

1. 背景と目的

「治療前に正確に効果や安全性を予測する」、その実現は医療にとって極めて大きな意味を持つ。近年、その予測マーカーとして生体・生命応答の根源的情報であるゲノム、遺伝子、蛋白質情報を用いる研究が活発化し、その高い可能性が一般にも広く認識されるようになった。バイオマーカーにより「無意味な治療を回避し、効果的かつ安全な治療を症例個々に選択する」、このことは臓器機能の個体差、治療応答の個性が際立つ高齢者にとって最も適した治療戦略と考えられる。高齢者がん治療アルゴリズムの確立を目指すには、高齢者がんの系統的治療関連情報の収集とともに、治療忍容性、治療選択をより客観的・科学的に行うためのバイオマーカー研究は必須項目といえる。がん薬物療法を中心に、すでに多くの予後・治療応答の予測に資する有用なゲノム・遺伝子マーカー候補が示唆されており、その有用性の評価とともにさらに有用な新規バイオマーカーの同定が希求されており、本研究が計画された。

2. 研究デザインおよび研究計画

2.1 研究デザイン

高齢者がん治療の応答予測を目的としたゲノム・遺伝子解析研究

2.2 研究計画

高齢者がん症例または高齢者腫瘍に特徴的なゲノム・遺伝子情報を明らかにするため、下記、a, bの2種にわけ、対応可能な医療機関より提供可能な試料（/資料）のみを収集し、遺伝子発現/多型/変異/メチル化解析を行う。

- a. 試料提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む研究への試料提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られ、連結不可能匿名化により個人情報保護が確立されている保管試料（A群試料）またはその試料を用いて解析され、研究参加各施設で連結不可能匿名化データベース化されているゲノム遺伝子解析情報のうち本研究の対象となる解析情報資料
- b. 提供者の文書による提供の承認を得て、連結可能匿名化された新規採取試料

試料/資料は、登録センター/データセンター（一般社団法人 先進医療開発推進機構）を通じて埼玉医科大学 ゲノム医学研究センターに搬送・集約され、解析は、同センター内のみで行われる。解析された情報は、登録センター/データセンター（一般社団法人 先進医療開発推進機構）に集約されてデータベース化され、研究期間中はこれを利用して、国立がんセンター/がん予防検診センターおよび大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構/ライフサイエンス統合データベースセンターで解析が行われ、その後、公共データベースとして公開される。

3. ゲノム・遺伝子情報解析

3.1 腫瘍の生物学的/分子生物学的特性に関連するゲノム・遺伝子解析情報

腫瘍組織検体を用い、下記遺伝子異常について解析し、高齢者腫瘍に特徴的なゲノム・遺伝子情報を策定する。遺伝子異常が認められたものについては可能な範囲で同一臓器正常組織検体での解析も行う。体細胞変異はPCRによるDNA断片の増幅を行い、直接塩基配列決定法により決定し、メチル化はCOBRA (Combined bisulfite restriction analysis) 法により半定量的な解析を行う。組織切片からの標的（腫瘍）細胞の回収にはレーザーマイクロダイセクションシステムを用いる。

がん遺伝子

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子異常	解析対象
<i>CTNWB</i> (β -catenin)	3p21.3-p22	点突然変異	大腸がん
<i>ERBB</i> (<i>EGFR</i>)	7q12-q13	遺伝子増幅/再構成/変異	肺腺がん
<i>CMYC</i>	8q24	遺伝子増幅	肺がん
<i>KRAS</i>	12p12.1	点突然変異	大腸がん, 胃がん, 肺がん,
<i>ERBB2</i>	17q21	遺伝子増幅/変異	胃がん
<i>CCNE</i> (<i>Cyclin E</i>)	19q12	遺伝子増幅	大腸がん, 胃がん
<i>AURKA</i> (<i>Aurora-2</i>)	20q13	遺伝子増幅	大腸がん

がん抑制遺伝子

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子異常	解析対象
<i>TGFBR2</i> (<i>TGFβ-RII</i>)	3p22	失活変異	大腸がん, 胃がん
<i>APC</i>	8q24.1	失活変異(メチル化)	大腸がん, 胃がん
<i>RB</i>	13q14.2	失活変異	肺がん
<i>CDH1</i> (<i>E-cadherin</i>)	16q22.1	失活変異(メチル化)	胃がん
<i>MLH1</i>	3p21.3	失活変異(メチル化)	大腸がん, 肺がん
<i>TP53</i>	17q13.1	失活変異	大腸がん, 胃がん
<i>P16</i>	9p21	失活変異	大腸がん

また、上記に加え、がんの進行度と関連して発現することが示唆されている2遺伝子 *DMKN*, *ASPRV1* の腫瘍組織における発現量をReal-time RT-PCR法により解析する。

3.2 薬物療法治療応答に関連するゲノム・遺伝子解析情報

血液ないしは組織検体を用い、薬物療法の治療応答に関連することが示唆されている下記ゲノム・遺伝子情報について解析する。遺伝子多型解析は、末梢血リンパ球よりゲノムDNAを抽出し、PCR増幅後のアガロースゲル電気泳動、PCR増幅断片の制限酵素消化後のアガロースゲル電気泳動、TaqMan® Probeを用いたReal-time PCR法、あるいはDNA直接塩基配列決定法により解析する。また、腫瘍および正常組織におけるmRNA発現量は、Real-time RT-PCR法により解析する。

3.2.1 薬物療法の有害事象（副作用）に関わる遺伝子多型情報

血液検体を用い、薬物療法（薬剤）の有害事象との関連が示唆されている下記ゲノム・遺伝子多型につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。

遺伝子	関連する遺伝子多型	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>CYP2A6</i>	*2, *4, *5, *6, *7, *9, *10, *11, *12, *17 など	テガフル
<i>CYP2C8</i>	*3, *4,	パクリタキセル, テガフル
<i>CYP3A4</i>	*2, *4, *5, *6, *V,	パクリタキセル, ドセタキセル, ビンカルカロイド, エトポシド, イリノテカン, トポテカン, ゲフィチニブ
<i>CYP3A5</i>	*1, *3, *6 など	イホスファミド, タモキシフェン, パクリタキセル
<i>UGT1A1</i>	*6, *7, *28,	イリノテカン
<i>DPYD</i>	*2A	5-フルオロウラシル
<i>ABCB1</i>	1236C>T, 3435C>T	イリノテカン
<i>ABCC1</i>	2012G>T	ドキシソルビシン
<i>ABCC2</i>	1271A>G, 3972C>T	メソトレキセート, イリノテカン

