

肺がんの個別化予防に資する遺伝要因の同定を目指す研究

改定日：2022年6月26日 2022-1版

1. 研究の対象

2011年5月13日以降に説明文書「診療目的で採取された血液・組織などの医学研究への利用と、研究用採血へのご協力をお願い」に同意して頂いた患者さんのうち、国立がん研究センターにて肺がんの診療を受けた患者さんから提供頂いた血液試料DNAを研究に用います。

また、必要に応じて以下の試料についても、解析を行います。

1993-1999年に、当センター中央病院にて肺がん診療を受けた患者さんの非がん部試料。2000-2008年に当センター中央病院にて肺がん診療を受けた患者さんのうち、「肺がんの易罹患性に関わる遺伝子多型の研究(G12-09)」「がんの易罹患性に関わるSNPs等遺伝子多型の同定とその臨床応用を目指す研究(G12-03)」「肺がんの発がん要因に関する研究(2000-11)」に同意して頂いた患者さんの血液試料。

2000年-2011年5月12日までに当センターで肺がん診療を受けた患者さんのうち、「検査試料、生検組織、摘出標本などのがん研究への利用に関するお願い」に同意して頂いた患者さんの非がん部試料。

2. 研究目的・方法

研究の概要：

肺がんはがん死因の一位であり、年間に本邦で7万人、全世界で137万人の死をもたらす難治がんです。肺がんの早期発見は難しく、また根治的手術を行ってもしばしば再発することから、新たな予防法の開発・罹患危険度の診断の方法が必要です。そのためには、喫煙等の環境要因に加えて、個々人の固定リスクとしての遺伝要因の理解が必要です。

近年、日本のゲノム解析により、TERT, TP63, BPTF, BTNL2等、複数の遺伝子の多型(遺伝子の個人差)が肺がんリスクを規定することが明らかになりました。しかしながら、これまでに発見された遺伝要因については、喫煙等の環境要因、年齢、性別などを含む発がん経路による違いなどは明らかではありませんし、その他の遺伝要因の存在についてもわかっていません。また、共通して認められる個人差・稀な個人差は、治療への応答性や予後、病態にも影響を与えることが考えられますが、その実態は明らかではありません。この研究では、肺がん患者さんの多くで共通して認められる個人差や稀な個人差を調べることで、肺がんの発症リスクや特性を決める遺伝子を見つけ出すことで、肺がんの予防や治療の改善を目指します。

研究の意義：

本研究で得られる結果は、肺がんの予防や治療法の改善のための基盤情報となります。

研究の目的：

肺がんの易罹患性や予後、病態、治療応答性に寄与する遺伝子群の同定を行います。特に、喫煙等の環境要因、年齢、性別や発がん経路による違いを注視します。

研究の方法：

血液（胚細胞）由来のDNAを用いた胚細胞系列遺伝子の多様性などの決定は、網羅的な解析としてSNPアレーや次世代ゲノムシーケンス（全エクソン・全ゲノムシーケンスを含む）などを、個々の胚細胞系列遺伝子の多様性の決定はTaqMan法、Invader assay、サンガーシーケンス、HLAタイピングキットなどを用いて行います。また胚細胞系列遺伝子の多様性がテロメア長やDNAメチル化の度合いに影響を与えることで、肺発がんリスクと関連するかどうかを明らかにするため、非がん組織検体由来DNAを用いて、qPCRやTaqMan法などによるテロメア長の測定やDNAチップなどを用いたDNAメチル化の度合いの測定を行います。

研究実施期間は、研究許可日から 2025 年 12 月 31 日までとします。ただし、研究の進捗状況等により延長する場合があります。

また 2016-496「人工知能を用いた統合的ながん医療システムの開発（研究代表者：浜本隆二）」で行われる AI 技術を用いたオミックスデータ解析のため、また 2005-109「ゲノム解析に基づく肺がんの発生・進展の分子機構の解明（研究代表者：河野隆志）」、2019-105「本邦のがんゲノム医療に資する遺伝子プロファイリング検査の改良・改変・実装（研究代表者：河野隆志）」、2015-278「AYA (Adolescence and Young Adult) 世代がんの個別化予防に資する遺伝要因の同定を目指す研究（研究代表者：河野隆志）」、2015-159「AYA (Adolescence and Young Adult) 世代がんの治療標的の同定を目指した体細胞ゲノム解析研究（研究代表者：河野隆志）」、2013-303「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究（研究代表者：吉田輝彦）」、2010-031「多層的疾患オミックス解析に基づくがんの創薬標的の網羅的探索を目指した研究（研究代表者：吉田輝彦）」、2020-308「NSAIDs・抗生剤・造影剤・アルコール消毒に対する薬剤アレルギー既往歴を有する症例のゲノム解析（研究代表者：吉田輝彦）」、2020-370「造影剤腎症を有する症例のゲノム解析（研究代表者：吉田輝彦）」、2019-123「胸部悪性腫瘍のオミックス解析研究（研究代表者：堀之内 秀仁）」、2021-326「がん疼痛治療選択のための難治性疼痛の発症を予測するバイオマーカーの探索—レトロスペクティブ研究—（研究代表者：松岡 弘道）」で行われるオミックス解析などを実施するため、本研究で収集したゲノム情報並びに付随する診療情報や試料を提供します。

