# *BRCA1/2*遺伝子バリアントとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発症を対象としたバイオバンク・コホート　研究に対するご協力のお願い

研究責任者　　大道　正英

大阪医科大学付属病院　産婦人科

（前文）

この研究は、当院の倫理委員会と特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）の臨床試験審査・倫理委員会によって、研究計画が審査されています。倫理審査委員会では、医学や薬学の専門家以外の委員も参加し、研究に参加される方の権利が守られているか、この研究が医学の発展に役立つか、倫理的・科学的に妥当な内容なのか等が検討されます。計画が適切であることが承認され、病院長の許可を受けたのち、この研究を実施しています。

研究に関わるすべての担当者は、参加された方の人権・プライバシーの保護に十分に配慮して業務を実施いたします。この研究を実施する組織はJGOGです。JGOGとは、婦人科がんの患者さんに対する最適・最新の診断・治療の確立を目指して、全国の主要大学やがんセンター等が連携した臨床研究グループです。研究者（医師）が主体となって活動しており、データセンター、解析担当者の協力を得て、研究を実施しています。当院は、JGOGから認定を受けた施設として、この研究を実施しています。

JGOGの活動をもっと詳しく知りたい場合は、JGOGホームページ（http://www.jgog.gr.jp/）をあわせてご参照ください。

なお、この研究の責任者（研究代表者）は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻腫瘍制御学講座  (臨床遺伝子医療学分野) の平沢 晃です。

１ 研究目的

１－１　遺伝性乳がん・卵巣がん症候群（HBOC）とは

がんは「環境要因」（食生活や飲酒、喫煙、妊娠、出産、生活環境などの要因）と「遺伝要因」（親から受け継いだ遺伝によるもの）の“かけ算”の結果で発症すると考えられています。

日本には、1年間に新たに乳がんと診断される方が約9万人、卵巣がんと診断される方が約1万人います。これらの乳がんや卵巣がんの10-15%は、特に「遺伝要因」が強く関与して発症していると考えられています。

遺伝子は、人の体の「設計図」のようなものです。遺伝子には体を作るための情報や体の機能を維持するための情報が含まれています。遺伝子の情報は、基本的には人類でほとんど共通していますが、ひとりひとりで少しずつ違いがあることが特徴です。これをバリアントといいます。

「*BRCA1*遺伝子」と「*BRCA2*遺伝子」は、誰もが持っている遺伝子です。本来、これらの遺伝子は、細胞に含まれる遺伝子が傷ついたときに正常に修復する働きがあります。この「*BRCA1*遺伝子」あるいは「*BRCA2*遺伝子」に生まれつきバリアントがあり、さらに本来の機能が失われると、乳がんや卵巣がんなどにかかりやすいことがわかっています（乳がんや卵巣がんの発症と関連のあるバリアントを「病的バリアント」と呼びます）。生まれつきこの遺伝子に病的バリアントがある女性が全員、乳がんや卵巣がんになるわけではありませんが、これらの遺伝子のどちらかに病的バリアントがある場合に、「遺伝性乳がん卵巣がん症候群（Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome；HBOC）」と診断されます。HBOCの方は、生涯で乳がんや卵巣がんを発症するリスクが一般の人より高いことが知られています。

あなたは、*BRCA1/2*遺伝学的検査の結果、*BRCA1/2*に病的バリアントまたはVUS\*（variant of uncertain significance）とよばれる遺伝子の変化を持っていることが分かっています。

\*VUSとは、乳がんや卵巣がんの発症との関連が、現時点では明確に分かっていない遺伝子の変化を指します。今後の研究の進展により、「病的バリアント」または「病的意義のないバリアント」に分類される可能性があります。

１－２ この研究の目的および意義

HBOCの女性では、乳がんや卵巣がんになりやすいだけではなく、「若くしてがんになる」、「乳がんと卵巣がんの両方を発症する」、「両側乳がんを発症する」などが見られることがあります。このため、HBOCの女性には、一般的な方とは異なる医学的管理が推奨されています。

現在、国内外のガイドラインではリスク低減卵管卵巣摘出術（がんのリスクを低減するための卵管・卵巣摘出術。risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSOとよばれる）を行うことが推奨されています。これを行うと、卵巣がんの発症リスクが下がるだけでなく、卵巣から出る女性ホルモンが減少するために、乳がんの発症リスクも低下することが分かっています。一例として、全米を代表とするがんセンターで結成されたガイドライン策定組織であるNCCN（National Comprehensive Cancer Network）が作成したがん診療ガイドラインでは、HBOCと診断されたがん未発症の女性に対し、35～40歳で最後の出産が終了次第、RRSOを行うことが推奨されています。

