

現在、脳神経内科では、バイオバンクご協力者からいただきました

試料(検体)・診療情報等を使って、下記の研究課題を実施しています。

この研究課題の詳細についてお知りになりたい方は、下記の研究内容の問い合わせ担当者まで直接お問い合わせください。この研究ではご提供していただいた試料等を用いて解析し、データとしてまとめるものであり、ご本人またはご家族の健康に関する新たな結果が得られるものではありません。なお、この研究課題の研究対象者に該当すると思われる方の中で、ご自身がバイオバンクに提供された試料・診療情報等を「この研究課題に対しては利用して欲しくない」と思われた場合には、バイオバンク事務局(末尾)にてそのお申し出を受け付けておりますので、ご参加時にお渡ししました協力意思(同意)の撤回書をバイオバンク事務局までご提出いただくか、もしくはバイオバンク事務局までその旨ご連絡下さい。

【研究課題名】

RNF213 関連脳血管症における polygenic risk score を用いた形質・疾患発症予測に関する研究
(Polygenic score for the Risk Evaluation of the Disease Incidence and Characteristics/Traits of RNF213 Related Vasculopathy: PREDICTRRV study)

【研究対象者】

- ・これまで国立循環器病研究センターに脳血管疾患や心臓疾患などで入院、外来受診をされた方
- ・国立循環器病研究センター・バイオバンク事業や以下研究に登録されており、*RNF213* や *NOTCH3* バリエーションの有無が分かる方 * () 内は研究課題番号
 - 脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究 (M29-003)
 - 脳血管障害ともやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析 (M30-145)
 - RNF213* 遺伝子多型の迅速検査を含む測定システム構築 System Construction of Rapid and Elegant Evaluation for the Novel and Inventive Nuclear Gene: RNF213 polymorphism (SCREENING RNF213) (R21081)
 - 遺伝性脳小血管病 CADASIL のデータベース構築と運用 (M27-071)
 - 脳卒中患者における NOTCH3 遺伝子変異の解析 (NOTCHLAS study) (M29-117)
 - CADASIL-Genome study (R23013)
 - 東アジアにおける CADASIL の臨床症状と転帰に関する国際レジストリー (CADASIL Registry in East Asian [CADREA] study) (R22072)
 - 遺伝と代謝情報の融合による循環器疾患の層別化および予後予測法の開発 (M30-032)
 - 脳血管障害に対する発症予測や重症度予測を実現するオミックス・リスクモデルの研究開発: Vascular Brain Injury Omics research (VASBIO) (R23010)

【利用している試料・診療情報等】

(試料) ゲノム DNA 5µg、血清 500µl (甲状腺ホルモン、関連抗体測定用)
 血清 500µl (プロテオーム解析、メタボローム解析用[蛋白質・代謝物質の網羅的な解析])
 (情報) 全ゲノム情報、SNP アレイ解析結果
 (診療情報等)

1. 共通した項目: 生年月、身長、体重、肥満度、喫煙・飲酒歴、家族歴、発症前の日常生活の自立度、過去～現在の疾患、発症時・入院経過中・退院後の経過観察時の情報(日時、血圧、疾患の重症度、日常生活の自立度、内服薬、再発や新たに発症した疾患など)
2. 虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、出血性脳卒中、くも膜下出血、てんかん、無症候性頸動脈狭窄・閉塞症、脳動静脈奇形、硬膜動静脈瘻、静脈洞血栓症、もやもや病を含む、疾患に応じた個別項目(病変部位や重症度、治療内容、再発イベントなど)

【バイオバンクでの試料・診療情報等の取扱い】

バイオバンクでは、お預かりした試料や診療情報等には特定の個人を直ちに識別できないよう加工を行い、ご協力者の方の氏名や住所などが特定できない形にしたうえで、センター倫理委員会の承認を受けた各研究課題に対して払い出しを行っております。

バイオバンクでの取扱いの詳細をお知りになりたい方は、下記バイオバンク事務局までお問い合わせください。

【バイオバンク事務局】(応対可能時間: 平日 9 時~16 時)

電話: 06-6170-1070 (内線 21050)

E メール: biobank-jimu@ml.ncvc.go.jp

3. 検体検査：血球検査（白血球、赤血球、血小板）、生化学検査（ナトリウム、カリウムなどの電解質、蛋白、肝・腎機能、脂質、ホルモン、自己抗体（抗 TSH 受容体抗体*、抗 Tg 抗体*、抗 TPO 抗体*）、Caveolin-1**、脂肪酸分画/脂質分析**、血漿アドレノメデュリン（ADM）***、血漿 MR-proADM***など、血液凝固検査、病理組織診断（血栓や脳・脳血管）

