

## ゲノム解析に基づく肺がんの発生・進展の分子機構の解明

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、下記の多機関共同研究を実施します。関係各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

2023年10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

### 1. 研究の対象

1985年以降に国立がん研究センター病院にて診療を受けた肺がん症例と、福島県立医科大学附属病院を含む他施設にて外科的切除された肺がん組織及び非がん組織等を対象とします。

### 2. 研究目的・方法研究の概要：

国内において肺がんは死亡数をもっとも多いがんです。肺がんの克服のためには肺がんの発生・進展のメカニズムや転移のしやすさなどの性質を遺伝子のレベルで明らかにし、その情報に基づいて新しい予防、診断、治療法を開発する必要があります。国立がん研究センター研究所では20年以上にわたり、肺がんにおいて異常を起こしている遺伝子群の同定を進めてきました。これまでの研究で、KRAS, EGFRなどのがん遺伝子の活性化など、肺がんでは複数の遺伝子の異常が生じていることを明らかにしてきました。しかしながら、これまでに研究してきた遺伝子だけでは、肺がんの発生のメカニズムやがん細胞の性質を十分には説明できません。よって、更なる遺伝子の解析を行うことで、予防、診断、治療に役立つ情報を得ることが大切です。

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。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。

#### 研究の意義：

肺がんの発生・進展のメカニズムが遺伝子レベルで明らかになり、肺がんの治療・予防に役立つ遺伝子群が同定されます。また、肺がんの早期診断、悪性度診断、治療応答性などの診断に役立つ遺伝子群が同定されます。

#### 研究の目的：

肺がんにおいて体細胞レベルで生じたゲノム異常や遺伝子発現変動を同定し、組織型などの病理因子や病期・予後など診療因子との関係を明らかにすることを目的とします。

#### 研究の方法及び内容：

肺がん組織から抽出されたDNA・RNAあるいは蛋白質を用いて、肺がん細胞におけるゲノム異常や遺伝子の発現変化を解析します。また、比較のために同じ胸部がんである胸腺がん、中皮腫の組織を用います。具体的には、シーケンス解析による遺伝子変異の検出・遺伝子発現動態の解析、アレイCGH等を利用したゲノム異常領域の検出、DNAチップを用いた過メチル化・遺伝子発現動態の解析、質量分析計などを用いた代謝産物動態の解析等を

行います。また、質量分析やシーケンサーなどを用いて DNA 損傷の程度を調べます。肺がん組織で認められる RNA の塩基修飾の解析を行うため、トンネル電流シーケンサーまたはイルミナ社のシーケンサーを用いて解析を行います。非がん組織は、肺がん組織に対する対照として用います。また、本研究の研究組織において、「がんの易罹患性に関わる SNPs 等遺伝子多型の同定とその臨床応用を目指す研究 (G12-03)」で同意して頂いている血漿検体約 3,000 例や「多層的疾患オミックス解析に基づくがんの創薬標的の網羅的探索を目指した研究 (2010-031) 研究代表者:吉田輝彦」、「各種腫瘍における網羅的な免疫・分子組織化学的検索 (2010-077)」、「肺腺腫の感受性に関わる遺伝子多型の研究 (G2007-003) 研究代表者:河野隆志」「Multi-slice CT による肺がん CT 検診にて発見された肺結節の良悪性鑑別の診断基準と経過観察のガイドライン確立に関する研究 (17-32) 研究代表者:松田尚久」、「AYA (Adolescence and Young Adult) 世代がんの治療標的の同定を目指した体細胞ゲノム解析研究 (2015-159) 研究代表者:河野隆志」、「AYA (Adolescence and Young Adult) 世代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 (2015-278) 研究代表者:河野隆志」、「本邦のがんゲノム医療に資する遺伝子プロファイリング検査の改良・改変・実装 (2019-105) 研究代表者:河野隆志」、「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究 (2013-303) 研究代表者:吉田輝彦」、「胸部悪性腫瘍のオミックス解析研究 (2019-123) 研究代表者:堀之内 秀仁」、「固形がんに対する免疫チェックポイント阻害 (ICI) 治療における治療効果・有害事象関連因子の特定および予測モデル構築のための研究 (2020-223) 研究代表者:河野隆志」、「悪性腫瘍局所・末梢における免疫抑制機構の解明(2015-101)研究代表者:前田優香」で同意して頂いているがん・非がん組織検体や診療情報を用いて、新規バイオマーカーの探索を行います。さらに、「人工知能を用いた統合的ながん医療システムの開発 (2016-496) 研究代表者:浜本隆二」で行われる AI 技術を用いたオミックスデータ解析のために、また 2019-105「本邦のがんゲノム医療に資する遺伝子プロファイリング検査の改良・改変・実装 (研究代表者:河野隆志)」、2015-278「AYA (Adolescence and Young Adult) 世代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 (研究代表者:河野隆志)」、2015-159「AYA(Adolescence and Young Adult)世代がんの治療標的の同定を目指した体細胞ゲノム解析研究 (研究代表者:河野隆志)」、2019-123「胸部悪性腫瘍のオミックス解析研究 (研究代表者:堀之内 秀仁)」、「固形がんに対する免疫チェックポイント阻害 (ICI) 治療における治療効果・有害事象関連因子の特定および予測モデル構築のための研究 (2020-223) 研究代表者:河野隆志」、「悪性腫瘍局所・末梢における免疫抑制機構の解明(2015-101)研究代表者:前田優香」で行われるオミックス解析などを実施するため、本研究で収集したゲノム情報や付随する診療情報並びに試料を用います。

