

「人を対象とする生命科学・医学系研究についての情報公開文書（和文）」

研究課題名：重度高中性脂肪血症の原因解明のための脂質関連蛋白の解析

・はじめに

脂質異常症は、虚血性心疾患の危険因子の一つとして重要であり、その原因として遺伝的な要素、食事等の環境的な要素に加え、急性膵炎など他疾患による原因が挙げられます。この脂質異常症はI型からV型に分類されますが、中性脂肪（TG）が非常に高値を示すのはI型、IV型、V型です。血中のTG分解にはリポ蛋白リパーゼ（LPL）とその血管内皮アンカー蛋白である GPIHBP1 が重要な役割を果たしています。近年、重度TG血症の病態の解明により、LPL および GPIHBP1 の遺伝子異常に加え、これら蛋白に対する自己抗体が原因となることもわかってきました。さらに、これらの原因が複数関わる病態として、多因子性カイロミクロン血症症候群（MCS）が提唱されています。本研究の共同研究グループであるウェスタン大学の Robert Hegele らの研究グループは症例を集積して MCS を含めた重度高TG血症の原因解明に向けて研究を継続しています。しかし、未だに重度高TG血症の機序に不明な点が多く、脂質異常症を明確に分類するのは困難な現状です。この重度高TG血症を詳しく評価し、その原因に基づいて脂質異常症が分類できる検査方法が確立できれば、治療法選択や新たな治療薬の開発にも役立てられると期待されています。

血中のTG分解に重要なLPLの血液中の濃度の測定には、完全な形のものと同様に分解された断片のものを区別できませんでした。免疫生物研究所で新たに開発した intact LPL 濃度の測定試薬では完全な形のみを測定することができ、私達は血中TG値と組み合わせた解析法が重度高TG血症の原因評価にも活用できると考え、研究を続けています。

本研究では、Robert Hegele らの研究グループが重度高TG血症の患者さんに対して、以前に採取した血液検体を使用し、血中の intact LPL 濃度を含めたリパーゼ関連蛋白とその自己抗体を測定し、重度高TG血症の原因および機序解明のための分析方法を確立することを目的とします。

こうした研究を行う際には、血液、組織、細胞など人のからだの一部で、研究に用いられるもの（「試料」といいます）や診断や治療の経過中に記録された病名、投薬内容、検査結果など人の健康に関する情報（「情報」といいます）を用います。ここでは、既に保管されているこうした試料や情報の利用についてご説明します。

・研究に用いる試料や情報の利用目的と利用方法（他機関に提供する場合にはその方法を含みます）について

ウェスタン大学シューリック医学歯学部において、得られた診療の際に採取された血液のうち残りの一部の血清または血漿試料が群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学に郵送されます。この血清または血漿試料を用いて、脂質関連蛋白（LPL 従来法、intact LPL、HTGL、EL、ApoC3、ApoA5、ANGPTL4）とこれらの自己抗体を、研究の二次利用として群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学で測定します。このほか、診断名と血中 TG 値の診療情報をウェスタン大学シューリック医学歯学部から群馬大学に提供され、脂質関連蛋白の測定結果と併せて解析します。提供される試料・情報は、提供元の研究機関（ウェスタン大学シューリック医学歯学部）においてあらかじめ個人情報の加工が行われており、提供先の研究機関である群馬大学には個人を特定できない状態で提供されます。

・研究の対象となられる方

共同研究施設であるウェスタン大学シューリック医学歯学部で2020年1月1日から2024年12月31日までに重度高TG血症における診療の際に採取され、現在保存中の残余検体を利用します。研究対象者は「Candidate gene sequencing, genetic and genomic analysis for identification of new genetic determinants of intermediate traits of atherosclerosis, dyslipidemia, diabetes, obesity, hypertension, lipodystrophy and other rare metabolic or cardiovascular disorders in the human population. 07920E (承認番号 0379)」に登録し、研究対象者となった血中 TG 値 880mg/dL 以上の方 170 名です。

