作成日：令和 4 年 12 月 9 日　第 3 版
〔ホームページ公開用資料〕

MSI-H 大腸腫瘍の進化と免疫寛容獲得の機序解明

１．臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院別府病院外科では、現在大腸癌の患者さんを対象として、MSI-H 大腸腫瘍の進化と免疫寛容獲得の機序解明に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2025 年 3 月 31 日までです。この研究にご協力いただくかどうかは、あなたの自由意思に委ねられています。研究にご協力いただけない場合でも、あなたに不利益はありません。また、研究に参加された後に同意を撤回することも可能です。この場合でも、あなたにとって不利益が生じることは一切ありません。

もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に記入し、末尾のお問い合わせ先へご連絡ください。同意撤回書を提出された場合、基本的には試料・情報は破棄します。しかし、研究成果が論文や学会等で発表された場合は、同意を撤回されても論文や学会で発表された内容を取り下げることはできません。公的データベースから個人毎のデータが公開されている場合は、原則、あなたのデータをデータベースから削除し、その後の研究に提供しないようにデータベース側に要請します。ただし、あなたのデータを特定できない場合は破棄できない可能性があります。

２．研究の目的や意義について

今までに様々な臓器のがんで、病気が進行する過程でがんの腫瘍の中の遺伝子が人によって異なって変化していくことが解明され、それが原因で、治療をしても効果が得られない人がいると考えられています。最近は、免疫チェックポイント阻害薬という免疫治療が注目されており、がんの腫瘍の中で免疫がどのように働いているのか調べる研究が積極的に行われています。マイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability：MSI）という評価項目が注目されており、不安定性が高い（MSI-H）腫瘍には免疫治療の効果が高いとされています。大腸がんでも、マイクロサテライト不安定性の高い腫瘍を持つ患者さんには免疫治療が保険適応になり、使用できる薬剤の選択肢の 1 つとして追加されました。当研究室では、以前から大腸がんの進化に関する研究をしてきました。そこでこの研究では、MSI-H 大腸がんの組織を用いて、がんが遺伝子変異の多様性を獲得する過程で、その免疫環境の変化を解析することを目的としています。また、マイクロサテライト不安定性が高い腫瘍（MSI-H）と高くない腫瘍（MSI-L/MSS）を比較することで、免疫治療の効果に関係する

遺伝子の異常を解明します。これによって、大腸がんの治療がよく効く人が増えるのではないかと考えています。

私共はこの研究によって、がんの進行に関わるメカニズムを解明し、治療に結びつくような原因となる遺伝子を探し出すなどの努力を続けていきます。

なお、この研究では、個人を識別できるような遺伝子の情報を使って特定の個人を識別することを研究目的としていませんし、実際にそのような研究行為はしません。また、この研究の目的は、家族間の遺伝に関するような内容とは関連しません。また、研究の過程で個人を識別できるような遺伝子の情報が得られたとしても、研究目的にとって必要ないものは可能な限り速やかに除外し、長期に保管しないようにします。

さらに、この研究で目的とする結果以外の情報が得られた場合でも、対象者の健康状態等を評価するための情報として十分に確実なものではなく、開示すると対象者や対象者の家族に精神的負担を与えたり、誤解を招く恐れがあるので、今回の研究では開示しません。

３．研究の対象者について

この研究では、九州大学病院別府病院外科および関連病院に大腸がんで手術予定の患者さん、60 名(うち九大 20 名)を対象とさせていただく予定です。また、がん研有明病院および奈良県立医科大学附属病院で 2015 年 1 月 1 日～許可日までに大腸癌の手術を受けられた方で、マイクロサテライト不安定性が高いと診断された患者さん 20 名についても対象とし、60 名に含めさせていただく予定です。

マイクロサテライト不安定性が高いか高くないかは、手術の後に切除した大腸の検査からわかりますが、検査の結果で不安定性が高い低いにかかわらず、検体を採取させていただいたすべの患者さんを研究対象とさせていただきます。

４．研究の方法について

2015 年以降にがん研有明病院で大腸がん手術を行い、手術のあとにマイクロサテライト不安定性が高いと診断された患者さんについては、がん研有明病院内に保管されている試料を使用させていただきます。

また、これから大腸癌手術をされる患者さんについては、大腸癌手術で摘出した病変の数箇所を試料として採取します。具体的には、摘出した標本の中から、腫瘍から少なくとも 6 か所、正常粘膜から 1 か所、リンパ節から複数か所を試料として採取します。

研究に先立ち、個人情報の漏洩を防ぐため、あなたの個人情報を抜き取り別に管理します(匿名化といいます。)

提供して頂いた試料から、腫瘍の DNA や RNA という物質、およびタンパク質を取り出します。取り出した DNA/RNA およびタンパク質は、業務委託先または共同研究施設に郵送し、解析を委託します。その際は試料のみを送付し、個人が特定されうる情報は一切おくりません。得られた結果を当研究室で収集し、遺伝子の変異、および遺伝子から転写される RNA の発現の変化、

タンパク質の発現の変化を調べます。これにより、大腸がんの進行、および免疫環境に関わる遺伝子の異常、タンパク質の発現の異常を見つけます。

〔カルテから取得する情報〕

① 年齢
② 性別
③ 身長
④ 体重
⑤ 病歴に関する情報
⑥ MSI 検査結果
⑦ 血液検査結果（CEA、CA19-9）
⑧ 画像検査結果（内視鏡写真、CT 写真）
⑨ 病理検査結果

