

固形癌における腫瘍形成性、増殖性、浸潤性に関する細胞集団の分子生物学的解析およびバイオマーカーの開発

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、九州大学臨床・腫瘍外科（第一外科）では、現在、固形がん（癌）の患者さんを対象として、手術や検査時に採取した血液、各種固形がんの癌組織および付随して得られた正常組織（超音波内視鏡補助下膺穿刺吸引細胞診などの他科に依頼して採取した検体を含みます）を用いて、癌関連遺伝子解析並びに網羅的遺伝子発現解析を行い、固形がんの早期診断、精密診断および予後判別の指標となるマーカーの同定や、癌の変化や治療に対する反応の指標となる新規バイオマーカーの同定に関する「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、令和7年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

現在、病気の発生や、それに伴う様々な症状、種々の治療法の効き目や副作用の出方について、遺伝子のレベル、細胞や組織の形のレベル、血液や尿・糞便などに対する臨床検査のレベル、レントゲンや内視鏡、超音波などの画像のレベルなど、色々な角度から調べて診療との相互関係を明らかにし、新しい診断法や、治療法・予防法の開発のための研究がすすめられています。一部の病気は「遺伝子が変わったために起きる病気」であることがはっきりし、ヒトの遺伝子の解析が急速に進みつつあるところです。特にがんは一例一例が異なっており、個性と特徴に満ちています。このようながんを解明するために、一人ひとりの持って生まれた遺伝子の様子と、がん細胞でその遺伝子に生じた「遺伝子変化」との両方について研究することがあります。ただし、本研究は癌に含まれ後天的に出現する特定の細胞集団を対象としており、「患者さん個人の持って生まれた遺伝子の様子」に関する研究は含まれません。

最近、がんの組織中のある特定の細胞集団だけが腫瘍形成能をもち、腫瘍全体を維持する能力をもっているとする、いわゆる「がん幹細胞」の概念が提唱されています。この細胞集団は治療しにくく、再発に深く関与していると考えられています。また、近年、新たな治療法として注目されている腫瘍免疫療法についても、有効性を示すのは一部の腫瘍に限られており、今後の大きな課題の一つと言えます。

本研究の目的は、固形がんから得られた腫瘍中に存在する、腫瘍形成などがん特有の性質を持つ細胞集団を分離し、その生物学的な特徴や特定の分子の発現を明らかにし、がんの種類、臨床病理学的諸因子、予後などとの関連を検討することで

す。また、その特定の細胞集団を標的にした治療法の開発を目指します。さらに腫瘍免疫においても、抗腫瘍免疫療法における抵抗性や、抗癌剤、放射線療法との併用効果の有効性を解明していきたいと考えています。これまでの解析結果をもとに固形癌の早期診断を目的として新規バイオマーカーの同定を目指します。

3. 研究の対象者について

九州大学病院臨床・腫瘍外科（第一外科）において1992年1月1日から2025年3月31日までに固形がんの診断で生検または手術を受けられた方の切除組織のうち、下記の患者さんを対象にします。（研究対象期間：研究許可日～2025年3月31日）

- ① 計画書作成後の試料：年間約250例程度の九州大学臨床・腫瘍外科において診断・治療された固形がん（膵癌100例、食道癌10例、胃癌50例、大腸癌50例、肺癌5例、乳癌5例、甲状腺癌5例、胆道癌5例）患者が新たに対象となり、目標登録数を500例と予定しております。
- ② 既存試料（研究計画書作成以前の試料）

1992年1月1日～2009年7月4日（本研究の最初の承認日の前日）までに九州大学臨床・腫瘍外科において診断・治療された固形がん（膵癌 200例、食道癌100例、胃癌200例、大腸癌200例、肺癌50例、乳癌200例、甲状腺癌100例、胆道癌50例）患者の試料と、福岡がん総合クリニックにて加療を受けた固形癌(膵癌5例、胃癌5例)患者から採取された試料を対象としております。

