

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	倫理第 1819 号
研究課題 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	
本研究の実施体制	
	所属、職位、氏名、研究における役割
研究責任者	乳腺・内分泌外科、准教授、山本豊、研究の統括、症例登録、検体採取、遺伝子変異解析、遺伝子発現解析
研究分担者	乳腺・内分泌外科、助教、末田愛子、症例登録、検体採取、遺伝子発現解析
	乳腺・内分泌外科、助教、富口麻衣、症例登録、検体採取、遺伝子発現解析
	地域医療連携ネットワーク実践学寄附講座、特任助教、藤木義敬、症例登録、検体採取、遺伝子発現解析
	発生医学研究所 細胞医学分野、教授、中尾光善、遺伝子発現解析
	分子生理学講座、教授、富澤一仁、遺伝子および修飾ヌクレオシド発現解析
共同研究機関	なし
本研究の目的及び意義	
ホルモン受容体陽性進行または再発乳癌の全身治療はホルモン療法あるいは化学療法です。生命を脅かすような転移（肝機能障害を伴う多発肝転移や呼吸困難を伴う肺転移など）がなければ、ホルモン療法から治療を行うことが標準的です。	
ホルモン療法は有効な治療ですが、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ホルモン療法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）、RNA（リボ核酸）や RNA 発現に関連のある修飾ヌクレオシドを用いてホルモン療法の効果予測（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。血液や尿からの DNA や RNA 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、ホルモン療法が効かなくなった時の血液および尿を調べることで、どうしてホルモン療法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。

DNA（デオキシリボ核酸）は、その生物がもつ遺伝情報を規定する化学物質です。一方、RNA（リボ核酸）とは、一般には DNA を鋳型として合成され、最終的にはタンパク質をつくります。多くは細胞が持っている遺伝子情報を、実際に働きをもつたんぱく質にするために働く核酸です。修飾ヌクレオシドは DNA から RNA へ、さらにたんぱく質が正しく作られるために重要な役割を果たしています。

今回の研究で、ホルモン療法の効果が血液中および尿中の DNA、RNA や修飾ヌクレオシドで予測ができるようになると、ホルモン受容体陽性進行・再発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

本研究の対象者はホルモン療法を受けた、あるいは、ホルモン療法を受ける予定があるホルモン受容体陽性進行・再発乳癌患者様になります。ホルモン療法を受けた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 2019 年 8 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 of 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「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効性の比較検討」、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」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。

具体的な選定基準（適格基準と除外基準）は以下の通りです。

適格基準

- 1) 組織学的にホルモン受容体陽性の浸潤性乳癌と診断されている
- 2) 進行あるいは再発した乳癌
- 3) 成人女性
- 4) PS(ECOG) が 0、1、2 のいずれか
- 5) 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 $\geq 10 \text{ 万}/\text{mm}^3$

ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$

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

- 6) 前向きの場合（これからの検体採取の場合）、本研究参加の同意が患者本人より文書で得られていること

除外基準

- 1) 活動性の重複癌を有する場合
- 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場合
- 3) コントロールできない重篤な合併症を有する場合（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場合
- 5) 重篤な精神疾患既往、または治療中の場合
- 6) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性（意思）がある場合
- 7) その他、担当医師が不適当と判断した場合

血液 15ml および尿 10ml から DNA、RNA、修飾ヌクレオシドを抽出して、ホルモン療法の治療効果や予後と関連のある遺伝子変異や遺伝子発現、ヌクレオシドを見つけ出します。評価する項目は以下の通りです。

（１）主要評価項目

ホルモン療法前・中・後の血中エスロア RNA の同定と治療効果予測

（２）副次的評価項目

- ① ホルモン療法前・中・後の血中 RNA 網羅的解析によるホルモン療法の治療効果予測因子の同定
- ② ホルモン療法前・中・後の血液および尿中修飾ヌクレオシドによるホルモン療法の治療効果予測因子の同定
- ③ ホルモン療法前・中・後の循環血中 DNA (*ESR1*, *PIC3CA* 等) の同定と治療効果予測
- ④ 上記（１）および（２）①～③で用いられた因子による予後予測

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（研究責任者）、末田愛子、富口麻衣、藤木義敬）：症例登録、採血・採尿、血液・尿の保管、DNA からの遺伝子変異解析、RNA からの遺伝子発現解析を担当。
発生医学研究所細胞医学分野（中尾光善）：RNA からの遺伝子発現解析を担当。
分子生理学分野（富澤一仁）：RNA からの遺伝子発現およびヌクレオシド解析を担当。

成果発表はしかな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

大学院生命科学研究部長（病院長）承認の日 から 西暦 2023 年 12 月 31 日までです。

試料・情報の取得期間

2002 年 1 月 1 日から 2019 年 8 月 31 日

研究に利用する試料・情報

血液（血清、血漿）および尿

1) 検体および情報の保管

血液・尿あるいは抽出されたDNAおよびRNAは乳腺・内分泌外科学講座（山本豊）、血液から抽出

されたRNAは発生医学研究所細胞医学分野（中尾光善）、血液・尿から抽出された修飾ヌクレオシドは分子生理学講座（富澤光善）で保管、破棄します。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。

本研究で使用する個人情報の保管については、研究責任者が乳腺・内分泌外科の秘書室のLANに接続されていないコンピュータで管理します。コンピュータ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う。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。

2) 検体の廃棄

残余検体の廃棄は、各講座および分野が行い、検体が保管されているスピッツやチューブからラベルをはがし、医療廃棄物として廃棄します。臨床情報については、情報が保管されているコンピュータからデータを消去します。

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は用いません。

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発現解析中に行い、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（血液や尿）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、分子生理学講座）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>）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。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。

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、国立研究開発法人日本医療研究開発機構「令和元年度革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ（FORCE）」「ホルモン療法抵抗性乳がんのRNA病態に基づく腫瘍ナビゲーション

ョン戦略の開発」(研究代表者 中尾光善)および乳腺・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®、リュープリン®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・内分泌外科へ前任の科長であった岩瀬弘敬教授(現在の科長は山本豊)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ありません。

本研究に関する問い合わせ

本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