

千葉大学クリニカルバイオバンク

Ver4.0 H31.2月

研究計画書

〈研究課題〉

千葉大学医学部附属病院受診者を対象にした、悪性腫瘍克服の研究基盤としてのクリニカルバイオバンク・データベースの構築
(略称：千葉大学クリニカルバイオバンク)

〈研究の背景〉

難治疾患、中でもがんを代表とする悪性腫瘍の本態はゲノム・エピゲノム異常にあり、これらにより臨床的悪性度や治療有効性が規定されている。体細胞遺伝子構造、発現異常や、生殖細胞系列の多型は、がんの予防・診断・治療法開発の標的あるいは重要な研究シーズとなり、必須の解析項目である。一方、悪性腫瘍患者の様々な既往歴・家族歴といった背景、および悪性腫瘍そのものにかかわる臨床情報はそれらの特性の解明ならびにそれらに基づく予防・診断・治療法開発において重要な因子となる。そのためには、標準化された方法により採取、保管された高品質な臨床検体（手術標本、内視鏡生検、血清、血漿、尿、髄液など）を用い、詳細な臨床情報と連結した研究が重要である。

国立大学のバイオバンクはそれぞれ小規模ではあるが、臨床検体の採取方法、保存方法が均一化されており、高品質検体の標準化が可能である。また、将来的に研究機関、営利団体にどのような研究テーマが生じるかは現時点では予測不能であるが、患者目線にたった同意書ハラスメントの観点からも、個人情報保護法等の各法規を順守した包括的同意取得が重要である。

治験中核病院である4大学（北海道大学、千葉大学、京都大学、岡山大学）がそれぞれの施設で高品質の臨床検体と電子カルテ情報を共有（MID-NET 事業）して、臨床検体を社会に役立てるいわゆる「クリニカルバイオバンク」を立ち上げ、情報共有のためのネットワーク形成が始まっている。

近年の臨床検体を用いた分析技術の進歩により、長期保存で比較的安定なDNAに加えて、RNA・タンパク質（およびその分解・代謝産物）に由来するバイオマーカーの探索が可能となり、臨床検体の保存状態これら生体試料については、検体の質の高度化が必須であり、末梢血等の体液、及び病変部位組織、それらから樹立される細胞株などの多種多様な試料と付随する臨床情報を、各疾患の専門家が十分な規模で収集・管理することが求められる。これにより数十年以上の長期にわたる臨床検体の保存と

臨床情報を備えたバイオバンクを設立する試みが国内外で開始されており、本学においても「千葉大学クリニカルバイオバンク」を平成28年7月から稼働している。

〈研究の意義と目的〉

我が国における国民本位の総合的かつ戦略的な医療政策の展開が必要である。このため、千葉大学大学院医学研究院ならびに附属病院が率先してバイオバンク構築を行い、そのネットワークを広め、かつ産学官の幅広い範囲の医学研究における活用を図ることは、将来的に全日本規模でのバイオバンク・データベース構築にもつながる。本研究では、比較的少数検体（数千～数万検体程度）の高品質な生体試料（手術標本、内視鏡生検、血清、血漿）を均一な方法で採取・保存する方法（高品質なバンキング）ならびに詳細な臨床情報データベースとの連結を確立し、施設内外、営利企業に至る研究機関での利活用、研究開発を行う。本研究では臨床研究中核病院としての臨床試験の推進および施設併設型の生体試料・情報のバンキングならびに、研究で得られた成果と電子カルテ情報の連結・統合解析を行い、新規診断・治療法の開発を行う。

本研究は、悪性腫瘍の予防・診断・治療法の開発に欠かせない生体試料とそれに付随する臨床情報等を収集・連結しデータベースとして保管し、悪性腫瘍研究を対象とする研究基盤として活用することで、医学研究の推進に貢献することを目的とする。現在進行中、あるいは将来計画される多様な研究（ゲノム、タンパク質解析研究を中心とする）の重要な資源とする為に生体試料ならびに臨床情報を収集・連結する。そのために、いわゆる「包括的同意」を得る。但し、個々の研究については、あらためてその研究について千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会で審査を行い、承認を受けた上で利用するとともに、その研究の特性に応じて、本研究で得られている同意の範囲での情報公開を行う。