一方で、RRSOには問題点もあります。その１つは、RRSOを行うことによって卵巣がん、卵管がん、乳がんの危険性は大幅に減りますが、施行後にも腹膜がんになるリスクがわずかに残ることです。腹膜がんは腹腔のいたるところにがんができる病気で、早期に発見することは困難です。もう１つは、閉経前で卵巣が女性ホルモンを出している時期にRRSOを行うと、急に女性ホルモンがなくなることによって一時的に更年期のような症状が出たり、骨粗鬆症のリスクが増えたりすることがあります。RRSO後は妊娠ができなくなることもあり、これらのリスクを考慮した上で、RRSOを適切な時期に行うことが重要です。ただし、NCCNのガイドラインを作成する根拠になった臨床研究は、すべて海外で行われており、このガイドラインで推奨されている内容が日本人にもあてはまるかは、まだ分かっていません。

このため、今回の研究では、*BRCA1/2*バリアントがある方を比較的長い期間にわたって追跡調査させていただき、どの程度の割合の方に、何歳頃にがんが発症するか、またその後の経過を調べます。また、この結果がRRSOの実施/未実施や、その他の要因（生活習慣、血縁者のがん罹患歴など）と関連するかを調べることを目的としています。

２ 研究協力の任意性と撤回の自由

今回、あなたはこの研究へ参加する規準を満たしているため、この研究への参加をご検討いただけないかと考えています。

この説明文書を使い、担当医師があなたに説明を行いますので、その上で、研究にご協力いただけるか検討してください。説明の中でわからないことがあれば、いつでも担当医師やメディカルスタッフに質問してください。

２－１ 同意について

あなたがこの研究に参加するかどうかは、担当医師がこの研究の内容を十分に説明した上でお伺いします。この研究への参加は、あなた自身の自由な意思でお決めください。家族やご友人に相談されるのもよいでしょう。担当医師の説明をお聞きになった上で、この説明文書をよく読んで検討してください。

この研究に参加いただける場合は、最終ページの「同意書」にご自身の署名を記入し、担当医師への提出をお願いいたします。担当医師は、説明文書と同意書の控えをあなたに返却いたします。

２－２ 同意撤回の自由について

研究への参加はいつでもやめることができます。研究を開始してからでも、やめたいと思った場合は、どのような理由でもかまいませんので、遠慮なく担当医師にお話しください。たとえこの研究に参加されなくても、これからの診療や看護で不利益を受けることは一切ありません。同意しないと、担当医師の機嫌を損ねてしまうのではないか、これから十分な診療を受けられないのでないかと心配されるかもしれませんが、決してそのようなことはありません。この研究に参加されない場合でも、担当医師が最善と思われる診療を適宜行います。

３ 研究方法・研究協力事項

３－１ 研究実施期間：

2017年4月～2032年3月（登録期間最大10年、追跡期間5年、総研究期間15年）の予定です。なお、登録期間、追跡期間は延長になる可能性があります。

３－２ 研究方法：

この研究には、日本全国のJGOG参加登録施設から、約600人の方にご協力いただく予定です。

①この研究に参加できる方

■以下の1)～3)にすべて該当する方が、この研究に参加いただけます。

1) *BRCA1*および*BRCA2*のいずれか一方、または両方に、病的バリアントがあるか、またはvariant of uncertain significance（VUS）とよばれるバリアントがあると診断された方。

2) 遺伝カウンセリングを受けた方。

3) 20歳以上の方。

■以下に該当する方は、この研究には参加いただけません。

・卵巣癌、卵管癌および腹膜癌の既往のある方。

②この研究への参加中に収集する情報

この研究への参加にあなたが同意されますと、担当医師があなたをデータベース上に登録し、研究が開始されます。

この研究では、診療で得られたあなたのデータを収集し、集計、解析を行います。あなたへの診療で得られた情報を利用させていただきますが、あなたに行われる診察、検査、手術はすべて診療の一環として行われます。この研究に参加されることにより、通常よりも多く検査をしたり、手術を行ったりすることはありません。

