

肝癌の多様性を左右するタンパク発現の網羅的解析

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/肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科では、肝切除術を受けられた患者さんを対象として、肝切除術の成績に与える因子に関する「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、2030 年 9 月 30 日までです。

2. 研究の目的や意義について

我が国において肝癌は癌死亡者数第 5 位を占めています。肝癌に対する治療は肝切除が唯一の根治的治療です。私たちは安全な肝切除を行い(1)、臨床データの解析を精力的に行っています。また、私たちは以前より分子生物学的観点からも研究を行い (2,3)、腫瘍免疫やがん幹細胞との関連について明らかにしました (4,5)。

腫瘍の内部は、がん幹細胞をはじめ、様々な性質を有したがん細胞、周囲の環境を司る免疫細胞や線維芽細胞、新生血管内皮細胞が存在していて、不均一な状態です。エピジェネティックな変化やストレスに伴う代謝変化により癌は治療抵抗性を獲得しています。肝癌においてこれらの多様性の関係を多角的に解析した報告はありません。

そこで本研究では肝癌における腫瘍免疫、エピジェネティック遺伝子発現制御機、がん代謝、血管新生、ガン幹細胞との関係を検討し、がんの多様性を明らかにすることを目的としています。

参考文献

- (1) Itoh S, et al. Surg Today. 2012;42:435-40.
- (2) Itoh S, et al. Clin Cancer Res. 2004;10:2812-7.
- (3) Itoh S, et al. Mol Cancer Res. 2007;5:667-73.
- (4) Shimokawa M, Itoh S, et al. Cancer Sci. 2020;111:1228-40.
- (5) Itoh S, et al. Hepatology. 2020 Feb 29. doi: 10.1002/hep.31206.

3. 研究の対象者について

1985 年 1 月 1 日から 2025 年 9 月 30 日までに九州大学病院 消化器・総合外科にて肝切除術を受けられた方 1090 名 (肝細胞癌:950 名、肝内胆管癌:140 名)を対象とします。

また、下記の先行研究の対象となっていた方につきましては、先行研究で得られた情報も使用させていただきます。

■ 先行研究

① 許可番号：28-453

課題名：肝臓における免疫チェックポイント機構と慢性炎症、メタボリックシンドローム、癌幹細胞マーカーに関する研究

許可期間：2017年3月24日～2019年3月31日

② 許可番号：30-454

課題名：肝臓における免疫チェックポイント機構と免疫細胞の関係と血管新生との関連についての検討

許可期間：2019年1月23日～2020年3月31日

③ 許可番号：2023-10

課題名：治療切除不能な固形悪性腫瘍における血液循環腫瘍 DNA のがん関連遺伝子異常及び腸内細菌叢のプロファイリング・モニタリングの多施設共同研究 (SCRUM Japan MONSTAR SCREEN)

許可期間：2019年1月5日～2025年3月31日

④ 許可番号：744-10

課題名：結腸・直腸癌を含む消化器・腹部悪性腫瘍患者を対象としたリキッドバイオプシーに関する研究 GI-screen 付随研究 (GOZILA Study)

許可期間：2018年2月21日～2028年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2018年2月21日～2028年3月31日

