

(様式1)

平成31年1月17日

神奈川県立がんセンター病院長殿

申請者(研究責任者):

所属・職名 臨床研究所・所長 氏名 宮城洋平 印  
セクション長 科(局)氏名 印

### 神奈川県立がんセンター医学系研究申請書

下記のとおり医学系研究を実施したく申請します。なお、本研究は病院長からの許可が通知された後に実施いたします。

#### 記

1. 研究課題名: 乳がん・前立腺がんにおけるがん遺伝子産物 MCL1 の発現レベルと悪性度相関に関する研究 \_\_\_\_\_

2. 研究代表組織(機関): 神奈川県立がんセンター

\*当センターのみで実施する単一施設研究の場合は記載不要

3. 当センター研究責任者:

所属・職名	氏名
臨床研究所・所長	宮城洋平

4. 研究参加者:

所属・職名	氏名
乳腺内分泌外科・部長	山下年成
泌尿器科・部長	岸田 健
病理診断科・部長	横瀬智之
臨床研究所がん分子病態学部・技師	中村圭靖
東北大学大学院先端再生医療研究センター准教授	犬塚博之
東北大学大学院先端再生医療研究センター助教	清水康平

5. 研究の概要 (400文字程度)

MCL1は、抗アポトーシス BCL2 ファミリーに属するがん遺伝子産物であることが知られており、乳がん、前立腺がんや血液腫瘍など様々ながんにおいて、MCL1 遺伝子の増幅、MCL1 mRNA 過剰発現、あるいは MCL1 タンパク質の過剰蓄積が報告されている。それら細胞内に蓄積した MCL1 タンパク質は、様々ながんの細胞死抑制・悪性化に重要な役割を担っているが、その強力な MCL1 タンパク質のがん化促進活性がどのように調節されているかについて、詳細な分子メカニズムは明らかとされて

いない。東北大学大学院歯学研究科先端再生医学研究センターの犬塚博之准教授の研究室は、MCL1 の、アセチル基転移酵素 p300 によるアセチル化、脱アセチル化酵素 SIRT3 による脱アセチル化が、USP9X との相互作用を介して MCL1 の安定性を制御していることを見出している。本研究では、当センターで外科切除された乳癌或いは前立腺癌において、MCL1 とその安定性の制御に関連する分子の発現を免疫染色により評価し、予後との関連等の臨床病理学的解析をする。

**特定臨床研究に該当する場合は、本書式でなく書式 1-A に記載してください。**

6. 研究の種別(該当するボックスにチェック「X」を記入してください):

6.1. 臨床研究法上の区分

特定臨床研究に該当する場合は、本書式でなく書式 1-A に記載してください。	書式 1-A に進んでください
--	-----------------

いずれかを選択して下さい	<input type="checkbox"/>	<p>特定臨床研究ではないが、臨床研究法の「臨床研究」に該当する</p>	<p>現行の臨床研究法では、臨床研究実施基準の遵守が「努力義務」とされています。</p> <p>努力義務とは、法律上の義務ではありませんが、当然そのように努力しなければならないものとして規定されている事項を指します。可能な限り、臨床研究法で定められた臨床研究実施基準（詳細は臨床研究法施行規則に記載されています）に従って研究を実施して下さい。</p>	B に進んでください
	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>臨床研究法の適用外である</p>	<p>以下のいずれかに該当する場合、臨床研究法の適用外となります。</p> <p>1) 医薬品、医療機器、再生医療等製品の評価に関係しない研究</p> <p>2) 観察研究</p> <p>* 臨床研究法施行規則で観察研究は次のように定められています。</p> <p>「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究」</p> <p>3) 治験: 治験の場合は申請様式が異なりますので、治験管理室にお問い合わせください</p>	C に進んでください

B. 特定臨床研究ではないが、臨床研究法の「臨床研究」に該当する

【以下の事項について該当する箇所にチェック✓を記入してください】

\* 提出書類

- 研究計画書
- 患者説明同意文書
- その他手順書等 (QoL 調査票など被験者に提示される書類は必ず提出してください)
- 既に他施設の研究倫理審査委員会で承認されている場合：当該委員会の承認書 (或いは、認定臨床研究審査委員会の意見書)

