

「リンチ症候群の拾い上げ及び遺伝子診断に関する多施設共同研究」

同意説明文書

この説明文書は研究にご協力いただけるかどうかを判断していただくために、担当医師（研究者）の説明を補い、理解を助けるために用意されたものです。内容について分からないことや心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師にお尋ねください。また、この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思で決めてください。ご協力いただけなかった場合でも、これまでと変わらず診療を行い、不利益となるようなことはございません。また、本研究へのご協力を同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。

札幌医科大学 消化器内科学講座

作成日：2016年12月21日

1. はじめに

私たちの遺伝情報（ゲノム情報とも言います）を医療に活用することができれば、病気の治療や予防など私たちの健康は大いに向上すると期待されており、こうした新しい医療のあり方を、現在世界中が模索しています。しかし、そのためには、私たちのゲノム情報をどのように調べ、そこから予測される結果をどのようにお伝えしたらよいのか、その適切な対応を確立させなければなりません。また、ひとりのゲノム情報を調べるだけでは、わからないことがたくさんあるために、多くの人のゲノム情報と臨床情報を社会の中で共有し、健康のために活用するためのルール作りも必要不可欠です。現在、国を挙げてこの問題に取り組もうとしています。この研究は、その一環として計画されました。研究に協力いただいた方々に、ご迷惑をかけることがないように、遺伝情報の取り扱いのルールを作りながら、慎重に研究を進めていきます。

ゲノム情報を用いた新しい医療のあり方は、これまでできなかった多くのことを可能にしてくれるものと期待されます。実現には、一人でも多くの方のご協力が必要になってまいります。研究へのご理解とご協力をお願い申し上げます。

1) 遺伝と遺伝子について

遺伝とは、親から子、子から孫へというように顔かたちや肌の色、性質や体質そして時には病気といった人の特徴が伝わる現象です。このような特徴を実際に伝えているものが**遺伝子**です。

遺伝子は DNA（ディーエヌエー）がつながった長い糸のようなものです。DNA の構造の一部を作っている塩基には A（アデニン）、G（グアニン）、C（シトシン）、T（チミン）という4種類があり、この塩基の並び方（塩基配列）は遺伝子の種類ごとに決まっています。DNA の塩基配列はタンパク質を作る時に使われるアミノ酸の種類と順番を決めています。そして細胞のなかで実際にいろいろなたらきをしているのがタンパク質です。つまり遺伝子はタンパク質を作る際に必要な設計図なのです。

遺伝子の塩基の並び方（塩基配列）は、基本的には人類すべてに共通のものですが、一人ひとりでは違いのある部分もあります。この違いが、顔のかたちや体質などの個人差となって現れています。

人には約2万種類の遺伝子があり、一人の人のどの細胞にもこの2万種類の遺伝子が2つずつ含まれています。そのうちの1つはお父さんから、もう1つはお母さ

んから受け継いでいますので、血がつながっている方の何人かが、ある遺伝子で同じ塩基の並び方（塩基配列）を持っていることがあります。

2) リンチ症候群とその原因について

大腸がんや子宮内膜がんなど多種類のがんが家族に多発する場合があります。以前から知られていました。現在ではこのような病気は、**リンチ症候群**と呼ばれています。リンチ症候群の患者さんの家族歴を調べると、家系内に大腸がんの他、子宮内膜がん、卵巣がん、胃がん、泌尿器腫瘍（おもに腎盂・尿管がん）など多種類の臓器のがんにかかった人が多い、およそ50才未満の若い年齢でがんにかかる、二度も三度も別のがんにかかるなどの特徴があります。

どのように遺伝するか？

リンチ症候群は遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝という形式で遺伝します。これは両親のどちらかがリンチ症候群である場合、その原因となる遺伝子の異常が性別に関わり無く50%の確率で子供に引き継がれるということです。細胞が分裂して増える時にはDNAが複製されて二倍に増え、次の世代の細胞に半分ずつ伝えられます。最近、遺伝子の研究が進んだ結果、リンチ症候群の原因はこのDNAを複製する時に起きた間違いを見つけて直す働きがうまく行なわれないためであることが分かってきました。

