

## 4. 検体保存と二次利用のポリシー（小児がん組織バンクポリシーより抜粋, 一部改変）

### 4-1. 小児がん「組織バンク」について

小児がん領域における「組織バンク」活動は、平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児分野）「小児肉腫に対する至適治療確立のための臨床試験およびその基盤整備に関する研究（主任研究者：牧本敦）」および、平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（対がん 10 カ年総合戦略事業）「難治性小児がんの臨床的特性の分子情報とその理論を応用した診断・治療法の開発（主任研究者：秦順一）」のサポートによって、国立成育医療センター研究所内にて開始され、日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)の臨床試験をモデルケースとした「JRSG 組織バンク」として国立成育医療センターの倫理委員会承認を受けて活動している。

### 4-2. 検体保存と二次利用に関する基本的な考え

平成 15 年 5 月に成立し、平成 17 年 4 月から施行された個人情報保護法においては、学術研究に関し、民間事業者等の遵守すべき義務等の規定が適用除外とされている。医学研究における個人情報の取扱いは、厚生科学審議会科学技術部会内で「医学研究における個人情報の取扱いの在り方に関する専門委員会」で議論され、それを受けて以下に挙げる厚生労働省の医学研究指針が改訂された。よって、これらの各指針を法的根拠とし、これらに関連する事項の精神を継承し、それに矛盾しない形で本ポリシーを策定し、これに沿って研究活動を行う事とする。

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
2. 遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針
3. 疫学研究に関する倫理指針
4. 臨床研究に関する倫理指針

### 4-3. 検体保存を行う対象患者および対象検体

本臨床試験に関連して検体保存を行う対象患者および対象検体は、以下の条件を満たす事とする。

1. 新規発症の神経芽腫患者で臨床試験に適格である
2. 確定診断等、臨床上必要な手技によって採取された腫瘍組織検体
3. 上記 2. の検体で臨床上必要な全ての検査を終了しても、なお余剰のあること
4. 付表 7 に規定する説明文書の内容を十分に理解し、検体の保存と研究的な二次利用に関して書面にて同意が得られている

### 4-4. 二次利用によって行う研究の範囲

腫瘍組織検体を使用し、腫瘍の生物学的特性を研究する事を目的とした全ての研究

が対象となる。ただし、本組織バンクを利用しようとする研究者またはグループは、本組織バンクの特性を理解し、そのリソースの利用に見合う成果を期待できる研究計画書を提出しなければならない。本組織バンクの特性を生かした研究とは、連結可能匿名化を基本とした臨床情報と基礎研究結果の連結によって、直接臨床医学の発展に貢献しうるトランスレーショナル・リサーチであり、本組織バンクはこのような研究を優先して支援する。なお、正常細胞に含まれる遺伝情報を対象とした研究、すなわち、ヒトゲノム・遺伝子解析研究は検体保存と二次利用の対象外とする。

#### 4-5. 検体提供を行う医療機関および研究者

当該臨床試験のプロトコールが倫理審査委員会によって承認されている医療機関でなければならない。検体提供を受ける研究者は、検体提供と二次利用による研究の意義を理解すると同時に、提供者又は代諾者等への十分な説明とその自由意志による同意手続きを行う努力を惜しまず、かつ、職務上知り得た個人情報の守秘を厳守できる者でなければならない。

#### 4-6. 保存検体の研究利用を行う研究機関

本組織バンクを利用して行う研究の実施の可否を厳正に審査しうる倫理審査委員会を擁し、施設の長の監督及び指導の元に研究責任者および研究担当者が研究計画に沿って適正に研究を実施できる環境が整い、かつ、個人情報の漏洩防止のための措置が十分に講じられていなければならない。

#### 4-7. 研究審査委員会

当該臨床試験を行う主体である厚生労働科学研究（がん臨床研究事業）金子班内に研究審査委員会を組織し、科学的かつ倫理的に妥当な研究を採択し、その実行を支援する。

#### 4-8. 個人情報管理者

##### (1) 本組織バンクと提携した個人情報管理者

本組織バンクと提携した個人情報管理者を置く。ただし1つの研究に複数の個人情報管理者を置く事はせず、必ず1名の個人情報管理者及び必要があればその分担管理者が1つの研究の全ての検体を管理する事とする。

個人情報管理者は、検体提供者（患者）の個人情報及び臨床情報にアクセスしうる症例識別番号を検体から外し、組織バンク固有の症例識別番号である「バンク番号」に振り替えて保存検体の管理者へ検体を渡す（連結可能匿名化）。また、二つの症例識別番号の符号表を保持し、その連結に関する守秘義務\*を負う。

\*本組織バンクと提携した個人情報管理者及び分担管理者は、刑法第134条、国家公務員法第100条、又はその他の法律により、業務上知り得た秘密の漏洩を禁じられている者でなければならない。