来院の頻度や行われる検査、治療は、あなたの受診されている病院や担当医師、あなた自身の判断により変わることがあります。研究に参加することにより、あなたの受ける診察や検査、治療に特別な制約を受けることはありません。診療方針の詳細は、担当医師から説明を受けてください。

研究中に収集させていただくあなたの情報は、以下の通りです。

■あなたの情報

*BRCA1/2*検査結果：すでに実施されているものです（検査結果報告書の提供をお願いします）。

がんの既往歴：あなたの過去（または前回来院時以降）に発症したがんの有無とがんの種類

がんを予防するための手術歴（リスク低減乳房切除術）

血縁者のがん既往歴：両親、兄弟姉妹、子供（第一度近親者といいます）、祖父母、孫、おじ・おば、おい・めい（第二度近親者といいます）が過去に発症したがんの有無とがんの種類

その他の情報：飲酒、喫煙、身長・体重（現在／20歳のとき）、初経年齢、閉経年齢、妊娠・出産歴、ホルモン療法の有無と治療時期

RRSO実施情報（あなたが研究期間にRRSOを実施した場合のみ）

RRSO実施の詳細情報：実施の有無、術式

病理診断結果：RRSOで取り出された組織中のがんの有無。がんがあった場合はその部位や組織型の情報

■検査結果

あなたが診療で受けた検査の結果： CA125\*

\*：卵巣がんの腫瘍マーカーとよばれるもので、がんが大きくなると値が高くなることがあります。血液を検査します。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 収集項目 | | 収集時期 | | | |
| ベースライン | | 追跡調査 （年1回） | |
| 登録前 | 登録直後 |
| 同意取得 | | ◎ |  |  | |
| 参加者背景 | *BRCA1/2*バリアント | ◎ |  |  | |
| 問診 | ○ | | ○ | |
| 身体所見 | 身長 | ○ | |  | |
| 体重 | ○ | | ○ | |
| RRSO施行 情報 | 施行の有無 |  |  | ○ | |
| 術式 |  |  | ○ | |
| 病理学的検査 |  |  | ○ | |
| 摘出検体の中央病理判定結果 |  |  | ○ | |
| 検査 | CA125 | ○ | | ○ | |
| がん発症の有無及び有の場合はその種類と  発見の契機となった検査の種類 | |  |  | ◎ | |
| 生存状態 | |  |  | ◎ | |
| 探索研究のための検体採取（採血） | |  | ◎\*\* | | （○\*\*） |
| ◎: 研究としての必須項目 | | | | | |
| ○: 診療で実施した場合のみに収集する項目 | | | | | |
| \*\*原則として登録直後に採取します。但し，何らかの理由により採取できなかった場合や，DNA量が不足した場合は追跡調査期間中に再採取する場合があります。 | | | | | |
|  | | | | | |

③研究の中止について

あなたが、なんらかの理由によってこの研究への参加を続けたくないと感じられた場合には、いつでも参加をとりやめることができます。

また、新たに重要な発見があり、この研究の科学的な意義が乏しくなってしまった場合、その他何らかの事情により研究が継続できなくなった場合には、研究そのものが中止になることがあります。この場合は、担当医師からあなたへ、中止の理由も含めてすみやかにお知らせいたします。研究が中止される場合にも、あなたへの診療上の方針が変わることはありませんので、ご安心ください。

なお、研究を中止した場合でも、それまでに集められたあなたの診療と検査の記録は、卵巣がんの研究に役立つ貴重な資料となりますので使用させていただきますようお願いします。ご希望により、あなたのデータを一切使わないようにすることもできます。この場合は、担当医師にお申し出ください。

３－３ 研究協力事項：

①　病理標本の提出について

あなたが、もしこの研究参加中にRRSOを受けた場合、手術で取り出された卵巣、卵管、子宮など組織中に微細ながんがないかを確認するために、「中央病理判定委員会」のメンバーが、あなたの病理標本を確認します。

中央病理判定委員会は、JGOG病理委員会のメンバーで構成されています。病院のスタッフが、あなたから取り出した組織を切り出してスライドグラスにのせたプレパラートを作製し、病院の病理診断報告書（写）とともに、委員会に提出いたします。

あなたのプレパラートや病理診断報告書（写）は、あなたの氏名やイニシャルなどの個人情報を含まない形で提出され、中央病理判定委員会の委員は、あなたの診療情報にアクセスすることはできません。委員会の終了後、プレパラートはあなたが受診されている病院に返却されます。