3.2.2 薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子多型・変異情報

腫瘍組織検体を用い、薬物療法（薬剤）の効果との関連が示唆されている下記ゲノム・遺伝子多型につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。遺伝子異常が認められたものについては可能な範囲で同一臓器正常組織検体での解析も行う。

遺伝子	関連する遺伝子多型・変異	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>GSTP1</i>	105 A>G, *B,	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTP3</i>	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTA1</i>	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTM1</i>	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTT1</i>	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>NQO1</i>	*2, *3, 609C>T, 465C>T	キノン系抗がん剤（マイトマイシンCなど）
<i>MTHFR</i>	677C>T, A1298A>C,	メソトレキセート, 5-フルオロウラシル
<i>TYMS</i>	6 bp insertion in 3' UTR, 3R VNTR in 5' UTR, G>C in 3R VNTR allele in 5' UTR (3RG)	5-フルオロウラシル, カペシタビン
<i>EGFR</i>	Exon 18-21 mutations など	ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ
<i>ABCB1</i>	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン
<i>ABCC1</i>	128G>C, 1299G>T	ビンクリスチン, ドキソルビシン
<i>XRCC1</i>	194C>T, 399G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法
<i>ERCC1</i>	118C>T など	プラチナム併用療法
<i>ERCC2/XPD</i>	312G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法
<i>XRCC3</i>	241T>C	プラチナム併用療法

3.2.3 薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子発現情報

腫瘍組織検体を用い、薬物療法（薬剤）の効果との関連が示唆されている下記遺伝子の発現につき、本研究で対象となった治療に関連するものを解析する。

遺伝子	関連する遺伝子発現	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>GSTP</i>	低発現→高感受性	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>DPYD</i>	低発現→高感受性	5-フルオロウラシル
<i>OPRT</i>	低発現→低感受性	5-フルオロウラシル
<i>TYMS</i>	低発現→高感受性	5-フルオロウラシル, カペシタビン
<i>EGFR</i>	低発現→低感受性	ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ
<i>TOP1</i>	低発現→低感受性	イリノテカン
<i>Her2/neu</i>	低発現→低感受性	ハーセプチン
<i>ABCB1</i>	低発現→高感受性	ドキソルビシン, ビンクリスチン, イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン
<i>ABCC1</i>	低発現→高感受性	ビンクリスチン, ドキソルビシン
<i>ABCC2</i>	低発現→高感受性	メソトレキセート, イリノテカン
<i>ABCG2</i>	低発現→高感受性	トポテカン, メソトレキセート
<i>ERCC1</i>	低発現→高感受性	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>BCL-2</i>	低発現→低感受性	5-フルオロウラシル
<i>RRM1</i>	低発現→高感受性	ジェムシタビン（ジェムシタビン/シスプラチン）

3.2.4 網羅的遺伝子発現解析情報

腫瘍組織検体を用い、アジレント社製オリゴDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、高齢者がんに特異的で、腫瘍縮小効果ないしは有害事象と関連する遺伝子ないしは遺伝子発現プロフィールを新たに策定する。

3.2.5 追加解析

網羅的遺伝子発現解析により、高齢者がんで特異的な発現を示す遺伝子及び薬物療法において腫瘍縮小効果ないしは有害事象と関連する遺伝子が策定された場合、また、新たにこれらに関わる重要な遺伝子が示唆された場合、倫理委員会にその旨申請し、承認を受けて、それら遺伝子の解析を追加する。

4. 解析対象（試料/資料）

4.1 連結不可能匿名化A群試料及びその解析情報資料

4.1.1 対象試料/資料

試料提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む研究への試料提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られ、連結不可能匿名化により個人情報保護が確立されている保管試料（A群試料）で下記要件を満たす症例（死亡例も含む）よりの採取試料、または、この条件を満たした試料を用いて解析され、研究参加各施設で連結不可能匿名化されデータベース化されているゲノム遺伝子解析情報のうち本研究の対象となるもの

- 1) 大腸がん、胃がん、肺がんいずれかの確定診断が得られている症例
- 2) 2002年9月1日以降にがん治療（最善支持療法を含む）が行なわれた症例
- 3) 上記治療の開始時の年齢が40歳以上の症例
- 4) 提供対象となる保管試料について、患者本人ないしはその代諾者からヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む他の研究への提供に対し、文書による同意が得られている症例
- 5) 年齢、性別、ステージ、予後（5年以上:死亡例では死亡時まで）が明らかな症例、ないしは年齢、性別、ステージ、治療内容、治療応答*、予後（5年以上:死亡例では死亡時まで）が明らかな症例

*治療応答：

- ① 治療の最良総合効果（best overall response）（RECIST）[薬物療法及び放射線療法の施行例で、測定可能病変（標的病変）を有する場合]
- ② 再発・再燃確認日
- ③ 治療による合併症・有害事象の有無・程度〔NCI-CTCAE v3.0〕によるgrading]、その転帰（早期回復、遅延も回復、回復せず、致死）

4.1.2 提供の形態

次のうちいずれかの形態で搬送する。

- 1) パラフィン包埋腫瘍組織切片（ $\geq 5\mu\text{m}$ 切片10枚）
- 2) 同一臓器パラフィン包埋正常組織切片（ $\geq 5\mu\text{m}$ 切片10枚）
- 3) 凍結組織包埋剤（OCTコンパウンド）包埋腫瘍組織切片（ $\geq 10\mu\text{m}$ 切片10枚）
- 4) 同一臓器凍結組織包埋剤（OCTコンパウンド）包埋正常組織切片（ $\geq 10\mu\text{m}$ 切片10枚）
- 5) 新鮮摘出組織凍結試料[正常および腫瘍組織片： $\geq 5\text{mm}$ 大片2個:0.5-1g]
- 6) 治療開始前凍結血液、またはこれより抽出したDNAあるいはバッフィーコート
- 7) 4.1.1の条件を満たした試料を用いて解析され、研究参加各施設で連結不可能匿名化データベース化されているゲノム遺伝子解析情報のうち本研究の対象となるもの（報告書にて提供）

4.2 連結可能匿名化新規採取試料

4.2.1 対象試料

下記要件を満たす症例よりの採取試料

- 1) 大腸がん、胃がん、肺がんいずれかの確定診断が得られている症例
- 2) 2009年9月1日以降（研究参加施設倫理委員会承認後）に診断され、治療（最善支持療法を含む）が開始された症例