〈提供者を選ぶ方針及び目標数〉

千葉大学医学部附属病院を受診する悪性腫瘍患者（食道腫瘍、胃腫瘍、大腸腫瘍、膵腫瘍、胆道腫瘍、肝腫瘍、乳腺腫瘍、肺腫瘍、腎・尿路系腫瘍、前立腺腫瘍、血液腫瘍、その他の消化管・肝胆膵系悪性腫瘍（GIST、NETなど））を対象とする。現在の対応表を有さない匿名化および企業提供を前提としない包括的同意のもとに保存されたサンプルの実績は、血清・血漿 1000 例、診療後余剰組織の凍結標本が 100 例である。本計画の中心となる先端応用外科学、臓器制御外科学、消化器内科学、泌尿器科学の外来新患症例数 4500 例/年のうち悪性腫瘍患者 4000 例であり、血清・血

漿は約 8 割の同意書取得を目指して 3000 症例分、手術凍結標本は、新たな研究科・診療科の参画を踏まえ、実績の 3 倍の 300 例/年の採取を目標とする。

〈研究方法〉

《試料等の種類》

本研究が対象とする試料は、①診療後余剰組織等とそれより抽出された DNA、RNA、タンパク質、組織マイクロアレイ、診断治療のために経皮的・経内視鏡的生検、その他診断治療目的で ERCP や胆道ドレナージの際に得られた胆汁や膵液、通常の穿刺方法により得られた胸水、腹水等の体液の余剰。②研究のために追加採血される 14mL の末梢血およびそれより抽出された DNA、RNA、タンパク質、③学内の個々の研究計画により抽出された患者由来の DNA、RNA、タンパク質である。③は本研究計画における説明・同意文書を用いたインフォームド・コンセントを患者より取得する。

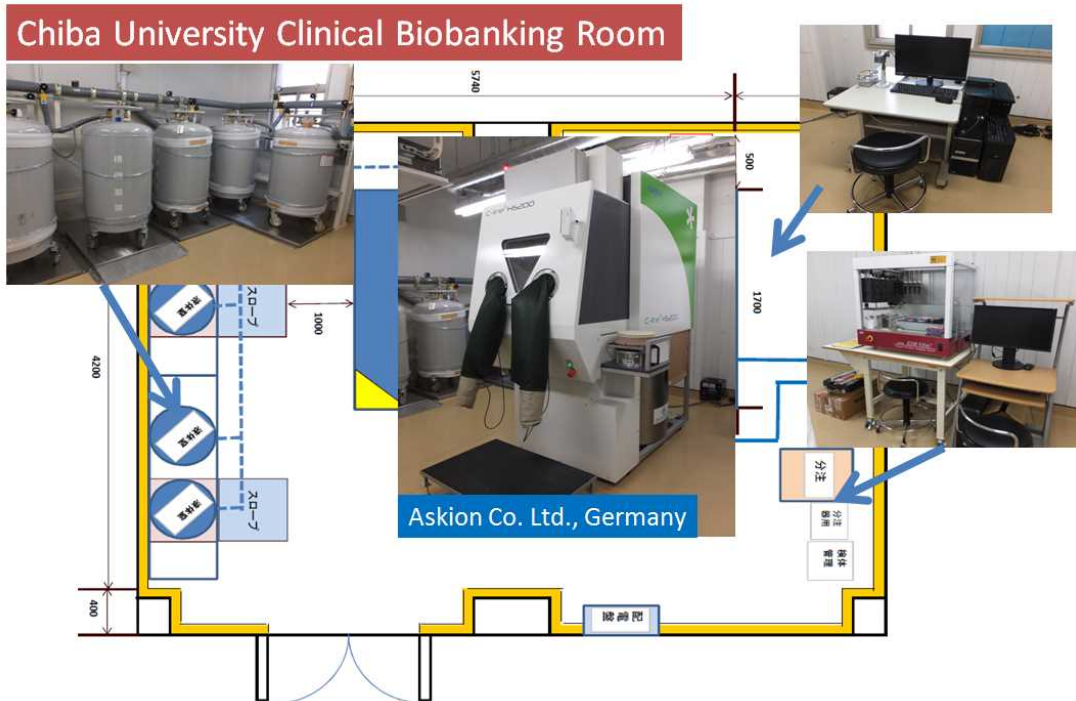
本研究におけるそれら試料の流れについて以下に概説する。臨床情報は日常診療の中で収集され、電子カルテサーバー・端末内に診療記録として保管されているが、本研究の説明と同意を得て、個人識別符号以外の情報をデータベース化し、学内および学外研究機関との共同研究、営利企業対象の共同研究契約においては対応表を有する 2nd ID を用いた管理にて臨床情報を更新可能とし、営利団体への資料の分譲契約の際は対応表を有さない匿名化を行い更新は行わない。個々の研究計画に対するインフォームド・コンセントは情報公開ならびに情報公開文書の千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会への提出をおこない、営利団体との契約は千葉大学との共同研究契約、もしくは個別の成果有体物分譲契約により行う。

