

人を対象とする医学系研究についての「情報公開文書」

**研究課題名：子宮内膜がんの発生・進展メカニズム：KMT2 遺伝子変異によるエピゲノム異常の解析**

---

・はじめに

今回の研究で、私たちは、子宮内膜がんの発がん・進展メカニズムの解明を目的とし、がん細胞における遺伝子の異常（形の違い）が、遺伝子の転写制御（どの遺伝子の RNA が作られるのか）にどのように影響しているのかを調べることを目的としています（詳しくは、末尾の補足をご参照ください）。そのために、子宮内膜がんの診療のために採取された組織検体を対象とした遺伝子変異、転写制御領域変動（RNA を作るための目印の違い）を解析し、さらに、制御されていると予想された遺伝子・タンパク質の発現解析を行い、その意味を考察します。

我が国における子宮内膜がんの罹患数は年々増加しており、近年は子宮頸がんを上回って産婦人科領域で最も多い腫瘍になりました（国立がん研究センター統計より）。子宮内膜がん治療には外科手術による子宮摘出が一般的に選択されていますが、患者全体数の増加に伴い 30 代から 40 代にかけての若年層患者の罹患数も増加し、晩婚化が進む昨今では妊孕性を損なわない治療法が強く望まれています。したがって、子宮の摘出を必要としない、子宮内膜がんに対する抜本的な予防法や治療法を講じることが重要であると考えられています。

これまでに様々な研究が進められており、子宮内膜がんの発生機序の一部が解明されてきましたが、未だ不明な部分が多く残されています。私たちは、約 500 症例の大規模な子宮がん症例のゲノムデータベースの解析を行い、KMT2 という遺伝子の異常と、それにより引き起こされる転写制御（エピゲノム）の異常が、発がんに関わっている可能性を見出しました。

そこで私たちは、子宮内膜がんの発がん・進展メカニズムの解明を目的とし、KMT2 遺伝子の異常が、遺伝子の転写制御にどのように影響しているのかを調べるため、子宮内膜がんの診療のために採取された組織検体を対象とした遺伝子変異、転写制御領域変動を解析し、さらに、制御されていると予想された遺伝子・タンパク質の発現解析を行い、その意味を考察します。また、子宮内膜がんの高い頻度で異常が起こっていると報告されている他の遺伝子（*PTEN*, *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, *PIK3R1*, *ARID1A*, *POLE*）についても同時に解析して、KMT2 遺伝子の異常と同時に起こっているのかどうかを調べます。

本研究は、子宮体がん臨床検体における遺伝子異常によるヒストン修飾動態を検討する、初めての研究です。本研究により、エピゲノム制御による子宮内膜

がんの発生メカニズムが解明され、早期発見や予防、治療戦略へ資する知見を得ることが期待されます。

こうした研究を行う際には、血液、組織、細胞など人のからだの一部で、研究に用いられるもの（「試料」といいます）や診断や治療の経過中に記録された病名、投薬内容、検査結果など人の健康に関する情報（「情報」といいます）を用います。ここでは、既に保管されているこうした試料や情報の利用についてご説明します。

・研究に用いる試料や情報の利用目的と利用方法（他機関に提供する場合にはその方法を含みます）について

- ・ 情報の収集【慶應義塾大学医学部産婦人科学教室】
  
- ・ ゲノム・遺伝子等の解析【群馬大学】
  - ・ 保管されている凍結組織検体（腫瘍組織、近傍正常組織）からゲノム DNA, RNA, ヒストンクロマチン免疫沈降サンプルを、末梢血からゲノム DNA を抽出します。
  - ・ 次世代シーケンサー等を用いて、腫瘍組織と近傍正常組織由来・末梢血由来 DNA を対象に、以下の遺伝子の配列を読み、がん組織で後天的に起こった遺伝子の異常（体細胞変異）の頻度と分布をみます。
    - ・ 対象遺伝子：*KMT2A, KMT2B, KMT2C, KMT2D, KMT2E, PTEN, TP53, KRAS, PIK3CA, CTNNB1, PIK3R1, ARID1A, POLE*
  - ・ 遺伝子変異解析の結果から、様々な変異ステータスを満たす症例を選定し、ヒストン結合 DNA のメチル化やアセチル化といった修飾の動態を調べます。KMT2 遺伝子変異のある症例と、変異のない症例との比較によって、KMT2 遺伝子変異によるヒストン修飾制御領域の違いを明らかにします。
  - ・ ヒストン修飾制御領域の違いによる影響を調べるために、制御が予測された遺伝子の発現、及びそこから翻訳されるタンパク質の発現が変化しているか調べます。さらに、それらの下流にある分子群などについても、同様に調べます。
  - ・ バイオインフォマティクス解析に際して、BaseSpace Sequence Hub 等のクラウドを用いる可能性がありますが、その情報セキュリティ管理システム (ISMS) は、堅牢、重層的なセキュリティを実現しており、ISO27001 認証を取得しているため、情報漏洩の危険性は極めて低いと考えています。

