

# 単一遺伝子異常による糖尿病の 成因、診断、治療に関する調査研究

説明者氏名:

説明した日付:                   年       月       日

## 1. 研究の目的

この研究の目的は、若い年齢で糖尿病となった人を対象とし、糖尿病の原因遺伝子を調べ、遺伝子の異常と糖尿病になることとの関連を調べることです。

糖尿病の大部分は 1 型糖尿病と 2 型糖尿病で、どちらも、たくさんの遺伝子の影響の組み合わせによる体質(多因子遺伝)が関係するといわれています。

一方、若い年齢で糖尿病となる人や、血縁者に糖尿病が多い人のなかには、1 つの遺伝子が原因で糖尿病になったと考えられる人がいます。これを「単一遺伝子異常による糖尿病」といって、多くの原因遺伝子がすでに知られています。一方、まだ知られていない原因遺伝子もあると考えられており、それらを探する必要もあります。

あなた(あなたのお子さん)に研究への参加をお願いする理由は、若い年齢で糖尿病となっており、「単一遺伝子異常による糖尿病」の可能性があるからです。あなた(あなたのお子さん)の血縁の方にも、研究への参加をお願いすることがあります。

原因遺伝子がわかると、遺伝子の種類にもよりますが、どのような薬が有効なのか、また、糖尿病が今後どのように進むのかが推測できて、診療に役立つ場合があります。また、すでに知られている遺伝子以外の、新しく見つかった遺伝子が糖尿病の原因であるとわかった場合には、新しい診断・治療法の研究に役立ちます。

\* 遺伝子について;

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」をいいます。ここでいう体質のなかには、顔かたちや体つきの他、病気へのかかりやすさも含まれます。

この「遺伝」を担うのが「遺伝子」で、その本体は「DNA(デオキシリボ核酸)」という物質でつくられていて、細胞核の「染色体」に含まれています。染色体は 2 本 1 組になっていて、そのうち 1 本を父親から、もう 1 本を母親から受け継ぎますので、これによりわたしたちのからだは両親から体質のもととなる情報を受け継ぐこととなります。ヒトの染色

体は常染色体 22 組、性染色体 1 組の合計 46 本です。

「遺伝子」は私たちヒトのからだの設計図にあたり、この設計図全体を「ゲノム」と呼んでいます。私たちのからは約 40 兆個の細胞から作られています。一つ一つの細胞に、からだをつくるための設計図全体(「ゲノム」)が書かれた「DNA」が含まれていますが、それぞれの細胞では必要な「遺伝子」だけが働いています。

ある人と別の人の遺伝子を比べたとき、一人一人ちがっている場所(変化)がたくさんあることが知られていますが、その変化が病気と関連することはきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔かたちや指紋のちがいいには、親からうけついで遺伝子のちがいが関係しています。また、遺伝子の変化の大部分については、どのような働きがあるかまだよくわかっていません。しかし、ごく一部の遺伝子の変化は病気と関連し、場合によっては、遺伝する病気が生じると考えられています。

## 2. 研究の方法

### ■ カルテの調査

遺伝子と症状・検査データとの関係を知るために、あなた(あなたのお子さん)の今までおよびこれからの症状・検査データを調べたいと考えています。カルテの情報から以下の項目を調べます。

- 1)年齢・性別・身長、これまでの体重の経過
- 2)出生時体重・在胎週数、新生児低血糖症の有無
- 3)これまでにかかった病気、糖尿病になった年齢
- 4)これまでの検査データ(肝機能・腎機能・糖代謝・脂質代謝・血清電解質・炎症反応に関連する検査値と、血清乳酸・ピルビン酸値、1 型糖尿病関連自己抗体、腹部画像検査結果)
- 5)これまでの糖尿病治療法、糖尿病合併症があるかどうか、ある場合、合併症の程度とこれまでの経過
- 6)血縁者が糖尿病であるかどうか、糖尿病がある場合、治療法および合併症の程度
- 7)これまでにかかった病気に「視神経萎縮」もしくは「尿崩症」がある場合以下の項目
  - a)現在の生活状況(介護認定・身体障害者認定)
  - b)視神経萎縮に関し、眼科診察で得られた情報
  - c)尿崩症・感音性難聴・内分泌疾患があれば、それらに関する検査データ・治療方法
  - d)精神神経異常があれば、その症状
  - e)頭部 MRI 検査結果(行っていれば)、呼吸管理の状況
  - f)血縁者に視神経萎縮・尿崩症があるかどうか

