

《説明文書／臨床的遺伝子診断用》

「臨床的遺伝子診断」の説明とお願い

ver.01

《遺伝子とは》

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気に罹りやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。この塩基がいくつもつながって遺伝子になります。

一つの細胞の中には約3万種類の遺伝子が散らばって存在しています。これら全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。人の体は約60兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子は精密な「体の設計図」の役目を果たしています。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。

《遺伝子と病気》

一人一人の顔や指紋が違うのと同じように、遺伝子の構造は人によってそれぞれにわずかな違いがあります。その違いがあるからこそ、この世界には多種多様なヒトが存在し、また、このことがヒトの進化にもつながり、ヒトという種の保存に役立っているのです。このような遺伝子の違いの多くは病気とは関係ありませんが、なかには生まれつき病気を起こす原因となるものもあります。この遺伝子が伝わった子孫ではそのために病気になる可能性があります。遺伝子が伝わる場合でも、いろいろな場合があります。ある1つの遺伝子の変化で病気が起こる場合（単一遺伝子異常）には、その遺伝子を両親のどちらか一方からもらっただけで病気になる場合（優性遺伝）と、両方の親から遺伝子の変化をもらったために病気になる場合（劣性遺伝）があります。後者の場合の原因となる遺伝子の変化は、どんな人でもおよそ10種類くらいはすでにもっているといわれています。

ある病気に複数の遺伝子が関係している場合（多因子性疾患）には、それらの遺伝子のいくつかを両親からもらうと病気には罹りやすくなりますが、病気を発症するかどうかは環

境要因に依存するものもあります。糖尿病や高血圧など、生活習慣病と呼ばれる病気がこれに相当し、これらの病気が近年増加していることから、現在生きているヒトはこのような病気に罹りやすい遺伝子をたくさんもっていることがわかれると思います。また、同じ遺伝子の変化でも、生まれた後に起こり、子孫に伝わらないものもあります。人の体の細胞の遺伝子が増加し、特別な構造をもつようになるとその細胞を中心にその人にだけに病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。

《遺伝子診断について》

生まれつき、ある遺伝子に病気の原因となるような構造がある場合には、遺伝子診断が役に立ちます。これは、この遺伝子の構造があることから、将来かかる病気を予測することが可能となるからです。さらに、この情報をもとに、患者さん本人だけではなく血縁者にも、病気の予防や、早期発見、早期治療を試みるということが可能となります。

新しい医療である遺伝子診断は、これまで得られなかった情報をもたらすものです。今は健康な人に対し、将来病気になることを宣告することがあります。一人の患者さんの遺伝子解析をしたために、その血縁者が将来発病するかどうかわかってしまうこともあります。これは、将来の発病に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での心理的問題などをひきおこすかもしれません。これらの不安をやわらげたり、問題を解決するお手伝いをするために、当院では遺伝カウンセリング部門が用意されています。

これから遺伝子診断に関連したことがらを、その有利な点・不利な点を含めてできるだけわかりやすく説明します。もしわからない点があればいつでも質問してください。そうして、説明を十分ご理解された上で、遺伝子診断を受けるか受けないかを決めてください。遺伝子診断を受ける場合には、「臨床的遺伝子診断についての意思の確認書」に署名することにより、希望したということをはっきり表明されるようお願いいたします。

《遺伝子診断を受けるか受けないかを考えるために》

(1) 遺伝子診断を受けるかどうかは任意です。途中での取り消しも自由です。

遺伝子診断を受けるかどうかは自由意思で決めてください。強制いたしません。希望されなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

一旦希望された場合でも、診断結果をお話しするまでは、不利益を受けることなくいつでも一方的に文書により、希望を取り消すことができます。その場合は採取した血液や組織および遺伝子解析の結果は廃棄されます。