なお、判定の結果、新たな発見があった場合には、担当医師よりあなたに詳細をお伝えします。

②血液検体の提出について

検体とは、検査を目的として人の体から採取した血液や尿、組織などのことを言います。この研究への参加に同意いただける方には、この研究にあなたを登録した後、血液（8.5 mL）の採取をいたします。採取した血液は、JGOGと東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）が臨床試験に関連したバイオリソースのバンキングを目的として設立した｢JGOG/ToMMoバイオバンク｣に保管され、遺伝子のさらなる解析を行い、*BRCA1/2*遺伝子のどの部分にバリアントがあると卵巣がん発症リスクを高めるのか、また、他の遺伝子で卵巣がんの発症リスクとなりえるものがないかを調べる予定です。

東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）について詳しく知りたい場合は、ToMMoのホームページ（http://www.megabank.tohoku.ac.jp/）をあわせてご参照ください。

あなたの血液検体を用いて行われる研究は、あなたご自身への直接の利益はないと考えられます。しかし、将来、他の方々のより適切ながんの予防につながったり、がんやその他の病気にかかった人に対し、よりよい治療を生み出せる可能性があるかもしれません。

これらの研究により、今後新しい治療法の開発や改善が行われたり、検査法の確立などに用いられ、研究者が特許やライセンスを取得したりする可能性がありますが、あなたに直接金銭的な支払いは行われません。

なお、検体の採血について新たな費用が掛かることはありません。また、検体の採取時（採血）時に、何らかのトラブルが起こる可能性は、わずかですがありえますが、この場合、あなたは適切な治療を受けることができます。もし何らかの異常を感じることがあれば、いつでも担当医師やメディカルスタッフにご相談ください。

③この研究に参加している間のお願い

(1) 連絡先が変わった場合はお知らせください

引っ越しなどにより、住所や電話番号などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。

(2) 転院について

研究期間中に転居などで転院された場合は、転院先の病院がこの研究に参加していれば、引き続きこの研究に参加いただくことが可能です。それ以外の場合には、転院後の健康状態を確認する目的で、担当医師がお手紙や電話でご自宅にご連絡させていただいたり、転院先に診療情報の提供をお願いしたりすることがありますので、ご承知おきください。婦人科疾患以外の疾患や不慮の事故等で当科以外の診療科や他の医療機関への通院（転院）や入院をすることになった場合は、担当医師までお知らせください。

４ 研究対象者にもたらされる利益および不利益

４－１ 予測される利益

この研究に参加することによる、あなたへの直接的な医療上、経済上の利益はありませんが、この臨床研究で明らかになる情報は、将来あなたと同じ*BRCA1/2*バリアントを持つ日本人女性に対する、卵巣がん予防方法の改善に役立てられます。

４－２ 予測される不利益

本研究で実施する遺伝子解析のために採血が必要です。

あなたに対して行われる診察、検査、手術などは、研究に参加されなくても行われるものです。このため、研究に参加したことにより、あなたの来院回数が増えたり、治療によって起こる危険性が増えたり、特別な経済的負担が発生することはないと考えられます。

４－３ 健康被害に対する補償の有無およびその内容

この研究期間中にあなたが受ける診察や検査、手術は、診療として行われますので、これらが原因で何らかの健康被害が発生した場合には、院内の規定に従って適切な治療を行います。

なお、本研究で実施する遺伝子解析のための採血によって健康被害が生じた場合、同様に適切な医療を受けることができます。

いずれの場合でも、健康被害が何らかの過失によるときには、各病院の規定により、保険金の支払いが受けられる場合があります。

５ 個人情報の保護

当院は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り、研究参加者の方の人権を守るよう配慮して研究を行います。

この研究を通じて得られたデータは、JGOGが業務委託したデータセンター（公益財団法人神戸医療産業都市推進機構　医療イノベーション推進センター）へ送られ、担当者が内容を確認します。当院とJGOG、データセンターとのやり取りの際には、個人の識別のため、個人情報の一部（識別コード、生年月日）を使用させていただくことがありますが、あなたのお名前や住所、電話番号など、病院の診療録を介さずに直接ご本人を特定したり、ご本人へのアクセスができるような情報がやりとりされることはありません。