カルテの情報は、個人情報に配慮するため氏名をけずり、番号にかえたうえで、単一遺伝子異常による糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究委員会メンバー(6 ページに書かれています)に送られます。委員会メンバーがカルテ情報を調べて、「単一遺伝

「子異常による糖尿病」の可能性が低いと判断した場合(1 型糖尿病が疑わしい場合や、肥満がある場合が考えられます)、今回の遺伝子解析の対象とならない場合がありますのでご了承ください。その場合そのむねお伝えし、遺伝子を調べるための採血は行いませんので、ここから先に書かれていることのうち 7, 10, 11 番(個人情報について・研究参加をやめる方法・問い合わせ先)以外は取り消すことになります。

#### ■ 採血をし、遺伝子を調べます

遺伝子の情報はからだのどの細胞も同じなので、血液をとってそのなかに含まれる白血球の遺伝子を調べることによって、研究を行います。

血液は 5ml 必要です。採血方法は肘の静脈などから、可能であれば通常診療と同時に実施します。

調べる遺伝子を以下に示します。

##### 1)「単一遺伝子異常による糖尿病」の主要原因遺伝子

HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, INS, ABCC8, KCNJ11, WFS1, INSR

##### 2)上に示した遺伝子に糖尿病を引き起こす変化がなかった場合

あなた(あなたのお子さん)の遺伝子全体を調べて、まだ知られていない新しい糖尿病の原因遺伝子を調べる場合があります。

この研究のため、血液からDNAを抽出する試薬・装置や、DNAを高速で解析する試薬・装置を用いることがあり、試薬・装置を持つ研究機関に血液・DNAを一時的に渡すことがあります。抽出・解析後すみやかに研究責任者・分担者のもとにもどります。それ以外の目的で血液やDNAを他へ渡すことは一切ありません。

血液からDNAを抽出する機関

(株式会社エスアールエル、株式会社ビー・エム・エル、株式会社LSIメディエンス)

DNAを高速で解析する機関

(タカラバイオ株式会社、倉敷紡績株式会社、株式会社DNAチップ研究所、北海道システム・サイエンス株式会社、ユーロフィンジェノミクス株式会社、株式会社マクロジェン・ジャパン、株式会社理研ジェネシス、

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター、東京女子医科大学遺伝子医療センター、かずさDNA研究所)

### 3. 参加したときと参加しなかったときに予想されること

研究に参加して、「すでに知られている糖尿病の原因遺伝子」のうち、一部の遺伝子において変化が見つかった場合には、治療に適した薬剤や治療法、将来の病気の進み

方などがよく知られているので、診療に役立ちます。しかし、それ以外の「すでに知られている糖尿病の原因遺伝子」に変化が見つかった場合は、治療は従来の考え方に従って行うこととなります。また、「すでに知られている糖尿病の原因遺伝子」以外の別の新しい遺伝子が糖尿病の原因であるとわかった場合は、糖尿病の新しい診断・治療法の研究に役立ちます。

しかし、原因となる遺伝子が見つからないことも想定されます。その場合であっても、1つの遺伝子を原因とする糖尿病である可能性は否定されません。将来的に研究がさらに進んだとき、原因となる遺伝子が見つかる可能性もありますが、現時点では見つけれなかったということになります。

一方、遺伝子を調べている途中で、偶然、糖尿病とは関係のない他の重大な病気の原因となる遺伝子の変化が見つかることがあります。この場合、事実をお知らせするかしないかに関しては、同意書でどちらかをお選び下さい(後にお気持ちが変わった場合は変更できますので、お申し出下さい)。

研究に参加した場合の不利益として、病気が遺伝するものであるとわかることが、関係する方々のあいだに心理的影響を与える可能性が考えられます。結果開示の際に十分な説明と、質問への対応を行います。このあとに書かれている「遺伝カウンセリング」をうけることもできます。

