

研 究 事 業 計 画 書

第 12.0 版：2023 年 5 月 19 日

1. 研究事業の名称

研究課題名	筋疾患診断支援と筋レポジトリの構築
研究責任者（代表者） （研究機関名・所属）	西野 一三（神経研究所 疾病研究第一部部長、MGC ゲノム診療開発部部長（併任）、 MGC 臨床ゲノム解析部部長（併任）、病院遺伝子検査診断室医員（併任））

【提出に際してのチェックリスト】（提出前に必ずすべての項目を確認してください。）

以下の項目について、本研究計画に関する状況に当てはまる選択肢の前にある口を■に置き換えてください。

1 利益相反申告状況

本研究計画書に記載する共同研究者のうち当センターに所属する全ての者（新たに追加された共同研究者も含む）に関して、本研究についてセンター利益相反マネジメント委員会に

■申告済み □申告の必要はない

→新規申請においては、必ず COI 申告をお願いします。

→倫理委員会への申請前（又は同時に）COI 申告を行ってください。倫理委員会での承認は COI 申告結果通知後となります。詳細は COI 委員会事務局（内線 2224、mail: coi-jimu@ncnp.go.jp）まで問い合わせ願います。

2 試料・情報の授受の状況

《提供を受ける場合》

本研究において、他機関から新たな試料・情報の提供のみを受ける機関の有無

■有り（提供元は本研究の研究協力機関となります。研究実施体制と別添 2 は必ず記載をしてください）

□なし

→研究計画書に基づいて共同して研究を実施する研究機関は、共同研究機関となります。

本研究において、他機関から既存試料・情報のみを受ける機関の有無

■有り（提供元の機関の長の許可が得ていることが必要。「他の研究機関への試料情報の提供に関する届出書（ガイダンスの様式 1）」等による届出等、適切な対応がされているかご確認をお願いします。）

□なし

《提供を行う場合》

当センターから他機関へ試料・情報の提供を □ 行う ■ 行わない

→資料・情報の提供を「行う」場合、必ず別添 1：「試料・情報を提供する場合における記録事項表」を記載してください。

→他機関に試料・情報を提供（無償、有償に関わらず）する場合は、契約が必要となる可能性があります。他機関へ試料・情報を提供する場合は、BD 室（mail: tmcbd@ncnp.go.jp）に相談してください。

3 契約締結の要否の確認状況

本研究の実施に際して、ビジネス・ディベロップメント室（BD 室）又は契約係に相談した結果

□契約書を締結する □契約書の締結は不要である ■契約締結は不要のため相談していない

→他機関へ業務を委託する場合、他機関と共同研究もしくは委受託研究を行う場合に、契約が必要となる可能性があります。他機関へ業務を委託する場合は契約係に、他機関と共同研究もしくは委受託研究を行う場合には、BD 室（mail: tmcbd@ncnp.go.jp）に相談してください。

2. 試料・情報の収集・提供（分譲）の実施体制

【研究機関一覧】

研究機関名	研究責任者名・役職	研究における役割及び責務
国立精神・神経医療研究センター	◎西野一三・神経研究所疾病研究第一部部長、MGC ゲノム診療開発部部長（併任）、MGC 臨床ゲノム解析部部長（併任）、病院遺伝子検査診断室医員（併任）	研究責任者、総括、筋病理・生化学、遺伝子検査、個人情報管理補助者
常葉大学	杉江秀夫・保健医療学部教授	代謝性筋疾患の生化学的解析
浜松医科大学	福田冬季子・浜松成育医療学講座特任教授	代謝性筋疾患の生化学的解析
慶應義塾大学	鈴木重明・神経内科准教授	筋炎特異自己抗体解析
東京医科歯科大学	沖山奈緒子・皮膚科教授	筋炎特異自己抗体解析
信州大学	関島良樹・脳神経内科教授	アミロイドミオパチー病型診断
京都大学	栗屋智就・京都大学大学院医学研究科生体構造医学講座形態形成機構学研究室 特定講師	AI を用いたスプライシング部位予測
帝京大学	三牧正和・帝京大学医学部小児科教授	ミトコンドリア呼吸鎖複合体解析

【研究協力機関】

研究協力機関が非常に多施設にわたるため、別添資料として提出する。

【試料・情報の収集・提供を行う機関】

機関名	提供の責任者名・役職	授受する試料・情報の概容（種類・数量）
国立精神・神経医療研究センター	西野一三・神経研究所疾病研究第一部部長、MGC ゲノム診療開発部部長（併任）、MGC 臨床ゲノム解析部部長（併任）、病院遺伝子検査診断室医員（併任）	広義の診療として実施する「筋疾患診断支援」における各種診断・解析後の検体（凍結骨格筋、培養細胞〔筋、皮膚〕、ゲノム DNA、血漿等）を「筋レポジトリ」として可能な限り長く保管する。

【本研究事業の運営委員会の体制】

氏名	所属・役職	役割及び責務	利益相反申告状況
	西野一三・神経研究所疾	個人情報管理者	①2021 年 10 月 24

	病研究第一部部長、MGC ゲノム診療開発部部長 (併任)、MGC 臨床ゲノ ム解析部部長 (併任)、 病院遺伝子検査診断室医 員 (併任)		日申告済 ②審査終了
	南成祐・病院遺伝子検査 診断室医療技術員、MGC ゲノム診療開発部併任研 究員	分担管理者	同上