また、この研究が適正に行なわれていることを確認するために、倫理審査委員会の委員や厚生労働省の担当者などが、あなたのカルテやこの研究の参加に伴う記録を閲覧することがあります。この際も、あなたのプライバシーが第三者に漏れることはありません。

あなたがこの研究の同意書に署名することによって、上記の担当者があなたのカルテ等を確認、閲覧することにご承諾いただいたことになりますので、ご承知おきください。

研究結果は、学術誌や学会で公表される予定です。この場合は、すべての参加者の情報を統合した形で報告しますので、あなたのお名前や個人の検査結果などが特定できる情報が公開されることはありません。

本研究の解析で得られたデータの一部は、氏名など個人情報が特定できないように匿名化されたうえで、国内外のデータベースに登録する場合があります。

６ 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

この研究についてより詳しく知りたい場合は、他の研究参加者等の個人情報等の保護および研究の独創性確保に支障がない範囲内で、研究計画書、研究の方法に関する資料を入手または閲覧することが可能です。主治医にご相談ください。

この研究は、大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム（UMIN(ユーミン)）に登録されていますので、URL：http://www.umin.ac.jp/からアクセスし、この研究の経過と結果について日本語で調べる事ができます。また英語での記載になりますが、アメリカ国立衛生研究所(NIH)が運営している、臨床試験データベースであるClinical Trial.Gov(URL:https://clinicaltrials.gov)にも登録しています(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03296826) 。

７ 参加者本人の結果の開示

　この研究で得られる解析結果があなたの健康状態にとって有用な情報となるためには、長期間にわたり様々な角度からの検証が必要です。そのため、検体を提供いただいた方に対して個別に研究データをご報告（開示）することは原則としていたしません。しかしながら今回の遺伝子解析によって、（すでに判明している*BRCA1/2*遺伝子以外の）遺伝性腫瘍に関連した遺伝子の変化が見つかる可能性があります。このように研究の本来の目的以外で発見される所見を、偶発的所見・二次的所見といいます。発見される可能性がある遺伝性の腫瘍性疾患については別紙「二次的に発見される可能性のある遺伝性腫瘍の例」をご参照ください。このように万が一、研究の過程であなたやあなたのご家族の健康を守る上で、重要と思われる結果が判明した場合で、かつそれに有効な対処法があると考えられる場合には、その病気の専門家、担当医などと慎重に検討した上で、主治医や遺伝カウンセリングを通してご説明させていただく場合もあります。遺伝カウンセリングについて、紹介を希望される方はお申し出下さい（保険適用外となります）。なお結果の開示を希望しない方にはその旨お伝えください。

８ 研究成果の公表

この研究によって得られた研究の結果は、国内外の学会や論文等での公表、国内外の学会・研究会などの登録事業への登録、国内外のデータベースへの登録（データシェアリング）をさせて頂く予定です。その場合も、結果は登録された方々の情報をまとめた形で報告されますので、あなたのお名前などの個人を特定できる情報が公開されることはありません。なお、この研究結果の公表後に同意を撤回される場合は、公表されている結果からあなたの情報を除外することができませんので、ご承知おきください。

９ 研究から生じる知的財産権の帰属

この研究の結果から知的財産権などが生じる可能性がありますが、これらの権利は研究代表者、JGOG、実施医療機関の研究責任医師に帰属します。その知的財産権から経済的利益が生じた場合も、研究に参加いただいたことによる、研究参加者の方への経済的な利益の還元はありません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

①情報の保管及び廃棄の方法について

この研究に参加している間、あなたの健康状態、治療内容などの個人データは、あなたの個人情報が記載されていない匿名化したデータ（コード化したデータ）として、研究実施医療機関およびデータセンターにおいて厳重に保管されます。

データセンターで集積されたあなたの診療情報の一部は、この研究が終了してもデータセンターまたはJGOGに保管されます。データセンターは、研究終了後5年を目途にJGOGへデータ移管を行います。JGOGで保管されているデータは原則として廃棄しません。もし、あなたの個人データを廃棄する場合には、あなたの個人情報が特定できないようにして廃棄します。

②データの二次利用

データの二次利用とは、この研究のために集めたデータを別の研究に利用することです。例えば、類似の研究結果とあわせて解析することで、より重要な結論が得られることがあります。

将来的にこの研究で収集させていただいたデータを、二次利用させていただくことがあります。このような場合には、新たな別の研究として研究計画を立て、データを二次利用してよいか、JGOGの研究者で慎重に検討を行った上で、個人を特定できない形でデータを利用いたします。結果報告の際にも、あなたのお名前や個人を特定できるような情報が公表されることはありません。

