

日産厚生会玉川病院を受診された患者さまへ

当院では下記の臨床研究を実施しています。本研究の対象者に該当する可能性のある方で診療情報等を研究目的に利用または提供されることを希望されない場合は、下記の問い合わせ先にご連絡下さい。

研究課題名（研究番号）	超高感度シーケンス技術を用いたBirt-Hogg-Dubé症候群の病巣における <i>FLCN</i> 遺伝子変異の検出（No. _____）
当院の実施責任者 （所属）	栗原正利（気胸研究センター）
他の研究機関および 各施設の研究責任者（所属）	・ David Kwiatkowski（ハーバード大学医学部Brigham & Women's 病院 Cancer Genetic 研究室）
本研究の目的	Birt-Hogg-Dubé症候群（BHDS）は、皮膚の良性腫瘍、腎腫瘍、多発肺嚢胞、気胸を臨床的特徴とする稀な遺伝性疾患です。腎腫瘍には悪性腫瘍も含まれているため、その診断はとても大切です。BHDSは腫瘍抑制遺伝子である <i>FLCN</i> 遺伝子の変異によって発症します。腎腫瘍に関する過去の調査では2ヒット理論(もともと遺伝子は2本が対になっており、通常は一方の遺伝子の変異しても、もう一方の遺伝子が正常であるため、見かけ上の変化は発生しません。残ったもう一方の遺伝子にも変異が起きると初めて癌化に向けた変化が始まるとする理論)に合致する <i>FLCN</i> 遺伝子の変異が証明されています。一方、皮膚病変や肺組織では <i>FLCN</i> 遺伝子のそうした変異は認められていません。特に肺病変では嚢胞だけが形成され、皮膚や腎臓と異なり腫瘍細胞を認めません。どうして、そのような違いが生じるのかは不明なままです。

BHDSの診断基準はヨーロッパと米国で若干の相違があり、ヨーロッパでは、①*FLCN*遺伝子変異の検出、②皮疹の生検による病理学的診断のどちらかでなされますが、米国では、①を必須としています。なお日本では*FLCN*遺伝子検査は依然として保険適応が認められていない状態です。また気胸の治療では、時に手術が必要になりますが、肺組織の病理診断はBHDSの診断的役割がないのが現状です。

今回、玉川病院ではBHDSの診断と病態解明の両者を目的として、BHDSと診断された患者さまの皮膚生検標本、肺組織生検標本、腎腫瘍組織標本から*FLCN*遺伝子変異を超高感度シーケンス技術を用いて検討します。またBHDSでは、もともと全ての細胞に*FLCN*遺伝子変異を認めますが、上記の2ヒット理論に基づき2つ目の遺伝子変異を起こした細胞についても同時に調査します。玉川病院で手術や生検により得られたホルマリン固定パラフィン包埋病理組織片(FFPE)を用いて、解析は共同研究施設であるハーバード大学医学部（米国・ボストン）Cancer Genetic 研究室で行われます。通常の検査では遺伝子変異の検出限界が1%程度とされているのに対して、本研究ではパネルのプライマーにバーコードを組み込むことにより検出限界を0.1%程度まで向上する見込みです。BHDSのように組織内で2つ目の遺伝子変異を持つ細胞の含有割合が非常に少ないことが予想される肺嚢胞や皮疹の病

変に対して効果的に遺伝子変異を検出できることで、BHDSの診断が可能になるとともに、臓器病変の発生機序の解明に貢献できる点で非常に意義深いものと考えています。

調査期間	倫理委員会承認後から2027年3月31日まで
研究の方法 (使用する試料等)	<p>●対象となる患者さま</p> <p>(1) 研究対象者 2013年5月から2015年6月の間に玉川病院皮膚科、気胸研究センターを受診したBHDS患者さまで、手術や生検により得られたFFPEが保管されている17名の方。</p> <p>(2) 選択基準 BHDSと診断されている方。</p> <p>(3) 除外基準 研究責任者が研究対象者として不相当と判断した方。</p> <p>(4) 中止基準</p> <p>① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出があった場合。 ② 本研究全体が中止された場合。 ③ その他の理由により、研究責任者および研究分担者が研究の中止が相当と判断した場合。</p>
試料/情報の他の研究機関への 提供および提供方法	<p>●利用する情報 年齢、性別、呼吸機能検査、胸部～骨盤部までの画像検査結果、FFPE標本の病理形態学的診断、等を使用した検討を予定しています。</p> <p>・試料/情報 FFPE、上記カルテ情報 ・主な提供方法 郵送または電子的配信 ・提供先 ハーバード大学医学部Cancer Genetic 研究室 (研究責任者 David Kwiatkowski, MD, PhD)</p>
個人情報の取り扱い	利用する情報から氏名や住所等の患者様を直接特定できる個人情報は削除し解析を行います。また、研究成果は学会や論文等で発表を予定していますが、その際も患者様を特定できる個人情報は利用しません。本研究のために収集したデータは、研究終了後5年間保管し、その後はすみやかに消去します。
本研究の資金源 (利益相反)	本研究に関連し開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。
お問い合わせ先	電話：03-3700-1151 (代表) 担当者：栗原正利
備考	