*「脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究（M29-003）」の測定結果を用いる。

**「脳血管障害ともやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析（M30-145）」及び「脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究（M29-003）」の測定結果を用いる。

***「急性期虚血性脳卒中における MR-proAM 及び MR-proANP の血中濃度の有用性に関する多施設共同研究（R21013）」、「急性期虚血性脳卒中における早期診断バイオマーカーの開発 DEPRISA (Determination of Early Predictor of Ischemic Stroke: Adrenomedullin) II study（R22034）」の測定結果を用いる。

4. 画像検査・画像データ：MRI・CT・脳血管造影検査の所見、頭頸部単純および造影 MRI、体幹部単純および造影 MRI、頭頸部単純および造影 CT、体幹部、単純および造影 CT、脳血管造影検査、脳血流 SPECT、脳および体幹部 PET、頭頸部および体幹部レントゲン、頭頸部および体幹部超音波 *機械学習による評価を行う場合もあり
5. 生理検査：心電図、脳波など
6. 各種認知機能検査
7. ゲノムデータ・バリエーション

RNF213 遺伝子解析結果、SNP 解析もしくは全ゲノムシーケンスデータ、および同データより得られるバリエーション（NOTCH3, RAMP2, CYP2C19 遺伝子変異を含む）

*脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究（M29-003）、脳血管障害ともやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析（M30-145）、RNF213 遺伝子多型の迅速検査を含む測定システム構築 System Construction of Rapid and Elegant Evaluation for the Novel and Inventive Nuclear Gene: RNF213 polymorphism (SCREENING RNF213) (R21081)、遺伝性脳小血管病 CADASIL のデータベース構築と運用 (M27-071)、脳卒中患者における NOTCH3 遺伝子変異の解析 (NOTCHLAS study) (M29-117)、CADASIL-Genome study (R23013)、東アジアにおける CADASIL の臨床症状と転帰に関する国際レジストリー (CADASIL Registry in East Asian [CADREA] study) (R22072)、遺伝と代謝情報の融合による循環器疾患の層別化および予後予測法の開発 (M30-032) に参加されている方は、RNF213 や NOTCH3 バリエーションの有無の情報を確認し、SNP 解析および全ゲノム解析を行います。

*遺伝と代謝情報の融合による循環器疾患の層別化および予後予測法の開発 (M30-032)、CADASIL-Genome study (R23013)、国立循環器病研究センター・バイオバンク事業、脳血管障害に対する発症予測や重症度予測を実現するオミックス・リスクモデルの研究開発：Vascular Brain Injury Omics research (VASBIO) (R23010) に参加されている方は RNF213 バリエーションを含む SNP 解析および全ゲノム解析の情報を利用します。

8. プロテオミクス・メタボロミクス：プロテオーム解析、メタボローム解析、とこれらを合わせた解析により得られた血清中の蛋白質や代謝物の分布

*「脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究（M29-003）」、脳血管障害ともやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析（M30-145）、RNF213 遺伝子多型の迅速検査を含む測定システム構築 System Construction of Rapid and Elegant Evaluation for the Novel and Inventive Nuclear Gene: RNF213 polymorphism (SCREENING RNF213) (R21081)、遺伝性脳小血管病 CADASIL のデータベース構築と運用 (M27-071)、脳卒中患者における NOTCH3 遺伝子変異の解析 (NOTCHLAS study) (M29-117)、CADASIL-Genome study (R23013)、東アジアにおける CADASIL の臨床症状と転帰に関する国際レジストリー (CADASIL Registry in East Asian [CADREA] study) (R22072)、遺伝と代謝情報の融合による循環器疾患の層

【バイオバンクでの試料・診療情報等の取扱い】

バイオバンクでは、お預かりした試料や診療情報等には特定の個人を直ちに識別できないよう加工を行い、ご協力者の方の氏名や住所などが特定できない形にしたうえで、センター倫理委員会の承認を受けた各研究課題に対して払い出しを行っております。

