

研究計画書

遺伝性消化管腫瘍症候群（ポリポーシス及び関連癌を含む）
における原因遺伝子の同定と新たな原因候補遺伝子の探索
-次世代シーケンシング技術を利用して-

Ver. 1.0 2013/12/15

次世代シーケンシング技術を用いた遺伝子解析による
遺伝性消化管腫瘍症候群の診断法確立に関する研究グループ

Study Group for Establishment of Diagnosis of
Hereditary Gastrointestinal Tract Cancer Syndromes
Based on a Next-Generation Sequencing Technology

(SGHGCS)

目次

1. 研究の背景・意義	4
2. 目的	7
3. 対象・提供者を選ぶ方針	7
4. 方法	7
5. 試験期間および予定症例数	10
6. 予測される結果および危険	11
7. 個人情報の保護の方法	12
8. 試料・情報の種類, 量	12
9. 共同研究機関の名称	13
10. 研究責任者等の氏名	13
11. 研究同意取得のための手続および方法	15
12. 試料・情報の保存方法, およびその必要性	17
13. 学会等での公表および知的財産権の帰属先	18
14. 研究資金の調達法	18
15. 遺伝カウンセリング, 問い合わせ・苦情等の連絡先	18
16. 参考文献	21

資料 1. 本研究で対象とする遺伝性大腸癌・ポリポーシスの概要

資料 2. 本研究で対象とする遺伝性胃癌・ポリポーシスの概要

1. 研究の背景・意義

1.1 大腸癌・ポリポーシス

本邦における大腸癌の罹患率は全がんで、男性 3 位・女性 2 位、男女合わせて 2 位と胃癌に次いで最も高頻度に罹患する腫瘍である。また、その死亡数は男性 3 位・女性 1 位、男女合わせて 3 位であり[1]、大腸癌の予防・診断・治療のさらなる向上が求められている。

大腸癌の 70%程度は遺伝性を示さない(あるいは遺伝性が明らかではない)散発性大腸癌であるが、一方で、遺伝的要因が関与するとされる大腸癌も 30%程度あると推計されている[2]。本邦では 2012 年に「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」が発刊され、遺伝性大腸癌のなかでも特に頻度が高く、原因遺伝子が特定されている Lynch 症候群(LS)と家族性大腸腺腫症(FAP)に対する日常診療における指針が示された[3]。これらの遺伝性大腸癌の診療において、典型的な臨床症状や家族歴を有する場合にはこれらの所見に基づく診断で概ね十分な対応が行われている。

上記の代表的な 2 疾患以外にも、大腸における遺伝性の消化管腫瘍症候群として、MUTYH 関連ポリポーシス(MAP)、過誤腫性ポリポーシスである Peutz-Jeghers 症候群(PJS)・若年性ポリポーシス症候群(JPS)・Cowden 症候群(CS)、Li-Fraumeni 症候群(LS)、DNA ポリメラーゼ校正関連大腸ポリポーシス(DPEAP)、鋸歯状ポリポーシス、家族性大腸癌タイプ X が知られている。リンチ症候群、FAP を含めたこれらの疾患の概要を資料 1 にまとめた。

家族性大腸腺腫症、リンチ症候群を含めたこれらの疾患では相互に表現型(大腸や他臓器での腫瘍の発生、ポリープの分布形式や組織型)が複雑に重複しており、臨床所見や家族歴からのみでは、臨床的な診断そのものが困難な場合がしばしば認められる。そのため、既に一つ以上の原因遺伝子が特定されている疾患(LS, FAP, MAP, PJS, JPS, CS, LS, DPEAP)については、遺伝子検査による確定診断が重要となってくる。しかしながら、遺伝性大腸癌・ポリポーシスに対する遺伝子診断は、未だ保険適応となっておらず、そのため代表的 2 疾患においても遺伝子検査で確定診断がなされている患者数は非常に限られている。この点がわが国の遺伝性大腸癌ならびに関連癌の診療・研究が世界の潮流から大きな後れをとっている理由の一つと考えられる。この現状を解決するために、より安価で迅速・正確な遺伝子検査による診断法の確立が強く求められている。さらに、臨床的特徴や家族歴を有していることから、遺伝性の消化管腫瘍症候

