

平成 20 年 4 月 1 日から平成 30 年 6 月 30 日までに
東京医科歯科大学附属病院にて肺癌の診断で外科手術を実施しバイオバンクへ登録した方へ
「間質性肺炎を背景とした肺癌のゲノム、エクソームおよびエピゲノム解析」
研究協力をお願い

(1) 研究の概要について

肺の線維化をきたす間質性肺炎、とくに特発性肺線維症は肺癌発症の危険因子とされていますが、特発性肺線維症から肺癌にいたるメカニズムはよくわかっていません。特発性肺線維症から生じた肺癌と特発性肺線維症が背景にない肺癌を遺伝子レベルで網羅的に比較・検討することで、特発性肺線維症から肺癌への発症機序を解明したいと考え、第一三共 RD ノバーレ株式会社との共同研究を計画しました。

承認番号： 第 G2018-011 番

研究期間： 医学部遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会承認後から（西暦）2022 年 3 月 31 日

研究責任者：包括病理学分野 助教 山本浩平

主たる研究機関：東京医科歯科大学医歯学総合研究科包括病理学分野 教授 北川昌伸

共同研究施設：第一三共 RD ノバーレ株式会社

研究責任者：長澤 康男

(2) 研究の意義・目的について

今日までに、様々な組織の“がん部”について遺伝子解析が行われ、発がんにかかわる重要なゲノムやエピゲノムの変化が明らかとなっております。肺がんについてもそのゲノムやエピゲノム異常の情報が蓄積されていますが、特殊な状況下に生じる肺がんについては遺伝子異常を含め、その機序はよくわかっていません。

本研究では、次世代シーケンサーという最先端の遺伝子配列解析装置などを用いて全ゲノム領域を対象に全ゲノムシーケンス、RNA シークエンスを主軸とした肺腺癌のゲノム・エピゲノム解析を行います。本研究で同定されるゲノム・エピゲノム異常、遺伝子発現異常、エピジェネティック発現調節異常、がん特異的クロマチン構造異常やマイクロ RNA 発現異常などを併せた統合的 Omics 解析によって、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF、間質性肺炎の一種)を背景にした肺腺癌ゲノム変異パターンを解明し、既に報告されている癌関連遺伝子との関係を解析することで、背景の IPF における変異パターンと発がんとの関連を明らかにしたいと思えます。これにより、IPF から肺癌にいたるがん病態を包括的に理解するとともに、がん個別化治療や予防法確立の分子基盤の構築に寄与し、難治疾患としてのがん克服を目指します。

(3) 研究の方法について

[研究対象者の選定方針、予定数、性別、年齢／除外基準]

平成 20 年 4 月 1 日から平成 30 年 6 月 30 日までに東京医科歯科大学附属病院にて肺癌の診断で外科手術を実施した症例計 90 例の冷凍肺癌組織、および末梢血から得られたゲノム DNA を用いて検討を行います。

[使用する検体（情報）の種類、量、採取方法]

全ゲノム解析に用いる検体として、東京医科歯科大学バイオバンク事業にて蓄積された検体を用います。具体的には、平成30年6月30日までに疾患バイオリソースセンターに保存された肺腺癌冷凍組織検体90例および同一患者より採取された末梢血から抽出されたゲノムDNA90検体を用い、間質性肺炎を背景に発症した肺腺癌症例30例、間質性肺炎が背景にない腺癌60例を抽出し使用します。同様に90例の病期や予後などの臨床情報を電子カルテから抽出します。

【実施手順・方法】

疾患バイオリソースセンターにてデータベースの閲覧・提供希望試料リストを作成・提出し、試料活用委員会への申請・承認の後に、試料を提供して頂き、本研究に使用します。

サンプル提供された検体はまず個人識別情報が取り除かれた匿名化検体の状態にし、検体のバイオリソース部門にてゲノムDNAおよびRNA抽出用の検体収集および冷凍切片作成を行います。冷凍切片は東京医科歯科大学包括病理学分野にてヘマトキシリン、エオジン染色を施し、癌細胞の含有率を研究責任者が算定します。ゲノムDNAおよびRNA抽出用の検体は第一三共RDノバーレゲノム部門にてゲノムDNAおよびRNAを抽出し、このうちゲノムDNAを血液サンプル由来のゲノムDNAをコントロールとして第一三共RDノバーレゲノム部門にて全ゲノムシーケンスにて塩基配列を読み込みます。得られたデータは第一三共RDノバーレバイオインフォマティクス部門にて解析が行われ、既存のデータベースとの比較もあわせて間質性肺炎を背景に発症した肺腺癌に特徴的な遺伝子配列候補を策定します。さらに第一三共RDノバーレゲノム部門にてRNA sequence およびメチル化網羅解析を行い詳細な遺伝子異常および遺伝子発現異常の確認を行います。提供された試料の保存は研究開始後1年間は第一三共RDノバーレ研究室に保管され、その後は東京医科歯科大学包括病理学分野研究室に移送され保管されます。

