

「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1080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

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、医学部遺伝子解析倫理審査委員会の承認および機関の長の許可を得て実施されます。

承認番号：第G2017-018番(付番された課題番号を委員会までに記載して下さい)

研究期間：医学部遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会承認後から  
2022年9月30日まで

研究責任者：東京医科歯科大学 肝胆膵外科  
教授・田邊 稔

主たる研究機関：東京医科歯科大学 肝胆膵外科  
東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野

(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)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。

遺伝子やたんぱく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、遺伝子やたんぱく質のオミックス解析を組み合わせることで、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

- ・ 手術切除した組織の一部を最大 5mm 角の大きさに 1~3 個採取し、一部の非凍結検体を取り分けたのち、凍結保存します。採取する対象は、原発巣、転移巣、再発巣などの癌部とその周辺組織(非癌部)となります。検体の採取は患者さんの診療に影響がない範囲で行い、これに伴う患者さんのご負担はございません。
- ・ 治療前後の末梢血(静脈血 2 ml)を採取いたします。採血を伴いますが、通常の診療と全く同じ方法で行います。
- ・ 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。
  - ・ ゲノム・エピゲノム解析: 検体から抽出した DNA (遺伝子情報が記載されている分子) 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。
  - ・ RNA 解析: 検体から抽出した RNA (DNA から転写され、たんぱく質の設計図になる分子) を、定量 RT-PCR 法 (RNA を DNA に逆転写して増幅し、定量する方法) などを用いて解析します。
  - ・ たんぱく質の発現解析: 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。
- ・ 研究は当施設内で行います。当施設の消化器内科の研究、「肝癌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 143)との共同研究のため、消化器内科と肝癌試料・データを共有します。また、この試料から得られたデータについて、米国 MD Anderson Cancer Center にも解析を委託し、国際的に研究を進めていきます。共同研究では、匿名化した検体、臨床情報、遺伝子・たんぱく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。

### (4) 試料・情報の保管/廃棄と、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、研究責任者である田邊 稔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、東京医科歯科大学大学院 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、DNA Data Bank of Japan (DDBJ)」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。

#### (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、患者さん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。質問事項を受けていただくことと、採血量が若干増える程度のご負担となります。手術範囲が拡大したり、手術時間が延長したり、苦痛が増したりすることはありません。

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、状況に応じて、遺伝カウンセリングをいたします。

一方、患者さんが受ける不利益として考えられることは、患者さん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、患者さん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、患者さんの自由意思によって決めていただきます。この研究について同意をいただきましたら、同意書にご署名をお願い致します。いったん、この研究に同意した後でも、いつでも、同意を取り消すことができます。取り消した場合でも、患者さんの治療上の不利益になることはいっさいありません。その場合は、患者さん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、撤回の申し出があっ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、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・取り扱いについて

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、患者さんの名前や住所のような個人識別情報は暗号化され、患者さんが治療を受けている施設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「匿名化」で行います。この対応表は東京医科歯科大学内に保存し、共同研究施設に提供することはありません。

#### (8) 研究成果について

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。ただし、患者さんの個人名や住所など、個人を特定出来るような情報は一切公表致しません。将来、この研究の成果が特許など知的財産権を生み出す可能性があります。その権利は研究者に帰属します。研究の進捗状況などは、「東京医科歯科大学 肝胆膵外科」のホームページにおいてお知らせするため、適宜ご覧ください (<http://www.tmd.ac.jp/grad/msrg/>)。

#### (9) 解析結果のお知らせについて

遺伝子解析で得られる結果については、現在の遺伝子解析技術の不確実さ、膨大な遺伝子解析検査結果の説明・解釈の難しさを考慮し、基本的に個別の結果の説明はおこないません。しかし、患者さんや患者さんのご家族にとって重要であると思われる結果が判明し、診断・治療に有益と考えられる場合には、倫理審査委員会で審議・承認後、結果について説明を希望されるかどうか、患者さんのご意向をおうかがいし対応いたします。

#### (10) 遺伝カウンセリングについて

遺伝子解析を受けることへの不安やご質問がある場合には、診察を担当する医師が適宜ご相談に応じますので、遠慮なくお尋ねください。また遺伝カウンセリングのご希望があれば当院遺伝子診療科を紹介いたします（自費診療となります）。

#### (11) 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、すべて東京医科歯科大学 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（16H02670・「がん不均一性メカニズム解明に基づいた難治性癌の先進的治療開発」・田中 真二）、受託事業費（AMED 次世代がん医療創生研究事業「肝胆膵がんの治療抵抗性獲得機序の解明と治療開発」・田中 真二）を用いて行われます。研究の実施にあたり、医学部臨床研究利益相反委員会において、適切であると判断されております。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。

#### (12) 研究資金および利益相反について

実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、研究対象者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断されました。また、学会発表や論文の公表にあたっては、

資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

※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た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。

(13) 問い合わせ等の連絡先：

連絡先：東京医科歯科大学医学部附属病院 肝胆膵外科・教授 田邊 稔  
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45  
03-5803-5928 (対応可能時間帯：平日 9:00～17:00)

苦情窓口：東京医科歯科大学医学部総務掛  
03-5803-5096 (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。