福島県立医科大学においては、「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 (3024) 研究責任者:呼吸器外科学講座教授・鈴木弘行)」で将来における他の研究や共同研究先での利用に同意して頂いている中から研究に必要な試料を取得させていただきます。

これらの解析結果を組織型・病気の進行度・再発・治療応答性・検体検査や生理検査結果などの診療情報と対比させることで、遺伝子の異常と肺がんの病態との関連を明らかにします。

研究実施期間は、2023年10月(研究許可日)から2025年3月31日までとします。だ

だし、研究の進行状況等により延長する場合があります。

### 3. 研究に用いる試料・情報の種類

本研究に用いる診療情報は、年齢、性別、家族歴、既往歴、治療内容(応答性)、切除標本の病理診断(大きさ、組織型、分化度、腫瘍の拡がり、浸潤・転移の程度等)、予後、喫煙歴、腫瘍マーカー等を含む検体検査結果、肺機能検査や身長・体重等を含む生理検査結果等があげられます。

代表機関の国立がん研究センター病院においては診療に利用された後のもの、つまり摘出組織の残り、凍結あるいはパラフィンブロックとして保存された生検組織・摘出組織、あるいは血液・胸水などの試料を本研究に利用します。

福島県立医科大学においては、肺がん手術切除の残余検体を本研究に利用します。下記の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)

※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。

### 4. 外部への試料・情報の提供・公表

共同研究機関間におけるデータ及び試料の提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。具体的には、パスワードが付加された記録媒体もしくは試料を郵送もしくは直接行います。また研究に用いる試料は本研究用に割り振られた研究番号を使って管理します。対応表は、国立がん研究センターのバイオバンク事務室が保管・管理します。東京大学情報基盤センター並びに医科学研究所、国立遺伝学研究所、理化学研究所に設置されているスーパーコンピュータの解析資源を用いて、ゲノム解析を行います。また、一部の解析は厚生労働省、総務省、経済産業省 3 省のガイドラインを遵守しているクラウドを用いて解析を行います。主たる研究成果は学会および英文誌に投稿します。なお、当施設における集められた情報の管理責任者は福島県立医科大学長 竹之下 誠一です。

本研究によって得られた成果については、社会還元の一環として、匿名化の上学会・論文・学術データベース(独立行政法人 科学技術振興機構(JST)バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)が運営する「ヒトデータベース」(<https://biosciencedbc.jp/>)、日本医療研究開発機構の事業で構築されるデータベースである AGD (AMED Genome group sharing Database)、MGeND (Medical Genomics Japan Database)、CANNDs (Controlled shAring of geNome and cliNical Datasets)等への登録・公開を行う可能性があります。また、これらのデータベースは国際的にデータが共有される可能性があります。