(4) 試料・情報の保管／廃棄と、他の研究への利用について

提供された試料の保存は研究開始後1年間は第一三共RDノバーレ研究室に保管され、その後は東京医科歯科大学包括病理学分野研究室に移送され少なくとも10年間保管されます。10年以上後に必要ないと判断された場合には、実施責任者の判断で実験ノートやデータ、試料を永久処分し回復不能にいたします。

(5) 予測される結果（利益・不利益）について

本研究すでに採取されたサンプルを用いた研究であり、安全性や不利益に関しては問題ありません。この研究は、間質性肺炎から生じる肺癌の新たな治療法に繋がる可能性があるものとして、意義があると考えております。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

研究への参加は、あくまでも患者さんの自由意思によるものです。たとえ参加を断っても何ら不利益を被ることはありません。参加を断りたい際には下記までご連絡ください。

連絡先：東京医科歯科大学医学部附属病院 山本 浩平（包括病理学部分野）

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

03-5803-5175（対応可能時間帯：平日 9:00～17:00）

(7) 個人情報の保護・取り扱いについて

参加された患者さんの秘密は守られ、名前や個人を識別する情報は一切公表いたしません。この研究で得られた情報を、国内外の関連学会や学術雑誌等に発表させていただくことがありますが、学会や出版社から実験ノートや生データの提出を求められた場合には、個人情報が決して特定されないよう、匿名化された患者リストの管理を徹底いたします。

(8) 研究成果について

採取した試料は、研究機関終了後も研究計画の倫理的審査を経て東京医科歯科大学包括病理学山本浩平の管理のもと継続保存し、今後のさらなる病態解明のために役立てることがあります。新たな研究のために試料やデータを利用の可能性がある場合には、新たな研究計画が立った時点で改めて倫理審査を受けます。また、研究成果は国内外の学会発表や学術雑誌およびデータベース上などで公に発表されることがあり、特許権や私的財産権が生じることがあります。この権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、ご本人には属しません。

(9) 解析結果のお知らせについて

遺伝子解析で得られる結果については、現在の遺伝子解析技術の不確実さ、膨大な遺伝子解析検査結果の説明・解釈の難しさを考慮し、基本的に個別の結果の説明はおこないません。しかし、あなたやあなたのご家族にとって重要であると思われる結果が判明し、診断・治療に有益と考えられる場合には、倫理審査委員会で審議・承認後、結果について説明を希望されるかどうか、あなたのご意向をおうかがいし対応いたします。

(10) 遺伝カウンセリングについて

遺伝子解析を受けることへの不安やご質問がある場合には、診察を担当する医師が適宜ご相談に応じますので、遠慮なくお尋ねください。また遺伝カウンセリングのご希望があれば当院遺伝子診療科を紹介いたします。なお、カウンセリングは有料（費用は自費診療扱い）です。

(11) 費用について

この研究に関する費用負担はありません。また研究の参加・不参加で診療に対してお支払いいただく費用は変わりません。なお、この研究に関して謝金はありません。

(12) 研究資金および利益相反について

本研究は、第一三共 RD ノバーレ株式会社との共同研究として行っています。本研究の実施にあたっては、本研究は研究代表者である北川昌伸の奨学寄附金を用いて行われています。この寄附金には本研究の共同研究企業の第一三共 RD ノバーレ株式会社からの寄附金も含まれています。本学利益相反マネジメント委員会及び医学部臨床研究利益相反委員会において審議され、承認されています。また、共同研究契約により第一三共 RD ノバーレ株式会社に特段有利になることがないように運用されており、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります

※利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのではないか・研究結果の公表が公正に行われないのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態の

ことを指します。

(13) 問い合わせ等の連絡先：

連絡先：東京医科歯科大学医学部附属病院 山本 浩平（包括病理学部分野）

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

03-5803-5175（対応可能時間帯：平日 9:00～17:00）

苦情窓口：東京医科歯科大学医学部総務掛

03-5803-5096（対応可能時間帯 平日 9:00～17:00）

※他の研究参加者の個人情報や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画書や研究の方法に関する資料を閲覧することができます。ご希望の際は、上記の研究者連絡先までお問い合わせください。