

口腔癌の診断・治療のため、当院に入院・通院された患者さんの 試料・情報を用いた医学系研究に対するご協力をお願い

研究責任者 所属 歯科口腔外科学講座 職名 教授
氏名 野口 忠秀
連絡先電話番号 0285-58-7390
実務責任者 所属 歯科口腔外科学講座 職名 教授
氏名 野口 忠秀
連絡先電話番号 0285-58-7390

<2018年5月10日から2022年3月末日の間で、本研究において既に同意取得された方々へ
>

このお知らせは、2018年5月10日から2022年3月末日の間で本研究内容に同意し、ご協力くださった自治医科大学附属病院歯科口腔外科の患者様を対象に行っております。既に本研究内容に同意していただき、組織検体採取にご協力いただきましたが、その組織検体用いて、既に同意いただいた内容範囲外の新たな研究（エピゲノム解析：全エクソーム解析、遺伝子発現解析、クロマチンアクセシビリティ解析）を行うこととなりました。新たな研究を実施することによる、患者さんへの新たな負担は一切ありません。また患者さんのプライバシー保護については最善を尽くします。下記内容を一読いただき、改めて再度ご協力をお願い申し上げます。

また本医学系研究においては、医学部倫理委員会の承認ならびに病院長の許可のもと、倫理指針および法令を遵守して実施致します。

本研究への協力を望まれない患者さんは、その旨を「8 お問い合わせ」に示しました連絡先までお申し出下さいますようお願いいたします。

1 対象となる方

2018年5月10日から2022年3月末日自治医科大学附属病院歯科口腔外科を受診し、舌癌、および歯肉癌、頬粘膜癌、口底癌、硬口蓋癌と診断され、生検・手術時に本研究に協力することに同意し、癌組織・正常組織の一部を切除された患者。

2 研究課題名

承認番号 臨附 22-210

研究課題名 ヒト舌癌オルガノイドバイオバンクの構築

3 研究実施機関

自治医科大学附属病院歯科口腔外科

共同研究機関および研究責任者氏名

所属：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 先端分子医学研究部門 生体防御学分野、氏名：樗木俊聡
所属：日本医科大学大学院医学研究科 代謝・栄養学分野、氏名：佐藤 卓
所属：日本医科大学 先端医学研究所 遺伝子制御学分野、氏名：山本 林
所属：東京医科歯科大学 顎口腔外科学分野、氏名：原田 浩之
所属：東京医科歯科大学 統合教育機構 イノベーション人材育成部門、氏名：宮 冬樹
所属：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム機能情報分野、氏名：二階堂 愛
所属：理化学研究所 生命機能科学研究センター バイオインフォマティクス研究開発チーム、氏名：二階堂 愛
所属：東京大学 大学院新領域創成科学研究科、氏名：鈴木 穰
所属：東京理科大学 生命医科学研究所、氏名：波江野 洋
所属：那須赤十字病院 歯科口腔外科、氏名：伊藤 弘人
所属：那須赤十字病院 歯科口腔外科、氏名：宮城 徳人
所属：九州大学 生体防御医学研究所 メタボロミクス分野、氏名：馬場 健史
所属：ヤマハ発動機株式会社 MDB 部、氏名：松野 潔高

4 本研究の意義、目的、方法

【本研究の意義】

口腔癌（舌癌、歯肉癌、頬粘膜癌、口底癌、硬口蓋癌）は世界で年間 27 万人が新たに罹患しており、増加傾向にあります。そのうちの 2/3 が舌癌で、この中には抗がん剤などの治療に抵抗性となり、予後不良な症例が多く認められます。リスク因子としてタバコ、アルコール、ウイルス感染などが挙げられますが、未だ原因は明らかではありません。また、発癌の原因となる遺伝子の異常（ドライバー遺伝子変異と呼ばれます）も見つかっていません。このような原因を明らかにするために、ヒト癌組織を試験管の中に再現できる「ヒト癌オルガノイド」という培養方法が考案されました。この方法で培養することで増幅した患者さんの癌細胞は、遺伝子の異常を解析したり、様々な薬剤の効果を試すために利用されています。もし、舌癌でも癌オルガノイドが作製できれば、遺伝子異常の解析から、それらが治療抵抗性になる原因がわかる可能性があります。

