

神経内分泌癌におけるクロードイン 18.2 の発現パターンおよびその病態への関与を探索する 後ろ向き観察研究

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。その一つとして、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科では、現在神経内分泌癌の患者さんを対象として、クロードイン 18.2 の発現パターンおよびその病態への関与に関する「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観察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、2028 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

神経内分泌癌は、全身に存在する神経内分泌細胞に類似した形態をもつ悪性腫瘍であり、人口 10 万人あたり 6 人未満の発症率である希少がんのひとつです。原因は未解明ですが、腺癌や扁平上皮癌という異なる性質の悪性腫瘍が、遺伝子異常により神経内分泌癌へ変化する可能性があると言われています。全身の様々な部位に発生するため症状も多様であり、腫瘍がある部分に痛みが起こったり、腫瘍が消化器に発生した場合には食欲低下や吐き気、体重減少などの症状が現れたりすることがあります。

神経内分泌癌の治療法としては、腫瘍が局所に留まっている場合は手術での切除を行います。ただし、増殖速度が速いため、切除しても早期に転移・再発を起したり、診断の時点で既に遠隔転移が存在していたりすることも少なくありません。その場合は抗がん剤による化学療法が行われますが、有効性が立証された抗がん剤は未だに少なく、新たな治療開発が求められています。

今回血液・腫瘍・心血管内科では、神経内分泌癌の表面にクロードイン 18.2 というタンパク質が存在しているのか、その程度や割合を探索することを目的として、本研究を計画しました。クロードイン 18.2 は多くの胃癌細胞の表面に存在していることが知られ、このタンパク質を標的とした抗がん剤が胃癌の治療に有効であることが証明されています。本研究を行うことで、神経内分泌癌細胞の表面にもクロードイン 18.2 が一定以上の割合で存在することが示されれば、将来的に新たな治療標的となることが期待できると考えています。また、研究の対象となった方のうち、がん遺伝子パネル検査を受け、かつデータの研究目的での二次利用に同意されている患者さんについては、癌細胞表面のクロードイン 18.2 の存在の有無と遺伝子変異パターンとの間になんらかの関連がみられるかについて解析を行う計画としています。クロードイン 18.2 の有無に遺伝子変異の状況が影響していることが明らかになれば、神経内分泌癌がどのように発生するのか・広がっていくのかといった性質を知ることにつながる可能性があると考えています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科および共同研究機関において、2017 年 4 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日までに神経内分泌癌の診断または治療を受けた方のうち、生検や手術の切除組織などの標本が院内に残っている方を対象とします。また、本研究の公表時点で満 18 歳以上を対象とします。全体では 80 例、当院では 20 例の登録を目標としております。

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。

※日本国内でがん遺伝子パネル検査を受けたがん患者さんの情報が、がんゲノム情報管理センターに収集されております。上記の対象者の中で、2017 年 4 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日までにがん遺伝子パネル検査を受け、かつデータの研究目的での二次利用に同意されている患者さんの解析を行います。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、保管されている生検または手術標本を用いて、免疫組織化学染色という方法で細胞表面のクローディン 18 の発現を測定します。また、カルテより以下の情報を取得します。測定結果と取得した情報から、原発となる臓器ごとのクローディン 18 陽性割合や、予後との関連について解析を行います。

[取得する情報]

施設名、年齢(診断時)、性別、ECOG Performance status (PS)、原発部位、転移/再発部位、病理組織診断所見(Ki-67 index または MIB-1 index を含む)、血液検査項目(CEA、CA19-9、NSE、ProGRP)、手術歴、放射線治療歴、抗がん剤使用歴、転帰、治療効果(RECIST ver.1.1)、後治療の有無、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)登録 ID

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

共同研究機関の研究対象者の組織標本および情報についても、郵送にて収集し、詳しい解析を行う予定です。

5. 研究への参加を希望されない場合

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、ご連絡いただいた時に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へ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 社会環境医学講座 連携腫瘍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 社会環境医学講座 連携腫瘍学分野・

教授・馬場 英司の責任の下、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 社会環境医学講座 連携腫瘍学分野において同分野教授・馬場 英司の責任の下、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 社会環境医学講座 連携腫瘍学分野において同分野教授・馬場 英司の責任の下、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、部局等運営経費ならびに文部科学省科学研究費およびアステラス製薬株式会社からの受託研究費でまかなわれます。

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。

本研究ではアステラス製薬株式会社との間で利益相反状態が存在しますが、観察研究実施計画は上記要項に基づき調査され、利益相反状態が存在することによって研究対象者に不利益が及ぶおそれはないと判断されました。

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）

10. 研究に関する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、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。

11. 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。

12. 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。

13. 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 血液・腫瘍・心血管内科 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学分野 九州大学大学院医学研究院 社会環境医学講座 連携腫瘍学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 社会環境医学講座 連携腫瘍学分野 教授 馬場 英司	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター 助教 磯部大地 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 助教 土橋賢司 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 助教 伊東守 九州大学病院臨床教育研修センター 助教 山口享子 九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 助教 大村洋文 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 医員 田ノ上絢郎 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 医員 田口綾祐 九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科 医員 是石咲耶 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 上野翔平 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 上原康輝 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 今嶋堯志 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 北園貴史 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 井手宏二 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 草野亘 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 九州大学病院病理診断科・病理部 准教授 岩崎健 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学分野 助教 山本猛雄	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・	役割
	国家公務員共済組合連合会 佐世保共済病院：病院長 三ツ木 健二 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター：消化管・腫瘍内科 臨床研究センター長 江崎 泰斗	試料・ 情報収集

	国家公務員共済組合連合会浜の町病院：腫瘍内科 部長 草場 仁志 社会医療法人財団 池友会 福岡和白病院：化学療法センター長 柴田 義宏 <u>宮崎県地域医療支援機構 県立宮崎病院：内科 医長 在田 修二</u> 独立行政法人 地域医療機能推進機構 九州病院：血液・腫瘍内科 医長 篠原 雄大 国立病院機構九州医療センター：腫瘍内科 医長 田村 真吾 宗像医師会病院：内科 医員 相良 浩輔	
--	---	--

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、下記担当者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系学府病態修復内科学 大学院生 北園貴史 連絡先：〔TEL〕 092-642-5228（内線 5228） 〔FAX〕 092-642-5247 メールアドレス：kitazono.takafumi.049@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。

九州大学大学院医学研究院長 須藤 信行