遺伝子診断に関する意思の確認書の原本は、実施機関において保管します。あなたには、その写し一部をお渡しします。

遺伝子解析計画名： シトルリン血症 I 型患者およびその家族における ASS 遺伝子解析

(2) 遺伝子診断の実施計画は、以下の通りです

本遺伝子解析計画は大分大学医学部「ヒトゲノム研究倫理審査委員会」で審査され、大分大学医学部長により承認されたものです。

実施題目	シトルリン血症 I 型患者およびその家族における ASS 1 遺伝子解析
実施機関名	大分大学医学部小児科
実施責任者氏名・職名	大分大学医学部小児科 教授 井原健二
共同実施機関名・責任者名	無し。 ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります。
対象とする疾患名	シトルリン血症 I 型
調べる遺伝子名	アルギニノコハク酸合成酵素 1 (ASS 1) 遺伝子 ただし、調べる疾患関連遺伝子の種類が追加される可能性があります。
採血量	7 ml
手術・生検組織を用いるか?	<input type="checkbox"/> 用いる <input checked="" type="checkbox"/> 用いない
遺伝子構造の違いがはっきりする可能性	約 90 %
遺伝子診断にかかる費用	DNA 診断にかかる費用は、大分大学小児科の寄付金による。
遺伝子診断にかかる時間	約 1 か月
解析結果保持期間	5 年間
他の研究機関への試料・情報の提供	<input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(機関名： 責任者名：) 学術的意義：
本遺伝子解析に関する問い合わせ先名と電話番号	大分大学小児科 097-586-5833
本説明書作成日	2015年6月24日

研究目的：

対象となる疾患を発病しやすい生まれながらの体質があるかどうかを、血液や手術・生検組織など（検体といいます）から取り出した遺伝子を調べることにより、より正確に診断しようとするものです。

シトルリン血症は尿素回路酵素であるアルギニノコハク酸合成酵素 1 (ASS 1) の欠損によって起こる常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患です。臨床的には、生後 24～48 時間の早期に発生する新生児期の高アンモニア血症（新生児型）から、小児期に高アンモニア血症に伴う精神運動発達遅滞を生じる中間型、さらにほとんど無症状で成人期に発症する遅発型まであります。劇症型と軽症型と分類することもできます。シトルリン血症で

遺伝子解析計画名： シトルリン血症 I 型患者およびその家族における ASS 遺伝子解析

は基質であるシトルリンが蓄積し、高アンモニア血症を生じます。高アンモニア血症は後遺症として脳障害をきたし、精神運動発達遅滞を呈します。そのため急性期にはまず薬物療法でアンモニアの低下をはかり、慢性期には食事療法（低タンパク・高カロリー食）・アミノ酸療法を行います。生命予後および重篤な後遺症は発作時のアンモニア濃度、および高アンモニア血症の持続と関連しているといわれています。

軽症型では、シトルリン欠損症との鑑別が非常に重要になります。それは両者で食事療法や薬物療法など治療方針が異なるからです。遺伝子解析を行うことで確定診断を行い、適切な治療を行うことで持続的な高アンモニア血症を予防できると考えます。また保因者診断を行うことで十分な遺伝カウンセリングをうけることもできます。

方法：

血液を通常の方法で採ります。この採血にともなう危険性はほとんどありません。また、この病気の診断や治療のために手術や生検を受ける場合には、手術や生検によって取り出された組織を使うので、研究にともなう身体の危険性は全くありません。

血液などの検体に含まれる DNA や RNA という物質を取り出し、対象となる疾患の原因と考えられている遺伝子の構造を解析し、病気の原因となるような遺伝子構造があるかどうかを調べます。ご家族が今までに罹られた病気について、説明をお願いすることもあります。

実施計画などを見たいとき：

ご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来たさない範囲内で、この臨床的遺伝子診断の計画の内容を見ることができます。遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も、用意して説明いたします。

(3) 遺伝子診断を受けた場合に考えられる利益および不利益

患者さんの病気の診断が臨床的にはっきりしている場合は、本解析で遺伝子構造の違いが見つかる、見つからないということが、患者さん自身の診断、治療を左右することはほとんどありません。ただし、病気の原因となる遺伝子構造が見つかった場合には、患者さん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。もともと、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、どう説明するか悩んだり不愉快な思いをするかもしれません。

患者さん本人に病気を起こす遺伝子構造がみつからなかった場合には、基本的には遺伝

子を調べる前と同じ状況です。血縁者の方の遺伝子診断ができるのではないかと期待していた場合は、がっかりされるでしょう。病気を起こす遺伝子構造の違いがみつからなかったとしても、患者さんの病気は遺伝性のもと考えられますので、血縁者の方は早期診断のための定期的な検査を受ける必要があります。(内容は主治医に説明を受けて下さい。)

