

研究課題

包括的遺伝子解析を用いた大腸癌における遺伝子発現変化および遺伝子発現変化機構の同定に関する研究

1. 研究の対象

西暦 2008 年 4 月より西暦 2020 年 3 月までに関連施設（埼玉県立がんセンター、横浜市立大学医学部、NTT 東日本関東病院）で大腸腫瘍と診断が確定、または疑われ、手術・検査が行われた方。

2. 研究目的・方法

<研究目的>

私たちはこれまで包括的遺伝子解析により、癌の発現プロファイルや異常 DNA メチル化プロファイル、ゲノムコピー数変化の解析を実施してきました。本研究では、大腸癌で特異的に変化している遺伝子の探索、悪性度により変化の見られる遺伝子の探索を行います。大腸癌細胞株および大腸癌・前癌病変部位凍結標本より DNA・RNA を抽出し、マイクロアレイ・大規模シーケンサー・質量分析器を用いて網羅的にゲノム・遺伝子の量的変化、DNA メチル化異常など質的変異を同定します。患者の臨床病理学的因子との相関を解析し、その結果、大腸癌悪性度に関与する遺伝子群の同定、新規大腸癌マーカーの同定、大腸癌発癌メカニズムの遺伝子レベルで解明することを目的とし、臨床応用可能な大腸癌マーカーを樹立します。

<研究方法>

インフォームドコンセントを事前に取得した上で、腫瘍及び非腫瘍部サンプルの収集を手術切除標本（肝転移に対する肝切除も含む）・内視鏡生検標本から行います。それぞれのサンプルから RNA、DNA を抽出し、遺伝子の発現解析、DNA メチル化解析、コピー数解析を行います。

発現解析については、マイクロアレイや大規模シーケンサーを用いた網羅的発現解析を行います。発現変化の認められた遺伝子に対し、定量的 PCR にて発現量の確認を行うとともに、免疫組織化学染色により腫瘍・非腫瘍組織における蛋白レベルでの発現の検討を行います。

発現変化機構としてエピジェネティックな変異を解析します。DNA メチル化については 5-メチルシチジン特異的な抗体を用いた免疫沈降やビーズアレイを用いた網羅的解析を、癌細胞株及び一部の腫瘍・非腫瘍組織から得られた DNA サンプルを用いて行います。得られた大腸癌特異的メチル化遺伝子について、腫瘍・非腫瘍組織における異常メチル化の有無を、得られた DNA サンプルを bisulfite 処理したものを鋳型に PCR を行い、質量分析器やパイロシーケンサーを用いて定量的メチル化解析を行います。

DNA コピー数の解析については SNP アレイを用いて得られた網羅的な DNA 多型情報をもとに、我々が開発したプログラミングによって DNA アリル別のコピー数を測定し、ゲノムコピー数の解析、LOH の解析を行う。得られた多型情報はアリル別コピー数を測定するためのみに用い、後の解析には多型情報は使用せずあくまでコピー数のみを解析対象に用います。

高発現する膜蛋白など新たな標的分子や分泌蛋白など新たなマーカーの候補を検討します。また、遺伝子発現・DNA メチル化・コピー数変化と、病理組織学的因子・予後・肝転移の有無・再発の有無・化学療法に対する薬剤感受性などの因子との関連を解析します。

研究期間は西暦 2015 年 11 月より西暦 2020 年 3 月 31 日までとします。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：腫瘍・非腫瘍部、血液 等

情報：個人情報を含む情報を保護するため、試料等は「倫理指針」に定められた方法にしたがって、個人情報管理者あるいは分担者により匿名化されたのち遺伝子解析に用います。具体的には個人の氏名やカルテ番号などがわかからないように、すべての試料等を番号化したのち遺伝子解析に用います。

4. 外部への試料・情報の提供

個人情報の管理には、他のコンピューターと連結されていないコンピューターを用いることとし、その情報は外部記憶装置に保存して、個人情報分担管理者がその保管場所に厳重に保管するものとします。個人情報管理には千葉大学医学部附属病院と千葉大学大学院医学研究院の各責任者がその任にあたるものとします。

5. 研究組織

千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学講座 金田 篤志

千葉大学病院 食道・胃腸外科 松原 久裕

千葉大学病院 病理部 中谷 行雄

埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 赤木 究

横浜市立大学 消化器内科 中島 敦

NTT 東日本関東病院 消化器内科 松橋 信行

東京大学病院 病理学教室 深山 正久

かずさ DNA 研究所 小原 収

6. お問い合わせ先

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。その場合で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：

研究責任者：千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学教授 金田篤志

〒260-8670

千葉市中央区亥鼻 1-8-1

電話 043-226-2039(講座受付)

連絡先：千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学 松坂恵介

-----以上