バイオバンクでの取扱いの詳細をお知りになりたい方は、下記バイオバンク事務局までお問い合わせください。

【バイオバンク事務局】（応対可能時間：平日 9 時～16 時）

電話：06-6170-1070（内線 21050）

E メール：biobank-jimu@ml.ncvc.go.jp

別化および予後予測法の開発 (M30-032)、に参加されている方は、プロテオーム解析およびメタボローム解析を行います。

【試料・診療情報の管理責任者】

国立循環器病研究センター 理事長 大津欣也

【利用の目的】

ゲノム DNA およびゲノム情報を用いて *RNF213* や *NOTCH3* バリエントに加えて、どういった遺伝的背景が存在することにより頭蓋内動脈狭窄症または閉塞症、もやもや病、脳卒中などの脳血管障害や全身の血管疾患を来すかを解析し、これらの疾患の病態を解明し、将来の治療法の開発に結びつけることを目的としています。また、血清を用いて *RNF213* バリエントと関連がある甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺関連自己抗体を測定されていない方では同時に測定します。

【遺伝子解析研究】 (有 無)

SNP 解析もしくは全ゲノム解析により得られるバリエント

* 「脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究 (M29-003)」、脳血管障害ともやもや病感受性遺伝子多型 *RNF213* p.R4810K の解析 (M30-145)、「*RNF213* 遺伝子多型の迅速検査を含む測定システム構築 System Construction of Rapid and Elegant Evaluation for the Novel and Inventive Nuclear Gene: *RNF213* polymorphism (SCREENING *RNF213*) (R21081)」、遺伝性脳小血管病 CADASIL のデータベース構築と運用 (M27-071)、脳卒中患者における *NOTCH3* 遺伝子変異の解析 (NOTCHLAS study) (M29-117)、CADASIL-Genome study (R23013)、東アジアにおける CADASIL の臨床症状と転帰に関する国際レジストリー (CADASIL Registry in East Asian [CADREA] study) (R22072) に参加されている方は、*RNF213* や *NOTCH3* バリエントの有無の情報を取得し、SNP 解析および全ゲノム解析を行います。

* 「遺伝と代謝情報の融合による循環器疾患の層別化および予後予測法の開発 (M30-032)」、CADASIL-Genome study (R23013) に参加されている方は、*RNF213* や *NOTCH3* バリエントの有無の情報を取得し、一部の方で全ゲノム解析を行います。また、SNP 解析の情報を用います。

* 国立循環器病研究センター・バイオバンク事業、脳血管障害に対する発症予測や重症度予測を実現するオミックス・リスクモデルの研究開発：Vascular Brain Injury Omics research (VASBIO) (R23010) に参加されている方は *RNF213* バリエントを含む全ゲノム解析の情報を用います。

【共同利用研究機関・共同利用責任者】

氏名	所属	職名
黒田 敏	富山大学 脳神経外科	教授
齊藤 延人	東京大学医学部脳神経外科	教授

【外部機関への情報等の提供】

(共同研究機関で情報を共有する場合)

試料・情報を、上記の研究機関で共有し、共同で研究を行います。共有する際は、あなたのお名前等は記載せず、個人が直接特定できないようにします。

提供方法：情報は医科学研究所・統合生命医科学研究センターに設置されたスーパーコンピュータシステム上

【バイオバンクでの試料・診療情報等の取扱い】

バイオバンクでは、お預かりした試料や診療情報等には特定の個人を直ちに識別できないよう加工を行い、ご協力者の方の氏名や住所などが特定できない形にしたうえで、センター倫理委員会の承認を受けた各研究課題に対して払い出しを行っております。

バイオバンクでの取扱いの詳細をお知りになりたい方は、下記バイオバンク事務局までお問い合わせください。

【バイオバンク事務局】 (対応可能時間：平日 9 時～16 時)

電話：06-6170-1070 (内線 21050)

E メール：biobank-jimu@ml.ncvc.go.jp

のデータベース (SHIROKANE) にデータを登録する。

(委託機関に試料・情報の提供を行う場合)

SNP アレイ解析・全ゲノムシーケンス、甲状腺ホルモン・TSH・自己抗体検査、プロテオーム解析・メタボローム解析のため、入札により決定された委託機関に試料を提供します。提供する際は、あなたのお名前等は記載せず、個人を直接特定できないようにします。

委託機関名：薬研社、片山化学工業、和研薬、理研ジェネシス、株式会社カーク、H.U.フロンティア株式会社、ナイチンゲールヘルスジャパン社、フォーネスライフなど

提供方法：各委託機関による当センターでの検体受け取り、またはセキュリティ・サービスを利用した郵送または直接手渡し

(データベースに登録する場合)