## (2) 検体の提供を行う医療機関の個人情報管理者

検体の提供を行う医療機関において、実際の検体を取り扱うのは、刑法第134条によって守秘義務を負う医師又は看護師であるので、医療機関から検体の提供を行う際には個人情報管理者を介する必要はない。ただし、臨床研究の目的で個人情報を含む臨床情報を中央事務局又はデータセンターに収集する際には、その主体となる研究グループ及びその代表者が個人情報漏洩防止のための十分な対策を講じなければならない。

## (3) 保存検体を利用して研究を行う研究機関の個人情報管理者

本組織バンクを利用して研究を行う研究機関に検体が提供される場合には、既に4-8-(1)に記載する連結可能匿名化の措置がなされており、研究責任者及び研究担当者が個人情報を知る事はない。このため、研究機関内に特定の個人情報管理者を置く必要はない。ただし、研究が検体提供者の臨床情報を必要とする場合には、個人情報を介さずに臨床情報と連結する方法を、あらかじめ十分に検討し、研究計画書に記載しておかなければならない。

本臨床試験においては、個人情報を含む臨床情報は、国立がんセンター内の小児がんデータセンターにあり、実際に検体を用いて研究を行う研究機関の研究者は検体に付けられた症例識別番号を介してのみ、小児がんデータセンターから臨床情報を受け取ることができる。

## 4-9. 検体の取扱いと個人情報保護のためのシステム

臨床試験とリンクしたトランスレーショナル・リサーチにおいては、検体の送付に先立って、臨床試験への患者登録がなされ、患者固有の症例登録番号が発行されていることが多い。さらに、小児がんはしばしば施設における正確な病理学的確定診断が困難であるために、研究グループとして中央病理診断を必須としている研究が多い。また、腫瘍の特性として、確定診断のためにキメラ遺伝子解析等が必須となる腫瘍もある。以上のような背景から、多くの研究グループでは、症例登録番号を患者識別番号として、診療の一部として実施される中央病理診断のために患者由来検体を研究事務局又は事務局の指定する研究機関に送付している現状がある。

本組織バンクでは、この実状に即した形で、臨床試験への登録症例において、診療としての中央病理診断・遺伝子診断の目的で研究事務局又は研究機関に送付された検体のうち、これらが終了した後の余剰検体を第三者的に連結可能匿名化して保存

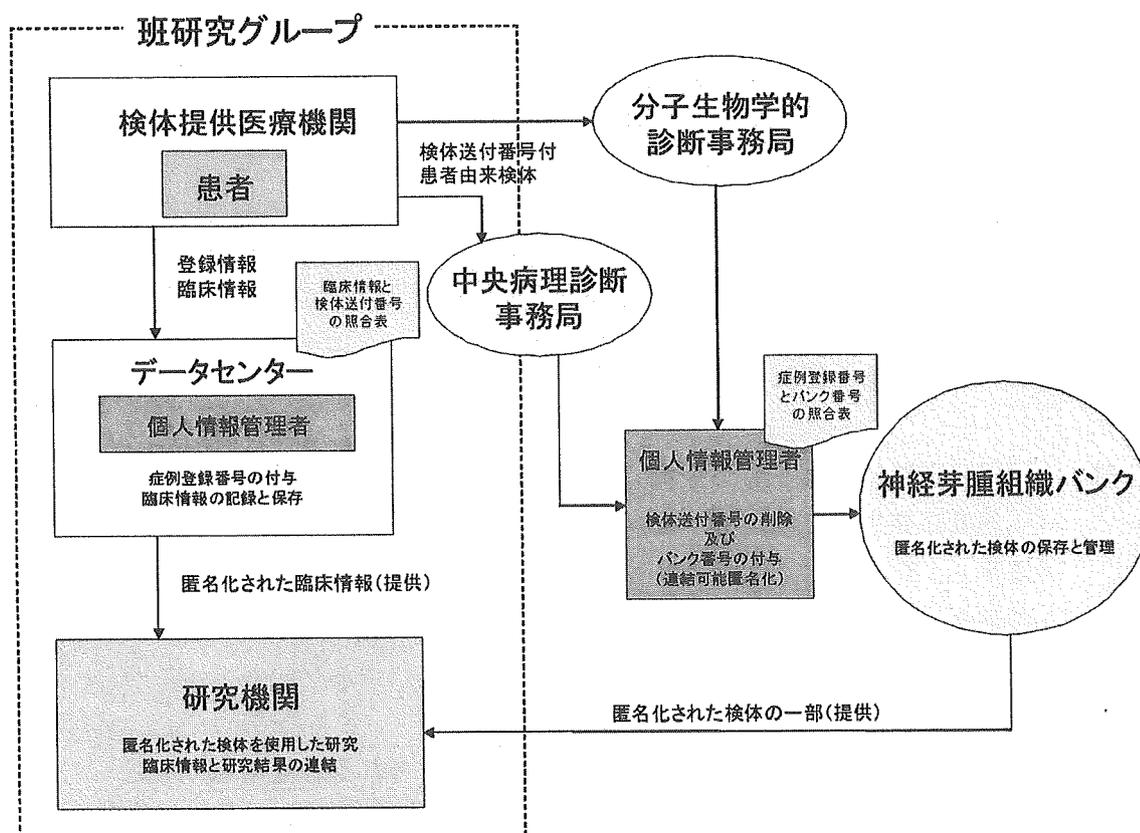
し、その後のトランスレーショナル・リサーチに役立てるというシステムを基本とする。

