

肝細胞癌におけるマイクロサテライト不安定性とオートファジーの関係についての 研究

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝移植外科では、現在肝細胞癌の患者さんを対象として、肝細胞癌におけるマイクロサテライト不安定性とオートファジーの関係についての「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、平成30年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

我々は分子生物学的観点から肝細胞癌の進展のメカニズムについて研究を行っています。細胞の運動やがんのおおもとの細胞（がん幹細胞）に重要な役割をはたしている Focal Adhesion Kinase(FAK)蛋白に関して研究を行い、肝細胞癌で FAK 蛋白が多く発現している患者さんは術後成績が悪くなる事を報告してきました(*Itoh S, et al. Clin Cancer Res. 2004;10:2812-7*)。また、細胞内のタンパク質の分解に深く関与するオートファジーに着目し、肝細胞癌の増悪に関与している事を発見しました(*Toshima T, et al. J Gastroenterol. 2014;49:907-16*)。

ヒトの細胞の核内には DNA が存在します。細胞分裂の際に複製されます。DNA ミスマッチ修復機構とは DNA の複製の際に生じるミスマッチ(核酸塩基が間違っって挿入されたり欠失したりする現象)を校正する修復システムの1つです。この修復システムの機能低下により、ミスマッチが校正されず様々な遺伝子の異常が積み重なり、細胞が悪性腫瘍化することがあります。DNA の中には1~数塩基の塩基配列が繰り返すマイクロサテライトという部分があります。マイクロサテライトでは DNA 複製時に繰り返す回数の間違いが生じやすい部分です。ミスマッチ修復機構の機能低下により悪性腫瘍化した細胞と正常の細胞とではマイクロサテライトの反復回数に違いがあるといわれています。これをマイクロサテライト不安定性 (MSI : Microsatellite Instability) と呼びます。MSI 検査は、マイクロサテライトの反復回数を調べミスマッチ修復遺伝子が機能しているかどうかを予測するための検査です。これまでの研究で大腸癌においては MSI が高いもの (MSI-High)、低いもの (MSI-Low)、MSI のないもの (MSS:Microsatellite Stable) と3つのタイプが存在するといわれています (*Xiao Y et al, Cancer Discov. 2015;5:16-18*)。肝細胞癌における MSI の意義や MSI とオートファジーとの関係についての報告はありません。

そこで本研究では、肝細胞癌における MSI とオートファジーの関係について明らかにすることを目的とします。

3. 研究の対象者について

1995年7月1日から2004年1月31日の期間に肝細胞癌に対して肝切除術を受けられた患者さん200例を対象に致します。

研究の対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡ください。

4. 研究の方法について

上記患者さんの臨床データから、年齢、性別、身長、体重、BMI、術前後の血液検査データ(HCV抗体、好中球数、リンパ球数、総ビリルビン、AST、ALT、アルブミン、PT、血小板数、ICG15分値、BUN、クレアチニン、AFP、PIVKA-2)、Child分類、腫瘍径、腫瘍個数、手術時間、手術術式、出血量、分化度、脈管浸潤の有無、肝硬変の有無、術後再発の有無、再発までの期間、再発形式、再発時の治療方法、生存の有無、生存期間の臨床情報を収集します。そして診療録よりMSI結果および先行研究(課題名:肝癌における細胞内情報伝達蛋白群に関する遺伝子とその発現の解析、許可番号:340-00号、期間:平成21年1月16日~平成26年1月15日)での二次利用を行い、先行研究で解析を行ったオートファジー発現指標であるLC3タンパク発現の結果を用いて術前の血液検査や因子との相関、術後成績との相関を評価します。

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。

5. 個人情報の取扱いについて

対象者のカルテの情報をこの研究に使用する際には、対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した個人情報は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野・教授・前原喜彦の責任の下、厳重な管理を行います。

6. 試料や情報の保管等について

[情報について]

この研究において得られた対象者のカルテの情報は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野において同分野教授・前原喜彦の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた対象者のカルテの情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加して下さった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人からの開示の求めに応じて、保有する個人情報のうちその本人に関するものについて開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

8. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院および九州大学大学院医学研究院
(分野名等)	消化器・総合外科分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野教授 前原喜彦
研究分担者	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野准教授吉住朋晴 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝移植外科 助教 伊藤心二

9. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局	担当者：九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝移植外科 助教 伊藤心二
(相談窓口)	連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466) 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：itoshin@surg2.med.kyushu-u.ac.jp