

研究課題名：心房筋生検による心房細動基質の組織学的評価 2

Histological Evaluation of Atrial Fibrillation Substrate Based on Atrial Septum Biopsy 2 (HEAL-AF Study 2)

1. 研究の対象

心房細動またはマクロリエントリー性心房頻拍の患者さんで、臨床研究倫理審査承認後～2022年12月31日にカテーテルアブレーションを行う予定の方を対象に研究への参加をお願いしています。

2. 研究の目的・方法・期間

研究背景： 社会の高齢化とともに心房細動の患者さんは増加しています。心房細動を原因とする脳梗塞に対しては、新規抗凝固薬の導入によりその発症率が低下していますが、依然として抗凝固薬を内服しているにもかかわらず、年間1-2%の心房細動の患者さんが脳梗塞を発症しています。

近年、心房細動に対する治療としてカテーテルアブレーション¹が積極的に行われるようになりました。テクノロジーの発展により治療成功率は高くなってきましたが、15-20%の患者さんは、アブレーション後に心房細動が再発してしまいます。

研究目的： この観察研究では、心房細動およびその類縁疾患であるマクロリエントリー性心房頻拍に対するアブレーション時に、心房筋（心房中隔）のごく一部（2mm程度の組織片）を生検²によって最大5片採取し、心筋の組織学的検査³を行うことで、心房細動基質とよばれる心房細動を持続させる組織学的要因を解明し、さらにアブレーション後の治療成績との関係を評価することを目的としています。また同時に心室筋（右室中隔）からもごく一部（2mm程度の組織片）を生検によって最3片採取し、組織学的検査を行い、心房筋の組織学的所見との比較を行います。さらに、術中に少量の血液を採取し(10ml)、血液検査所見と、組織学的所見の比較を行います。

また、次世代シークエンサーという遺伝子⁴の解析装置を用いて、心房細動を生じやすい遺伝子を調べるとともに、心房細動に伴って遺伝子の制御がどのように変化するかを調べることで、心房細動という病気を引き起こしている原因に迫りたいと思います。

心房細動基質の原因や程度は、個々の患者さんで異なる可能性があり、組織学的検査や遺伝子の検査を行うことで、患者さん一人一人に適した術後の治療法や術後の経過観察方法を検討することができると思っております。また組織学的検査により、隠れた病気が早期発見できる可能性があり、その場合早期に治療を開始できる可能性もあります。さらに、遺伝子がどのように制御されているかを調べることで、心房細動の原因が解明され、心房細動治療の発展に重要な知見が得られると考えております。

- ① アブレーションとは、心臓の拍動リズムに異常をきたして脈拍数が多くなる「頻脈性不整脈（ひんみやくせいふせいみやく）」という病気に対し行われる治療方法です。足の付け根などの太い血管からカテーテル（血管に挿入して検査や治療を行う細い管）を入れて、心臓内部の不整脈の原因となっている部分を高周波電流で小さく焼き切る治療方法です。
- ② 生検とは、生体から組織の一部、本研究の場合は生検鉗子というカテーテルを用いて心筋から組織の一部（約1mm大）を採取する検査方法です。
- ③ 組織学的検査とは、生体から採取した組織の一部、本研究の場合生検で得られた小さな心筋片から標本を作成し、顕微鏡下で病変の有無やその原因を診断する検査方法です。
- ④ 遺伝子とは、人間の細胞の個性を決める設計図にあたるもので、人間の体は、約60兆個の細胞からなっており、その働きは、遺伝子の指令に基づいています。

研究方法： 心房細動に対するアブレーション時に、心房筋（心房中隔）のごく一部（2mm程度の組織片）を生検²によって最大5片採取します。また同時に心室筋（右室中隔）からもごく一部（2mm程度の組織片）を生検によって最3片採取します。さらに、術中に少量の血液(10ml)を採取します。

アブレーション治療後、3か月・6か月・12か月・24か月・36か月後に経過を調査します。治療後、当院に継続診療されない場合は、かかりつけ医に年毎の調査に係る情報提供を依頼し、検査データ等の情報を取得いたします。

研究期間：登録期間：臨床研究倫理審査委員会承認日～2022年12月31日

研究期間：臨床研究倫理審査委員会承認日～2030年12月31日

ただし、研究の進捗状況等により期間を短縮あるいは延長したりすることがあります。その場合は、所定の委員会に計画の変更について申請し、承認を受けます。

3. 研究に用いる情報の種類

研究中に取得される試料：血液(10ml)、組織(心房筋、心室筋のごく一部)

研究中に取得される情報：生年月日、身体所見、病歴、併存疾患、既往歴、内服薬、血液検査値、

心機能検査所見、心電図検査所見、心臓CT所見、アブレーションの内容、組織学的検査所見、アブレーション後の再発率、予後（脳卒中などの発生状況）等

※次の表をご参照ください。

	登録時	術後3か月 ・6か月	術後12か月・24か月 ・36か月
患者背景・身体所見・病歴・既往歴	○	○	○
併存疾患・内服薬	○	○	○
血液検査	○	○(必要時のみ)	○
心臓CT所見	○		
心エコー所見	○	○(必要時のみ)	○
12誘導心電図所見	○	○	○
アブレーション治療内容	○(アブレーション治療時)		
24時間or7日間ホルター心電図		○(6か月のみ)	○
再発の有無		○	○
脳卒中等の病気の発生状況		○	○

