

「RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立」
研究に関する説明書

更新履歴

1.0 版	作成年月日：	2023 年 10 月 27 日
1.1 版	作成年月日：	2023 年 11 月 20 日
1.1.1 版	作成年月日：	2023 年 12 月 14 日
1.1.2 版	作成年月日：	2023 年 12 月 19 日
1.1.3 版	作成年月日：	2024 年 1 月 6 日
	承認日	2024 年 1 月 25 日

「RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立」

研究に関する説明書

1. 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けているこ

と研究名称：RhD 陰性妊婦の母体血を用いた胎児 RhD 血液型診断法の確立

この研究の内容は、研究に参加される方（「研究対象者」）の権利を守るため、研究を実施することの適否について、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査をうけ承認されています。また、研究分担施設でも申請を行い、研究実施の許可を得ています。

2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名

研究責任者：中林一彦	国立成育医療研究センター周産期病態研究部
研究分担者：高橋健	東京慈恵会医科大学産婦人科学講座
研究分担者：秦健一郎	国立成育医療研究センター周産期病態研究部 群馬大学医学部分子細胞生物学教室
研究分担者：堀あすか	国立成育医療研究センター周産期病態研究部
研究分担者：岡本愛光	東京慈恵会医科大学産婦人科教室
研究分担者：佐村修	東京慈恵会医科大学産婦人科教室
研究分担者：和田誠司	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
研究分担者：佐々木愛子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
研究分担者：関沢明彦	昭和大学医学部産婦人科学講座
研究分担者：川嶋章弘	昭和大学医学部産婦人科学講座

その他の研究分担機関（52 機関）と責任者名は 別紙 1（研究実施医療機関・研究者等リスト）に記載した。

3. 研究の目的及び意義

母体血中の胎児由来の遊離核酸を用いる無侵襲的出生前診断は、胎児異数性診断（NIPT 検査）だけでなく単一遺伝子疾患の検査にも応用されています。

欧米では出生前胎児RhD 血液型診断が臨床応用されており、RhD 陰性妊婦のうち胎児RhD 血液型が陽性の場合のみ、抗 D 免疫グロブリンが感作予防を目的として投与されます。一方、日本では RhD 陰性妊婦全症例に対し抗 D 免疫グロブリンを投与するため、本来は血液製剤投与が不要な方にも投与されている場合があります。

欧米人はRhD 陰性者の遺伝型が単純（99%異常が欠失変異）なため、その出生前遺伝型診断が容易なのに対し、日本人や東アジア人集団の RhD 陰性者の遺伝型はより複雑で 3 種類の *RHD* 遺伝子変異（欠失変異、点変異、組み換え変異）が混在しています。日本で出生前胎児 RhD 血液型診断を臨床応用するためには、新しい遺伝型決定（ジェノタイピング）方法の開発が必要でした。

研究代表者のグループは、次世代シーケンサーを用いた高解像度・高感度の多型解析を行い、微量に混在する胎児 *RHD* 遺伝型を定量的に判別する手法を開発しました。この手法により、妊娠母体血中の遊離核酸を用いて、日本人をはじめとする東アジア人集団に適合した出生前胎児RhD 血液型決定を可能としました。

《この研究の目的と意義》

この研究の目的は、あなたの妊娠中の血液を用いて、我々が開発した方法が、どの程度正確に胎児のRhD 血液型を判定できるかどうかを調べるものです。この研究によって、将来、RhD 陰性妊婦さんを対象とし、母体血液を使用した胎児の RhD 血液型の正確な診断が可能になると期待されます。

《遺伝・遺伝子・遺伝子解析とは》

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、約 3 万個の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。遺伝子は染色体という構造物の上に載っています。RhD 血液型（陽性・陰性）は、*RHD* 遺伝子のタイプにより決まります。本研究における遺伝子解析とは、妊婦さんの血液中に含まれる遊離 DNAを用いて胎児が持つ *RHD* 遺伝子のタイプ（遺伝型）を調べるための解析を意味します。

4. 研究の方法及び期間

《研究対象》

本研究では、妊娠中に母親のRhD 血液型が陰性と診断された妊婦さんの中で、研究への参加について同意を得た方を対象といたします。

選択基準：

- ① 出産時に 20 歳以上の妊婦
- ② 倫理委員会承認後に、国立成育医療研究センター病院及び研究分担機関で周産期管理を行ったRhD 陰性の妊婦のうち、研究参加に同意を得た妊婦。

