

## ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する情報公開

福島県立医科大学呼吸器外科学講座では、本学倫理委員会の承認を得て、下記のヒトゲノム・遺伝子解析研究を実施します。関係各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

平成29年4月 福島県立医科大学医学部呼吸器外科学講座 教授 鈴木 弘行

### 【研究課題名】

肺がんの個別化予防に資する遺伝要因の同定を目指す研究

### 【研究期間】

平成29年4月～令和10年12月

### 【研究の意義・目的】

本研究では、本邦での肺がんのリスク評価・個別化予防を実現するために、本邦の症例を用いて発がん経路や環境要因等を考慮したゲノムワイド関連解析（GWAS）解析を行い、さらなる感受性遺伝子を同定すること、複数の遺伝要因と環境要因を組み合わせることで高リスク群を捕捉することを目的とします。肺がん発症に関わるオッズ比2.0以上を示す稀な遺伝子座を含む胚細胞系列遺伝子の多様性は、欧米人を対象としたGWASで同定されていますが、アジア人集団では不明です。特に若年者（40歳未満）、非喫煙者、重複がん・二重肺がんなどを発症した患者や肺がんが急速に進展した患者背景（ゲノム情報並びに生活習慣・診療情報）は不明であり、全エクソン・ゲノムシーケンスなどによる新規の胚細胞系列遺伝子の多様性を明らかにする必要があります。患者診療情報を利用し、予後や治療応答性における胚細胞系列遺伝子の多様性の関与についても検討することで、日本人のがんの特性を踏まえた個別化医療の進展に寄与することも目的とします。

具体的には、以下①～③に取り組み、日本人の肺がん感受性を規定する遺伝子座をさらに同定し、個別化予防の実現のための基盤情報を得ます。

①共通な遺伝子（多型）座の同定：サンプル数を増やすことで、より高い検出力での関連解析を行い、これまでの研究では同定できなかった1.1程度のオッズ比を示す感受性遺伝子座の同定を行います。

②生活習慣、年齢や特定の遺伝子異常を有するがんの発生に特異的に関与する遺伝子（多型）座の同定：詳細な生活習慣情報とがん組織の遺伝子異常の情報を利用し、アジアに好発するEGFR変異がんあるいは非喫煙者がんのリスクに関わる遺伝要因等を同定します。

③肺がんのリスクに関わる遺伝子（多型）の頻度が10%未満だが、より高いオッズ比を示す遺伝子座の同定を目指します

### 【研究の対象となる方】

1. 研究開始前15年間に本学附属病院を受診・入院して肺がんの検査・治療を受け、残余腫瘍・試料が保存されている方
2. 研究期間内に本学附属病院を受診・入院して肺がんの検査・治療を受け、本研究について説明を受け、研究参加に同意した方

### 【研究の方法】

#### ①同意の取得と試料・情報の取得：

福島県立医科大学付属病院において、対象者への説明と同意書の取得を行います。肺がん組織（生検検体、内視鏡や手術摘出検体）および臨床試料（血液等）を検査時や治療時に採取して凍結保存するが、そのほとんどは検査や治療の過程で生じた余剰検体を用いることになります。対象者の情報は、臨床情報（年齢、性別、人種、家族歴、生活歴、既往歴、治療歴、治療の効果、副作用、予後）、摘出腫瘍の病理学的因子（組織型、分化度、腫瘍径、リンパ節浸潤・転移の有無、脈管浸潤・転移の有無、局所浸潤・遠隔転移の有無等）、さらに、生理学的検査情報（身長、体重、心電図検査、肺機能検査等）を取得します。取得された情報は呼吸器外科学講座において連結可能匿名化したうえでデータベースに保管し厳重に管理します。

#### ②解析方法：

組織試料については凍結もしくはパラフィン包埋（FFPE切片）にて保存されたもの、臨床試料は主に凍結にて保存されたものを解析に用います。組織および臨床試料からはゲノムDNA、mRNAおよびsmall RNAを含むTotal RNA、タンパク質をおののに適した方法で抽出し、吸光度測定、蛍光度測定、アガロースゲル電気泳動等を用いて抽出産物の量と質を検査します。

対象者からの血液試料、もしくは、非がん部組織等の余剰試料から抽出されたDNAを用いて、がんとの関連が疑われるもしくは新たに肺がん感受性遺伝子として報告された稀な変異を含む胚細胞系列遺伝子の多様性を中心に個別に変異を検索するとともに、ゲノム網羅的な検索なども一部の試料に対して行います。具体的には、血液（胚細胞）由来のDNAを用いた胚細胞系列遺伝子の多様性などの決定は、網羅的な解析としてSNPアレーや次世代ゲノムシーケンス（全エクソン・全ゲノムシーケンスを含む）などを、個々の胚細胞系列遺伝子の多様性の決定はTaqMan法、Invader assay、サンガーシーケンス、HLAタイピングキットなどを用いて行う。また、肺がん組織から抽出されたDNAやRNAをHRM法、MLPA法、nCounter法、FISH法といった解析手法を用いて、肺がんのドライバー遺伝子変異を同定します。いずれにおいても、すべての試料と情報は連結可能匿名化した後、遺伝子解析に用い、臨床情報や腫瘍の病理学的因子、生理学的因子と比較解析を行っていきます。

