

# 脳脊髄腫瘍のバイオマーカーの探索と標的治療に向けた 遺伝子解析及びヒト由来脳脊髄腫瘍細胞株を用いた前臨床研究 (承認番号 A190100003)

## 1 あなたの病気

脳脊髄腫瘍とは稀な病気であることもあり大変重篤になることがある病気です。しかしながらどのように発生し、時にはどのように悪性化するかなどの機序の多くは今まで不明でした。これらを明らかにするためには病理学的な検討ともに遺伝子解析研究が必要不可欠です。更には今後の脳脊髄腫瘍の治療発展のためには適切な治療効果を評価するための手法が必要です。そのために採取した腫瘍検体の一部を用いて薬剤や放射線治療などの感受性を評価することや、その他に脳脊髄腫瘍細胞株を樹立し活用することで将来の治療法開発に向けた研究を行うことが望まれます。

## 2 この研究について

### 2.1 この研究を行う意義

この研究で、同じ病気の人で同じような遺伝子の異常が見つかり、その遺伝子の異常で病気が起こることが証明されると、その遺伝子が病気の原因遺伝子として結論づけられることになります。また、その遺伝子の働きを詳しく研究するにより、どのようにして病気になるのかわかるようになり、将来的にはこの病気の診断や治療につながることを期待されます。更には脳脊髄腫瘍細胞株を樹立し、様々な角度から研究を行うことで遺伝子の異常に基づく治療法の開発につながることを期待されます。また研究結果がデータベースを介して国内外の研究者に利用されることによって研究全体が推進され、新規技術の開発が進むとともに、今まで不可能であった疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立に貢献する可能性があります。

### 2.2 この研究の目的

この研究は、脳脊髄腫瘍の遺伝的な原因を解明すること、更には脳脊髄腫瘍に関連する遺伝子変異に基づく治療法を開発することを目的としています。今回の研究では、脳脊髄腫瘍と診断された患者さんを対象に、ゲノムの広い領域を解析して遺伝子の異常を探し、同定された遺伝子異常を標的とした治療法の開発のための研究を行います。この研究は、脳脊髄腫瘍と診断された患者さんに参加いただく予定です。

### 2.3 この研究を行う期間

(西暦) 研究開始許可日から (西暦) 2022 年 11 月 30 日まで

### 2.4 この研究を行う方法

研究に用いる試料・情報は、脳脊髄腫瘍の患者さんの腫瘍組織、血液、髄液、及び病理標本等です。組織については、横浜市立大学附属病院及び共同研究機関において手術、検査にて採取され、診断に必要な検査が行われたあとに余った検体もしくは凍結保存された脳脊髄腫瘍組織と非腫瘍組織の一部から DNA, RNA (遺伝子を含む物質)、タンパク質等を抽出します。余った検体の一部は細胞培養を行うとともにマウスの脳へ移植を行い細胞株の樹立を試みます。また初代培養細胞を用いて薬や放射線治療等の感受性を検討します。これらのうち遺伝子に相当する部分に対して、横浜市立大学や共同研究機関に設置されている次世代シーケン

サー、サンダーシーケンス、パイロシーケンス、マイクロアレイなどによる解析を行います。診断の終わった病理組織標本を用いて免疫組織化学などの方法で遺伝子・タンパク質の変化も調べます。また樹立された脳脊髄腫瘍細胞株や腫瘍検体は共同研究機関に送付され、解析や治療法の開発のための研究試料として活用することがあります。なおこの研究のために予定された手術の方法や切除範囲が変わることはありません。通常の顕微鏡などによる病理組織検査に支障を来さない場合のみ凍結組織は採取され使用されます。また今回の研究への参加に同意していただいた場合、この研究のための採血を1回行いますが、本研究に用いる血液量は10-20ccで、ほかの血液検査を行う際に同時に行います。個人に関わる情報としては、年齢、性別、病理診断、手術日、病歴、治療の内容、画像情報、各種検査データ等が用いられます。患者さんの検体や診療情報からは住所、氏名などは削られ新しく符号が付けられます（匿名化）。これらの解析結果については、横浜市立大学には守秘義務があり、患者さん及びご家族のプライバシーの保護には十分注意いたします。匿名化された情報は厳重に保管します。したがって、学会や学術誌などへの研究成果の発表またはデータベースへの登録によって、患者さんの個人情報が増えたり、特定されたりすることはありません。本研究で得られたデータは、公衆衛生の向上に貢献する他の研究を行う上でも重要なデータとなるため、データを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 (NBDC) 等が運用するデータベースなどの公的データベースに登録し、国内外の多くの研究者と共有します。なおNBDCは様々な研究成果を広く共有することを目的とした事業を展開しており、様々な研究成果を格納する公的なデータベースを運用することで迅速な研究の推進を目指しています。NBDCが運用するデータベースの1つであるNBDCヒトデータベースでは、個人情報の保護に配慮しつつヒトに関する様々なデータを広く共有し、本研究を含む貴重なデータを最大限に活用することで、医学研究等の迅速な発展を目指しています。そのため、国内の研究機関における研究利用に留まらず、学術研究や公衆衛生の向上に貢献する製薬等民間企業や海外の機関における研究へのデータ利用も促進しております。なお、NBDCヒトデータベースでは、日本の法令や指針に準拠した厳格なガイドラインに基づいてデータの管理・公開を行っています。詳しくはNBDCホームページ <https://biosciencedbc.jp> をご覧ください。また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。