- 3) 上記診断時の年齢が40歳以上の症例
- 4) 治療経過観察情報*の収集が可能な症例
- 5) 登録前に、本研究への検体試料の提供について、患者本人ないしはその代諾者から文書による同意が得られている症例

*治療経過観察情報（死亡または2011年3月31日の最終報告まで6カ月ごとに報告）

- ① 治療の最良総合効果（best overall response）（REGIST）〔薬物療法及び放射線療法の施行例で、測定可能病変（標的病変）を有する場合〕
- ② 再発・再燃確認日
- ③ 治療による合併症・有害事象の有無・程度〔NCI-CTCAE v3.0によるgrading〕、その転帰（早期回復、遅延も回復、回復せず、致死）

4.2.2 提供試料

次のうちいずれかの形態で搬送する。

- 1) パラフィン包埋腫瘍切片（ $\geq 5 \mu\text{m}$ 切片10枚）
- 2) 同一臓器パラフィン包埋正常組織切片（ $\geq 5 \mu\text{m}$ 切片10枚）
- 3) 凍結組織包埋剤（OCTコンパウンド）包埋腫瘍組織切片（ $\geq 10 \mu\text{m}$ 切片10枚）
- 4) 同一臓器凍結組織包埋剤（OCTコンパウンド）包埋正常組織切片（ $\geq 10 \mu\text{m}$ 切片10枚）
- 5) 手術あるいは生検時に摘出した正常組織片及び腫瘍組織片〔手術時： $\geq 5 \text{ mm}$ 大片2個:0.5-1 g;生検標本： $\geq 2 \text{ mm}$ 径小片3個〕
- 6) 治療開始前に通常の採血手順により採取した血液（EDTA2Na加血7 ml）、凍結血液、またはこれより抽出したDNAあるいは Buffy コート

5. 登録

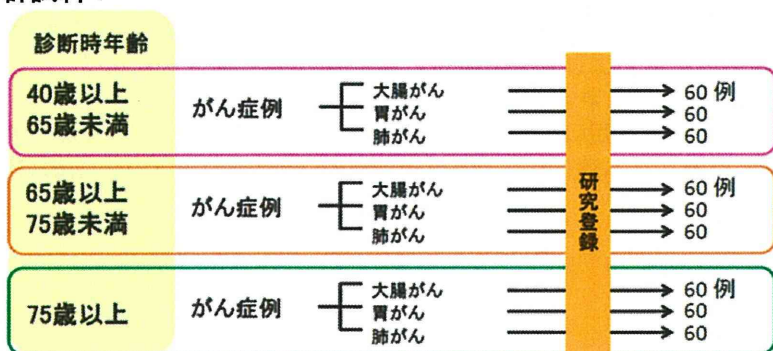
5.1 症例登録

本研究の実施について、各施設倫理委員会の承認が得られた後、提供試料の登録を開始する。参加施設の研究責任者は、症例登録開始前に、倫理委員会の承認書のコピーを登録センター（登録センター/データセンター 一般社団法人 先進医療開発推進機構）に送付する。登録時に不適格と判断される症例については解析にこれを含めない。

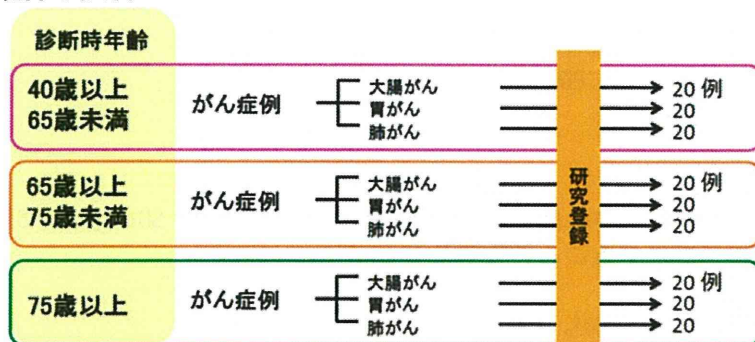
5.2 試料/資料の集積

登録は、試料/資料の提供症例の年齢のみで層別して行う。年齢の層別は、80歳以上の症例では積極的治療例、試料採取例ともに少数となることが予測されることから、後ろ向き及び前向き研究と異なり、40～64歳、65～74歳、75歳以上の3階層にわけて症例（試料）を収集する。解析目標症例数に達した時点で登録を終了する。

A 群試料：



新規採取試料：



6. 治療の有効性および安全性の評価

6.1 治療の有効性評価項目の定義

6.1.1 最良総合効果 (best overall response)

RECIST規準により判定する。

治療開始から増悪／再発までに記録された最良の効果（PD では治療開始以降に記録された最小の測定値を評価の比較対照とする）。原則として、その判定は、測定値の規準と確定の規準の双方を用いて行う。

表1 新病変出現の有無を含む標的病変と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせによる総合効果*

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	PD	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

*CR=complete response (完全奏効), IR=incomplete response (不完全奏効), PR=partial response (部分奏効), SD=stable disease (安定), PD=progressive disease (進行)。詳細は本文を参照。

6.1.1.1 効果判定の対象

- 9) RECISTで定義された測定可能病変を対象とし、ベースライン評価時に選択した標的病変に対する最良効果の確定をもって最終的に判定結果とする。
- 10) 治療が手術単独ないしは測定可能病変がない場合はこれを効果の指標としない。
- 11) 測定可能病変とは少なくとも一次元で正確に測定可能であり（最長径が記録されること）、従来の検査法で $\geq 20\text{mm}$ 、ヘリカルCTで $\geq 10\text{mm}$ の病変である。測定不能病変には小病変（従来の検査法で $< 20\text{mm}$ 、ヘリカルCTで $< 10\text{mm}$ の病変）および最長径の評価ができない真の測定不能病変が含まれる。
- 12) 計測はCTないしはMRI一方の画像にて行う。

6.1.1.2 標的病変と非標的病変

すべての測定可能病変において1臓器につき最大5カ所、合計10病変を治療前に測定し、記録する。病変の選択には大きさと繰り返し測定が可能であることを参考にする。すべての標的病変の最長径の和を計算しベースライン最長径和baseline sum longest diameterとして記録する。標的病変以外のすべての病変（あるいは浸潤部位； site of disease）を非標的病変とする。

6.1.1.3 標的病変の評価

- 9) 完全奏効 (Complete Response; CR)
- 10) 部分奏効 (Partial Response; PR)
- 11) 進行 (Progressive Disease; PD)
- 12) 安定 (Stable Disease; SD)

6.1.1.4 判定結果の確定

あらかじめ定められた観察期間中の最良効果がCR, PRの場合は4週間、SDの場合は6週間後に再評価を行い、効果を確定することを原則とする。

6.1.2 全生存期間 (Overall survival, OS)

