

# わが国における肝細胞癌の発症・予後に対する、

## EGF 遺伝子の機能的多型に関する検討

### 説 明 書

#### 1 研究の趣旨

##### (1) 研究目的、意義と研究参加へのお願い

この研究は、肝細胞癌という病気に関係があると考えられる遺伝子の型を調べるものです。「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」であり、人間は細胞一つ一つの中に持つ「遺伝子」によって、親の体質を子孫に伝えていきます。「遺伝子」は、「DNA」という物質が組み合わさってできており、さらにこの DNA は A・T・G・C という 4 つの塩基という物質が鎖のように連なって作られています。人間は両親から約 30 億個の塩基ずつの遺伝情報を受け継いで体を作り、また種を保存しています。

近年、病気の遺伝子レベルでの研究が進んできています。人間は概ね同じ遺伝情報を持っていますが、顔が違うようにひとりひとり少しずつの遺伝情報の違いがあります。さまざまな研究で、この遺伝情報の突然変異が病気を生み出したり、遺伝情報のわずかの違いで例えば薬の効きが異なったり体質が変わるといようなことが少しずつわかってきています。遺伝子研究が進歩すると、将来かかる病気を予測することができたり、予防したり、将来的には遺伝子治療ができるようになるかもしれません。実際このような研究が少しずつ役立つようになってきており、例えば薬の量を遺伝子の型によって変えるオーダーメイド治療などは始まっています。

今回我々が注目しているのは、当科で手術治療などをおこなっている肝細胞癌と遺伝子の関係です。人間が生まれつき持っている上皮成長因子遺伝子 (EGF 遺伝子) と呼ばれる遺伝子には 3 つの型 (多型) があることが判明しており、この遺伝子多型によって肝細胞癌をわずらう確率が違うのではないかという報告があります。今回、この遺伝子を調べさせていただき、当科で治療を受けていただいた多くの患者さんのデータを用いてこの遺伝子と肝細胞癌の関連を分析させていただきます。将来この遺伝子の型によって、肝細胞癌の治療法や、検査の頻度を変えるといようなオーダーメイド医療の進歩に役立つことはできないかと考えています。

この研究をおこなうためには、一部分だけですが遺伝子を調べる必要があります。当科では、手術治療をうけていただいたすべての患者さんに、治療のために切除した標本を将来の研究のために保存することを説明し、同意がえられた患者さんの摘出標本はすべて保存しております。今回、この摘出標本から遺伝子を抽出し、この研究をおこなわせていただきます。ただし、遺伝情報というのは重要な個人情報であり、検体の提供に同意いただ

いた患者さんでも遺伝子の研究には抵抗のあるかたがいらっしゃるかもしれません。遺伝子領域の研究は近年発達したものであり、例えば研究でわかった遺伝子の種類によって、将来病気にかかる可能性が高いことがわかってしまったり、同じ遺伝子をもつ家族の遺伝病を予測してしまうようなことが起こりえるかもしれません。このような面は従来の医療では見られなかったことであり、新たな倫理的、法的、社会的問題が生じる可能性がないとは言えません。遺伝子研究の際にあげられている問題点としては、患者さんの将来の発病に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での不安、などが言われています。

今回の研究は、人間の全遺伝子を対象にしたものではなく、一遺伝子のみの解析で、重大な遺伝疾患が判明するような可能性は極めて低いと思われます。ただし、上述したように遺伝子解析研究の持つ利点と不利な点がありますので、手術時に検体の提供に同意をいただいた患者さんでも、遺伝子研究に抵抗のあるかたはご連絡ください。

## (2) 研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由について

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

手術時に検体の研究利用に同意した場合でも、あなたは不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合は採取した検体や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、検体や遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