この研究で収集した情報を、機密性や安全性の措置が講じられたパソコンに入力し、全国規模で行われている SHIROKANE 上のデータベースへ登録いたします。提供する際は、あなたのお名前等は記載せず、個人を直接特定できないようにします。詳細を知りたい方は、SHIROKANE のホームページをご覧ください。

<https://gc.hgc.jp/sys-const/>

【利用期間】

研究許可日より 2030 年 3 月までの間 (予定)

【研究責任者、および、研究内容の問い合わせ担当者】

研究責任者：脳神経内科 部長 猪原匡史

研究内容の問い合わせ担当者：脳神経内科 石山浩之

電話 06-6170-1070 (代表) (内線 60009) (応対可能時間：平日 9 時～16 時)

【バイオバンクでの試料・診療情報等の取扱い】

バイオバンクでは、お預かりした試料や診療情報等には特定の個人を直ちに識別できないよう加工を行い、ご協力者の方の氏名や住所などが特定できない形にしたうえで、センター倫理委員会の承認を受けた各研究課題に対して払い出しを行っております。

バイオバンクでの取扱いの詳細をお知りになりたい方は、下記バイオバンク事務局までお問い合わせください。

【バイオバンク事務局】(応対可能時間：平日 9 時～16 時)

電話：06-6170-1070 (内線 21050)

Eメール：biobank-jimu@ml.ncvc.go.jp

当院脳内科の研究に参加された患者さん・ご家族様へ

研究へのご協力をお願い

当院では、以下の臨床研究を実施しています。この研究は、当院の他研究（詳細は以下の【対象となる方】に記載しております）で得られた以下の情報の解析結果をまとめるものです。この研究のために、新たな検査等を行いません。試料は、以下の【対象となる方】で提供いただきました血液検体を用いて解析を行います。ご自身またはご家族がこの研究の対象者にあたると思われる方で、ご質問がある場合、以下の担当者までご連絡ください。用いる試料は血液検体で、また、この研究に診療の情報を使ってほしくないとのご意思がある場合も、遠慮なくご連絡ください。お申し出以降は、その方の情報はこの研究には利用せず、すでに収集した情報があれば削除します。お申し出による不利益は一切ありません。ただし、解析を終了している場合には、研究データから情報を削除できない場合がありますので、ご了承ください。

【対象となる方】 以下研究に参加されている方

- RNF213* 遺伝子多型の迅速検査を含む測定システム構築 System Construction of Rapid and Elegant Evaluation for the Novel and Inventive Nuclear Gene: *RNF213* polymorphism (SCREENING *RNF213*) (R21081)
- 遺伝性脳小血管病 CADASIL のデータベース構築と運用 (M27-071)
- 東アジアにおける CADASIL の臨床症状と転帰に関する国際レジストリー (CADASIL Registry in East Asian [CADREA] study) (R22072)
- 急性期虚血性脳卒中における MR-proAM 及び MR-proANP の血中濃度の有用性に関する多施設共同研究 (R21013)
- 急性期虚血性脳卒中における早期診断バイオマーカーの開発 DEPRIS A (Determination of Early Predictor of Ischemic Stroke: Adrenomedullin) II study (R22034)

【研究課題名】 *RNF213* 関連脳血管症における polygenic risk score を用いた形質・疾患発症予測に関する研究 (Polygenic score for the Risk Evaluation of the Disease Incidence and Characteristics/Traits of *RNF213* Related Vasculopathy: PREDICT-RRV study)

【研究責任者】

国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長 猪原匡史

【研究の目的・意義】

この研究では、脳血管障害（脳梗塞や脳出血など）や全身の血管の病気がどのようにして起

こるのかを、遺伝子の情報から解明することを目指しています。

具体的には、*RNF213*や*NOTCH3*という遺伝子の変化(バリエーション)だけでなく、他にどのような遺伝的な特徴が組み合わさることで、これらの血管の病気が起こりやすくなるのかを調べます。

また、脳血管障害に関連する血液中の特定の物質（血漿アドレノメデュリン [ADM] という物質とその関連物質である血漿 MR-proADM）の量を測定し、遺伝子の情報と合わせて分析することで、脳血管障害をより正確に診断したり、病気の状態を評価したりする新しい方法を探ります。