リンチ症候群に関する遺伝子とその働き

リンチ症候群の患者さんのがん細胞から取り出した遺伝子を調べると、マイクロサテライトと呼ばれるDNAの繰り返し構造、（例えば,AAAAAAAAAAAAAAAAやCACACACACACACA等）の繰り返しの数が正常の細胞に比べて短くなったり、逆に長くなったりする変化が見つかります。このようなDNAの異常は**マイクロサテライト不安定性（MSI）**と呼ばれ、通常の大腸がんや子宮内膜がんの1割から2割の症例で認められますが、リンチ症候群の患者さんのがん細胞を調べると8割から9割と非常に高い頻度で起きていることが報告されています。複数のマーカーを利用してこの検査を行い、一定の基準を満たしますと、MSI-Hという高頻度にマイクロサテライト不安定性を起こすがんと判定されます。

マイクロサテライトはDNAを複製（コピー）するときが一番間違いが起きやすい場所と考えられていますが、正常の細胞にはこのような間違い（突然変異）を見つけて、修復する働きがあります。このような働きをしている重要な遺伝子の一

つがミスマッチ修復遺伝子というものです。ミスマッチ修復遺伝子は大腸菌から人間まで多くの生物に共通して存在し、細胞の分裂や増殖が起きる時に必要なDNAの複製を正確に行うために必要な蛋白質を作っています。リンチ症候群の患者さんではこれらの原因遺伝子のどれかに生まれつきの異常があり、DNAをコピー（複製）する際に起きた突然変異を修復する働きが低下しているために、細胞分裂の度に遺伝子の突然変異が蓄積し、最終的にがんにかかり易くなるものと考えられています。

リンチ症候群にできやすいがんが50歳未満で発症した、血縁者にこれらのがんが多く発症している、あるいは腫瘍組織のMSI検査や免疫組織染色検査で異常がある場合、リンチ症候群の疑いがあります。ただし、これらの基準を満たした方でも、リンチ症候群であることが確定したわけではなく、診断の確定にはリンチ症候群の原因遺伝子に異常があることを確認する必要があります。

3) 遺伝子の変異と遺伝子診断の目的と意義

正常な遺伝子の塩基の並び方（塩基配列）の一部が変化をおこしている場合を「**変異（へんい）**」と呼んでいます。変異の種類によっては、その遺伝子の通常のはたらきが失われることがあり、その結果、病気の原因となる場合があります。すべての変異が病気と関係するわけではありませんが、場合によっては、変異を起こした遺伝子をもつ細胞は、正常なコントロールができなくなり、**がん細胞**に変化してしまうことがあります。多くの場合、長い生活の中で、ある一部の細胞の遺伝子に変異が起こり、**がん細胞**となりますが、**がん**に関係している遺伝子の変異が、生まれつき、体すべての細胞にある人がいます。そのように遺伝子に変異を生まれつきもっているひとの多くは、親からその変異を引き継いでいることが多いのです。

遺伝子検査とは病気の原因となっている遺伝子の塩基配列を調べ、**病気の原因となりうる変異（病的変異）**があるかどうかを調べる方法です。

これまでリンチ症候群の診断の補助として、家族歴を調査し、家族に大腸がんや子宮内膜がんなどにかかった方が何人いるかを調べることで行われてきました。欧米の報告ではリンチ症候群は全大腸がんの約1～6%程度と推定されています。しかし、日本人のリンチ症候群の正確な頻度は未だ詳しく分かっていません。リンチ症候群の原因遺伝子の一部が明らかにされたために、現在では遺伝子で確定診断ができるようになりました。したがって、リンチ症候群の遺伝子検査では、原因遺伝子である**MSH2**、**MLH1**、**MSH6**、**PMS2** および**EPCAM**を調べます。私たちは

家系内あるいは個人でがんが多発した方、若年で発症された方、あるいは手術や内視鏡検査等で得られたがんの組織の検査でマイクロサテライト不安定性もしくは、**MSH2, MLH1, MSH6, PMS2**蛋白の染色パターンに異常が認められた方について、リンチ症候群の遺伝子検査を行い、異常が認められた場合に適切ながんの予防と早期治療を行えるようにしたいと考えています。また、このような研究を通じて日本人におけるリンチ症候群の正確な頻度や臨床的特徴を調査し、今後の診療や研究に役立てたいと考えています。