【本研究事業の利活用委員会の体制】

氏名	所属・役職	役割及び責務	利益相反申告状況
後藤雄一	MGC 特任研究部長	利活用委員長	研究責任者が確認済
吉田寿美 子	病院身体リハビリテーシ ョン科部長	利活用副委員長	同上
高橋祐二	病院脳神経内科診療部部 長	利活用委員	同上
藤井猛	病院第一精神診療部医長	利活用委員	同上
住吉太幹	精神保健研究所児童・予 防精神医学研究部部長	利活用委員	同上

3. 試料・情報の収集・分譲の目的及び意義（研究事業の背景、社会的意義）

本申請は「神経・筋疾患研究資源レポジトリの構築と運用」（主任研究者：西野一三）（倫理委員会承認番号：XXXX-116 最終承認日：2017 年 2 月 24 日）の事業を継続し、「筋疾患診断支援と筋レポジトリの構築」（主任研究者：西野一三）として、2020 年 3 月 2 日に承認された事業である（倫理委員会承認番号：A2019-123）。本事業は、①筋疾患診断支援、②（診断後の資料の収集と保存による）筋レポジトリの構築からなる。①筋疾患診断支援は広義の診療として実施してきている。②筋レポジトリの構築は、これまでは、旧・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠していた。本変更申請は、2021 年 6 月 30 日をもってヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針が廃止されたことを受け、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠すべく修正を加えたものである。

① 筋疾患診断支援（広義の診療）

神経・筋疾患はほぼすべてが稀少疾病であり、その診断には病理学的検査、生化学的検査、遺伝学的検査などの専門的知識とシステムティックな総合判断が必要である。神経筋疾患診断ネットワークにおいて、正確な筋病理診断が実施可能な施設は少なく、新しい治療法開発の基盤となる病因・病態研究を行うには、ある一定数の被験者由来の試料が不可欠である。そこで、1978 年から当センターにおいて、埜中征哉先生（現、国立精神・神経医療研究センター病院名誉院長）が国内外から信頼されて病理診断を依頼されるようになった。開始初年は 15 検体に過ぎなかったが、その検体数は年々増加し、2017 年にはついに年間 1000 検体を越え、その後も更に微増している。本邦で実施される筋生検検体の 7 割以上が本事業によって病理診断されていると推

定され、事実上、本邦の筋疾患医療に組み込まれ、その主要な一部として機能するに至っている。

また、当初の検体はすべて凍結骨格筋であったが、生化学や分子遺伝学の進歩により、病理診断用の骨格筋のみではなく、ゲノム DNA、血漿、培養筋細胞などが新たに加わった。ゲノム DNA を用いた解析は、遺伝学的診断が一般化する時期にインフォームド・コンセント（IC）の必要性を一早く認識し、厚生省精神・神経研究委託費「神経・筋の遺伝学的診断システムの確立と遺伝子バンクの樹立に関する研究」班（1995 年～1997 年）において「DNA 検査承諾書」を作成し、1996 年 9 月より試用期間において、1997 年 1 月より正式に使用を開始した。また、診断に資するために培養細胞（筋芽細胞、皮膚線維芽細胞）の樹立と保存を 1997 年 4 月から開始した。

② 筋レポジトリの構築（人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠）

神経・筋疾患に対する診断支援において、国内外から病理診断を依頼された骨格筋検体を -85°C の超低温フリーザーで保存管理し、診断結果を報告後は、さらなる追加検査（遺伝学的診断など）や研究用の試料として使用して筋レポジトリを構築し、大きな成果を上げてきた。

2021 年 9 月末時点での総検体数は、凍結骨格筋が 21,000 超、ゲノム DNA が 12,000 超、培養筋細胞が 2,100 超となっており、世界最大かつ最高品質の筋レポジトリとなっている。これらの試料の活用は、依然として病因・病態が不明のものが多く神経・筋疾患の克服に有用かつ不可欠であることは自明である。そのような背景を踏まえ、神経・筋疾患の研究を推進すべく、被験者の同意を得た上で、診断後の検体（凍結筋検体、ゲノム DNA、血漿、培養筋細胞など）および臨床情報について人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠して収集、保存することを目的としている。

4. 試料・情報の収集、提供（分譲）の方法及び期間

（1）研究実施期間

2020 年 3 月 2 日から 2025 年 3 月 31 日まで

（2）試料・情報の提供者の選定方針

① 筋疾患診断支援

あくまで広義の診療であるため、試料・情報の提供者より送付されてきた全ての検体を対象として診断サービスを提供する。また、NCNP 病院の被験者で本研究の説明を受け、同意書を得られた患者で試料採取が行われた例については、NCNP 病院臨床検査部に保管されるホルマリン固定検体も対象とする。保管方法は検査部内の管理手順に従う。