・研究期間

研究を行う期間は医学部長許可日より2031年3月31日までです。試料・情報を利用又は提供を開始する予定日は2026年6月です。

・研究に用いる試料・情報の項目

ウェスタン大学シューリック医学歯学部において、採取された血液のうち測定に用いられた残りの一部の血清または血漿試料を用いて、群馬大学で脂質関連蛋白（LPL 従来法、intact LPL、HTGL、EL、ApoC3、ApoA5、ANGPTL4）とこれらの自己抗体をそれぞれの測定試薬により測定します。このほか、ウェスタン大学シューリック医学歯学部から提供される診断名と血中 TG 値の診療情報を研究に使用します。測定結果をもとに群馬大学と共同研究機関であるウェスタン大学シューリック医学歯学部と共同で統計解析を行います。

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。また、本研究により研究対象者となった患者さんが直接受けることのできる利益及び不利益(リスク)はありませんが、将来研究成果は脂質異常症の原因の解明及び新しい治療法や診断法の発見の一助になり、多くの患者さんの治療と健康に貢献できる可能性があると考えています。

測定の費用については、研究対象者の方々には一切負担はかかりません。また、協力に対する謝礼の支払いもありません。

・個人情報の管理について

個人情報の漏洩を防ぐため、共同研究機関であるウェスタン大学シューリック医学歯学部において個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしています。群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学では個人を特定できない状態で試料・情報を扱います。

また、本研究の実施過程及びその結果の公表(学会や論文等)の際には、患者さんを特定できる情報は含まれません。

・試料・情報の保管及び廃棄

この研究により得られた血液などの試料は、群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学(臨床研究棟2階第1実験室、-80℃凍結保存、管理責任者 常川勝彦)で保管され、検査を終えた試料は再測定のために、研究終了後は5年間保存し、保存期間が終了した後に個人を識別できる情報を取り除いた上で廃棄いたします。また、得られた情報は、群馬大学医学部附属病院の研究責任者が責任をもって群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学(臨床研究棟2階大学院研究室内、データファイル:アクセス制限されたパソコンにてパスワード管理、紙面:保管庫で施錠管理)で保管し、研究終了後は5年間保存し、保存期間が終了した後に個人を識別できる情報を取り除いた上で廃棄(データファイル:データ抹消ソフト使用、紙面:シュレッダー使用)いたします。

・研究成果の帰属について

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合でも、特許権等は研究者もしくは所属する研究機関に帰属することになり、あなたにこの権利が生じることはありません。

・研究資金について

この研究を行うために必要な研究費は、臨床検査医学における奨学寄付金により実施されます。また研究対象者自身の負担はありません。また謝礼もありません。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われないのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保ちます。共同研究機関等においては、各機関で定められた規定に基づき、本研究に係る利益相反に関する状況について必要な手続きを行います。

・「群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では人を対象とする医学系研究倫理審査委員会を設置しており、この委員会において科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、承認を受けています。

・研究組織について

この研究は、群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学および群馬大学医学部附属病院検査部が主体となり、カナダの施設と連携して実施しています。この共同研究機関はウェスタン大学シュールック医学歯学部です。

この研究を担当する研究代表者、研究分担者は以下のとおりです。

研究代表者

所属・職名：群馬大学大学院 臨床検査医学 准教授

氏名：常川 勝彦

連絡先：027-220-8576

研究分担者

所属・職名：群馬大学医学部附属病院 検査部 技師長
氏名：中嶋 清美
連絡先：027-220-8576

研究分担者

所属・職名：群馬大学大学院 医学教育開発学 助教
氏名：葭田 明宏
連絡先：027-220-8576

研究分担者

所属・職名：群馬大学医学部附属病院 検査部 臨床検査技師
氏名：長澤 拓海
連絡先：027-220-8576

研究分担者

所属・職名：群馬大学大学院 臨床検査医学 客員教授
氏名：村上 正巳
連絡先：027-220-8576

【共同研究機関】

研究責任者

所属・職名：Schulich School of Medicine & Dentistry, Western
University・教授
氏名：Robert Hegele
連絡先：4288A-1151 Richmond Street North, London, Ontario N6A
5K8, Canada.

