

## 患者さんへ

# 造血器腫瘍におけるメチル化遺伝子と 次世代シーケンサーを用いた網羅的 RNA 発現解析

これは臨床研究への参加についての説明文書です。  
本臨床研究についてわかりやすく説明しますので、内容を十分ご理解され  
たうえで、参加するかどうか患者さんご自身の意思でお決め下さい。また、  
ご不明な点などがございましたら遠慮なくご質問下さい。

臨床研究責任医師  
群馬大学医学部附属病院  
血液内科 半田 寛

臨床研究代表者  
群馬大学医学部附属病院  
血液内科 半田 寛

## 1. この研究の背景

はじめに.

この研究には、患者さんの診断、治療のためだけでなく、疾患の病態解明のための研究を伴っています。

多発性骨髄腫は白血球の一種類である形質細胞の癌です。おもに骨髄中で増え、放置すると骨が壊され骨折したり、血液中カルシウムが異常に増加したり、貧血が進行したり、腎臓が障害されたりし、最終的に生命に関わってきます。骨髄異形成症候群（MDS）は血液を作る元の細胞である造血幹細胞の異常により、血球形態異常や染色体異常を示し、造血不全や、白血球の癌である急性骨髄性白血病（AML）に移行する疾患です。AMLは、MDSを基礎として発症するものと、まったく関係なく発症するものがあり、その前者は治りにくいことが知られていますが、その二つを明確に区別することは困難なことがあります。また、

近年、これらの疾患では、その骨髄腫細胞や白血病細胞などの腫瘍細胞でさまざまな遺伝子の異常が起こっていることが知られ始めており、その異常の種類によって治療薬への反応性が異なっていたり、治りやすさが違っていたりすることが分かっています。

### 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。ここで言う「体質」の中には、顔かたち、体つきの他、性格や病気のかかりやすさなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝の他に環境によっても左右されますが、遺伝は基本的な部分で人や体の形成に重要な役割を果たします。「遺伝」という言葉に「子」という文字がつき「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。

「遺伝子」は「DNA」という物質で構成されており、「DNA」はA, T, G, Cという4つの塩基（文字）の連続した鎖です。このA, T, G, Cの異なる並び方によって、RNAと異なる様々なたんぱく質がつくられ、ひいては細胞の形や機能が決まってきます。つまり、「遺伝子」は人間の設計図であるともいえます。人間の身体は、約60兆個の細胞からなっていますが、遺伝子は、細胞一個一個の中の「核」という部分に入っています。人間の身体は、この遺伝子の働きに基づいて成長し、維持されています。また遺伝子の働きは病気にも関係しています。これまでに、遺伝子の働きから病気の原因を調べる研究が進められてきましたが、未だ原因を解明できていない病気が数多くあります。近年、技術革新が進んだことで、1つの遺伝子ではなく、ヒト一人の持つ全ての遺伝情報（ゲノム）と病気との関わりについて調べることができるようになりました。（全ゲノム関連解析の場合：近年、技術革新が進んだことにより、ゲノム全域の多様性について病気との関わりを調べることができるようにな

りました。) これによって、これまで原因を調べるのが困難であった疾患についても、究明できる可能性が高まっています。

私たちは、この研究において、単クローン性高ガンマグロブリン血症 (MGUS) , 多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病の腫瘍細胞の遺伝子異常、特に遺伝子のメチル化と呼ばれるものと、近年注目されているマイクロ RNA、Long non-coding (長鎖非コード) RNA と呼ばれる遺伝子を調べることを計画しております。

なお、このような研究では、数多くの試料を扱い、高度な解析機器を使用するだけでなく、膨大な量の遺伝情報を収集して研究者間で広く共有することが求められます。そこで本研究では、得られた研究結果は公的データベースに登録します。研究結果を公的データベースに登録し、多くの研究者が利用できるようにすることで医学研究全体および新規技術の開発を推進し、様々な病気について今まで不可能であった疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立に貢献することを目指します。

この研究にご協力いただくかどうかは、皆様の自由意思に委ねられています。研究にご協力いただけない場合でも皆様に不利益はありません。

また、この病院では、このような研究を行う場合には臨床研究審査委員会を設置し、その研究内容について医学的な面だけでなく、患者さんの人権、安全および福祉に対する配慮も十分検討し、問題がないと考えられた研究だけ、病院長の許可を得て行うこととしております。