患者さんの病気の診断がまだはっきりついていない場合は、病気を起こす遺伝子構造がみつければ、診断がより確実になります。さらに、今後出てくる可能性のある症状を事前に知って、早期発見や予防的措置を行うことができる場合もあります。)

遺伝病患者さんの血縁者の場合、その家系で病気の原因となっている遺伝子構造がはっきりわかっている場合は、発症前でもその遺伝子を受け継いでいるかどうかほぼ確実に診断できます。(高度な技術を要する診断であり、偽陽性、偽陰性の判定が出て、確実な結果がでない可能性もあります。)受け継いでいないとわかれば、発病の不安から開放されますし、自分の子どもへ遺伝しないこともわかります。ただし、同様な病気になる可能性がゼロになったわけではなく、一般人と同じ程度には発病の可能性が残ります。原因遺伝子を受け継いでいた場合には、発病の可能性が予測でき、より積極的に病気の早期診断・予防的措置へ取り組むための心構えをすることができます。ただし、自分の将来が予測されるという意味で、精神的な重圧を受ける可能性があります。もっとも、原因遺伝子を受け継いでいたら必ずその病気を発症するというわけではなく、あくまで何%位の確率で発症しそうであるかという数値が判るに過ぎません。(詳しくは担当医から説明をお聞きください。)

遺伝子診断を受けたことにより患者さん自身や血縁の方が不安を感じたり、悩むことがあるかもしれません。そのような場合には、当施設において、遺伝カウンセリングを受けることができます。

血縁関係があることを前提にして遺伝子解析を行うことが多いので、その前提が崩れると(例えば養子であったり)、正しい解析結果が得られないことがあります。また、思いがけず遺伝子解析により血縁関係がないと判定されることもあります。

(4) 診断結果に応じた医療上の対応方法

① 遺伝子診断の結果が陽性的場合：

患者本人の場合は適切な食事療法、薬物療法を行います。

保因者の場合は、必要に応じて遺伝カウンセリングを行います。

② 遺伝子診断の結果が陰性または不明確であった場合

患者本人の場合は引き続き治療を行いながら原因検索をすすめます。不明確であった場合は相談の上再検査をするか相談します。

(5) 遺伝子診断を受けなかった時に予想される不利益と利益

遺伝子診断の結果によりわかってくる新しい情報を得ることができません。その病気になりやすい遺伝子の構造を持っているかどうかははっきりしないため、不安が残ります。また、家族の遺伝子診断は患者さんご本人の遺伝子診断の結果に基づいて行われるので、家族が遺伝子診断を受けようと思っても受けられないことがあります。しかし、遺伝子診断の結果を知ったときのことを十分に考えてみて、やはり知らないでいるほうが幸せだと考え、遺伝子診断を受けないという結論を出す人も少なくありません。遺伝子診断を受けなければ、それによって起きたかもしれない新たな問題を避けることができるでしょう。

患者本人の場合、異なった診断で治療を行い、高アンモニア血症の改善がみられなかったり、急性増悪をおこす機会が多くなるかもしれません。また、保因者の場合は適切な遺伝カウンセリングを受けることができないかもしれません。

(6) 個人情報他には決して漏らしません

患者さ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最も厳重に管理されます。遺伝子診断や遺伝カウンセリングに関するカルテは、他のカルテとは異なった独立の鍵のかかる場所に保管され、持ち出しは禁止されています。

遺伝子解析の結果は、いろいろな問題を引き起こす可能性があるために、他人に漏れないように、取扱いを慎重に行っています。解析を開始する前に、あなたの検体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（匿名化）。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、検体を採取した病院で管理担当医師が厳重に保管します（連結可能匿名化）。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には符号しか分からず、誰の検体を解析しているのか分かりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、検体を採取した機関においてこの符号を元どおりに戻します。

(7) 遺伝子解析の結果の伝え方

遺伝子診断の結果についての説明は、本人に対してのみ行い、たとえ家族に対しても、本人の承諾または書面での依頼がなければ結果を告げることはありません。

多くの遺伝子診断の目的は、患者さんがその病気になりやすい構造の遺伝子をもっているか、さらに家族（血縁者を含めて）にも同じ遺伝子が伝わっているかどうかを明らかにすることです。（このため、患者さん自身の遺伝子診断の結果が出てから家族に説明するのではなく、遺伝子診断の概要とその意義について家族と話し合い、一緒に考えるほうが良いことがしばしばあります。必要があれば、十分な説明を家族の方にも当院で行います。）病

