

日本人大腸がんの包括的なゲノム解析研究

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施しており、国立がん研究センター研究倫理審査委員会で承認され、当院病院長の許可を受けております。

1. 研究の対象

当院において手術治療を受け、切除検体が保存されている大腸がん症例を対象とします。

共同研究機関（北海道大学、群馬大学、神戸大学、九州大学）においては、2025 年 3 月までに手術治療を受けた大腸がんの患者さんのうち包括的同意に同意されている方を対象とします。

共同研究機関（東京大学、宇治徳洲会病院、熊本大学、大腸肛門病センター高野病院）においては、2025 年 3 月までに手術治療を受けた大腸がんの患者さんのうち個別同意が得られている方を対象とします。

2. 研究目的・方法

目的

本研究では大腸がんを対象とし、国内の複数の協力機関と連携し、1. 日本人大腸がん臨床検体を用いて、そのゲノム異常（体細胞レベルで起こる遺伝子の変異、染色体構造異常、エピジェネティック異常、並びに遺伝子発現異常）の詳細の解明、2. 更に可能な症例については糞便や組織における腸内細菌叢解析、3. それらの解析結果を元に、ゲノム異常のパターンから発がん要因の推定を行い、また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）との相関の解析、4. 欧米からの報告と比較し人種差など日本人症例に特徴的なドライバー遺伝子や発がん要因を同定すること、を目的とします。

方法

（１） がん組織における体細胞ゲノム異常並びに正常組織における遺伝的多型の同定
がん組織臨床検体の凍結保存組織あるいはホルマリン固定組織から DNA を抽出し、次世代シーケンス技術等によって、全ゲノムあるいは全エクソン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します。更に同一症例の正常組織（大腸組織）あるいは末梢血から得られた陰性対照 DNA を用いて、全ゲノム塩基配列あるいは全エクソン解読を行い、それらの変化が体細胞異常か生殖細胞系列由来のもの（遺伝的多型）かについて確認します。得られた体細胞変異情報から変異シグネチャーなどのゲノム異常パターンを抽出します。

（２） がんにおける遺伝子発現異常の同定

がん組織臨床検体の凍結保存組織あるいはホルマリン固定組織から RNA を抽出し、次世代シーケンス技術等によって、全転写産物のシーケンス解析を行い、遺伝子発現変化を解析する。

(3) がん組織におけるエピゲノム異常の同定

がん及び正常組織臨床検体から得られた DNA について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、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します。がん及び正常組織臨床検体における DNA とその結合タンパクを架橋後、種々の修飾ヒストンなどに対する特異的抗体を用いた免疫沈降により特定の修飾を受けたヒストンに結合している DNA 断片のみを回収し PCR 法にて増幅後、同様にシーケンス解析に供することで、がんにおけるゲノム全体のヒストン修飾といったクロマチン異常の状態を明らかにします。

(4) 腸内細菌叢解析

可能な症例については、全メタゲノムシーケンスによって糞便や組織における腸内細菌叢解析を行う。

(5) 臨床情報との相関解析

上記の解析によって得られたがんのゲノム異常の全体像、変異シグネチャー、生殖細胞系列の遺伝的多型、腸内細菌叢情報と、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います。ゲノム異常の全体像から各臓器がんがどのように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（喫煙・飲酒歴、BMI、血圧など）と比較検討することで、発がん過程のシナリオの解明、あるいは発がん要因と遺伝子異常との相関について検討し、がんの診断や予防に有用な知見を得ることを試みます。また欧米からの報告との比較も行います。

研究期間

研究許可日～2028 年 3 月 31 日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

1. 大腸がん組織・対照となる正常大腸組織・血液・糞便
2. 臨床病理情報
 - a. 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）
 - b. 発がんのリスク因子（喫煙・飲酒歴、BMI、血圧など）

4. 外部への試料・情報の提供・公表

本研究で用いた試料・情報を国内外の機関で実施する将来の医学的研究のために、研究終了後も大切に保管させていただきます。新たな研究に用いる際には、国内外の規制に則り、あらためて研究計画書を作成して研究倫理審査委員会の承認や研究機関の長の許可を受ける等、適正な手続を踏んだ上で行います。

本研究で収集した試料・情報は、本研究の研究目的と相当の関連性のある別研究に将来的に利用する可能性（PROMINENT project（主幹国：フランス、米国））又は他機関に提供される可能性（IARC：WHO 国際がん研究機関（主幹国：フランス））があります。

なお、新たな研究の概要・研究機関については、新たな研究に関わる機関（試料・情報の授受を行う機関すべて）公式ホームページ等にて情報公開いたします。

・ 本院が参加する研究の公開情報については宇治徳洲会病院公式ホームページより確認することができます。

<https://www.ujitoku.or.jp/>

共同研究機関の間で試料・情報の授受は、セキュリティ対策を施した上で行います。

具体的には、電子的配信により実施します。

対応表は本院の研究責任者が保管・管理します。

5. 研究組織

北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学教室（研究責任者 武富 紹信教授）

群馬大学大学院医学系研究科総合外科学講座 消化管外科分野（研究責任者 佐伯浩司教授）

東京大学医学部 腫瘍外科・血管外科（研究責任者 石原 聡一郎教授）

東京大学 医科学研究所 ゲノム医科学分野（研究責任者 柴田 龍弘 教授）

大腸肛門病センター高野病院 消化器外科（研究責任者 山田一隆名誉院長）

宇治徳洲会病院 消化器外科（研究責任者 長山聡部長）

神戸大学大学院医学研究科 外科学講座 食道胃腸外科学分野（研究責任者 掛地 吉弘教授）

九州大学大学院 消化器・総合外科（第二外科）（研究責任者 吉住 朋晴教授）

熊本大学大学院生命科学研究部消化器外科学講座（研究責任者 岩槻 政晃教授）

国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野（研究責任者／研究代表者：柴田 龍弘）

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。

なお、この研究が適切に行われているかどうかを確認するためや研究の科学的意義を検討するために、国内外の第三者の立場の者が研究対象者の方のカルテやその他の診療記録、研究データなどを拝見することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務があり、個人情報を守られます。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

<当院責任者>

宇治徳洲会病院 外科 長山 聡

住所：〒611-0041 京都府宇治市槇島町石橋 145 番

TEL：0774-20-1111（代表）

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