

がん患者における腫瘍由来血中遊離 DNA のデジタル PCR (dPCR) を用いた迅速診断「OTS アッセイ」に係る観察研究 (OTS-アッセイ観察研究、OTS-Assay Observational Study, OTS-AOS)

1. 研究の対象

岩手医科大学附属病院・附属内丸メディカルセンター、九州大学病院別府病院、いなば御所野乳腺クリニック（秋田市）、京都大学附属病院、岩手県立久慈病院、岩手県立中央病院、盛岡赤十字病院、日本医科大学付属病院、高知大学医学部附属病院で OTS-アッセイを受けられた方。もしくは当院にてがん遺伝子パネル検査など、がん検体の遺伝子検査を受けられた方

※本研究実施許可前に、OTS-アッセイを受けられた方も対象となります。

2. 研究期間（検体採取を継続する期間）

本研究実施許可後～5 年間もしくは 1000 例集積完了まで。

3. 研究目的

体細胞に起こる遺伝子変異の蓄積は、がん特有の現象です。がんの患者さんでは、血中にわずかながらがん細胞由来の DNA が含まれていることが知られています。がん細胞はその発生・進展の過程で DNA の突然変異を起こします。これはがん細胞に特有のもので、正常細胞ではほとんど見られません。したがって、血中の DNA に突然変異があることがわかれば、症状がなくとも体のどこかにがん細胞があることを高い確率で推定できます。この原理を用いて開始されたのが OTS-アッセイです。進行がんの治療効果の評価には CT スキャンや血液検査を用いますが、検査感度に限界があるため確認が困難なことがあります。先行研究では、OTS-アッセイでは従来の検査よりも「早期再発発見」、「治療効果判定」、および「無再発確認」について臨床的妥当性が確認されました。本研究では、個人のがん細胞特有の遺伝子変異を利用した診断法である OTS-アッセイのデータを集めてその特性を解析し、さらなる技術開発に利用させていただくことを目的としています。

4. 方法

OTS-アッセイは次の 3 つの段階からなります。

- ①手術または生検で切除したがんの一部、または治療前の血液をご提供いただき、その中にある DNA を抽出して解析委託先の企業等（下記参照）で「次世代シーケンサー」という専用の装置を用いて、「パネルシーケンス」および「デジタル PCR」という方法でがん組織 DNA に含まれる遺伝子変異を検索します (OTS-Scan および OTS-Monitor)。また、新しい手法として、「Low-pass whole genome sequence」などの探索的（まだ解析対象の狙いが定まらないうちに広く浅く調べてみる）方法を用いることもあります。なお保険収載されたがん遺伝子の検査（パネル検査を含む）によって検出された腫瘍由来の遺伝子変異データをもとに本研究に参加する場合、OTS-Scan のステップを省略し、②から研究に参加することも可能です。
- ②見つかった遺伝子変異の中から追跡に使用する遺伝子変異を選定します。すでに診療の一部として遺伝子検査を受けられた方は、そのデータを利用させていただく場合もあります (OTS-Select)。
- ③その後、これらの解析から見つかった変異遺伝子を血液中で追跡して検査します (OTS-Monitor)。

本研究で指定する追跡期間や採血間隔はありません。各自のペースや必要性に応じて行っていただくOTS-アッセイから得られた結果を対象に解析を行います。

DNA 解析の委託先：

■パネルシーケンス（OTS-Scan）：当院では実施予定はありません

1. Geninus 社（韓国、ソウル市）：70 Jeonguiro, Songpogu, Seoul 05836, South Korea
2. 株式会社 DNA チップ研究所（東京都港区）：〒105-0022 東京都港区海岸 1-15-1 スズエペディウム 5 階
3. Thermo Fisher Scientific 社（スイス、バーゼル）：Schoenbeinstrasse 40, 4031 Basel, Switzerland
4. Thermo Fisher Scientific 社（米国、ウェストサクラメント）：910 Riverside Parkway, Suite 60, West Sacramento, CA 95605, USA
5. 株式会社クオントディテクト（岩手県盛岡市）：〒020-0857 岩手県盛岡市北飯岡二丁目 4-6 先端科学研究センター内
6. Genomics 社（台湾、台北）：14F, No.100, Sec1, Sintai 5th Rd, Sishih Dist, New Taipei City 221

■交差検証（パネルシーケンスの結果をサンガー法で確認）

1. 株式会社ファスマック：〒243-0041 神奈川県厚木市緑ヶ丘 5-1-3

■遺伝子変異選定（OTS-Select）

1. 株式会社クオントディテクト（岩手県盛岡市）：〒020-0857 岩手県盛岡市北飯岡二丁目 4-6 先端科学研究センター内

■デジタル PCR（OTS-Monitor）

1. 株式会社クオントディテクト（岩手県盛岡市）：〒020-0857 岩手県盛岡市北飯岡二丁目 4-6 先端科学研究センター内
2. 株式会社 LSI メディエンス（東京都千代田区）：〒101-8517 東京都千代田区内神田 1-13-4
3. 株式会社 DNA チップ研究所（東京都港区）：〒105-0022 東京都港区海岸 1-15-1 スズエペディウム 5 階
4. ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社（東京都港区）：〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70 品川シーブズテラス