## 2.5 ほかの研究機関への試料・情報の提供について

提供していただいた検体は共同研究や解析を委託するため以下の施設へ送ります。

### 2.5.1 提供する研究機関、研究責任者

- ・ 独立行政法人国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野：研究責任者、市村 幸一
- ・ 杏林大学医学部 脳神経外科：研究責任者、永根 基雄
- ・ 国立研究開発法人量子化学技術研究開発機構 分子イメージング診断治療研究部：研究責任者、吉井 幸恵
- ・ 横浜市立大学 微生物学：研究責任者、梁 明秀
- ・ 横浜市立大学 免疫学：研究責任者、田村 智彦
- ・ マサチューセッツ総合病院 脳神経外科：研究責任者、Daniel P. Cahill
- ・ 神奈川県立がんセンター 脳神経外科：研究責任者、佐藤 秀光
- ・ 神奈川県立こども医療センター 血液再生科：研究責任者、後藤 裕明
- ・ 新潟大学脳研究所脳神経外科教室 脳神経外科：研究責任者、棗田 学

### 2.5.2 提供する試料・情報の種類

脳脊髄腫瘍の患者さんの腫瘍組織凍結標本、病理標本、DNA、RNA、タンパク質等の抽出物、脳脊髄腫瘍細胞株、血液、髄液等を提供します。

### 2.5.3 提供の方法

各共同研究機関における倫理委員会承認を経た上で上記の試料・情報を提供します。

#### 2.5.4 匿名化の方法, 匿名化しない場合はその理由と個人情報保護の方法

個人に関わる情報としては、年齢、性別、病理診断、手術日、病歴、治療の内容、画像情報、各種検査データ等が用いられます。患者さんの検体や診療情報からは住所、氏名などは削られ新しく符号がつけられます（匿名化）。これらの解析結果については、横浜市立大学には守秘義務があり、患者さん及びご家族のプライバシーの保護には十分注意いたします。匿名化された情報は厳重に保管します。したがって学会や学術誌などへの研究成果の発表またはデータベースへの登録などによって、患者さんの個人情報が漏れたり、特定されたりすることはありません。

### 3 予測される研究結果及び予測される危険や不利益

#### 3.1 予測される研究結果

脳脊髄腫瘍はまれな病気であり、全国的な共同研究グループを通して多くの検体を集めて解析することで遺伝子異常などの検出が進むことが期待されます。また腫瘍細胞株の樹立を行い、共同研究機関を含めた施設にて研究を進めることで遺伝子異常に基づく新しい治療法の開発が将来的に期待できます。更には初代培養細胞株を用いて薬剤、放射線治療等の効果を検討することは治療効果や生命予後を予測する指標につながるものが期待されます。また研究結果がデータベースを介して国内外の研究者に利用されることによって研究全体が推進され、新規技術の開発が進むとともに、今まで不可能であった疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立に貢献する可能性があります。

#### 3.2 予測される危険や不利益

診療に使用された後の保管試料を用いるため、患者さんへの身体的な危険はありません。また横浜市立大学あるいは共同研究機関により厳重に管理・匿名化された上で解析施設において遺伝子・蛋白解析が行われますので、個人情報が漏洩することはありません。また樹立細胞株に関しても匿名化されることから個人情報が漏れたり、特定されることはありません。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に定める生殖細胞系列のヒトゲノム・遺伝子解析研究は含まれておらず、得られた結果は遺伝するものではないため不当な差別につながる可能性はありません。

### 4 参加の自由と同意の撤回について

この文書は研究に参加していただけるかどうか同意を確認させていただくものです。この研究への参加をご辞退されても、今後の治療や検査には全く影響いたしません。もし同意書を提出したあとで、研究への参加をやめたいと思われた場合は、その理由にかかわらず、いつでも「同意の撤回」(ゲノム様式第5号)の文書を用いて、参加を中止することができます。同意の撤回書に記載されている住所に郵送するか、記載されている個人情報管理者へ連絡してください。