収集した試料は-80 度の冷凍庫で一旦保管します。収集したそれぞれの病院で、その試料がどの患者さんのものかわからないようにした後、九州大学病院別府病院へ郵送します。その際に、その試料に関するカルテから得られた情報も同じように匿名化して九州大学病院別府病院に送ります。

九州大学病院別府病院にて、試料から DNA、RNA、タンパク質を取り出し、業務委託先または共同研究施設に郵送します。郵送に際しては患者さんが特定されるような情報については一切送りません。得られた結果を当研究室で収集し、遺伝子の変異、および遺伝子から転写される RNA の発現の変化、タンパク質の発現の変化を調べます。これにより、大腸がんの進行、および免疫環境に関わる遺伝子の異常、タンパク質の発現の異常を見つけます。

5. 個人情報の取扱いについて

あなたの組織、解析結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学病院別府病院外科のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、あなたが特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学病院別府病院・院長・堀内孝彦の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

あなたからご提供いただいた試料・情報を研究に利用、他機関へ提供する際には、研究責任者もしくは分担管理者（九州大学病院別府病院外科・巽孝成）が責任をもって、氏名・住

所・電話番号・生年月日などあなたを特定できる情報を取り除き、代わりに新しくあなたに関わりのない番号等をつけるなどの処理を行い、どなたのものかわからないようにして管理します。

また試料・情報を解析することで新たに得られる遺伝情報などのデータについても、厳重な管理とセキュリティ体制の整備を徹底します。

6. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られたあなたの病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学病院別府病院・院長・堀内孝彦の責任の下、九州大学病院別府病院外科研究室に５年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られたあなたのがん組織の遺伝子情報や臨床情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学病院別府病院・院長・堀内孝彦の責任の下、１０年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られたあなたのがん組織の遺伝子情報や臨床情報等は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

７．利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は公的資金である文科省科研費であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会
（窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター　電話：０９２－６４２－５０８２）

８．研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

９．公的データベースでの公開

本研究で得られたデータは公的データベースから公開します。そうすることで、国内外の多くの研究者がデータを利用することが可能になり、病気の診断や予防、治療等をより効果的に行うために役立つことが期待されます。公的データベースからのデータの公開では、日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、製薬企業等の民間企業や外国にある研究機関に所属する研究者もデータを利用する可能性があります。将来、どの国の研究者から利用されるか、現時点ではわりません。しかし、どの国の研究者に対しても、国内法令に沿って作成されたデータベースのガイドラン等に準じた利用が求められます。

研究から得られたデータをデータベースから公開する際には、データの種類によってアクセスレベル（制限公開、非制限公開）が異なります。個人の特定につながらない、頻度情報・統計情報等は非制限公開データとして不特定多数の者に利用され、個人毎のゲノムデータ等は制限公開データとし、科学的観点と研究体制の妥当性に関する審査を経た上で、データの利用を承認された研究者に利用されます。

同意を撤回された際、既に公的データベースから個人毎のデータが公開されている場合、原則、あなたのデータをデータベースから削除し、その後の研究に提供しないようにデータベース側に要請します。ただし、あなたのデータを特定できない場合は破棄できない可能性があります。

１０．遺伝カウンセリング

病気のことやゲノム・遺伝子解析研究について、あなたが不安やご懸念をお持ちになった場合に備えて、遺伝カウンセリングを担当する専門のスタッフを紹介する体制を整えています。ご相談等ありましたら遠慮なくお問合せください。

１１．研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所（分野名等）	九州大学病院 別府病院 外科
研究責任者	九州大学病院 別府病院 外科・教授・三森 功士
研究分担者	九州大学大学院医学研究院　消化器・総合外科学分野 教授　吉住朋晴 九州大学病院別府病院　外科　診療准教授　増田隆明 九州大学病院別府病院　外科　講師　米村祐輔 九州大学病院別府病院　外科　助教　久松雄一 九州大学病院別府病院　外科　助教　戸島剛男 九州大学大学院医学系学府　大学院生　巽孝成

共同研究施設及び試料・情報の提供のみ行う施設	施設名　／　研究責任者の職名・氏名	役割
	① がん研有明病院　外科　／　部長　福長洋介	試料・情報の収集
	② 高野病院　／　院長　　山田一隆	
	③ 大阪大学医学部付属病院　炎症性腸疾患治療学寄附講座　／　教授　水島恒和	
	④ 東海大学医学部　消化器外科　／　教授　山本聖一郎	
	⑤ 国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野 / ユニット長 高阪真路	
	⑥ 国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野 / ユニット長 河津正人	
	⑦ 国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野 / 主任研究員　上野敏秀	
	⑧ 奈良県立医科大学 消化器総合外科学教室 / 教授 庄雅之	
	⑨ 東京大学大学大学院 新領域創成科学研究科 生命システム観測分野 / 教授 鈴木穣	シーケンス解析の委託
	⑩ 東京大学医科学研究所 ゲノム医科学分野 / 教授 柴田龍弘	
	⑪ 名古屋大学大学院 医学系研究科 システム生物学分野 / 教授 島村徹平	

業務委託先	BGI JAPAN 株式会社 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-2　神戸キメックセンタービル 8F

Genomedia 株式会社
東京都文京区本郷 4-1-4 ユニゾ本郷四丁目ビル

株式会社スクラム社
東京都墨田区緑 3 丁目 9 番 2 号 川越ビル

１２．相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局　　担当者：九州大学大学院医学系学府　大学院生　巽孝成
（相談窓口）　連絡先：〔TEL〕0977-27-1650（内線 1650）
〔FAX〕0977-27-1651
ﾒｰﾙｱﾄﾞﾚｽ：taka.tatsumi@naramed-u.ac.jp