

ゲノム・プロテオーム解析に基づく骨軟部腫瘍の分子病態把握とその臨床応用を目指す多施設共同研究

1. 研究の対象

次の医療機関で骨軟部腫瘍と診断・治療された患者さんの臨床検体および診療情報が研究の対象となります。すなわち、国立がん研究センター中央病院及び東病院、北海道がんセンター臨床検査科、札幌医科大学整形外科、弘前大学医学部整形外科、新潟大学医学部整形外科、栃木県立がんセンター骨軟部腫瘍科、千葉県がんセンター整形外科、東京大学医学部整形外科、順天堂大学医学部整形外科、慶應義塾大学医学部整形外科、杏林大学医学部整形外科、神奈川県立がんセンター骨軟部腫瘍外科、岐阜大学医学部整形外科、京都大学医再生医科学研究所、大阪国際がんセンター、獨協医科大学医学部大学院産婦人科、岡山大学医学部整形外科、鳥取大学医学部生命科学科生体情報機能学講座病態生化学分野、です。対象期間は1994年8月1日から2027年3月31日までです。

2. 研究目的・方法

研究の概要：

骨軟部腫瘍の治療は、切除縁の概念の導入、有効な化学療法の導入によって過去20年間に大幅な局所制御率の向上、患肢温存率の上昇をみました。しかし、強力な補助化学療法の施行にもかかわらず、現在でも悪性骨腫瘍の約30%、悪性軟部腫瘍の約半数の患者さんは、その経過中に遠隔転移を生じ不幸な転帰を辿っています。一方、近年の分子生物学の飛躍的な進歩は、骨軟部腫瘍における特異的融合遺伝子の発見、網羅的遺伝子発現解析に基づく骨軟部腫瘍の再分類など、骨軟部悪性腫瘍の疾患概念自身をも大きく変えつつあります。これら各腫瘍の生物学的特性にもとづいた疾患の層別化、治療法の開発・選択は、従来の治療戦略では治癒困難な難治性骨軟部腫瘍に対する治療成績向上のブレイクスルーとなることが期待されます。他方、骨軟部腫瘍はrare cancer（我が国における年間推定発生数：骨肉腫150~200人/年、軟部肉腫2,000人/年）であり、このような基礎研究のための試料の蒐集、研究の結果を連結・評価可能な質の高い臨床情報の集積は、単一施設のみでは明らかに不十分です。このようなことから、本研究では骨軟部腫瘍の治療成績の向上を目指して、網羅的解析を基盤とした多施設共同研究を行います。研究成果の実用化および最新のインフォマティクスの応用のために民間企業が参画します。参画する民間企業は、日本チャールス・リバー株式会社、Charles River Discovery Research Services Germany GmbH、株式会社 Biospecimen laboratories、シス

メックス株式会社、株式会社 SIGNATE、東レ株式会社、日本ゼオン株式会社、第一三共株式会社です。また、一部の解析については、株式会社テンクー、第一三共 RD ノバーレ、株式会社ケーエーシー、ファーマバイオ株式会社、ジェノダイブファーマ株式会社、タカラバイオ株式会社、株式会社理研ジェネシス、順天堂大学医学部脳疾患連携分野研究講座、株式会社スタージェンに委託します。本研究の責任者は、国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍科・リハビリテーション科の川井章です。

研究の意義：

本研究で得られる知見は、骨軟部腫瘍の発生に関与する分子機構の解明と、その個性に関わる候補遺伝子・タンパク質の同定の促進を通して、骨軟部腫瘍に関するきわめて有用な基礎的情報を提供します。そして、個々人の腫瘍に最も適した治療法の選択や、新しい治療標的分子の同定などを通して、治療成績向上にも貢献することが期待されます。

研究の目的：

本研究は、骨軟部腫瘍における体細胞（主として、がん細胞とその周辺の間質の細胞）の遺伝子の発現変化・構造異常、タンパク質の発現変化を通して、その病態の把握を遺伝子・タンパク質レベルで客観的に行うとともに、疾病原因遺伝子、関連遺伝子・タンパク質の同定を通じて新たな治療法開発にも役立つ知見を得ることを目指しています。

方法：

臨床検体から得られる分子を網羅的に調べ、従来の病理診断、組織学的悪性度等と対比させることにより、少数の候補遺伝子や限られた数の症例を解析する従来の研究では得られなかった骨軟部腫瘍に関する新たな疾患概念の確立や、その発生、個性に関わる分子機構の解明を行ないます。また、当該腫瘍の放射線療法・化学療法など治療に対する感受性、転移・再発など予後に関する情報等との対比によって、これらの臨床経過に大きな影響を与える遺伝子群、タンパク質群を同定します。さらに、一部の検体からはゼノグラフト株、細胞株を樹立し、樹立したゼノグラフト株や細胞株における抗がん剤の効果を調べたり網羅的解析を行ったりしつつ、同定された遺伝子、タンパク質の働きを評価します。また細胞株や腫瘍組織の一部を用いて病原微生物遺伝子検査を実施します。さらに標的発現の確認のために HLA-A 遺伝子を Luminex (PCR-SSO) 法により第二区域まで解析します。一方、体細胞遺伝子変異の確認のための解析を除いて、正常組織の遺伝子多型・変異の解析は行いません。対象期間は 1994 年 8 月 1 日から 2027 年 3 月 31 日までです。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料としては、新規試料および既提供試料を用います。具体的には、国立がん研究セン