図1および4-8-(1)に示す個人情報管理者は、検体提供者（患者）の臨床情報にアクセスしうる症例識別番号を検体から外し、組織バンク固有の症例識別番号である「バンク番号」に振り替えて保存検体の管理者へ検体を渡す（連結可能匿名化）。また、二つの症例識別番号の符号表を保持し、その連結に関する守秘義務を負う。

研究機関において、組織バンクの検体を利用した研究がなされ、基礎研究結果と臨床情報や臨床試験結果との連結が必要な段階では、個人情報管理者のもつ符号表が必要となるが、この「再連結」の具体的な方法は、研究事務局が別途定める。

登録症例の検体を保存していた臨床試験が終了し、全ての予定された研究結果の解析が終了した後は、もはや保存検体を連結可能としておく必要性が乏しくなり、かつ、長期間の符号表の保持によって個人情報の漏洩の危険性の方が相対的に重視されるため、研究事務局の定める一定期間（本臨床試験であれば、症例登録と全症例の観察期間が終了するまでの3年3ヶ月間）の後は、個人情報管理者の保持している症例登録番号とバンク番号の照合表を破棄し、連結不可能匿名化する。

図1 組織バンクを利用した研究における検体の流れ



#### 4-10. 説明と同意(インフォームド・コンセント)

検体の保存及びその二次利用を含むトランスレーショナル・リサーチの説明と同意は、提供者又は代諾者等に対して、以下のような点に留意してもれなく説明を行い、書面にて自由意思による同意を得なければならない。本組織バンクが関わる研究は、小児がんの研究であるから、提供者のほとんどは未成年者である。よって、代諾者等から同意を得る事が必須となるが、提供者本人にも十分な説明を行い、理解が得られるように努めなければならない。提供者が16歳以上の場合は、提供者本人の同意は必須である。

本臨床試験では、付表7に含まれる「小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い」に沿って、本章に記述した検体保存と二次利用に関するポリシーを十分に説明し、検体の保存に関する同意を得ることとする。

##### 説明文書に含まれるべき内容

1. 研究の意義
2. 研究の目的
3. 研究の方法
4. 予測される結果
5. 提供者が被る可能性のある不利益
6. 研究への参加が本人の自由意思に基づくものであること
7. 同意の撤回の自由
8. プライバシーの保護と研究結果の発表
9. 検体の保存及び使用方法
10. 研究体制

#### 4-11. 当該臨床試験における具体的な手順

##### 1. 中央診断と検体・患者情報の流れ

- (1) 当該臨床試験に参加する医療機関において、ステージ4の神経芽腫と考えられる患者が発生した時点で、医療機関は「小児がんデータセンター」宛に電話連絡し、検体送付番号を取得する。これに先だって、検体の送付と第三者への情報提供に関し、医療機関の取り決めに従って患者から説明同意を取得しておくこと。

##### 医療機関から「小児がんデータセンター」へ知らされる患者情報

施設名、担当医、患者イニシャル、年齢、性別、原発部位、検体採取部位手術（生検）予定日、検体送付予定日、症例登録予定日

- (2) 中央診断に使用される患者由来検体 (2-1) のうち、中央病理診断と中央効果判定に関連する検体 (2-1-(1)(2)) は、国立成育医療センター内の「中央病理診断事務局」に直接送付される。一方、分子生物学的診断に係る検体 (2-1-(3)(4)(5)) は、千葉県がんセンター研究所内の「分子生物学的診断事務局」に直接送付される。この際、それぞれの検体には症例識別番号として「検体送付番号」を付けて取り扱う。また「中央病理診断用検体送付票」「分子生物学的診断用検体送付票」が添付され、以下の情報がそれぞれの事務局に知らされる。

医療機関から「中央病理診断事務局」「分子生物学的診断事務局」へ知らされる患者情報

施設名、担当医、患者イニシャル、年齢、性別、原発部位、検体採取部位、検体採取年月日

中央診断の結果は患者の治療に反映されるため、患者取り違えを防止するためにイニシャルを用いる事は倫理的に妥当であると考えている。

- (3) 上記(1)(2)の過程で、「小児がんデータセンター」は、「中央病理診断事務局」、「分子生物学的診断事務局」と検体送付番号を用いて連絡を取り合い、双方の業務調整を行う。
- (4) 中央病理診断では、以下の病理医によって患者イニシャルの付いた病理プレパラートがレビューされます。この際、中央病理診断に必要な患者情報として、年齢、性別、採取部位、施設、簡単な臨床経過、が、「中央病理診断事務局」より知らされる。

