

東京大学医学部附属病院女性外科にて

①子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症

②子宮内膜症を合併する卵巣癌及び他の卵巣癌・卵管癌・腹膜癌、その他婦人科臓器に発生する悪性腫瘍

の診断で手術・抗がん剤治療および放射線治療を受けられた方およびそのご家族の方へ

当院では、子宮体癌・子宮肉腫及びその前癌病変である子宮内膜増殖症の原因、及び子宮頸癌・卵巣癌の発生機序および生物学的特性をより正確に明らかにし、効果的な治療法や予防法を求めめるため、遺伝子の解析研究を取り入れ、多くの方についてかかったことのある病気、遺伝子の状況、生活の状況との関連を調べる研究を行っています。この研究の対象者に該当する可能性がある方で、診療情報等を研究目的に利用または提出されることを希望されない場合は 2025 年 8 月末までに 末尾に記載の問い合わせ先までご連絡ください。

【研究課題】

- ① 子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症の発生及び予後決定に関わる分子生物学的異常の検索 / ②子宮内膜症の発生ならびに悪性転化、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌、その他婦人科臓器に発生する悪性腫瘍の発症に関連する分子生物学的異常の検索（審査番号 G0683）

【研究機関名及び本学の研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示すとおりです。

主任研究機関 東京大学大学院医学系研究科・東京大学医学部附属病院産婦人科
統合ゲノム学/ゲノム診療部
研究責任者 織田克利 ゲノム診療部 教授
担当業務 データ収集・データ解析

※共同研究機関については 別途添付（最終ページ）

この研究に利用する試料、資料・情報は共同研究機関の範囲のみで利用されます。

【研究期間】

承認日～2028 年 07 月 31 日 まで

【対象となる方】

研究期間内の、西暦 2003 年 11 月から西暦 2028 年 7 月までに、東京大学医学部附属病院 女性外科にて①子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症②子宮内膜症を合併する卵巣癌及び他の卵巣癌・卵管癌・腹膜癌、その他婦人科臓器に発生する悪性腫瘍の診断で

手術・抗がん剤治療および放射線治療を受けられた方

【研究目的・意義】

東京大学医学部附属病院ゲノム診療部、および女性診療科、女性外科では、子宮体癌・子宮肉腫及びその前癌病変である子宮内膜増殖症の原因、及び子宮頸癌・卵巣癌の発生機序および生物学的特性をより正確に明らかにし、効果的な治療法や予防法を求め、遺伝子の解析研究を取り入れ、多くの方についてかかったことのある病気、遺伝子の状況、生活の状況との関連を調べる研究を行っています。

以下に、遺伝子解析に関する説明と研究協力への同意に係わるいくつかの重要な点を説明します。

「遺伝子とは」

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気にかかりやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字がつき「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、3万個以上の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの印の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながって遺伝子を司っています。このつながりが遺伝子です。一つの細胞の中には約3万個以上の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

「遺伝子と病気」

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の違いはさまざまな病気の原因になります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の違いが起きると、違いのある細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。これは突然変異によって起こった病気ですので、遺伝病とは違います。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、人体を形作る60兆個の細胞では、実は、頻りに遺伝子の変化が起きていて、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子変異のごく一部の変化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気が付かれるのだと思われます。本研究は、この遺伝子の違いを研究することによって、医療・医学に役立てることを目的としています。

「遺伝病における原因遺伝子解析研究の特徴」

遺伝子には、「人体の設計図」、「種の保存」という二つの重要な役割があることをすでに述べました。ある病気の原因となる遺伝子に生まれつきの違いが生じている場合には、この二つの役割に応じた遺伝子解析研究の有用性が考えられます。まず、原因となる遺伝子の生まれつきの違いを持つ人では、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに、病気を予防したり、早期発見をすることができます。また、患者さんの血縁者の中から患者さんを見つけだし、予防につとめ、また早期発見、早期治療により病気を治すことが可能となります。

しかし、今は健康な人に対し、将来病気になることを告げること、あるいは一人の患者さんの診療によって、その家族の遺伝病を予測してしまうということは従来の医療には見られなかったことです。この結果、新たな倫理的、法的、社会的問題が生じてきますが、これには、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、様々な問題が考えられます。