② 筋レポジトリの構築

筋疾患診断支援で診断後は、被験者からの同意が得られた全資料を保管する。

（3）収集する試料・情報の種類及び量

【試料】神経・筋疾患の診断依頼を受けた被験者の検体（凍結骨格筋、培養細胞（筋、皮膚）、ゲノム DNA、血漿等）。出生前診断、ならびに発症前診断に由来する検体も取り扱う。NCNP 病院で本研究の説明を受け、同意書を得られた患者で試料採取が行われた例については、NCNP 病院臨床検査部に保管されるホルマリン固定検体も対象とする。保管方法は検査部内の管理手順に従う。

【情報】神経・筋疾患の診断依頼を受けた被験者の臨床情報（診察所見、検査データ、画像等）

(4) 想定される収集件数

① 筋疾患診断支援

神経筋疾患診断ネットワークにおいて、正確な筋病理診断が実施可能な施設は少なく、本施設が国内外から信頼されてきた。この自然発生的にできあがったネットワーク内で、病理、遺伝、生化学検査を行っており、我々はこれを広義の診療と位置付けている。検体収集を目的としていないため、収集件数の正確な予測は困難である。しかし筋病理検体は例年増加しており、2017 年に初めて年間 1000 検体を超えた後も増加の一途を辿り、19 年には年間 1100 検体を超えた。また、ゲノム DNA 検体も年々増加しており、年間 1000 検体に迫る勢いである。一方、培養検体は以前より筋肉、皮膚とも年間 80-100 検体で推移している。

② 筋レポジトリの構築

筋疾患診断支援で診断的解析を施行した後、被験者からの同意が得られた全資料を保管する。

出生前診断、ならびに発症前診断に由来する検体も取り扱うため、その残余検体についても筋レポジトリで保管する。

(5) 収集の方法

① 筋疾患診断支援

(1) 診断システム

神経・筋疾患の分野では、診断的に有用であるものの、一般的な検査になっていない特殊な病理検査や生化学検査、遺伝学的検査が多い。MGC ゲノム診療開発部では、筋ジストロフィーを中心とした筋疾患関係は疾病研究第一部（西野一三部長）、ミトコンドリア病関係は疾病研究第二部（後藤雄一部長／MGC 特任研究部長）の協力の下、これらの検査を全国の医療機関に向けて、診断サービスとして提供してきており、実質的に、本邦における神経・筋疾患診療の一端を担っている。遺伝学的検査の一部は、その臨床的有用性から、すでに保険収載されたもの（D006-4 遺伝学的検査）や先進医療で行うものもある。センター病院例でこれらに該当する場合には、それぞれの検査についての説明と同意を別途文書で取得した上で病院にて費用徴収が行われる。それ以外の検体については、今後一定の周知期間において、実費相当の検査費用を徴収する予定であるが、現状ではその費用を交付金や公的研究費で充当している。一連の解析は原則として TMC 棟 1 階の MGC ゲノム診療開発部で行われるが、特に次世代型の遺伝子解析については外部委託が経済性に優れることから、一部の遺伝子解析については企業に外部委託する可能性を同意書内に明示する。企業の選定にあたっては、信頼性と経済性を考慮の上、契約係および BD 室とも協議をしつつ、国立精神・神経医療研究センターの規定に従い業務委託契約を締結する。また、線維芽細胞、筋芽細胞の樹立が TMC 棟培養室（責任者：後藤雄一 MGC 特任研究部長）で行われており、診断に使用されるとともに、研究用にも保存されている。また、ディーポイントロン変異等、ルーチンで実施される解析で見いだされないような複雑な変異の同定および病原性解析には、全ゲノム解析に加えてトランスクリプトーム解析等を実施し、統合的に解析を行う。その一つとして必要となるスプライシング部位の予測は、京都大学において、独自開発したアルゴリズムを用いて行う。

(2) コンサルテーション

なお、凍結筋検体による筋病理診断の際に、更に専門的な検査が必要と判断される場合には、必要に応じて、専門家のいる共同研究施設に検体を転送して、より詳細な解析を行う。何れの場合も、検査結果は国立精神・神経医療研究センターから担当医師宛に報告する。これらの専門的解析を行う共同研究施設は以下の通りである。

- ・ 常葉大学 杉江秀夫 代謝性筋疾患の生化学的解析
- ・ 浜松医科大学 福田冬季子 代謝性筋疾患の生化学的解析
- ・ 慶應義塾大学 鈴木重明 筋炎特異自己抗体解析
- ・ 筑波大学 沖山奈穂子 筋炎特異自己抗体解析
- ・ 信州大学 関島良樹 アミロイドミオパチー病型診断
- ・ 京都大学 栗屋智就 AI を用いたスプライシング部位予測
- ・ 帝京大学 三牧正和 ミトコンドリア病の呼吸鎖複合体解析

検査に必要な検体は、クラスター研究棟 1 階入場制限区域内にある MGC 検体受付窓口（遺伝子検査診断室を兼ねる）で、名前等の個人情報を消し、番号が付与され、種々の検査に供される。検査後、その解釈を付け（診断して）、同意文書に署名した担当医を通して被験者に報告する。医療情報は、TMC 棟 1 階入場制限区域内にある MGC ゲノム診療開発部で厳重に管理し、検体番号と被験者情報との対応表をみることができるのは、MGC ゲノム診療開発部か遺伝子検査診断室の検査責任者とその補助者のみである（詳細はプライバシーの項で後述）。再検査が必要になる場合を考慮し、1 年間は検体を保存する。