治療開始日を起算日とし、全原因による死亡までの時間と定義する。生存例では最終生存確認日（平成23年3月31日）をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前の最終生存確認日をもって打ち切りとする。

6.1.3 無病生存期間 (Disease free survival, DFS)

手術等により肉眼的病巣遺残が認められなくなった場合、手術日より再発が客観的に確認された最初の日までの期間とする。

6.1.4 無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)

治療開始日を起算日とし、測定可能病変が存在する場合にはPDが確認された日までの期間、測定可能病変が存在していない状態からは再発が確認された日までの期間。増悪を認めない症例については最終無増悪確認日（平成23年3月31日）をもって打ち切りとする。増悪に関するイベントの定義とイベント日としては、1)全原因による死亡と死亡日、2)画像により増悪・再発を確認した場合と画像診断の検査日、3)画像診断によらない臨床的増悪とその診断日、とする。

6.2 治療の安全性評価項目の定義

6.2.1 手術合併症の定義

術後新たに発生し、再手術もしくは何らかの医療処置を要したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない臨床上の出来事であり、術前併存症の悪化はこれに含まない。

6.2.2 有害事象の定義

有害事象とは治療されている患者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない臨床上の出来事であり、治療との因果関係を問わない。

6.2.2.1 有害事象の評価

有害事象・有害反応の評価には「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver3.0 日本語訳JCOG/JSCO版」を用いる。有害事象のGradingに際しては、それぞれGrade 0-4の定義内容に最も近いものにGradingする。治療関連死の場合には記録用紙にはGrade 4として報告する。治療関連死に際してみられた有害事象と死亡の因果関係の考察については、治療終了報告用紙の「死亡時の状況」欄に記述する。治療関連死については事後検討を加えた後にGrade 5とする。

7. データベースの構築・管理

ゲノム・遺伝子解析情報を収集してデータベースを構築する。データベースの構築は、登録センター/データセンターとなる一般社団法人 先進医療開発推進機構に委託し、これを利用した解析及びその後の管理・公開は、国立がんセンター/がん予防検診センターおよび大学共同

利用機関法人 情報・システム研究機構/ライフサイエンス統合データベースセンターで共同して行う。

8. 情報解析

8.1 予後予測ゲノム・遺伝子マーカーの策定

腫瘍組織のがん遺伝子、がん抑制遺伝子の遺伝子異常及び網羅的遺伝子発現情報などの解析を通じて、同一のがん腫、同一のステージの予後、及び各治療の予後に深く関連するゲノム・遺伝子情報（遺伝子発現プロフィールも含めて）を策定・抽出する。また、同様な解析を非高齢、高齢者（各年齢層及び65歳以上全例）に分けて行い、高齢者に特徴的な予後予測ゲノム・遺伝子マーカーを策定する。予後における高リスク群と低リスク群の区分基準は非高齢者の中央値（本研究解析結果または文献的情報）とする。

8.2 薬物療法応答予測ゲノム・遺伝子マーカーの策定

がん症例のうち薬物療法を施行された症例を対象とする。

8.2.1 既知ゲノム・遺伝子マーカーの有用性検証

対象症例に対して行われた薬物療法（薬剤）の各々につき、その効果や有害事象との関連が示唆されているゲノム・遺伝子マーカー候補の治療応答予測性を、全症例および各年齢層に別の解析で検証する。効果に関しては、腫瘍縮小効果（割合）（REGIST）、無病生存期間（DFS）または無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）につき、有害事象に関しては、NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0)に基づき、有害事象をgradingし、各々の有害事象につき、症例をgrade 1,2症例とgrade 3,4症例とに分け、 χ^2 検定、Fisherの直接法などを用い、重篤な有害事象の発生と解析対象の遺伝子多型（wild, hetero, homo）との関連性を解析する。

8.2.2 新規マーカーの策定

網羅的遺伝子発現解析を行い、腫瘍縮小効果などの薬物療法の効果予測に資する新たなゲノム・遺伝子マーカー候補を策定する。また、同様な解析を非高齢、高齢者に分けて行い、高齢者に特徴的なマーカーの有無についても検証する。腫瘍縮小効果（割合）（REGIST）、全奏効期間（Overall response duration）、完全奏効期間（Complete response duration）、安定期間（Stable duration）、無病生存期間（DFS）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）などにつき、各々の実測値と関連した発現を示す遺伝子群を順位相関解析、クラスター解析、二値化などの統計手法を用いて抽出する。また、抽出された候補遺伝子群のうちRT-PCR法により測定された定量的遺伝子発現量においても各々の効果実測値との関連性に再現性が認められた遺伝子を最終候補とし、それらの発現量から各効果指標を予測可能な予測式を重回帰分析によって設定する。

8.2.3 追加解析

網羅的遺伝子発現解析により、高齢者がんで特異的な発現を示す遺伝子及び薬物療法において腫瘍縮小効果ないしは有害事象と関連する遺伝子が策定された場合、また、新たにこれらに関わる重要な遺伝子が示唆された場合、倫理委員会にその旨申請し、承認を受けて、それら遺伝子の解析を追加する。

9. 倫理的事項

9.1 遵守すべき諸規則

「ヘルシンキ宣言」

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」

「疫学研究に関する倫理指針」

「臨床研究に関する倫理指針」

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究であり、血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したDNA等の人の体の一部（死者に係るものを含む。）などの試料を用いる（臨床研究）。また匿名化された症例の観察情報を用いて高齢者がん治療に影響を与える要因を探索する疫学的研究ともいえることから、上記関連諸規則すべてを遵守して研究を実施する

9.2 研究参加者の保護

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。

9.3 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本実施計画書を遵守する。

9.4 施設倫理審査委員会（IRB）の承認

本研究の実施に際しては、本研究実施計画書および研究参加者への説明文書が施設の倫理審査委員会（IRB：institutional review board）に承認されなければならない。また、疫学研究に関する倫理指針に基づいて、承認内容を逸脱すること無く実施されなければならない。

9.5 説明と同意（インフォームド・コンセント）

連結不可能匿名化されて提供されるA群試料を用いる研究では、すでに試料提供時に取得され同意の範囲内でヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用することができるが、**新規採取試料を用いる研究については、その試料提供についての説明と同意の取得を必須とする。**

