

## 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29年3月 福島県立医科大学医学部肝胆膵・移植外科講座 講座主任 丸橋繁

### 【研究課題名】

ゲノム解析に基づく肝胆膵領域腫瘍の発生・進展・転移の分子機構の解明

### 【研究期間】

平成29年3月～令和9年2月

### 【研究の意義・目的】

肝胆膵領域腫瘍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腫瘍の発生、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します。各々の肝胆膵領域癌でそれらの機構や特性を対比するとともに、癌化リスク病変とその癌（例えば膵管内乳頭腫瘍と膵癌を比較する）もしくは原発巣と転移巣（例えば結腸癌の肝転移を比較する）、異なる原発巣による肝転移同士の比較（例えば結腸癌肝転移と乳癌肝転移）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とします。

具体的には

- ① 様々な腫瘍組織（生検検体、内視鏡的切除検体、手術切除検体）と試料（血液、胸水・腹水、胆汁、膵液、リンパ液、嚢胞内容液、尿、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う。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て、他臓器転移（例えば膵臓癌の肝転移）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。

### 【研究の対象となる方】

1. 2000年～2017年3月までに本学附属病院を受診・入院して消化器腫瘍の検査・治療を受けた患者さんで、診療において採取された腫瘍組織・血液などの検体が保存されている方
2. 研究期間内に、本研究について説明を受け、本研究参加に同意した方

※本研究では、原則として研究参加について文書による同意をいただきますが、上記1の

方で、同意をいただくことが困難な場合は、研究内容をこの情報公開文書で公開し、研究への参加を拒否できる機会を保障する方法をとっています。

### 【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20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。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・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、喀痰等）を検査時や治療時に採取して凍結保存しますが、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。取得された情報は肝胆膵移植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。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。

#### 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、ウエスタンブロットティング法、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 $\chi^2$ 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肝胆膵・移植外科学講座で実施します。

【研究組織、研究機関名】

研究責任者 (所属) (職) (氏名)  
肝胆膵・移植外科学講座 主任教授 丸橋 繁

主任研究者 (所属) (職) (氏名)  
肝胆膵・移植外科学講座 講師 石亀 輝英

研究分担者 (所属) (職) (氏名)  
肝胆膵・移植外科学講座 教授 見城 明  
肝胆膵・移植外科学講座 教授 木村 隆  
肝胆膵・移植外科学講座 講師 岡田 良  
肝胆膵・移植外科学講座 助教 佐藤 直哉  
肝胆膵・移植外科学講座 助教 渡邊 淳一郎  
肝胆膵・移植外科学講座 大学院生 武藤 亮  
肝胆膵・移植外科学講座 大学院生 鈴志野 聖子  
肝胆膵・移植外科学講座 大学院生 月田 茂之  
肝胆膵・移植外科学講座 助手 西間木 淳  
肝胆膵・移植外科学講座 助手 土佐 太郎

【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。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関連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】

該当なし

【本研究に関する問合せ先】

本研究に関するご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 石亀輝英

電話:024-547-1259 FAX:024-547-1981

E-mail:ishigame@fmu.ac.jp

**【試料・情報の利用を望まれない場合の問い合わせ先】**

試料・情報が該当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ご了承頂けない場合には、研究対象者とはせずに試料・情報の利用・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、試料・情報が匿名化され、誰のものか特定できない場合や、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医学部肝胆膵移植外科学講座 担当 石亀輝英

電話:024-547-1259 FAX: 024-547-1981

E-mail:ishigame@fmu.ac.jp