

《研究課題名》

SpliceAI 予測に基づく ATP2C1/ATP2A2 スプライス部位変異の機能解析

《研究対象者》

2010年4月1日から2025年12月31日の間に、滋賀医科大学附属病院の皮膚科で診療を受け、病理検査部に検体（パラフィンブロック）が保管されている20歳以上の患者さんのうち、Hailey-Hailey病またはDarier病と診断された方。

研究協力をお願い

滋賀医科大学において上記研究課題名の研究を行います。この研究は、対象となる方の診療用に採取された生検標本と電子カルテの情報をを用いて行う研究であり、研究目的や研究方法は以下の通りです。試料・情報の使用について、直接ご説明して同意はいただきず、このお知らせをもって説明に代えさせていただきます。対象となる方におかれましては、研究の主旨・方法をご理解いただきますようお願い申し上げます。

なお、本研究への試料・情報の提供を希望されない場合、あるいは、本研究に関するご質問は下記（8）の問い合わせ先へご連絡ください。

（1）研究の概要について

《研究期間》 倫理審査室許可日～西暦2029年3月31日

《研究責任者》 滋賀医科大学 皮膚科学講座 生野泰彬

（2）研究の意義、目的について

《意義》

Hailey-Hailey病およびDarier病は、生まれつきの体質（遺伝）により、皮膚がはがれやすくなったり、びらん（ただれ）やぶつぶつが繰り返し出たりする病気です。似た症状や病理所見（顕微鏡でみた所見）を示す病気もあるため、診断を確かにしたり、ご家族への説明（遺伝についての相談）に役立てたりする目的で、遺伝子検査が行われることがあります。

遺伝子の変化の中でも、「遺伝子の文章をどうつなぐか」に関わる変化（スプライス部位の変異）は、病気の原因かどうかを判断するのが難しいことがあります。このため、実際に皮膚の細胞で作られる“遺伝子の写し（メッセンジャーRNA）”が、通常と違う形になっていないかを確認することが重要になる場合があります。

しかし現実には、追加の採血や採取が難しく、診療で採取して保存されている皮膚組織（ホルマリン固定パラフィン包埋標本：formalin-fixed paraffin-embedded、以下FFPE）しか残っていないことも少なくありません。本研究では、SpliceAI（スプライシング異常が起こりそうな場所を予測するプログラム）を手がかりに、保存標本からでも調べられる方法を整備し、診断や遺伝子の変化の解釈の精度向上につながる知見を得ることを目指します。

《目的》

オプアウト

本研究の目的は、診療で採取・保存されている皮膚生検の保存標本（FFPE）と診療情報を用いて、Hailey-Hailey 病（ATP2C1）および Darier 病（ATP2A2）で見つかったスプライス部位の変化について、実際に“遺伝子の写し（RNA）”のつながり方が変化しているかどうかを確認することです。具体的には、保存標本から RNA を取り出し、必要な部分を増やして（PCR という方法）配列を読み取り（サンガーシーケンスという方法）、異常なつながり方が起きているかを調べます。最大 5 例程度を対象に、保存標本を用いた検証が可能かどうかと、臨床での有用性を検討します。

（3）研究の方法について

《研究の内容》

本研究では、通常診療で皮膚生検が行われ、病理検査部に保管されている皮膚組織の保存標本（FFPE：ホルマリンで固定し、パラフィンで固めた標本）を用います。対象は Hailey-Hailey 病または Darier 病と診断された方で、遺伝子検査で ATP2C1 または ATP2A2 に「スプライス部位の変化」が疑われる（または確認された）症例です。なお、遺伝学的検査結果は、通常診療として実施された外部検査（かずさ DNA 研究所）で得られた報告書・診療録情報を利用します。本研究のために新たな遺伝子解析は行いません。

保存標本から RNA（細胞が遺伝子を写し取った情報）を取り出し、検査に使える形に変換したうえで（cDNA 作製）、異常が起こりそうな場所を予測するプログラム（SpliceAI 等）の結果を参考に、必要な部分を増やして調べます（PCR）。その後、増えた産物の長さの違いを確認し（電気泳動）、配列を読み取って（サンガーシーケンス）、異常なつながり方（スプライシング異常）があるかどうかを解析します。

複数の種類が混ざっていて直接読み取りにくい場合には、産物をいったん分けて読み取る方法（TOPO クローニング等）を用いて、複数のクローンを解析します。

あわせて電子カルテから、年齢、性別、発症年齢、家族歴、皮疹の部位や経過、病理所見、治療内容と反応、遺伝子検査結果など、研究に必要な範囲の情報を収集し、遺伝子の変化とスプライシング異常の関係を検討します。皮疹部位の写真を用いる場合は、個人が特定されない範囲に限り、顔など個人を特定しうる画像は解析対象としません。研究では氏名など個人を特定できる情報を除き、研究用 ID を付けて取り扱います。

《利用し、又は提供する試料・情報の項目》

以下の既存試料・情報を利用します。

- ・ 通常診療で採取され、病理検査部に保管されている皮膚生検組織（FFPE パラフィンブロック）
- ・ 上記標本から抽出した RNA/cDNA を用いた PCR 解析およびサンガーシーケンス（必要に応じて TOPO クローニング）により得られる転写産物情報（スプライシングパターン）
- ・ 電子カルテに記録されている、性別、年齢、発症年齢、家族歴、臨床所見、病理所見、治療内容と経過、遺伝学的検査結果（ATP2C1/ATP2A2 の変異情報：HGVS 表記）、SpliceAI 等の in silico 予測結果、皮疹部位の写真（顔など個人を特定しうる画像は解析対象としません）

これらの情報は、いずれも匿名化したうえで、研究目的の範囲内でのみ利用します。

《試料・情報の管理について責任を有する者》

(4) 個人情報等の取扱いについて

本研究を実施する際には、あなたの試料・情報から、あなたを特定できる情報（氏名、生年月日、住所等）を除き、代わりに本研究用の ID を付けることで、その試料・情報が誰のものであるか分からない状態にします。ただし、必要な場合に特定の個人を識別できるように、あなたと ID を結び付けることができるような加工をした情報を残します。尚、加工された情報は、施錠できる場所で担当者によって厳重に管理されます。

(5) 研究成果の公表について

本研究の成果は学会発表、学術雑誌およびデータベースなどで公表します。公表の際には個人が特定されることがないように、十分配慮いたします。

(6) 研究計画書等の入手又は閲覧

本研究の対象となる方又はその代理人の方は、希望される場合には、他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で本研究に関する研究計画書等の資料を入手・閲覧することができます。ご希望の場合には、下記（8）の問い合わせ先へご連絡ください。

(7) 利用又は提供の停止

本研究の対象となる方又はその代理人の求めに応じて、対象者の方の試料・情報を本研究に利用（又は他の研究に提供）することについて停止することができます。停止を求められる場合には、下記（8）にご連絡ください。

(8) 本研究に関する問い合わせ先

担当者：滋賀医科大学 皮膚科学講座 生野泰彬

住所：520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

電話番号：077-548-2233

メールアドレス：hqderma@belle.shiga-med.ac.jp