・研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または研究対象者に健康被害が発生した場合に、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

試料・情報を研究に用いることについて、対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。研究対象者とならない場合でも不利益が生じることはありません。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名：群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学准教授（責任者）

氏名：常川 勝彦

連絡先：〒371—8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

Tel：027-220-8576

上記の窓口では、問合せ・苦情等の他、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 ※他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
 - ①試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
 - ②利用し、または提供する試料・情報の項目
 - ③利用する者の範囲
 - ④試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
 - ⑤研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法

**“Disclosure documents regarding life science and medical research involving
human subjects (English)”**

Research project title :

**Analysis of lipid-related proteins to elucidate the causes of severe
hypertriglyceridemia**

• Introduction

Dyslipidemia is an important risk factor for ischemic heart disease, and its causes include genetic factors, environmental factors such as diet, and other diseases such as acute pancreatitis. Dyslipidemia is classified into types I to V, with types I, IV, and V showing extremely high levels of triglycerides (TG). Lipoprotein lipase (LPL) and its vascular endothelial anchor protein, GPIHBP1, play important roles in the breakdown of TG in the blood. In recent years, the pathogenesis of severe hypertriglyceridemia has been elucidated, revealing that in addition to genetic abnormalities in LPL and GPIHBP1, autoantibodies against these proteins can also be the cause. Furthermore, multifactorial chylomicronemia syndrome (MCS) has been proposed as a condition involving multiple of these causes. The research group led by Robert Hegele at Western University, a collaborating research group in this study, is accumulating cases and continuing research to elucidate the causes of severe hypertriglyceridemia, including MCS. However, many aspects of the mechanism of severe hypertriglyceridemia remain unclear, making it difficult to clearly classify dyslipidemia. It is hoped that establishing a diagnostic method that allows for detailed evaluation of severe hypertriglyceridemia and classification of dyslipidemia based on its cause will be useful in selecting treatments and developing new therapeutic drugs.

Previously, measuring the concentration of LPL in the blood, which is crucial for the dissolution of triglycerides (TG), was unable to distinguish between complete LPL and degraded fragments. A newly developed reagent for measuring intact LPL concentration at the Immuno-Biological Laboratories Co, Ltd. can measure only complete LPL. Therefore, we believe that an analytical method combining blood TG levels and this intact LPL level can be used to evaluate the causes of severe hypertriglyceridemia, and we are continuing our research in this area.

This study aims to establish an analytical method for elucidating the causes and mechanisms of severe hypertriglyceridemia by measuring lipase-related proteins, including intact LPL concentration, and their autoantibodies in blood samples previously collected from patients with severe hypertriglyceridemia.

This research utilizes samples ("samples"), which are parts of the human body used in the study, such as blood, tissue, and cells, as well as information ("information") related to human health, such as disease names, medications, and test results recorded during the course of diagnosis and treatment. This section explains the use of these already stored samples and information.

• Purpose and method of use of samples and information used in research (including the method of providing them to other institutions if applicable):

At Western University's School of Medicine and Dentistry, a portion of the serum or plasma samples remaining from the blood collected during medical examinations will be mailed to the Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Gunma University. Using these serum or plasma samples, lipid-related proteins (conventional LPL method, intact LPL, HTGL, EL, ApoC3, ApoA5, ANGPTL4) and their autoantibodies will be measured at the Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Gunma University, for secondary use in research. In addition, the diagnosis name and serum TG level information will be provided to Gunma University from Western University's School of Medicine and Dentistry and will be analyzed together with the lipid-related protein measurement results. The samples and information provided will be pre-processed to remove personal information at the providing research institution (Western University's School of Medicine and Dentistry), and will be provided to Gunma University, the receiving research institution, in a state where individuals cannot be identified.