中央病理診断委員会

秦 順一 国立成育医療センター (委員長)  
中川 温子 国立成育医療センター 臨床検査部  
浜崎 豊 静岡県立こども病院 臨床検査科

- (5) 分子生物学的診断では、以下の担当者によって検体の処理が行われ、MYCN コピー数および DNA ploidy の検査が行われる。

分子生物学的診断事務局

中川原 章 千葉県がんセンター研究所

- (6) 中央病理診断結果は「中央病理診断事務局」から、分子生物学的診断結果は「分子生物学的診断事務局」から、それぞれ「小児がんデータセンター」および検体送付元の医療機関へ通知される。

## 2. 附随研究のための検体利用

- (1) 「分子生物学的診断事務局」に送付された患者検体のうち、別途「付表 6. 附随研究プロトコール」と「付表 7. 説明文書・同意文書」に基づいてインフォームドコンセントを取得した検体を使用する。通常は 2-1-(3) の診断用検体の余剰分を使用するので新たに送付する必要はない。
- (2) 附随研究の各ステップは基本的に「検体送付番号」を用いて行われ、患者の特定が可能な個人情報（イニシャル、生年月日等）が用いられることはない。
- (3) これら附随研究の研究結果は、研究の終了まで患者に知らされる事はなく、学会発表や論文を通じて一般に公開する。

## 3. 余剰検体の保存と二次利用

- (1) 医療機関の担当医は、「付表 7. 説明文書・同意文書」に含まれる「小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い」に基づき、余剰検体の保存と二次利用に関する同意を得る。この同意確認は、臨床試験の第 1 コース終了後に「小児がんデータセンター」から医療機関に問い合わせを行って確認し、同意の有無は「小児がんデータセンター」から「分子生物学的診断事務局」および「組織バンク」事務局へ伝達する。
- (2) 「分子生物学的診断事務局」は、余剰検体の保存と二次利用に関する同意が得られた検体について、3-2 に示す検体輸送委託業者に依頼して、「組織バンク」事務局のある成育医療センター研究所へ移送する。同意が得られなかった検体については、「分子生物学的診断事務局」が責任をもって破棄する。
- (3) 検体を受領した「組織バンク」事務局では、同意の取得を確認した後、個人情報管理者（成育医療センター研究所 掛江 直子）に依頼して、連結可能匿名化を実施し、バンク番号を発行する。検体送付番号とバンク番号の照合表は、個人情報管理者が保管し、第三者がこれを知ることではない。
- (4) バンク番号および病理診断結果の付加された余剰検体は、「組織バンク」内に保管される。
- (5) 臨床試験プロトコールに記載された患者登録期間と規定の経過観察期間が終了した時点で、「小児がんデータセンター」は「組織バンク」事務局に研究の終了を知らせる。同時に、進行中の基礎研究における保存検体の利用が終了していることを確認する。
- (6) 「組織バンク」事務局は個人情報管理者に依頼して、該当する試験参加患者の余剰検体を連結不可能匿名化して、再度「組織バンク」内に保存する。
- (7) これら保存された検体は、厚生労働科学研究金子班分担研究者で構成す

る研究審査委員会にて審査・承認を受けた基礎研究計画のために提供される。

- (8) 研究審査委員会では、本章の前半部に記載されたポリシーに従い、個々の基礎研究計画について、その科学的・倫理的妥当性、および研究の実行可能性を厳正に審査する。審査は別途定める手順に従って行い、結果は申請者へ郵送にて通知される。

#### 4-12. 組織バンクの体制

##### 組織バンク事務局および責任者

藤本 純一郎

国立成育医療センター研究所 副所長

〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 (内線 4052)

FAX: 03-3416-4147

E-mail: jfujimoto@nch.go.jp

##### 個人情報管理者 代表

掛江 直子

国立成育医療センター研究所

成育保健政策科学研究室長

〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 (内線 4262)

FAX: 03-5486-1695

E-mail : kakee@nch.go.jp

その他、本文書中の関連組織に関しては、「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画（遅延局所療法 delayed local treatment）の早期第Ⅱ相臨床試験」プロトコルの「17章 研究組織」を参照のこと。

進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を  
大量化学療法後に遅延させて行う治療計画  
(遅延局所療法 delayed local treatment)の  
早期第 II 相臨床試験

## 附随研究

「ゲノム・遺伝子発現解析による神経芽腫の  
集学的治療に対する感受性決定遺伝子の検索」

研究計画書第 1 版作成

平成 17 年 11 月 18 日

## 目 次

1.	研究の意義.....	3
2.	研究の目的.....	4
3.	対象の選択.....	4
4.	研究方法 .....	4
5.	予想される利益と不利益.....	5
6.	検体の提供者に対するインフォームドコンセント.....	6
7.	検体等の保管および破棄.....	6
8.	個人識別情報の管理と匿名化の方法.....	7
9.	説明・同意文書.....	7
10.	遺伝情報の開示に関する考え方.....	7
11.	遺伝カウンセリングの必要性およびその体制.....	8
12.	本研究の grant support について .....	8
13.	研究結果の発表.....	8
14.	研究組織および研究責任者 .....	8
15.	参考文献 .....	9

