「肝胆膵癌の早期発見、進行、予後予測、治療効果予測に関わる因子の研究」
へのご協力をお願い

2000年4月1日より、「がんを対象とした網羅的疾患分子病態データベースの構築」(承認番号70番)・「がんを対象とした網羅的疾患分子病態データベースの構築」(承認番号1637番)・「肝癌患者検体を用いた病態および治療効果に関与する遺伝子の検討」(承認番号G2000-143番)にご協力いただいた患者さんへ

(1) 研究の概要について

研究題名：

肝胆膵癌の早期発見、進行、予後予測、治療効果予測に関わる因子の研究
(医学部倫理審査委員会承認番号 M2000-1080 番)

この研究は、がんの手術をうける患者さんのがん細胞を用い、遺伝子やたんぱく質などの情報を調べます。これにより、早期発見や進行、治療後の回復過程、最適な治療方法の予測に関連する生体分子(バイオマーカー)の調査を行います。この研究は医学部倫理審査委員会の承認及び機関の長の許可を得ています。

研究期間：

医学部倫理審査委員会承認後から2027年5月31日

なお本研究は永年継続予定であり、5年毎に倫理審査委員会へ研究期間の延長申請を行い研究の継続を行います。

研究責任者：

東京科学大学病院 肝胆膵外科学 伴 大輔
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-5-45
電話：03-5803-5928

(2) 研究の意義・目的について

肝胆膵癌の治療技術を向上するためには、発生・進展の分子メカニズムの解明と治療戦略の開発は非常に重要です。一方、発癌に至る時期は患者さんによってばらつきがあるため、早期発見のためのより高感度なバイオマーカーの開発が急務となっています。また、術後再発も治療上の大きな問題となっているため、各患者さんに対して最適な治療方針(個別化医療)を決定するための治療効果予測、あるいは予後予測マーカーの確立も、重要な課題となっています。現在までに、これらのマーカーについては研究レベルで多数の報告があるものの、個別化医療を推進するために十分な感度・特異度を持つものは依然として確立されておられません。

したがって、本研究では個別化治療に必要なバイオマーカーの確立を目的として、外科的切除による組織検体および血液サンプルを用いて、肝胆膵癌の早期発見・進行・予後予測・治療効果予測に関わる分子マーカー(遺伝子・たんぱく質・代謝物・糖鎖・脂質)の調査を行います。また、さまざまながんの特徴(臨床病理学的因子)とどんな分子が関連するかの調査(相関解析)も行います。

遺伝子やタンパク質等の網羅的な分子情報の解析は「オミックス解析」と呼ばれ、近年の臨床医学研究(トランスレーショナル研究)では非常に重要な技術の一つとなっています。さらに、遺伝子やタンパク質のオミックス解析を組み合わせることで解析することにより、医学・生物学的な背景メカニズムをより詳細に解析できるため、新規治療法の開発につながる可能性があります。本研究では、現在までに蓄積されたデータと合わせて、肝胆膵癌の早期発見・進行・予後予測・治療効果予測に関わる候補マーカーの同定、およびそれらの有効性の検証(バリデーション研究)を行います。これらの研究により、肝胆膵癌の予後改善に大きく貢献できるものと考えています。