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。切除標本を用いて、腫瘍免疫関連蛋白 (PD-L1、CD3、CD4、CD8、CD10、CD11c、CD20、CD33、CD34、CD68、CD80、Foxp3、TIGIT、PVR(CD155)、NECTIN2 (CD112)、CD96、CLEC4、CD163、CD206/CD21、HLA、SIRP α 、MECA-79、CD62、PSGL-1、cGAS、FAP、TIM3、LAG3、 α -SMA、PDGFR- β 、CD15、CD66b、CD31、D2-40)、エピジェネティック関連蛋白 (ARID ファミリー、JMJD ファミリー、HDAC ファミリー、SIRT ファミリー、8-OHdG、K1a、SMARCA11)、DNA 損傷・シグナル伝達関連蛋白 (STING、H2AX、CDK4、CDK6、STAT1、p-STAT、IRF3、p-IRF3、TBK1、p-TBK1)、がん代謝関連蛋白 (p62、Nrf2、pNrf2、TIGAR、TYRO3、TFR、ACSL4、4-HNE、MESH1、CIC、SLC6A14、FSP1、METTL3、FTH1、FTL、CoQ10)、血管新生関連蛋白 (CD34、VEGF ファミリー、FGF ファミリー、Angiopoietin ファミリー)、がん幹細胞関連蛋白 (β カテニン、YAP、TAZ、xCT、GPx ファミリー、PTK2) の発現を調べるため、各抗体を用いた免疫染色法を行います。先行研究と重なった症例に関しては、先行研究にて評価した情報を使用します。特に PD-L1、CD3、CD8、CD33、CD68、FoxP3、CD34 蛋白発現については先行研究で得られたデータを使用します。これらの発現と臨床因子、予後との関連を解析し、肝がんに対する意義を明らかにします。

[取得する情報]

年齢、性別、身長、体重、BMI、血液型、標準肝容積、術前の血液検査データ(HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、

HBV-DNA、HCV 抗体、HCV-RNA、HCV ジェノタイプ、HTLV-I 抗体、血算(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、白血球数、白血球分画、リンパ球分画、血小板数、RDW、MPV、PDW)、総ビリルビン、AST、ALT、GGT、ALP、LDH、総コレステロール、尿酸、総胆汁酸、CRP、PT、APTT、AT 活性、ICG15分値、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、血清鉄、不飽和鉄結合能、フェリチン、トランスフェリン飽和度、総タンパク、アルブミン、グロブリン、蛋白分画(アミノ酸分画)、BCCA、遊離脂肪酸、脂肪酸分画、カルニチン分画、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン、IV 型コラーゲン 7S、M2BPGi、AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-2、CEA、CA19-9、術前治療の有無と治療効果、術前人工透析の有無、アルコール歴、喫煙歴、静脈瘤の有無、手術歴、既往歴、糖尿病の有無、高血圧の有無、抗凝固剤および抗血小板薬の有無、術前抗ウイルス療法の有無と治療効果の有無、治療前画像所見、骨格筋量、握力、腫瘍径、腫瘍個数、脈管浸潤の有無、PET 値、Child 分類、肝障害度、ALBI スコア、FIB4 index、NLR、PLR、LMR、CAR、NPS、SIS、SII、LCR、炎症スコア、APRI、AAR、MELD スコア、フレイルスコア、PNI、GNRI、CONUT スコア、ミラノ基準、九大基準、BCLC 分類、手術術式、術中所見、術中輸血の有無、手術時間、肝阻血時間、切除肝重量、切除断端距離、術後合併症の有無と内容、入院日数、在院日数、術後早期の再入院の有無、腫瘍の肉眼分類、腫瘍の病理学的診断、分化度、病理学的脈管浸潤の有無、肝硬変の有無、脂肪肝の有無、術後抗ウイルス療法の有無と治療効果の有無、術後化学療法の有無、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、再発後の化学療法の有無と治療効果、再発後に行なった MSI 検査結果、再発後に行なった遺伝子パネル検査結果、生存の有無、生存期間

5. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の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・教授 吉住朋晴の責任の下、厳重な管理を行います。

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。

7. 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同分野 教授 吉住朋晴の責任の下、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同分野 教授 吉住朋晴の責任の下、10 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、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。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、部局等運営経費金でまかなわれます。

9. 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という疑問が生じることがあります。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局等運営経費金でまかなわれており、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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

10. 研究に関する情報の公開について

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、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

1.1. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについてもあなたに権利はありません。

1.2. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1.3. 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)	九州大学病院 消化器・総合外科 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科分野 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科
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 准教授 伊藤 心二
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 教授 吉住 朋晴 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学分野 教授 小田 義直 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 助教 伊勢田 憲史 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 石川 琢磨 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 岩崎 恒 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 三田 純也 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 于明 洋

1.4. 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)	担当者： 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 伊藤 心二 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：itoh.shinji.453@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史