## 2 研究計画の説明

研究題目	わが国における肝細胞癌の発症・予後に対する、上皮成長因子遺伝子の機能的多型に関する検討
研究機関名	名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器外科学
研究責任者の職名・氏名	小寺 泰弘 (消化器外科学・教授)
研究分担者の職名・氏名	山田 豪 (消化器外科学・病院助教) 藤井 努 (消化器外科学・助教) 末永 雅也 (消化器外科学・大学院生) 奥村 徳夫 (消化器外科学・大学院生)
共同実施機関名・責任者の氏名	(ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります)
対象とする疾患名	肝細胞癌
調査する全ての資料項目 (日常診療から得る情報も含む)	上皮成長因子遺伝子の多型、肝細胞癌の臨床病理学的因子 (年齢、性別、腫瘍径、腫瘍個数、発育様式、被膜形成、被膜浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、血管侵襲、胆管侵襲、肝内転移、非癌部の所見、組織型、進行度、腫瘍マーカーAFP、無再発生存期間、生存期間) (ただし、倫理委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります)

#### (1) 研究目的

この研究の目的は、肝細胞癌の危険因子となる遺伝子の一つを解明することです。本邦における肝細胞癌死亡者数は年間およそ 3 万人と言われており、肝細胞癌は日本やアジア諸国に多いと言われております。肝細胞癌は、B 型肝炎や C 型肝炎が背景となって発症することが多く、本邦で肝細胞癌が多いのも肝炎の罹患率が高いことが原因の一つと考えられます。今回、日本人における EGF 遺伝子の多型を調査します。海外では、この EGF 遺伝子の多型が人種による肝細胞癌の発症率の違いを起こしているのではないかと報告があります。今回の研究で、日本人が肝細胞癌のリスクとなる EGF 遺伝子の多型を多く持つのかどうかを明らかにし、EGF 遺伝子の多型の測定が患者さんの治療や経過観察の方針決定に寄与する可能性を探求します。

#### (2) 研究への参加をお願いする理由

この研究は、B 型肝炎もしくは C 型肝炎を患っており、肝細胞癌を発症した患者さんの検体でおこなわせていただきます。肝細胞癌の多くは B 型肝炎もしくは C 型肝炎によって肝組織が破壊、再生を繰り返す過程で発症すると考えられておりますが、今回研究させていただく遺伝子の特徴もかわるのではないかと考えているためです。

#### (3) 研究方法・研究期間

1996 年 9 月から 2010 年 11 月までに入院し、肝切除術を施行された肝細胞癌患者さんの冷凍保存された肝細胞癌部の検体を用います。冷凍検体から遺伝子を抽出し、EGF 遺伝子のみをポリメラーゼ連鎖反応という方法で複製して数を増やします。その増やした遺伝子を制限酵素断片長多型法といって、特定の部位の遺伝子を切断し長さを測るという方法で多型を測定します。この方法による測定はほぼ 100%の確率で結果が得られます。得られた結果を手術後の再発までの期間や生存期間などのデータと Kaplan-Meier 法やログランク法などの統計手法を用いて検討します。

摘出標本から抽出した遺伝子は匿名化して保存し、今後新たに肝細胞癌の研究に有用と判断された遺伝子の研究に用いる場合があります。その場合は、名古屋大学医学部付属病院の倫理委員会の審査を受け、患者さんにホームページ上で説明、周知をおこなったうえで遺伝子研究に利用させていただきます。

#### (4) 実施計画などをさらに知りたいとき

希望があれば、個人情報保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この臨床的遺伝子診断の計画の内容を見ることができます。遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意し、説明いたします。

### 3 被験者にもたらされる利益及び不利益

本遺伝子解析研究の結果が、検体を提供した人に直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどありません。

まれに、偶然に重大な病気との関係が見つかることがあります。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

本研究の成果は、将来、肝炎や肝細胞癌に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになることに役立つことが期待されます。

本研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるかが個人情報管理担当医以外には分からないように、5に述べる匿名化などを行って、個人情報を厳重に管理しています。遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとはいえませんので、十分な注意が必要です。