除外基準： 上記選択基準を満たさない方

《検体および診療情報の提供》

この研究にご同意いただいた方からは、妊娠中に血液を 5-10 mL 採取させていただきます。可能な限り、他の検査時に一緒に採血をするようにします。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。また、分娩後に新生児より切り離した臍帯より臍帯血を 2-10ml 採取させていただきます。これらの試料を、国立成育医療研究センター周産期病態研究部で解析します。

あなたの診療情報の一部（母体の AB0・Rh 血液型、新生児の AB0・Rh 血液型、分娩週数、血液採取週数等）についても、あわせてご提供をお願いいたします。

《研究方法》

国立成育医療研究センター周産期病態研究部では、母体末梢血を使って *RHD* 遺伝子と *RHCE* 遺伝子の特定の 4 領域を、次世代シーケンサーを用いたアンプリコンシーケンス法によって解析し、その 4 領域に含まれる塩基配列の組み合わせによって、胎児のRhD 血液型を判定します。RhD 遺伝型判定結果は、血清学的検査で調

べた新生児のRhD 血液型と照らし合わせて判定結果の答え合わせを行うことで、我々が開発した手法の精度を評価いたします。臍帯血検体を使った同様の遺伝子解析を行い、胎児 RhD 遺伝型の判定結果と臍帯血で調べたRhD 遺伝型が一致するか確認する場合もあります。

《試料の外部研究機関への提供について》

頂いた試料と診療情報は、国立成育医療研究センター周産期病態研究部と各研究分担機関においてのみ共有いたします。

《研究期間》

この研究の実施期間は、2029 年 3 月 31 日までの予定です。しかし、終了時に期間を延長して研究を継続する必要があると判断したときには、研究の継続を当センターの倫理委員会に申請し、承認を受けたうえで延長することがあります。

5. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究へ参加することによる研究対象者に直接の利益は生じませんが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性が考えられます。提供していただく採血量は通常の検査での採血量と比べて特に多い量ではありませんので、健康への影響はほとんどないと考えられます。臍帯血の採取は、母親・新生児共に負担やリスクはありません。本研究に参加されることによる、社会的な差別等、社会生活上の不利益が生じないようにあなたの個人情報厳重に保護します。

6. 研究の実施や継続に一度同意した場合でも随時撤回できること（同意撤回書）

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。一旦同意して頂いた後でも、いつでも同意を撤回することができます。撤回の場合は、同意撤回書をご提出願います。

同意撤回の場合は、採取した検体や解析結果などは廃棄され、診療情報などもそれ以降、研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などにまとめられていた場合やデータベースへの登録をした場合など、試料や研究結果を破棄することができない場合があります。

7. 研究に参加しないこと、同意を撤回することによる不利益はないこと

研究に参加しない場合や同意撤回する場合でも、あなたが不利益を受けることはありません。

8. 研究に関する情報公開の方法

本研究の結果は、個人が特定できない形で、学術論文や学会発表などで公表します。近年、トロント協定などで推奨されたデータ共有行動規範に則り、論文発表に伴い次世代シーケンスデータを公的データベースに登録することを義務付ける学術雑誌が増加しています。ヒトデータに関してはプライバシー保護の観点からアクセス制限を施したデータベースへの登録が推奨されています。

あなたの同意が得られた場合は、遺伝学的解析結果（シーケンスデータ）と診療情報（年齢、採血時の妊娠週数、あなたと新生児の RhD 血液型）をデータベースに登録する場合があります。提供するのは解析結果と特定の個人を識別することができないようにした診療情報だけであり、氏名や住所などの情報を提供することはありません。登録先はナショナルバイオバンクデータベースセンターなどセキュリティ環境・データ管理体制を整えた運営団体によるデータベースに限定します。

データベースに登録された情報は、個人が特定できない形で企業等を含む国内外の研

究機関によってRhD 遺伝型決定技術の確立・改良などに活用される可能性があります。

9. 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できること

あなたのご希望があれば、他の研究対象者の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができますので、お申し出ください。