気を起こす遺伝子構造が患者さんで見つかったということで、家族の遺伝子診断を行うわけですから、患者さんの解析結果は遺伝子診断を考慮する家族にはわかってしまいます。同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない家族への連絡については、患者さん自身から行っていただくことを原則としますが、患者さんの了解のもとに当方が行うことも可能です。しかし、家族の健康にとって極めて重要な医学的情報であって、知らせることにより重大な結果になることを防止でき、他に手段がなく、ヒトゲノム研究倫理審査委員会も同様に考えた場合には、患者さん本人の了解が得られなくても家族に連絡をとる場合があります。

遺伝子診断の結果は、わかったら直ぐというのではなく、希望した時に知らせるという方法も可能です。また、結果を知らせてもらわないという方法も可能です。その場合には、その後の医療（予防・検査など）の説明や実施が行いにくくなる可能性があります。あなたの希望を尊重いたします。

（遺伝子診断を希望する人が遺伝子診断を受ける本人ではない場合）

未成年者が遺伝子診断を受けた場合には、基本的に、親権者だけに結果を説明します。この場合、未成年者の意向を確認し、それを尊重します。

また、未成年者本人が明確に説明を希望している場合には、基本的に、その未成年者に説明をします。この場合、親権者の意向を確認し、これを尊重します。

ただし、いずれの場合でも、遺伝子診断を受けた本人が今回はその結果について説明されず、大人になってからその説明を希望した場合には、解析結果保持期間内であれば、親権者の承諾なしに、本人に結果を説明します。

上記以外の場合は、説明を求める理由や必要性に応じて、倫理審査委員会で判断します。

（8）解析結果の公表

この遺伝子診断は、既にいろいろな研究により、臨床的に役立つことが知られています。しかし、結果によっては、医学の発展に役立つ新しい研究成果となる場合があります。その場合は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

（9）研究から生ずる知的所有権について

遺伝子解析の結果に基づいて、特許等の知的所有権が生じる可能性があります。この知的所有権は、提供された検体やそこに含まれている遺伝情報そのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。ですから、「検体を提供したのだから、その検体に関わる知的所有権を当然持つは

ずだ」と、あなたが主張することはできません。また、その知的所有権により経済的利益が生じて、同じ理由によりあなたはその権利を主張できません。なお、知的所有権が発生する場合の帰属先は大分大学小児科になる予定です。

(10) 遺伝子解析が終わった検体がどう扱われるか

遺伝子解析が終わった血液などの検体は破棄します。検体を廃棄する場合は、匿名のまま、密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。

(11) 他の研究機関への試料・情報の提供について

他の研究機関への試料・情報の提供は行いません。

(12) 遺伝子診断の費用について

公的な資金である小児科学講座の寄付金を用います。

遺伝子診断が研究費によって行われる場合は、その費用をあなたが払う必要はありません。しかし、遺伝子診断の結果により新たな検査や治療が必要となったときや遺伝カウンセリングは、個人負担となります。なお、検体の提供に対しての報酬は支払われません。

(13) 遺伝の悩み及び遺伝子診断前後の不安に対する遺伝カウンセリング

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、遺伝カウンセリング担当者(*)が相談を受けます。診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者等にその旨お伝えください。その場合、病気の予防・診断・治療に最善を期すだけでなく、患者さん・家族の方の気持ち、考え方、ライフスタイル、社会的背景を尊重し、納得のいくまであらゆることに関する相談・カウンセリングを行います。それによって、精神的にも最善の結果が得られるようフォローアップいたします。

(*) 大分大学医学部附属病院遺伝子相談室：予約制、電話 097-586-6830

(14) この研究に係る利益相反について

この研究は、公的な資金を用いて行われ、特定の企業からの資金は一切用いません。「利益相反」とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接的な関係を含みますが、本研究ではこの「利益相反（資金提供者の意向が研究に影響すること）」は発生しません。

遺伝子解析計画名：シトルリン血症 I 型患者およびその家族における ASS 遺伝子解析

(15) 問合せ等の受付先

本遺伝子解析についての問い合わせ等は、大分大学医学部小児科
(電話097-586-5833)で受け付けます。