本遺伝子解析研究では、上記の倫理的・法的・社会的問題が生じる可能性はきわめて低いと考えられますが、研究への協力の可否を決めるに当たっては、遺伝子解析研究の持つ利点と不利な点をご理解いただきたいのです。

「遺伝子解析への協力について」

子宮体癌・子宮肉腫や子宮内膜増殖症、子宮頸癌、大部分の卵巣癌は上に述べたように遺伝病ではありませんが、何らかの遺伝子の異常が原因で発生すると考えられています。この研究は、子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症、子宮頸癌・卵巣癌における病気の程度や進み具合、また同疾患になりやすいかどうかということが、生まれながらの体質と関係するかどうかを、組織や血液などから取り出した遺伝子を調べることによって診断できるかどうかを検討することを目的としています。すなわち、血液や手術によって取り出された体の一部を診療記録とともに、この研究に利用させていただきたいのです。血液の採取は大きな危険を伴いません。また、手術は病気を治すために行うものです。病気によって異常を生じた体の一部、あるいは手術操作のために一緒に取り出さざるを得ない正常な体の一部で、診療のための分析には不要な部分を研究に利用させていただきます。

具体的には、まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。

この研究は子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症、子宮頸癌・卵巣癌の病気の程度や進み具合、同疾患になりやすいかなどが、生まれながらの体質と関係するかどうかを、組織や血液から取り出した遺伝子を調べることで、より正確に診断できるようにしようとするものです。文部科学省 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム：分子プロファイリングによる新規標的の同定を通じた難治がん治療法開発（進行性卵巣がんの治療感受性を規定する遺伝子変異の同定）」という多施設での研究にも参加しております。

また、本研究は本研究の枝研究である「子宮体がんの統合的ゲノム解析による病態解明を目指した多機関共同観察研究」(2022083Ge-(2))においても検体を使用します。この研究は、子宮がんの診断および治療の際に採取された臨床試料を用いて網羅的ゲノム解析・エピゲノム解析・発現解析・プロテオーム解析・メタボローム解析を行い、子宮がんにおける詳細な発がん機構を解明することを目指します。子宮がんと比較するために、卵巣癌の診断および治療の際に採取された臨床試料も用いて同様の解析を行います。

なお、これら研究のために使われる組織及び血液から抽出したDNAなどの試料は、医学の発展にともなって将来計画される別の研究にとっても貴重なものになる可能

性がありますので、あなたの同意がいただけるならば、将来、子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症に関連する別の病気の遺伝子研究のためにもできましたら使わせていただけるようお願いいたします。

【研究の方法】

この病気の治療のために組織生検や手術を受ける場合には、採取あるいは切り取った組織の一部、また臨床で採血した血液検体などを使用します。組織については、診断および治療の目的で採取あるいは切り取ったあとの組織を用いますから、研究にともなう身体への危険性はありません。血液も試料として使用させていただきますが、診療で必要な採血のタイミングにあわせて約10～20ml採取しますので、採血にともなう身体への危険性はほとんどありません。同じく、腹水も試料として使用させていただきますが、診断や症状緩和などの目的で腹水を採取する場合や手術を受ける場合の余剰分を用いますので、同様に身体への危険性はほとんどありません。また研究のためだけに検体を採取するようなことはありません。これらの組織に含まれるDNAおよびRNAという物質などを取り出し、これを調べます。調べる対象となる内容は、1) PTEN 遺伝子、2) p53 遺伝子、3) K-ras 遺伝子、4) β -catenin 遺伝子、5) mismatch repair 遺伝子、6) p72 遺伝子 7) PIK3CA 遺伝子 8) SATB1 遺伝子 9) その他の癌関連遺伝子変異の有無 10) 染色体コピー数の異常の有無などのゲノム解析 11) 様々な遺伝子の発現解析 12) 各種タンパク質の解析測定 13) がん特異的抗原の同定をはじめとした腫瘍免疫学的研究、14) 次世代シーケンサーによる全エクソンシーケンス、全ゲノムシーケンス、RNA シーケンス、メチローム解析といったゲノムワイドな網羅的解析、がんのターゲット遺伝子パネル解析、15) 外部の研究機関（コニカミノルタ株式会社・埼玉医科大学・京都大学）における細胞周期の解析や HRG 遺伝子等の Real time PCR 法による遺伝子発現量の解析、TOPK 蛋白等の免疫組織染色解析、統合的ゲノム解析、使用許可を得た TCGA データベースからの発癌・予後因子の抽出や発癌機構の解析、16) 上記の解析にて抽出された変異候補遺伝子群（～数百遺伝子）のゲノム・エピゲノム変異解析、17) 各種クロマトグラフィー質量分析技術を用いて組織検体からのメタボローム解析およびプロテオーム解析、18) 血液検体でインテリジェント血小板凝集塊識別法による血球観察、高速顕微鏡による血球観察、19) エクソソームの解析を当院乳腺外科の症例と合わせて実施（研究課題名「高精度血中細胞検出技術を用いた循環希少細胞の解析」の検体として用いる）などを行います。またマイクロアレイ法を用いることにより、これら1)～19)以外にも子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症の発生および予後と関連のある遺伝子がないかを調べます。また、組織などから腫瘍を構成する細胞を単離し、それらの特徴を調べたり細胞培養を行ったりします。