①診療後余剰病理組織等：

ア) 手術等により摘出された組織のうち、「患者に由来する病理検体の保管・管理・利用に関する日本病理学会倫理委員会の見解

(pathology.or.jp/jigyuu/word/guideline_20050401.doc)」による「**病理臓器**」に由来する余剰組織は、千葉大学医学部附属病院各診療科において臓器担当医師が肉眼診断の後に採取し、検体番号つき検体保存用チューブに保存後、液体窒素タンクを経て -80℃ディープフリーザーならびに -150℃超低温冷凍庫に分注・保管する。それぞれの余剰組織について、がん部・非がん部それぞれ 2 本程度ずつ、合計 4 本程度のバイアルに分注して保管する。-80℃ディープフリーザー、液体窒素タンクあるいは -150℃超低温冷凍庫は千葉大学医学部本館に十分な空間と空調・床の耐荷重性などが得られ、かつ施錠等によりセキュリティが確保された部屋に分散して設置

される。アスキオン社製バイオバンクシステム
 (マイナス150度・液体窒素による冷却は世界初)

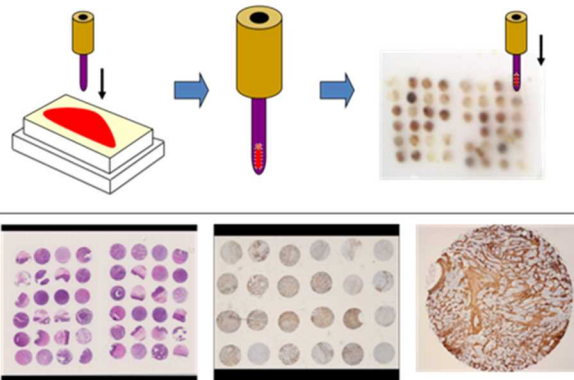


イ) 手術や生検等により摘出された組織のうち、「患者に由来する病理検体の保管・管理・利用に関する日本病理学会倫理委員会の見解

(pathology.or.jp/jigyuu/word/guideline_20050401.doc)」による「病理標本」は、診療録に準じて保管される。従って、本研究に関する患者への説明と同意を経て、病理診断科で管理されたパラフィン包埋ブロックおよび薄切切片、同切片由来核酸及び組織マイクロアレイを本研究に使用する。この場合、当院診療科長ならびに科長代理の指示および病理診断科科長ならびに科長代理の許可により、当院の診断担当病理医が当該患者の診療に影響を与えないと判断した部分について使用する。

ウ) 組織マイクロアレイとは、組織標本ブロックから検索対象となる部分を小さな円形(コア)状に抜き取り、それを集約して、1つのブロックに整列(アレイ)させて再包埋し、ブロックにしたものである。免疫組織化学、ISHなどを施行すると同時に多数症例の検討ができ、組織中のタンパク、mRNAの発現などの解析を行う。 (作成法は千葉大学クリニカルバイオバンク手順書を参照。)

組織マイクロアレイ



病理標本、すなわちパラフィン包埋ブロックおよび薄切切片、同切片由来核酸及び組織マイクロアレイの試料等管理者は、千葉大学医学部附属病院病理診断科科長ならびに科長代理とする。

エ) 診断治療のために経皮的・経内視鏡的生検、その他診断治療目的で ERCP や胆道ドレナージの際に得られた胆汁や膵液、通常の穿刺方法により得られた胸水、腹水等の体液の余剰は、ア) 病理臓器と同様に取り扱う。

②研究のために追加採血される 14mL の末梢血：

上記試料提供の同意が得られた後に、当該患者に対して行われる診療のために必要な検査採血の際に、追加で 14mL（例えば、テルモ・ベノジェクト II 真空採血管 EDTA-2Na 7mL を 2 本）の採血を治療前後の 2 回、必要に応じて複数回、千葉大学医学部附属病院の病棟、外来、採血室で行う。