なお、認定臨床研究審査委員会で審査を受けた場合は、研究が終了するまで、疾病等報告や不適合報告を含め、当該認定臨床研究審査委員会で全ての研究倫理審査を受けてください。

\* 共同研究の区分：以下のどれかを選択してください

- 当センターのみで実施する単一施設研究
- 当センターに研究事務局が設置され、複数施設が参加する共同研究
- 他の研究機関に研究事務局が設置され、複数施設が参加する共同研究

\* 先進医療制度の区別

- 先進医療 A
- 先進医療 B
- 先進医療に該当しない

\* 公開データベースへの登録 (介入研究の場合は必ず登録を行ってください)

- すでに登録済: UMIN 試験 ID や jRCT などの登録番号:[ ]
- 登録作業中

\* 匿名化 (個人情報の取り扱い)

- 匿名化を行う
  - 対応表が当センター或いは神奈川県立病院機構の施設に存在する
  - 対応表が当センター或いは神奈川県立病院機構の施設に存在しない  
(↑他施設で既に匿名化されたデータのみを取り扱う場合)
- 匿名化は行わない

\* 研究資金： \_\_\_\_\_

\* 本研究に係る利益相反管理

- 利益相反管理計画を認定臨床研究審査委員会に提出した
- 開示すべき利益相反あり 認定臨床研究審査委員会へは提出なし
  - 既に当センター利益相反委員会へ申告し、審査済み
  - 現在当センター利益相反委員会で審査中、或いはこれから利益相反委員会に申請を行う  
審査結果が出てから研究承認となります。
- 開示すべき利益相反なし

C. 臨床研究法の適用除外となる研究

【以下の事項について該当する箇所にチェック✓を記入してください】

\* 提出書類

研究計画書

既存試料・情報のみを利用する研究でヒトゲノム・遺伝子解析研究を含まない場合；本申請書の付表 1 に記載

患者説明同意文書

個別同意を取得する場合、患者説明同意文書

その他手順書等 (QoL 調査票など被験者に提示される書類は必ず提出してください)

既に他施設の研究倫理審査委員会で承認されている場合は、当該委員会の承認書

\* 共同研究の区分：以下のどれかを選択してください

当センターのみで実施する単一施設研究

当センターに研究事務局が設置され、複数施設が参加する共同研究

他の研究機関に研究事務局が設置され、複数施設が参加する共同研究

オプトアウトを実施する研究で  
他施設へ情報・試料提供される場合は  
付表 2 も記載してください

\* 研究の種別と同意の取得方法

観察研究

個別同意書を利用

包括同意書を利用：「10. 研究情報公開」への記載をお願いします。

オプトアウトを実施：「10. 研究情報公開」への記載をお願いします。

(↑オプトアウトは学術研究に限定されます。民間企業等が参加し製品開発を目指す研究の場合、オプトアウトは適用されません)

その他の研究：アンケート調査など

\* 匿名化（個人情報の取り扱い）

匿名化を行う

対応表が当センター或いは神奈川県立病院機構の施設に存在する

対応表が当センター或いは神奈川県立病院機構の施設に存在しない

(↑他施設で既に匿名化されたデータのみを取り扱う場合)

匿名化は行わない

\* 研究資金：文部科学省科学研究費補助金

\* 本研究に係る利益相反管理

開示すべき利益相反あり

既に当センター利益相反委員会へ申告し、審査済み

現在当センター利益相反委員会で審査中、或いはこれから利益相反委員会に申請を行う

審査結果が出てから研究承認となります。

開示すべき利益相反なし

7. 当センターにおける研究対象者の予定数: 400 人

8. 研究期間: 病院長が研究実施を許可した日 ~ 西暦 2021 年 10 月 31 日 (研究終了日)

9. ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含むか否か (該当するボックスにチェック「X」を記入してください)

含む 当センターの遺伝診療科で遺伝カウンセリングを実施する可能性がある場合、研究申請を行う前に遺伝診療科に連絡してください。

含まない 体細胞変異のみを解析する研究であっても、偶発的所見(Incidental/secondary/additional findings)が発生する可能性がある場合、当センターの遺伝診療科で遺伝カウンセリングを実施する可能性がある場合、研究申請を行う前に遺伝診療科に連絡してください。