なお、本研究の研究期間は、西暦2003年11月から西暦2028年7月までを予定しています。

また、症例数は①子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症 約3000例、
②子宮内膜症を合併する卵巣癌及び他の卵巣癌・卵管癌・腹膜癌、その他婦人科臓器に発生する悪性腫瘍 約3000例 ③子宮頸癌 約1500例 ④子宮内膜症を含む良性卵巣腫瘍 約900例

うち、東大病院における症例数は

①約1000例、②約1000例、③約500例 ④900例を予定しています。

なお、研究計画書や研究の方法に関する資料を入手・閲覧して、研究内容を詳しくお知りになりたい場合は、末尾の連絡先にお問い合わせください。他の研究対象者の個人情報等の保護や研究の独創性確保に支障がない範囲でご提供させていただきます。

これまでの診療でカルテに記録されている血液検査や尿検査結果、画像検査、病理検査などのデータを収集して行う研究です。特に研究対象者の皆さんに新たにご負担いただくことはありません。

【個人情報の保護】

この研究に関わって収集される試料や資料・情報等は、外部に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。

本研究は①子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症、②子宮内膜症を合併する卵巣癌及び他の卵巣癌・卵管癌・腹膜癌、その他婦人科臓器に発生する悪性腫瘍、を対象とし手術標本、生検標本及び患者の血液から抽出したDNAおよびRNAを用い、対象とする遺伝子の異常の有無を検索するもので、この検索に伴い、検体は東京大学大学院医学系研究科・医学部におけるヒトゲノム・遺伝子解析研究に係わる個人情報匿名化システムに沿い、匿名化をはかるため、個人情報、プライバシーは完全に確保されます。本研究のために収集された個人情報のデータは、研究期間終了もしくは研究成果発表後5年間を経過した時点で廃棄します。ただし、将来的に新たに計画・実施される研究のための試料の保存と研究への使用への同意が得られている場合については研究終了後も保存されますが、その場合にも試料とは別個に管理し、漏えい防止のための厳重な管理を行います。

本学における匿名化後の試料・情報(臨床情報等)およびゲノム解析データの取扱につきましては、資料は主に産婦人科研究室内の鍵のかかったロッカー内にて保存します。資料は当該研究者が当該研究課題の範囲内で使用する事を前提とし、用紙の廃棄は裁断し、PC上のデータはバックアップデータも含めた削除にて廃棄とします。

この研究のためにご自分(あるいはご家族)の試料や情報・データ等を使用してほしくない場合は主治医にお伝えいただくか、下記の間い合わせ先に 2025年8月末までにご連絡ください。研究に参加いただけない場合でも、将来にわたって不利益が生じることはありません。

ご連絡をいただかなかった場合、ご了承いただいたものとさせていただきます。

本研究で得られたデータは、他の医学研究を行う上でも重要なデータとなります。従いまして、データを公的なデータベースに登録し、多くの研究者と共有します。これによって多くの疾患の原因の解明、治療法・予防法の確立に貢献できます。その際には、氏名などの個人が特定できる情報はできる限り取り除き新しい符号(匿名化番号)をつけて、シーケンスデータ(次世代シーケンサーによる全エクソンシーケンス、全ゲノムシーケンス、RNAシーケンス、メチローム解析等)やその他の解析データ(メタボローム解析やプロテオーム解析データ等)をデータベース(Annotated/Assembled Sequences (DDBJ) DDBJ, Sequence Read Archive (DRA), BioProject, BioSample, Genomic Expression Archive (GEA), Japanese Genotype-phenotype Archive (JGA)等)に登録することがあります。