• Individuals who will be the subject of the research

The study will utilize residual samples collected during visits of severe hypertriglyceridemia at the Western University School of Medicine and Dentistry, a collaborating research facility, from January 1, 2020, to December 31, 2024, and currently stored. The study participants are 170 individuals with serum triglyceride levels of 880 mg/dL or higher who were registered for the study "Candidate gene sequencing, genetic and genomic analysis for identification of new genetic determinants of intermediate traits of atherosclerosis, dyslipidemia, diabetes, obesity, hypertension, lipodystrophy, and other rare metabolic or cardiovascular disorders in the human population. 07920E (Approval Number 0379)".

• Research period

The research period will run from the date of approval by the Dean of the Faculty of

Medicine at Gunma University until March 31, 2031. The planned start date for using or providing samples and information is June 2026.

• **Items of samples and information used in the research**

At the Western University School of Medicine and Dentistry, a portion of the serum or plasma samples remaining from the blood collected for measurement will be used at Gunma University to measure lipid-related proteins (conventional LPL method, intact LPL, HTGL, EL, ApoC3, ApoA5, ANGPTL4) and their autoantibodies using their respective reagents. In addition, clinical information on diagnostic names and serum TG levels provided by the Western University School of Medicine and Dentistry will be used in the study. Based on the measurement results, statistical analysis will be conducted jointly by Gunma University and its collaborating institution, the Western University School of Medicine and Dentistry.

• **Expected disadvantages (burdens/risks) and benefits**

This research will not impose any additional burden on patients beyond their routine medical care. Furthermore, there are no direct benefits or risks for patients participating in this study. However, we believe that future research findings may contribute to elucidating the causes of dyslipidemia and discovering new treatments and diagnostic methods, potentially benefiting the treatment and health of many patients.

There will be no cost to the research participants for measurements. No compensation will be paid for their cooperation.

• **Management of personal information**

To prevent the leakage of personal information, the Western University School of Medicine and Dentistry, a collaborating research institution, has taken strict measures such as removing personally identifiable information, digitizing data, and encrypting data files to prevent third parties from accessing personal information. The Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Gunma University, handles samples and information in a way that does not identify individuals.

Furthermore, during the implementation process of this research and the publication of its results (conferences, papers, etc.), no information that could identify patients will be included.

• **Storage and disposal of samples and information**

The blood and other samples obtained through this research will be stored at the

Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Gunma University (Laboratory 1, 2nd floor, Clinical Research Building, -80°C frozen storage, Manager: Katsuhiko Tsunekawa). After testing, the samples will be stored for 5 years after the completion of the research for re-measurement. After the storage period ends, any personally identifiable information will be removed before disposal. In addition, the information obtained will be stored under the responsibility of the research director at Gunma University Hospital at the Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Gunma University (Graduate Research Room, 2nd floor, Clinical Research Building, data files: password-protected on a computer with restricted access, paper documents: locked storage). After the completion of the research, the information will be stored for 5 years, and after the storage period ends, any personally identifiable information will be removed before disposal (data files: data erasure software used, paper documents: shredded).

• **Attribution of research results**

The results obtained from this research may generate intellectual property such as patent rights. However, even in that case, the patent rights will belong to the researcher or the research institution to which they belong, and you will not acquire any such rights.

• **Research funding**

The research funds necessary for this study will be provided through scholarships and donations in the Department of Clinical Laboratory Medicine. There will be no cost to the research participants themselves, nor will there be any compensation.

