がん研究会　情報公開文書

単施設研究用

IRB番号「2021-GB-102」

研究課題名「甲状腺腫瘍におけるドライバー変異の探索と悪性転化に関わる分子病態変化の解明」

１．研究の対象

1993年1月1日から2025年3月31日までにがん研有明病院にて、甲状腺癌および良性病変（腺腫および腺腫様甲状腺腫）と病理診断がなされた患者のうち、既存試料が存在する患者。なお、既存試料とは、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、本計画が作成されるまでに既に存在していた試料、または本計画の作成以降に研究目的でない医療行為によって取得された残余検体であって、取得の時点においては本研究計画に用いられることを目的としていなかったものを指す。

２．研究の目的・方法

本研究では、当院において蓄積された、長期観察による（1993年～）精緻な臨床データが付随した世界的にも貴重な甲状腺癌大規模コホート（乳頭癌1500例以上を含む）を用い、病理組織学的、分子生物学的、分子遺伝学的および人工知能（AI）の技術を合わせた統合的解析を実施する。
　具体的には、①日本人の乳頭癌・未分化癌の遺伝子変異プロファイルの同定、②低分化癌・未分化癌への悪性転化に関与する遺伝子変異の同定、③甲状腺癌の「分子・臨床統合的リスク分類」の策定と「AIを利用したリスク評価法」の開発を目標とする。

＜研究の種類・デザイン＞
後向き観察研究

＜方法＞
4.1.1. 病理組織学的解析
　ホルマリン固定パラフィン包埋検体（FFPE）検体を用い、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を基本とし、脈管侵襲の評価にはエラスチカ・ワンギーソン（EVG）染色を実施する。組織型毎（PTC, FTC, ATCおよび良性病変）に組織マイクロアレイ（TMA）を作成する。TMAおよび代表的組織スライドに関してはバーチャルスライドスキャナーを用いてWhole slide imaging（WSI）データとして保存する。下記、遺伝子解析のFirst screeningとして、免疫組織化学（抗BRAF V600E抗体および抗NRAS Q61R抗体、抗ALK抗体）を実施する。また、融合遺伝子検出のため、蛍光in situハイブリダイゼーション法（FISH: fluorescence in situ hybridization）（RET/PTC, BRAF, NTRK1/3, ALK, THADA, PAX8/PPARG fusions）を実施する。

4.1.2. 遺伝子解析（ゲノムシーケンス）
　生検または、手術摘出標本より得られた組織検体（FFPEおよび凍結[GTB]検体）の病変ないし正常部位から、ゲノムDNAおよびRNAを抽出する。ターゲットシーケンス解析（BRAF, N/K/HRAS, TERT promoter変異）を実施する。これらの解析で遺伝子変異が同定できない症例に関しては、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンス解析、エクソーム解析、ターゲットリシーケンス解析、RNAシーケンス解析などを実施し、新規のドライバー遺伝子の同定を試みる。

4.2.研究・調査項目
研究対象者について、下記の臨床情報、病理組織学的情報、臨床遺伝学的情報を取得する。
① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、病歴に関する情報[既往歴、家族歴]、臨床病期）
② 血液所見（CBC、白血球分画、肝腎機能、サイログロブリン [Tg]、甲状腺ホルモン[FT3, FT4]、甲状腺刺激ホルモン[TSH]、自己抗体 [TRAb, 抗TPO, 抗Tg]、カルシトニン、電解質）
③ 病理学的所見（免疫組織学的所見 [組織型、UICC [TNM]分類、腫瘍径、脈管侵襲、核所見]
免疫組織化学 [BRAF-V600E, NRAS-Q61R, pan-TRK, PTEN, Thyroglobulin, TTF-1, PAX8, CK7, HBME-1, CD56, Cyclin D1, P53, Ki-67]、
FISH [split probes: RET, CCDC6(PTC1), NCOA4(PTC3), BRAF, NTRK1, NTRK3, ALK, THADA, PAX8, PPARG])
④ 病理組織標本の電子データ（WSI: whole slide imaging）
⑤ 治療（術始期・投与薬剤・放射線治療など）
⑥ 治療反応性・予後（生存・死亡、再発の有無・再発部位）
⑦ 腫瘍におけるgenetic variation（既知のドライバー遺伝子変異の解析 [BRAF, NRAS, KRAS, HRAS, EIF1AX, PPM1D, CHEK2]、FISHで検出された染色体異常の解析 [RET/PTC, PAX8/PPARG, ALK, NTRK1/3など]、ドライバー未同定腫瘍の網羅的解析）

5. 評価項目
5.1. 主要評価項目：日本人の高分化癌・低分化癌・未分化癌の遺伝子変異プロファイルの同定

高分化癌（PTC, FTC）・低分化癌・未分化癌症例のドライバー遺伝子を同定し、その頻度と予後との関連を解析する。ドライバー遺伝子に加えて予後との関連が示唆されているTERT promoter変異に関しても解析する。良性病変（腺腫、腺腫様甲状腺腫）に関しても同様の遺伝子変異の解析を実施する。
5.2. 副次評価項目：
5.2.1. 低分化癌・未分化癌への悪性転化に関与する遺伝子変異の同定
低分化癌・未分化癌には、しばしば高分化癌成分（PTCおよびFTC）が含まれ、新たな遺伝子変異の追加により悪性転化すると考えられている。高分化成分を含む低分化癌・未分化癌を対象とし（該当症例はおよそ50-60例）、それぞれの成分における遺伝子変異を比較することにより、悪性転化に関与する遺伝子変異を同定する。

5.2.2. PTCの分子・臨床統合的リスク分類の策定
PTCの予後情報（再発・生存）と遺伝子変異の関連を多変量解析により分析する。

5.2.3. AIを利用したPTCのリスク評価法の開発
症例の70%程度をトレーニングデータ、30%をテストデータとして使用する。機械学習（ランダムフォレスト）を実施し、PTCの組織学的特徴をクラスタリングし、予後情報・遺伝子変異情報と比較する。また、予後不良組織の学習から予後予測スコアを作り、遺伝子変異と病理学的予後予測スコアと組み合わせたPTCのリスク評価法を開発する。

３．研究期間

承認日　～　2027年03月31日

４．研究に用いる試料・情報の種類

本研究に用いる下記の試料・情報につきましては、倫理審査員会の承認を受けた研究計画書に従い、個人が特定されないように適切に匿名化処理を行った上で取り扱っています。
情報：対象患者の基本情報（年齢、性別、血算、生化学データ）、予後情報（再発・生存、UICC [TNM]分類、臨床病期）、画像診断所見、治療などを含む臨床情報
試料：通常の医療行為（生検、手術）にて得られた組織の残余検体（ホルマリン固定パラフィン包埋検体および凍結検体）

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：

公益財団法人　がん研究会有明病院
〒135-8550東京都江東区有明三丁目8番31号
研究責任者　病理部（研究所）　研究員　千葉 知宏
連絡先：電話番号03-3520-0111(代表)　FAX番号03-3520-0141