群であると強く疑われるが、生殖細胞系列における既知原因遺伝子の異常が検出されないことも少なからずある。その原因としては、遺伝子解析方法に起因する異常の見逃しという問題の他、原因遺伝子未同定の新規遺伝性疾患の存在も想定されている。

1.2 胃癌・ポリポーシス

本邦における胃癌の罹患率は、減少傾向にあるとはいえ未だ高く、全がん中、男性 1 位・女性 3 位、男女合わせて 1 位と最も高頻度に罹患する腫瘍である。また、その死亡数は男性 2 位・女性 3 位、男女合わせて 2 位である[1]。早期発見により癌死亡率が低下してきているとはいえ、予後不良の組織型も存在し、今後も胃癌の予防・診断・治療の向上が求められている。

家族集積性を示す腫瘍症候群は胃にも存在しており、これまでに原因遺伝子が特定されている遺伝性びまん性胃癌(Hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)と、原因遺伝子が未同定の「胃腺癌および近位胃ポリポーシス」(Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS)が知られている。これらの疾患の概要を資料 2 にまとめた。また、これら 2 疾患の他に、大腸癌・ポリポーシスの項 (1.1)で記載した、Lynch 症候群、FAP、過誤腫性ポリポーシス等でも家族性胃癌が発症する場合がある。さらに、これら以外にも家族性胃癌の存在は否定できず、さらなる家系・臨床情報の収集ならびに新規の原因遺伝子の特定が望まれる。

1.3 次世代シーケンシングによる遺伝子検査

大腸癌全体の 3%程度を占めると言われている Lynch 症候群の診断で、本邦ではミスマッチ修復酵素遺伝子変異に起因する表現系であるマイクロサテライト不安定性(MSD)検査は保険適応となっているものの、確定診断には原因遺伝子の変異を特定する必要がある。このような遺伝子解析を行うには、通常ジデオキシヌクレオチドを用いたサンガーシーケンス法による直接塩基配列解析が中心であり、これには多大な時間と費用が必要であった。本邦では、ファルコバイオシステムズが臨床検査会社として Lynch 症候群の遺伝子検査を行っているが、一つの遺伝子の検査を行うだけでも十数万円の費用とおおよそ 1 ヶ月の期間を要する。遺伝子検査が唯一の確定診断法であるにもかかわらず、直接塩基配列決定は保険収載されておらず、自由診療の取り扱いとなっており、研究目的

の場合を除き、患者に大きな経済的負担を掛けることになり、同症候群の確定診断が進まない一因となっている。

このような状況下、この問題の解決につながる技術革新も進んでいる。次世代シーケンサーは 2007 年に誕生した技術である。その原理は、基本的にはキャピラリー電気泳動を用いたサンガー法に類似しており、DNA 断片を鋳型とし 1 塩基ずつ再合成する時の蛍光強度を検出し、塩基配列を決定する。サンガー法では最大で 96 個の DNA 断片を同時処理するのに対し、次世代シーケンサーでは数千万から数億の DNA 断片に対して大量並列に処理を行う。これによりシーケンス解析のスピードが飛躍的に向上し、大きなゲノム領域を対象とする研究が可能となった。この技術を利用した遺伝子検査によって家族性腫瘍を診断する試みがすでに始まっている。例えば、米国 Ambry Genetics 社では、ColoNext™ と呼ばれる 14 個の遺伝子パネル(*APC*, *BMP1A*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *PMS2*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*)による次世代シーケンサーを用いた遺伝子検査サービスを提供しており、2013 年度の費用は \$3,900 である[<http://ambrygen.com/tests/colonext>]。また、米国 Washington 大学でも ColoSeq™ - Lynch and Polyposis Syndrome Panel と呼ばれるサービスが開始されている。当初、2011 年 11 月に *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *APC*, *MUTYH* の 7 遺伝子のパネルでサービスが開始されたが[4]、その後、2012 年 6 月には *CDH1*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*, *SMAD4*, *BMP1A* の 6 遺伝子が、さらに 2013 年 10 月には *POLE*, *POLD1*, *GALNT12*, *GREM1*, *AKT1*, *PIK3CA* の 6 遺伝子が追加され、計 19 遺伝子のパネルとなっている[<http://tests.labmed.washington.edu/COLOSEQ>]。

