

ゲノム異常解析に基づく、肝がん、膵がん、肺がん、胃がん、大腸がん、胆道がん、乳がん、食道がん、卵巣がん、子宮がん、膀胱がん、腎臓がん、頭頸部がん、骨軟部肉腫、悪性黒色腫の発生・進展の分子機構の解明

1. 研究の対象

対象とするがんは、難治がん（膵がん、肺がん、大腸がん、卵巣がん、子宮がん、食道がん、乳がん、膀胱がん、腎臓がん、頭頸部がん、骨軟部肉腫、悪性黒色腫）や欧米と比較して本邦に頻度が多いがん（胃がん、肝がん、胆道がん）のがん組織あるいはがん細胞。試料としては、診療目的で採取された生検標本・手術標本・腹水あるいは胸水ドレナージ等の試料のうち診療のために使用された後の残余検体を用いる。既提供試料及び新規試料を対象とする。

2. 研究目的・方法

目的

1. 多数のがん臨床検体を用いて、そのゲノム異常の詳細を明らかにする、2. その解析結果を元に、様々な治療に対する反応性や生命予後にかかわる腫瘍の悪性形質（転移、浸潤など）との相関に重点をおいて解析を進め、治療法選択の指標になるなど臨床的に有用な情報を抽出する、3. 新しい有効な治療法や有用な診断方法を開発するための基盤を作ること、を目的とする。将来的には対象とするがんの種類を拡大することも検討し、より多くの悪性腫瘍の本態解明を目指す。

方法

最新のシーケンス技術等を導入して、全ゲノム塩基配列の解読、全エクソンあるいは全転写産物のシーケンス解析を行なうことで、塩基置換や微小な欠失・重複・転位などの構造変化や染色体転座などの異常を包括的に検出する。更に陰性対照検体を用いて、それらの変化が体細胞異常か生殖細胞系列由来のものかについて確認する。

がん及び正常組織臨床検体から得られたDNAについて、メチル化修飾DNAを特異的に認識する抗体を用いて免疫沈降し、あるいはメチル化感受性制限酵素で処理後、PCR法にて増幅することで特異的に増幅されたメチル化DNA断片を用いてプローブを作製し、プロモータータイリングアレイ等の高密度ゲノムアレイを用いた検索あるいはバイサルファイト変換制限酵素処理後ゲノムシーケンスを行い、がんにおけるゲノム全域に亘るDNAメチル化異常のプロファイルを検出する。更に必要に応じてメチル化特異的PCR法・バイサルファイト変換制限酵素処理法・クローニングシーケンシング解析により、標的遺伝子のプロモーター領域等のCpGアイランドにおけるDNAメチル化の変化を検出する。

新型高速シーケンサーによるRNAシーケンス解析を行う。得られたRNAの塩基配列をリファレンス配列と比較する等により、突然変異、融合等の遺伝子構造異常を探索する。また、CAGE法を用いたエンハンサー領域活性測定並びに読み取り配列の頻度によりその遺伝子の発現レベルを測定し、そのがんにも異常発現している遺伝子を同定する。難治がんあるいは本邦で高頻度に発生するがんのゲノム異常の全体像と、その臨床病理像（患者背景、臨床像、化学治療や手術治療に対する反応性、病理組織像、浸潤や転移といった悪性形質、再発の有無、生命予後など）との相関について統計的な解析を行う。単一因子及び複数因子がどのような組み合わせで腫瘍細胞の様々な形質に関与しているかについて明らかにすると共に、治療法選択の指標になりうるなどといった臨床的に有用な分子情報の抽出を試みる。またどのようなゲノム異常の組み合わせから各臓器がんが発生進展していったのかを解析し、その臨床的背景並びに発がんのリスク因子となりうる生活習慣（喫煙歴および飲酒歴）と比較検討することで、種々のがんにおける発がん過程のシナリオを明らかにし、がんの診断や予防に有用な知見を得ることを試みる。

研究期間

2005年 9月 1日～2027年 9月 30日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：手術で摘出した組織等

情報：病歴、喫煙歴、病理診断、化学療法の治療歴、等

4. 外部への試料・情報の提供・公表

データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

DDBJあるいはEGA等の公共データベースに登録します。

5. 研究組織

大阪市立大学 肝胆膵外科 久保正二 (研究責任者)

大阪市立大学 大学院医学研究科 圓藤吟史

石切生喜病院外科 田中肖吾、山本隆嗣 (研究責任者)

東京大学 肝胆膵外科 菅原寧彦 (研究責任者)

米国ベイラー医科大学 Human Genome Sequencing Center David A. Wheeler 博士 (研究責任者)

英国 サンガー研究所 Michael Stratton 教授 (研究責任者)

九州大学 別府病院 三森 功士 (研究責任者)

イタリア University and Hospital Trust of Verona Aldo Scarpa 教授 (研究責任者)

大阪大学 大学院 医学系研究科 疾患データサイエンス学

教授 石井 秀始 (研究責任者)・講師 今野 雅允

横浜市立大学大学院医学研究科・医学部 分子病理学教室 藤井誠志 (研究責任者) : 遺伝子解析、病理学的解析

名古屋大学 医学系研究科システム生物学分野 島村 徹平 (研究責任者) : 遺伝子解析
研究責任者 柴田 龍弘

6. 外部への試料・情報の提供

英国 サンガー研究所への情報の提供は、パスワード設定されたポータブル HDD を送付することで行います。なお、提供される情報は匿名化され、対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

7. 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：

東京都中央区築地 5-1-1

03-3542-2511 (内線 3929)

研究所 がんゲノミクス研究分野 柴田 龍弘 (研究責任者)

研究代表者

国立がん研究センター 研究所 がんゲノミクス研究分野 柴田 龍弘

-----以上