研究者（担当医師）は、本研究の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、口頭および施設の倫理委員会の承認を得た説明・同意文書を用いて十分説明した上で、文書により原則として患者本人の同意を得る。ただし、認知症・意識混濁・失明等により本人からの同意を得ることが困難な場合は、代諾者から同意を得るものとする。同意の取得年月日および取得方法は、カルテおよび調査票に記入する。

同意書の原本は、施設に規定がない場合は、カルテに添付するなど適切に保管する。

なお、同意説明文書には下記説明事項に規定される内容が含まれるものとする。

【説明事項】

- 1) 研究機関名、研究者等の氏名
- 2) 研究対象者として選定された理由
- 3) 当該研究の目的、意義及び方法、期間
- 4) 研究への参加が任意であること
- 5) 当該研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと。
- 6) 研究対象者が当該研究の実施に同意した場合であっても随時これを撤回できること。
- 7) 当該研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態
- 8) 危険又は必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の、当該研究に伴う補償等の対応
- 9) 当該研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 10) 個人情報の取扱い
- 11) 研究対象者を特定できないようにした上で、研究の成果が公表されること。
- 12) 代諾者から同意を受ける場合は、研究の重要性、必要不可欠性
- 13) 各研究参加施設で連結可能匿名化された情報のみが登録センター/データセンターに集約され、研究対象者を特定できないようにした上で解析が行われ、解析終了後には公的データベースとして利用されること
- 14) 共同研究であること、共同して利用される項目に個人情報は含まれないこと
- 15) 共同して利用する者の範囲、利用目的及び当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

- 16) 研究対象者から個人情報の利用目的の通知を求められたときは、研究対象者等に対し、遅滞なく、これを通知すること
- 17) 本研究で用いられる個人情報は研究対象者の診療録（カルテ）ないしは匿名化された既存資料等から抽出加工された資料から抽出された情報であり、研究対象者から個人情報の開示を求められたときは、各研究参加施設の診療録（カルテ）内容開示の手続きにしたがい、遅滞なく、これを通知すること
- 18) アンケート調査で個人情報の内容が事実でないという理由によって、当該保有する個人情報に対して訂正、追加又は削除（以下「訂正等」という。）を求められた場合は、遅滞なく必要な調査を行い、その結果に基づき、当該保有する個人情報の内容の訂正等を行う。診療録（カルテ）内容については、各施設の診療録（カルテ）訂正の手続きにしたがうこと
- 19) 研究対象者等から、情報が目的外に使用されている、または不適正に取得されたものであるという正当な理由によって、情報の利用の停止又は消去を求められた場合は、直ちにその情報の利用を中止すること
- 20) 研究対象者等から、個人情報が不適正に第三者に提供されているという正当な理由によって、情報の利用の停止又は消去を求められた場合は、直ちにその情報の利用を停止又は消去すること
- 21) 研究に関する苦情の申出先
- 22) 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間
- 23) 研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法（他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む。）
- 24) 解析情報の開示
- 25) 遺伝カウンセリング体制

9.6 個人情報の保護と開示

- 1) **A群試料を用いる研究では、連結不可能匿名化された試料等のみが提供されるため、第三者は直接患者を識別することはできない。**
- 2) **新規採取試料を用いる研究では、連結可能匿名化により個人情報を保護し、症例報告書等の形式によりデータセンターに送付される。提供情報における対象被験者の記載は被験者識別コードで特定され、その後のデータベース構築、情報解析の段階を含め、第三者は直接患者を識別することができない。**
- 3) 匿名化情報は各研究施設においてパスワードが設定されたコンピューターにて個人情報管理者（個人情報分担管理者を含む）により管理される。照合は個人情報管理者（個人情報分担管理者を含む）のみが行う。
- 4) 新規採取試料を用いる研究において、試料提供者が自らの遺伝情報の開示を希望している場合には、原則として開示する。ただし、遺伝情報を提供することにより、提供者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがあり、開示しないことについて提供者のインフォームド・コンセントを受けている場合には、その全部又は一部を開示しない。なお、開示しない場合には、当該提供者に遺伝情報を開示しない理由を説明する。

9.7 個人情報の匿名化

9.7.1 匿名化の種類

- 1) A群試料を用いる研究では、連結不可能匿名化
- 2) 新規採取試料およびその臨床情報を用いる研究では、連結可能匿名化

9.7.2 個人情報管理者及び個人情報分担管理者（連結可能匿名化作業）

各施設に個人情報管理者/個人情報分担管理者を置いて匿名化を行い、個人情報を保護する。

【情報提供研究機関】

所属 兵庫医科大学下部消化管外科
職名 講師 氏名 松原長秀 (個人情報管理者)

所属 兵庫医科大学臨床遺伝部
職名 臨床講師 氏名 斎藤優子 (個人情報分担管理者)

所属 北里大学東病院
職名 病院長 氏名 菊池史郎 (個人情報管理者)

所属 北里大学病院 消化器外科
職名 専任講師 氏名 井原 厚 (個人情報分担管理者)

所属 愛知県がんセンター中央病院集中治療部
職名 部長 氏名 波戸岡俊三 (個人情報管理者)

所属 静岡県がんセンター麻酔科
職名 副院長 氏名 玉井 直 (個人情報管理者)

所属 国立がんセンター東病院
職名 副院長 氏名 木下 平 (個人情報管理者)

所属 国立がんセンター東病院臨床開発センター
職名 センター長 氏名 大津 敦 (個人情報分担管理者)

所属 国立がんセンター東病院臨床開発センターがん治療開発部
職名 部長 氏名 松村 保広 (個人情報分担管理者)

所属 国立病院機構大阪医療センター外科
職名 研究助手 氏名 盛本 浩二 (個人情報管理者)

また、データセンターによって作成されたデータベースには、個人情報が一切含まれていないことを、解析を開始する前に確認するため、本研究に参加しない下記の医師による確認を求める。

所属 埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科
職名 助教 氏名 鈴木智成

9.8 遺伝カウンセリング

本研究において行う遺伝子多型解析は、胃がん、大腸がん、肺がんの、「発がん」、「増殖・進展」、およびそれらの治療で用いられる抗がん薬に対する「応答性」に関わることが示唆されている遺伝子を対象としたもので、その意義は確定的ではない。したがって、遺伝カウンセリングが必要となる可能性はきわめて低いが、医学の進展とともに遺伝カウンセリングが必要な状況となった場合には、遺伝カウンセリングを行っている施設（埼玉医科大学病院小児科遺伝外来ならびに産婦人科遺伝外来など）を紹介するなどこれに適切に対処する。

