

<研究の名称>

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) とその血縁者における遺伝的要因の検索

研究実施計画書

研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関の名称	岡山大学
所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻 総合内科学分野	職名：教授 氏名：大塚 文男

【本学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻 総合内科学分野	講師 非常勤講師	近藤 英生
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 岡山県北西部 (新見) 総合診療医学講座	准教授	花山 宜久
岡山大学病院 総合内科・総合診療科	助教	長谷川 功
岡山大学病院 総合内科・総合診療科	助教	徳増 一樹
岡山大学病院 総合内科・総合診療科	助教	中野 靖浩
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 医療教育センター	助教	三好 智子
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 専攻 臨床遺伝子医療学	教授	平沢 晃
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 専攻 臨床遺伝子医療学	助教	河内 麻里子
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 専攻 臨床遺伝子医療学	助教	山本 英喜

【個人情報の管理責任者及び分担者】

個人情報管理責任者：郷原 英夫 (岡山大学病院 医療情報部 部長)
個人情報管理分担者：花山 宜久 (岡山大学病院 総合内科・総合診療科 准教授)

作成日 2019年11月1日

計画書案 第2版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) は複数の内分泌臓器および非内分泌臓器に、異時性に良性、悪性の腫瘍が多発する症候群で、MEN1 と MEN2 の 2 疾患を含む。MEN1 では副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵消化管内分泌腫瘍が三大病変であり、他に副腎や皮膚、胸腺などにも腫瘍が発生する。MEN2 は甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症が三大病変で、MEN2B とよばれる亜型では眼瞼や口唇、舌に粘膜神経腫を合併する。1 型 (MEN1)、2 型 (MEN2) のいずれも発生頻度は人口 10 万人あたり 3 人程度と考えられており、男女差は認めない。

MEN1 の大部分は腫瘍抑制遺伝子 *MEN1* の、MEN2 は癌原遺伝子 *RET* の病歴バリエントに起因することが知られており、遺伝形式はいずれも常染色体優性遺伝となる。これら遺伝子の病的バリエントによって特定の臓器に腫瘍が形成される機序についてはいまだ不明な点が多い。また、MEN1 の一部症例では、原因遺伝子として *CDKN1B* や *CDKN2C* 遺伝子の病的バリエントが報告されている。*RET* 遺伝学的検査は平成 28 年診療報酬改定にて保険収載されたが、*MEN1* 遺伝学的検査は未収載である。

発端者の遺伝子の特徴・特性を明らかにすることで、MEN1 または MEN2 と診断を確定することができ、診断の契機となった腫瘍以外の併発病変の早期診断・早期治療を目的としたサーベイランスを行うことができる。また、発端者の遺伝子の特徴・特性が明らかになることで、未発症である血縁者に対して保因者診断を行うことが可能となり、関連病変の早期発見・早期治療につながると考える。

遺伝学的検査により MEN1、MEN2 の診断を確定することを目的とする。また、これら遺伝的要因について、血縁家族のうち希望者には遺伝カウンセリングのもとに遺伝学的検査を行う。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

MEN1、MEN2 が疑われる患者について、確定診断が得られる可能性がある。既報の病的バリエント以外の病的バリエントが見つかった場合は、学会等への報告、論文での発表を行う。

2. 研究の科学的合理性の根拠

確定診断のための生殖細胞系列遺伝子の病的バリエントの検索を目的とした研究である。比較は目的としておらず、統計学的な根拠は有さない。

① 当該生殖細胞系列遺伝子の病的バリエントの検出により確定診断を得ることを目的のひとつとしており、報告のある遺伝子の検査を行い、病的バリエントがなかった場合には他の遺伝子も検索対象としているため、計画は研究目的の達成に妥当である。

② 主要評価項目は *MEN1* または *RET* の遺伝子の病的バリエントの検出であり、目的と合致している。

③ 保険診療での外部機関による検査、および共同研究機関、自施設にて遺伝学的解析を行う。網羅的遺伝子解析が必要な場合は外部機関に委託する予定であり、研究体制は適切である。

④ 定めた研究期間 (3 年間) は、当院倫理委員会の規則により設定しており、登録された対象者の解析期間には十分であるが、予定症例数は達成しない可能性がある。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

1. 遺伝カウンセリングにおいて、検査の同意が得られた患者または血縁家族に、連結可能な匿名化番号を付与し、資料 (試料) の管理は匿名化番号を用いて行う。本研究のデータベースには個人情報を含まない。

