

《課題名》 グリオーマ幹細胞の増殖・維持・分化に関わるエピゲノム因子解析

《研究対象者》 滋賀医科大学で、研究期間内にグリオーマの摘出手術を受ける患者様および  
滋賀県立総合病院研究所にてグリオーマの摘出手術を受けた患者様

#### 研究協力をお願い

滋賀医科大学において上記課題名の研究を行います。この研究は、対象となる方の滋賀医大および滋賀県立総合病院研究所で既に保有している臨床情報（及び生体試料）を調査する研究であり、研究目的や研究方法は以下の通りです。

#### （１）研究の概要について

研究課題名：グリオーマ幹細胞の増殖・維持・分化に関わるエピゲノム因子解析

研究期間：承認日（2019年4月5日）～2024年3月31日

研究機関・実施責任者：滋賀医科大学統合臓器生理学・等誠司

#### （２）研究の意義、目的について

##### 《研究の意義、目的》

グリオーマは再発率が高く悪性度の高い腫瘍として知られますが、治療抵抗性の原因の1つとして関心を集めているのがグリオーマ幹細胞という細胞集団です。グリオーマ幹細胞は腫瘍の中にごく少数存在し、未分化な状態のままほとんど分裂しない（Quiescenceと呼ばれる）ため、細胞分裂の際に細胞死を誘導する標準治療を免れると考えられますが、グリオーマ幹細胞の未分化性維持や細胞周期調節の分子機構は明らかではありません。そこでこの研究では、正常神経幹細胞で未分化性と細胞周期を調節する因子であるRNF20に注目しました。

この研究の目的は、① ヒトグリオーマ幹細胞においてRNF20がどのように作用するか、② RNF20と、RNF20の作用で働く遺伝子群が、どのように機能するかを解明することです。

グリオーマ幹細胞が休眠状態を獲得するメカニズムの解明や、RNF20発現を制御することにより休眠状態を解除する方法の解明は、グリオーマ幹細胞を標的とした新規治療法開発のきっかけとなることが期待されます。

#### （３）研究の方法について

##### 《研究の方法》

手術で摘出されたグリオーマは、診療の一環として、ホルマリン固定され、病理組織診断に使用されます。病変がホルマリン固定用に十分量得られ、余った場合に限り、今回の研究に利用させていただきます。一部は凍結し、一部はグリオーマ細胞の培養に使用させていただきます。これらは滋賀医科大学脳神経外科学講座、あるいは生理学講座で、個人情報保護をしながら保存します。

凍結したグリオーマを用いて、RNF20およびそれに関連する遺伝子の発現や、遺伝子を取り巻く構造物の変化（エピゲノム修飾）などの解析に用います。培養したグリオーマ細胞では、その遺伝子にRNF20およびそれに関連して働く遺伝子を過剰に発現させたり、逆に全く無くしたりして、増殖速度や自己複製能、多分化能に対する影響を観察します。またRNAを調べることで、どのような遺伝子がグリオーマ細胞で発現しているのかを調べます。遺伝子発現の解析は、生理学研究所で行います。また、遺伝子を取り巻く構造物の変化（エピゲノム修飾）の解析は、国立成育医療研究センターで行います。研究、試料提供にあたっては、滋賀医科大学倫理委員会の承認を受け、倫理指針および法令を遵守して実施します。

RNF20およびそれに関連して働く遺伝子を過剰に発現させたり、逆に全く無くしたグリオーマ細胞を、免疫不全マウス脳内に移植し、腫瘍形成の速度や浸潤度、転移の有無などをMRI撮影によって計測します。その後脳を採取し、組織化学的に腫瘍がどのように育ったのかなどを調べます。

なお、診療で得られた情報から、あなたのグリオーマの悪性度や治療の効果、あるいは治療後に再発があったかどうかなどの情報を、個人情報を保護しながら利用させていただく場合があります。この研

究を実施することによる、患者様への新たな負担は一切なく、また、プライバシー保護については最善を尽くします。この研究で扱う遺伝子データは、塩基配列などの個人に固有の変化を見るものではなく、RNA発現量を調節すると考えられているDNAの後天的な修飾を見るものですので、個人情報につながるものではありません。

・利用する試料や情報等

試料：手術で切除されたグリオーマおよびその周辺の脳組織と、そこから抽出された DNA、RNA  
情報：グリオーマの悪性度、治療に対する反応の有無、再発の有無を、個人情報が特定されない範囲で脳神経外科学講座もしくは滋賀県立総合病院研究所より提供を受け利用します。

《他の研究機関へ試料・情報等の提供》

本研究で行う次世代シーケンサーでの解析は、他施設との共同研究として行います。

共同研究機関：自然科学研究機構・生理学研究所、研究責任者：郷康広

共同研究機関：国立成育医療研究センター、研究責任者：中林一彦

- ・提供する試料：グリオーマや培養グリオーマ細胞から抽出したRNAおよび、メチル化解析のためバイサルファイト処理、ライブラリー化を行った DNA。
- ・提供の際の個人情報及び送付に際しての匿名化等の方法、送付先での、個人識別の可能性：滋賀医科大学脳神経外科学講座もしくは滋賀県立総合病院研究所によって検体はすでに匿名化されているので、他機関において個人が特定できないようにしています。
- ・試料の管理責任者：滋賀医科大学統合臓器生理学 等誠司  
なお、本解析で得られたデータは、他機関には提供しません。

**(4) 個人情報の取扱いについて**

《個人情報の取扱いに関する記載》

- 1) 本研究で取り扱う個人情報は、グリオーマの悪性度、治療に対する反応の有無、再発の有無です。その他の個人情報（氏名、住所、電話番号など）は取り扱いません。
- 2) 本研究で取り扱う試料は、個人情報をすべて削除し、第3者にはどなたのものか一切わからない形で使用します。
- 3) 個人情報と、匿名化した試料を結びつける情報（連結情報）は、滋賀医科大学脳神経外科学講座もしくは滋賀県立総合病院研究所が厳重に管理し、研究の実施に必要な場合のみに参照します。
- 4) 連結情報は滋賀医科大学脳神経外科学講座もしくは滋賀県立総合病院研究所のみで管理し、他の共同研究機関等には一切公開いたしません。
- 5) また、研究を学会や論文などで発表する時にも、個人を特定できないようにして公表します。

**(5) 研究成果の公表について**

この研究成果は学会発表、学術雑誌およびデータベースなどで公表します。

**(6) 研究計画書等の入手又は閲覧**

本研究の対象となる方のご遺族の方は、希望される場合には、他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で本研究に関する研究計画書等の資料を入手・閲覧することができます。

**(7) 問い合わせ等の連絡先**

滋賀医科大学 統合臓器生理学 等誠司

住所：520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

電話番号：077-548-2148

メールアドレス：hitoshi@belle.shiga-med.ac.jp