また、今回の研究で集めたデータだけでは情報が足りない場合は、担当医師を通じて追加の調査が行われることがあります。その調査では、担当医師があなたのカルテなどを見て必要な情報を集めますので、特にあなたの負担になることはありません。

11 費用負担および利益相反に関する事項

①研究中の費用について

この研究期間中にあなたが受ける診察や検査、手術は、すべて診療として行われます。負担額は治療方針等によっても異なりますので、詳しくは担当医師や病院のスタッフにお尋ねください。

なお、この研究に参加されることによる、あなたへの金銭的な補助はございません。

②研究資金と利益相反（）

　研究において、利益相反（COI：Conflict of Interest）とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。

例えば、担当医師はその責務として、研究で用いられる薬剤や治療法の有効性と安全性を公平な目で評価しなければなりませんが、担当医師が研究で使用する薬剤を製造・販売する製薬企業の株を大量に保有したり、その企業から多額の寄付金を受けていたりする場合には、企業の利益が医師自身の利益にもつながることになります。また、新たな診断方法について、担当医師が特許を取得している場合、その診断方法が既存のものよりも有用であるという結果が出れば、医師自身の利益につながります。

このような状態は、研究において、医師が結果を有利に歪曲させるのではないかと疑われる可能性があります。このため、研究の実施前に、関与するスタッフが問題となる利益相反の状態でないことを確認する必要があります。

この研究は、JGOGの臨床試験としてJGOGの資金によって実施されます。なお、臨床試験において使用される薬剤の販売元である製薬会社の中にはJGOGの賛助会員としてJGOGへ資金提供をしている会社もありますが、JGOGの運営資金に使用目的を限定されており、臨床試験への使用を禁止されています。さらに今後の解析には費用を要するため公的資金等を活用する予定です。いずれにせよこの研究に関わるすべての担当者は、所属組織のCOI委員会で、この研究を行うことが問題となるような利益相反の状態にないことを確認されています。

また、この研究結果を公表する際には、発表者となる全ての研究者の利益相反について、JGOGのCOI委員会が確認します。

12 問い合わせ先

この説明書の中に、わからない言葉や、もう一度詳しく聞きたいと思うことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師、あるいはメディカルスタッフに質問してください。なお、ご要望があれば、あなたとあなたのご家族に限り、この研究の実施に支障がない範囲内で、研究の実施計画書及び研究の方法に関する資料をご覧いただけますので、担当医師にご依頼ください。