10. 試料等の保管と廃棄

10.1 血液/組織検体の一時保管と回収

10.1.1 A群試料を用いる研究

- 1) 登録センター（一般社団法人 先進医療開発推進機構 TEL:03-6431-8220 FAX:03-6431-8221 e-mail: dofmet-office@umin.ac.jp 住所:〒160-0023 東京都新宿区西新宿7-17-7 廣田ビル403）に登録後、登録番号を記載した検体容器（組織片および血液用）またはスライドガラス（切片用）を受領する。
- 2) これに検体を入れ替え、搬送までの間、パラフィン包埋組織切片検体は4℃以下、他の検体は-80℃にて保管する。
- 3) 登録センターの指示に従い、検体を搬送する。
- 4) 保存・搬送時には、個人情報の漏洩なきよう最大の注意を払う。

10.1.2 新規採取試料を用いるヒトゲノム・遺伝子解析研究

- 1) 研究開始前に登録センター（一般社団法人 先進医療開発推進機構 TEL:03-6431-8220 FAX:03-6431-8221 e-mail: dofmet-office@umin.ac.jp 住所:〒160-0023 東京都新宿区西新宿7-17-7 廣田ビル403）に連絡し、予備の検体容器（組織片および血液用）またはスライドガラス（切片用）を受領しておく。
- 2) 登録センターに登録後、登録番号を記載した検体容器またはスライドガラス（切片用）を受領し、これに検体を入れ搬送までの間、パラフィン包埋組織切片検体および血液（EDTA2Na加血7 ml）検体は4℃以下にて保管する。他の検体は-80℃にて保管する。検体採取が検体容器の受領以前に行われる場合は、予め受領しておいた予備の容器またはスライドガラスに登録センターから付与された登録番号を記載してこれを用いる。
- 3) 登録センターの指示に従い、検体を搬送する。
- 4) 保存・搬送時には、個人情報の漏洩なきよう最大の注意を払う。

10.2 検体採取の方法(新規採取試料を用いるヒトゲノム・遺伝子解析研究)

10.2.1 組織検体の採取

手術時に新鮮摘出標本が得られた場合は病理組織検査の妨げにならない範囲で、5 mm～10 mm大で採取する。生検による採取時は2 mm大で3個以上とする。
採取された検体は直ちに生理食塩水で洗浄後に容器に入れて液体窒素にて凍結保存する。

10.2.2 多型解析用血液検体の採取

治療の開始前に、EDTA2Na加血として7 mlを採取し、4℃で保管する。後ろ向き研究におけるA群試料の提供に関しては、抽出済みのDNAまたは分離されたバッフィーコートのみを受け入れる。

10.3 血液/組織/組織切片試料の保管と廃棄

薬剤応答に関わる遺伝子が新規に同定された場合に備えて、研究期間中は組織試料、血液試料、total RNA, 末梢血リンパ球DNAを2次元バーコードでラベルされたチューブ中に入れ、埼玉医科大学ゲノム医学センター トランスレーショナルリサーチ部門内で保存する。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も埼玉医科大学ゲノム医学センター トランスレーショナルリサーチ部門内で保存し、将来の新たな医学的研究に用いる可能性もある。新たな医学研究は、再度倫理審査委員会での審査承認を経て行う。

10.4 解析情報の取り扱い

ゲノム・遺伝子解析情報は、被験者識別コード（研究登録番号）を記載して登録センター/デ

ータセンターとなる一般社団法人 先進医療開発推進機構に集められ、データベース化される。研究期間中はこれを利用して、国立がんセンター/がん予防検診センターおよび大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構/ライフサイエンス統合データベースセンターで解析が行われ、その後、公共データベースとして公開される。その管理は、国立がんセンター/がん予防検診センターおよび大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構/ライフサイエンス統合データベースセンターで共同で行う。全研究を通じて個人情報の漏洩がないよう情報はすべて匿名化された状態で保管され、その後のデータベース公開についても同様に第三者が個人を特定できない体制が維持される。

11. 試験期間および予定症例数

11.1 試験期間

- 9) 研究期間：2009年4月より2012年3月（各施設倫理委員会承認日より2012年3月まで）
- 10) 試料集積期間：2年間（2009年4月より2011年3月）（各施設倫理委員会承認日より2011年3月まで）
- 11) 追跡期間（新規採取試料を用いるヒトゲノム・遺伝子解析研究のみ）：登録終了後1年間

ただし、研究の進展状況により研究機関の延長が必要と判断された場合には、その旨、倫理審査委員会に申請し、承認を得てこれを継続する

11.2 予定試料数

A 群試料：胃がん、大腸がん、肺がん各180例（3年齢階層各々60例）、計540例、
新規採取試料：胃がん、大腸がん、肺がん各60例、計180例、を目標とする。

12. 研究者および参加施設

12.1. 研究代表者

西山 正彦 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター/教授
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1
Tel: 042(984)4668 Fax: 042(984)4741
E-mail: yamacho@saitama-med.ac.jp

12.2 研究分担者

岡崎 康司 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター/教授
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1
Tel: 042-984-0318 Fax: 042-984-0349
E-mail: okazaki@saitama-med.ac.jp

笹子 三津留 兵庫医科大学医学部外科学（上部消化管）/教授
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1番1号
Tel: 0798-45-6767 Fax: 0798-45-6764
E-mail: msasako@hyo-med.ac.jp

渡邊昌彦 北里大学医学部外科/教授
〒228-8555 相模原市北里1-15-1
Tel & Fax: 042-778-8735
E-mail: gekaw@med.kitasato-u.ac.jp

- 光富徹哉 愛知県がんセンター中央病院/胸部外科/副院長兼部長
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1
Tel: 052-762-6111(ext 3002) Fax: 052-764-2963
E-mail: mitsudom@aichi-cc.jp
- 朴 成和 静岡県がんセンター/消化器内科/部長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007
Tel: 055-989-5222 Fax: 055-989-5634
E-mail: n.boku@scchr.jp
- 大江 裕一郎 国立がんセンター東病院/呼吸器内科/通院治療部長
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1
Tel & Fax: 04-7134-6916
E-mail: yohe@east.ncc.go.jp
- 中森正二 国立病院機構大阪医療センター/外科/総括診療部長
〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14
Tel: 06-6942-1331 Fax: 06-6943-6467
E-mail: nakamori@onh.go.jp
- 岩崎 基 国立がんセンター/がん予防検診センター/室長
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
Tel: 03-3542-2511 (ext3391) Fax: 03-3547-8578
E-mail: moiwasak@ncc.go.jp
- 坊農秀雅 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構
ライフサイエンス統合データベースセンター/特任准教授
〒113-0032 東京都文京区弥生2-11-16 東京大学工学部12号館508
Tel: 03(5841)7957 Fax: 03(5841)8091
E-mail: bono@DBCLS.jp