2. 研究協力をお願いする対象となる方

この研究では、既往歴・家族歴や腫瘍組織の分子検査によりリンチ症候群の可能性のある方にご協力をお願いしています。リンチ症候群の可能性が疑われる方に遺伝子診断（遺伝学的検査）を実施し、遺伝子の変化を確認します。具体的には、以下の方を対象に解析を行います。

- 1) 腫瘍組織を用いた検査にて、ミスマッチ修復欠損が認められる方、
- 2) 既往歴や家族歴でリンチ症候群関連がんを認め、リンチ症候群が疑われる方
- 3) リンチ症候群の確定診断を受けている方及びその血縁者

3. ご協力をお願いすること・解析の方法

既往歴・家族歴や腫瘍組織の分子検査によりリンチ症候群の可能性のある方に確定診断のための検査として、7～20mlの採血（DNAのみを利用する場合は7ml、DNA/RNAを抽出して検査する場合は20ml）を解析のためにお願いいたします。調べる遺伝子としては、原因遺伝子であるミスマッチ修復遺伝子や類似した臨床所見を示す可能性のある疾患の原因遺伝子（*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*）またはその関連遺伝子（*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDH1, PTEN, AKT1, PIK3CA, SDHB, SDHD, STK11, TP53, SMAD4, BMPR1A, ENG, MLH3, MSH3, PMS1, MBD4, POLE, POLD1, TGFBR2, RPS20, BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD52, BRIP1, FAN1, FANCC, FANCE, REV3L, SMRCA4, BARD1, NFKBIZ, XRCC4, EPHX1, CDKN1B, BUB1, BUB3, BUB1B, GALNT12, ATM, XAF1, RBL1, RNF43, NTHL1, AXIN2, CNTN6, SCG5-GREM1, MCM9, SMAD9*）を予定しています。また、日本人のリンチ症候群の患者さん、もしくはその疑いが強い患者さんが、どのようながんにどのくらいの割合で発症するのか、何歳ごろから発症するのか、発症したがんには何か特徴

があるのか、検診で早期発見ができるか等を調べるために、これまでの診療情報、家族の健康状態に関する情報を事務局に集め、集計して統計学的な解析を行います。

4. 個人情報の保護

診療情報や遺伝情報、検体を研究に利用する際には、氏名や診療IDなどの個人を特定できる情報はすべて削除し、新しい番号をつけます（匿名化）。また、事務局に臨床情報や検体を送付するときも、匿名化されたままですので、プライバシーは保護されます。また、情報を研究グループ内で、あるいは社会で共有する場合は、そのルールをまず明らかにし、それをホームページなどで公開致します。ご協力頂けない場合は、ご連絡いただければ、情報の共有は行いません。

5. 費用負担、予想される利益・不利益、補償について

本研究に関わる、患者さんの新たな費用負担はありません。本研究では、通常診療により採取された検体や臨床情報を用いるため、個人情報、遺伝情報を厳重に管理することにより、不利益や健康被害が発生することは想定しておりません。したがって、補償はありません。本研究から得られた成果は、対象者や血縁者の今後の健康管理に有用で利益となる可能性があります。

6. 研究期間と登録予定人数

この研究は病院長承認日から平成33年3月31日の間に、リンチ症候群の可能性があると判定された当院10人（全体300人）の方を対象に遺伝子解析を実施する予定です。

登録期間: 病院長承認日から平成33年3月31日まで

研究期間: 病院長承認日から平成35年12月31日まで

7. 解析結果の開示

解析結果は、ご希望される方には開示する予定ですが、多くの遺伝情報を調べた場合は、開示できる結果はその時点で、当施設にて対応可能なものだけに限定させていただきます。その他の遺伝子で他施設にて対応が可能な場合は、その施設を紹介いたします。開示可能な遺伝情報に関しましては、ホームページなどで公開致します。