この研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、下記まで遠慮なくお問い合わせ下さい。

主治医または実務責任者（藤原　聡枝）

所属：産婦人科

Tel: 072-683-1221

＜別紙＞二次的に判明する可能性のある遺伝性腫瘍の例

|  |  |
| --- | --- |
| 疾患名  （原因遺伝子） | 概要 |
| リ・フラウメニ症候群  （*TP53*） | 軟部組織肉腫、骨肉腫、閉経前乳がん、脳腫瘍、副腎皮質がん、白血病の発症に関連する遺伝性がん症候群。小児期あるいは若年成人期に発生することが多く，多種のがんを生じるリスクを有する。 |
| Peutz-Jeghers症候群  (*STK11*) | 消化管ポリポーシスと粘膜皮膚色素沈着が特徴の疾患。さまざまな上皮性悪性腫瘍（結腸直腸、胃、膵臓、乳腺および卵巣癌など）のリスクが高い。女性では、輪状細管を伴う性索腫瘍、卵巣良性腫瘍および子宮頸部悪性腺腫のリスクが高い。男性では、時として石灰型精巣セルトリ細胞種を発症する。 |
| リンチ症候群  (*MLH1, MSH2,MSH6, PMS2*) | 大腸癌および子宮内膜、卵巣、胃、小腸、肝胆道系、泌尿生殖器系、脳および皮膚の癌のリスクが上昇することを特徴とする。 |
| 家族性大腸ポリポーシス  (*APC*) | 前がん病変である大腸ポリープが数百から数千個生じ、そこから大腸がんが発生する腫瘍症候群である。発症は平均16歳（7－36歳）であり、35歳までには95％のFAP保因者にポリープが生じるという報告もある。 |
| MYH関連ポリポーシス  (*MUTYH* ) | *MUTYH*（*MYH*）遺伝子の病的バリアントを原因とする常染色体劣性遺伝性疾患。大腸腺腫の数はほとんどの場合が100個未満とされている。大腸がんの浸透率は60歳まででほぼ100%であり、FAPと同様の随伴病変も報告されている。 |
| 若年性ポリポーシス  (*BMPR1A ,SMAD4*) | 胃、小腸、結腸、直腸を主とする消化管に罹患する過誤腫性ポリープとして特徴づけられる。患者の多くは20歳までにポリープを発症しているが、生涯で4個から5個のみのポリープ数の人もいれば100個以上認められる人もいる。ポリープに対して治療されなかった場合、ポリープからの出血や貧血の原因となり得る。ほとんどの若年性ポリープは良性であるが悪性化することもある。 |
| フォン・ヒッペル・リンドウ病  (*VHL*) | 脳、脊髄、網膜の血管芽腫、腎嚢胞や腎がん、褐色細胞腫、内耳内リンパ嚢胞腺腫などを生じる。 |
| 多発性内分泌腫瘍1型  (*MEN1*) | 20種以上の内分泌腫瘍および非内分泌腫瘍がさまざまな組み合わせで生じる症候群。内分泌腫瘍は腫瘍からのホルモンの過剰分泌や腫瘍自体の増殖によって発見される。MEN1に伴う非内分泌腫瘍には顔面血管線維腫、結合組織母斑、脂肪腫、髄膜腫、上衣腫、平滑筋肉腫などがある。 |
| 多発性内分泌腫瘍2型  (*RET*) | MEN2A、MEN2Bおよび家族性甲状腺髄様がん（familial medullary thyroid carcinoma; FMTC）の3病型に細分される。いずれの病型も甲状腺に髄様がんを生じる危険性を有している。 |
| 家族性甲状腺髄様がん  (*RET*) | カルシトニンというホルモンを分泌するC細胞からできるがん。約1/3は遺伝性のがんで、遺伝性の場合は血縁者の半分に同じがんができる可能性がある常染色体優性遺伝である。 |
| PTEN過誤腫症候群  (*PTEN*) | Cowden症候群(CS)、Bannayan-Riley-Ruvalcab症候群 (BRRS)、PTEN関連Proteus症候群 (PS)および Proteus様症候群が含まれる。 CSは多発性過誤腫症候群であり、甲状腺、乳房、子宮内膜に良性ないし悪性の腫瘍を生じるリスクが高い。 BRRSは巨頭症、 過誤腫性大腸ポリポーシス、 脂肪腫および陰茎亀頭の色素斑を特徴とする先天性疾患である。 PSは結合組織母斑、表皮母斑、骨化過剰症のみならず、先天性奇形や複数組織の過誤腫性異常増殖など複雑で臨床像が多彩な疾患である。 Proteus様症候群は定義づけられていないが、PSの診断基準は満たさないものの、PSの臨床的特徴を顕著に示す患者に対して用いられる。 |
| 網膜芽細胞腫  (*RB1*) | 通常5歳までの小児に発症する、発達中の網膜におこる悪性腫瘍である。単発性の場合もあるし、多発性の場合もある。患児の約60％は片側性で診断時の平均月齢は24か月、約40％は両側性で診断時の平均月齢は15か月である。 |
| 遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群  (*SDHD,SDHAF2,SDHC,SDHB*) | パラガングリオーマ（傍脊椎軸に沿って対称に頭蓋骨底から骨盤まで存在する神経内分泌組織から発生する腫瘍）と褐色細胞腫（副腎髄質のパラガングリオーマ）の発症が特徴。交感神経由来のパラガングリオーマはカテコ-ルアミンを過剰分泌するが、副交感神経由来のパラガングリオーマはしばしば非分泌性である。褐色細胞腫・パラガングリオーマの症候は腫瘍自体の占拠効果によるものとカテコ-ルアミン過剰分泌（例：持続性もしくは発作性高血圧、頭痛、突然の発汗、動悸、不安感）からなる。 |
| 結節性硬化症  (*TSC1, TSC2*) | 皮膚病変（低色素斑、顔面の血管線維腫、粒起革様斑、顔面の線維斑、多発性爪周囲線維腫）、脳病変（大脳皮質結節、脳室上衣下結節、脳室上衣下巨細胞性星細胞腫、けいれん発作、知的障害／発達遅滞）、腎病変（血管筋脂肪腫、嚢胞、腎細胞癌）、心病変（横紋筋腫、不整脈）、肺病変（リンパ管筋腫症）を認める。障害と死亡の最大原因は中枢神経系の腫瘍である。 |
| WT1関連腎芽腫  (ウィルムス腫瘍)  (*WT1*) | 腎芽腫(ウィルムス腫瘍)は腎に発生する腫瘍で、多くは5歳以下（75％は3歳以下）のこどもにみられる。5％の例では両側の腎に発生し、まれに腎以外の部位にも発生する。 |
| 神経線維腫症2型  (*NF2*) | 30歳までに両側性前庭神経鞘腫を発症する。罹患者はほかの脳神経や末梢神経の神経鞘腫、髄膜腫、上衣腫やごくまれに、星状細胞腫を発症することもある。 |
| その他 | 遺伝性びまん性胃がん （原因遺伝子：*CDH1*）  HBOC・Lynch症候群以外の家族性卵巣がん （原因遺伝子: *BRIP1,RAD51C,RAD51D,STK11*）  HBOC以外の家族性乳がん(原因遺伝子: *ATM,CDH1,CHEK2,NBN,NF1,PALB2,PTEN,STK11,TP53*)  HBOC以外の家族性膵がん(原因遺伝子: *FANCC,FANCG,STK11,PRSS1,*  *SPINK1,CDKN2A*)  遺伝性平滑筋腫症および腎細胞癌症候群(原因遺伝子: *FH*) |

