

難治性消化器がんにおける革新的治療法探索のための、遺伝子変異及びがん幹細胞とニッチに関する研究

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 消化器・総合外科(第二外科)では、現在大腸癌と胃癌の患者さんを対象として、遺伝子変異及びがん幹細胞とニッチに関する「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 32 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

根治的外科手術、化学療法、放射線治療などのがん治療を行ったにもかかわらず、再発・転移が臨床上の課題となっています。抗がん剤耐性や癌の転移・再発の原因としてがん幹細胞(がんの親玉)の存在が示唆されており、がん幹細胞の生存には、その微小環境(ニッチ)が重要である事が知られています。また、がんの不均一性(異なった性質をもった細胞の集り)は、遺伝子変異、染色体不安定性、メチル化等の遺伝子異常と関係があり、がん治療抵抗性の原因の一つに挙げられています。本研究では、消化器がん治療の臨床的課題となっている抗がん剤耐性に注目し、臨床・基礎材料を用いて薬剤耐性に関与する要因を解析する事により新規治療提案を目指します。

- ・がん幹細胞関連因子の発現解析: 大腸癌術前未治療症例と術前治療症例、及び、術前治療前後において、がん幹細胞マーカー、ニッチとして機能する因子、転移に関係する因子、上皮間葉転換因子、サイトカイン類とそのレセプター、酸化ストレスに関わる因子の遺伝子やタンパクがどの程度発現しているか基礎検討を行った後、大腸癌病理組織を用いて評価を行い臨床病理学的因子との相関を解析します。

- ・大腸癌における遺伝子変異と予後の解析: 大腸癌における染色体不安定性、がんの発生に関わる遺伝子やミスマッチ修復系(変異や DNA 複製に際し、誤った塩基の取り込みにより生じるミスマッチを修復する機構)で働く遺伝子の変異を解析し、遺伝子変異と予後の関連を解析します。

- ・遺伝子増幅の可塑性の検討: 胃癌における遺伝子増幅やタンパク発現が薬物刺激によりどのように変化するか、また、染色体不安定性に関する因子の発現を細胞単位、組織単位で解析することにより、胃癌の不均一性の形成機序を考察し、新たな治療法の可能性を探ります。

1) Vermeulen L et al. Lancet Oncol. 2012; 13(2): e83-9

2) Melcher R et al. Carcinogenesis. 2011; 32(4): 636-42

3) Cancer Genome Atlas Network. Nature. 2012; 487(7407): 330-7

4) Cancer Genome Atlas Research Network. Nature. 2014; 513(7517): 202-9.

3. 研究の対象者について

九州大学病院消化器・総合外科において大腸癌や胃癌の診断で手術を受けられた方の切除標本を対象に致します。

2007年1月1日から、2017年1月31日までの下記の症例

大腸癌術前化学療法症例 120例

大腸癌生検病理組織 60例

大腸癌転移巣病理組織 50例

1994年1月1日から2017年1月31日までの

大腸癌切除症例 250例

1994年1月1日から2017年1月31日までの下記の症例

胃癌切除症例 250例

胃癌切除症例生検病理組織 50例

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下さい。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、当科で大腸癌、胃癌の手術を受けられた方の切除標本を使って、薬剤耐性に関わる因子の発現や遺伝子変異を免疫組織染色や分子生物学的手法を用いて調べます。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、抗がん剤耐性とこれらのタンパク質がどう関わっているのか考察します。なお本研究は中外製薬と共同で行いますが、研究・解析は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科で行われます。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。

[取得する情報]

臨床・病理学的所見（年齢、性別、病歴に関する情報（投与歴、再発の有無、転移部位・回数）、深達度、リンパ節転移、遠隔転移、進行度、分化度、脈管侵襲、リンパ管侵襲、染色体情報解析（染色体不安定性）、治療（術始期・投与薬剤）、治療反応性・予後

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究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。研究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、研究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・総合外科学分野九州大学病院消化管外科(2) 診療准教授 沖英次の責任の下、厳重な管理を行います。

6. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の病理組織等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九州大学病院消化管外科(2) 診療准教授 沖英次の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等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九州大学病院消化管外科(2) 診療准教授 沖英次の責任の下、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研究対象者の試料や情報は、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くだ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、この研究の研究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、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。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 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野			
研究責任者	九州大学病院消化管外科(2)	診療准教授	沖 英次	
研究分担者	九州大学医学研究院 形態機能病理学分野	教授	小田 義直	
	九州大学病院消化管外科(2)	講師	佐伯 浩司	
	九州大学病院消化管外科(2)	助教	安藤 幸滋	
	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野	助教	中島 雄一郎	
	九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野	大学院生	城後 友望子	
	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野			
	民間等共同研究員(中外製薬) 小野 尚美(研究計画書作成担当者)			

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、事務局までご連絡ください。

事務局 担当者：
(相談窓口) 九州大学病院消化管外科(2) 診療准教授 沖 英次
連絡先：〔TEL〕 092-642-5466
〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：okieiji@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野
民間等共同研究員（中外製薬） 小野 尚美
連絡先：〔TEL〕 092-642-5466
〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：n_ono@surg2.med.kyushu-u.ac.jp