② 筋レポジトリの構築

- ・ 保存／研究利用システム

診断的解析後の資料の保存および研究利用について担当医から被験者（または代諾者）に説明していただく。同意が得られた資料を筋レポジトリとして保管する。

(6) 提供（分譲）する試料・情報の種類及び量

提供ごとに、試料・情報の種類・量、頻度情報等の疾患に関する統計的データ、提供先などの情報を含む利活用申請または倫理申請を行っている。それらの情報は利活用システムならびに倫理審査申請システムに登録されている。提供先には国内外の営利企業、海外の研究機関、国内外の公的データベースの登録も含む（対価を得ることがある）。それらについても、それぞれ利活用推進委員会、倫理委員会、受託共同研究委員会（もしくは成果有体物委員会）の審査・承認を受け、当該研究の概要については、国立精神・神経医療研究センターのホームページ

(https://www.ncnp.go.jp/hospital/partnership/ethics_result.html) および、疾病研究第一部のホームページ (<https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r1/koukokubun.html>) にて情報公開される。

検体や臨床情報等の資料が集積することで必然的に生じる、あるいは簡単な検索で得られる、疾患ごとの患者数、年次推移、男女比等の基本的な疫学データ等の情報は、国立精神・神経医療研究センターに帰属する知的財産であるが、この情報のうち未公開のものが個別の営利企業等に提供される場合には、別途定める国立精神・神経医療研究センター筋レポジトリ情報提供審査委員会（MGC 部長会をもってこれに充てる）で、科学的・倫理的妥当性について審査を受け妥当と判断された場合にのみ、提供が行われる。なお、詳細な疫学データを求めるために高度な統計学的手法を用いた解析等を研究的に行う場合には、別途倫理委員会の審

査・承認を受ける。

(7) 試料・情報の提供（分譲）の方法

＜試料と情報の利用について＞

1. 問い合わせと利活用申請

利用希望者は MGC 検体受付窓口(mbx@ncnp.go.jp)に問い合わせる。

原則として利用者側の施設において倫理委員会（もしくはコンプライアンス委員会など同等の組織）で承認された研究が審査の対象となる。利用者側施設に倫理委員会がない場合は、施設長の依頼により当センターで、当センターを主幹としたうえで倫理審査を行うことも可能とする。

2. 試料・情報の提供

倫理委員会にて承認を受けた研究について、契約（利用は申請内容に制限される）を締結し、匿名化済みの試料と付随情報を提供する。また、病院患者については、施設内の研究間で連携を行うためのシステムである「A2015-151：スーパーIDを用いた研究間連携システムの構築」(<https://www.ncnp.go.jp/hospital/partnership/docs/2015-761.pdf>)で定めるところの、情報共有が行われる。

3. 情報公開

課題名・概要・施設名・研究者名は、試料払い出しの際に利用者に確認のうえ、国立精神・神経医療研究センターのホームページ(https://www.ncnp.go.jp/hospital/partnership/ethics_result.html)および、疾病研究第一部のホームページ(<https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r1/koukokubun.html>)に公開される。

4. 解析結果

共同研究の場合は解析結果の返却をうけ、公表もしくは一定期間後（個別に相談）に NCNP データベースに登録し、付随情報の一つとして他の研究者が利用できる環境をつくる。

(8) 研究事業遂行に必要な物理的システムの概要

(1) 組織的安全管理措置

・本研究の組織体制

被験者の検体・試料の受け入れや保存、臨床情報の管理、データベース化、結果報告、問い合わせ先などの主要な活動はクラスター研究棟内の入場制限域内にある MGC 検体受付窓口および TMC 棟 1 階の入場制限区域内にある MGC ゲノム診療開発部で行われている。MGC 検体受付窓口は、遺伝子検査診断室（旧 DNA 診断・治療室）の役割も担っている。

MGC ゲノム診療開発部での診断活動は、西野一三（部長、兼任）、後藤雄一（特任研究部長）、南成祐（兼任研究員）が行う。

遺伝子検査診断室は、国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部の一室として組織されており、現在のメンバーは、常勤で後藤雄一（医長、兼任）、西野一三（医員、兼任）、南成祐（医療技術員）で構成されている。

神経研究所では専門的な検査の一部を担当しており、検査疾病研究第一部は、西野一三部長、他数名の研究助手、疾病研究第二部は、後藤雄一部長と数名の研究助手が従事している。

(2) 人的安全管理措置

MGC ゲノム診療開発部のある TMC 棟、MGC 検体受付窓口のある神経研究所への出入りは、研究員、研究生等の身分を得た後にできることになっており、業務上知り得た情報は開示できない事になっている。また、実際の担当者はほとんどが医師、臨床検査技師などであり、守秘義務がある。

(3) 物理的安全管理措置

被験者資料へのアクセスは次の 4 段階で制限されている。

1) 建物自体の入場制限（カードキー）

被験者資料・情報が管理・保管される MGC 検体受付窓口／遺伝子検査診断室があるクラスター研究棟と MGC ゲノム診療開発部がある TMC 棟は出入口がロックされており、カードキーでの入出管理が行われている（許可を与えられた関係者のみが出入り可能）。

