

ヒトゲノム・遺伝子解析研究審査結果通知書

通知番号 60 号

平成16年6月10日

申請者（研究責任者）

三輪正直 殿

学 長

岩崎 洋一

（公印省略）

課題名 タイ王国胆道がんの症例・対照研究による遺伝子多型の解析

平成16年4月30日付けで申請のあった上記課題に係る研究計画書を審査した結果、
下記のとおり判定したので通知します。

記

判 定	承 認 不 承 認
理 由	

* 受付番号	65
* 受付年月日	16. 4. 30

研究計画審査申請書

平成 16 年 4 月 30 日（提出）

筑波大学長 殿

下記の研究について、研究計画書を添えて申請します。

申請者（研究責任者）

所属 基礎医学系

官職 教授

氏名 三輪 正直  印又は署名

組織の長の認印 

研究実施場所の長の認印 

記

研究課題名	タイ王国胆道がんの症例・対照研究による遺伝子多型の解析		
新規・変更	新規申請 ☒ 変更申請 ☐ （いずれかを○で囲む。）		
研究実施場所	筑波大学大学院人間総合科学研究科 生化学・分子腫瘍学研究室	共同研究機関名	タイ王国国立がんセンター フランス国際対がん連合(IARC) 栃木県立がんセンター 国立がんセンター研究所 タイ王国ソクラ大学

- （注） 1 審査対象の研究計画書を添付すること。
2 * 欄は、記入しないこと。

* 審査結果通知年月日	* 平成 年 月 日	* 通知番号	
-------------	------------	--------	--

研究計画書

1 研究課題名： タイ王国胆道がんの症例・対照研究による遺伝子多型の解析

2 研究担当者：	所属	人間総合科学 研究科	官職	助教授	氏名	内田 和彦
	所属	人間総合科学 研究科	官職	講師	氏名	花井 修次
	所属	人間総合科学 研究科	官職	助教授	氏名	轟 健
	所属	栃木県立 がんセンター	官職	室長	氏名	本荘 哲
	所属	国立がん センター研究所	官職	室長	氏名	太田 力
	所属	タイ王国・厚生省 医務局	官職	副局長	氏名	Somyos Deerasamee
	所属	タイ王国・国立 がんセンター	官職	副所長	氏名	Petcharin Srivatanakul
	所属	タイ王国・ ソンクラ大学	官職	副教授	氏名	Hutcha Sriplung
	所属	フランス・ IARC	官職	部長	氏名	Hiroshi Ohshima

3 研究の概要

別紙 1-1 に記載

4 研究の意義、目的、方法（対象となる疾患、分析方法等。将来の追加、変更が予想される場合はその旨。単一遺伝子疾患等の場合には研究の必要性、不利益を防置等の特記事項等。）、期間、予測される結果及び危険、個人情報の保護の方法（匿名化しない場合の取扱を含む。）

別紙 1-2 に記載

（注） 1 紙面がたらない場合は、別紙に明記してください。

2 変更申請の場合は、変更個所に下線を引いてください。

5 提供者を選ぶ方針（合理的に選択していることがわかる具体的方法、提供者が疾患や薬剤反応性異常を有する場合等にあつては、病名又はそれに相当する状態像の告知方法等。）

タイにおける提供者選択の指針に従い提供者を選択する。その人が病名又はそれに相当する状態像等の告知を受けており、研究への協力の可否について冷静な判断を行える能力を有していると思われる患者。

6 試料等の種類、量

末梢血液 約20ml

7 共同研究機関の名称、研究責任者等の氏名及び所属

タイ王国 国立がんセンター	副所長	Petcharin Sribatanakul
タイ王国 ソンクラ大学	副教授	Hutcha Sriplung
栃木県立がんセンター	室長	本庄 哲
国立がんセンター研究所	室長	太田 力
フランス 国際対がん連合	部長	Hiroshi Ohshima

8 インフォームド・コンセントのための手続き及び方法

インフォームド・コンセントは担当医師もしくはそれに準ずるものが十分な説明を行う。説明の後、本研究への協力の可否を提供者の自由意志により決定してもらう。本研究への協力に同意していただける場合には同意書に必要事項を記入していただき、同意書の原本はタイ王国の共同研究者が保管する。

9 インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書

別紙の通り 2, 3, 4

10 提供者本人からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合、その研究の重要性及び本人から試料等の提供を受けなければ研究が成り立たない理由並びに代諾者等を選定する考え方

本研究は提供者本人からの文書による同意取得を原則とし、代諾者等の同意による試料の使用は行わない。

11 遺伝情報の開示に関する考え方

研究の結果得られた提供者の遺伝情報に関しては、提供者本人が希望した場合には解析が適当な段階まで進行した時点で、提供者に対して提供者に関する本研究の結果を担当医師より通知するものとする。

12 研究実施前提供試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、本指針への適合性

本研究は、より多くの臨床試料を解析することが精度の高い解析結果を導くために必要不可欠である。そのために本研究開始以前にタイ王国より提供を受けた臨床試料も本研究に使用する。本研究実施前に提供を受けた試料を本研究で利用する際には、提供試料を本研究に使用することに関して提供者により文書による同意を得ているものを使用することとする。

1 3 他の研究機関から試料等又は遺伝情報の提供を受ける場合のインフォームド・コンセントの内容

他の研究機関から試料又は遺伝情報の提供を受ける場合は、当該提供機関において「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 13 年 3 月文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）」に沿ったインフォームド・コンセントが行われていなければならない。

