

「小児頭蓋内悪性腫瘍の遺伝子診断体制の構築」へご協力をお願い

—平成5年4月1日～平成25年2月13日までに当科において小児髄芽腫、小児上衣腫およびその他の小児頭蓋内原発グリオーマの手術を受けられた方へ—

研究機関名 岡山大学病院
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
研究機関長 岡山大学病院長 金澤 右
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長 大塚 愛二
責任研究者 岡山大学 脳神経外科 教授 伊達 勲
分担研究者 岡山大学病院 脳神経外科 助教 藤井謙太郎
岡山大学病院 脳神経外科 助教 石田穰治
岡山大学病院 脳神経外科 医員 大谷理浩
岡山大学病院 脳神経外科 医員 畝田 篤仁
岡山大学病院 脳神経外科 医員(大学院生) 坪井伸成
岡山大学病院 脳神経外科 医員(大学院生) 牧野圭悟
岡山大学病院 脳神経外科 医員(大学院生) 平野秀一郎

1. 研究の意義と目的等

1) 研究の意義

脳腫瘍は小児における悪性腫瘍の中では、最も発生頻度が高く、15歳未満の小児がんの約20%を占めます。近年の研究の進歩から、小児の脳腫瘍は成人の腫瘍に比べてその臨床像のみだけではなく遺伝子レベルでの特徴も異なることが次第に明らかになってきており、小児の脳腫瘍を独立した疾患(病気)とみなす考え方が広がってきています。

とくに、欧米では髄芽腫と上衣腫について最先端の遺伝子解析の方法を用いて髄芽腫では4つの異なる型、上衣腫では2つの異なる型に分類することが可能とされています。

小児脳腫瘍に対する遺伝子解析の研究が海外で大きく進んでいる状況と比較して、日本国内での研究は、大きく遅れているのが現状であります。その1つの理由として、小児脳腫瘍は希な疾患であり、1つの医療施設だけでは十分な試料(病気の組織:手術で摘出した脳腫瘍組織)を確保し、その遺伝子を診断する体制を作ることが困難であることが挙げられます。今後、現在の遅れを取り戻し、国際的に確立しつつある遺伝子診断法や新たに開発される治療薬を導入するためにも、日本国内での症例の集積と、その遺伝子診断を実施するための体制をつくる必要があると考えられます。

「遺伝子解析」とは

腫瘍とは、正常の細胞の性質が変わってしまって異常に増えすぎてしまうことにより起こります。増えすぎてしまうのでこぶのようなできもの(腫瘍)になります。腫瘍は頭の中を始め、体のいろいろな場所におこります。たくさんの種類があり、それぞれ性質が違います。

なぜ増えすぎてしまうかという、それは遺伝子という人間の体の働きのもとになるものが、あるとき突然変異を起こしてしまうためです。なぜ異常をおこすかということについてはあまり分かっていません。

遺伝子は2万種類以上あるといわれています。それぞれの腫瘍でどの遺伝子に異常があるかというのは

腫瘍の種類により違います。遺伝子の異常を調べることにより、その腫瘍がどのような性質であるものか分かったり（診断）、その腫瘍に効く新しい治療方法を作り出すことができる可能性があります。このように、どの遺伝子に異常があるかを調べることを遺伝子解析といいます。

2) 研究の目的

この研究の目的は、国内で小児脳腫瘍の臨床（治療）と研究に携わる2つの学会（日本脳腫瘍学会、日本小児神経外科学会）が中心となって、全国レベルでの多施設共同研究体を組織して、小児脳腫瘍の試料（組織）を収集し、その遺伝子診断を行う体制をつくる研究を実施したいと考えています。

3) 被験者が被る利益・不利益等

今回の遺伝子解析は、あくまでも腫瘍細胞についての異常のみの検査です。患者さまに不利益をもたらすことはありません。

〈予想される利益〉

得られた研究成果は、直ちに患者さんの診療に対して有益な情報をもたらすものではないと考えます。しかし将来的には、本研究成果で得られた知見が新しい診断・治療技術の開発に貢献し、小児脳腫瘍の治療進歩に大きく貢献できるものと考えます。小児脳腫瘍は10年・20年と長期にわたって治療や経過観察を行って行きますので、この研究が将来的に患者さんの治療に反映される可能性があることを期待しています。

