

既存試料・情報を用いる研究についての情報公開

本学では、医学系研究に協力して下さる方々（以下研究対象者）の利益と安全を守り、安心して研究に参加していただくように心がけております。こちらに記載されている研究については、研究・診療等により収集・保存された既存試料・情報を用いる研究で、直接研究対象者からインフォームド・コンセントを取得することが困難であるため、情報公開をさせていただいております。

こちらの文書は研究対象者の皆様に、情報公開をするとともに、可能な限り研究参加を拒否または同意撤回の機会を保障する為のものになります。

なお、研究参加を拒否または同意撤回されても一切の不利益はないことを明記させていただきます。

受付番号	ゲノム第 492 号
研究課題	治療応答性転写に関連したゲノム不安定性と原発・進行再発乳癌患者の治療効果予測および予後予測の検討
本研究の実施体制：氏名、所属、職位、研究における役割	研究責任者 渡邊すぎ子 発生医学研究所細胞医学分野 特任准教授 研究の統括 ゲノム解析 統計解析 研究分担者 山本豊 乳腺・内分泌外科 准教授 臨床データおよび検体の管理、核酸調整 中尾光善 発生医学研究所細胞医学分野 教授 ゲノム解析 共同研究機関 三井純 東京大学医学部付属病院 准教授 ターゲットシーケンス技術支援 森下真一 東京大学大学院 教授 情報解析支援
本研究の目的及び意義	<p>乳癌にたいして有効な全身治療は、ホルモン療法あるいは化学療法(抗がん剤治療)ですが、中には全く効果のない場合や効果があっても時間が経過すると再び腫瘍が大きくなることが知られています。どのような患者様にその様な全身治療が効きやすくしかも長く効果があるかどうかを予測することは難しいのが現状です。治療開始前にホルモン療法や抗がん剤の効果がどの程度あるかを知ることができれば、適切な治療を組み立てる上で重要な情報となります。しかしながら、現時点ではホルモン療法や抗がん剤の効果をうまく予測できる印がありません。そこで、血液中の DNA (デオキシリボ核酸) を用いてホルモン療法や化学療法の効果予測(薬の効きやすさ)や予後予測(どの程度長生きできるか)ができるかどうかを検討したいと考えています。今までの多くの治療効果予測や予後予測は腫瘍組織を用いて行ってきましたが、進行あるいは再発乳癌患者様の全員から腫瘍組織を採取するのが難しく、また、肝臓、肺、脳などの組織を採取することは簡単ではありません。血液からの DNA は採取が容易であり、治療後の経過観察中にも採取することができ、患者様への負担が少ない検査法が開発できる可能性があります。また、ホルモン療法や抗がん剤が効かなくなった時の血液を調べることで、どうして治療が効かなくなってしまったのかという仕組みについても解明できる可能性があります。</p> <p>DNAはその生物がもつ遺伝情報を規定する化学物質であり、それが集まった遺伝情報をゲノムといいます。基本的には安定ですが、抗がん剤等による治療の過程で変化がみられることが知られており、血液中に</p>

でくるDNAも変動することが分かっています。これまでの乳がん細胞を用いた研究で、抗がん剤等が効きにくくなる過程で活性化するゲノム領域・26遺伝子座を同定しています。さらに遺伝子の活性化したゲノム領域のDNAは、切断されやすいことが示唆されています。

今回の研究で、血液中のDNAを用いて、治療によって遺伝子が活性化するゲノム領域の配列からホルモン療法や抗がん剤の効果を予測することを目指しています。その結果は、乳がん患者様の治療を選ぶ場合の手助けあるいは道しるべになることが期待できます。

研究の方法

本研究の対象者は標準的乳癌治療を受けた原発・再発乳癌患者様のうち次の患者様が対象となります。2002年1月から2021年5月までに乳腺・内分泌外科外来受診時あるいは入院時に採取され包括同意をいただいている患者様、あるいは、先進969号「乳癌患者における血清抗p53抗体測定の臨床的意義についての検討」、先進1660号「ホルモン受容体陽性早期乳癌に対する術前短期間の内分泌療法による術後内分泌療法効果予測の検討」、先進1662号「血液中RNA(リボ核酸)を用いた乳癌再発予測システムの開発」、先進1702号「早期乳癌に対する術前化学療法の効果予測および予後予測に関する研究」、先進1725号「晩期再発乳癌の生物学的特徴と予測因子に関する研究」、先進1773号「エストロゲン療法に抵抗性となった閉経後転移乳癌におけるアロマターゼ阻害薬とフルベストラントの有用性の比較検討」、先進1857号「腫瘍内および血液内の乳癌関連遺伝子発現及び遺伝子異常の包括的な検討」、倫理第1819号「血液および尿中DNA(核酸)、RNA(リボ核酸)、修飾ヌクレオシドを用いたホルモン受容体陽性進行・再発乳癌患者の治療効果予測および予後予測の検討」、倫理2313号「血液および尿中の核酸(DNA(デオキシリボ核酸)、RNA(リボ核酸))および核酸代謝産物を用いた原発乳癌患者の治療効果予測および予後予測の検討」の研究に参加され、研究終了後に血液検体が残っている患者様が対象となります。