10. 研究情報公開: 観察研究 (既存情報・試料のみを用いた研究) で研究情報公開が必要な場合に記入してください。

病院長の研究実施許可が通知された後、この項に記載された情報が当センターのホームページに掲載されます。一般の方に分かりやすい説明文となるよう記載して下さい。

項目	説明	
試料・情報の利用目的及び利用方法	研究課題名	乳がん・前立腺がんにおけるがん遺伝子産物 MCL1 の発現レベルと悪性度相関に関する研究
	研究目的	乳癌細胞、前立腺癌細胞が作るがん遺伝子産物 MCL1 は、癌細胞が生き延びるために重要なタンパク質ですが、その安定性を保つメカニズムの詳細は不明です。私たちは、既に実施された培養細胞を用いた基礎的研究で、そのメカニズムの一端を明らかにしています。そこで、この研究では、その成果を確認するために、手術で切除された乳癌組織、前立腺癌組織の病理標本を用いて、MCL1 や、MCL1 の安定性に関わるタンパク質の発現を免疫染色という方法で検査し、癌の悪性度との関係を調べます。悪性度との関係が明らかとなれば、これを制御するがん治療研究が展開されることが期待されます。
	研究対象者	2005 年～2015 年の間に神奈川県立がんセンターで外科切除術を受けた乳癌、前立腺癌の患者、それぞれ 200 名
	研究期間	病院長が研究実施を許可した日 ~ 西暦 <u>2021</u> 年 <u>10</u> 月 <u>31</u> 日
利用する試料・情報の項目 (チェック[X]が入った項目を利用します)	<input type="checkbox"/> 血液 <input type="checkbox"/> だ液 <input checked="" type="checkbox"/> 臨床検査データ <input checked="" type="checkbox"/> 病理組織 <input type="checkbox"/> 排泄物(尿・便) <input type="checkbox"/> その他 (記載して下さい) <input type="checkbox"/> 毛髪 <input checked="" type="checkbox"/> 診療記録	
試料・情報の管理について	当センター	宮城洋平
試料・情報を提供する者の範囲	当センターでの実施診療科/部局等	乳腺内分泌外科、泌尿器科、病理診断科 臨床研究所がん分子病態学部
	共同研究の場合、共同研究機関および各施設での研究責任者	東北大学 大学院歯学研究科 先端再生医学研究センター 犬塚博之
	海外へ試料・情報を提供する場合、国名も記載して下さい。	

以上

< 付表 1 >

既存試料・情報のみを用いた研究でヒトゲノム・遺伝子解析研究を含まない場合に限り、本付表を研究実施計画書として使用可能とする

既存試料・情報のみを用いた研究に関する実施計画書  
(ヒトゲノム・遺伝子解析研究を除く)

神奈川県立がんセンター医学系研究申請書に記載した研究計画について詳細は以下の通りである。

研究の背景・意義 (400字～800字程度)

MCL1は、抗アポトーシス BCL2 ファミリーに属するがん遺伝子産物であることが知られており、乳がん、前立腺がんや血液腫瘍など様々ながんにおいて、MCL1 遺伝子の増幅、MCL1 mRNA 過剰発現、あるいは MCL1 タンパク質の過剰蓄積が報告されている。それら細胞内に蓄積した MCL1 タンパク質は、様々ながんの細胞死抑制・悪性化に重要な役割を担っているが、その強力な MCL1 タンパク質のがん化促進活性がどのように調節されているかについて、詳細な分子メカニズムは明らかとされていない。東北大学 大学院歯学研究科 先端再生医学研究センターの犬塚博之准教授の研究室は、MCL1 の、アセチル基転移酵素 p300 によるアセチル化、脱アセチル化酵素 SIRT3 による脱アセチル化が、脱ユビキチン化酵素 USP9X との相互作用を介して MCL1 の安定性を制御していることを見出している。本研究では、当センターで外科切除された乳癌或いは前立腺癌において、MCL1 とその安定性の制御に関連する分子の発現を免疫染色により評価し、予後との関連等の臨床病理学的解析をする。本研究により、MCL1 やその関連分子を標的とする治療薬の開発が進められる可能性がある。