8. 研究成果の公表

研究成果は、個人が特定されることがないように学術集会や学術雑誌、研究施設のホームページ、データベースなどを通して公表いたします。

9. 研究終了後の登録情報について

本研究は、疾患の性格上、長期的に情報を保管することが極めて重要です。したがって、本研究で収集した情報や検体は、研究終了後5年間事務局で厳重に保管いたします。その後も、保管の継続に同意いただけない場合を除いて、保管をさせていただきます。新たな研究や継続研究への利用、外部施設への試料・遺伝情報の提供、保存期間の延長を行う場合は、改めて臨床研究審査委員会の承認を得たうえで、実施いたします。

10. 知的財産権・研究協力費について

得られた研究成果から特許等の知的財産権が生じた場合は、本研究施設や研究者に帰属することになります。研究協力による謝礼や交通費の支給はありません。

11. 利益相反について

本研究は特定企業との利益関係などはありません。

12. 遺伝カウンセリングについて

本研究では研究に参加する前に遺伝カウンセリングと同等の情報提供・サポートを行います。遺伝や疾患に関する不安や心配なことなどがありましたら、遺伝カウンセリング担当者に相談することが可能です。担当医師にご相談ください。

13. 研究参加予定施設

札幌医科大学消化器内科学講座

埼玉県立がんセンター腫瘍診断・予防科

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科

福島県立医科大学器官制御外科学講座

国立病院機構岩国医療センター外科

久留米大学消化器外科

岡山大学消化器外科

がん研有明病院遺伝子診療センター

星総合病院外科

広島大学消化器外科・移植外科

兵庫医科大学病院下部消化管外科

がん・感染症センター都立駒込病院

その他、倫理審査委員会にて本研究計画の承認を受けた施設

事務局：埼玉県立がんセンター

腫瘍診断・予防科

362-0806

埼玉県北足立郡伊奈町小室 780

TEL: 048-722-1111 内線 4502 FAX: 048-723-5197

14. 問合せ先

施設名 札幌医科大学 消化器内科学講座

担当医 山下健太郎

電話番号 平日日中 011-611-2111 内線 32110 (教室)、

夜間休日 011-611-2111 内線 32180 (10階南病棟看護室)

15. 臨床研究審査委員会の業務手順書、委員名簿および会議の記録の概要の公開について

この研究の実施に際しては、当院の臨床研究審査委員会において、この研究が科学的及び倫理的に妥当であることや、当院において行うことが適当であることが、審議を受け承認を得ております。

臨床研究審査委員会がどのように運営されているかを示した手順書、委員名簿および会議録の概要は公開されていますので、次にお問い合わせ下さい。

名称：札幌医科大学附属病院 臨床研究審査委員会

設置者：札幌医科大学附属病院長

所在地：札幌市中央区南1条西16丁目

お問い合わせ先：札幌医科大学附属病院 病院課臨床研究係

電話：011-611-2111 内線 31460

研究同意書

担当医（または遺伝カウンセラー）より、以下の項目について説明を受け、「リンチ症候群の拾い上げ及び遺伝子診断に関する多施設共同研究」にご協力いただけるようでしたら、該当欄に署名をお願いいたします。（各項目の説明について、ご理解いただいた場合には、□理解したに、ご自身で✓をおつけください）。

札幌医大附属病院 病院長殿

「リンチ症候群の拾い上げ及び遺伝子診断に関する多施設共同研究」への協力について

- ◇ この研究の目的・内容について □理解した
- ◇ この研究には、臨床情報収集と遺伝子解析が含まれること
□理解した
- ◇ この研究に協力するかどうかは、本人の自由意思により決められること
□理解した
- ◇ 同意は、不利益を受けることなく文書により撤回できること
□理解した
- ◇ 登録に際しては個人情報を用いないため、プライバシーは守られること
□理解した
- ◇ データや検体は、研究終了後も事務局に保管されること
□理解した
- ◇ 得られたデータや検体は、新たな研究のために利用されることがあること
□理解した
- ◇ その他、知的財産権、遺伝カウンセリング、研究成果の公表など
□理解した

以上のことをすべて理解、納得しましたので、本研究への協力に同意します。

同意年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

ご本人お名前（自署）_____

代諾者*お名前（自署）_____（続柄 _____）