対象期間の患者さんの試料を今回の研究で使用させていただきます。研究の対象者となることを希望されない場合は下記の連絡先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、各種固形がんの患者さんより採取し凍結保存した試料あるいはホルマリン固定したパラフィン包埋標本からRNAを抽出し、マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリング（全遺伝子を対象とした遺伝子発現量）や癌関連遺伝子発現解析を行います。細胞診検体や凍結標本、新鮮標本からマイクロダイセクション（顕微鏡下で組織の任意の部分抽出）やソーティングで選択的に単離した標的細胞からもRNAや蛋白、低分子化合物を抽出し、同定した予後予測因子となる遺伝子・蛋白群や抗癌剤感受性関連遺伝子・蛋白、癌精密診断に関わる遺伝子・蛋白群の発現を定量解析します。また固形癌患者さんの採血を採取し、腫瘍マーカーや血液中に含まれる微小な癌細胞(血中循環腫瘍細胞)を解析します。さらに、これまでの解析結果をもとに固形がんの早期診断を目的として新規バイオマーカーを同定します。

〔取得する情報〕

年齢、性別、身長、体重、現病歴、既往歴、生活歴（喫煙、飲酒）、家族歴
画像検査結果（レントゲン、CT、MRI、上部・下部消化管内視鏡検査、ERCP、

マンモグラフィー)

血液検査結果（血算、生化学、腫瘍マーカー）

尿検査結果、便検査結果、膣液検査結果、胆汁液検査結果

病理組織学検査結果

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液、病理組織、カルテ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臨床・腫瘍外科学分野内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臨床・腫瘍外科学分野・教授・中村 雅史の責任の下、厳重な管理を行います。

研究対象者の試料（血液、病理組織）、カルテ情報を共同研究施設（項目9）へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

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血液、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臨床・腫瘍外科学分野において同分野教授・中村 雅史の責任の下、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臨床・腫瘍外科学分野において同分野教授・中村 雅史の責任の下、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、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. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は部科学・厚生労働省科学研究費（科学研究費）及び講座寄附金であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院ARO次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 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。

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。

| | |
|--------|--|
| 研究実施場所 | 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野 (分野名等) |
| 研究責任者 | 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野 教授 中村 雅史 |
| 研究分担者 | 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野 准教授 久保 真 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野 准教授 大内田 研宙 九州大学病院胆道・膵臓・膵臓移植・腎臓移植外科 診療准教授 仲田 興平 九州大学病院 消化管外科(1) 助教 進藤 幸治 大学病院病態機能内科学 消化器研究室 講師 鳥巢 剛弘 |

九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 助教 藤森 尚

九州大学大学院医学系学府 病態制御内科学 大学院生

寺松 克人

| 共同研究施設及び試料・情報の提供のみ行う施設 | 施設名 / 研究責任者の職名・氏名 | 役割 |
|------------------------|---------------------------------------|-------|
| | 1.横浜理化学研究所／ユニットリーダー 石川文彦 | 解析 |
| | 2.横浜市立大学／教授 梁明秀 | 情報の収集 |
| | 3.シンガポール大学／教授 山本直樹 | |
| | 4.名古屋工業大学／教授 本谷秀堅 | |
| | 5.東京農工大学／准教授 清水昭伸 | |
| | 6.名古屋大学／教授 森健策 | |
| | 7.大阪大学／准教授 佐藤 嘉伸 | |
| | 8.奈良先端科学技術大学院大学／准教授 小野直亮 | |
| | 9.埼玉医科大学／教授 小林直樹 | |
| | 10.ウエスタン大学／教授 Kun Ping Lu (クンピンルー) | |
| | 11.福建医科大学／教授 Kun Ping Lu (クンピンルー) | |
| | 12.沖縄科学技術大学院大学／教授 山本雅 | |
| | 13.東京慈恵会医科大学 悪性腫瘍治療研究部 ／教授 村橋睦了 | |
| | 14.東京理科大学 薬学部 薬学科 生物薬剤学研究室／教授 西川元也 | |
| | 15.福岡がん総合クリニック／院長 森崎隆 | |
| | 16.シンガポール大学／准教授 Federico Torta | |

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
(相談窓口)

連絡先：〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

〔TEL〕 092-642-5444 (内線5444)

〔FAX〕 092-642-5457

担当者：九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科学分野
准教授 大内田 研宙

メールアドレス：ouchida.kenoki.060@m.kyushu-u.ac.jp

九州大学病院胆道・膵臓・膵臓移植・腎臓移植外科
診療准教授 仲田 興平

メールアドレス：nakata.kohei.678@m.kyushu-u.ac.jp