■OTS-アッセイのデータ解析

1. 岩手医科大学医歯薬総合研究所医療開発研究部門
2. 株式会社クオントディテクト（岩手県盛岡市）：〒020-0857 岩手県盛岡市北飯岡二丁目 4-6 先端科学研究センター内
3. アメリエフ株式会社（東京都港区）：〒105-8433 東京都港区西新橋二丁目 38-5 西新橋 NK ビル 4 階

4. 東京理科大学生命医学研究所（千葉県野田市）：〒278-0022 千葉県野田市山崎 2669

■アカデミア機関でのゲノム・プロテオミクス技術による探索的研究

1. 理化学研究所（神奈川県横浜市）：〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7-22
2. 国立がん研究センター：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
3. 九州大学別府病院：〒874-0838 大分県別府市大字鶴見字鶴見原 4546
4. 京都大学クリニカルバイオリソースセンター：〒606-8507 京都府京都市聖護院川原町 54

※解析委託先（アカデミア研究機関・企業等）に血液および腫瘍の一部を送付する際は、患者様ご自身を特定できる情報（氏名・カルテ番号など）は取り除いて匿名化し、個人情報の管理を徹底いたします。

※アカデミア機関には、解析に必要な情報（研究用ID、診断名、採血日、治療内容、変異アレル頻度[†]等）も提供いたします。その際、も、直ちに個人が特定される可能性のある情報は取り除いて匿名化し、提供いたします。

[†] 解析で得られる塩基配列のうちの変異配列の割合

5. 研究に用いる試料・情報の種類

今回の研究では切除組織と血液由来のDNAを用いて行われたOTS-アッセイの結果を用いて解析を行います。また、治療内容や時間経過による変化を観察するため、カルテ情報（性別、診断名、原発腫瘍部位等）を参照しながら解析を行います。

6. 研究費および利益相反

本研究は「OTS-アッセイを用いた研究」のうち、公的研究費にて実施予定です。ただし、今後患者さんに有益な情報が提供できる十分な条件がそろったと認められた場合、共同研究機関と同様に自由診療として自費でOTS-アッセイ費用はお支払いいただくことを予定しています。研究代表者および分担研究者が潜在的利益相反状態にある企業は以下の通りです。

本研究での役割	氏名	所属	利益相反の対象	種類
研究代表者	西塚 哲	医歯薬総合研究所 医療開発研究部門	Geninus 社	シーケンス解析委託
			大鵬薬品工業株式会社	受託研究費
			日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	受託研究費
			Array Jet 社	機器貸与*・RPPA 解析受託
			特許権(特許第 6544783 号)	職務発明による実施補償金
			Thermo Fisher Scientific 社	シーケンス解析委託・機器貸与・講演謝金・受託研究費
			株式会社ニッポンジーン	試薬供与
			株式会社クオントディテクト	代表取締役社長、受託研究費
			株式会社 LSI メディエンス	受託研究費・講演謝金
			株式会社フィンガルリンク	講演謝金
			MSD 株式会社	講演謝金
			日立ハイテック	技術指導料等
			ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社	受託研究費（予定）
			株式会社キアゲン	受託研究費
			日本化薬株式会社	講演者金
研究分担者	開 勇人		株式会社クオントディテクト	コンサルタント
			株式会社 LSI メディエンス	受託研究費

研究分担者	阿保 亜紀子		PCL Japan	コンサルテーション料
			江東微生物研究所	コンサルテーション料
			武田薬品工業株式会社	講演謝金
			株式会社クオントディテクト	コンサルタント
研究分担者	岩谷 岳		株式会社クオントディテクト	受託研究費、コンサルタント
			特許権(特許第 6544783 号)	職務発明による実施補償金
			株式会社 LSI メディエンス	講演謝金
			株式会社フィンガルリンク	講演謝金
研究分担者	八重樫 瑞典		ジョンソン・イント・ジョンソン株式会社	講演料
			コグニティブ・インテリジェンス株式会社	講演料
			武田薬品工業株式会社	講演料
			メルクバイオファーマ株式会社	講演料
			日本イーライリリー株式会社	講演料
			テルモ株式会社	アドバイザー
			科研製薬株式会社	講演料

*Arrayjet microarray printer Marathon（インクジェット型マイクロアレイヤー）

7. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記代表研究者の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

当院での研究責任者

安田 純

宮城県立がんセンター研究所長

〒980-0871

宮城県名取市愛島塩手字野田山 47-1

電話：022-384-3151

全体の研究代表者

〒028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 1-1-1

岩手医科大学 医歯薬総合研究所・医療開発研究部門

特任教授 西塚 哲（にしづか さとし）

電話：019-651-5111（内線 5688）

FAX：019-907-1528