

泌尿器科癌に対する新規治療標的、及び、バイオマーカー創出に関する研究

1. 研究の対象

2000 年 1 月以降に国立がん研究センター中央病院で泌尿器科癌の手術を受けられた方

2. 研究目的・方法

研究目的：尿路性器癌には膀胱癌、尿管癌、腎盂癌、前立腺癌、腎細胞癌、精巣腫瘍、副腎癌、パラガングリオーマ、尿膜管癌などがあります。早期癌では外科的切除による治療が中心ですが、進行癌では化学療法、放射線療法、免疫療法の組み合わせによる治療法が行われます。一方、治療への反応性は症例間で異なるため治療反応性を予測し得るマーカーを樹立することが非常に重要となっています。近年、癌の病期進展の原因が、がんの遺伝子変異のみならず血管などの周囲の正常細胞も含めた「がん微小環境」の変化によること、及び、この「がん微小環境」が治療への反応性にも影響することが分かってきました。そこで、手術組織などの臨床試料の解析を行い、

- i) 集学的治療における治療効果を予測する分子マーカー
- ii) 治療効果を評価する分子マーカー
- iii) 集学的治療に関与する因子をターゲットとした新しい治療法

を開発することを目的とします

研究方法：プロテオーム解析：病理標本、凍結組織、新鮮腫瘍組織、新鮮腫瘍組織の培養上清、血液を使用してタンパク質と細胞外小胞の網羅的発現解析を行います。培養上清、血液については共同研究機関のフォーネスライフ株式会社に試料を送り、標的物質にだけ強く結合する塩基配列を選択する技術で取得される核酸リガンド（アプタマー（Aptamer））を使用した方法を用います。合計で 11,000 種類のアプタマーを使用し同数のタンパク質の定量解析を行います。腫瘍組織のプロテオーム解析に関しては国立がん研究センターで解析対象となる試料からタンパク質・ペプチドを抽出、共同研究機関の広島大学にて LC-MS/MS を使用した解析を行います。いずれも、データ解析は国立がん研究センター希少がん研究分野にて行います。細胞外小胞の解析は東レ株式会社で行います。また、慶應義塾大学泌尿器科学教室において病理標本を用いた前立腺癌の新規バイオマーカーと治療標的探索を行います。メタボローム解析：国立がん研究センターにおいて包括同意が取得されている泌尿器科癌患者由来の検体（患者尿、新鮮腫瘍組織と同短期培養上清、バイオバンクに保管されている

凍結腫瘍組織、血液）を使用します。メタボローム解析は共同研究機関の慶應義塾大学、及び、名古屋大学医学部附属病院小児外科が発注を行う外注先にて行います。解析方法としては代謝物質のほとんどが水溶性・イオン性の低分子であることに着目し、これらの低分子の測定に適したキャピラリー電気泳動（Capillary Electrophoresis, CE）と質量分析計（Mass Spectrometry, MS）を組み合わせた分析技術である CE-MS 法を使用します。データ解析は国立がん研究センター希少がん研究分野と慶應義塾大学にて行います。メタボローム・プロテオーム解析結果と各種診療情報、遺伝子変異情報との比較検討を行い腫瘍組織内細胞間相互作用を明らかにします。オミックス解析を用いた統合的解析は国立がん研究センター、慶應義塾大学先端生命科学研究所、筑波大学臨床検査医学、京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門にて実施します。

研究実施期間：研究許可日～2032 年 3 月 31 日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液、尿、手術で摘出した新鮮腫瘍組織、腫瘍組織、患者血液細胞から樹立された細胞株、細胞の培養上清、ゼノグラフト、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロック等

情報：病歴、病理診断、化学療法の治療歴と治療反応性等

4. 外部への試料・情報の提供

本研究では国内の共同研究機関である慶應義塾大学先端生命科学研究所、広島大学大学院医系科学研究科分子システム薬剤学研究室、フォーネスライフ株式会社、東レ株式会社、慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室、筑波大学医学医療系臨床検査医学/スポーツ医学、名古屋大学医学部附属病院小児外科、京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門、東京大学医科学研究所に試料と情報を送りメタボローム解析やプロテオーム解析、細胞外小胞の解析、遺伝子解析を行います。

試料や情報は個人が特定できないように匿名化され、対応表は国立がん研究センターの研究責任者が保管・管理します。新規治療標的、及び、バイオマーカーとしての有用性を評価する上で性別、年齢、予後、病理型などの各種診療情報や遺伝子変異情報が必要となる場合は個人を特定できないように加工した上で共同研究機関に提供する可能性があります。

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。

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。

・国立がん研究センターが参加する研究の公開情報については国立がん研究センターの公式ホームページより確認することができます。

<https://www.ncc.go.jp/>

5. 研究組織

国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科 松井 喜之
慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 先端生命科学研究所 杉本 昌弘
広島大学大学院医系科学研究科分子システム薬剤学研究室 内田康雄
フォーネスライフ株式会社 豊田 勝紀
東レ株式会社 富永 剛
慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室 小坂 威雄
筑波大学医学医療系臨床検査医学/スポーツ医学 竹越 一博
名古屋大学医学部附属病院小児外科 天野 日出
京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門 齋藤 潤
東京大学医科学研究所 がんゲノミクス研究分野附属ヒトゲノム解析センター
柴田 龍弘

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せんので、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：

住所 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話 03-3542-2511

担当者の所属・氏名 国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科 松井 喜之