〈危険性について〉

この研究にご提供いただく脳腫瘍組織は、診療上必要な処置（手術）によって摘出されたものの一部（残り）です。よってこの研究に参加するために新たに身体的な危険性が発生することは無いと考えられます。また、この研究に参加することにより病気の原因等が必ずわかるわけではありません。

個人情報保護について

脳腫瘍組織などの試料、あるいはカルテから抽出したデータの管理はコード番号等で行い、患者さまの氏名など個人情報が外部に漏れることがないように十分留意します。また、患者さまのプライバシー保護についても細心の注意を払います。

共同研究機関である大阪医療センター・国立がん研究センター（令和3年4月からは順天堂大学医学部へ移転）（解析研究機関）にて遺伝子を解析するため、患者さんのデータを送付します。その際患者さまのデータは個人情報がわからないような形にして送付します。

2. 研究の方法

1) 研究対象：

岡山大学病院の脳神経外科で治療を行った小児髄芽腫、小児上衣腫、およびその他の小児頭蓋原発グリオーマの患者さま

2) 研究期間：

2014年1月倫理委員会承認後から2026年3月31日

3) 研究方法：

平成5年4月1日から平成25年2月13日までの間に当院において小児髄芽腫、小児上衣腫、および

その他の小児頭蓋原発グリオーマと診断され治療を受けられた患者さまで、すでに手術摘出されてある、またこれから手術にて摘出する脳腫瘍組織を用いて遺伝子解析を行います。

- ・研究には、その試料（病気の組織：脳腫瘍組織）として、通常の手術の中で採取され、必要な検査が終了した残りの腫瘍組織の一部を使用させていただきます。
- ・ご提供いただいた腫瘍組織は、その一部を凍結させて病理標本を作製して病理診断を行うと同時に、遺伝情報を担っている拡散（DNA/RNA）やタンパク質という物質を抽出し、解析します。
- ・髄芽腫および上衣腫の発生と関連性が報告されている遺伝子を中心に、その遺伝子配列の異常の有無を解析します。
- ・これらの解析結果から、髄芽腫の4型分類診断、上衣腫の4型分類診断などの遺伝子診断を実施します。また、得られた遺伝子診断結果と診断情報、治療反応性、再発までの期間、生存期間などの臨床データと比較し、統計的解析を行うことにより、その遺伝子診断の有用性を検証します。
- ・これら実施する遺伝子診断は、あくまでも腫瘍細胞における変異の解析のみであって、次世代に受け継がれるゲノム（全ての遺伝情報）又は遺伝子の変異は解析の対象としません。

《研究の終了した後》

この研究が終わったときに余った試料（腫瘍組織）や、将来的な研究に関係することを説明します。

- (1) この研究が終わったとき、試料が余るかもしれません。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資料として、研究終了後も保管させていただき、別の研究にも利用させていただきたいと思っております。また将来、別の医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、岡山大学倫理審査委員会等で審査をうけ、認められてから始めます。
- (2) 試料提供者の名前がわからない状態のものを、ほかの研究施設（岡山大学以外の大学や研究所）で行う共同研究、全国レベルの研究や外国との比較研究など、将来の研究のために集めておき、必要な時に使うこと（バンク事業）が行われています。この場合、誰の試料か分からないようにした状態で集められますので、いったん試料が提供された後は、取り消すことはできません。今回登録するバンクは国立研究開発法人国立がん研究センター（104-0045 東京都中央区築地5-1-1 TEL: 03-3542-2511）になります。学外への送付先については、4～6ページに記載しています。

4) 調査票等：

研究資料にはカルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、あなたの個人情報には削除し匿名化し、個人情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- ・基本情報：手術時年齢、性別、生年月、手術日、人種
- ・病気に関する情報：腫瘍部位、病理診断、再発確認日、再発部位、診察所見、治療実施内容（手術の記録含）、血液や組織などの検査データ
- ・画像診断情報（CT画像、MRI画像、PET画像）

5) 情報の保護：

調査情報は岡山大学脳神経外科内で厳重に取り扱います。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピュータに保存し、その他の情報は施錠可能な保管庫に保存します。