採血後の処理については、以下で行う：

- 1) 遠心分離（10-15 分程度）または分離せず（全血）。
- 2) 血漿と血球成分を分離し、匿名化番号付き血漿保管用チューブを使用して血漿・血球（分離しない場合は全血）を分注・凍結する。その際、作業担当者は、電子カルテ ID とランダム化された匿名化番号の対応表を電子カルテ端末上で作成し、保存する。

③診療情報データベース構築のために匿名化の上抽出される電子カルテ情報

（観察・検査・調査・報告項目とスケジュール）

(1) 患者背景：生年月、性別、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療など

- (2) 自覚症状
- (3) 血圧・脈拍数
- (4) 血液検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数
- (5) 血液生化学検査：AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH、T-Bil、D-Bil、TP、Alb、BUN、Cre、T-Cho、TG、Na、K、Cl、Ca、Fe、HbA1C、血糖値、腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、SCC、CYFRA、Pro-GRP）、血清ヘリコバクター・ピロリ菌抗体、血清レチノール結合タンパク、プレアルブミン、トランスフェリン、血清インスリン値、
- (6) 尿検査：尿糖、尿たんぱく、尿中C-peptide
- (7) CT 検査（腫瘍径、場所、CT 値、深達度診断、転移臓器と個数、転移腫瘍径）
- (8) MRI 検査（腫瘍径、場所、ADC 値、深達度診断、転移臓器と個数、転移腫瘍径）
- (9) PET 検査（腫瘍径、場所、SUVmax 値、深達度診断、転移臓器と個数、転移腫瘍径）
- (10) 上部内視鏡検査（腫瘍径、場所、深達度診断、肉眼型、近赤外画像等特殊画像の所見）
- (11) 下部内視鏡検査（腫瘍径、場所、深達度診断、肉眼型、近赤外画像等特殊画像の所見）
- (12) 超音波内視鏡検査（腫瘍径、場所、深達度診断、肉眼型）
- (13) 上記(1)-(12)に基づく日常診療における治療前総合診断（疾患名、TNM 分類）
- (14) 治療法の種類（治療開始日、手術、放射線治療、抗がん剤治療とその組み合わせと順番）
- (15) 放射線治療（治療開始日、照射放射線線量と線量分布、分割回数）、病状進行を認めた日（悪性疾患の場合）
- (16) 抗がん剤治療（治療開始日、抗がん剤の種類と組み合わせ、投与回数、投与量）、投与期間中の有害事象と CTCAE v. 4 による Grading. 病状進行を認めた日（悪性疾患の場合）
- (17) 手術治療（手術日、開腹・開胸手術、鏡視下手術の別、切除範囲、消化管再建法、術中出血量、手術時間、術後の有害事象（Clavien-Dindo 分類による Grading）、術後入院期間、手術記録画像（匿名化されたもの、動画を含む）病状進行・再発を認めた日（悪性疾患の場合）
- (18) 死亡日、死因

【千葉大学クリニカルバイオバンクにおける各個研究（解析研究）について】

がんの発生や転移、症状、種々の治療法の効果や有害事象などの臨床情報と、血液・

組織等由来の核酸(DNA、RNA)やタンパク質、あるいは培養細胞の樹立により、新しい診断法や、治療法・予防法の開発をする研究が中心となる。ゲノム・遺伝子解析については、体細胞遺伝子構造、機能解析、遺伝子相互作用、生殖細胞系列の多型等の解析を行う。試料の解析においては、最先端の網羅的構造・機能解析技術を適用して、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボローム等の解析を行う。特にゲノム解析では、「まだよくわかっていない遺伝子や、遺伝子と遺伝子をつなぐ間の部分も含めて、ヒトの遺伝子全体(ゲノム)」、すなわち全ゲノム塩基配列解析を行うことを前提とする。

試料等は産学官の研究者による広い範囲の医学研究に同様の方法で活用される。学内外の研究者および外部の企業との連携を積極的に行い、臨床検体の利活用を図る。

各個研究により抽出された患者由来のDNA、RNA、タンパク質、樹立された培養細胞は千葉大学クリニカルバイオバンクにて当研究計画に沿った保存、データベース利用、さらなる各個研究を行うことができる。