2. 採取された血液より DNA を分離し、MEN1 が疑われる場合は、該当の遺伝子 (*MEN1*) について DNA シークエンス解析を行う。MEN2 が疑われる場合は *RET* 遺伝子検査 (2019年10月27日までは exon10、exon11、exon16、2019年10月28日からは exon13、exon14、exon15 も追加) を保険診療として行う。遺伝子の病的バリエーションが検出されなかった場合には、全エクソンまたは全ゲノム配列解析を行う。遺伝子の病的バリエーションが特定された患者の血縁家族の場合は、変異部分についてのみ、DNA シークエンス解析を行う。
3. 結果は、本人または代諾者、本人の同意がある場合には家族に対して、担当医および遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングの形で説明する。
4. 特定された遺伝子の病的バリエーションについては、臨床上的有用性、医療行為における患者の利益を考慮し、カルテ記載する。その他の一塩基多型などの遺伝情報は、匿名化番号でのみ扱う。

(2) 研究のデザイン

岡山大学単独・前向き観察研究 (コホート研究)

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

下記①～⑥の全てを満たす患者、あるいは⑦を満たす方

- ① 2017年01月01日から2025年12月31日の間に受診あるいは入院する患者
- ② MEN1 が疑われる (原発性副甲状腺機能亢進症、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腺腫など) 患者、MEN2 が疑われる (甲状腺髄様癌、褐色細胞腫) 患者
- ③ 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な患者
- ④ 同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満の患者
- ⑤ 性別：問わない。
- ⑥ 入院・外来：問わない。
- ⑦ 上記①～⑥のすべてを満たす患者の血縁家族のうち、本研究に協力して参加いただける意思があり、文書による同意が得られた方

2) 除外基準

なし。

(4) 予定する研究対象者数

患者10人、その家族である健常者30人

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は希少疾患の観察研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

MEN1 または *RET* の遺伝子の病的バリエーションの検出

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

その他の遺伝子の特徴・特性の検出

(7) 統計解析方法

該当しない。

(8) 観察の対象となる治療方法

該当しない。

(9) 観察および検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

自由診療の場合は、末梢血 14mL を EDTA-2Na 入り採血管に採血する。採血は、本研究を実施するためだけに行う。甲状腺髄様癌は遺伝カウンセリング、遺伝学的検査とも保険診療となるため、通常の採血に増量または新たに末梢血 14mL を採血する。

観察、検査スケジュール

日程	当日	後日 (自費診療)	後日 (保険診療)
本研究の説明	○		
遺伝カウンセリング		○	
同意取得		○	
採血		○ (RET 遺伝子以外の検査)	○ (RET 遺伝子の検査： 甲状腺髄様癌を伴う 場合)

○実施日・検査日

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

本研究は遺伝学的検査のみを目的とし、参加予定期間は同意、採血から結果説明までの期間となる。

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 下記(13)により本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適切と判断した場合

(13) 研究の変更、中断・中止、終了

1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ臨床研究審査専門委員会（以下、委員会）の承認を必要とする。

2) 研究の中断・中止

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 委員会により、研究実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。研究責任者は、委員会により停止又は中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく病院長及び研究科長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を病院長及び研究科長に提出する。

(14) 研究実施期間

2017年1月1日～~~2020年12月31日~~2026年12月31日（研究対象者登録締切日：2019年2025年12月31日）

(15) 他機関への試料・情報の提供

RET 遺伝子の検査は、岡山大学病院と契約済の外部検査機関（SRL：平成28年10月1日現在2019年10月28日現在）に検体を送付する。MENI は静岡県立総合病院 遺伝子診療科に検体を送付する。

全エクソン、全ゲノム、SNP アレイ解析が必要な場合は、外部検査機関（BGI）へ匿名化した資料を送付する。

4. インフォームド・コンセントを受ける手続き

(1) 手続き方法

文書を用いて説明・同意を取得する。

(2) 同意取得の具体的方法

研究の概略説明を行ったのちに、遺伝カウンセリングを施行し、その後説明文書を用いて詳しく研究説明を行い、検査を希望される場合には、同意書に署名を得る。

5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

(1) 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

研究対象者には、研究開始時から研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。元データからは、氏名を削除し、研究に用いる。研究期間を通して対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。