このように次世代シーケンサーを利用した家族性大腸癌の遺伝子検査は遠からず世界の潮流となると考えられるが、世界的に見てもまだ発展段階で有り、本邦では未だ一部の機関でごく少数例についてパイロット的研究が行われているのみである。

一方、新たな原因遺伝子を whole exome sequencing にて同定する試みも始まっている。Gylfe 等は、第一度近親者に大腸癌患者を持つ大腸癌患者を対象に、whole exome sequencing を行い、新たな原因遺伝子候補として *UACA*, *SFXN4*, *TWSG1*, *PSPH*, *NUDT7*, *ZNF490*, *PRSS37*, *CCDC18*, *PRADC1*, *MRPL3*, *AKR1C4* の 11 遺伝子を報告している [5]。このようなアプローチでは、効率性を高めるために、どのような臨床病理学的特徴を持った腫瘍を対象とするかと

いう視点が重要と考えられる。

2. 目的

本研究では、大きく2つの目的を持つ。

- 1) 家族性大腸・胃癌ならびに関連癌・ポリポーシスの、既知原因遺伝子および原因遺伝子候補の生殖細胞系列変異について次世代シーケンス技術を利用して、迅速かつ低価格で同定を行う技術の確立を行う。
- 2) 既知原因遺伝子の生殖細胞系列変異を認めないが、家族集積性を示す大腸・胃癌あるいは関連癌・ポリポーシスの新たな原因遺伝子の探索を、次世代シーケンス技術を利用して行い、新たな確定診断への道を開く。

そのため、本研究では家族性大腸・胃癌ならびに関連癌・ポリポーシスについて、家族集積性を示す腫瘍の症例を多く抱える複数の機関との共同研究により、本邦における遺伝子診断の技術基盤の検証を行うと共に、これらの研究を通じて、将来的にわが国の遺伝性大腸癌ならびに関連癌の診断に関するコンソーシアムの体制作りを目指すものとする。

3. 対象・提供者を選ぶ方針

研究参加医療機関にて受診し研究参加への同意が得られた、遺伝性消化管腫瘍症候群（リンチ症候群，家族性大腸腺腫症，MUTYH 関連ポリポーシス，ポリメラーゼ校正関連大腸ポリポーシス，Peutz-Jeghers 症候群，若年性ポリポーシス症候群，Cowden 症候群，Li-Fraumeni 症候群，鋸歯状ポリポーシス，家族性大腸癌タイプ X，遺伝性びまん性胃癌，胃腺癌および近位胃ポリポーシス，等）の各種診断基準あるいは拾い上げ基準を満たす症例ならびにその血縁者。

4. 方法

4.1 新規試料

(A)がん（大腸癌，胃癌，子宮体癌）あるいはポリポーシス患者

- 1) 各医療機関において，研究対象候補となる患者に主治医，あるいは遺伝カウンセラーが書類を用いて研究説明を行い，研究への同意を書面にて受ける．末梢血 7 mL を EDTA-2Na 真空採血管で採取する．転倒混和後， -20°C にて保管する．外科手術あるいは内視鏡的切除術/生検にて腫瘍部を，可能であれば OCT コンパウンドに包埋し，液体窒素等で急速冷却後 -80°C にて保管する．外科手術で腫瘍部位を含めた正常組織が治療時目的で摘出された場合には，治療と病理診断に無関係な正常組織の一部も，後述の 6)のために利用する．
- 2) 患者の個人情報をマスキングした同意書ならびに，登録用紙を Fax あるいは PDF 化した後，E-mail にて研究事務局宛送付する．
- 3) 研究事務局で登録用紙を確認後，適格と判断された場合は，登録番号を付与し，医療機関に返送する．
- 4) 医療機関は，登録番号が記された容器（患者個人情報は含まない）に検体を入れ，中央事務局に提出する．登録番号が記された症例報告書(CRF)に，記載を行い，中央事務局に E-mail にて送付する．
- 5) 必要に応じてレーザーマイクロダイセクションを行い，腫瘍部，腺腫部，正常組織の取り分けを行う．
- 6) 末梢血，外科手術あるいは内視鏡的切除術によって摘出された組織より DNA の抽出を行う．なお，生殖細胞系列変異の検索の試料としては，末梢血のみに限定せず，必要に応じて切除標本の新鮮凍結組織（腫瘍に隣接した正常組織）で代替する．
- 7) Lynch 症候群が疑われる症例については，臨床検査機関に外注あるいは機関内にて MSI 検査を行うか，免疫組織科学的手法により腫瘍組織における MLH1, MSH2, MSH6, PMS2（可能であれば EPCAM)の蛋白質発現の評価を行う，あるいはこの両者を行う．