また、本研究で用いる手法である次世代シーケンサーを用いた網羅的 RNA 発現解析では、発現している遺伝子情報そのものも読み取ることが可能です。

## 2. この研究の目的

多発性骨髄腫、単クローン性高ガンマグロブリン血症 (MGUS)、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病などの患者さんの診断時に採取し、余った骨髄細胞から、DNA、RNA などの遺伝子を抽出し、メチル化 DNA や RNA 発現、microRNA 発現を研究します。これらが、病気の発生や進行、その後の治療経過に関係するかを検討します。また、新しい薬剤による治療の有効性とこれらの遺伝子異常との関連について検討します。さらに本研究では、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析技術を用いて、non-coding RNA の骨髄腫の発癌における役割を明らかにしようとするものです。なお、このような研究では、数多くの試料を扱い、高度な解析機器を使用するだけでなく、膨大な量の遺伝情報を収集して研究者間で広く共有することが求められます。研究結果を公的データベースに登録し、多くの研究者が利用できるようにすることで医学研究全体および新規技術の開発を推進し、様々な病気について今まで不可能であった疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立に貢献することを目指します。

### 3. この研究の方法

#### (1) 被験者

今回研究に参加していただくのは MGUS、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病などの造血器悪性腫瘍と呼ばれる病気にかかっている20歳以上の患者さんです。

#### (2) 試験に使用する薬剤

治療法は、この研究と関わりなく、あなたの主治医が、あなたにとって最適で最善と考えられるものを選びます。

#### (3) 検査項目および調査項目

検査のために採取された骨髄検体余りの一部をいただき、DNA や RNA、マイクロ RNA、long non-coding RNA を抽出し、メチル化 DNA、RNA、マイクロ RNA の発現量を PCR や次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析などの方法で検査します。

また、以下の項目をカルテより収集します。

観察項目 診断日、治療開始日、最終生存確認日

検査項目 血算、生化学検査、染色体検査

調査項目 治療内容、最大奏効、再発・再燃

#### (4) 研究実施場所

【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関 群馬大学医学部

研究責任者 群馬大学医学部附属病院・血液内科・講師 半田 寛

※研究機関の担当業務 試料検体収集、データ収集・データ解析

### 4. この研究への参加予定期間

この研究は2015年4月から2030年3月にかけて行います。

### 5. 研究に参加する予定の被験者数

この試験には多発性骨髄腫患者さん100人に、MGUS患者さん50人、骨髄異形成症候群患者さん100人、急性骨髄性白血病患者さん100人に参加していただく予定です。

### 6. 予想される臨床上の利益（効果）および不利益（副作用など）について

治療に関しては、この試験に同意の有無に係わらず最適なものを選択し行います。患者さんに対する直接的利益はありません。また、特別な追加検査や薬物投与などがないので、直接的な不利益もありません。

## 7. 他の治療法について

この研究においては、治療薬、治療法については特に指定しません。どの治療が最適なのかについては、主治医とよくご相談ください。

## 8. この研究に関連した健康被害が発生した場合に患者さんが受けることができる治療について

この研究の期間中や終了後に何か気になる症状が現れましたら、どのようなことでも遠慮なく申し出て下さい。通常の診療と同様に適切に対処いたします。その際の医療費はあなたが加入している健康保険が使用されますので、一部御負担いただくことになります。

## 9. 自由意思による参加について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めてください。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の治療などに何ら不利益を受けることはありません。

## 10. 同意撤回の自由について

いったんこの研究に参加することに同意した後でも、いつでも自由に試験への参加をとりやめることができます。その場合でも、あなたは何ら不利益を受けることなく、治療を受けることができます。ただし、その場合は担当医師に申し出て下さい。

もし同意を撤回された場合、基本的には試料・情報は破棄します。しかし、試料・情報が論文や学会での発表で公開された場合や、公的なデータベースへ登録された場合などには、破棄できないことがあります。

## 11. 研究への参加継続の意思に影響を与えるような情報が得られた場合は速やかに被験者に知らされること

この研究についてお聞きになりたいことがあれば、担当医師に遠慮なくおたずねください。研究が開始されると、新しいさまざまな情報が得られることになり、こうした情報によりあなたが研究への参加を取りやめるという判断をすることも考えられます。ですから、この研究に関する新しい重大な情報（研究の安全性など）が得られた場合には、速やかにその内容をあなたに伝え、このまま研究への参加を続けるのかどうか、もう一度あなたの自由な意思で決めていただきます。