12.3 研究参加（協力）者

- 江口 英孝 埼玉医科大学国際医療センター/准教授
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1
Tel: 042-984-4581 Fax: 042-984-4741
E-mail: eguchi@saitama-med.ac.jp
- 仲地 豊 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター/研究員
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1
Tel: 042-984-0318 Fax: 042-984-0349
E-mail: nakachiy@saitama-med.ac.jp
- 深川 剛生 国立がんセンター/中央病院 胃外科/外科医長
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
Tel: 03-3542-2511 (ext7098) Fax: 03-3542-3815
E-mail: tfukagaw@ncc.go.jp
- 菊池正二郎 兵庫医科大学医学部外科学（上部消化管）/助教
〒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: skikuchi@hyo-med.ac.jp

- 佐藤 武郎 北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科/診療講師
〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台2-1-1
Tel & Fax: 042-748-9111/042-748-9119
E-mail: takeo@kitasato-u.ac.jp
- 小澤 平太 北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科/診療講師
〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台2-1-1
Tel & Fax: 042-748-9111/042-748-9119
E-mail: ojawah@kitasato-u.ac.jp
- 中村 俊隆 北里大学医学部外科/北里大学病院 消化器外科/診療講師
〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1
Tel & Fax: 042-778-8746/042-778-9556
E-mail: n-toshi@kitasato-u.ac.jp
- 内藤 正規 北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科/助教
〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台2-1-1
Tel & Fax: 042-748-9111/042-748-9119
E-mail: mnaito@kitasato-u.ac.jp
- 小野里 航 北里大学医学部外科/北里大学病院 消化器外科/助教
〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1
Tel & Fax: 042-778-8746/042-778-9556
E-mail: wonozato@med.kitasato-u.ac.jp
- 池田 篤 北里大学医学部外科/北里大学東病院 消化器外科/助教
〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台2-1-1
Tel & Fax: 042-748-9111/042-748-9119
E-mail: a.ikeda@kitasato-u.ac.jp
- 谷田部 恭 愛知県がんセンター中央病院/遺伝子診断部 /部長
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1
Tel: 052-762-6111(ext 3002) Fax: 052-764-2963
E-mail: yyatabe@aichi-cc.jp
- 須田 健一 愛知県がんセンター中央病院/胸部外科/レジデント
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1
Tel: 052-762-6111(ext 3002) Fax: 052-764-2963
E-mail: ksuda@aichi-cc.jp
- 安井 博史 静岡県がんセンター/消化器内科/医長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007
Tel: 055-989-5222(ext 6315) Fax: 055-989-5634
E-mail: h.yasui@scchr.jp
- 山崎健太郎 静岡県がんセンター/消化器内科/副医長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007
Tel: 055-989-5222(ext 6241) Fax: 055-989-5634
E-mail: k.yamazaki@scchr.jp

松林 宏行 静岡県がんセンター/内視鏡科/医長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007
Tel: 055-989-5222(ext 6118) Fax: 055-989-5634
E-mail: k.yamazaki@scchr.jp

中島 孝 静岡県がんセンター/病理診断科/部長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007
Tel: 055-989-5222(ext2350) Fax: 055-989-5634
E-mail: t.nakajima@scchr.jp

山地 太樹 国立がんセンター/がん予防検診センター/研究員
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
Tel: 03-3542-2511 (ext3391) Fax: 03-3547-8578
E-mail: tyamaji@gan2.res.ncc.go.jp

谷山 清己 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター/臨床研究部・腫瘍
病理/臨床研究部長
〒737-0023 呉市青山町3-1
Tel: 0823-22-3111 Fax: 0823-22-3273
E-mail: tanaiyamak@kure-nh.go.jp

12.4 登録センター/データセンター(委託先)

一般社団法人 先進医療開発推進機構
〒160-0023 東京都新宿区西新宿7-17-7 廣田ビル403
TEL: 03(6431)8220
FAX: 03(6431)8221
E-mail: dofmet-office@umin.ac.jp
理事長: 山本 康彦

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

研究は厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）によって行われる。

15. 問い合わせ、苦情等の連絡先

西山 正彦 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター/教授
〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1
Tel: 042(984)4668 Fax: 042(984)4741
E-mail: yamacho@saitama-med.ac.jp

「高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と必須情報及びその推定モデルの策定-ゲノム・遺伝子解析研究-」へのご協力をお願い

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
(第 3 次対がん総合戦略研究事業) 研究班

この説明文書は、あなたが現在かかられている大腸がん、胃がんあるいは肺がんについて、「将来、治療前にその治療効果や安全性を正確に予測する」ために行う遺伝子解析研究の内容をご説明するものです。担当医師が直接ご説明いたしますが、さらにこの説明文を良くお読みになったうえで、ご参加されるかどうかをお決め下さい。内容をよくご理解いただき、本研究にご参加される場合には、別にお渡しする同意文書にご署名いただき、日付を記入して私どもにお渡し下さい。ご質問、ご相談があれば担当医師までお申し出下さい。

1. 遺伝子解析研究について

1-1. 遺伝子とは

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきや、例えばアルコールを飲むと顔が赤くなりやすいこと、あるいは病気のかかりやすさの違いなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まっていますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、10万個以上の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの印の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながって遺伝子を司っています。このつながりが遺伝子です。一つの細胞の中には10万個以上の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによります。

1-2. ゲノム遺伝子解析研究について

同じ量の薬を投与しても、おひとりおひとりでその薬の効果や副作用のあらわれ方が違ってきます。最近では、お酒に酔いやすいなどの体質だけでなく、健康に関わる多くのことに両親から受け継いだ遺伝子が関わっていることが分かってきました。さらに、この受けついだ遺伝子のわずかな違いが、おひとりおひとりの薬の効果や副作用のあらわれ方にも影響すると考えられています。そこで、もともと両親から受けついだ遺伝子のわずかな違いが治療効果や副作用のあらわれ方とどのように関連しているのかについて調べさせていただきます。

また、できあがったがんの細胞の中では、遺伝子の形や働き方が変わります。そのため薬の効き方もおひとりおひとりで違ってきます。そこで、手術時にとりさられた部分の一部を提供していただき、あなたの遺伝子の形や働き方を調べさせていただきます。

