

「大腸癌におけるアクアポリン遺伝子の発現解析」に関する研究計画書

所属：総合医療センター 消化管・一般外科 准教授

申請者：石橋敬一郎

1.研究の背景・目的

本邦における大腸癌の新規罹患患者数は年間 12 万人にのぼり、死亡者数は 5 万人と増加傾向にある。進行再発大腸癌の治療成績は、分子標的治療薬を含めて近年の化学療法 of 進歩により、生存期間の中央値が 3 年近くなるほどまでになっている。しかしながら、化学療法 of 治療効果が得られる患者はいまだ限定的であり、現行の治療では効果が期待できない患者が多いのも事実である。そこで、癌との関連が予想される様々な遺伝子について発現解析を行い、治療の効果予測因子や、予後予測因子、さらには分子標的治療の標的になり得る分子マーカーを発見していくことが喫緊の課題である。近年、アクアポリン遺伝子 (AQP) のうち AQP1、AQP3、AQP5、AQP8 などが、食道癌や肝癌、脳腫瘍、子宮頸癌と関連していることが報告されている。AQP は、水分子の輸送体として働いており、ヒトでは 13 種類の AQP 遺伝子が存在している。そこで、大腸癌と関連する AQP 遺伝子を検索し、臨床病理学的意義や生物学的意義との関連を調べ、治療の効果予測因子や、予後予測因子、さらには分子標的治療の分子マーカーになり得るか検討する。

目的：大腸癌手術症例を対象に、アクアポリン遺伝子 (AQP) の発現を調べる。大腸癌と関連する AQP 遺伝子が大腸癌培養細胞株で調べ、発現を認める AQP 遺伝子について、臨床検体を用いて調べる予定である。発現解析については、リアルタイム RT-PCR 法で mRNA と免疫組織染色でタンパク発現を調べ、臨床病理学的背景因子や予後との関連について解析する。

2.方法

(1) **AQP 遺伝子の mRNA 発現の検討** 大腸癌培養細胞株を用いて、13 種類の AQP 遺伝子の mRNA の発現を RT-PCR 法で調べる。発現の認められた AQP 遺伝子について臨床検体から抽出した RNA を用いてリアルタイム RT-PCR 法にて発現解析を行う。

(2) **AQP 遺伝子のタンパク発現の検討** 大腸癌臨床検体から薄切切片を作製し、上記 mRNA 解析で大腸癌との関連が示唆される AQP 遺伝子について、抗体を用いて、免疫学的組織化学染色法にて発現を調べる。

(3) **AQP 遺伝子の発現と臨床病理学的背景因子や予後との関連** (2) の結果からと、臨床病理学的背景因子や予後との関連について、統計学的に解析する。

(4) **大腸癌における AQP 遺伝子発現の生物学的意義の検討** 臨床的に意義のある結果が得られた場合、その遺伝子の働きについて大腸癌培養細胞株を用いて検討する。形態学的変化や増殖能、浸潤能などについて調べる予定である。

3.研究期間

倫理委員会承認後～2017年5月31日

4.調査対象の症例

2005年4月から2010年12月の間に当科で手術が行われ、申請番号337-II（消化器腫瘍の発生・進展に関わる因子の探索的研究）で同意が得られた大腸癌800例。

5.個人情報の取扱い

データベースを作成時に連結可能匿名化処理（対応表を作成）を消化管・一般外科内で行う。匿名化はデータマネージャーの資格を有する医局秘書が熊谷洋一准教授の監督のもとで行い、対応表はインターネットに接続されていない消化管・一般外科のコンピューター内に保管される。匿名化されたデータベースは解析時を除き、当院の個人情報保護責任者である 病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。

6.個人情報に関する利用目的

本研究にのみ利用する。

7.費用について

本研究に関する費用は研究費で行われる。また本研究に関する患者の費用負担はいつさい生じない。

8.被験者に理解を求め同意を得る方法

研究計画書をホームページに掲載し、苦情や問い合わせに応じる。

9.知的財産権

本研究に関して生じた知的財産権は消化管・一般外科に帰属する。

10.研究責任者，実施者，連絡先

実施責任者:	総合医療センター	消化管・一般外科	准教授	石橋敬一郎
実施分担者:	総合医療センター	消化管・一般外科	教授	石田秀行
	総合医療センター	消化管・一般外科	助教	今泉英子
	総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤講師	隈元 謙介

連絡先

〒350-8550

埼玉県川越市鴨田 1981 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

担当者：石橋敬一郎 TEL：049-228-3618