

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する情報公開

福島県立医科大学消化管外科学講座では、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。

令和3年4月 福島県立医科大学医学部消化管外科学講座 講座主任 河野浩二

【研究課題名】

ゲノム解析に基づく消化器癌の発生・進展・転移の分子機構の解明

【研究期間】

平成28年10月～令和8年9月

【研究の意義・目的】

ヒト消化器癌細胞における体細胞レベルで生じたゲノム異常と遺伝子の発現変動を解析し、それらを臨床病理学的情報と対比することで消化器癌の発生、進展、転移の分子機構および特性を遺伝子レベルで明らかにすることを目的とします。各々の消化器癌でそれらの機構や特性を対比するとともに、臓器の境界領域（例えば、食道胃接合部癌は食道癌や胃癌と比較する）もしくは原発巣と転移巣（例えば原発結腸癌と転移性肝癌を比較する）といった観点から比較解析することで、癌の発生と進展、さらには転移の機序を明らかにすることを目指します。

①様々な腫瘍組織と試料（血液、胸水・腹水、胆汁、膵液、リンパ液、尿、便、喀痰等）を用いて多層的に解析（遺伝子発現、ゲノム異常、融合、欠失、増幅、過メチル化等）することにより癌の発生、進展に関わる因子の解明をおこない、情報（腫瘍の臨床病理学的因子、診療情報、生理学的因子）と対比することで、早期発見や予後の新規臨床バイオマーカーや新規抗癌剤標的因子の探索・同定をおこないます。

②網羅的解析により浮かび上がった特定の因子、とくに発癌に強い影響を示すドライバーとなりうる因子、の機能解析目的に細胞実験や動物実験をおこないます。また腫瘍組織や試料から得た細胞を活用して多様な癌細胞株や担癌マウス系統を樹立し、機能解析をおこなうとともに、抗癌剤感受性試験等をおこないます。

③上記の網羅的解析を通じて癌の進化の解明にも力をそそぎます。同一腫瘍内における多様性の理解に加え、同時性多重癌（例えば結腸癌と直腸癌）や他臓器転移（例えば大腸癌の肝転移）を癌の不均一性かつドライバーとなる因子の同一性をふまえて癌の発生、進展、転移の機序を明らかとします。

【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。本研究では研究期間内に本学もしくは他施設を受診・入院して消化器腫瘍の検査・治療を受けた方を対象とします。また、過去10年間に本学もしくは他施設を受診・入院して消化器腫瘍の検査・治療を受けた方で、残余腫瘍・試料が保存されている方も対象とします。食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、直腸、胆嚢、胆管、膵臓、肝臓等から生じる消化器腫瘍の組織（生検検体、内視鏡や手術摘出検体）および臨床試料（血液、胸水、腹水、胆汁、膵液、リンパ液、尿、便、喀痰等）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となります。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。取得された情報は消化管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:

腫瘍組織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ち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。網羅的解析はマイクロアレイを用いての遺伝子発現解析、マイクロRNA発現解析、ゲノム構造解析、さらに高速シーケンサーを用いてのゲノムDNA・RNA・small RNAシーケンス、メチル化解析等をおこないます。この網羅的解析実験については精度と効率を向上させる目的で外部の医療検査機関や遺伝子解析受託企業に委託する場合があります(具体的委託先は未定)。

特定の因子に対する解析手法としては、qRT-PCR、リアルタイムPCR法、モレキュラーカウンティング法、ウエスタンブロッティング法、蛍光in situハイブリダイゼーション法、免疫染色等が挙げられ、これらを用いて遺伝子発現・融合やタンパク質発現を解析します。正常組織、もしくは腫瘍近縁の非腫瘍組織は腫瘍に対するコントロールとして用います。これらの解析結果を、診療情報と対比させることで、消化器腫瘍の様々な病態と相関するゲノム異常を明らかにし、癌の発生・進展の分子機構を遺伝子レベルで把握します。相関解析には χ^2 乗検定、t検定、Fisher検定、予後については Kaplan-Meier解析やCox解析といった統計学的手法を用います。一部の症例については、腫瘍を含む試料に含まれる癌細胞を培養もしくはマウス体内で増殖させて、不死化培養細胞株や継代可能な担癌動物系統を樹立します。これらは必要な臨床情報を付与した後、連結不可能匿名化を施して無期限に利用できるようにします。本学で使用、もしくは共同研究機関に提供し、同定されたゲノム異常と増殖・浸潤といった癌の特性の解明や抗癌剤などに対する感受性についても検討します。