さらに、舌癌の臨床治療ではシスプラチンや分子標的薬を中心にした抗がん剤治療が行われますが、効果には個人差があり、また高齢者では重篤な副作用も生じる場合があるため、個々の患者さんに効果のある治療（オーダーメイド治療）の実現が望まれています。たくさんの患者さんの舌癌から作製したオルガノイドを「バイオバンク」として収集し、各々の癌が持つ特徴（遺伝子の異常等）と、様々な抗がん剤の効果との関連がわかれば、副作用が少なく、その患者さんに効果の高い、オーダーメイド治療の実現につながります。

【目的】

本研究では、各患者の口腔癌上皮組織の細胞からオルガノイドを作製し、遺伝子変異をはじめとする様々な異常、および各オルガノイドに対する薬剤の効果を評価することで、舌癌の原因遺伝子、治療抵抗性因子、予後不良因子を明らかにするとともに、患者ごとの癌に効果のある薬剤を探索することを目的とします。

【方法】

口腔癌（舌癌、歯肉癌、頬粘膜癌、口底癌、硬口蓋癌）切除手術時の切除検体から癌組織、および癌辺縁の正常組織をそれぞれ約 1cm³採取します。また、転移のあるリンパ節の一部 (0.5cm³)を採取します。一方、再発癌が疑われた患者さんについては、生検を行う場合には、癌組織および癌辺縁の正常組織をそれぞれ約 0.5cm³ 採取、生検を行わず手術に移行した場合には、切除手術時同様に組織を採取します。組織は東京医科歯科大学難治疾患研究所生体防御学分野に提出し、細胞を三次元培養しオルガノイドを作製します。作製したオルガノイドは、難治疾患研究所生体防御学分野での研究に用いるのみならず、日本医科大学大学院医学研究科 代謝・栄養学分野にも提供し、同機関での研究にも利用します。プライマリー組織と作製した癌オルガノイドが持つ特徴を明らかにするために、様々な癌の特徴について解析します。この方法には、遺伝子変異解析、遺伝子発現解析、エピゲノム解析、メタボローム解析と呼ばれるものがあります。このうち、遺伝子変異解析、遺伝子発現解析、エピゲノム解析は、株式会社ダナフォーム、株式会社 マクロジェン・ジャパン、東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム機能情報分野、理化学研究所 生命機能科学研究センター（バイオインフォマティクス研究開発チーム）、東京大学 大学院新領域創成科学研究科、および理化学研究所 生命医科学研究センター（基盤技術開発研究チーム）にて行います。また、一部のデータ解析は、東京医科歯科大学統合教育機構イノベーション人材育成部門 宮 冬樹氏、および東京理科大学生命医科学研究センター 波江野洋氏が実施します。オルガノイドの培養中から単一オルガノイドクローンを採取し遺伝子発現を解析するため、ヤマハ発動機との共同研究により同社の Cell handler を使用します。オルガノイドにおけるオートファジーの観察や解析を、日本医科大学大学院医学研究科 遺伝子制御学分野 山本林氏が行います。メタボローム解析は、九州大学 生体防御医学研究所 メタボロミクス分野にて実施します。ゲノム解析 (Whole exome-seq) では、正常組織、癌組織、正常上皮オルガノイド、および癌オルガノイドについて遺伝子をコードするゲノム領域の変異を解析します。正常組織や正常上皮オルガノイドで検出される遺伝子変異を生殖細胞系列変異として特定し、同一患者の癌組織や癌オルガノイドにおいて検出される生殖細胞系列変異以外の遺伝子変異を、癌特異的な体細胞変異として特定します。さらに現在使用されている抗癌剤、分子標的薬の薬剤スクリーニングを、オルガノイド培養下、もしくはオルガノイドを免疫不全マウスに移植し作製した担癌マウスで行います。また、レンチウイルスベクターを用いてオルガノイドに標的遺伝子に対する shRNA や Cas9/sgRNA を発現させ、癌の増殖や、抗がん剤耐性における当該遺伝子機能を評価します。正常組織および正常組織から作製したオルガノイドは、癌組織から作製したオルガノイドの遺伝子解析および薬剤スクリーニングにおける比較対象として使用します。診療情報としては初診時年齢、性別、病期、病理組織診断、治療内容、予後を使用し、得られた結果と臨床データを比較します。