(3) 研究の方法について

- 承認番号 70 番、1637 番、G2000-143 番の各研究で採取した試料を本研究で使用します。また、本研究では研究対象者における年齢、疾患名、血液・画像データ等の診療情報も対象とします。
- いただいた検体を用いて、個別化治療に応用できる分子マーカーの候補の絞り込みを行います。以下の生体分子に関する解析を行います。
 - RNA 解析: 検体から抽出した遺伝子を、定量 RT-PCR 法などを用いて解析します。
 - ゲノム・エピゲノム解析: 検体から抽出した DNA を対象に、DNA 配列の変異、遺伝子の発現を制御する DNA メチル化の変化、染色体の本数や構造が変化する染色体異常の解析を行います。なおこの解析は、個人の特定や、子孫に受け継がれる遺伝情報(生殖細胞系列の遺伝子解析)を対象としたものではなく、癌細胞における変異の解析を主たる目的としています。
 - タンパク質の発現解析: 免疫組織化学やフローサイトメトリーなどを用い、組織、細胞などのたんぱく質の局在や発現量の解析を行います。また、末梢血におけるたんぱく質を定量し、血清マーカー候補分子を検討します。
 - 代謝物の解析: 検体における代謝物および糖鎖などの定量を行い、代謝物の分子マーカーの解析を行います。
 - 細胞の解析: 検体から細胞を分離して培養・移植を行い、機能や分子解析を行います。
 - 手術組織における脂質関連の代謝産物の測定を行い、脂質分子の治療関連もしくは予後予測マーカーの同定を試みます。
 - 病理画像の包括的解析のための画像データ取得: 病理画像を解析するにあたり、バーチャルスライド作成ソフトウェアをもちいて高解像度の病理画像データ取り込みを行います。本学のスキャナーが使用困難な場合、慶應義塾大学医学部に委託することがあります。
 - 網羅的大規模データを用いた解析として、次世代シーケンサーなど網羅的データ解析から得られたデータを既存のデータベース等と組み合わせることにより多様な解析を行います。
 - 上記のゲノム・エピゲノム・RNA 解析を精密かつ網羅的に行う手法として、近年次世代シーケンサーを用いた解析手法が発達しており、本研究でも使用を行います。解析にあたり専門的かつ非常に高価な機材を要するため、学外施設への委託を行うことが多いです。国内で豊富な実績をもつタカラバイオ株式会社(滋賀県草津市: 責任者 代表取締役社長 仲尾 功一)、BGI

JAPAN 株式会社（兵庫県神戸市：責任者 代表取締役社長 張 紅燕）を受託先としています。

- ・ その他、専用機材を必要とし、学内では施行困難な解析を必要とする場合には他大学や他の研究機関といった学外の施設を利用させていただくことがあります。
- ・ 研究は、一部を除いて、当施設内で行います。上記の研究により分子マーカー情報と臨床情報からオミックスデータベースを構築します。当施設の消化器内科の研究、「肝臓患者検体を用いた病態および治療効果に関する遺伝子の検討」（研究番号 G2000-143）との共同研究のため、消化器内科と肝臓の患者さんの試料・データを共有します。共同研究では、匿名化した検体、臨床情報、遺伝子・タンパク質の発現解析データを提供することがございます。この際、研究目的以外での提供を行うことはございません。なお、共同研究においては、患者さんの不利益に繋がらないよう最大限の配慮をするとともに研究の透明性の確保するため、利益相反のマネジメントを適切に行います。
- ・ 学外施設に委託した検体およびそのデータについては契約により 3 ヶ月～6 ヶ月の期間の後に完全に廃棄されます。
- ・ 本学で行っている研究課題である「肝胆膵癌の早期発見、進行、予後予測、治療効果予測に関わる因子の研究（承認番号 G2017-018）」の研究へ試料や情報を提供します。

（４）試料等の保管と、他の研究への利用について

研究終了後は、保存および他の研究への利用に対して同意の得られた患者さんの試料およびデータは、研究責任者である伴 大輔の管理のもとに保存します。また、将来の有望な研究において二次利用の可能性がございます。

新たな研究計画がある場合、倫理委員会に承認を受けた上で、東京科学大学大学院肝胆膵外科学のホームページにて告知を行い、同意撤回のない試料・データを使用いたします。

解析されたデータは、研究の進展を加速化させるため、厳重に匿名化されたのちに、「独立行政法人科学技術振興機構(JST)が運営する、バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)」などに登録され、インターネット上で公開される可能性がございます。データベースに登録された場合には、国内外の研究者に二次利用される可能性があります。