2) 部門への入場制限（カードキー）

それぞれの部門が入る区域は棟内の更なる制限区域となっており、その区域への出入口は常時ロックが掛かっている。この区域への入場は①の許可を得ている関係者の中でさらに特別な許可を与えられた者のみに制限されている。

3) 部屋への入場制限（カードキー）

同意書原本および臨床情報などが保管される MGC ゲノム診療開発部組織討議室ならびに検体・試料を保存している筋フリーザー室も、それぞれの入口が常時ロックされている。入退出はカードキーで管理され、2) の入場権限を持つ者の中でさらなる許可を与えられた関係者のみが入室できる。

4) 保管庫・フリーザー等の施錠

同意書原本および臨床情報などの保管庫は上記③の入場制限が掛かっている MGC ゲノム診療開発部組織討議室内で、さらに常時施錠された資料庫で管理されている。この資料庫内へはさらに許可を与えられた関係者のみが入場することが可能である。また、検体を保管するフリーザーも常時施錠されている。

情報データベースが格納されている PC は専用回線（イントラネット）で結ばれており、外部のネットワークと隔絶されている。PC へのログインおよびデータベースへのアクセスはともにパスワードで管理されており、許可を与えられた関係者のみが閲覧できる。

また、凍結検体保管用の超低温フリーザーは温度がモニターされており、5 度以上上昇した場合はアラートのメールが関係者に送信される。万が一の停電や故障に備えて、警報装置及び CO2 による予備冷却装置、緊急入れ替え用の空のフリーザーを確保している。

(4) 技術的安全管理措置

個人情報の管理に関しては、インターネットに接続していない PC で、個人情報へのアクセスが可能なレベルの管理をパスワードで行っている。

また、レポジトリから共同研究機関等に試料等を提供する場合は、2 度目の匿名化（二次匿名化）を行う。

(9) 試料・情報の収集と提供（分譲）の記録

・個人情報、MGC 検体受付窓口／遺伝子検査診断室にある PC にデータベース化されており、医療技術員の南が管理している。その PC と専用回線（イントラネット）で結ばれた 1 台の PC（神経研究所疾病研究第一部の光顕室）と 2 台の PC（TMC 棟 1 階 MGC ゲノム診療開発部の組織討議室）でも参照可能となっているが、個人情報までアクセスできるのは、南、後藤、西野と登録を補助する、MGC 検体受付窓口／遺伝子検査診断室の事務員と MGC ゲノム診療開発部所属の医師の資格を有する研究員・研究生である。

・同意書の原本および診断に必要な診療情報を記載した書類（主治医からの紹介状など）は、MGC ゲノム診療開発部組織討議室内の鍵のかかった資料庫で保管され、西野部長と後藤特任研究部長が検査結果の解釈（結果報告書作成）の際に利用できるようになっている。

(10) バンク・レジストリーに保管する試料・情報

本レポジトリに送付されたすべての試料と情報を保管している。

(11) 研究実施に伴うカウンセリングの必要性和有無

偶発的所見が発見された場合、あるいは当院で知的障害の検査で遺伝子異常が発見された場合、同意書にて開示を希望していた被験者に対しては、担当医もしくは研究責任者と相談のうえ、必要に応じて遺伝カウンセリング室を紹介する。現在、研究責任者が遺伝カウンセリング室室長であり、共同研究者にも遺伝カウンセリング室員がいるため、実際には全ての遺伝子検査の異常所見は確認を受けている。