実施場所：

末梢血の採取は、千葉大学医学部附属病院の病棟、外来、採血室での採血で行う。胸水や腹水の採取においても同様に病棟や外来において行う。その他の試料の採取は、千葉大学医学部附属病院病棟、検査室、内視鏡検査室、手術室において行う。遺伝子解析は千葉大学大学院医学研究院 先端応用外科学、消化器内科学、臓器制御外科学、泌尿器科学、腫瘍病理学、分子腫瘍学、千葉大学医学部附属病院 検査部遺伝子検査室、学外研究施設、企業の研究室において行う。生体試料の保管場所は上記解析研究室ならびに施設のフリーザーに加え、アスキオン社製バイオバンクシステム(医学部本館2階)を使用する。

〈研究実施責任者〉

千葉大学大学院医学研究院 先端応用外科学 教授 松原 久裕

〈研究期間〉

平成28年承認後から平成33年3月31日

〈研究実施状況の報告〉

研究実施責任者が、1年に1回、提供された試料等の数、遺伝子解析を行った試料

等の数、匿名化を行った試料等の数、研究結果・進行状況、問題発生の有無などについて、千葉大学大学院医学研究院長に報告を行うものとする。

〈予測される結果及び危険〉

社会への研究成果の還元により、新薬や治療法・予防法の開発により医学の発展に寄与する。

診療情報や遺伝情報が漏洩する可能性は極めて低い可能性としては存在するため、機密保持のために、〈個人情報保護の方法〉にて説明する方法をとる。

身体的な不利益は14ccの血液を複数回、診療に必要な採血時に研究用に採血する以外は、通常診療で得られたサンプルの余剰分であり、その精神的・肉体的な苦痛は小さく、担当医および病院スタッフの配慮により、通常診療の範囲内から逸脱しない。特別な対応を要さず、補償は特になし。通常の採血における有害事象（採血部の紫斑、疼痛等）は基本的に保険診療内の対応を行う。万が一患者に不利益が生じた場合は、関連する諸規定に従って事故報告を行う。

〈個人情報保護の方法〉

患者由来の生体試料、電子カルテ情報を元にしたデータベースに対する2種類の匿名化（対応表あり、なし）にて行われる。

患者血液、手術標本および抽出されたDNA、RNA、タンパク質は匿名化番号にて管理する。対応表は、千葉大学医学部附属病院電子カルテサーバーならびに端末内にて管理する。各個解析研究において詳細な診療経過等が必要になった場合は研究担当者が対応表を利用し電子カルテ内より情報を抽出して利用する。この匿名化方法は、千葉大学学内、学外の公的研究機関、営利企業に対する共同研究契約までの適用とする。この方法による診療情報ならびに生体試料を解析したデータベースは、インターネットや他の機器などと接続していない端末に保存し、端末は施錠した部屋に設置し、パスワード管理でアクセス制限をかけた上、適切な安全管理のもとに使用・廃棄を行う。

企業への成果有体物分譲契約によるサンプル提供は、対応表を作成せずに行う。

以上の個人情報管理を統括する個人情報管理者には千葉大学医学部附属病院准教授・鈴木隆弘がその任にあたるものとする。

〈研究実施前提供試料等の利用について〉

本研究が生命倫理審査委員会の承認を得て開始される以前に採取された試料等に関しては、当研究計画の説明・同意文書に従いインフォームド・コンセントが成され

た場合に限り、同様の匿名化処理を行い、研究に使用する。

〈共同研究について〉

外部研究機関・企業との共同研究(各個研究、解析研究)においては、千葉大学の研究者により本研究計画書ならびに同意説明文書の範囲内にて情報公開文書を作成し、千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会に提出を行い、医学研究院長の承認を得て、共同研究契約、もしくは個別の成果有体物分譲契約により行うものとする。外部研究機関名、企業名、研究計画については

千葉大学クリニカルバイオバンクホームページ

(<https://www.m.chiba-u.jp/dept/academic-surgery/biobank/>)

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学ホームページ

(<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/urology/patient/inquiry/disclosure.html>)

にて情報公開される。

〈インフォームド・コンセントのための手続及び方法〉

1. 外来診療担当者（医師と補助者）は、既に悪性腫瘍である診断がなされ、同日以前に病名・病状に関するインフォームド・コンセントがなされている患者に対し、患者の説明を聞くことに対する同意が得られた場合は2. に進む。
2. 外来診療担当者（医師と補助者）は、添付の説明文書を用いて試料提供者本人に説明を行い、試料提供者本人の自署による同意を得る。未成年者は研究の対象とせず、代諾は認めない。