（５）予測される結果（利益・不利益）について

本研究のためにご協力をいただくことで、あなたが現在受けている治療についての直接的な利益はありませんが、本研究の結果は、社会に還元され、将来よりよい治療方法の開発に役にたつことが期待されます。また、本研究にご協力いただくことについての診療上の不利益もほとんどありません。

解析結果には、すぐに診断や治療に役立つ情報が含まれている可能性はほとんどなく、解析エラーも含まれていること等の理由により、原則として対象者に開示することはできません。ただし、重大な病気に関して、医学的にも評価が確立されており、すぐに診断や治療に役立つ情報が見つかった場合には、当施設で協議したうえで、関係する倫理審査委員会に諮り、あらためて対象者のご希望を確認したうえで、お知らせする可能性もございます。その場合には、ご希望に応じて遺伝カウンセ

セリングをいたします。尚、遺伝カウンセリングの費用は患者さんの自己負担となります。

一方、あなたが受ける不利益として考えられることは、あなた自身の個人識別情報（氏名、住所など）が、万一外部に漏れた場合に、ご迷惑がかかる可能性があることです。しかし、この研究では、あなたの個人識別情報は当施設で厳重に管理されますので、その恐れはほとんどありません。

また、将来、この研究によって特許権等なんらかの知的所有権が発生した場合、その権利は、本学および共同研究者に帰属するものとします。

（6）研究協力の任意性と撤回の自由について

この研究に協力するかどうかは、あなたの自由意思によって決めていただきます。この研究へ検体や診療情報を用いることについて、ご了承いただけない場合には、下記連絡先までご連絡ください。ご了承いただけない場合でも、あなたの治療上の不利益になることはありません。その場合は、あなたから得られた情報や検体は、破棄され、以降、研究に用いられることはありません。しかし、ご連絡いただいた時点で研究が進展しており、既に解析の工程が終了しており、データベースに収載した場合や、対応表を作成しない方法で匿名化されており個人に接続できない場合等、撤回の申し出があっても試料等を廃棄できない可能性もございます。

（7）個人情報の保護について

これらの調査で得られた情報や検体は、プライバシーの保護のため、研究用につけた番号のみで管理し、あなたの名前や住所のような個人識別情報は暗号化され、本学で厳重に管理致します。匿名化の方法は、長期的な追跡研究を適正に実施するため、個人を識別するために新たな番号を付け直した上で対応表を保存する方法で行います。この対応表は東京科学大学内に保存します。

（8）研究成果の公表について

研究で得られた成果は、国内外の学会発表や学術論文誌への投稿など、医学や生物学の発展に寄与する目的で公表いたします。

（9）費用について

本研究では、患者さんの手術等の原疾患の診療については保険適用で一部自己負担となりますが、それ以外に研究目的で行われる検査の費用は、すべて東京科学大学 肝胆膵外科学教室が大学の運営費、科学研究費助成事業科研費、受託事業費を用いて行われます。本研究の実施にあたり、本学利益相反マネジメント委員会に対して研究者の利益相反状況に関する申告を行い、同委員会による確認を受けています。また、利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのではないか・研究結果の公表が公正に行われないのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態のことを指します。学会発表や論文の公表にあたっては、資金公表し、研究

の透明化を図ります。なお、本研究にご協力いただくことに対する謝礼はございません。

(10) 問い合わせ等の連絡先：

研究責任者

東京科学大学病院 肝胆膵外科学 伴 大輔

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-5-45

電話：03-5803-5928 対応可能時間：平日 8：30～17：30)

【苦情窓口】研究推進部 研究基盤推進課 生命倫理グループ

03-5803-4547 (対応可能時間帯：平日 9:00～17:00)

※他の研究参加者の個人情報や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画書や研究の方法に関する資料を閲覧することができます。ご希望の際は、上記の研究者連絡先までお問い合わせください。