(B)血縁者

各医療機関において，研究対象候補となる近親者に主治医あるいは遺伝専門医/遺伝カウンセラーが書類を用いて研究説明を行い，研究への同意を書面にて受ける．

- 1) 末梢血 7 mL を EDTA-2Na 真空採血管で採取する．転倒混和後， -20°C にて

保管する。

- 2) 患者の個人情報をもスキングした同意書ならびに、登録用紙を Fax あるいは PDF 化した後、E-mail にて研究事務局宛送付する。
- 3) 研究事務局で登録用紙を確認後、適格と判断された場合は、登録番号を付与し、医療機関に返送する。
- 4) 医療機関は、登録番号が記された容器（患者個人情報は含まない）に検体を入れ、中央事務局に提出する。登録番号が記された CRF に記載を行い、中央事務局に E-mail にて送付する。
- 5) 末梢血より DNA の抽出を行う。

4.2 既存試料

研究参加医療機関にて、家族性大腸癌/胃癌の遺伝子解析についてヒトゲノム遺伝子解析に関する研究説明がなされ、将来のヒトゲノム遺伝子解析を含む医学的研究について同意が得られている試料（A 群試料）。ホームページへ本研究に保存試料を利用する旨、公表する。

4.3 遺伝子解析

1) キャプチャーを行った 20 遺伝子の次世代シーケンサーを用いた解析

- i) 正常組織から得られた DNA を HaloPlex (Agilent) を用いたキャプチャーにより、ターゲットのエンリッチメントを行う。キャプチャーする遺伝子は、

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDH1, PTEN, STK11, TP53, SMAD4, BMPR1A, MLH3, MSH3, PMS1, MBD4, POLE, POLD1, TGFBR2 の 20 遺伝子である。

APC を除く 19 遺伝子については、全エクソン領域ならびに隣接するイントロン領域のキャプチャーを行い、*APC* 遺伝子については、全遺伝子領域をキャプチャーの対象とする。キャプチャーする領域の設計は、SureDesign(Agilent) を用いて行った。その代表例を図 1 に示す。なお、キャプチャーを行う遺伝子や領域については、今後新たな情報が得られた場合に追加・変更を行う可能性がある。キャプチャーされた DNA 断片を次世代シーケンサー Mi-Seq (Illumina 社) を用いて塩基配列解読を行う。

- ii) 得られた配列を参照配列に対してマッピングを行い、各遺伝子の欠失・変異を決定する。
 - iii) 既知の原因遺伝子に欠失・重複・変異等の異常が認められた場合は、必要に応じてサンガーシーケンスあるいは MLPA 法により確認を行う。
 - iv) 遺伝子解析の結果を中央事務局から各医療機関に通知する。
 - v) 各医療機関にて、希望者には遺伝子解析結果を研究参加者に口頭で通知し、必要に応じて遺伝カウンセリングを紹介する。
- 1) 全エクソームシーケンシング解析
- i) 上記の 20 遺伝子の次世代シーケンサーを用いた解析を行ったもののうち、原因遺伝子の異常が見つからなかった症例のうち、WES 対象者検討委員会(10.7)での検討の結果、新たな原因遺伝子の同定につながる可能性があるとは判断されたものについて、外部の機関（株式会社 ネクストコード、アクセック等）に委託して、全エクソームシーケンシング解析を行う。
 - ii) 得られたシーケンス結果について、ゲノム医学研究センター トランスレーショナルリサーチ部門にて、既報の日本人のエクソームの配列(1,000 人ゲノムプロジェクト等)と比較検討を行い、遺伝子に欠失やフレームシフト変異・ナンセンス変異、蛋白質の機能に影響を与えるようなミスセンス変異等の遺伝子の異常について探索をする。この候補について大腸癌の発生に関与する可能性があるものについて、Ingenuity Pathway Analysis(Ingenuity Systems)によるパスウェイ解析を行い、候補遺伝子の絞り込みを行う。
 - iii) 発端者の血縁者から協力が得られた場合、家系解析を行い、原因遺伝子候補と発癌との関連について検討する。

