

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する情報公開

福島県立医科大学肝胆膵・移植外科学講座では、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30年5月 福島県立医科大学医学部 肝胆膵・移植外科学講座 教授 丸橋繁

【研究課題名】

スーパーアパタイトナノ粒子法を用いた miRNA による胆道癌治療法の開発

【研究期間】 2018年5月～2025年3月

【研究の意義・目的】

miRNA は約 20 塩基前後の小さな RNA（遺伝子）であり、mRNA という遺伝子の制御を行い、正常な生命活動の維持に重要な役割を果たしています。miRNA の異常は細胞の異常増殖を引き起こし、癌の増殖や転移に関わっています。そのメカニズムを利用して癌のバイオマーカーや予後予測因子としての臨床応用や、一方で癌細胞に miRNA を導入し癌治療を行う核酸医薬品への応用の研究が進められています。

しかし miRNA は体内では不安定であり、安定した全身投与を目的とした Drug Delivery System (DDS) の開発が待たれていました。

本研究で用いる新しい DDS として応用・開発されたスーパーアパタイトナノ粒子は、50～300nm の炭酸アパタイト粒子に、超音波刺激を加えることで 10～30nm に細粒化され、経静脈的な全身投与が可能となりました。スーパーアパタイトナノ粒子に包まれた miRNA は体内で中性の環境下では安定して存在しますが、腫瘍細胞内の酸性環境下では直ちに崩壊し miRNA が細胞質へ効率よく移行する結果、mRNA の制御を行うことが可能となりました。スーパーアパタイトナノ粒子は従来の DDS を遥かに凌ぐ革新的な生体用核酸デリバリーシステムであります。これまで多くの動物実験で卓越した腫瘍集積性と抗腫瘍効果が示されています。

一方、胆道癌の切除不能症例、あるいは再発症例における抗癌剤治療については有効な化学療法が限られておりその予後は不良であることから、新たな治療法の開発が急務であります。現在、胆道癌領域における miRNA の研究ではバイオマーカーとしての有用性を示す報告が散見されますが、治療を目的とした研究の報告はほとんどありません。

本研究では胆道癌における新規抗癌治療を目的として、治療剤となる miRNA の解析とスーパーアパタイトナノ粒子を用いた抗癌治療の開発を目的とします。

本研究では胆道癌組織と正常胆管から miRNA を抽出して、胆道癌で特徴的な miRNA を調べる必要があります。そのため、患者様の手術で得られた組織の一部と臨床情報を使用させていただきます。

【研究の対象となる方】

胆道癌（胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）あるいは膵頭部腫瘍の診断（膵頭部の膵癌、膵神経内分泌腫瘍、IPMN など）で、当院で 2018 年 1 月から 2020 年 12 月までに手術を受けた 20 歳以上の患者さんを対象とします。

【研究の方法】

①研究の方法

本研究では手術により摘出された臓器の一部を用いて、miRNA という遺伝情報を調べます。癌の組織と正常の組織の miRNA を比較して、癌の組織で特徴的な miRNA を見つけ出します。特定された miRNA を胆道癌の細胞やあるいは胆道癌を移植したマウスに導入し、miRNA による治療効果を解析します。また、癌患者さんの miRNA と治療状況の関連

を解析します。

以下には本研究の詳細な研究方法をお示しいたします。

(1) 臨床サンプルから候補となる miRNA の検索

手術による摘出標本から胆道癌、正常胆管について miRNA マイクロアレイにより、miRNA の発現量を比較する。胆道癌において発現が低下している miRNA が今回の研究対象候補となる。

(2) 同定 miRNA をリポフェクション法により胆道癌細胞株に導入

候補となる miRNA をリポフェクション法を用いて胆道癌細胞株 (HuCCT1、HuH28、OZ、TYBDC-1、KKU-100、RBE、TKKK) に導入し、腫瘍増殖能、化学療法感受性試験、腫瘍細胞の変化などを解析し、in vitro での抗腫瘍効果を解析する。

(3) miRNA をスーパーアパタイトナノ粒子法により胆道癌マウスに導入

生体内ではリポソームによる腫瘍への核酸送達は困難であり、その何十倍もの核酸送達効率を有するスーパーアパタイトを担体として用いる。胆道癌細胞株マウス皮下腫瘍モデルを作成し、経静脈的に miRNA の全身投与を行い、in vivo での miRNA の抗腫瘍効果の成績から胆道癌治療剤としての miRNA を確定する。また、miRNA により制御される標的分子の解析を行う。

(4) 臨床サンプルでの miRNA 発現解析

胆道癌治療剤として確定した miRNA について、臨床サンプルでの発現解析と予後解析を行う。

② 研究のために収集する試料・情報

- ・胆道癌手術症例、膵頭部腫瘍手術症例から採取する胆道癌組織・正常胆管組織、miRNA、および関連分子の発現解析結果
- ・患者背景：年齢、性別、身長、体重、BMI、既往歴/併存疾患
- ・術前情報：術前診断、血液検査所見、画像所見、病理診断、術前治療
- ・手術情報：術式、手術時間、出血量、術中輸血
- ・病理所見：術後病理診断
- ・術後経過/予後：全生存期間、無再発生存期間、術後補助療法、再発後治療

【研究組織、研究機関名】

研究責任者	(所属) 肝胆膵・移植外科学講座 (職) 教授 (氏名) 丸橋 繁
主任研究者	(所属) 肝胆膵・移植外科学講座 (職) 助手 (氏名) 武藤 亮
研究分担者	(所属) 肝胆膵・移植外科学講座 (職) 教授 (氏名) 見城 明
	(所属) 肝胆膵・移植外科学講座 (職) 教授 (氏名) 木村 隆
	(所属) 肝胆膵・移植外科学講座 (職) 講師 (氏名) 岡田 良
	(所属) 肝胆膵・移植外科学講座 (職) 学内講師 (氏名) 小船戸 康英
	(所属) 肝胆膵・移植外科学講座 (職) 助教 (氏名) 佐藤 直哉
	(所属) 肝胆膵・移植外科学講座 (職) 助教 (氏名) 渡邊 淳一郎
	(所属) 大阪大学 医学研究科 (職) 教授 (氏名) 山本 浩文

【本研究に関する問い合わせ先】

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医学部肝胆膵・移植外科学講座 担当 武藤亮

電話: 024-547-1254 FAX: 024-547-1981

E-mail: m-muto@fmu.ac.jp

【試料・情報の利用を望まれない場合の連絡先】

また、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、研究結果が既に医学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医学部肝胆脾・移植外科学講座 担当 武藤亮

電話:024-547-1254 FAX: 024-547-1981

E-mail:m-muto@fmu.ac.jp