5 協力をお願いする内容

口腔癌手術検体のプライマリー組織、およびそれらより採取した細胞を培養することで得られた癌オルガノイドの特徴を、上記の様々な方法で解析します。そのために、プライマリー組織やオルガノイドを、匿名化（対応表有）された状態で株式会社ダナフォーム、株式会社マクロジェン・ジャパン、東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム機能情報分野、理化学研究所 生命機能科学研究センター（バイオインフォマティクス研究開発チーム）、東京大学 大学院新領域創成科学研究科（文部科学省科学研究費助成事業「先進ゲノム支援」）、理化学研究所 生命医科学研究センター（基

盤技術開発研究チーム)、および九州大学 生体防御医学研究所 メタボロミクス分野へ提出し、データ取得や得られたデータの解析を行います。また、一部のデータ解析は、東京医科歯科大学統合教育機構イノベーション人材育成部門 宮 冬樹氏、および東京理科大学生命医科学研究所 波江野洋氏が実施します。オルガノイドの培養中から単一オルガノイドクローンを採取し遺伝子発現を解析するため、ヤマハ発動機との共同研究により同社の **Cell handler** を使用します。オルガノイドにおけるオートファジーの観察や解析を、日本医科大学大学院医学研究科 遺伝子制御学分野 山本林氏が行います。文部科学省科学研究費助成事業「先進ゲノム支援」において取得・解析したデータは、NBDC ヒトデータベース (<https://humandbs.biosciencedbc.jp>) へ登録します。これらの登録されたデータは日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、製薬企業等の民間企業や外国にある研究機関に所属する研究者もデータを利用する可能性があります。また、将来、どの国の研究者から利用されるか、現時点ではわかりませんが、データ利用の際にはどの国の研究者に対しても、国内法令に沿って作成されたデータベースのガイドランに準じた利用が求められます。

6 本研究の実施期間

西暦 2018 年 5 月 10 日～2027 年 3 月 31 日

7 プライバシーの保護について

試料等は、個人識別情報管理者が匿名化（どの提供者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、対応表の作成等により加工又は管理されたものに限る。）（以下「匿名化（対応表有）」という）したうえで、研究に使用します。匿名化（対応表有）の対応表は個人識別情報管理者が管理しデータは、研究責任者が歯科口腔外科学講座において、それぞれパスワードを設定したファイルに記録し、外付けHDに保存して、鍵の掛かるキャビネットに保管します。同意書も同様に鍵の掛かるキャビネットに保管します。口腔癌試料は、東京医科歯科大学難治疾患研究所生体防御学分野のフリーザーに施錠して保管します。

8 お問い合わせ

本研究に関する質問や確認のご依頼は、下記へご連絡下さい。

また本研究の対象となる方またはその代理人（ご本人より本研究に関する委任を受けた方など）より、試料・情報の利用や他の研究機関への提供（の停止を求める旨のお申し出があった場合は、適切な措置を行いますので、その場合も下記へのご連絡をお願いいたします。

この遺伝子解析研究についてのお問い合わせは、下記の研究責任者までご連絡下さい。

研究責任者：自治医科大学医学部歯科口腔外科学講座 教授 野口 忠秀

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 電話 0285-58-7390

苦情がある場合は、自治医科大学付属病院臨床研究センター 管理部 電話番号：0285-58-8933 で受け付けます。

以上