5. 試験期間および予定症例数

5.1 期間

登録期間: 平成 26 年 1 月（倫理委員会承認日）から平成 30 年 12 月まで（5

年間)

研究期間: 平成 26 年 1 月から平成 33 年 12 月まで (登録終了後 3 年間)

5.2 症例数

予定症例数

大腸癌 200 例

胃癌 50 例

子宮体癌 30 例

癌を合併しない大腸あるいは胃のポリポーシス疾患 100 例

血縁者 (上記の疾患全体) 100 例

6. 予測される結果および危険

本研究により、これまでよりも低価格で既知原因遺伝子の変異特定が可能となり、それにより患者の経済的負担の軽減につながることを期待される。特に臨床所見のみからは原因遺伝子候補が一つに特定しにくい症例や Lynch 症候群のように複数の原因遺伝子が存在する場合に、このようなアプローチは極めて有効と考えられる。また新たな原因遺伝子の特定に至った場合、稀な疾患であっても確定診断が可能となり、それにより第 1 度近縁者も含めサーベイランス計画の策定に寄与すると考えられる。

本研究の目的のために侵襲を伴うものは、7 ml の末梢静脈採血のみであり、このための有害事象はほとんど発生しない。また外科手術、内視鏡的切除術、あるいは生検による組織の解析も治療上必要であり、そのための有害事象は生じない。

本研究に参加することで患者の金銭的な利益、不利益は一切生じない。

遺伝子診断の結果の通知により、将来に対する不安など心理的な問題が生じる可能性があるが、この場合は遺伝カウンセリングを行うことで対応が十分可能と考える。

患者で遺伝子異常が判明した場合には、患者自身の疾患の確定診断をすることになり、それにより適切な治療プログラムに組み込むことができる。さらに、第 1 度近親者にも遺伝子診断と適切なサーベイランス計画を提供でき、早

期発見につながる可能性が高い。

遺伝的配慮を怠らなければ、患者・近親者にとっては利益が不利益を上回る可能性が高いと考えられる。

7. 個人情報保護の方法

「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「遺伝学的検査に関するガイドライン」に従って、個人情報の保護に配慮する。

本研究の対象となる症例あるいは近親者がいた場合、各医療機関は登録用紙に記入の上、中央事務局に申請を行う。登録センターで適格性を確認した上で、登録番号を付与し、各医療機関に通知する。各医療機関では、臨床情報等の追跡が行えるよう連結可能匿名化を行う。中央事務局との検体・臨床情報・遺伝子解析結果のやりとりにおいては、全て中央事務局によって付与された登録番号を使用して行う。個人を特定する情報と匿名化番号との対照表は、各医療機関の個人情報管理者の責任の下厳重に管理を行う。対照表は各医療機関から漏洩しないよう 2 重施錠された部屋にて管理を行う。

8. 試料・情報の種類、量

- 1) 末梢血 7 ml.
- 2) 外科手術時あるいは内視鏡的切除術によって摘出された、腫瘍及び非腫瘍組織のうち、病理診断に影響を与えない範囲。新鮮標本の採取ができなかったが、患者同意が得られた場合は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織。
- 3) 収集する臨床情報は以下の通りである。
 - ・大腸・胃癌およびポリポーシス
 - i) 遺伝性消化管腫瘍症候群のうち、もっとも疑われる疾患名
 - ii) 生年月
 - iii) 登録時年齢
 - iv) 性別
 - v) ポリポーシスの有無。有りの場合、その部位

- vi) 生検（病理）診断結果
- vii) pT, pN, pM, pSTAGE, 組織型, 肉眼分類
- viii) 術式ならびに術時年月
- ix) 胃・大腸以外の臓器における腫瘍性病変の所見
- x) 症例の概要（遺伝性消化管腫瘍症候群に関する既往歴含む）
- xi) 家族歴. 家系図作成にあたっては, 遺伝性大腸癌診療ガイドランに準ずる.
- xii) 癌・ポリープの分布
- ・ 子宮体
- ・ 癌
 - i) 遺伝性消化管腫瘍症候群のうち, もっとも疑われる疾患名
 - ii) 生年月
 - iii) 登録時年齢
 - ポリポーシスの有無. 有りの場合, その部位
 - iv) 生検（病理）診断結果
 - v) pTNM, 病理ステージ, 組織型, 組織分化度
 - vi) 術式ならびに術時年月
 - vii) 子宮以外の臓器における腫瘍性病変の所見
 - viii) 症例の概要（遺伝性消化管腫瘍症候群に関する既往歴含む）
 - ix) 家族歴. 家系図作成にあたっては, 遺伝性大腸癌診療ガイドランに準ずる.