• **Conflict of interest**

When a research group receives funding from sources other than public funds, such as pharmaceutical companies, concerns may arise as to whether the clinical research is being conducted for the benefit of the company, or whether the publication of the clinical research results will not be fair (i.e., only results favorable to the company will be published). This is called a conflict of interest (a situation where the interests of patients conflict with those of the research group or pharmaceutical companies). The conflict of interest in this research has been approved by the Gunma University Conflict of Interest Management Committee. Furthermore, the fairness of the conflict of interest in this research will be maintained by regularly reporting the research process to the Gunma University Conflict of Interest Management Committee. Collaborating research

institutions will follow the necessary procedures regarding the situation of conflicts of interest related to this research, based on the regulations established by each institution.

• Regarding the “Gunma University ethics review board for medical research involving human subjects”

The validity and methodology of this research have been thoroughly examined by many experts. Gunma University has established an ethics review board for medical research involving human subjects, which has reviewed and approved the research to ensure its scientific and ethical integrity.

• Research organization

This research is being conducted primarily by the Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Gunma University, and the Department of Clinical Laboratory Medicine, Gunma University Hospital, in collaboration with a Canadian institution. This collaborating institution is the School of Medicine and Dentistry, Western University.

The principal investigator and co-investigators responsible for this research are as follows:

Principal investigator

Affiliation/Job Title: Department of Clinical Laboratory Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine /Associate Professor

Name: Katsuhiko Tsunekawa

Contact phone number: +81-27-220-8576

Co-investigator

Affiliation/Job Title: Clinical Laboratory Center, Gunma University Hospital /Chief Clinical Laboratory Technologist

Name: Kiyomi Nakajima

Contact phone number: +81-27-220-8576

Co-investigator

Affiliation/Job Title: Medical Education and Development, Gunma University Graduate School of Medicine / Assistant Professor

Name: Akihiro Yoshida

Contact phone number: +81-27-220-8576

Co-investigator

Affiliation/Job Title: Clinical Laboratory Center, Gunma University Hospital
/Clinical Laboratory Technologist

Name: Takumi Nagasawa

Contact phone number: +81-27-220-8576

Co-investigator

Affiliation/Job Title: Department of Clinical Laboratory Medicine, Gunma
University Graduate School of Medicine /Visiting Professor

Name: Masami Murakami

Contact phone number: +81-27-220-8576

【Collaborating institution】

Research Director

Affiliation/Job Title: Schulich School of Medicine & Dentistry, Western
University / Professor

Name: Robert Hegele

Contact address: 4288A-1151 Richmond Street North, London, Ontario N6A
5K8, Canada.

• **Contact point for inquiries regarding the rights of research participants or in the event of health problems.**

If research participants require further information regarding this research and their rights, or if they experience any health problems, please contact the person listed below. Please feel free to contact us at any time if you have any questions.

If you do not wish to be a research participant and your samples and information may be used in this research, please contact the address below. There will be no disadvantages to not becoming a research participant.

【Contact information for inquiries and complaints】

Affiliation/Job Title: Department of Clinical Laboratory Medicine, Gunma
University Graduate School of Medicine /Associate Professor

Name: Katsuhiko Tsunekawa

Contact address: 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma, Japan

Contact phone number: +81-27-220-8576

In addition to inquiries and complaints, the above contact point also handles the following matters:

- (1) Access to (or acquisition of) materials related to the research plan and research methods, and the methods for doing so.
*This is limited to the extent that it does not interfere with the protection of the personal information and intellectual property of other research participants.
- (2) Disclosure of personal information of research participants and the procedures for doing so (including the amount of fees).
- (3) If a request for disclosure, correction, or cessation of use of research participants' personal information cannot be fulfilled, an explanation of the reason must be provided.
- (4) Notification regarding the use of samples and information provided by research participants.
 - ① Purpose and method of use of samples and information (including the method of providing them to other institutions if applicable).
 - ② Items of samples/information to be used or provided.
 - ③ Range of users.
 - ④ Name or title of the person responsible for the management of samples and information.
 - ⑤ The ability to cease the use of samples and information that identify research participants or their representatives, or to cease providing such samples and information to other research institutions, and the method for receiving such requests.