研究対象者の適格基準・選定方法

2005 年～2015 年までの間の特定の連続した期間で、術前補助療法が施行されずに外科的にがんが切除された乳癌患者 200 名、前立腺癌患者 200 名

研究の方法

研究対象者から外科切除され病理診断科に保管・管理されているホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、免疫染色により、MCL1、SIRT3、p300、USP9X などの分子を中心とする関連分子の発現を検討する。研究対象者の年齢、性別、病理組織診断、病理病期、腫瘍マーカー、術後補助療の有無・あればその内容、予後情報、を収集し、免疫染色結果を紐付けた後に匿名化し、データベースを作成する。匿名化番号と患者 ID との対応表は、本研究代表者が厳重に管理する。匿名化したデータベースは、東北大学大学院歯学研究科 先端再生医学研究センターの共同研究者とも共有して解析し、MCL1 関連分子の発現の臨床病理学的解析を実施する。

免疫染色は、神奈川県立がんセンター臨床研究所で実施し、検体試料が当センター外へ出ることはない。

研究結果の公表 (発表の予定学会・雑誌等、想定される範囲で記載して下さい)

学会、英文学術誌での公表を予定している

利益と不利益 (該当する項目にチェック「X」を記入してください。研究対象となる患者さんに生じると考えられる利益、不利益(謝礼や経済的負担も含む)がある場合は記載してください。)

あり（具体的に記載して下さい）

なし

既存情報の収集と管理

情報収集の方法

（該当する項目にチェック「X」を記入してください。）

診療記録（カルテ）

当センターの病院診療科統合データベース

その他（病理診断報告）

既存試料の収集と保管（該当する項目にチェック「X」を記入してください。）

診療行為での残余検体（病理検体を含む）

当センターの生体試料センターが管理する研究用検体

その他（具体的に記載して下さい）

その他の特記事項（該当する項目にチェック「X」を記入してください。）

なし

あり（具体的に記載して下さい）

以上



他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書

神奈川県立がんセンター 病院長 殿

所属・職名: 臨床研究所・所長

氏名: 宮城洋平 印

当センターで保有する既存試料・情報を、他の研究機関へ提供いたしますので、以下のとおり届けます。

1. 外部提供を行う研究に関する事項

研究課題名	乳がん・前立腺がんにおけるがん遺伝子産物 MCL1 の発現レベルと悪性度相関に関する研究	
提供先の研究機関 及び 提供先の研究責任者	機関の名称	東北大学大学院歯学研究科
	機関の所在国	<input checked="" type="checkbox"/> 日本国内 <input type="checkbox"/> 海外 国名を記載: _____
	研究責任者の部署・職名	先端再生医療研究センター・准教授
	研究責任者の氏名	犬塚博之
研究代表者	<input checked="" type="checkbox"/> 上記と同じ <input type="checkbox"/> 上記と異なる(以下に記載) 所属研究機関の名称: _____ 研究責任者の部署・職名・氏名: _____・_____・_____	
予定研究期間	研究許可日～西暦 2021 年 10 月 31 日	
提供する試料・情報の 項目	<input type="checkbox"/> 試料:	<input type="checkbox"/> 血漿、 <input type="checkbox"/> 血清、 <input type="checkbox"/> 全血、 <input type="checkbox"/> 末梢血から抽出した DNA、 <input type="checkbox"/> 病理検体(具体的に記載: _____)、 <input type="checkbox"/> 尿、 <input type="checkbox"/> 糞便、 <input type="checkbox"/> 唾液、 <input type="checkbox"/> 胸水、 <input type="checkbox"/> 腹水、 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液、 <input type="checkbox"/> 毛髪、 <input type="checkbox"/> その他(具体的に記載: _____)
	<input checked="" type="checkbox"/> 情報:	<input checked="" type="checkbox"/> 診断名(臨床病期や分類、病理診断を含む)、 <input checked="" type="checkbox"/> 年齢、 <input checked="" type="checkbox"/> 性別、 <input type="checkbox"/> 既往歴、 <input type="checkbox"/> 併存疾患、 <input type="checkbox"/> 外来日・入院日・退院日、 <input checked="" type="checkbox"/> 臨床検査値、 <input type="checkbox"/> 放射線診断や超音波検査、内視鏡検査等の画像データ、 <input checked="" type="checkbox"/> 臨床所見・経過(予後追跡データを含む) <input type="checkbox"/> 看護記録 <input type="checkbox"/> その他(具体的に記載: _____)
	対応表の提供の有無: <input type="checkbox"/> あり / <input checked="" type="checkbox"/> なし	
提供する試料・情報の 経緯	<input type="checkbox"/> 当該研究のための利用・提供について本人の IC/同意を得て取得。 <input type="checkbox"/> 関連する別研究での利用・提供について本人の IC/同意を得て取得。 <input checked="" type="checkbox"/> 包括同意を得て取得(バイオバンク IC を含む) <input type="checkbox"/> 診療過程で取得されたもの(研究利用・提供の IC/同意は得られていない)。 <input type="checkbox"/> その他(具体的に記載: _____)	
提供方法	<input type="checkbox"/> 提供先に直接手渡しする <input type="checkbox"/> 郵送・宅配 <input checked="" type="checkbox"/> 電子的配信 <input type="checkbox"/> その他(具体的に記載: _____)	