### ・研究の対象となられる方

本研究は、以下の方を対象としております。

1. 慶應義塾大学附属病院産婦人科において2012年1月1日から2019年7月31日までの間に、子宮内膜がんの診断で腫瘍切除術を受けられ、慶應義塾大学医学部産婦人科バイオバンクにて組織検体・組織固定標本が保存されている方のうち、53名を対象にいたします。
2. 原発性類内膜腺がんと診断された症例
3. 20歳以上

上記に該当し、本研究に試料や情報の使用を同意された方の、既に摘出された腫瘍・近傍正常組織と血液、組織固定標本、及び臨床情報を使用します。

なお、試料・情報の解析は、群馬大学未来先端研究機構・生体調節研究所附属生体情報ゲノムリソースセンターにて行われます。

### ・研究期間

研究を行う期間は医学部長承認日より **2026年3月31日**までです。

### ・研究に用いる試料・情報の項目

年齢、既往歴（HNPCC、糖尿病、子宮内膜異型増殖症、Lynch症候群）、出産歴、閉経年齢、BMI、手術施行日、病期分類(TNM)、病理診断、組織型、組織学的分化度、臨床浸潤の程度、腫瘍長径、化学療法や放射線治療の実施の有無(治療の内容)と転帰、再発の有無と確認日、生存および死亡の確認日を診療記録より調査し、研究のための情報として用います。

慶應義塾大学医学部産婦人科バイオバンクに保存されている、既に摘出された腫瘍・近傍正常組織と血液、組織固定標本を使って、遺伝子の変異、DNA修飾の違い、RNA、タンパク質発現の違いを調べます。

### ・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

本研究により提供者等が直接受けることのできる利益及び不利益(リスク)はありませんが、将来研究成果は子宮内膜がんの特性の解明及び新しい治療法や診断法の発見の一助になり、多くの患者さんの治療と健康に貢献できる可能性があると考えています。

本研究は既存試料を用いる侵襲のない研究です。この研究を行うことで、提供者等に余分な負担が生じることはありません。匿名化（個人情報管理について をご参照ください）を行うことにより個人のプライバシー保護を行うため、不利益は発生しないと考えられます。また、謝礼をお支払いすることもご

ざいませぬ。

#### ・個人情報の管理について

個人情報の漏洩を防ぐため、群馬大学生体調節研究所附属生体情報ゲノムリソースセンター、未来先端研究機構統合腫瘍学研究部門においては、個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしています。

また、本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文等）の際には、患者さんを特定できる情報は含まれません。

#### ・試料・情報の保管及び廃棄

この研究により得られた試料・情報は、個人を特定できる情報を削除したうえで、慶應義塾大学医学部産婦人科学教室（管理責任者：青木大輔）、群馬大学生体調節研究所附属生体情報ゲノムリソースセンター・未来先端研究機構統合腫瘍学研究部門（管理責任者：畑田出穂）で厳重に保管されます。

試料・臨床情報は研究の終了から 10 年間、あるいは、本研究に関連したあらゆる論文の公表日から 3 年のいずれか遅い日まで保存し、経過後に個人情報の漏洩がないよう十分に配慮し、廃棄します。試料は塩酸処理後、破棄し、情報はシュレッダー又はデータ抹消ソフトで廃棄します。ただし、本研究期間終了後も慶應義塾大学医学部産婦人科学教室内で保存し、将来の新たな医学的研究に用いる可能性もあります。例えば、新たに子宮内膜がんの発生・進展に関与する遺伝子変異が同定された場合に、その頻度や分布を見たり、そこから引き起こされる分子メカニズムを解明したりする内容の研究などです。新たな医学研究を開始するにあたっては、再度倫理審査委員会での審査承認を経て行います。