## 1. 研究の意義

神経芽腫は小児腹部腫瘍の中で最も多く、主に副腎、後腹膜、骨盤部、縦隔、頸部など交感神経節の分布するところに発生する<sup>1)</sup>。その発生母地は胎生期の神経堤細胞であり、それを起源とする神経芽細胞が交感神経系へと遊走・分化していく途上で何らかの異常を受け生じるとされている。神経芽腫の予後はほぼ明確に分かれており、進行例では腫瘍は浸潤性に増殖し、骨、骨髄、眼窩、肝、リンパ節、皮下などに転移をきたしやすい。このようなタイプでは治癒率は30%前後と非常に予後不良である。その一方で、低ステージ例は予後良好であり、腫瘍細胞の自然退縮もしばしば見られる。

神経芽腫の予後因子としては、病期、年齢、原発部位、組織型、*MYCN* がん遺伝子の増幅、*TRKA* 遺伝子の発現などがあげられる<sup>2) 3) 4) 5)</sup>。特に *MYCN* 遺伝子の増幅は強力な予後不良因子であり、治療戦略決定に不可欠な因子となっている<sup>3)</sup>。しかし、*MYCN* 遺伝子の増幅を伴わない高ステージ群の中にも、再発し不良な転帰をたどる症例がしばしば存在し、現状の予後因子のみでは実際の腫瘍の悪性度を予測することが困難であった。また、近年の治療法の向上により、*MYCN* 遺伝子増幅を伴った症例についても、長期生存例が得られるようになってきた。

ヒトゲノムプロジェクト完了後の DNA マイクロアレイを用いた大規模遺伝子発現解析研究により、このような腫瘍の悪性度や治療に対する反応性など腫瘍の個性が、個々の腫瘍組織における遺伝子の発現プロファイルと密接な関係があることが明らかになってきた<sup>6)</sup><sup>7)</sup>。神経芽腫についても複数の遺伝子の発現パターンから腫瘍の悪性度および薬剤感受性などを予測することを目指し、本邦や欧米の複数の研究グループが様々な DNA チップを用いて遺伝子発現プロファイル解析を進めている<sup>8) 9) 10)</sup>。当研究グループにおいても、1997年より神経芽腫腫瘍組織より大量の遺伝子を収集し、11,000個の遺伝子を搭載した神経芽腫特化型 DNA チップを作製するとともに、それを用いて200例に及ぶ神経芽腫症例について遺伝子発現解析を行ってきた<sup>10) 11) 12)</sup>。今回、本邦において神経芽腫の集学的治療に関する本格的な前向き臨床研究である進行神経芽腫に対する集学的治療法の第II相臨床試験の施行にあたり、その附随研究として、これまで整備してきたシステムをもとに遺伝子発現プロファイル解析、プロテオーム解析により神経芽腫の集学的治療感受性を予測する研究計画を立案した。本研究により神経芽腫の治療感受性を予測する遺伝子およびタンパク質が明らかになれば、将来、その治療法選択に極めて有用な情報となることが期待される。また、その治療抵抗性メカニズムの解明を通して新たな治療法の開発にも繋がることが期待され、本研究はよりよい神経芽腫の治療法開発のために有意義であると考えられる。

なお、本研究は現時点では遺伝的素因の関与が明らかでない神経芽腫に対し、その腫瘍の治療感受性と相関する遺伝子発現プロファイル解析、プロテオーム解析を行う探索的研究である。得られる情報は神経芽腫発生に伴って体細胞に新たに生じた変化が主体をなし、遺伝する性格のものではないため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とはならないが、その趣旨を踏まえた対応を行い、検体の提供者およびその家族への

不利益を最小限に留めるよう配慮する。

## 2. 研究の目的

本研究では以下の項目について検討する。

- 1) 進行神経芽腫に対する集学的治療の成績（2年あるいは5年生存割合、病理組織学的奏効割合、有害事象の種類と割合など）とゲノム異常、遺伝子・タンパク質発現プロファイルとの相関、治療成績予測因子となりうる遺伝子・タンパク質発現プロファイルの検索
- 2) 進行神経芽腫における上記遺伝子発現プロファイルとタンパク質発現プロファイルの相関・相違の検討

## 3. 対象の選択

対象は、「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験」および「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の第 IV 相確認試験」のいずれかの臨床試験に参加する患者のうち、腫瘍組織の新鮮標本が得られ、かつ本研究に参加することへのインフォームドコンセントを取得し得た患者とする。

