

「日本におけるリンチ症候群の臨床病理学的特徴に関する調査研究」に関する 研究計画書

申請者（実施責任者）
所属 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科
氏名 石橋敬一郎

1. 目的, 背景, 意義

目的

遺伝学的検査によりリンチ症候群と確定診断された症例の臨床病理学的情報および遺伝学的情報を国内の多施設より収集し、本邦におけるリンチ症候群の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とする。

背景

リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸癌）は、家系内に大腸癌をはじめとした多くの癌が発生することを1913年にWarthinらが報告したことにより注目を集めるようになった。そして、このような大腸癌は、常染色体優性遺伝の形式をとることが判明した。1984年には、家系内に大腸癌のみ発症するリンチ症候群I型と大腸癌以外に子宮体部、卵巣、胃等の他臓器に発癌をみるリンチ症候群 II型に分類されるようになった。その後、HNPCC

（Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, 遺伝性非ポリポーシス大腸癌）という名称を経て、現在では、リンチ症候群として国際的に統一されるようになってきている。

1993年以降、リンチ症候群の原因遺伝子としてミスマッチ修復（MMR）遺伝子である *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*などが次々に同定された。MMR機構は細胞の成長や分裂に伴って生じるDNA中の塩基のミスマッチ、挿入、欠失を修復する働きを担っており、リンチ症候群は、このMMR機構にかかわるタンパク質をコードする遺伝子に生殖細胞系列変異を有する疾患と定義される。リンチ症候群では、残る一方の対立遺伝子に後天的な変化で不活化が生じると、MMR機能が低下し、細胞内に様々な遺伝子異常が蓄積され易くなることで発癌に至る。なお、*MSH2* 遺伝子については、その上流に隣接する*EPCAM*遺伝子の後半部分の欠損により*MSH2* 遺伝子が不活化されることが、近年報告されている。

意義

リンチ症候群は、遺伝性腫瘍症候群の中では頻度が高く、子宮内膜癌や胃癌など、大腸以外の様々な臓器にも癌を発症するが、その発癌スペクトラムは国・地域・時代、さらには原因遺伝子の種類によっても異なる。しかしながら、日本人を用いたデータがほとんど存在していないため、日本人にとって適切な診療のあり方が不明瞭である。日本人のリンチ症候群症例を集積し、その臨床的特徴や遺伝学的特徴を明らかにすることは、診療の向上に寄与することが期待でき、意義深いと考えられる。

2. 対象・方法

対象：年齢が16歳以上で、本研究が開始される（倫理審査委員会承認日）前に、リンチ症候群の診断が遺伝学的検査にて確定している症例（埼玉医大倫理委委員会承認番号592:「遺伝性大腸癌の遺伝子変異の形態と形質発現との関連性の解析による臨床応用の可能性研究」および承認番号924-Ⅲ:「免疫染色・マイクロサテライト不安定性検査からリンチ症候群候補を同定する検索的研究」にてすでに確定している症例）。対象には未発症者も含む。

方法：

項目

各参加施設にて連結可能匿名化した後、症例報告書にて下記の臨床情報を入力後、事務局に郵送する。

1) 症例基本情報，生年月，性別，人種，初回登録医師名，登録施設名，施設登録番号

2) 遺伝子変異情報

検査した遺伝子：*MSH2*，*MLH1*，*MSH6*，*PMS2*，*EPCAM*

検査の種類：DNAシーケンス，RNAシーケンス，MLPA，その他

変異部位および変異の種類

3) 癌の既往情報

診断年月，診断時年齢，臓器名，部位，主たる治療（手術，内視鏡治療，化学療法，その他の治療，非治療），治療年月（手術日，内視鏡治療日），組織学的所見，多発病変の有無，MSI（マイクロサテライト不安定性）検査，IHC（免疫組織化学染色），*BRAF* 遺伝子変異，*MLH1* メチレーション（メチル化解析），予後（生死，最終生存日，死亡日，死因）

大腸癌症例は以下の項目も登録する

術前CEA，肉眼分類，腫瘍径，手術術式，組織分類，p手術根治度，p病期，p壁深達度，pリンパ節転移，脈管侵襲，リンパ節郭清個数，pリンパ節転移個数，再発（再発形式，無再発生存期間）

4) 家族歴（発端者）

アムステルダム基準Ⅰ

アムステルダム基準Ⅱ

改訂ベセスダガイドライン

調査解析項目

十分な情報が集まった項目に関して，解析を行う。

1) 我が国におけるリンチ症候群の癌発生臓器の特徴

2) 我が国におけるリンチ症候群の癌発生臓器別浸透率

3) 我が国におけるリンチ症候群患者の予後（特に生存率）

4) 我が国におけるリンチ症候群の遺伝子型（genotype）と表現型（phenotype）の関連

- 5) 我が国におけるリンチ症候群の至適サーベイランス法
- 6) 我が国におけるリンチ症候群の大腸癌発生部位による差異
- 7) 我が国におけるリンチ症候群の大腸癌に対する化学療法

データの解析法

事務局（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）に集められたデータは連結不可能匿名化処理後、統計学的手法を用いてデータを評価する。