#### ・研究結果の公開について

研究の成果は、提供者本人及びご家族等の氏名等が明らかにならないようにして、学会発表や学術雑誌等で公に発表することがあります。また、解析データを NBDC ヒトデータベース (<https://humandbs.biosciencedbc.jp>) あるいは GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 等の公開データベースに登録する可能性があります。その際には、個人を特定できる情報を削除し、二重匿名化符号を付する等、個人のプライバシー保護を行います。

#### ・研究成果の帰属について

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があ

りますが、その場合の特許権等は研究者もしくは所属する研究機関に帰属することになり、あなたにこの権利が生じることはありません。

#### ・研究資金について

この研究は、研究参加施設の研究費、および厚生労働省、文部科学省からの研究助成金、寄附金(研究助成金)をもってこれに充てられます。提供者やそのご家族の方々には、費用の負担はありません。

#### ・利益相反に関する事項について

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と、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われぬのではないかと(企業に有利な結果しか公表されないのではないかと)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。この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、この研究過程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、この研究の利害関係について公正性を保ちます。

#### ・「群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では人を対象とする医学系研究倫理審査委員会を設置しており、この委員会において科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、承認を受けています。

(ホームページアドレス：<https://www.rinri.amed.go.jp/>)

#### ・研究組織について

この研究を担当する研究責任者、研究分担者は以下のとおりです。

研究責任者

所属・職名：群馬大学生体調節研究所附属生体情報ゲノムリソースセンター・教授

氏名：畑田出穂 (研究代表者)

連絡先：〒371-8512 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

TEL: 027-220-8057 FAX: 027-220-8110

研究責任者

所属・職名：慶応義塾大学医学部産婦人科学教室・**名誉教授**

氏名：青木大輔

連絡先：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-3353-1211 FAX: 03-3358-6957

#### 研究分担者

所属・職名：慶応義塾大学医学部産婦人科学教室・**教授**

氏名：山上亘

連絡先：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-3353-1211 FAX: 03-3358-6957

#### 研究分担者

所属・職名：東札幌病院・副理事長/広島大学・群馬大学名誉教授

氏名：西山正彦

連絡先：〒003-8585 札幌市白石区東札幌 3 条 3 丁目 7 番 35 号

TEL: 011-812-2311 FAX: 011-823-9552

#### ・研究対象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について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または研究対象者に健康被害が発生した場合に、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになり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。

試料・情報を研究に用いることについて、対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。研究対象者とならない場合でも不利益が生じることはありません。

#### 【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名：群馬大学生体調節研究所附属生体情報ゲノムリソースセンター教授（責任者）

氏名：畑田出穂

連絡先：〒371-8512 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

TEL: 027-220-8057 FAX: 027-220-8110

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  他の研究対象者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) 研究対象者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) 研究対象者の個人情報の開示、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) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知  
  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を含む。）  
  利用し、または提供する試料・情報の項目  
  利用する者の範囲  
  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  
  研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・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

#### ・研究対象者本人の結果の開示

原則として遺伝子に関する情報の開示は行いませんが、提供者本人から要求があった場合には、明らかになった範囲で解析結果を開示します。提供者の遺伝子解析の結果が提供者の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、提供者やその血縁者に対し、その情報の開示への同意に関する照会がなされる場合もあります。遺伝カウンセリングが必要な状況となった場合には、遺伝カウンセリングを行っている施設を紹介します。

#### 補足

##### DNA, 遺伝子, ゲノム, RNA, タンパク質, 修飾について

「DNA」とは、人間の身体を作る設計図にあたるものです。人間の身体は、約37兆個の細胞からなっていますが、「DNA」は、細胞一個一個の中の「核」という部分に入っています。細胞の中で「DNA」のうち「遺伝子」が記されている部分から「RNA」が作られ、そこから「タンパク質」が作られ機能します。「DNA」から「RNA」が作られるときに、「DNA」には「目印（修飾といいます）」がついていて、その「目印」の有無によって、どの遺伝子から「RNA」が作られるか決められています。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、ヒト一人が持つ全ての遺伝情報（これを「ゲノム」とよびます）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。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。