

臨床研究「肺がんの遺伝子異常、分子標的、薬剤感受性を予測する、組織形態、バイオマーカーの探索」について

筑波大学附属病院病理診断科では、標題の臨床研究を実施しております。

本研究の概要は以下のとおりです。

① 研究の目的

近年では様々ながん腫で多様な遺伝子変異が同定され、発がんのメカニズムや悪性化と遺伝子変異の関連、あるいは治療抵抗性などの臨床的な特徴と特定のタンパク質の発現・遺伝子変異の関連に関する研究が進歩しています。肺がんの分野では、たとえば肺腺癌の約 75%に薬物治療の対象となる遺伝子変異が同定されています。また、肺腺癌の発生に関与する可能性のある遺伝子の候補が複数同定されています。

本研究では、当院で肺がんと確定診断をした検体から分子生物学的な手法で得られる情報と、臨床情報を手掛かりに、肺がんの発生や悪性化、治療抵抗性などに代表される、がんの悪性度に関わる因子を特定し、肺がんの予防、早期診断、効果的な治療方法の確立につなげることを目標としています。たとえば「肺腺癌」と病理学的に確定診断される症例の中でも、遠隔転移のしやすさや治療抵抗性(今知られている抗癌剤や分子標的薬などの薬物の効きやすさ)といった「悪性度」に差があることが知られています。私たちの研究室では、このようながんの多様性、つまり異なる悪性度をもたらす因子に関する研究を行っています。

② 研究対象者

1) 筑波大学の症例：1996 年 4 月～2027 年 2 月に筑波大学附属病院病理部で病理診断を受けた患者さんの内、病院で診療目的に採取された検体の研究利用のため、つくばヒト組織バイオバンクセンター、つくば臨床検査教育・研究センターでの試料・情報保管に同意を得られた患者さんが対象になります。

対象診療科：呼吸器内科、呼吸器外科、腫瘍内科

2) 土浦協同病院の症例：1996 年 4 月～2027 年 2 月に土浦協同病院で病理診断を受けた患者さんの内、病院で診療目的に採取された検体の研究利用に同意を得られた患者さんの試料・情報。

③ 研究期間：倫理審査委員会承認後～2027 年(令和 9 年)3 月 31 日

当院で試料・情報の利用を開始する予定日及び外部への提供を開始する予定日は以下の

通りです。

利用開始予定日：2022 年 4 月 1 日

提供開始予定日 2022 年 4 月 1 日

④ 研究の方法

病理診断のために、生検や手術によって採取された検体は、病理部にすべて提出されます。病理部では提出された検体をすべて病理医・病理検査技師が確認し、診断に必要な部分を判定して診断用の標本を作製しています。この際、病理部に提出された検体について研究用の検体提供の同意が得られている症例については、病理医が診断に影響を及ぼさない領域を判定して、研究用の検体を採取しています。また、検査後に残った血液について、研究利用の同意が得られている症例についても保管されます。研究用の検体採取の方法は、凍結材料、ホルマリン固定パラフィン包埋材料(以下 FFPE 材料)、細胞診材料、血液(血清)の4種類があります。

本研究では、研究用の FFPE 材料や細胞診検体を用いて、免疫染色によるタンパクの発現や、FISH(fluorescent in-situ hybridization)法による遺伝子増幅・転座の検討を行います。また、研究用の凍結材料や FFPE 材料を用いて、腫瘍・非腫瘍部の DNA, RNA を抽出し、既に肺がんでの報告がある遺伝子異常(EGFR, MET, ALK, PDGFR, KRAS)や、その他の機能遺伝子の異常についても解析を行います。さらに、研究用の血清を用いて、癌特異的なタンパクの発現解析を行います。

上記のタンパク・遺伝子解析の結果と、腫瘍の臨床病理学的な特徴(組織径、転移や再発の頻度、脈管侵襲の頻度等)の関連を解析するにあたり、それぞれの目的に応じて、下記の共同研究施設に試料を提供、解析を委託する場合があります。また、各共同研究機関と提携する検査会社(委託機関)に解析を依頼する場合、共同研究機関を経由して試料を送付・提供します。その場合、解析に必要な情報(年齢、性別、臓器名、診断名、治療後の転帰など)を試料と併せて共同研究機関・委託機関に提供する可能性があります。氏名などの特定の個人を直ちに認識できるような情報は提供しません。

表 1. 共同研究機関一覧

解析内容	提供先の共同研究機関名(責任者名)
解析症例の提供	総合病院土浦協同病院(明石巧)
次世代シーケンサー(NGS)を用いた遺伝子解析	公益財団法人 佐々木研究所附属佐々木研究所 腫瘍ゲノム研究部(中岡 博史) 東京大学大学院医学研究科衛生学教室(石川 俊平) 栄研化学株式会社 研究開発統括部(葛原 陽子)

マウスモデルを用いた癌細胞株の移植実験、遺伝子導入・抑制実験	東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野(村上善則)
ロングリードおよびショートリードシーケンサーによる全ゲノム解析、多層オミクスシーケンス解析、空間遺伝子発現解析	国立がん研究センター ゲノム生物学研究分野(河野隆志) 東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻(鈴木 絢子) 東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻(鈴木 穰)
免疫染色	自治医科大学病理学講座(仁木 利郎)
免疫染色	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学(牛久 哲男) 水戸済生会総合病院(大谷 明夫)

表 2. 委託研究機関一覧

解析内容	提供先の委託研究機関名 (責任者名)	委託元(責任者名)
空間遺伝子発現解析	10x Genomics, Inc. (Nikhil Rao)*	東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻(鈴木 穰)

* 海外(本社：米国)の研究機関のため、共同研究機関を経由して検体が海外へ輸送され、海外で解析が行われます。米国における個人情報保護に関する制度については個人情報保護委員会の WEB ページをご覧ください。

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

また、提供先の研究機関においては、OECD プライバシーガイドラインを全て遵守してあなたのデータを取り扱うことを確認しています。

⑤ 試料・情報の項目

試料：つくばヒト組織バイオバンクセンターに保管されている研究用試料(凍結材料、FFPE 材料、細胞診材料)、つくば臨床検査教育・研究センターに保管されている研究用資料(血清)

診療記録から抽出される情報：年齢、性別、臓器名、採取法、検査日付、臨床診断
病理診断報告書から抽出される情報：病理標本の番号、臨床診断、病理診断、病理所見

⑥ 試料・情報の第三者への提供について

本研究のために収集した試料を第三者へ提供することはありません。情報に関しては、本研究の成果を論文発表するにあたり、遺伝子解析のデータを公開データベースに登録することがあります。公開データベースに登録されるデータには、個人識別符号に該当する情報が含まれる可能性があります。

⑦ 試料・情報の管理について責任を有する者

松原大祐 筑波大学 医学医療系 診断病理 教授

⑨ 本研究への参加を希望されない場合

患者さんご本人やご家族（ご遺族）が本研究への参加を希望されず、試料・情報の利用又は提供の停止を希望される場合は、下記の問い合わせ先へご連絡ください。すでに研究結果が公表されている場合など、ご希望に添えない場合もございます。

⑩ 問い合わせ連絡先

〒300-0028 土浦市おおつ野四丁目 1 番 1 号

TEL 029-830-3711（代表）

E-Mail akashi2633@tkgh.jp

所属・担当者名：病理診断科 明石 巧（月-金 9:00～17:00）