

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、現在大腸癌の患者さんを対象として、癌幹細胞に関する「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30年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

幹細胞は様々な細胞に分化する能力を持つ細胞です。近年癌細胞にも幹細胞の性質をもつものが存在する可能性が指摘されています。それらの大腸癌幹細胞により癌自体がその性質を変え、転移や抗癌剤の抵抗性が生じているという考え方があります。癌幹細胞を特定するための目印となる物質を癌幹細胞マーカーと言い、世界で行われている様々な研究から多くの癌幹細胞マーカーが発見されています。

本研究では大腸癌に発現するといわれている癌幹細胞マーカーの LGR5、EREG、HLA-DMA、CD44、CD44v などが手術で切除された大腸癌や癌になる前の段階の腫瘍である大腸腺腫にどのくらい発現しているか、また発現が多いものと少ないもので悪性度に差があるかを解析しようと考えております。

さらに、正常の小腸において幹細胞を維持するためにパネート細胞という細胞が重要であることが知られています。大腸では通常はパネート細胞を認めませんが、前癌病変である腺腫を形成する際にパネート細胞が出現する事があることが報告されており、その現象をパネート化生と言います。

炎症性の変化と考えられていたこの現象が、癌幹細胞の維持に何らかの役割を果たしているのではないかという仮説も元、腺腫から癌への移行像を観察できる大腸腺腫内癌における癌幹細胞と、癌幹細胞の周囲に存在するパネート化生細胞の関係について解析し、p53、APC、KRAS 遺伝子変異について検討しようと考えております。

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1998年1月1日から2015年8月31日までに大腸癌・及び大腸癌の転移の診断で腫瘍の切除術を受けられた方の切除標本のうち、340症例を対象に致します。

以下がその内訳です。

予定症例数：計 340 症例

大腸癌・大腸腺腫術前未治療症例 230 例

大腸癌術前化学療法症例 30 例

大腸癌肝転移症例 50 例

大腸癌肺転移症例 30 例

本研究により被験者となった患者さんが直接受けることができる利益はありませんが、研究成果は大腸腫瘍の発症機序の解明及び新しい治療法の発見の一助になり、多くの患者さんの将来の治療と健康に貢献できる可能性があると考えます。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。

4. 研究の方法について

癌幹細胞の性質をもった細胞が持つ特異的なマーカー（細胞独自のタンパク質）である LGR5、EGFR、HLA-DMA、CD44、CD44v など患者さんより提供された大腸癌、大腸腺腫の検体にどれくらい発現しているかを免疫染色という方法で検討します。その後、発現量の違いが癌の悪性度と関連があるかを検討します。

また大腸腺腫内癌における LGR5 の発現と、癌幹細胞の周囲に存在するパネート化生細胞の関係を解析し、腺腫において局所的に細胞を切り抜くことができるレーザーマイクロダイセクションという方法で組織を採取したうえで、DNA を抽出し大腸癌の発生に関連する遺伝子（p53、APC、KRAS 遺伝子）の変異について検討いたします。なお本研究は中外製薬と共同で行うため中外製薬に試料の提供を行います。本研究における中外製薬の役割は実験ならびに解析手法に関する技術・技能の提供、また、抗 LGR5 抗体、抗 EGFR 抗体といった試薬や、各抗体の陽性対象細胞・組織の提供、九大で作成された大腸腺腫内癌の組織スライドからレーザーマイクロダイセクションを行うこと、また、ヒト検体における大腸がん幹細胞マーカー（LGR5、HLA-DMA、EGFR、CD44、CD44v など）及び腫瘍関連タンパク（E-cadherin、 β -catenin、Vimentin、Snail、Slug、ZEB1、Ki67、EGFR、リゾチームなど）、腫瘍免疫関連マーカー（CD3、CD20、CD68、FOXP3 など）、mRNA（LGR5）の発現解析を中外製薬の富士御殿場研究所内及び鎌倉研究所内に染色済み標本を導入して評価、あるいは未染色薄切標本を導入して染色及び評価を行うことです。

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

個人情報漏洩を防ぐため、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は、個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしております。また、本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文等）の際には、患者さんを特定できる情報は一切含まれません。

本研究において得られた情報等は、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

該当する大腸癌・大腸腺腫の検体、カルテ情報は研究終了後、九州大学大学院外科学研究院消化器・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、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄いたします。

なお、中外製薬に提供した試料についての情報管理責任者は中外製薬 鈴木雅実が研究責

任者として責任を負います。中外製薬に提供された試料・情報は研究終了後、中外製薬から九州大学へすべての資料を返送することとしております。その際、送付及び受領について記録を残します。試料及び情報の保存期間は、研究終了の有無にかかわらず、中外製薬が入手後1年以内に九州大学へ返送することとします。

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。

8. 利益相反の有無について

本研究は中外製薬との共同研究であり、その遂行にあたり利益相反（外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態のこと）があります。

具体的には、本研究に使用する抗体が中外製薬株式会社のものを使用している点、研究責任者の沖 英次が九州大学の許可を得て同社主催の会で講演をしている点があげられます。

しかしこれらの利益相反は九州大学病院の ARO 次世代医療センターにおいて、適切に管理されており、臨床研究の実施に大きな問題となることはないと判断されております。

9. 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。本研究は中外製薬との共同研究です。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野
(分野名等)	中外製薬富士御殿場研究所、鎌倉研究所
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	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授 小田 義直 九州大学大学院医学研究院外科分子治療学講座 准教授 佐伯 浩司 日本赤十字社 松山赤十字病院 外科 財津 瑛子 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 消化管外科 中司 悠 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

共同研究施設	施設名	研究責任者の職名・氏名	役割
	中外製薬株式会社	上席執行役員研究管掌 岡部 尚文	実験・解析 試薬の提供 技術・技能の提供
	中外製薬株式会社	創薬企画推進部副部長 平田 裕一	
	中外製薬株式会社	主幹研究員 鈴木 雅実	

10. 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：九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野
(相談窓口) 大学院生 城後 友望子

連絡先：〔TEL〕 092-642-5466

〔FAX〕 092-642-5482

メールアドレス：jogo@surg2.med.kyushu-u.ac.jp