③共同研究:

本研究は主に福島県立医科大学医学部消化管外科学講座で実施します。しかしながら、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、本学以外の研究施設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。共同研究機関は以下の通りです。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)
消化管外科学講座 主任教授 河野浩二

主任研究者 (所属) (職) (氏名)
消化管外科学講座 講師 齋藤 元伸

研究分担者 (所属) (職) (氏名)
消化管外科学講座 准教授三村 耕作

消化管外科学講座 准教授 門馬 智之
 消化管外科学講座 准教授 佐瀬 善一郎
 消化管外科学講座 講師 中嶋 正太郎
 消化管外科学講座 講師 坂本 渉
 消化管外科学講座 学内講師 藤田 正太郎
 消化管外科学講座 学内講師 早瀬 傑
 消化管外科学講座 講師 岡山 洋和
 消化管外科学講座 助教 小野澤 寿志
 消化管外科学講座 助教 渡辺 洋平
 消化管外科学講座 助教 花山 寛之
 消化管外科学講座 助教 菅家 康之
 消化管外科学講座 助教 多田 武志
 消化管外科学講座 助手 金田 晃尚
 消化管外科学講座 助手 松本 拓朗
 消化管外科学講座 病院助手 仲野 宏
 消化管外科学講座 病院助手 伊藤 美郷
 消化管外科学講座 病院助手 佐藤 孝洋
 消化管外科学講座 専攻医 片方 雅紀
 消化管外科学講座 専攻医 深井 智司
 消化管外科学講座 博士研究員 アウンチーターミン
 消化管外科学講座 大学院生 山内 直人
 消化管外科学講座 大学院生 松井田 元
 消化管外科学講座 大学院生 圓谷 秀哲
 消化管外科学講座 大学院生 プラジュワール
 消化管外科学講座 大学院生 佐久間 芽衣
 消化管外科学講座 大学院生 叶多 諒

(以下、学外研究者)

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
 国立がん研究センター研究所分子発がん研究ユニットユニット長 土屋 直人
 秋田大学器官病態学講座 教授 後藤 明輝
 秋田大学胸部外科学講座 教授 南谷 佳弘
 秋田大学地域がん包括医療学講座 特任教授 本山 悟
 新潟大学消化器外科学分野 教授 若井俊文
 City of Hope, Comprehensive Cancer Center 教授 Ajay Goel

【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・腹水、胆汁、
 膵液、リンパ液、尿、喀痰）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。試料からはゲノムDNA、mRNAおよびsmall RNAを含むTotal
 RNA、タンパク質をおのおのに適した方法で抽出し、網羅的解析はマイクロアレイを用
 いての遺伝子発現解析、マイクロRNA発現解析、ゲノム構造解析、さらに高速シーク
 エンサーを用いてのゲノムDNA・RNA・small RNAシーケンス、メチル化解析等をおこな
 います。特定の因子に対しては、遺伝子発現・融合をリアルタイム法で調べたりやタン
 パク質発現を免疫染色にて評価します。これらの解析結果を、予後を含めた情報と対比
 させることで、消化器腫瘍の様々な病態と相関するゲノム異常を明らかにし、癌の発生
 ・進展の分子機構を遺伝子レベルで把握します。一部の症例については、腫瘍を含む試
 料に含まれる癌細胞を培養もしくはマウス体内で増殖させて、不死化培養細胞株や継代
 可能な担癌動物系統を樹立します。

【他の機関等への試料等の提供について】（※）該当ある場合のみ記載

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、秋田大学、新潟大学、
City of Hope, Comprehensive Cancer Center

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。

【研究者が保有する個人情報について】

研究者が保有する個人情報に関し、被験者ご本人又は代理人の方が開示、訂正、利用停止及び第三者への提供の停止等の請求を行う場合、「福島県個人情報保護条例」に基づく手続きが必要となります。なお、開示等を行う場合、請求者には文書等の交付に係る費用（コピー代等）をご負担いただきます。

【本研究に関する問合せ先】

○研究内容に関する問合せの窓口

〒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医学部消化管外科学講座 担当 齋藤 元伸

電話:024-547-1259 FAX: 024-548-3249

E-mail:moto@fmu.ac.jp

○個人情報に関する窓口

〒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 総務課 大学管理係

電話:024-547-1007 FAX:024-547-1995

○その他ご意見の窓口

〒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 医療研究推進課 研究推進係

電話:024-547-1825 FAX: 024-581-5163

E-mail:rs@fmu.ac.jp