10. 個人情報等の取扱い

あなたの検体と臨床情報を各研究分担機関から国立成育医療研究センター周産期病態研究部に情報を提供するに当たり、氏名、イニシャル、患者 ID などの個人情報は削除し、研究のために割り当てた符号を付けて提供するため、あなたの個人情報が特定されることはありません。また、診療情報、解析結果等のデータは、インターネットにつながっていないコンピュータあるいは成育イントラネット内でパスワードロックをかけた状態で保管します。紙媒体は研究室内の鍵のかかるキャビネットで管理します。

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

あなたの検体は、国立成育医療研究センター周産期病態研究部の保管庫に入れ所定の方法で管理します。診療情報、解析結果等のデータは、インターネットにつながっていないコンピュータあるいは成育のイントラネット内でパスワードロックをかけた状態で保管します。試料は、研究終了後 5 年間保管し、その後破棄する予定です。しかし、項目 16 で述べるように同意が得られた場合は、将来の研究のために保管します。

12. 研究の資金源、研究者の利益相反状況とその管理方法

本研究で行われる解析に必要な費用は、公的機関の研究資金・民間財団からの研究助成金から出されます。本研究にかかる研究者の利益相反はありません。本研究の利益相反に関しては、研究代表者および各研究分担者が所属する機関の利益相反委員会で管理します。

13. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究では、胎児のRhD 血液型が推定されます。本研究は、我々が開発した *RHD* 遺伝型決定法がどの程度正確に胎児のRhD 血液型を判定できるかどうかを調べることを目的としており、現時点では解析結果の正確性・妥当性が保証されないことから、あなたへの結果開示は基本的に行いません。あなたからのご希望があった場合は各施設の担当者が結果を開示する場合があります。胎児のRhD 血液型は出生後の血清学的検査で確定されるため、あなたは本研究の結果と血清学的検査で確定した児のRhD 血液型を比較することができます。

本研究では、胎児のRhD 血液型推定のために *RHD* 遺伝子及び *RHCE* 遺伝子の特定の 4 領域を解析します。また、妊婦さん血漿中の遊離核酸における胎児由来 DNA の比率を決定するために 35 箇所あるいは 180 箇所のゲノム領域を解析します。後者の 35 ないし 180 箇所に特定の疾患の発症に関係することが知られているゲノム領域は含まれていないため、偶発的所見など、不利益になり得る結果を得ることはありません。

本研究の結果は、学術論文、学会発表などで公表する場合があります。

14. 研究対象者の経済的負担がないこと・研究対象者への謝礼もないこと

研究協力にあたって特別な費用がかかることはありません。また、交通費や試料のご提供に対する謝礼はありません。

15. 研究対象者から取得された試料・情報が、研究対象者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性

将来、医学の発展にともなって、血中遊離核酸を対象とした新たなバイオマーカー探索技術が開発される可能性があります。あなたに同意を頂けましたら、血漿・核酸試料を保存し、将来、新たな技術を試行するために使わせていただきます。保存は国立成育医療研究センターで行います。なお、保存された試料を用いて行う新たな研究は、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査を受け、承認された場合にのみ実施されます。

16. 公的データベースへの情報登録

あなたに同意を頂けましたら、あなたの遺伝学的解析結果と診療情報を公的データベースに登録します。

登録するのは遺伝学的解析結果と特定の個人を識別することができないようにした診療情報（年齢、採血時の妊娠週数、あなたと新生児のRhD 血液型）だけであり、氏名や住所などの情報を提供することはありません。登録先は、ナショナルバイオサイエンスデータベースセンターが運営するヒトゲノム情報制限公開データベースなど、セキュリティ環境・データ管理体制を整えた運営団体によるデータベースに限定します。データベースに登録された情報は、個人が特定できない形で企業等を含む国内外の研究機関によって RHD 遺伝型決定技術の確立・改良などに活用される可能性があります。

17. モニタリング・監査について

本研究ではモニタリングと監査の実施は予定していません。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

《問い合わせの窓口》

本研究への参加のご同意の撤回、提供された個人情報の訂正、苦情、その他この研究に関することわからないことや、心配なことなどがありましたら、いつでもご遠慮なく下記の問い合わせ窓口にお尋ねください。

国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部（研究に関する相談窓口）

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0181（内線：4584/7746）

担当者：中林 一彦

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

電話：03-3353-1211（内線：61710）

担当者：春日 義史