#### ③共同研究：

本研究は福島県立医科大学医学部呼吸器外科学講座と国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野で共同して進めます。様々なゲノム異常や遺伝子発現結果を高精度にかつ効率よく検討・解釈するために、主幹施設である国立がん研究センターに本学で収集された試料のうちの一部もしくは解析結果を適宜提供して共有することと、本学以外の他の分担研究施設から試料もしくは解析結果を譲り受けて共有します。なお、共同研究機関と本学の間では匿名化された試料や解析結果を共有します。

### 【研究組織、研究機関名】

研究責任者 （所属）（職）（氏名）  
呼吸器外科学講座 教授 鈴木 弘行

主任研究者 （所属）（職）（氏名）  
がんゲノム医療診療部 教授 齋藤 元伸

研究分担者 (所属) (職) (氏名)  
 呼吸器外科学講座 教授 濱田和幸  
 呼吸器外科学講座 講師 岡部 直行  
 呼吸器外科学講座 准教授 渡部 晶之  
 呼吸器外科学講座 講師 尾崎 有紀

研究代表者  
 国立がん研究センター研究所臨床ゲノム解析部門 部門長 白石 航也

研究分担者  
 国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野 分野長 河野 隆志

【人体から採取された試料等の利用について】

上述した如く、この研究ではご提供者様の試料（腫瘍組織、血液、胸水）と情報（臨床病理学的因子、診療情報、生理学的因子）を提供いただき使用します。非がん部組織もしくは血液等の余剰試料から抽出されたDNAを用いて、がんとの関連が疑われるもしくは新たに肺がん感受性遺伝子として報告された稀な変異を含む胚細胞系列遺伝子の多様性を中心に個別に変異を検索するとともに、ゲノム網羅的な検索なども一部の試料に対して行います。また、肺がん組織から抽出されたDNAやRNAをHRM法、MLPA法、nCounter法、FISH法といった解析手法を用いて、肺がんのドライバー遺伝子変異を同定します。いずれにおいても、すべての試料と情報は連結可能匿名化した後、遺伝子解析に用い、臨床情報や腫瘍の病理学的因子、生理学的因子と比較解析を行っていきます。

【他の機関等への試料等の提供について】

- ア 下記研究機関へ試料等の提供を行います。
  - ・ 国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野 分野長 河野隆志
  - ・ 国立がん研究センター研究所臨床ゲノム解析部門 部門長 白石航也
- イ 上記外部研究機関に提供される個人情報の項目は次のとおりです。
  - ・ 臨床情報（年齢、性別、人種、家族歴、生活歴、既往歴、治療歴、治療の効果、副作用、予後）、摘出腫瘍の病理学的因子（組織型、分化度、腫瘍径、リンパ節浸潤・転移の有無、脈管浸潤・転移の有無、局所浸潤・遠隔転移の有無等）、さらに、生理学的検査情報（身長、体重、心電図検査、肺機能検査等）
- ウ 上記外部研究機関への提供の手段、方法は次のとおりです。
  - ・ 匿名化された試料、個人情報、解析結果を提供しますので、提供者本人が同定されることはありません。
- エ なお、被験者ご本人又は代理人の方から、被験者ご本人が識別される個人情報を本学に所属する者以外の者へ提供することを停止する請求があった場合、それに応じます。

【本研究に関する問合せ先】

本研究に関する御質問等がございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を閲覧できます。

〒960-1295 福島県福島市光が丘 1  
 公立大学法人福島県立医科大学附属病院がんゲノム医療診療部  
 担当 齋藤 元伸  
 電話: 024-547-1111 FAX: 024-548-3249  
 E-mail: moto@fmu.ac.jp

【試料・情報の利用を望まれない場合の連絡先】

試料・情報が当該研究に用いられることについて研究対象者ご本人又は代理人の方に

御了承いただけない場合には、研究対象者とはせずに試料・情報の利用、提供をいたしませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも研究対象者ご本人又は代理人の方に不利益が生じることはありません。なお、研究結果が既に医療系雑誌への掲載や学会発表がなされている場合、データを取り消すことは困難な場合もあります。

〒960-1295 福島県福島市光が丘 1  
公立大学法人福島県立医科大学附属病院がんゲノム医療診療部  
担当 齋藤 元伸  
電話:024-547-1111 FAX: 024-548-3249  
E-mail:moto@fmu.ac.jp