2. 確認事項

研究対象者の同意の取得状況	<input type="checkbox"/> 文書によりインフォームド・コンセントを受けている <input type="checkbox"/> 口頭によりインフォームド・コンセントを受けている <input type="checkbox"/> ア(ア)：匿名化されているもの（特定の個人を識別することができないものに限る。）を提供する場合 <input type="checkbox"/> ア(イ)：匿名加工情報又は非識別加工情報を提供する場合 <input type="checkbox"/> ア(ウ)：匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る。）を提供する場合 <input checked="" type="checkbox"/> イ：アによることができない場合（オプトアウト及び研究倫理審査委員会の審査要） <input type="checkbox"/> ウ：ア又はイによることができない場合であって、（ ）を満たす場合（研究倫理審査委員会の審査要） （ ） 研究の実施に侵襲を伴わない 同意の手続の簡略化が、研究対象者の不利益とならない 手続を簡略化しなければ研究の実施が困難であり、又は研究の価値を著しく損ねる社会的に重要性の高い研究と認められるものである 以下のいずれかのうち適切な措置を講じる ・研究対象者等が含まれる集団に対し、試料・情報の収集及び利用の目的及び内容、方法等について広報する ・研究対象者等に対し、速やかに、事後的説明を行う ・長期間にわたって継続的に試料・情報が収集され、又は利用される場合には、社会に対し、その実情を当該試料・情報の収集又は利用の目的及び方法を含めて広報し、社会に周知されるよう努める
当施設における通知又は公開の実施の有無	<input type="checkbox"/> 実施しない <input type="checkbox"/> 通知又は公開を実施 <input checked="" type="checkbox"/> 通知又は公開 + 拒否機会の保障（オプトアウト）を実施 <input type="checkbox"/> その他(具体的に記載: _____)
対応表の作成の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり（管理者：宮城洋平）(管理部署：臨床研究所) <input type="checkbox"/> なし

施設管理用

研究倫理審査委員会における審査	<input type="checkbox"/> 既に承認済(研究管理番号を記載: _____) <input type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要（開催日：     年     月     日）		
< 試料を提供する場合 > 生体試料センターの承認 情報のみの提供の場合は不要	<input type="checkbox"/> 承認（承認日：     年     月     日） <input type="checkbox"/> 却下 <input type="checkbox"/> 情報のみの提供のため不要		
提供の可否	<input type="checkbox"/> 許可 <input type="checkbox"/> 不許可	左記決定年月日  年     月     日	神奈川県立がんセンター病院長 【公印】

本届出書は、当該研究の終了報告から5年を超える期間にわたり保管すること。

提供先機関による本提供に係る記録の確認が求められた場合は、本届出書の写し一部を提出すること。