このような研究により、将来、本当にその薬を必要とする患者さんにだけ、必要な量のみを、最も適した方法で投与するテーラーメイド医療の実現をめざしています。

2. 研究の目的

この研究は、特に高齢者の方のがんの治療について、「無意味な治療を避けて、より効果的で安全な治療をおひとりおひとりにあわせて選択する」テーラーメイド医療の実現のため、さまざまな年代の大腸がん、胃がん、肺がんの遺伝子の違いや変化・働き方に関する特徴と、治療効果や安全性との関係を比較して明らかにすることを目的としています。

3. 研究の対象者、同意者、代諾者

この研究では、平成21年10月1日（各施設倫理委員会承認日）以降に、大腸がん、胃がんあるいは肺がんとして新たに診断を受けられた時の満年齢が40歳以上で、治療経過観察情報の収集が可能な方に研究への協力をお願いしております。原則として研究への試料・臨床情報の提供に関する同意は患者本人であるあなたからのみ、お願いいたします。ただし、今回の研究の目的が高齢者のがん治療に関する情報を明らかにすることから、試料の提供を受けるかたの中には、認知症等により客観的に有効な同意を得ることができないと判断される場合が含まれてきます。この場合に限り、患者のご家族である方に代諾者として研究試料・臨床情報の提供に同意していただけるかの判断を仰ぎます。

* 治療経過観察情報：

治療の最良総合効果（REGIST）[薬物療法及び放射線療法の施行例で、測定可能病変（標的病変）を有する場合]、再発・再燃確定日、治療による合併症・有害事象の有無・程度、その転帰（早期回復、遅延も回復、回復せず、致死）

4. 遺伝子解析研究の方法

4-1. 遺伝子解析の方法

血液を通常の方法で約7 ml採血します。血液に含まれるDNAという物質を取り出し、これを調べることにより、大腸がん、胃がん、肺がんの治療効果や副作用に関連する遺伝子と考えられている遺伝子のかたちを調べます。

また、あなたの手術や生検で取り出した組織のうち、病理診断に影響しない一部について提供していただきます。手術の場合は、0.5g～1g程度を、生検では2 mm以上の小片3個程度となります。ここからDNAおよびRNAという物質を取り出します。これを使って、あなたのがんにおける遺伝子のかたちの変化やあらわれ方の違いを調べることができます。

これらの試料は、下に述べる新たな符号を付与され、あなたのものとは絶対わからないようにします。提供いただいた試料は定められた専門業者により埼玉医科大学 ゲノム医学研究センターに搬送後、研究終了時まで保管されます。遺伝子のかたちの違い・変化やあらわれ方に関する遺伝子解析研究は全て埼玉医科大学 ゲノム医学研究センターにて行われます。

解析する内容は以下の通りです。

1) 腫瘍の生物学的/分子生物学的特性に関連するゲノム・遺伝子解析情報

あなたのがんの細胞における下記の遺伝子のかたちの違いや変化について解析します。

遺伝子	遺伝子異常	解析対象
<i>CTNNB</i> (β -catenin)	点突然変異	大腸がん
<i>ERBB</i> (<i>EGFR</i>)	遺伝子増幅/再構成/変異	肺腺がん
<i>CMYC</i>	遺伝子増幅	肺がん
<i>KRAS</i>	点突然変異	大腸がん、胃がん、肺がん、

<i>ERBB2</i>	遺伝子増幅/変異	胃がん
<i>CCNE (Cyclin E)</i>	遺伝子増幅	大腸がん, 胃がん
<i>AURKA (Aurora-2)</i>	遺伝子増幅	大腸がん
<i>TGFBR2 (TGFβ-R11)</i>	失活変異	大腸がん, 胃がん
<i>APC</i>	失活変異(メチル化)	大腸がん, 胃がん
<i>RB</i>	失活変異	肺がん
<i>CDH1 (E-cadherin)</i>	失活変異(メチル化)	胃がん
<i>MLH1</i>	失活変異(メチル化)	大腸がん, 肺がん
<i>TP53</i>	失活変異	大腸がん, 胃がん
<i>P16</i>	失活変異	大腸がん
<i>EGFR</i>	Exon 18-21 mutationsなど	大腸がん, 胃がん, 肺がん

- 2) 薬物療法の有害事象（副作用）、効果に関わる遺伝子多型・変異情報
 あなたが両親から受けつくだ下記の遺伝子のわずかな形の違いについて解析します。
 有害事象

遺伝子	関連する遺伝子多型	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>CYP2A6</i>	*2, *4, *5, *6, *7, *9, *10, *11, *12, *17 など	テガフル
<i>CYP2C8</i>	*3, *4,	パクリタキセル, テガフル
<i>CYP3A4</i>	*2, *4, *5, *6, *V,	パクリタキセル, ドセタキセル, ビンカルカロイド, エトポシド, イリノテカン, トポテカン, ゲフィチニブ
<i>CYP3A5</i>	*1, *3, *6 など	イホスファミド, タモキシフェン, パクリタキセル
<i>UGT1A1</i>	*6, *7, *28,	イリノテカン
<i>DPYD</i>	*2A	5-フルオロウラシル
<i>ABCB1</i>	1236C>T, 3435C>T	イリノテカン
<i>ABCC1</i>	2012G>T	ドキシソルピシン
<i>ABCC2</i>	1271A>G, 3972C>T	メソトレキセート, イリノテカン

効果

遺伝子	関連する遺伝子多型	対象となる薬物療法（薬剤）
<i>GSTP1</i>	105 A>G, *B,	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTP3</i>	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTA1</i>	*B	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTM1</i>	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>GSTT1</i>	Deletion (null allele)	シスプラチン, オキサリプラチン
<i>NQO1</i>	*2, *3, 609C>T, 465C>T	キノン系抗がん剤（マイトマイシンCなど）
<i>MTHFR</i>	677C>T, A1298A>C,	メソトレキセート, 5-フルオロウラシル
<i>TYMS</i>	6 bp insertion in 3' UTR, 3R VNTR in 5' UTR, G>C in 3R VNTR allele in 5' UTR (3RG)	5-フルオロウラシル, カペシタビン
<i>ABCB1</i>	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン
<i>ABCC1</i>	128G>C, 1299G>T	ビンクリスチン, ドキシソルピシン
<i>XRCC1</i>	194C>T, 399G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法
<i>ERCC1</i>	118C>T など	プラチナム併用療法
<i>ERCC2/XPD</i>	312G>A	オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法
<i>XRCC3</i>	241T>C	プラチナム併用療法

- 3) 薬物療法の効果に関わるとされる遺伝子発現情報
 あなたのがんの細胞における遺伝子の働き方について解析します。