2015-159「AYA (Adolescence and Young Adult) 世代がんの治療標的の同定を目指した体細胞ゲノム解析研究（研究代表者：河野隆志）」、2019-105「本邦のがんゲノム医療に資する遺伝子プロファイリング検査の改良・改変・実装（研究代表者：河野隆志）」、2015-

278「AYA (Adolescence and Young Adult) 世代がんの個別化予防に資する遺伝要因の同定を目指す研究 (研究代表者:河野隆志)」、2013-303「家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究 (研究代表者:吉田輝彦)」、2010-031「多層的疾患オミックス解析に基づくがんの創薬標的の網羅的探索を目指した研究 (研究代表者:吉田輝彦)」、2020-308「NSAIDs・抗生剤・造影剤・アルコール消毒に対する薬剤アレルギー既往歴を有する症例のゲノム解析 (研究代表者:吉田輝彦)」、2020-370「造影剤腎症を有する症例のゲノム解析 (研究代表者:吉田輝彦)」、2019-123「胸部悪性腫瘍のオミックス解析研究 (研究代表者:堀之内 秀仁)」、2021-326「がん疼痛治療選択のための難治性疼痛の発症を予測するバイオマーカーの探索—レトロスペクティブ研究— (研究代表者:松岡 弘道)」で取得された試料・情報についても、本研究に用います。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

予診カードに記載されている情報を元に、性別、罹患年齢、身体情報 (身長、体重、BMI など)、生活習慣 (喫煙、飲酒歴、受動喫煙など) や既往歴・家族歴等に関する基本的情報と診療の進行に伴い患者さんからの診療情報 (腫瘍マーカー等を含む検体検査結果、肺機能検査や身長・体重等を含む生理検査結果等、予後や治療応答性など) を本研究に用います。

血液検体並びに手術などで摘出した非がん組織由来 DNA 検体を遺伝子解析に用います。

4. 外部への試料・情報の提供・公表

共同研究機関へのデータ及び試料の提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。具体的には、パスワードが付加された記録媒体もしくは試料を郵送もしくは直接行います。また研究に用いる試料は本研究用に割り振られた研究番号を使って管理します。対応表は、当センターのゲノム研究個人情報管理者が責任をもって保管・管理します。東京大学情報基盤センター並びに医科学研究所に設置されているスーパーコンピュータの解析資源を用いて、ゲノム解析を行います。

本研究によって得られた成果については、社会還元の一環として、学会・論文・学術データベース (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」 (<https://biosciencedbc.jp/>) 及び、日本医療研究開発機構の事業で構築されるデータベースである AGD (AMED Genome group sharing Database)、MGeND (Medical Genomics Japan Database)、CANNDs (Controlled shAring of geNome and cliNical Datasets)等) への登録・公開を行う可能性があります。またこれらのデータベースでは、データアクセス申請を承認された研究者に対して、国際的にデータが共有される可能性があります。

5. 研究組織

・国立がん研究センター

研究所：河野隆志、白石航也、坂本裕美、浜本隆二、白澤昌之、西野誠、町田枝里華、望月晶史、虎澤匡洋、河村篤

中央病院：渡邊俊一、吉田幸弘、後藤悌、吉田達哉、吉田和史、元井紀子、角南久仁子、張萌琳

東病院：後藤功一、葉清隆、松本慎吾、坪井正博

先端医療開発センター：石井源一郎

社会と健康研究センター：岩崎 基、山地 太樹

・理化学研究所生命医科学研究センター：桃沢幸秀

・秋田大学大学院医学系研究科：後藤明輝

・群馬大学医学部附属病院外科診療センター呼吸器外科：清水公裕

・東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器外科：小林正嗣

・福島県立医科大学附属病院呼吸器外科講座：鈴木弘行

・愛知県がんセンター 研究所：松尾恵太郎・伊藤秀美

・東京大学 医科学研究所：醍醐弥太郎・松田浩一・村上善則

・京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター：松田文彦

・東北メディカル・メガバンク機構：長崎正朗

・多目的コホート研究：岩崎基

・筑波大学附属病院つくばヒト組織バイオバンクセンター

・東京大学医科学研究所バイオバンク・ジャパン

・東京大学医科学研究所 井元清哉、片山琴絵

・株式会社スタージェン

・北海道システムサイエンス株式会社、タカラバイオ、理研ジェネシス株式会社、株式会社東芝

・ILCCO (International Lung Cancer Consortium) : Rayjean J. Hung, Ph.D., M.S.,

・Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute of Mount Sinai Hospital, USA : Rayjean J. Hung, Ph.D., M.S.

・University of Washington, USA : Chu Chen, PhD.

・Huntsman Cancer Institute, USA : Neli Ulrich, PhD.

・Istituto Nazionale Ricerca Cancer, Italy : Tommaso A. Dragani, PhD.

・Nanjing Medical University, China : Hongbing Shen, PhD.

・National Cancer Institute, USA : Qing Lan, PhD. & Nathaniel Rothman, PhD.

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すので、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及び研究責任者：

〒104-0045東京都中央区築地5-1-1

国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 河野隆志

TEL: 03-3542-2511/ FAX: 03-3542-2530

研究代表者：

国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 河野隆志