本研究の結果として知的財産権等が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究従事者等に属し、研究対象者はこの特許権

等を持ちません。また、その知的財産権等に基づき経済的利益が生じる可能性があります。また、これについての権利も持ちません。

この研究は、東京大学医学部倫理委員会および東京大学臨床研究審査委員会の承認を受け、東京大学医学部附属病院長の許可を受けて実施するものです。

この研究に関する費用は、コニカミノルタ株式会社・第一三共株式会社（令和2年12月31日に共同契約は終了）との共同研究費、東京大学大学院医学系研究科生殖発達加齢医学専攻（及び研究協力機関）、同生体物理医学専攻における研究費（運営費、日本学術振興会 科研費、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) からの研究資金等）から支出されています。なお、本研究の一部は、第一三共株式会社より薬剤（MDM2阻害剤、mTOR阻害剤等）の提供を受けて実施しておりましたが（令和2年12月31日に共同契約は終了）東京大学医学部利益相反アドバイザー機関に報告し、利益相反マネジメントを適正に行っています。研究責任医師の織田克利と研究分担医師の油谷浩幸はコニカミノルタ株式会社から共同研究費を受領し、またコニカミノルタ株式会社は実証研究の計画・実施体制構築・考察を行っていますが、東京大学医学部利益相反アドバイザー機関に報告し、利益相反マネジメントを適正に行っています。研究責任医師の織田克利の講演謝礼(コニカミノルタ株式会社)についても利益相反アドバイザー機関への申告を行い、承認を受けております。研究の実施や報告の際に、コニカミノルタ株式会社・第一三共株式会社に都合のよい成績となるよう意図的に導いたりすることはありません。

また、あなたの試料を共同研究先のコニカミノルタ株式会社、サイオステクノロジー株式会社に提供、保管をさせていただきますが、その際には氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにします。

尚、あなたへの謝金はございません。

この研究について、わからないことや聞きたいこと、何か心配なことがありましたら、お気軽に下記の連絡先までお問い合わせください。

【問い合わせ先】

研究責任者：織田 克利

連絡担当者：曾根 献文

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部

女性外科

Tel: 03-3815-5411 (内線 30536) Fax: 03-3816-2017

e-mail : katsutoshi-tky@umin.ac.jp

共同研究機関 一覧

東京大学先端科学技術研究センター 教授 油谷 博幸
千葉県がんセンター 部長 筆宝 義隆
埼玉医科大学国際医療センター 教授 長谷川 幸清
東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野 教授 古川 洋一
公益財団法人がん研究会 所長 野田 哲生
京都大学医学部附属病院 教授 万代 昌紀
理化学研究所 ゲノム医科学研究センター チームリーダー 中川 英刀
国立がん研究センター研究所 センター長 間野 博行、教授 浜本 隆二
日本大学医学部産婦人科 教授 川名 敬
近畿大学医学部産婦人科 教授 松村 謙臣
慶應大学医学部附属病院 教授 河上 裕
埼玉県立がんセンター 医長 宮坂 亜希
愛知県がんセンター 分野長 松下 博和
ユニカミノルタ株式会社
早稲田大学大学院 先進理工学部 教授 竹山 春子
九州大学生体防御医学研究所附属高深度オミクスサイエンスセンター 教授 馬場 健史
東京大学大学院理学系研究科・理学部 教授 合田 圭介
東京大学医科学研究所 所長 中西 真
大阪大学感染症総合教育拠点 教授 James Badger Wing
墨東病院 部長 岩瀬春子
熊本大学病院 教授 岡田誠治
サイオステクノロジー株式会社 Distinguished Engineer 野田勝彦

受託解析実施施設

理化学研究所、株式会社 Rhelixa、Novogene Co. Ltd.、プロメガ株式会社、公益財団法人かずさ DNA 研究所、株式会社ファスマック

受託免疫組織染色施設

株式会社モルフォテクノロジー