適格基準

- 1) 組織学的に原発あるいは再発乳癌と診断されている
- 2) 成人女性
- 3) PS(ECOG)が0、1、2のいずれか
- 4) 主要臓器(骨髄、心、肝、腎など)の機能が保たれている症例
白血球数 $\geq 2,500/\text{mm}^3$ 、 $12,000/\text{mm}^3 \leq$
血小板数 ≥ 10 万/ mm^3
ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL
AST、ALT \leq 施設基準値上限の2.5倍
総ビリルビン \leq 施設基準値上限の1.25倍
血清クレアチニン \leq 施設基準値上限の1.5倍

除外基準

- 1) 活動性の重複癌を有する症例
- 2) 治療終了後5年以上経過していない重複浸潤癌の既往を有する症例
- 3) コントロールできない重篤な合併症を有する症例(例えば、悪性高血圧、うっ血性心不全、冠不全、6カ月以内の心筋梗塞、治療を要する不整脈、感染症、出血傾向の発現等)

- 4) ステロイドとの併用を必要とする基礎疾患を有する症例
- 5) 重篤な精神疾患既往、または治療中の症例
- 6) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある症例
- 7) 標準的治療を受けない症例
- 8) その他、担当医師が不相当と判断した症例

これまでに採取され保存されている血液 15ml から DNA を抽出して、治療効果や予後と関連のあるゲノム配列の異常を見つけ出します。評価する項目は以下の通りです。

- ① ホルモン療法あるいは化学療法前・中・後の循環血中 DNA の網羅的解析（26 遺伝子座：*AHNAK APH1A ATIC AVL9 BRD8 CASP14 CCDC50 CLN3 CYP1A1 DBNDD1 ERBB2 ESR1 ESRP2 KDM2A KYNU LRBA MFSD10 RERE SDK1 SIDT2 SLC12A5 SYNPO2 SYTL2 TUBG2 USP34 VPS28*）による治療効果予測変異の同定。
- ② 治療開始前、中、後の循環血中 DNA 変異に関連した腫瘍ゲノムの変異解析。
- ③ ①と②で見出された変異から効果的に予後予測できる変化を同定。

この研究では、臨床と基礎の教室が協力して研究します。

乳腺・内分泌外科（山本豊）：症例登録、採血・腫瘍組織の保管、臨床情報管理を担当。

発生医学研究所細胞医学分野（渡邊すぎ子・中尾光善）：ゲノム解析と統計解析を担当。

東京大学附属病院（三井純）：循環血中 DNA のターゲットシーケンスの技術支援を担当。

東京大学大学院（森下真一）：循環血中 DNA の情報解析支援を担当。

成果発表はしかるべき学術誌や学術総会や研究会で報告いたします。

研究期間

西暦 2021 年 9 月 28 日 から 西暦 2026 年 3 月 31 日までです。

試料・情報の取得期間

2002 年 1 月から 2021 年 5 月

研究に利用する試料・情報

血液（血清、血漿）および腫瘍組織

1) 検体および情報の保管

血液・組織あるいは抽出された DNA は乳腺・内分泌外科学講座（山本豊）、血液から抽出された cfDNA の 1 部は東京大学医学部附属病院（三井純）、腫瘍組織由来の DNA の一部は熊本大学発生医学研究所細胞医学分野（渡邊すぎ子）で保管します。保管は検体専用の鍵のかかる冷凍庫で保管します。保管期間は最終の研究発表がなされた日から 5 年または本研究終了後 5 年のうちどちらか長い方の期間です。廃棄方法は医療廃棄物として廃棄します。

個人情報は乳腺・内分泌外科学講座（山本豊）が、LAN に接続されていないコンピューターで管理します。コンピューターへはアクセス制限のためのパスワードロックを行い、さらに臨床情報のファイルにパスワードロックを行って管理します。循環血液中 DNA のゲノム変異情報は本学発生医学研究

所（渡邊すぎ子）および東京大学（三井純・森下真一）、腫瘍組織由来のゲノム変異情報は本学発生医学研究所(渡邊すぎ子)がオートロックの施設で保管し、漏洩、盗難防止のため、コンピュータにパスワードロックを行って管理します。保管期間は最終の研究発表がなされた日から10年または本研究終了後10年のうちどちらか長い方の期間です。廃棄方法は復元できないよう消去して廃棄します。

