

研究機関名：東北大学

受付番号：2010-472

研究課題名

ヒト肺がんにおけるストレス応答遺伝子とオートファジー遺伝子のゲノミック・エピゲノミックな変異の検討

研究期間 西暦 2011 年 1 月（倫理委員会承認後）～西暦 2015 年 12 月

対象材料

- 病理材料（対象臓器名 肺 ）
- 生検材料（対象臓器名 ）
- 血液材料 □末梢血中の白血球 □その他（ ）

上記材料の採取期間 西暦 1990 年 1 月～ 西暦 2010 年 1 月

意義、目的 転写因子 Nrf2 は、生体内のさまざまな解毒代謝系酵素群、抗酸化タンパク質、薬物排泄トランスポーター、グルタチオン合成系酵素群などを、酸化ストレス誘導的に活性化する。我々は、近年、肺がんをはじめとするがん細胞において、Nrf2 の恒常的安定化が起こっており、それががん細胞の悪性化に寄与することを見いだした。さらに近年我々は、オートファジーのシャペロンタンパク質 p62 が Keap1 と Nrf2 の結合を阻害することで Nrf2 を安定化させることを見いだした。一部のがん細胞において p62 の異常蓄積が報告され、オートファジー機能の不全状態の存在が示唆されている。そこで、本研究では、オートファジー不全状態や Nrf2 によるストレス応答機構の破綻状態と肺がんの病態との関係を明らかにすることを目的とする。本研究では、オートファジー関連因子、ストレス応答転写因子、ストレス応答遺伝子の RNA 解析と DNA 解析を行う。具体的には、mRNA の発現の定量的評価と、その遺伝子の翻訳領域、制御領域の遺伝子多型、遺伝子変異、遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化を解析する。これまで、我々が遺伝子組換えマウスを用いた実験から得てきた結果に基づけば、がん細胞における Nrf2 の標的遺伝子産物の増加、Nrf2 の安定化をもたらす遺伝子変異や DNA メチル化、p62 の安定化をもたらすオートファジー関連因子の遺伝子変異や DNA メチル化などは、がんの悪性度評価のバイオマーカーとして利用できる可能性が非常に高い。したがって、これらの遺伝子におけるゲノミック・エピゲノミックな変化と組織型、増殖の程度、予後、あるいは、喫煙などのリスクファクターとの関係の解明は、がんの診断と治療方針の確立に大きく貢献するものと期待できる。

この研究では、手術で治療のため摘出された組織および血液のみを使用します。検体は番号で管理され、個人を特定する情報が外部に漏れることはありません。

本研究は、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正）」の「第 5 試料等の保存および他の機関等の資料等の利用」に基づき行います。

本研究は、東北大学の実施責任者のグループにより公正に行います。本研究における企業等との利害関係については、東北大学利益相反マネジメント委員会の審査と承認を得ています。また、本研究における企業との利害関係に追加・変更が生じた場合は、その都度、東北大学利益相反マネジメント委員会へ申告し審査を受けることにより、本研究の企業等との利害関係についての公正性を保ちま

方法 手術により切除された凍結サンプルと末梢血白血球を用いて、その RNA と DNA を解析する。オートファジー関連因子群、ストレス応答転写因子群、ストレス応答遺伝子群について、遺伝子の翻訳領域、制御領域の遺伝子多型と遺伝子変異を、DNA 塩基配列解析により調べる。遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化を、bisulfite 法により調べる。

問い合わせ等の窓口

本橋ほづみ phone: 0 2 2-7 1 7-8 0 8 7