なお、この研究のためにあなたからいただいた脳脊髄腫瘍検体、髄液、及び血液は、研究以外の目的では使用いたしません。そして、研究期間が終わるまで匿名化ラベルが貼られた状態で匿名化ラベル検体として横浜市立大学脳神経外科もしくは共同研究機関における低温槽に凍結保存するという方法で厳重に保管いたします。またその所在や使用に関する履歴に関して各研究機関における研究責任者が厳重に管理を行います。また、途中で参加を中止された際には、直ちに試料については個人識別情報や検体番号を削除した上でその試料の種類に応じた適切な方法で破棄処分いたします。

ただし、同意の撤回をお申し出いただいた時点で、すでに研究結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。また、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であっても、あなたのデータを特定出来ない場合は破棄できない可能性があります。

### 5 研究結果の取り扱いについて

この研究により得られる遺伝子解析の結果によっては、さらに詳しい研究が必要となる可能性もあり、結果をどのように理解すべきかであるか現時点では明確になっておりません。そのため、この研究での遺伝子解析の結果をあなたに開示することができませんのであらかじめご了解ください。ただし、偶然にこの病気とは関係のない重大な病気との関係が見つかる場合がまれにあります。この場合には倫理委員会等にその結果をお知らせすることの有用性を諮り、お知らせすることがあなたのために有益であると

いう判断が成された場合に診療担当の医師からお知らせする場合があります。結果について分からないこと、疑問なこと、あるいは不安なことがありましたら、主治医もしくは専門医師によるカウンセリングをさせていただきます。

## 6 遺伝カウンセリングについて

遺伝子解析に関して、ご質問などありましたら、遠慮なくおっしゃってください。また、必要に応じて、当院の遺伝子診療部の専門医による遺伝子カウンセリングを受けていただくこともできます。なお、遺伝子カウンセリングを希望される場合は、主治医にその旨をお申し出ください。遺伝子カウンセリングを受けていただく場合は、別途病院規定の費用がかかります。

## 7 研究の費用負担及び利益相反について

研究にかかる費用は、横浜市立大学脳神経外科基礎研究費及び文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C：IDH1 変異神経膠腫に対する NAD+ 枯渇促進を目的とした修飾療法の開発：代表、立石健祐）等により行われますので、あなたに請求されることはありません。しかし、この研究にご参加頂くことによる負担軽減費などの支給はありません。なおこの研究に関わる利益相反については、利益相反委員会の審査の結果、存在しないことが確認されています。

## 8 プライバシーの保護について

この研究で得られた結果は、学会発表や学術雑誌で発表されることもあります。そして最終的には、この病気の新たな治療法の開発や病気の原因を明らかにするために用います。しかし、あなたの氏名や身元などのプライバシーは匿名化して管理するため、一切公表されることはありません。

## 9 健康被害の補償について

本研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。この研究により予定された手術、検査の方法や切除範囲が変わることはありません。術後の放射線治療や化学療法の方法が変わることもありません。したがって本研究により直接の健康被害が発生することはありません。

## 10 研究実施計画書等の開示について

あなたのご希望があれば、本研究のさらに詳しい研究計画の内容や遺伝子を調べる方法等について、その内容をご説明いたします。また、今後あなたのご希望に応じて、本研究の進み具合やその成果、学術的な意義を、分かりやすい形で、あなたご自身に説明させていただきます。

## 11 関係者が研究の適正な実施のために診療に関する記録を閲覧すること

研究の適正な実施のために、モニタリング・監査に従事する者並びに倫理委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する情報を閲覧することがあります。

## 12 知的財産権について

この研究の成果によって知的財産権が生じた場合は、その権利はあなたではなく研究機関側に帰属します。ご了承ください。

## 13 研究期間終了後の検体の取り扱いについて

この研究の実施期間は研究開始許可日から 2022 年 11 月 30 日まで予定していますが、もしあなたが同意して下さるなら、将来の更なる研究のために、研究期間終了後も引き続き検体を保管させて頂きたいと考えています。この場合、あなたの検体は横浜市

立大学ヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会で承認された研究に使用いたします。研究が決まりましたら、計画書に基づき改めてご説明させていただくか、大学ホームページに情報公開用文書を掲示いたします。

## 14 質問・連絡先

あなたがこの研究に関して知りたいこと、心配なことや相談がありましたら、すぐに私達にご質問、ご連絡ください。

- ・ 研究責任者の氏名、職名及び連絡先

山本 哲哉（職名：教授）

連絡先：045-787-2800

所 属：横浜市立大学医学部医学科脳神経外科学

- ・ 分担医師の氏名、職名及び連絡先

立石 健祐（職名：助教）

連絡先：045-787-2800

所 属：横浜市立大学医学部医学科脳神経外科学

村田 英俊（職名：准教授）

連絡先：045-787-2800

所 属：横浜市立大学医学部医学科脳神経外科学

中村 大志（職名：助教）

連絡先：045-787-2800

所 属：横浜市立大学医学部医学科脳神経外科学