## 4. 研究方法

### 1) 研究期間・集積症例数

本研究は進行神経芽腫に対する二つの臨床試験の付随研究であり、当該臨床試験では今後2年間で66症例を集積する予定である。本研究は、探索的なものであり、正確な集積予定症例数の算出は困難であるが、腫瘍組織の新鮮標本が得られ、さらに本研究への参加同意が得られる割合は60~70%と推測されるので、本研究では2年間で40~45例の症例を集積することが可能と推測される。

### 2) 試料の種類・量

当該臨床試験の登録症例に関しては、中央病理診断および新鮮凍結検体を用いた神経芽腫特異的遺伝子の解析を行い、診断に正確を期す。この目的のため手術的に腫瘍生検を行い新鮮凍結検体を採取する症例が存在する。これらの症例のうち、さらに本研究の参加に同意を取得できた症例について、生検組織の一部の新鮮凍結検体（100-500 mg：数mm角の腫瘍組織数個）を予後因子解析、遺伝子発現プロファイル解析、プロテオーム解析に用いる。腫瘍生検は手技に習熟した担当医が、安全かつ確実に施行するものであり、また予後

因子解析のために採取された腫瘍組織の一部を遺伝子、タンパク質発現の解析に用いるため、本研究による提供者への身体的影響はない。

### 3) 検体の保存方法

採取された腫瘍組織は液体窒素またはドライアイスによって直ちに凍結された後、当該臨床試験計画書に定められた手順にしたがって千葉県がんセンター研究所内の神経芽腫分子生物学的診断事務局に送られ、予後因子解析が行われる。本附随研究はその余剰凍結検体を用いて行う。

### 4) 遺伝子発現プロファイルの解析

千葉県がんセンター生化学研究部に於いて、上記試料より total RNA (30-50 $\mu$ g)を抽出、うち 10 $\mu$ g を用いて千葉県がんセンターにて独自に作製した小児癌チップ (CCC-NB200-Chip および CCC-P-Cancer11,000-Chip)を用いて神経芽腫臨床検体における遺伝子発現プロファイル解析を行う。また予後因子解析のため、上記試料よりゲノム DNA (50-500 $\mu$ g) の抽出も千葉県がんセンターにて行う。

### 5) タンパク質発現プロファイルの解析

上記試料よりタンパク質 (500  $\mu$ g) を抽出、タンパク質大規模解析 (プロテオーム解析) の手法を用いてタンパク質の発現、翻訳後修飾等の変化を解析する。具体的には、まず二次元電気泳動法にて腫瘍細胞内タンパク質の発現プロファイルを作成する。蛍光二次元電気泳動法では約 1500 種類のタンパク質が 2000 個程度のスポットとして観察され、その発現レベル、翻訳後修飾の異常を検出し記録することができる。データマイニングの手法 (機械学習法、多変量解析など) を用いてタンパク質発現プロファイルを解析し、神経芽腫に対する集学的治療の成績と相関するタンパク質スポット群を特定する。次に、特定されたタンパク質スポットに対応するタンパク質を、質量分析器 (MALDI TOF MS) を用いて同定する。

### 6) 解析

上記 4) により得られた遺伝子発現プロファイルと、神経芽腫に対する集学的治療の成績 (2年あるいは5年生存割合、病理組織学的奏効割合、有害事象の種類と割合など) との関係、多変量解析などの統計学的手法を用いて解析し、それぞれの因子に強く関わる遺伝子を抽出することで、臨床像を遺伝子発現パターンにより予測する。

## 5. 予想される利益と不利益

本研究の主たる目的は、現在の集学的治療に対する進行神経芽腫の感受性、治療成績予測に関わる遺伝子・タンパク質発現情報の検索である。本研究により進行神経芽腫の治療

感受性を予測する遺伝子およびタンパク質の発現プロファイルが明らかになれば、化学療法レジメンの選択など、治療の個別化へむけて、その治療法選択に極めて有用な情報となることが期待される。また、その治療抵抗性メカニズムの解明を通して新たな治療法の開発にも繋がることを期待され、本研究はよりよい進行神経芽腫の治療法開発のために有意義であると考えられる。

本研究は現時点では遺伝的素因の関与が明らかでない神経芽腫に対し、その腫瘍の治療感受性と相関する遺伝子発現プロファイル解析、プロテオーム解析を行う探索的研究である。得られる情報は神経芽腫発生に伴って体細胞に新たに生じた変化が主体をなし、遺伝する性格のものではないため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が対象とする個人の受け継がれる遺伝子解析にはあたらないと考えられるが、その趣旨を踏まえた対応を行い、検体の提供者およびその家族への不利益を最小限に留めるよう配慮する。万一、本研究による提供者の遺伝子発現解析結果が外部に漏洩したとしても、提供者およびその家族が社会的差別を受ける可能性や、精神的・心理的不利益を蒙る可能性は極めて少ない。尚、本研究は探索的なものであり、現時点で本研究による解析結果をもって治療方法が変更されることはない。