## 12. この研究への参加を中止していただく場合の条件について

あなたがこの研究への参加の取り止めを希望された場合だけでなく、研究への参加を中止していただく場合があります。以下に示した1)～3)に該当した場合はこの研究の途中で参加を中止していただく場合がありますのでご了承下さい。その場合

はすぐに中止の理由を説明致します。

- 1) 研究実施中にあなたに好ましくない症状などが発現し、研究を中止すべきと担当医師が判断した場合
- 2) 研究開始後に、あなたが転院などにより来院できないことがわかった場合
- 3) あなたの病気が改善して、この研究による治療を続ける必要がないと担当医師が判断した場合

### 13. 参加した患者さんのプライバシー保護について

この研究に参加する研究者があなたの治療内容を知る必要がある場合には、あなたの個人情報が特定できないようにして閲覧します。また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、この研究の関係者（当院の職員、臨床研究審査委員会委員、厚生労働省の関係者、研究事務局担当者）などが、あなたのカルテや研究の記録等を見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務（記録の内容を外部に漏らさないこと）が課せられています。

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、そのような場合もあなたの個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者にはわからないように十分配慮して、慎重に取り扱います。

データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書にあなたが自筆署名することによって、あなたの同意が得られたこととなります。

研究にあたってはあなたに不利益が生じないように個人情報の保護、プライバシーの尊重に努力し最大限の注意を払います。皆様の試料を分析する際には、匿名化を行います。また試料の分析から得られる遺伝情報についても、厳重な管理とセキュリティ体制の整備を徹底します。

#### <匿名化とは>

匿名化では、氏名・住所・生年月日などの個人情報を取り除き、代わりに新しく符号をつけて匿名化を行います。ただし、研究を進める上で必要な際には個人識別ができるように、この符号と個人情報の対応関係については記録を残し、厳重に保管します。

### 14. 遺伝子解析結果の開示

基礎的な研究を目的として行われた場合は、得られた結果の精度が十分でないために、結果を開示することであなたや血縁者に誤解を与える懸念があります。このため、現時点では必ずしもあなたに対して個別の結果を開示するとは限りません。

しかし、医学上開示することが有益と判断される結果が得られた場合は、開示することがあります。また、当該研究遂行上で、当初は想定していなかったあなたおよび血縁者に関わる偶発的な結果が見いだされ、医学上有益と判断された際は、あなたに問い合わせることがあります。開示を希望される場合には遺伝カウンセリング外来受診をお勧めします。

なお、こうした問い合わせを希望されない場合は、同意書において、該当の項目にて意思表示することが可能です。

#### 15. 研究結果の公表

研究の成果は、氏名など個人情報が入らないように匿名化した上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上で公表します。

#### 16. 公的データベースへの登録

本研究で得られた情報は公的なデータベースに登録します。そうすることで、今後多くの研究者の利用が可能になり、病気に苦しむ方々の診断や予防、治療等をより効果的に行うために役立つことが期待されます。

遺伝情報がデータベースに登録される際には、2種類に分けて取り扱われます。

(1) 多くの方の遺伝情報をまとめた統計値等は一般公開されます。(2) 個別の遺伝情報は一般公開されず、公的データベースの運営機関において科学的観点と研究体制の妥当性について審査を経た研究者のみが利用します。

#### 17. データの二次利用について

この研究のために集めたデータを別の研究に利用する場合があります。今はまだ計画・予想されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。

この研究に参加される際に受けられた説明の目的・項目の範囲を超えて、将来データを利用していただく場合は、当院および研究実施機関のホームページ内でお知らせいたします。

#### 18. 知的財産

遺伝子解析研究の結果として知的財産権が生じる可能性があります。その権利は群馬大学を含む共同研究機関及び研究従事者などに属し、あなたはこの知的財産権を持ちません。

#### 19. 研究期間の延長及び新たな研究を行う場合

研究期間を終了した後も研究を継続する場合には、再度、倫理審査委員会に継続の是非を諮り、その承認のもとに継続します。また新たな研究を行う場合も、その研究計画について倫理審査委員会の審査を受け、その承認のもとに行います。