個人情報の取扱い

本研究で集められる患者様の個人情報は氏名、生年月日、性別、医療機関のID番号や臨床情報（病名、検査結果、治療内容）になります。これらの情報の保管担当者は乳腺・内分泌外科山本豊であり、乳腺・内分泌外科医局のLANに接続されていないコンピュータに保管します。漏洩、盗難防止のため、コンピュータにパスワードロックを行い、さらに臨床情報の含まれたファイルにはパスワードロックを行います。

本研究の解析では、上記の患者様の個人情報のうち氏名、生年月日、医療機関のIDは用いず、特定の個人を識別できない条件で行います。匿名化の方法は、上記の患者様の個人情報のうち氏名、生年月日、医療機関のIDを削除し、対応表作成します。対応表の作成は乳腺・内分泌外科山本豊が各分野および講座での解析中に行い、これを乳腺・内分泌外科秘書室の鍵のかかる棚に保管します。

試料（血液や組織）の解析結果と臨床情報とを突き合わせ解析する場合には、匿名化を行った臨床情報を各解析担当者（乳腺・内分泌外科、発生医学研究所細胞医学分野）へ提供します。

研究の成果発表において患者様個人が特定されることは絶対にありません。本学における個人情報の管理責任者は乳腺・内分泌外科山本豊です。

研究成果に関する情報の開示・報告・閲覧の方法

本研究成果はしかるべき学術誌や学術集会で発表する予定です。学術誌や学術集会での発表については乳腺・内分泌外科ホームページ (<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/breast/index.html>) や発生医学研究所のホームページ(<http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/>)に掲載予定です。しかしながら本研究はまだ、研究段階であり、その結果がそのまま診療に結びつくものではありません。実際の診療に役立てるためには、本研究結果を基にさらにデータが頑強であることを証明できる検証的研究が必要になります。このため、個人の解析結果を患者様へお伝えすることはありません。また循環血中DNAのターゲットシーケンスで得られたデータは、個人情報を匿名化した状態で、科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター（National Bioscience Database Center: NBDC）が運営するNBDCヒトデータベースに、データの種類や性質に応じて制限公開データ・非制限公開データとして登録します。それによって、国内外の研究機関や製薬企業等の民間企業で実施される研究において使用される可能性があります。

本研究では、患者様やその子孫の健康に関わる重要な偶発所見や遺伝情報が得られる可能性はありません。

試料・情報の提供者（研究対象者）から研究に関する情報の開示を求められる場合は、下記の本研究の連絡先に御連絡ください。担当者が対応いたします。

利益相反について

本研究の研究資金は、文部科学省科学研究費 基盤研究(C) (研究代表者 渡邊すぎ子) およびそれに関連した文部科学省科学研究費 新学術領域研究「先進ゲノム支援」(乳がん臨床サンプル cfDNA のターゲットシークエンスによる変異解析), また乳腺・内分泌外科への各種奨学寄付金(中外製薬株式会社、日本化薬株式会社、エーザイ株式会社、アストラゼネカ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、協和発酵キリン株式会社、第一三共株式会社)です。

ホルモン療法薬であるノルバデックス®、アリミデックス®、ゾラデックス®はアストラゼネカ株式会社、トレミフェン®、リユープリン®は日本化薬株式会社、フェマーラ®はノバルティスファーマ株式会社、アロマシン®はファイザー株式会社の製品である。乳腺・内分泌外科山本豊を名義人として各種奨学寄付金(中外製薬株式会社、日本化薬株式会社、エーザイ株式会社、アストラゼネカ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、協和発酵キリン株式会社、第一三共株式会社)を受けています。

しかしながら、本研究の利害関係の公正性については、熊本大学大学院生命科学研究部等臨床研究利益相反審査委員会の承認を得ており、当該研究経過を熊本大学生命科学研究部長へ報告すること等により、利害関係の公正性を保ちます。

本研究に関わる研究者は利益相反審査委員会に医学系研究に係る利益相反自己申告書を提出し、承認を受けています。利益相反を適切に管理し、公正かつ健全な研究を遂行し、患者様の利益を優先いたします。

本研究参加へのお断りの申し出について

試料・情報の研究利用をお断りの申し出あるいは同意撤回される場合は、下記の「本研究に関する問い合わせ」に御連絡ください。口頭あるいは文書にて試料・情報の研究利用のお断りの申し出および同意撤回を受け付けます。また、試料・情報の研究利用のお断りの申し出および同意撤回された場合に患者様に不利益が生じることは一切ありません。

本研究に関する問い合わせ

研究に関する相談等の連絡先：

乳腺・内分泌外科学講座 准教授 山本豊、電話番号 096-373-5521, FAX 番号 096-373-5525