究結果は、その結果が誰のものであるかが判らないようにして学術発表する可能性があること
- この研究から知的財産権が生じた場合は、あなたには属しないこと
- 研究に要する費用は研究費でまかなわれ、試料提供は無償であること
- 希望すれば、遺伝カウンセリングが受けられること
- 利益相反について

その上で、私の提供する試料・情報が、

1. 今回の研究にのみ使用されることに同意します。
2. 今回の研究のみならず、現時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究にも使用されることに同意します。

（1・2のいずれかに○を付けて下さい）

年 月 日

住 所 〒 \_\_\_\_\_

氏 名： \_\_\_\_\_

【本人の署名】 \_\_\_\_\_