

頭頸部悪性腫瘍における循環腫瘍 DNA を用いた再発モニタリングに関する研究

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科では、現在頭頸部悪性腫瘍の患者さんを対象として、血液中の循環腫瘍 DNA を用いた再発モニタリングに関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2031年5月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

頭頸部悪性腫瘍という病気は、頭頸部領域に発生する悪性腫瘍であり、発生部位も上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、口腔、鼻・副鼻腔、唾液線、甲状腺、側頭骨と多岐にわたります。また、原因は飲酒や喫煙に加えて、ヒトパピローマウイルス（HPV）や EB ウイルス感染によるものなど発癌のメカニズムも異なっています。このような多様性によるものか、頭頸部悪性腫瘍の臨床診療においてバイオマーカー（腫瘍マーカー）を測定する有用性は示されていません。しかしながら、画像診断のみで化学放射線療法後の治療効果を評価することや経過観察中に再発病変を早期に発見することは困難なことが多くあります。循環腫瘍 DNA（ctDNA）は血液中に遊離された腫瘍細胞由来の DNA であり、微小な腫瘍細胞の残存の検出に有用であることが報告されており、治療効果の予測や再発の早期発見に役立つバイオマーカーとしての利用が期待されています。

そこで、今回耳鼻咽喉・頭頸部外科では、頭頸部悪性腫瘍の患者さんの血液中の循環腫瘍 DNA を用いた治療効果の予測や再発の早期診断が可能かどうかを解明することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで、血液中の循環腫瘍 DNA の測定が頭頸部悪性腫瘍の患者さんの有用なバイオマーカーとして、日常臨床においても利用できる可能性がでてきます。

3. 研究の対象者について

2020年5月1日から 2031年5月31日までに九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科に頭頸部悪性腫瘍で入院または通院されている患者さんで、通常診療の際に採血を必要とする方、100名を対象とさせていただきます。

貧血等により、採血をすることで健康状態が悪化すると考えられる方は、この研究にご参加いただくことはできません。

また、この研究ではより多くの種類の循環腫瘍 DNA を検出するために、下記の先行研究に参加した20名程度の方の血液と診療情報も解析に利用させていただき予定です。

許可番号：700-06

課題名：頭頸部悪性腫瘍に対する網羅的遺伝子解析およびデータベースの構築

許可期間：2018年5月7日～2030年12月25日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2018年5月7日～研究許可日まで

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご

連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。

また、初回治療が化学放射線療法の場合、治療開始前の生検の際、研究用に余分に1回生検組織(2-3mm角)を採取します。初回治療が手術の場合、手術で摘出された標本の一部を研究用に採取します。さらに、通常診療での採血8mlに追加して、研究用の血液を8ml余分に採血させていただきます。

[取得する情報]

年齢、性別、血液検査結果(SCC抗原、CYFRA)、診断名、病期分類、病理組織型、治療法、再発情報、転帰、画像データ

腫瘍組織からDNAを取り出します。また、採取した血液から循環腫瘍DNAと白血球のDNAを取り出します。札幌医科大学医学部ゲノム予防医学講座 ゲノム医科学分野へあなたの腫瘍組織DNAと白血球DNAを郵送(セキュリティ便)にて送付し、詳しい変異解析を行う予定です。変異解析の結果はメール(本学のファイル共有システム proself)にて収集します。

また、変異解析の結果から、患者さん固有の遺伝子変異を同定し、循環腫瘍DNA(ctDNA)候補遺伝子を決定します。血液(血漿)中の循環腫瘍DNAを測定するための、digital PCR解析は当院で施行しますが、対象とする遺伝子変異を検出するための、試薬を株式会社 クオントディテクトが保有している場合、同社に解析を願うことがあります。その場合、血漿中のDNAサンプルを同社に郵送(セキュリティ便)にて送付し、digital PCR解析を行っていただきます。

このように他施設に解析を依頼する場合がありますが、その場合も、個人が特定できないような匿名化という処理を行い、厳重に検体、情報を取り扱います。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を希望されなくても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学分野・教授・中川 尚志

の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

あなたの腫瘍組織の DNA と白血球の DNA を札幌医科大学医学部ゲノム予防医学講座 ゲノム医科学へ、血漿中の cell free DNA を株式会社 クオントディテクト へ郵送する際には、九州大学にて上記のような処理をした後に行いますので、あなたを特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の血液や病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学分野において同分野教授・中川 尚志の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学分野において同分野教授・中川 尚志の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、科学研究費でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は科学研究費でまかなわれており、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加して下さった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学分野 教授 中川 尚志	
研究分担者	九州大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 古後 龍之介 九州大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 小宗 徳孝 九州大学大学院医学系学府耳鼻咽喉科学分野 大学院生 真子 知美	
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称： <u>株式会社 クオントディテクト</u> 所在地：岩手県紫波郡矢巾町医大通 1-1-1 岩手医科大学矢巾キャンパス 医歯薬総合研究所 医療開発研究部門 西研究棟 102号室 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。 提供する試料等：血漿中の cell free DNA	ctDNA 解析
	企業名称： <u>札幌医科大学医学部 ゲノム予防医学講座 ゲノム医科学分野</u> 所在地：北海道札幌市中央区南1条西17丁目 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。 提供する試料等：腫瘍組織 DNA、白血球 DNA の変異解析結果	解析

14. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 古後 龍之介 連絡先：〔TEL〕 092-642-5668 (内線 5668) 〔FAX〕 092-642-5685 メールアドレス：kogo.ryunosuke.984@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中島 康晴