9. 共同研究機関の名称

9.1 臨床研究実施機関

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科
 福島県立医科大学 医学部 器官制御外科学講座
 兵庫医科大学 下部消化管外科
 国立病院機構 岩国医療センター
 埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科
 がん・感染症センター都立駒込病院 外科

石川消化器内科/京都府立医科大学 分子標的癌予防医学大阪研究室
埼玉医科大学 国際医療センター 婦人科腫瘍科
埼玉医科大学ゲノム医学センター

9.2 遺伝子解析研究実施機関

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター トランスレーショナルリサーチ
部門

10. 研究責任者等の氏名と役割

10.1 研究代表者（研究統括）

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 石田秀行

10.2 臨床研究実施機関の代表者（各機関の臨床情報の収集と試料の採取および管理の統括）

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 石田秀行
福島県立医科大学 医学部 器官制御外科学講座 講師 隈元謙介
兵庫医科大学 下部消化管外科 准教授 松原長秀
国立病院機構 岩国医療センター・外科 部長 田中屋宏爾
埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 部長 赤木 究
がん・感染症センター都立駒込病院・外科 外科 医長 山口達郎
石川消化器内科/京都府立医科大学 分子標的癌予防医学大阪研究室
院長・特任教授 石川秀樹
埼玉医科大学 国際医療センター 婦人科腫瘍科 教授 藤原恵一

10.3 遺伝子解析研究実施機関の代表者（遺伝子解析責任者）

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 所長 岡崎康司

10.4 臨床研究実施機関の共同研究者（リンチ症候群が疑われる子宮体癌の同定）

埼玉医科大学 国際医療センター 婦人科腫瘍科 准教授 長谷川幸清

10.5 遺伝子解析研究実施機関の共同研究者（遺伝子解析担当）

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター・

トランスレーショナルリサーチ (TR)部門 准教授 江口英孝

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター・TR 部門 助教 神田将和

10.6 中央事務局

中央事務局は、埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科に設置する。

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

Tel: 049-228-3619

Fax: 049-222-8865

E-mail: osato@saitama-med.ac.jp

中央事務局代表者

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 石田秀行

10.7 WES 対象者検討委員会

全エクソームシーケンシング(WES)による新たな原因遺伝子の探索を行う対象となる症例ならびにその近縁者について、臨床病理学的ならびに遺伝学的観点から検討し、対象者を選定する。

委員長

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 所長 岡崎康司

委員

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 石田秀行

兵庫医科大学 下部消化管外科 准教授 松原長秀

埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 部長 赤木 究

国立病院機構 岩国医療センター・外科 部長 田中屋宏爾

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター・TR 部門 助教 神田将和

福島県立医科大学 医学部 器官制御外科学講座 講師 隈元謙介

11. 研究同意取得のための手続および方法

11.1 遵守すべき諸規則

「ヘルシンキ宣言」

「臨床研究に関する倫理指針」

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」

「遺伝学的検査に関するガイドライン」

11.2 研究対象者の保護

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本研究を実施する。

11.3 説明事項

下記の事項について対象者本人によく説明し、自由意志による同意を得ること

- ・ 試料・情報の提供は任意であり、提供の依頼を受けた人は、提供に同意しないことにより不利益な対応を受けないこと
- ・ 提供者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回することができること
- ・ 提供者として選ばれた理由
- ・ 研究責任者の氏名及び職名
- ・ 研究の意義、目的及び方法、期間 試料・情報の提供を受ける時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究に試料・情報が利用される可能性があること
- ・ 試料・情報を他の研究を行う機関に提供し、提供者から試料・情報の提供を受ける時点では特定されない将来のヒトゲノム・遺伝子解析研究に試料・情報が利用される可能性があること
- ・ 共同研究において個人情報了他機関と共同して用いる場合は、その旨並びに共同して利用される個人情報の項目、利用する者の利用目的及び当該個人の管理
- ・ 予測される研究結果及び提供者等に対して予測される危険や不利益
- ・ 提供者及び代諾者等の希望により、他の提供者等の個人情報の保護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及び研究方法についての