5. インフォームド・コンセント等を受ける手続等

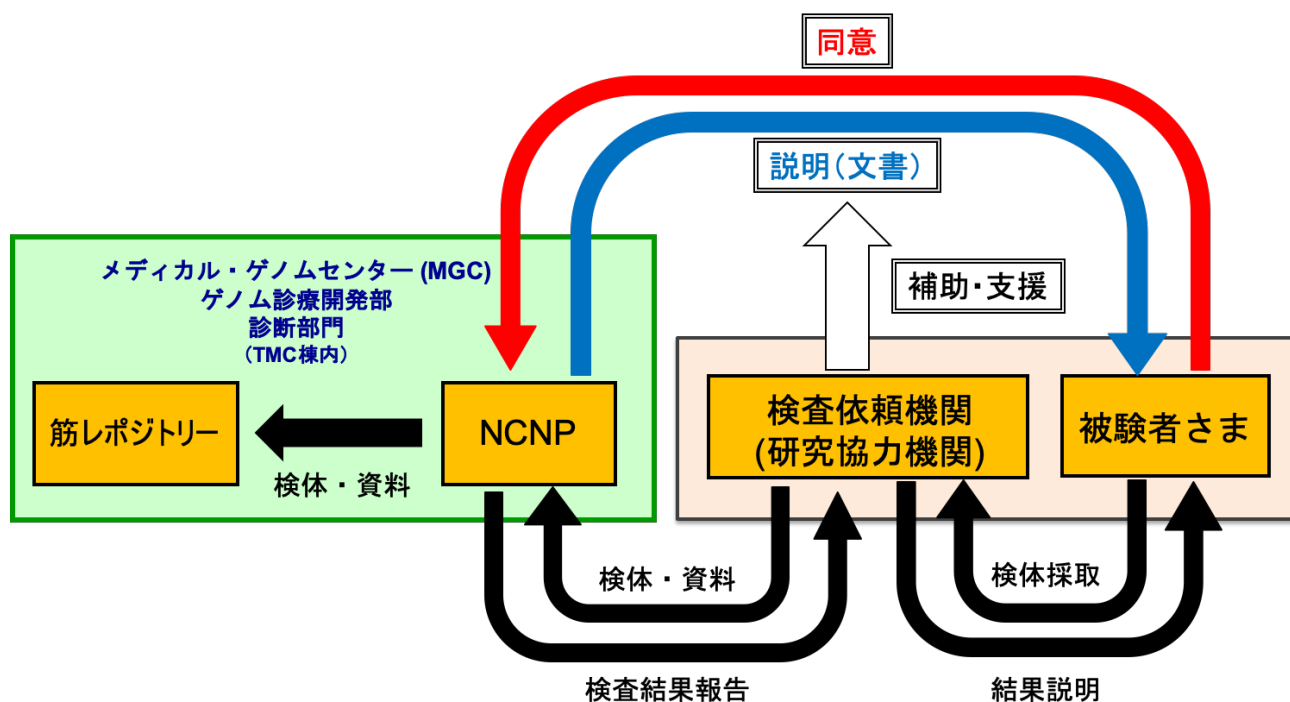
1) インフォームド・コンセントの方法ならびに検査依頼機関の位置付け

本事業への同意取得に関しては、NCNP が用意した説明文書の内容によって行い、被験者が理解し同意した場合に取得される。説明文書の内容への理解が深まるように、疾病研究第一部

(<https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r1/patients.html>) に被験者向けに本事業の説明を掲載するとともに、質問がある場合には MGC 検体受付窓口にお問い合わせることができるよう、被験者への説明文書に連絡先およびメールアドレスを記載する。また担当医は、被験者が適切に本事業内容を理解するために、必要に応じて適宜補助を行うものとする。担当医は、記入済みの同意書を検体・病歴などの資料とともに MGC 検体受付窓口宛に送付する。MGC 検体受付窓口への送付に掛かる費用は担当医の所属期間または被験者が負担するものとする。

検査依頼元の担当医師が所属する医療機関は、本事業において「研究協力機関」と位置づける（図 1）。研究協力機関での倫理審査は不要であるものの、当該機関の長へは報告が必要である旨を、疾病研究第一部 HP (<https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r1/ICF.html>) 等で公告する。現時点での研究協力機関の一覧を添付資料として提出するとともに、毎年、年度開始の一定期間内に、前年度の新規研究協力施設の一覧を倫理委員会に提出するものとする。

図1 本事業の説明・同意の流れ



2) インフォームド・コンセントの説明事項（研究等の対象者に理解を求め同意を得る方法）

研究利用に関しては、同意は任意であること、使用目的が限定されていること（神経・筋疾患の病因・病態解明と治療法の開発）、研究内容は倫理委員会で承認された上で行うこと、さらに匿名化をされてから（二次匿名化）共同研究者が試料および臨床情報（臨床経過や検査所見）を使用することがあること、匿名化されたデータ学術・教育目的での発表に使用されることがあること、遺伝学的解析データは原則として公共的データベースに登録されること、公共的バンクに供与することがあること、成果が公表される前であればいつでも保存／研究利用を中止できること、などを説明し、同意を得る。

“「筋疾患診断支援」と「筋レポジトリの構築」に関する同意書の変更願”によって変更が示された場合、適切に対応する。特に、保存や研究利用の中止の要請があった場合は、確実に廃棄されたことを検体・試料管理委員会が確認し、廃棄証明書を被験者に送付する。

① 筋疾患診断支援

検査中止の要請があれば直ちに検査を中止し、残余検体を廃棄する。また、1年以内の診断目的の保存の中止要請があった場合も、直ちに検査を中止し、残余検体を廃棄する。組織やゲノム DNA は不活化してから、培養細胞の場合は死滅させてから廃棄する。

② 筋レポジトリの構築

保存/研究利用に関して中止要請があった場合、論文や学会等で公表されたものでない限り、それまで得られたデータと残余検体/試料を破棄する。

<代諾者、遺族の選定>

被験者が未成年の場合、被験者が認知症などで有効なインフォームド・コンセントが与えられない場合は、任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっている場合はその人、定まっていない場合は被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる人から代諾者として同意を得る。また、被験者が 16 歳以上の時は、その意向を確認し、尊重する。結果の開示は、通常代諾者に行われることになるが、16 歳以上の被験者への開示は、本人の意向を尊重する。もし、開示の可否が明確でない場合は、関係者の意見をまとめて、倫理委員会の判断を踏まえて対応する。死亡した被験者からの検体・試料の提供を受ける場合は、死亡した被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる人から同意を得る、結果の開示は、その代諾者に行われる。

3) 研究等によって生じる個人の安全性・不利益に対する配慮

登録される際に提供される個人情報、事故や犯罪等によって公開される危険性がある。種々の安全管理措置を講じて、そのような事態にならないように最大限努力する。また、遺伝子検査等で得られた結果が、予想しなかった疾患の診断や家族への遺伝性が判明する場合がある。これについては、結果開示の必要性や当事者の希望を尊重し、遺伝カウンセリングを中心とした慎重で適切な対応を行う。