4. 試料・情報の提供

提供する試料・情報等は日常診療で取得されたもの、および研究に同意してくださった方から採取させていただいたものです。研究に使用する試料・情報等は、佐賀大学から解析担当の共同研究機関および業務委託先の企業（Olink プロテオミクス社、株式会社徳島分子病理研究所）に郵送にて提供され、解析が行われます。また、共同研究施設からも郵送・手渡しにて佐賀大学へ提供が行われます。

個人を特定できる情報が提供されることはありません。個人情報等については、それぞれの研究機関において適切に保管・管理いたします。

[試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名]

佐賀大学医学部附属病院	病院長	野口満
大分大学医学部附属病院	病院長	井原健二
東京大学医学部附属病院	病院長	田中栄
理化学研究所	理事長	五神真
国立長寿医療研究センター	病院長	松浦俊博
熊本大学大学院	学長	小川久雄
東京大学医科学研究所	所長	岩間厚志
東京大学大学院	総長	藤井輝夫
徳島大学病院	病院長	西良浩一
九州大学大学院理学研究院	理学研究院長	寺寄亨
慶應義塾大学	塾長	伊藤公平
九州工業大学	学長	三谷康範
金沢大学附属病院	病院長	吉崎智一
国立循環器病研究センター	理事長	大津欣也
千葉大学大学院医学研究院	医学研究院長	三木隆司

5. 情報の二次利用

本研究で得られた情報は、同じ病気や治療を対象とした将来の研究のために用いられる可能性があります。情報を二次利用する際には、改めてその実施計画書を倫理審査委員会において審査し承認を受けたうえで利用します。新たな研究に二次利用される情報については、その実施計画書に記載された内容に従い保管・廃棄いたします。

6. 公的データベースでの公開

本研究で得られたデータは公的データベースから公開されることがあります。そうすることで、国内外の多くの研究者がデータを利用することができになり、病気に苦しむ方々の診断や予防、治療等をより効果的に行うために役立つことが期待されます。公的データベースからのデータの公開では、日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、製薬企業等の民間企業や海外の研究機関に所属する研究者もデータを利用する可能性があります。

研究から得られたデータをデータベースから公開する際には、データの種類によってアクセスレベル（制限公開、非制限公開）が異なります。個人の特定につながらない、頻度情報・統計情報等は非制限公開データとして不特定多数の者に利用され、個人毎のゲノムデータ等は制限公開データとし、科学的観点と研究体制の妥当性に関する審査を経た上で、データの利用を承認された研究者に利用されます。なお本研究で得られたデータは AMED の公的データベースへ登録されます。また、理化学研究所の研究倫理課題「多層的オミクスデータ統合による生体システムの解明」のためのデータベースに提供されます。

同意を撤回された際、既に公的データベースから個人毎のデータが公開されている場合、原則、あなたのデータをデータベースから削除し、その後の研究に提供しないようにデータベース側に要請します。ただし、あなたのデータを特定できない場合は破棄できない可能性があります。

7. 研究組織

[研究代表機関]

佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 准教授 山口尊則
〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1
電話 (0952) 34-2443

[共同研究機関]

大分大学医学部 循環器内科・臨床検査診断学講座	教授 高橋 尚彦
東京大学医学部附属病院 循環器内科 先端循環器医科学講座	特任准教授 野村 征太郎
理化学研究所 生命医科学研究センター	チームリーダー 伊藤 薫
(兼任) 千葉大学大学院医学研究院先端データ医科学	教授
国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター	センター長 尾崎 浩一
熊本大学大学院 生命科学研究部 代謝・循環医学分野	
分子遺伝学講座 生命資料研究・支援センター	特任助教 佐藤 迪夫
東京大学医科学研究所 健康医療インテリジェンス分野	教授 井元 清哉
東京大学大学院 新領域創成科学研究科	教授 鎌谷 洋一郎
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻	教授 松田 浩一

徳島大学病院 循環器内科 総務医長 楠瀬 賢也
九州大学大学院理学研究院 化学部門 光物理化学研究室 准教授 平松 光太郎
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 教授 加納 英明
九州工業大学 大学院情報工学研究院 生命化学情報工学研究系
准教授 濱野 桃子
金沢大学附属病院 循環器内科 助教 吉田 昌平
国立循環器病研究センター 心不全・移植部門/ 心血管老化制御部
心血管老化制御部長心不全・移植部門特任部長 清水 逸平

8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

«照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先»

施設名：熊本大学
診療科：生命資源研究・支援センター
担当者名：佐藤 迪夫
電話番号：096-373-6570

【この研究での試料・診療情報等の取扱い】

倫理委員会の承認を受けた研究計画書に従い、お預かりした診療情報等には匿名化処理を行い、ご協力者の方の氏名や住所などが特定できないよう安全管理措置を講じたうえで取り扱っています。

このお知らせは研究対象となる患者さんへの公表を目的に、本研究に関係する各機関のホームページ等に掲載されています。

研究代表機関の佐賀大学医学部附属病院では、研究実施許可日から研究終了予定日までの間、佐賀大学医学部附属病院臨床研究センターホームページに掲載されています。

臨床研究センターHP：<https://chiken.med.saga-u.ac.jp>

なお、この研究内容は、佐賀大学における所定の委員会で審査を受け、承認されたものです。臨床研究センターHPでは、佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に関する他の情報等も公表していますのでご覧下さい。