### 5. 研究組織

【研究代表】

・国立がん研究センター

研究所：河野隆志、白石航也、関好孝、中奥敬史、市川仁、柴田龍弘、土屋直人、坂本裕美、清野透、今井俊夫、高橋 真美、浜本 隆二、金子修三、小松正明、浅田健、高澤建、町野英徳、北林 一生、小幡裕希、白石友一、高阪真路、元井紀子、間野博行、町田枝里華、白澤昌之、西野誠、望月晶史、丸山宏輔、額賀重成、虎澤匡洋、河村篤、塩谷文章、西川博嘉、吉田健一

中央病院：渡邊俊一、大江裕一郎、後藤悌、角南久仁子、吉田幸弘、小林和馬、堀之内秀仁、谷田部恭、水野孝昭、四倉 正也、吉田達哉、村岡祐二、張萌琳：

先端医療開発センター：土原一哉、山本昇、石井源一郎、小山正平、熊谷尚悟東病院：後藤功一、葉清隆、松本慎吾、坪井正博、青景圭樹、野村幸太郎

#### 【当施設における研究者】

- ・福島県立医科大学：研究責任者 呼吸器外科学講座 教授 鈴木弘行  
主任研究者 消化管外科学講座 講師 齋藤元伸

#### 【共同研究機関】

- ・東京大学：宮野悟、後藤典子、鈴木穰、鈴木絢子、醍醐弥太郎、角田達彦、鎌谷高志、波江野洋、井元清哉、片山琴絵、垣見和宏
- ・東京医科歯科大学：大久保憲一、坂下博之、本多隆行
- ・理化学研究所：角田達彦
- ・筑波大学：野口雅之
- ・秋田大学：後藤明輝
- ・群馬大学：清水公裕
- ・東京慈恵会医科大学：岡本愛光
- ・埼玉医科大学：西川亮
- ・慶応義塾大学：金井弥栄（国立がん研究センター併任）、安田浩之
- ・国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所：水口賢司
- ・大阪大学大学院医学系研究科：石井秀始、今野雅允
- ・大阪大学産業科学研究所：谷口正輝
- ・名古屋大学大学院医学系研究科：島村徹平
- ・金沢大学：細道一善、矢野聖二
- ・自治医科大学附属さいたま医療センター：力山 敏樹
- ・がん研究会有明病院：片山量平
- ・愛知県がんセンター：松下博和、井本逸勢、関戸好孝
- ・筑波大学医学医療系診断病理：松原大祐
- ・米国 National Cancer Institute: Dr. Qing Lan, Dr. Nathaniel Rothman, Dr. Landi Teresa Maria, Dr. Curtis C. Harris.
- ・米国Huntsman Cancer Institute: Dr. Cornelia Ulrich
- ・米国Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Dr. Charles Rudin

- ・米国 University of Florida Dr. Lei Zhou
  - ・スペイン Bellvitge Biomedical Research Institute-IDIBELL: Dr. Manel Esteller, Dr. Montserrat Sanchez Cespedes
  - ・スペイン University of Navarra: Dr. Luis M. Montuenga
  - ・スペイン ICREA, Universitat Pompeu Fabra: Dr. Eduardo Eyras
  - ・ドイツ University of Cologne: Dr. Roman Thomas
  - ・オランダ The Netherlands Cancer Institute: Dr. Anton Berns
- 
- ・タカラバイオ株式会社
  - ・米国 NanoString
  - ・株式会社 iLAC
  - ・株式会社マクロジェン・ジャパン

本研究に関する遺伝子解析業務は、研究代表からNanoString,Inc.に委託されます。委託先名称：NanoString,Inc. 住所：530 Fairview Ave N, Seattle, WA 98109, USA 外国における個人情報の保護に関する制度は以下から参照することができます。

<https://www.ppc.go.jp/personalinfo/legal/kaiseihogohou/#gaikoku>

また提供する FFPE 試料は郵送にて送付しますが、診療情報などは提供しません。

## 6. 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ないので、下記の連絡先までお申出ください。この場合も患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

〒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  
 TEL: 024-547-1111/FAX: 024-548-3249  
 E-mail:moto@fmu.ac.jp

※研究代表者：

〒104-0045東京都中央区築地5-1-1  
 国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 河野隆志  
 TEL: 03-3542-2511/FAX: 03-3542-2530