第1.61版(2019年2月18日作成)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 承認番号（医学部倫理委員会） |  | |
| 臨床試験登録番号 | UMIN000028740 |
| ID（〇〇病院） |  |

研究協力の同意書

〇〇大学医学部長　殿

〇〇病院長　殿

研究責任者　殿

私は、研究課題名「*BRCA1/2*遺伝子バリアントとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発症を対象としたバイオバンク・コホート研究」について，説明文書（第1.61版、2019年2月18日作成)を用いて説明を受け，下記の各項目について理解し、自らの意思により研究協力に同意します。

・説明を受け理解した項目（注：□の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。）

|  |  |
| --- | --- |
| □１ 研究目的  □２ 研究協力の任意性と撤回の自由  □３ 研究方法・研究協力事項  【主な研究協力事項：診療情報の提供、末梢静脈血8.5 mLの採血と血液検体の提出、病理標本の提供】  □４ 研究対象者にもたらされる利益および不利益  □５ 個人情報の保護  □６ 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法 | □７ 参加者本人の結果の開示 また、遺伝子解析検査の結果、遺伝性腫瘍など、自身や家族の健康を守る上で重要と思われる結果が判明した場合で、かつそれに有効な対処法があると考えられる場合に、個別に研究データの報告（開示）を受けることを希望しますか？　　**□はい　　□いいえ**  □８ 研究成果の公表  □９ 研究から生じる知的財産権の帰属  □10 研究終了後の試料取扱の方針  □11 費用負担および利益相反に関する事項  □12 問い合わせ先 |

・試料等の取り扱いに関する同意　（下記の1-3にすべて同意していただける場合、

「はい」に✓印を付けて下さい。）  **□はい □いいえ**

１．本研究の終了後、提供した試料等が説明文書に記載の通り、引き続き保存されることに同意します。

２．上記１の同意に基づいて保存された試料等が、将来新たに計画および実施される、本研究と同趣旨の医学研究に利用されることに同意します。

３．氏名や住所など、試料等の提供者を特定できる情報（個人情報）を完全に削除した上で，試料等およびその成分（DNAなど）を、【JGOG/ToMMoバイオバンク】に提供し，当該バンクの管理規定に従って他の研究者等へ頒布され、適用される各種倫理指針等の諸規則の下に、倫理審査委員会で承認された遺伝子解析を含む研究に使用されることに同意します。

研究対象者記入欄

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 同意日  （西暦） | 年　　月　　日 | 研究対象者　氏名：  （＜署名、または記名・捺印＞ |  |

（研究者等記入欄）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 説明日  （西暦） | 年　　月　　日 | 説明者：（必須：研究/実務責任者・分担者） |  |
|  |  | 説明補助者：（任意：上記以外） |  |

（個人情報管理者記入欄）

|  |  |
| --- | --- |
| 研究対象者ID（連結可能匿名化用） |  |