調査結果は個人を特定できない形で関連の学会および論文にて発表する予定です。発表（公表）の際には氏名、生年月日などの患者さんを直ちに特定できるデータをわからない形にして行いますので、ご了解ください。

6) 研究計画書および個人情報の開示

患者さんのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画書及び研究の方法、進捗状況、診断や治療・予後に関する資料・情報を入手または閲覧することができますので、お申し出ください。

また、この研究からわかった患者さん個人の遺伝子診断結果に関しては、原則的にお伝えすることはありません。その理由は今回実施する遺伝子診断は現時点ではその人の健康状態などを評価するための情報として精度や確実性を欠き、臨床的意義も十分に定まっていない研究段階のものであるからです。全体の研究結果を知りたいという希望があった場合は、下記までお問い合わせ下さい。

この研究にご質問等がありましたら下記までお問い合わせ下さい。御自身や御家族の情報が研究に使用されることについてご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様にご不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・連絡先>

岡山大学病院 脳神経外科
職名：講師 氏名：藤井謙太郎
電話：086-235-7336（平日 9:00～17:00）
086-235-7875（夜間休日：脳神経外科病棟）
ファックス：086-227-0191

<学外の解析研究機関（遺伝子解析を行う研究機関の名称）>

（現時点での解析実施機関は以下のとおりですが、今後さらに増えることが予想されます。）

【遺伝子解析を行う研究機関】

- ①独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
臨床研究センター・先進医療研究開発部
管理責任者 金村米博（再生医療研究室・~~室長~~部長）
（540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14）
- ②独立行政法人国立がん研究センター研究所
管理責任者 市村幸一（脳腫瘍連携研究分野・分野長）
（104-0045 東京都中央区築地 5-1-1）
（追記）令和3年4月から以下の施設に移転
順天堂大学医学部 市村幸一（客員教授）
（〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1）

【遺伝子解析の支援を行う研究機関】

- ① 大阪大学微生物病研究所附属感染症 DNA チップ開発センター
免疫学フロンティア研究センター ヒト免疫学
~~教授 野島博、助教特任准教授 奥崎大介~~
（565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1）
- ② The Hospital for Sick Children, Toronto
Michael D Taylor, MD., PhD, FRCSC, Neurosurgeon, Professor
Department of Surgery, Development and Stem Cell Biology
（555 University Ave Toronto, ON M5G 1X8, Canada）

【データ解析の支援を行う研究機関】

- ①German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany
Prof. Dr. Stefan Pfister, M.D.
Head of Division Pediatric Neurooncology
(Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany)
- ②St. Jude Children's Research Hospital, TN, USA
Dr. David W. Ellison, MD, PhD, MRCP, FRCPC
Chair of Pathology, Director of Neuropathology, Pathology
Dr. Giles Robinson, MD
Assistant Member, Division of Neuro-Oncology, Department of Oncology
(262 Danny Thomas Pl Memphis, TN 38105, USA)
- ③Wolfson Childhood Cancer Research Centre, Northern Institute for Cancer Research,
Newcastle University, United Kingdom
Dr. Steven C Clifford, PhD
Director, Northern Institute for Cancer Research & Professor of Molecular Paediatric Oncology
Dr. Debbie Hicks, PhD
Faculty Fellow
(NE1 7RU, United Kingdom)

【病理診断解析の支援を行う研究機関】

- ①埼玉医科大学 病理学 教授 佐々木惇
(350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38)
- ②神戸大学大学院医学研究科 医学部地域連携病理学
特命教授 廣瀬隆則 (兵庫県立がんセンター病理診断科部長)
(650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5番1号)
- ③公立富岡総合病院 病理診断科 副部長 平戸純子
(370-2316 群馬県富岡市富岡 2073-1)
- ④東京都立神経病院 検査科 部長 小森隆司
(183-0042 東京都府中市武蔵台2丁目6-1)
- ⑤東京医科大学八王子医療センター 中央検査部 教授 澁谷 誠
(193-0944 東京都八王子市館町 1163)
- ⑥仙台医療センター 病理診断科 科長 鈴木博義
(983-8520 宮城県仙台市 宮城野区宮城野 2-8-8)
- ⑦北海道大学大学院医学研究科 腫瘍病理学分野 教授 田中伸哉
(060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目)
- ⑧大阪市立総合医療センター 病理診断科 部長 井上 健
(534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通 2-13-22)
- ⑨神戸大学大学院医学研究科 病理ネットワーク学部門 特命教授 児玉良典
(650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5-1)