この研究により、病気が起こる仕組みがより詳しくわかれば、将来的により効果的な治療法や予防法の開発につながることを期待されます。

【利用する診療情報】

1. 共通した項目：生年月、身長、体重、腹囲、肥満度、喫煙・飲酒歴、家族歴、発症前の日常生活の自立度、過去～現在の疾患、発症時・入院経過中・退院後の経過観察時の情報（日時、血圧、疾患の重症度、日常生活の自立度、内服薬、再発や新たに発症した疾患など）

2. 虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、出血性脳卒中、くも膜下出血、てんかん、無症候性頸動脈狭窄・閉塞症、脳動静脈奇形、硬膜動静脈瘻、静脈洞血栓症、もやもや病を含む、疾患に応じた個別項目（病変部位や重症度、治療内容、再発イベントなど）

3. 検体検査：血球検査（白血球、赤血球、血小板）、生化学検査（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムといった電解質、蛋白、肝・腎機能、脂質、ホルモン、自己抗体（抗 TSH 受容体抗体*、抗 Tg 抗体*、抗 TPO 抗体*）、Caveolin-1**、脂肪酸分画/脂質分析**、血漿アドレノメデュリン (ADM) ***、血漿 MR-proADM***など、血液凝固検査、病理組織診断（血栓や脳・脳血管）

*「脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究 (M29-003)」の測定結果を用いる。

**「脳血管障害ともやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 p.R4810K の解析 (M30-145)」及び「脳血管障害における遺伝子多型の多施設前向き登録研究 (M29-003)」の測定結果を用いる。

***「急性期虚血性脳卒中における MR-proAM 及び MR-proANP の血中濃度の有用性に関する多施設共同研究 (R21013)」、「急性期虚血性脳卒中における早期診断バイオマーカーの開発 DEPRISA (Determination of Early Predictor of Ischemic Stroke: Adrenomedullin) II study (R22034)」の測定結果を用いる。

4. 画像検査・画像データ：MRI・CT・脳血管造影検査の所見、頭頸部単純および造影 MRI、体幹部単純および造影 MRI、頭頸部単純および造影 CT、体幹部単純および造影 CT、脳血管造影検査、脳血流 SPECT、脳および体幹部 PET、頭頸部および体幹部レントゲン、頭頸部および体幹部超音波 *機械学習による評価を行う場合もあり

5. 生理検査：心電図、脳波

6. 各種認知機能検査

7. ゲノムデータ・バリエーション

RNF213 や NOTCH3 を含むバリエーション情報、SNP 解析、全ゲノムシーケンスデータ、および同データより得られるバリエーション情報

【情報の管理責任者】

国立循環器病研究センター 理事長 大津欣也

【研究の実施体制】

この研究の実施体制は以下のとおりです。

研究代表者

国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長 猪原匡史

共同研究機関・研究責任者

1. 富山大学 脳神経外科教授 黒田 敏
2. 東京大学医学部脳神経外科教授 齊藤 延人

【外部機関への情報等の提供】

SNP アレイ、全ゲノム解析のため、以下の業務委託機関に富山大学が当院の共同研究として参加している SCREENING RNF213 (R21081) で得られた血液検体から抽出した DNA 検体を提供します。提供する際は、あなたのお名前等は削除し、個人を直接特定できないようにします。

業務委託機関：SNP アレイ解析-片山化学工業、和研薬、理研ジェネシス。全ゲノムシーケンス解析-薬研社、理研ジェネシス

提供方法：セキュリティ・サービスを利用した郵送または直接手渡し

【研究期間】研究許可日より 2030 年 3 月 31 日まで（予定）

情報の利用を開始する予定日：2026 年 4 月 6 日

【個人情報の取り扱い】

お名前、住所等の個人を直接特定する情報については厳重に管理し、学会や学術雑誌等で公表する際には、個人を特定できない形で行います。

この文書は、研究期間中、国立循環器病研究センター 公式サイト (<https://www.ncvc.go.jp>) の「実施中の臨床研究」のページに掲載しています。将来、この研究の計画を変更する場合や、収集した情報を新たな研究に利用する場合は、倫理審査委員会の承認と、研究機関の長の許可を受けて実施します。その際も、個別にお知らせしな

い場合は、同ページに公開いたします。

【この研究の結果について】

この研究は、ご自身またはご家族の健康に関する新たな結果が得られるものではありませんので、研究の結果を個別にお知らせすることはありません。研究結果は、個人が特定されない形で学会及び論文にて発表を行います。成果発表時には研究承認番号を記載します。

【問合せ先】

国立循環器病研究センター 脳神経内科 医師 石山 浩之

電話：06-6170-1070