〈遺伝情報開示に関する考え方（必要に応じ開示の求めを受け付ける方法を含む）〉

本研究自体は試料等の収集および、その後の遺伝子・タンパクの解析を目的とする。本研究で収集され、保管された試料等を用いる各個研究のうち、ヒトゲノム・遺伝子解析を含む研究で得られた遺伝情報の開示に関しては、原則としては当人個人の遺伝情報は開示しない。なお、研究の過程で明らかになった遺伝情報が「提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与え、かつ、有効な対処方法がある」と考えられる場合の報告・協議、試料等提供者への対応等は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針第3の8の(2)〈細則〉に従い、ゲノム解析に用いられることを想定し、個人情報保護などに細心の注意を払う。

〈他の研究機関から試料等又は遺伝情報の提供を受ける場合のインフォームド・コンセントの内容〉

他の研究機関から試料等又は遺伝情報の提供を受ける場合は、共同研究における研究計画の変更申請および連携機関における当研究計画の研究計画書および説明・同意文書を使用した倫理審査、認可の手続きの上、試料等又は遺伝情報の提供を受ける。インフォームド・コンセントおよび匿名化は当研究計画に従い、連携機関において行う。

〈試料等又は遺伝情報を外部の機関に提供する場合や研究の一部を委託する場合の匿名化の方法等の事項（契約の内容を含む。）〉

成果有体物分譲契約においては、対応表を作成しない匿名化番号を用いて生体試料、臨床情報を提供する。また、研究実施に関し、委託を行う場合は、委託された業務に関して取り扱われる個人情報の安全管理措置の内容を委託契約書に明示する。（詳細を〈個人情報の保護の方法〉に記載。）

〈試料等の廃棄方法及びその際の匿名化の方法〉

試料等提供者により同意の撤回の申し出があった場合は、対応表が存在しない場合を除き、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針第3の10の(10)を遵守し、研究目的で保管された生体試料及び臨床情報を匿名化して廃棄し、その旨を希望する試料等提供者に文書により通知する。

生体試料は、保存容器に刻印された匿名化番号が読みとれなくなった場合、試料の取り違いや混入が起きたような場合、物理的に収納が出来なくなった場合、その他研究責任者が必要と認めた場合には、当バンク管理者、研究担当者、研究責任者の判断により、必要に応じて廃棄される。

生体試料の廃棄については、通常の診療後の余剰検体の廃棄手順に従い、医療用廃棄物として廃棄する。生体試料から抽出した核酸等の廃棄は、匿名化番号のラベルを完全に削除し、次亜塩素酸ナトリウムなどでDNAを破壊した上で医療用廃棄物として廃棄する。

〈遺伝カウンセリングの必要性及びその体制〉

本研究への同意取得前、同意取得後、本計画書に基づく各個解析研究の情報公開文書を読んだ結果、試料等提供者あるいは家族の希望に基づき、千葉大学医学部附属病

院遺伝子診療部で遺伝カウンセリングを行うことが可能である。また、研究の過程で明らかになった遺伝情報が「提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与え、かつ、有効な対処方法がある」と考えられる場合の報告・協議、試料等提供者への対応等は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針第3の8の(2)〈細則〉に従い、各個解析研究との連携のもと、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部で遺伝カウンセリングを行う。

〈検体の利用方法〉

学内外研究機関および営利団体の研究者は、千葉大学クリニカルバイオバンクの検体を使用して、解析研究、診断・治療法開発を行うことができる。

〈その他〉

【特許権等の知的財産権産出の場合、想定される帰属先】

特許権等の知的財産権が算出された場合、想定される知的財産権の帰属先は、担当した研究者や研究機関等である。

営利団体と共同研究契約を結ぶ場合、千葉大学の規定に従う。

営利団体ならびに学外研究機関と分譲手続きにて生体試料並びに診療情報を提供する場合、個別の分譲契約書に従う。

その他、論文化の際の Authorship 等に関しては、生体試料を保有する各研究科と共同研究機関との協議にて決定し、千葉大学ならびに千葉大学クリニカルバイオバンクは一切関与しない。