資料を入手又は閲覧することができること

- ・ 試料・情報についての連結可能匿名化及び匿名化の具体的方法
- ・ 試料・情報を外部の機関へ提供する可能性又は研究の一部を委託する可能性があること、及び当該試料・情報の取扱い等
- ・ 遺伝情報の開示に関する事項
- ・ 個人情報の開示に関する事項
- ・ 将来、研究の成果が特許権等の知的財産権を生み出す可能性がある場合はその旨及び想定される帰属先
- ・ 試料・情報の保存及び使用方法
- ・ 試料・情報の廃棄の方法
- ・ 遺伝カウンセリングの利用に係る情報
- ・ 研究資金の調達方法、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり 試料・情報の提供は無償であること
- ・ 問合せ(個人情報の訂正、同意の撤回等)、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

研究説明にあたっては研究説明文書（添付資料）を用い、文書と口頭で説明を行なう。説明後、同意文書（添付資料）にて同意を得る。

本研究の対象である家族性が強く疑われる症例は、散发性の腫瘍に比べ発症時年齢が若く、その中には一部若年で発症する症例も含まれる。このような症例は異時多発癌を発症する可能性が高く、今後の適切なサーベイランスを行うためにも遺伝子検査にて確定診断を行うことが強く望まれる。また、発端者が見つかった場合あるいは新たな原因遺伝子の探索時に、若年の近親者が対象となる場合が考えられる。

対象者が18歳未満の場合は、両親のいずれかあるいはそれに代わる後見人を代諾者として同意を得るものとする。

12. 試料・情報の保存方法、およびその必要性

研究期間中、遺伝性腫瘍に関わる遺伝子が新規に同定された場合に備えて、各医療機関から提供された末梢血より抽出したDNA、組織試料、組織試料から

抽出した DNA は、登録番号を記載したチューブにて、埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター トランスレーショナルリサーチ部門内で保管する。これらの試料は研究の終了と共に、個人情報の漏洩がないよう十分に配慮し、塩酸処理後、廃棄する。ただし、提供者の同意が得られた試料については、本研究期間終了後、埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター トランスレーショナルリサーチ部門内あるいは、同 総合医療センター 消化管・一般外科内で保存し、将来の新たな医学的研究に用いる可能性もある。新たな医学研究を開始するにあたっては、再度倫理審査委員会での審査承認を経て行う。

13. 学会等での公表および知的財産権の帰属先

得られた結果については研究責任者の協議のもと共同研究として論文あるいは学会で発表する。また、得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者あるいは研究者の所属する研究機関に帰属する。

14. 研究資金の調達法

研究は参加施設の研究費（奨学寄付金、一般研究費、講座研究費、基本学科費、文部科学省あるいは厚生労働省科学研究費など公的な研究費、財団・信託による研究費など）によって行われる。

15. 遺伝カウンセリング、問い合わせ・苦情等の連絡先

15.1 遺伝カウンセリング

研究対象となる患者すべてに対し、各臨床研究実施機関の代表者、主治医あるいは遺伝専門医が疾患の特徴、遺伝子診断の意義、結果判明後の対処法などを研究参加の説明の前に必ず行う。また、遺伝子解析結果の通知にあっても、同様に対応する。研究対象者が希望する場合は、各医療機関にて遺伝カウンセリングが受けられるよう紹介を行う。埼玉医科大学における遺伝カウンセリングを行う機関は以下の通りである。

埼玉医科大学病院 遺伝子診断治療センター準備室 担当：大竹 明
〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
Tel: 049-276-1220

15.2

臨床研究の問い合わせ窓口

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 石田秀行
〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981
Tel: 049-228-3619
Fax: 049-222-8865
E-mail: 05hishi@saitama-med.ac.jp