### 4 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

この研究を拒否されても不利益を被ることは一切ありません。今までどおり、肝細胞癌手術後の経過観察を受けていただくことができます。

### 5 個人情報の保護

患者さん個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも最も厳重に管理されます。

遺伝子解析の結果は、いろいろな問題を引き起こす可能性があるために、他人に漏れないように、取扱いを慎重に行っています。解析を開始する前に、あなたの検体や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（匿名化）。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、検体を採取した病院で管理担当医師が厳重に保管します（連結可能匿名化）。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には符号しか分からず、誰の検体を解析しているのか分かりません。

この研究成果は、学会や学術誌で発表される場合があります。その際も、個人を特定できる内容の発表には決してなりません。

### 6 検査結果を伝えることについて

本研究は、多くの方々の協力を得て EGF 遺伝子の多型の違いを調べ、病気の発症、診断、治療に影響を与える遺伝子であるかどうかの手がかりを探すものです。この結果、なんらかのきっかけが見いだされたとしても、その意義をあきらかにし、実際に応用するには、さらに多くの研究が必要です。従って、すぐに個人の病気の治療に役

に立つ結果が出る可能性はほとんどありませんが、希望があれば解析結果をお知らせいたします。解析結果保持期間内に申し出てください。それ以後はその結果を保管できない場合があります。

#### 7 治療がない疾患の罹患有無の検査を受ける人の意思を十分に確認できない場合の結果の伝え方について

同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない家族への連絡については、患者さん自身から行っていただくことを原則としますが、患者さんの了解のもとに当方が行うことも可能です。しかし、家族の健康にとって極めて重要な医学的情報であって、知らせることにより重大な結果になることを防止でき、他に手段がなく、倫理委員会も同様に考えた場合には、患者さん本人の了解が得られなくても家族に連絡をとる場合があります。

#### 8 研究結果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

#### 9 研究から生ずる知的財産権について

遺伝子解析の結果に基づいて、特許等の知的財産権が生じる可能性があります。この知的財産権は、提供された検体やそこに含まれている遺伝情報そのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。したがって、検体提供をおこなったあなたに知的財産権はありません。また、その知的財産権により経済的利益が生じても、同じ理由によりあなたはその権利を主張できません。

#### 10 目的とする検査が終わった検体がどう扱われるか

検体は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本遺伝子診断のために使用されます。もし同意していただければ、将来の医学研究（本研究と関連した研究など）のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。この場合も、5で説明した方法により、誰の検体かわからないようにしたまま、検体を使い切るまで保管します。将来、検体を医学研究に用いる場合には、改めてその研究について申請し、承認を受けた上で実施します。

将来の医学研究のための保管について同意いただけない場合は、この研究が終了後、検体を廃棄いたします。

#### 1 1 研究用の検査の費用について

この遺伝子診断は当科の研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。しかし、遺伝子診断の結果により、医療として認められている新たな検査や治療が必要となったときや、遺伝カウンセリングは一般診療と同様の個人負担となります。なお、検体の提供に対しての報酬は支払われません。

#### 1 2 有害事象発生時の対応等

摘出標本を用いた研究であり、健康被害の可能性はありません。万一、今回の研究で発見された遺伝情報によって精神的な不安を抱えられるなど問題が生じた場合は遺伝カウンセリングを受けていただく等配慮をいたします。また、現時点では想定できないような不測の事態の際は、倫理委員会と検討のうえ最善の対応いたします。

#### 1 3 利益相反

利益相反はありません。

#### 1 4 遺伝の悩み及び遺伝子診断前後の不安に対する遺伝カウンセリング

あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合に備えて、遺伝カウンセリング部門を設置しています。ここでは、遺伝カウンセリング担当者があなたの相談を受けることが可能です。診療を担当する医師、この研究についての説明担当者にその旨申し出てください。連絡先は15のとおりです。

#### 1 5 問い合わせ・苦情の受付先

##### ○問い合わせ先

説明担当者氏名： (電話 052-744-2249 、ファックス 052-744- 2252 )

診療担当医師氏名： (電話 052-744-2249 、ファックス 052-744-2252 )

##### ○苦情の受付先

名古屋大学医学部総務課：(052-744-1901)

平成 年 月 日

説明医師署名\_\_\_\_\_