対応表を作成する理由：（その後の診療に情報の反映が必要なため）

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 研究対象者に生じる負担

本研究の説明のため来院に要する時間、説明・同意に要する時間、および採血の侵襲が負担となる。

(2) 予測されるリスク

採血回数が1～2回増加し、1回あたりの採血量が1.4mL増加する。しかし、これらは研究対象者の症状や治療経過に影響を与えないものと考えられる。採血時には血管迷走神経反射、神経損傷のリスクがあるが、頻度は低い。

(3) 予測される利益

発端者の遺伝子変異を明らかにすることで、MEN1 または MEN2 と診断を確定することができ、診断の契機となった腫瘍以外の併発病変の早期診断・早期治療を目的としたサーベイランスを行うことができる。また、発端者の遺伝子変異が明らかになることで、未発症である血縁者に対して保因者診断を行うことが可能となり、関連病変の早期発見・早期治療につながる。

(4) 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

説明・同意に関する負担を軽減する対策はない。採血のリスクは、通常と同様の方法、手順で行うことで対策される。

7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた試料・情報

本研究で収集した試料・情報は、研究の中止または研究終了後10年が経過した日までの間施設可能な場所（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管している試料・情報を他の研究の用いる場合は、情報公開し、研究参加への拒否機会を設けるようにする。保管期間終了後は試料・情報を廃棄する。

保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。

(2) 研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（同意書、遺伝子解析結果）を、研究の中止または研究終了後10年が経過した日までの間施設可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合
- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合

- ⑤ 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

9. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、研究責任者が所属する診療科の奨学寄附金で実施する。また、利益相反はなく、その点を利益相反マネジメント委員会に申告する。

10. 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録していない。

11. 研究結果の発表・公開

新規遺伝子の病的バリエーションが原因であった場合は、学会発表、論文発表を行う。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

相談窓口

責任者：花山 宜久

所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 岡山県北西部（新見）総合診療医学講座

職名：准教授

連絡先：総合内科学医 086-235-734（平日昼間）

13. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

（1）代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

成人であるが障害があるために代諾者による同意が必要な研究対象者である。研究対象者に正しく研究内容を説明しても、研究対象者が合理的な判断を行うことは難しいと考えられる。

（2）代諾者等の選定方針

- ① 研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く。）
- ② 研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む。）

（3）代諾者等への説明事項

別紙「説明文書」を参照のこと。

（4）当該者を研究対象者とすることが必要な理由

希少疾患であるため、研究対象とする事が必要である。

14. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当なし。

15. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法

該当なし。

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究で実施する遺伝学的検査のうち、保険診療外の部分（MEN1型の遺伝学的検査、MEN2型のうち *RET* 以外のもの）は診療科の研究費で賄う。甲状腺髄様癌患者の遺伝学的検査（*RET*）は保険収載されており、遺伝学的検査および遺伝カウンセリング加算の自己負担分が必要となる。また、甲状腺髄様癌以外の患者および、すべての血縁者に対する遺伝カウンセリングは自由診療で行うため、費用負担が必要となる。

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当なし。

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の試料・情報を利用するものである。その際、試料・情報の採取に侵襲性を有するため、研究対象者に健康被害が発生する可能性がある。その際は、研究責任者は誠意を持って対処し、適切な医療を提供する。その費用は研究対象者の保険診療で行い、本研究による特別の補償は行わない。以上の点をあらかじめ研究対象者に説明し、同意を得ることとする。

19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

研究対象者への研究実施後においては、通常の保険診療を実施する。

20. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

研究参加の同意取得の際に、重要な知見が得られた場合に「開示希望するかどうか」について確認しておく。希望する場合には、研究責任者・研究分担者・遺伝カウンセラー等によって、開示を行う。ただし、生命の危機があるという結果が明らかになった場合は、開示し、最善の治療を行う。

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

委託先へは匿名化した検体のみを送付し、個人情報を送付しない。

22. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

保管している試料・情報を他の研究の用いる場合は、倫理委員会にて承認されたもののみを対象とする。また、情報公開し、研究参加への拒否機会を設けるようにする。

23. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

介入研究ではないため実施しない。

24. 参考資料・文献リスト

1. Marquard J, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. eds. GeneReviews(R). Seattle (WA);
2. Giusti F, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. eds. GeneReviews(R). Seattle (WA);