研究に参加しない場合も、担当医は最善の診療をします。研究に参加するかどうかはあなたの自由ですので、よくお考えのうえ決めてください。

#### ◆遺伝カウンセリング

この研究の提案をおうけになると、様々な心配やわからないことがでてくるかと思われま。また、病気が遺伝するものであるとわかることが、関係する方々のあいだに心理的影響を与えることがあります。遺伝カウンセリングでは、病気と遺伝に関する正確な情報を一般の方々にもわかるようにお伝えし、研究への参加について自らの意思で自律的に選択できるよう、また、ご自身の生活にどのように生かせばよいかについて考えられるように支援をします。

この研究を主導している研究者の所属施設(京都大学、東京女子医科大学、山口大学、和歌山県立医科大学、岐阜大学、東京大学、大阪市立総合医療センター)で、説明担当者からの紹介でうけることができます。これらの施設への来院がむずかしい場合には、臨床遺伝専門医のいるお近くの施設を提案することで、カウンセリングをうけることを支援することもできます。

## 4. 結果の開示について

糖尿病の原因となる遺伝子があきらかになった場合は、これからの診療の役にたつことがあるため、通院されている医療機関の研究担当者が結果をお知らせします。遺伝子の異常に対応した適切な治療がある場合はそれについてもお伝えしますので、治療

が変更される場合があります。

途中でお気持ちが変わったときは、結果を聞かないという選択もできます。

「単一遺伝子異常による糖尿病」の原因遺伝子としてすでに知られている遺伝子を調べる作業が一定程度進み、その時点で原因となる遺伝子を明らかにできなかった場合には、そのようにお伝えします。その場合は、通常の糖尿病診療をつづけます。

また、さきほど申し上げた、糖尿病とは関係のない他の重大な病気の原因となる遺伝子の変化が見つかった場合ですが、あなたにお知らせするかしないかを選ぶことができますので、同意書において意思表示をおねがいします。

さらに、その後の状況の変化により、あなたに直接結果をお伝えすることができなくなったとき、他の人(特定していただきます)に結果を伝えてほしいか、それとも誰にも伝えてほしくないかについても、同意書において意思表示をおねがいします。

## 5. 未成年者の遺伝子解析について

「単一遺伝子異常による糖尿病」は未成年者に多く、未成年者も研究対象としています。未成年者が遺伝子解析をうける場合、親権者に説明し、意向を確認したうえで、未成年者本人にも説明をします(「インフォームド・アセント」賛意、といいます)。

結果は基本的に親権者のみに伝えます。インフォームド・アセントをした未成年者が結果を知りたい場合、結果を伝えたことによる影響を十分考えたうえで伝えますが、16歳未満の場合は親権者の意向を尊重することになります。

## 6. 費用について

研究でおこなう遺伝子診断の費用は研究費でまかさないますので、あなたの金銭的負担はありません。一方、もうしわけありませんが、参加いただく方に謝金などは支払いいたしません。

遺伝カウンセリング費用については通常診療(健康保険適応等)ではないため、自費診療としてご自身で負担していただきます。施設によって値段はちがいますが、15000円前後のことが多いようです。

## 7. 個人情報をはきちんと守ります

参加者の方々の遺伝子の変化や症状はもちろん、名前、住所など、個人情報の保護には十分配慮します。

個人情報は暗号化され、番号を含む符号に置き換えます。符号の対応表、同意書、症状や検査データについての情報を書きこんだ書類、血液、DNA、遺伝子解析結果は鍵のかかる保管庫に厳重に保管します。

研究の結果は学術雑誌や学会発表で公表する予定ですが、このときにも個人の情報をつかうことはありません。

## 8. 研究終了後の血液や DNA、情報について

この研究が終了したあとで血液や DNA が残っていた場合、将来にわたって貴重なものとなりますので、2023 年の研究期間終了後も同じ趣旨の研究につかうことを目的に長期保存させてください。つかうときには、必ず日本糖尿病学会学術調査研究等倫理審査委員会および京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会から、承認をうけます。研究につかう可能性がなくなった場合や、研究責任者・分担者による研究継続が困難となった時点で、血液や DNA は焼却処分し、上記の 7. にあります個人情報、他の機関に渡っているものを含め全て使用できない状態にして破棄します。

## 9. 知的財産について

今回の研究で新しい発見があった場合、知的財産としてみとめられることがあります。そのときのすべての権利は研究責任者・分担者・共同研究機関がもつこととなりますので、ご理解ください。