福島県立医科大学 医学部 器官制御外科学講座 講師 隈元謙介
〒960-1295 福島県福島市光が丘 1 番地
Tel: 024-547-1259
Fax: 024-548-3249
E-mail: kumamotk@fmu.ac.jp

兵庫医科大学 下部消化管外科 准教授 松原長秀
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1 番 1 号
Tel: 0798-45-6372
Fax: 0798-45-6373
E-mail: nagamb@hyo-med.ac.jp

国立病院機構 岩国医療センター・外科 部長 田中屋宏爾
〒740-8510 山口県岩国市愛宕町 1 丁目 1 番 1 号
Tel: 0827-34-1000
Fax: 0827-35-5600
E-mail: tanakaya@iwakuni-nh.go.jp

埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 部長 赤木 究

〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 818

Tel: 048-722-1111

Fax: 048-722-1129

E-mail: akagi@cancer-c.pref.saitama.jp

がん・感染症センター都立駒込病院・外科 大腸外科 医長 山口達郎

〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目 18 番 22 号

Tel: 03-3823-2101 (代表)

Fax: 03-3823-5433

E-mail: tatsuro@yamaguchi.email.ne.jp

石川消化器内科/京都府立医科大学 分子標的癌予防医学大阪研究室

院長・特任教授 石川秀樹

〒541-0042 大阪府中央区今橋 3-2-17 緒方ビル 2F

Tel: 06-6202-5444

Fax: 06-6202-5445

E-mail: cancer@gol.com

埼玉医科大学 国際医療センター 婦人科腫瘍科 准教授 長谷川幸清

Tel: 042-984-4650

Fax: 042-984-4741

E-mail: koseih@saitama-med.ac.jp

15.3 遺伝子解析研究の問い合わせ窓口

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター TR 部門 江口英孝

Tel: 042-984-0406

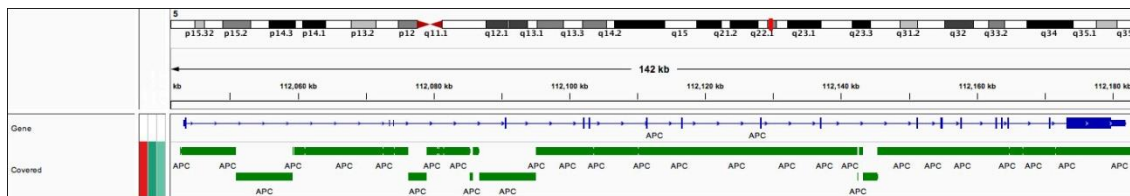
Fax: 042-984-4413

E-mail: eguchi@saitama-med.ac.jp

16. 参考文献

- [1] 公益財団法人 がん研究振興財団 「がんの統計'12」
- [2] Lynch HT, *et al.* Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer*. 2008;7(1):27-39.
- [3] 大腸癌研究会 編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012年版(第1版) 金原出版 2012.
- [4] Pritchard CC, *et al.* ColoSeq provides comprehensive lynch and polyposis syndrome mutational analysis using massively parallel sequencing. *J Mol Diagn*. 2012;14(4):357-366.
- [5] Gylfe AE, *et al.* Eleven candidate susceptibility genes for common familial colorectal cancer. *PLoS Genet*. 2013;9(10):e1003876.

(A)



(B)

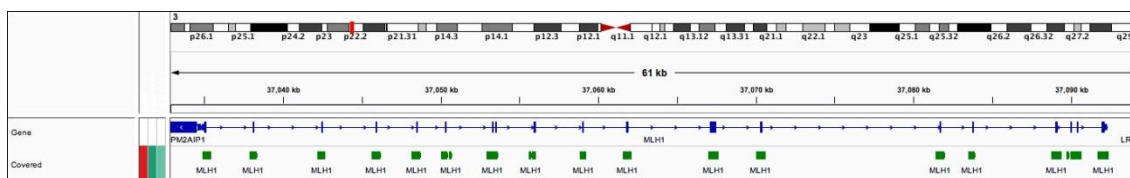


図 1. SureDesign で設計した、*APC* および *MLH1* 遺伝子のキャプチャー領域上に染色体の位置を示す。青四角は各イド年始のエキソン領域を、緑四角はキャプチャー領域を示す。

(A) *APC* 遺伝子 (B) *MLH1* 遺伝子