<研究組織>

【研究代表者】

杏林大学医学部 脳神経外科 教授
特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会 理事長
永根 基雄
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科 教授

一般社団法人日本小児神経外科学会 理事長
伊達 勲

【参加研究施設】

(現時点での共同研究機関は以下のとおりですが、今後さらに増える可能性があります。)

北海道大学大学院医学研究科 (講師 山口 秀)
北海道立子ども総合医療・療育センター (医療担当部長 吉藤和久)
東北大学大学院医学系研究科 (准教授 金森政之、助教 下田由輝)
山形大学医学部 (教授 園田順彦)
福島県立医科大学 (准教授 藤井正純)
自治医科大学とちぎ子ども医療センター (教授 五味 玲)
埼玉医科大学総合医療センター/包括がんセンター 脳脊髄腫瘍科 (教授 西川 亮、准教授 鈴木智成)
群馬大学医学部 (助教 堀口桂志)
筑波大学医学医療系 (講師 室井 愛)
千葉県こども病院 (医長 安藤 亮)
埼玉医科大学総合医療センター (教授 大宅宗一)
東京大学医学部 (教授 斉藤延人、特任講師 田中將太、助教 高柳俊作、助教 高見浩数)
杏林大学医学部 (学内講師 齊藤邦昭)
昭和大学医学部 (教授 水谷 徹、助教 小林裕介)
日本医科大学 (~~准教授~~連携教授 吉田大蔵)
日本医科大学武蔵小杉病院 (准教授 足立好司)
国立成育医療研究センター (~~医長~~診療部長 寺島慶太)
東京慈恵会医科大学 (助教 山岡正慶)
慶応義塾大学医学部 (専任講師 佐々木光、~~助教~~専任講師 三輪 点)
北里大学医学部 (主任教授 隈部俊宏)
帝京大学医学部附属溝口病院 (客員教授 渋井壮一郎)
山梨大学医学部 (准教授 川瀧智之)
長野県立こども病院 (部長 宮入洋祐)
川崎医科大学 (綿谷崇史)
浜松医科大学 (教授 黒住和彦)
藤田医科大学 (教授 廣瀬雄一、准教授 大場 茂生)
名古屋大学大学院医学系研究科 (教授 齊藤竜太、准教授 夏目敦至)
新潟大学脳研究所 (教授 藤井幸彦)
金沢大学医薬保健研究域医学系 (教授 中田光俊)
金沢医科大学 (教授 林 康彦)
富山大学医学部 (講師 赤井卓也)
京都大学大学院医学研究科 (教授 宮本 享、講師 荒川芳輝)
京都府立医科大学大学院医学研究科 (教授 橋本直哉、学内講師 山中 巧)
大阪大学大学院医学系研究科 (講師 香川尚己)
関西医科大学 (診療教授 埜中正博)
近畿大学医学部 (医学部講師 奥田武司)
近畿大学医学部奈良病院 (准教授 泉本修一)
大阪市立総合医療センター (副部長 石橋謙一、副部長 國廣誉世、教育顧問 坂本博昭、医長 山

崎夏維)

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 (主任部長 戸田弘紀、医長 武部軌良、部長 塩田光隆)

社会医療法人愛仁会高槻病院 (主任部長 原田敦子)

神戸大学大学院医学研究科 (教授 篠山隆司)

兵庫医科大学病院 (教授 吉村紳一)

兵庫県立こども病院 (部長 河村淳史)

和歌山県立医科大学医学部 (講師 深井順也)

奈良県立医科大学 (准教授 朴 永銖)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (助教 藤井謙太郎、助教 石田穰治)

広島大学病院 (教授 杉山一彦)

島根大学医学部 (教授 秋山恭彦)

九州大学大学院医学研究院 (准教授 溝口昌弘、講師 畠 暢宏)

産業医科大学 (助教 長坂昌平)

熊本大学大学院生命科学研究部 (教授 武笠晃丈、講師 篠島直樹、助教 黒田順一郎)

神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科 (医長 慶野 大)

埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科 (医長 福岡講平)