## 6. 検体の提供者に対するインフォームドコンセント

担当医、研究責任者または研究担当者は提供者に対し、本研究の意義、目的、方法、予想される結果、提供者が蒙る可能性のある不利益、検体の保存及び使用方法などについて、十分な説明を行い、文書による同意を取得する。

提供者は自らが与えた同意について、随時、不利益を受けることなく撤回することができる。研究責任者は提供者から同意の撤回があった場合には、当該提供者に関わる試料や解析結果を廃棄する。ただし、すでに研究結果が公表されている場合には、その研究結果は廃棄の対象とはならない。

## 7. 検体等の保管および破棄

神経芽腫腫瘍組織は本臨床研究計画書に定められた手順にしたがって千葉県がんセンターの神経芽腫分子生物学的診断事務局で保管される。本附随研究のために抽出された DNA、RNA およびタンパク質は、研究期間中は研究実施担当者によって、研究実施機関である千葉県がんセンターで保管される。研究終了後、すでに抽出された DNA、RNA、タンパク質および余剰の凍結検体については、提供者の同意が得られている場合には、国立成育医療センター研究所に移動して、二次的な研究利用の目的で保存する。ただし更なる研究の目的は、進行神経芽腫に対する集学的治療の効果や有害事象に関連した遺伝子、タンパク質の研究に限定したものとし、その研究計画は当該臨床試験組織メンバーの peer review によって

審査され、研究の実施に際しては必要に応じて該当施設の倫理委員会に諮るものとする。

提供者との同意事項により試料を廃棄する場合には、しかるべき破壊処理を施した後、これを廃棄する。

## 8. 個人識別情報の管理と匿名化の方法

各医療機関から千葉県がんセンター研究所内の神経芽腫分子生物学的診断事務局への検体送付に先だって、各医療機関の担当者は、国立がんセンター内の小児がんデータセンターへ当該臨床試験への登録手続きを開始する。この際、症例固有の検体送付番号が発行されるため、千葉県がんセンター内で検体はこの番号により符号化されている。症例・符号対照表は上記の小児がんデータセンターの個人情報管理責任者により厳重に保管するものとし、遺伝子・タンパク質解析担当者には個人を特定するような臨床情報は伝えない。研究責任者は、試料提供者に関する臨床情報を上記の小児がんデータセンターより入手し、符号化された検体を用いて行われた遺伝子・タンパク質解析結果との関連についての解析を行う。

## 9. 説明・同意文書

説明・同意文書は臨床試験実施計画書に添付する。説明・同意文書は原本を診療記録へ保管する。また、コピーを患者本人へ手渡す。

## 10. 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究で得られる情報は、生殖細胞系列遺伝子解析とは異なり、神経芽腫の発生に伴って体細胞に新たに生じる遺伝子・タンパク質の変化が主体をなし、遺伝する性格のものではない。従って個々の試料等提供者の解析結果は、多くの場合その人の健康状態などを評価するための情報としての精度や確実性に欠けており、提供者個人または代諾者に知らせるには十分な意義がない。従って個々の試料等提供者には本研究で得られる解析結果を原則として開示しない。ただし、提供者本人が開示を希望する場合には、情報の精度や確実性に留意した上でこれを説明する。提供者本人の同意がない場合には、提供者以外の人に対して情報は開示しない。

個々人への解析結果の開示に代えて、将来学術的な意義が明らかになった時点で、その意義を社会にわかりやすく公表する予定である。

## 11. 遺伝カウンセリングの必要性およびその体制

本研究の位置付けは、腫瘍組織における治療感受性に関する探索的研究の段階にあり、遺伝カウンセリングの対象とはならない。

## 12. 本研究の grant support について

本研究は、研究代表者、共同研究者および研究協力者に対する公的研究助成資金を研究資金とする。

## 13. 研究結果の発表

本臨床試験終了後に、ゲノム・遺伝子発現・プロテオーム解析の結果ならびに本附随研究の結果を公表する。公表は研究代表者、共同研究者あるいは研究協力者がしかるべき英語論文発表及び学会発表の形で発表する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者とする。