3. 研究期間

研究期間：倫理委員会承認後～2017年3月31日

4. 予定症例数

全国で120例。当科では2015年3月31日までに、リンチ症候群の診断が遺伝学的検査にて確定している症例10例を登録する予定。

5. 研究実施場所

消化管・一般外科外来または病棟

6. 患者選択基準・除外基準、研究に参加されなかった場合の治療について

患者選択基準

2015年3月31日までに、リンチ症候群の診断が遺伝学的検査にて確定している症例

除外基準

特になし。

研究に参加されなかった場合の治療について

本研究は、治療には関連することはない。

7. 期待される利益及び不利益、危険性

本研究では、リンチ症候群症例の臨床情報、遺伝学的検査の情報を集積し分析するものであり、介入や新たな研究材料は用いないため、情報管理を徹底することにより対象者の不利益や健康被害が発生することは想定しえない。したがって、補償の用意は行わない。万一、情報が連結不可能匿名化される前に漏えいした時の責任は、各参加施設の個人情報管理者、研究事務局の主任研究者が負う。

本研究から得られた成果は対象者の健康管理に有用であり、利益となる可能性がある。

8. 有害事象への対応

本研究は治療に関するのではなく、有害事象は特にない。

9. 費用について

本研究は治療に関するのではなく、患者の金銭的利益、不利益は一切生じない。

10. 資料の取扱い

研究期間終了とともに研究で集積されたデータは通常、破棄されるべきものであるが、リンチ症候群の本態、臨床的特徴を明らかにするためには長期的なデータ保管が極めて重要である。そこで、本研究で集積されたデータの保管期間を研究期間終了後 5 年とし、集積されたデータの新たな研究への 2 次利用、データ保存期間の延長を行う場合には、研究代表者の所属する倫理審査委員会で承認申請を行う。データを破棄する場合には、紙媒体のものは shredder を用いて処理し、電子媒体のデータファイルは確実に消去する。

11. 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない熊谷洋一准教授のもとで行う（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。研究で得られたデータは、当院の個人情報保護責任者である病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。データセンターあるいは研究事務局における個人情報の保護については施設共同研究の計画書参照。

12. 利益相反

本研究により予想される利害の衝突はない。本研究に関わる研究者は「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針」を遵守し、当院の規定に従って COI を管理する。

13. 資金源および財政上の関係

本研究は NPO 法人消化器がん医療推進機構の補助金、および研究参加施設における研究費を用いて行う。

14. 知的財産権

本研究により生じた研究成果は、日本家族性大腸腫瘍スタディーグループ JFCTSG 及び研究組織、すべての参加施設に帰属する。

15. 対象者に理解を求め同意を得る方法

本研究の対象は、遺伝学的検査によりリンチ症候群の診断が確定した症例であり、少しでも多くの症例を集めなければこの研究は成り立たないこと、これまでの集められてきた貴重な情報を十分生かすことがゲノム指針で求められていることから、以下の様な対応を行う。

1) 「本研究が開始される前に、他のリンチ症候群に関連する研究にて遺伝学的検査が実施され、リンチ症候群の診断が確定しており、かつ将来の医学研究への試料等の利用について同意が得られている症例」に関しては、ヒトゲノム解析に関する同意が得られている A 群

試料であり、倫理審査委員会の承認が得られれば、改めて同意を得なくても本研究への利用が可能と考える。ただし、このことに関してはホームページにて情報公開し、研究対象者となることを拒否できるようにする。また、当該対象者が研究期間中に外来受診した場合には、改めて本研究の内容を文書と口頭により説明し、研究への協力をお願いし、同意を得る。

2)「診療の一環として、あるいは上記1)以外の研究などでリンチ症候群の診断が遺伝学的検査にて確定している症例」に関しては、本研究への協力を文書と口頭により説明を行い、文書による同意を得る。

*A群試料：A群試料等とは試料等の提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究における利用を含む同意が与えられている試料等のことであり、その同意の範囲内でヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用することができる。

16. 医学上の貢献の予測

日本人のリンチ症候群症例を集積し、その臨床的特徴や遺伝学的特徴を明らかにすることは、診療の向上に寄与することが期待でき、意義深いと考えられる。

17. 研究代表者、当センター研究責任者・実施者

本研究は、日本におけるリンチ症候群の臨床病理学的特徴を明らかにすることに賛同する施設が、スタディーグループ（日本家族性大腸腫瘍スタディーグループ JFCTSG）を組織して行う多施設共同研究である。本研究の主任研究者は赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）である。本研究の事務局も埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科に置く。

事務局：埼玉県立がんセンター

腫瘍診断・予防科

〒362-0806

埼玉県北足立郡伊奈町小室 780

TEL: 048-722-1111 内線 4502

FAX: 048-723-5197

主任研究者

赤木 究 埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科

〒362-0806

埼玉県北足立郡伊奈町小室 780

TEL: 048-722-1111

共同研究者 (五十音順)

新井正美 がん研有明病院遺伝子診療センター
石橋敬一郎 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科
隈元謙介 福島県立医科大学器官制御外科学講座
小西 毅 がん研有明病院消化器外科
田中屋宏爾 国立病院機構岩国医療センター外科
永坂岳司 岡山大学消化器外科
野水 整 星総合病院外科
檜井孝夫 広島大学消化器外科・移植外科
松原長秀 兵庫医科大学病院下部消化管外科
山口達郎 がん・感染症センター都立駒込病院
山下健太郎 札幌医科大学第1内科学

アドバイザー (五十音順)

石田 秀行 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科
岩間 毅夫 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科
竹之下 誠一 福島県立医科大学 器官制御外科学講座
冨田 尚裕 兵庫医科大学 下部消化管外科

当センター研究責任者：

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 准教授 石橋敬一郎

実施者：

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	教授	石田秀行
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	崎元雄彦
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	傍島 潤
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	松澤岳晃
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	鈴木興秀
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	田島雄介
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰

連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 外来

住所：埼玉県川越市鴨田1981

電話番号：049-228-3618