なお、こうした延長を希望されない場合は、同意書において、該当の項目にて意思表示することが可能です。

#### 20. 研究から生じる試料・情報の取り扱い

提供して頂いた試料・情報の保管・管理は研究実施機関で行います。

この研究により得られた試料は、当院の研究責任医師が責任をもって群馬大学大学院保健学研究科に廃棄せずに永年保存いたします。

また、研究のために集めた情報は、当院の研究責任医師が責任をもって群馬大学（保管場所：群馬大学大学院医学系研究科血液内科学）で保管し、研究終了後は10年間保存し、保存期間が終了した後に個人を識別できる情報を取り除いた上で廃棄（廃棄方法：データ抹消ソフト）いたします。

## 2 1. 遺伝カウンセリング

病気のことや遺伝子解析研究についてご相談したい方には、カウンセリングを担当する専門のスタッフをご紹介します。

## 2 2. 被験者に費用負担がある場合はその内容

この研究に参加した場合、遺伝子検査は研究費にて行われるので、あなたの負担となることはありません。病気の治療にかかる医療費のうち健康保険からの給付を除く部分は患者さんの自己負担になります。

## 2 3. 研究資金

この研究で研究資金として、研究代表者の文部科学省科学研究費補助金が使用されます。

## 2 4. 利益相反について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われられないのではないか（つまり企業に有利な結果しか公表されないのではないか）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。

本研究の利害関係については群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、当該研究経過を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、本研究の利害関係について公正性を保ちます。

## 2 5. 被験者に金銭等が支払われる場合はその内容

この研究に参加していただいても謝礼はありません。

## 2 6. 臨床研究責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先

この研究を担当する医師および連絡先は以下のとおりです。

臨床研究責任医師（この病院でおこなうこの研究について責任を持つ医師で、患者さんを担当する場合があります）

職名 准教授・血液内科長  
氏名 半田 寛  
連絡先 027-220-8172

臨床研究分担医師（責任医師に従い、患者さんを担当する医師）

職名 \_\_\_\_\_  
氏名 \_\_\_\_\_  
連絡先 \_\_\_\_\_

27. 被験者が被験者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口

あなたがこの研究およびあなたの権利に関してさらに情報が欲しい場合、またはあなたに健康被害が発生した場合に、あなたが連絡をとる病院の担当者は下記のとおりです。何かお聞きしたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

職名 准教授・血液内科長  
氏名 半田 寛  
連絡先 027-220-8172

上記の窓口では、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 ※他の患者さんの個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 患者さんの個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 患者さんの個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 患者さんから提供された試料・情報の利用に関する通知

- ① 試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法も含まれます。）
- ② 利用し、または提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
- ⑤ 患者さんまたはその代理人の求めに応じて、患者さんが識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法

28. 研究に参加するにあたって、被験者が守らなければならないこと  
この研究に参加していただいた場合には、治療の有効性や安全性を調べるためにさ

まざまな診察、検査を行います。正確なデータを得るために、試験が終了するまで担当医師の指示に従って下さい。研究期間中に何か異常を感じた場合には、診察時に遠慮なくおっしゃって下さい。

「研究課題名： 造血器腫瘍におけるメチル化遺伝子と次世代シーケンサーを用いた網羅的 RNA 発現解析」に関する同意書

群馬大学医学部附属病院  
臨床研究責任医師  
血液内科 半田 寛 殿

医師による同意取得の確認

私は、患者 \_\_\_\_\_ に対し、「造血器腫瘍におけるメチル化遺伝子と次世代シーケンサーを用いた網羅的 RNA 発現解析」に関する研究について、下記の内容について十分に説明した上で同意を得ました。

西暦 年 月 日

医師名 \_\_\_\_\_ (自署)

被験者による同意書

私は「造血器腫瘍におけるメチル化遺伝子と次世代シーケンサーを用いた網羅的 RNA 発現解析」に関する研究について、同意説明文書を受領し、下記の内容について医師から詳しい説明を受け、十分に理解した上で、本試験に参加することに同意いたします。

西暦 年 月 日

署名 \_\_\_\_\_ (自署)

(代諾者の場合、患者氏名および患者との続柄 \_\_\_\_\_)

記

1. 試験の目的・方法・内容
2. 試験への参加に伴う利益と不利益
3. 自由意思による参加であり参加に同意しなくても不利益を被らないこと
4. 試験への参加を同意した後でも、いつでも同意を撤回できること。
5. 試験に参加しなかった場合の治療の内容
6. 結果の公表とプライバシーの保護

臨床研究代表者：半田 寛 (群馬大学医学部附属病院血液内科、027-220-8172)  
臨床研究責任医師：半田 寛 (群馬大学医学部附属病院血液内科、027-220-8172)