4) 被験者への結果説明

被験者への報告が可能な結果には、現行の診断結果と研究成果による結果の 2 種類がある。現行の診断の結果は、対応表で個人情報と対応させ、当センターと被験者間で説明同意が行われた際に、その理解のために補助・支援を行った担当医を通して被験者に返す。遺伝学的検査などで、遺伝性等について被験者からの相談があれば、担当医に近くの医療機関で遺伝カウンセリングを受けられるように配慮願うか、直接、国立精神・神経医療研究センター病院遺伝カウンセリング室が問い合わせに対応する。

研究成果によって新しいことが判明し、その臨床的な意義が確実になった場合、原則としてその成果は担当医を通じて被験者（または代諾者）に報告する。ただし、連絡先などが不明になっている場合、開示によって被験者や第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合など報告できないことがある。また、未成年者の遺伝情報の開示に当たっては、被験者やその代諾者と話し合いを行い、倫理委員会の意見を踏まえて開示の可否や方法について決定する。一方、公共的バンクに提供した研究資源で得られた成果については、被験者に直接結果を返すことはできない。論文や国立精神・神経医療研究センターの HP で、一般的な情報として提供するのみである。

5) その他

・研究利用の手続き

本研究資源レポジトリに登録されている試料および臨床情報（臨床経過や検査所見）を研究に利用する場合は、以下の 4 点を原則とする。

（i）資料の提供の可否、提供に伴う条件等については、本研究資源レポジトリを維持・管理している検体・試料管理委員会の裁量的な判断に委ねられること。

（ii）資料を利用することによって生じた損害は、たとえそれがいかなるものであれ、その利用者の側において負うものとされること。

（iii）資料の提供について、その輸送等にかかわる必要経費を除き、一切の金銭の授受を認めないこと。

（iv）研究利用する場合には、その研究内容について当該施設の倫理委員会での承認を受けること。

6. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合の方法、個人情報の安全管理方法など）

（1）組織的安全管理措置

個人情報は、MGC 検体受付窓口／遺伝子検査診断室にある PC にデータベース化されており、医療技術員の南が管理している。その PC と専用回線（イントラネット）で結ばれた 1 台の PC（神経研究所疾病研究第一部の光顕室）と 2 台の PC（TMC 棟 1 階 MGC ゲノム診療開発部の組織討議室）でも参照可能となっているが、個人情報までアクセスできるのは、南、後藤、西野と登録を補助する、MGC 検体受付窓口／遺伝子検査診断室の事務員と MGC ゲノム診療開発部所属の医師の資格を有する研究員・研究生である。同意書の原本および診断に必要な診療情報を記載した書類（主治医からの紹介状など）は、MGC ゲノム診療開発部組織討議室内の鍵のかかった資料庫で保管され、西野部長と後藤特任研究部長が検査結果の解釈（結果報告書作成）の際に利用できるようになっている。

（2）人的安全管理措置

MGC ゲノム診療開発部のある TMC 棟、MGC 検体受付窓口のある神経研究所への出入りは、研究員、研究生等の身分を得た後にできることになっており、業務上知り得た情報は開示できない事になっている。また、実際の担当者はほとんどが医師、臨床検査技師などであり、守秘義務がある。

（3）物理的安全管理措置

被験者資料へのアクセスは次の 4 段階で制限されている。

1) 建物自体の入場制限（カードキー）

被験者資料・情報が管理・保管される MGC 検体受付窓口／遺伝子検査診断室があるクラスター研究棟と MGC ゲノム診療開発部がある TMC 棟は出入口がロックされており、カードキーでの入出管理が行われている（許可を与えられた関係者のみが出入り可能）。

2) 部門への入場制限（カードキー）

それぞれの部門が入る区域は棟内の更なる制限区域となっており、その区域への出入口は常時ロックが掛かっている。この区域への入場は①の許可を得ている関係者の中でさらに特別な許可を与えられた者のみに制限されている。

3) 部屋への入場制限（カードキー）

同意書原本および臨床情報などが保管される MGC ゲノム診療開発部組織討議室ならびに検体・試料を保存している筋フリーザー室も、それぞれの入口が常時ロックされている。入退出はカードキーで管理され、2) の入場権限を持つ者の中でさらなる許可を与えられた関係者のみが入室できる。

情報データベースが格納されている PC は専用回線（イントラネット）で結ばれており、外部のネットワークと隔絶されている。PC へのログインおよびデータベースへのアクセスはともにパスワードで管理されており、許可を与えられた関係者のみが閲覧できる。

（4）技術的安全管理措置

個人情報の管理に関しては、インターネットに接続していない PC で、個人情報へのアクセスが可能なレベルの管理をパスワードで行っている。

また、レポジトリから共同研究機関等に試料等を提供する場合は、2 度目の匿名化（二次匿名化）を行う。

7. 研究事業への参加のリスクと研究事業がもたらすベネフィット

(1) 試料・情報提供者に生じる負担

あくまで診断的な試料や情報に関して、診断後に保管する目的の本研究事業の実施に伴って確定的に試料・情報提供者に生じる好ましくない事象は該当しない。

(2) 試料・情報提供者に生じ得る不利益（有害事象等）

上記同様に該当なし。

(3) リスクを最小化する方法

6に記載の方法により、個人情報漏洩のリスクを極小化する。

(4) 予想されるベネフィットと（1）（2）（3）を踏まえた総合評価

本研究への参加による検体保管により、研究対象者に直接の利益はほぼ生じないが、研究成果により今後バイオマーカーの開発や疾患の病態解明、新たな医薬品・医療の開発へつながることが期待されるため、ベネフィットはリスクを遥かに上回ると考えられる。