## 10. 参加を決めた後でも、いつでもやめることができます

参加を決めて採血をおこなった後も、いつでも参加をやめることができます。

参加をやめる場合は、血液や DNA は焼却処分し、上記の 7. にあります個人情報は、他の機関に渡っているものを含め全て使用できない状態にして破棄します。ただし、お申し出があったときにすでに研究結果が公表されていたときなど、データから除けない場合もあります。

参加をやめる場合には、説明者もしくは下記問い合わせ先にご連絡ください。

### ◆研究の責任者、実施施設

今回の研究は以下のメンバー(単一遺伝子異常による糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究委員会)を中心としておこなわれます。

稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 教授 (研究責任者)  
岩崎 直子 東京女子医科大学 成人医学センター/糖尿病センター/遺伝子医療センター 教授  
谷澤 幸生 山口大学大学院医学系研究科 病態制御内科学講座 教授  
古田 浩人 和歌山県立医大 糖尿病・内分泌代謝内科 准教授  
堀川 幸男 岐阜大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科/医療連携センター 准教授  
山内 敏正 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 代謝・栄養病態学 /医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 教授  
依藤 亨 大阪市立総合医療センター 遺伝子診療部 部長

\*あなた(あなたのお子さん)の通院されている医療機関も共同研究機関となります。

#### ◆研究資金および利益相反について

本研究は運営費交付金、公的研究費(日本学術振興会科学研究費 18K08509)、および一般社団法人日本糖尿病学会の研究費から資金を得ています。本研究は、特定の企業からの資金提供を受けておりません。利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査・管理しています。

\*この研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省平成13年3月29日(最終改正平成26年11月25日))ならびに、「ヘルシンキ宣言」「ヒトゲノム研究に関する基本原則」(科学技術会議平成12年6月14日)に準拠しており、日本糖尿病学会学術調査研究等倫理審査委員会および京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会で承認されています。\*この研究は2018年から5年間おこなわれます。

\*希望する場合、「研究実施計画書」を見ることもできます。

## 11. 問い合わせ先

説明のなかでわからない言葉や質問、また参加や結果開示のことで相談がありましたらなんでも遠慮せずにおはなしてください。

説明終了後のお問い合わせ先はこちらです。

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

単一遺伝子異常による糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究 担当

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

[電話]075-751-3560 [FAX]075-751-4244

苦情の受けつけ先はこちらです。

京都大学医学部附属病院 相談支援センター

(Tel) 075-751-4748





## 研究参加の同意書

京都大学医学部附属病院 病院長殿

一般社団法人日本糖尿病学会 単一遺伝子異常による糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究 研究責任者殿

説明をうけ、以下の項目を理解し、「単一遺伝子異常による糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究」に参加することに同意します

\* 理解した内容について、各々左側の□にレを書き入れて下さい。

- 研究の目的について
- 遺伝と遺伝子について
- 研究の方法について
- 研究に参加したときと参加しなかったときに予想されることについて
- 遺伝カウンセリングについて
- 結果開示について
- 未成年者の参加は代諾のもとおこなわれることについて
- 費用について
- 個人情報の保護について
- 研究終了後の血液などの取りあつかいについて
- 知的財産について
- いつでも同意を撤回できることについて
- 問い合わせ先

\* 偶然、他の重大な病気の原因となる遺伝子の変化が見つかった場合に開示を希望するか、しないかを選択してください。

- 希望する
- 希望しない

\* その後の状況の変化により、あなたに直接結果をお伝えすることが不可能になった場合において、あなた(あなたのお子さん)の遺伝子検査の結果を誰かに伝えることを希望するかしないか、選択してください。

- 希望する : 伝えて良い方の氏名( ) 続柄:( )  
住所 ( )  
電話番号 ( )
- 希望しない

年 月 日

本人氏名(自筆) <sup>ふりがな</sup> \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

(代諾者が必要であれば)

代諾者氏名(自筆) <sup>ふりがな</sup> \_\_\_\_\_ 本人との関係( \_\_\_\_\_ )

説明者 氏名(自筆) <sup>ふりがな</sup> \_\_\_\_\_

所属施設名: \_\_\_\_\_

日付: \_\_\_\_\_ 年 月 日

※同意書のコピーを一部必ずもらってください