## 14. 研究組織および研究責任者

### 1) 研究責任者

中川原 章（千葉県がんセンター研究所）

### 2) 共同研究者

大平美紀（千葉県がんセンター研究所・生化学研究部）

中村洋子（千葉県がんセンター研究所・生化学研究部）

磯貝恵理子（千葉県がんセンター研究所・生化学研究部）

### 3) 試料管理責任者

藤本純一郎（国立成育医療センター研究所）

大平美紀（千葉県がんセンター研究所・生化学研究部）

## 15. 研究協力者

### 1) 検体保存管理責任者

藤本純一郎（国立成育医療センター研究所）

### 2) 小児がんデータセンター（臨床情報管理）責任者

牧本 敦（国立がんセンター中央病院・小児科）

## 参考文献

1. Bolande, R. P. (1974). The neurocristopathies: a unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment., *Hum Pathol* *5*, 409-429.
2. Brodeur, G. M., Pritchard, J., Berthold, F., et al. (1993). Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment, *J Clin Oncol* *11*, 1466-77.
3. Schwab, M., Alitalo, K., Klempnauer, K. H., et al. (1983). Amplified DNA with limited homology to *myc* cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour, *Nature* *305*, 245-8.
4. Shimada, H., Chatten, J., Newton, W. A., et al. (1984). Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors; definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas, *J Natl Cancer Inst* *73*, 405-16.
5. Nakagawara, A., Arima-Nakagawara, M., Scavarda, N. J., et al. (1993). Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma, *N Engl J Med* *328*, 847-54.
6. van 't Veer, L. J., Dai, H., van de Vijver, M. J., et al. (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer, *Nature* *415*, 530-6.
7. Singh, D., Febbo, P. G., Ross, K., et al. (2002). Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior, *Cancer Cell* *1*, 203-9.
8. Berwanger, B., Hartmann, O., Bergmann, E., et al. (2002). Loss of a FYN-regulated differentiation and growth arrest pathway in advanced stage neuroblastoma, *Cancer Cell* *2*, 377-86.
9. Wei, J. S., Greer, B. T., Westermann, F., et al. (2004). Prediction of clinical outcome using gene expression profiling and artificial neural networks for patients with neuroblastoma, *Cancer Res.* *64*, 6883-91.
10. Ohira, M., Oba, S., Nakamura, Y., et al. (2005). Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate-risk neuroblastomas, *Cancer Cell* *in press*.
11. Ohira, M., Morohashi, A., Inuzuka, H., et al. (2003). Expression profiling and characterization of 4200 genes cloned from primary neuroblastomas: identification of 305 genes differentially expressed between favorable and unfavorable subsets, *Oncogene* *22*, 5525-36.
12. Ohira, M., Morohashi, A., Nakamura, Y., et al. (2003). Neuroblastoma oligo-capping cDNA project: toward the understanding of the genesis and biology of neuroblastoma, *Cancer Lett* *197*, 63-8.

付表7.

**進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の**

### **早期第Ⅱ相臨床試験**

#### **説明文書・同意書(サンプル)**

この冊子および付属のCD-Rには、次の2つの説明文書・同意書のサンプルが含まれています。研究者の先生方が各施設の倫理委員会（治験審査委員会）の様式に従って変更し、ご使用下さるようお願い申し上げます。

1. 遅延局所療法臨床試験に関する説明文書・同意書
2. 附随研究および余剰検体の提供に関する説明文書・同意書

進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を  
大量化学療法後に遅延させて行う治療計画  
(遅延局所療法 delayed local treatment)の  
早期第 II 相臨床試験

患者さん（代諾者）用説明文書

## 進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第 II 相臨床試験

遅延局所療法の治療研究参加にあたって

患者様および代諾者の方へ

はじめに

これからご説明する内容は、あなたのお子様の病気に対してこの病院が行っている治療法のひとつです。この文書をお読みいただき、担当医から十分に説明をうけた上で、あなたのお子様が受ける治療法として適切かどうかをご検討ください。また、内容には専門的なわかりにくいことがらも多少含まれますが、不安な点や不明な点がある場合はご遠慮なく担当医にご遠慮なくお申し出ください。

### 1. 病名および病状

お子様の病気は神経芽腫という悪性腫瘍（がん）であると私たちは考えています。神経芽腫は小児期におこる悪性固形腫瘍（固まりを作る悪性腫瘍）の中で脳腫瘍とならんで多いもののひとつであり、主に上腹部にある副腎という臓器や、背骨の脇にある交感神経管などから発生します。1歳未満で発見される神経芽腫に比べ、1歳以上で発見される神経芽腫は治りにくいことが分かっています。また、特に原発巣（病気が発生した場所）とは離れた場所に病巣が広がっている（＝転移巣がある）場合には、非常に強い治療が必要であることが知られています。

国内および海外において、そのような難治性の神経芽腫に対して多くの治療研究がなされてきました。その結果により、抗がん剤を用いた化学療法と手術、そして放射線照射療法を組み合わせることで治療成績の向上が得られました。また、大量化学療法（後で詳しく説明します）を組み込むことによって、よりよい結果が得られることが海外を中心とした治療研究により明らかにされています。

### 2. 臨床試験について

1歳以上で発見され、転移巣がある進行した神経芽腫の治療する確率は20～50%であると考えられており、標準的な治療法というものはまだ確立していません。

また、進行神経芽腫は国内で年間に数十例ほどであり、比較的まれな病気です。そのため、それぞれの施設の独自の方針で治療を行うよりも、多数の施設が共通した診断基準と治療計画をもって治療を行うことで、よりよい治療が可能になると考えられます。このように同じ病気の多くの患者様に対して、共通した方針で治療を行うことを臨床試験または臨床研究といいます。臨床試験を行うことにより、その治療法によっておこりうる有害な副作用とその適切な対処方法、またその治療法によって予想できる治療成績が明らかになります。