(5) 研究事業全体の中止基準

本事業は可能な限り長く続けることが必要と考えられるが、予算が得られず事業の継続が困難になった場合やバイオバンクの統廃合等により、事業の必要性がなくなった場合などは中止となりうる。その場合は貴重な試料や情報が可能な限り有効活用できるよう、他のナショナルセンターと連携して対応を行う。

8. 試料・情報の保管及び品質管理の方法

研究の実施に係わる文書（各種申請書・報告書の控、同意書、提出された同意撤回書、共通問診票、症状評価など）は、個人情報、MGC 検体受付窓口／遺伝子検査診断室にある PC にデータベース化されており、同意書の原本および診断に必要な診療情報を記載した書類（主治医からの紹介状など）は、MGC ゲノム診療開発部組織討議室内の鍵のかかった資料庫で保管されており、西野部長と後藤特任研究部長が検査結果の解釈（結果報告書作成）の際に利用できるようになっている。

9. 研究事業終了後の試料・情報の取扱い

(1) 収集した試料・情報の本研究事業終了後の取扱い

本事業は長期にわたって継続する予定である。もし、本事業が何等かの事情により、終了することになった場合、決定してから 3～5 年程度は試料提供事業のみ継続することを目指す。また、終了後の試料・情報については、運営委員会で協議し、上述の通り可能な限り他のバンクに寄託することを検討する。

(2) 研究事業の実施に係わる文書の本研究事業終了後の取扱い

本事業の実施に係る文書についても、終了後 3～5 年程度は問い合わせに対応することを目指す。

10. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究機関の長（理事長）への報告については下記の通りとする。

- (1) 年 1 回、研究実施状況について報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (2) 重篤な有害事象が発生した場合は、速やかに理事長に報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (3) 試験薬等の有効性・安全性に関する重要な情報が得られた場合は、研究責任者の見解を記載し、理事長に報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (4) 研究の終了時（中止または中断の場合を含む）には、理事長に報告する。

11. 研究事業に係る資金と利益相反に関する状況

本研究は、日本医療研究開発機構委託研究開発費、厚生労働科学研究費補助金、精神・神経疾患研究開発費の一部でその資金を賄う。主として、MGC 交付金および国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」（研究代表者：西野一三 期間：2017 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日）が充当され、2020 年度からは新たに、国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」（研究代表者：西野一三 期間：2020 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日）を申請しており、特定の企業からの資金を用いる予定はない。財源に変更が生じた際は、新たに COI 自己申告を行う。

12. 研究事業に関する情報公開の方法

本研究の概要については、倫理指針に基づき、以下のホームページ上に公告文（添付資料）を掲載する。

国立精神・神経医療研究センターのホームページ

https://www.ncnp.go.jp/hospital/partnership/ethics_result.html

疾病研究第一部のホームページ

<https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r1/koukokubun.html>

13. 試料・情報提供者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

【相談窓口】

研究責任者 神経研究所疾病研究第一部 部長 西野一三

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
042-341-2712（内線）5115

14. 試料・情報提供者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

該当しない

15. 試料・情報提供者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

同意取得時に、研究対象者およびその家族の健康を守る上で重要と考えられる結果が偶発的に得られた際に結果を伝えるか希望を聴取しており、承諾を得ている場合は原則として研究対象者に連絡を行う。その際、必要に応じ専門家および担当医と相談を行い、必要に応じて適切な医療機関の受診を勧める。また、本事業

は検査自体を目的としていないため、測定ミス等を否定できないこと、匿名化するため取り違えのリスクもあること、したがって通常は再検査が必要であること、その後に診療を受けるかどうかは参加者の選択と責任に委ねられ、その後の検査等による結果の如何については一切の責任を負えないこと、その後の専門家での診療にかかる諸費用に対しての補償は行えないこと等を説明する。

16. 委託する業務内容及び委託先の監督方法

該当しない

17. 試料及び情報の将来的な二次利用の可能性

まさに検査後の試料および情報を保存して、将来的な研究への利用を目指すのが本課題の主旨であり、その点についてのインフォームドコンセントを求めている。

18. 用語の解説

なし

19. 参考文献リスト、研究事業に関する指針・ガイドライン

Gaskell D, Gottweis H, Biobanks need publicity, Nature 471, 159–160, 2011

Kuntz KM, Kokmen E, Stevens JC, Miller P, Offord KP, Ho MM., Post-lumbar puncture headaches: experience in 501 consecutive procedures. Neurology. 42:1884-7, 1992

Monya Baker, Biorepositories: Building better biobanks, Nature 486, 141–146, 2012

Smith GD, Genetic epidemiology and public health: hope, hype, and future prospects, Lancet 366, 1484–1498, 2005

Watson J, Cyranoski D, Beset by practical hurdles, UK Biobank moves at sluggish pace, Nature Medicine 11, 696, 2005