本研究では、別紙 2、3、4 に示す。別紙 5 にタイ王国での倫理審査が行われている旨を示すタイ国立がんセンター所長からの文書を示す。

1 4 試料等又は遺伝情報を外部の機関に提供する場合や研究の一部を委託する場合の匿名化の方法等の事項（契約の内容を含む）。

匿名化はタイ国立がんセンターで行われており、筑波大学から他機関に試料又は遺伝情報を提供する場合、研究の一部を委託する場合において匿名化はすでにされている。

1 5 試料等の保存方法及びその必要性（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。）

本研究は提供試料に関して、対象を解析した後に、標的と思われる関連遺伝子について詳細な解析を行うため、提供試料の保存は欠かせない。提供試料はタイ王国で匿名化された後、筑波大学基礎医学系の施設可能な部屋もしくは施設可能な保存容器で厳重に保管する。

1 6 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合にはバンク名、匿名化の方法等
ヒト細胞・遺伝子・組織バンクへの試料等の提供は行わない。

1 7 試料等の廃棄方法及びその際の匿名化の方法

タイ王国では同国の通常と同様の手順により試料等を廃棄する。筑波大学基礎医学系は匿名化済みの試料のみが存在するため、機関が定めた生物組織等の廃棄手順に則り試料等の廃棄を行う。

1 8 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

本研究に関する遺伝カウンセリングにはタイ王国で応じるものとする。タイ国立がんセンターの医師からなるカウンセリング体制で対応する。

1 9 研究資金の調達方法

平成 16 年度 文部科学省科学研究費 特定領域 C 研究代表者 三輪正直

研究課題 タイ寄生虫感染関連胆道がんの症例・対照研究による遺伝子多型の解析

別紙 1-1 研究の概要

- 1) タイ国東北部の胆道がん（主に肝内胆管がん）多発地域の Kohn Kaen の一部である Nakhon Phanom 地方の地区の胆道がん患者を症例群とし、性・年齢（+/-5 歳）居住地区をマッチさせた対照群を選定している。Dr. Petcharin らが対象者からの書面による同意を得た上で末梢静脈血を採取し、筑波大学にて DNA 抽出を行う。同時に、調査票を用いて、肝吸虫感染歴、喫煙、飲酒および食事などのライフスタイル要因に関して面接調査を行う。肝内胆管がんと肝細胞がんとの鑑別には、血液中の CA19-9、AFP などの腫瘍マーカーを、また、Dr. Pacharin 医師による超音波診断を併用する。平成15年度は、超音波診断がなされていない症例・対照群について超音波診断と採血により CA19-9 の再測定を行い、診断を再確認し、必要に応じて症例数を増やす。コーンケン大学の Dr. Banchoh の協力を得て、OV 抗原を精製し、抗体価からも寄生虫感染の実体を調べる。
- 2) 対象とする酵素遺伝子は、発がん剤の代謝酵素 CYP 2E1、DNA 修復関連遺伝子として XRCC1、HOGG1 は、筑波大学にて、炎症に関連する MPO、iNOS 遺伝子の解析はフランスの IARC の大島研究室にておこなう。
- 3) 疫学統計的な解析は、本荘博士、Dr. Hutcha, Dr. Petcharin が行う。

別紙 1-2 研究の意義、目的、方法

1. 研究の意義

胆道がん（肝内胆管がん、胆嚢がん、肝外胆管がん）は、比較的まれながんであるが、早期発見が困難であり予後は極めて不良である。手術可能例が少ないため分子生物学的研究に必要な標本数が少ないことなどから病因解明の立ち遅れが著しい。

タイ王国北東部の Khon Kaen 地方の肝臓がん罹患率は世界一であり、同地方の肝臓がんの80%以上が肝内胆管がん（cholangiocarcinoma）である。これまでの易学研究及び動物実験の結果から、肝吸虫 *Opisthorchis viverrini* (OV) との関係が強く示唆されており、肝吸虫感染（炎症）とニトロサミン生成・活性化が胆道がん発がんに効いているとのデータがある。

同地方の少なくとも半数以上の住民にOV感染の既往があると考えられているが、感染者の中にも胆道がんを発症する人としらない人が存在することから、胆道がんの発生には、遺伝的な背景も関係している可能性が大きい。興味深いことに、肝吸虫感染者で胆道がんを発生した患者のがん周辺組織では、CYP2A6 の発現量が高いとの報告がある。

平成9年度より平成12年度まで、文部省国際学術研究の研究班「南西アジアと日本におけるヒト胆道癌の発生・進展に関する遺伝子癌生物学的研究」（がん特別調査）を行い、その結果タイ王国胆道がんの標本を入手した。現在全染色体レベルでの遺伝子の変化を Comparative Genomic Hybridization (CGH)法により、DNA コピー数の異常として分子腫瘍学的に調べつつある。分子腫瘍学的には、基盤研究「アジアにおけるヒト胆道がんの発生・進展に関する遺伝子がん生物学的・分子疫学的研究で研究経費350万円の助成を受けている。上記の共同研究が基礎となつて、平成13年より平成14年度まで特定領域研究により分子疫学を主とした本課題（公募研究）が採択されており、また、平成15年度より、対象遺伝子を拡大して「タイ寄生虫感染関連胆道がんの症例・対照研究による遺伝子多型の解析」の公募研究が採択された。さらに平成16年度は、上記の研究課題で、対象とする遺伝子多型の種類を増やし、また、検体採取の地域を増やした研究計画が公募研究として認められた。

2. 研究目的

本研究では、発がん剤の代謝活性化に寄与している分子種の CYP2A6 の酵素活性が低下している variant type を有する個体では、胆道がんの発がんリスクが低下し、一方、解毒に関係している GSTT1 や GSTM1 の酵素活性が低下している個体ではリスクが上昇しているとの作業化説を立てて症例・対照研究を実施する。また、DNA の修復、炎症の面からも調べるため、CYP2E1, XRCC1,