ター中央病院臨床検査部に凍結もしくは病理組織標本として保存された骨軟部腫瘍組織および各共同研究機関より提供された凍結もしくは病理組織標本として保存された骨軟部腫瘍組織、ならびにこれらの施設で診断・治療のために採取された血清または血漿で、診断目的を終え、今後診断のため再使用を予定していない Left-over tissue です。国立がん研究センター中央病院において採取された一部の新規試料については、病理標本作製後の余剰新鮮検体を免疫不全マウスに移植して作製したゼノグラフト株、細胞株、新規試料をそのまま細胞培養して作製した細胞株も使用します。また細胞株や腫瘍組織の一部を用いて病原微生物遺伝子検査を実施します。さらに HLA-A 遺伝子を Luminex (PCR-SSO) 法により第二区域まで解析し、標的発現の確認を行います。

本研究が実施されている間に得られる新規試料については、試料等の提供時に、説明・同意文書による同意が与えられている試料等を用います。研究実施の前に得られた試料についても、本研究では被験者に対する危険・不利益が及ぶ可能性が極めて小さいこと、既提供試料提供者や、もしくは本人死亡の場合などは遺族などの代諾者と、面談の上での同意を取り直すことは、被験者または家族・遺族に苦痛を与えることがあることから、同意を取り直さずに使用します。

4. 外部への試料・情報の提供・公表

国立がん研究センターのホームページ等を用いて本研究の実施状況について情報の公開を図り、研究の責任者及び連絡先を明記して、試料等の提供者に問い合わせを受け付けます。

本研究の一部は、文部科学省「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」(P-DIRECT) による財政的支援を受けており、「P-DIRECT データ共有ガイドライン」に基づき、P-DIRECT の支援により得られたゲノム・エピゲノム等の解析データは、公的データベースを通じて公開することが義務付けられています。P-DIRECT の支援により得られたデータは、研究終了後から2年以内、あるいは、論文発表までのどちらか早い時期までに、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」、その他の公的データベースに登録する予定です。なお、NBDC では、データを次の2種類に分けて取り扱っており、公開方式については、データの性質に合わせて P-DIRECT 側で決定します。

- ①オープンデータ：多くの方のデータを集計した結果を、一般に公開
- ②制限公開データ：個人ごとの詳しいデータについては、科学的観点と個人情報保護のための体制などについて厳正な審査を受けて承認された研究者にのみ利用を許可

また、本研究の成果を学術論文として発表する際、掲載誌からゲノム・エピゲノム等の解析データを公的データベースに登録することが求められることがあります。そ

の場合には、上記と同様の方法でNBDCが運営する「ヒトデータベース」に登録を行います。

国立がん研究センターが参加する International Cancer Proteogenome Consortium (ICPC) において、日本は肉腫を担当しています。国際的にプロテオゲノミクスのデータを共有することで研究を促進することがICPCの活動に含まれています。ICPCが運営するプロテオゲノミクスのデータベースにおいて、肉腫のプロテオゲノミクスのデータを登録する予定です。ICPCのデータベースはICPCメンバーのみがアクセスすることができる状態で公開されています。

5. 研究組織

国立がん研究センター中央病院	川井 章
国立がん研究センター研究所	近藤 格、市川 仁
東京大学医科学研究所	村上善則
北海道がんセンター	鈴木宏明
札幌医科大学	江森誠人
弘前大学	大鹿周佐
新潟大学	川島寛之
栃木県立がんセンター	菊田一貴
千葉県がんセンター	米本 司
東京大学	小林 寛
順天堂大学	高木辰哉
慶應義塾大学	中山ロバート
杏林大学	森井健司
神奈川県立がんセンター	比留間徹
岐阜大学	永野昭仁
京都大学再生医科学研究所	戸口田淳也
大阪国際がんセンター	竹中 聡
岡山大学	尾崎敏文
鳥取大学	尾崎充彦
東京大学アイソトープ総合センター	川村 猛
京都大学大学院	石濱 泰
徳島大学先端酵素学研究所藤井節郎記念医科学センター	小迫英尊
獨協医科大学医学部大学院産婦人科	深澤一雄
理化学研究所生命医科学研究センター	Yibo Wu

International Cancer Proteogenomics Consortium

	Henry Rodriguez
シスメックス株式会社中央研究所	吉田智一
株式会社 SIGNATE	齊藤 秀
東レ株式会社先端融合研究所	滝澤聡子
日本チャールス・リバー株式会社	武本行弘
Charles River Discovery Research Services Germany GmbH	Sabine Gorynia
株式会社 Biospecimen Laboratories	仲谷博安
日本ゼオン株式会社	棚橋直樹
第一三共株式会社	市川淳也

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ませんので、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：

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511
国立がん研究センター 中央病院
骨軟部腫瘍科・リハビリテーション科
研究責任者 川井 章

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL: 04-7133-1111
国立がん研究センター 東病院
小児腫瘍科
細野亜古