

研究計画公開用文書

研究課題名 膵癌における癌関連遺伝子の網羅的検索と発現機能解析

研究組織

研究責任者 名古屋大学医学部附属病院消化器外科二・教授・小寺 泰弘
研究分担者 名古屋大学医学部附属病院消化器外科二・講師・山田 豪
名古屋大学医学部附属病院消化器外科二・病院助教・林 真路
名古屋大学医学部附属病院消化器外科二・助教・神田 光郎
共同研究者 米国 Baylor University Medical Center, Center for
Gastrointestinal Research・Director・Ajay Goel

研究等の概要

進行膵癌は、有効な全身治療法が確立されておらず、いまだ予後不良である。本研究では、膵癌に対する新規の診断および治療標的となりうる分子を同定する（参考文献 1-4）ために、癌関連遺伝子の網羅的検索を行い、候補遺伝子の発現・機能解析を目的とする。

研究の対象

同意取得時に 20 歳以上であり、膵腫瘍（膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍等）と診断され、膵切除術を施行予定の患者のうち、研究内容を理解し、文書による同意が得られた患者を対象とする。同意を取得した患者に加え、1998 年 1 月から本研究が倫理委員会の承認を得るまでの期間に手術を行い、試料（血液、病理材料）や診療情報が保管されている患者も対象とする。

採取する試料および診療情報等

人体から得られる試料としては、血液材料と手術により切除された病理材料を用いる。また、対象患者のカルテから病理検査（組織型、リンパ節転移の有無など）や血液検査結果（腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、DUPAN-2、SPAN-1）、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白、トランスフェリン、コリンエステラーゼ）や、手術内容や術後予後（再発の有無、生存期間）を転記する。試料及び診療情報は、新規収集に加え 1998 年 1 月からの既存試料・診療情報同様に利用する。

研究方法

手術時に摘出された標本から腫瘍部組織と非腫瘍部組織を採取し、これを用

いた網羅的遺伝子発現解析を行う。それにより抽出された候補遺伝子において、以下の検体を用いて発現解析および機能解析を行う。

- ・治療前後の血清
- ・新鮮切除標本から採取した腫瘍部、非腫瘍部組織
- ・ホルマリン固定パラフィン包埋切片（病理部保存の検体）

上記は適切に保存し、全て連結可能な匿名化を行う。

研究対象となる遺伝子がどの程度発現しているかを調べるため、各種遺伝子学的検査法を用いて、マイクロ RNA、mRNA や蛋白の発現量を解析する。発現状態が臨床像にどのような影響を及ぼしているかを各種統計的手法によって解析する。これら過程により、その発現度が膵癌の発癌や進展に関連していると考えられた遺伝子に対しては、膵癌細胞株を用いた機能解析を行う。機能解析は、主に SiRNA 法によるノックダウンによって腫瘍細胞の浸潤、遊走、増殖能への影響を評価する。具体的には、浸潤能は Matrigel Invasion Chambers (BD Biosciences)を用いた Cell invasion assay、遊走能は Wound - healing assay、増殖能は Cell proliferation assay によって評価し、ノックダウン前後で比較することで腫瘍細胞への影響を調べる。

同様の研究を、共同研究機関である米国 Baylor University Medical Center, Center for Gastrointestinal Research と匿名化された試料および診療情報を共有して行う。

研究実施場所

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学

米国 Baylor University Medical Center, Center for Gastrointestinal Research

研究期間

実施承認日～2022年12月31日

研究における医学倫理的配慮

(1) 研究の対象とする個人の人権の擁護

①診断治療方法の危険性又は重篤な副作用の有無

本研究は、通常診療に伴って得られる試料（血液検体、手術標本）を使用する研究であり、対象患者に対する危険性や副作用はない。

②プライバシーの権利その他個人の人権を保障するための配慮

患者由来試料の扱い方については、個人情報保護法の下で手引書を作成して

徹底した管理を実施する。患者資料は連結可能な匿名化を図り、外部から隔離された研究室内に設置された冷蔵庫あるいは冷凍庫に保存する。サンプルには、連結可能な匿名記号のみを記載し、試料の保管管理は研究分担者が行う。連結表および診療情報データベースは、それぞれ別々の施設可能な医局内に固定されたパソコンに保存し、ファイルには常時パスワードロックを行う。共同研究機関である米国 Baylor University Medical Center, Center for Gastrointestinal Research においても同様である。

③個人情報の利用目的

診療データを含む個人情報はすべて匿名化され、遺伝子発現解析結果との相関性を調べるデータ解析にのみ使用する。

(2) 被験者に理解を求め同意を得る方法

①研究についての説明内容

倫理委員会承認後の新規患者においては、文書による説明を行い、記名捺印または署名された同意文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本は、名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学内の施設可能な棚に保管場所を設け、研究分担者が適切に保管する。

既存試料、診療情報を用いる患者については、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って試料は全て連結可能匿名化を行うため、被験者に不利益は生じないと考えられ、改めて個別の同意取得は行わない。

(3) 研究によって生じる個人への不利益と医学上の利益又は貢献度の予測

①個人の不利益

本研究は通常診療に伴う新規及び既存試料、診療情報を使用する研究であり、患者が診療ならびに治療を受ける上で如何なる不利益や影響は受けない。有害事象の発生は想定されないため、補償のための措置は行わない。

②医学上の利益又は貢献度

期待される研究成果：新規膵癌関連遺伝子の発見とその発現・機能の解明。
被験者が得られると期待される利益について：膵癌の新規診断法および治療法開発の礎となる。

(4) 研究情報の開示

患者本人および家族の希望により、研究計画と研究方法についての資料を手または閲覧することができる。ただし他の患者さんの情報は含まない。

(5) 研究結果の公表

研究の成果は、学会や学術雑誌およびデータベース等で公に発表されることがあるが、患者本人や家族の氏名などが特定されることはない。

(5) 備考

経費については自己資金（獲得した研究助成金）によって負担する。
利益相反について申告すべき事項はない。

(6) 問い合わせ・苦情の受付先

研究に参加したくない場合、情報の修正、情報の開示を要望する場合、以下へご連絡ください。

○問い合わせ先

担当医師：山田 豪、林 真路

（電話 052-744-2249、ファックス 052-744-2252）

○苦情の受付先

名古屋大学医学部経営企画課：(052-744-2479)

参考文献

1. Yamada S, Fujii T, Kanda M, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Nakao A, Kodera Y. Value of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2013 Dec;100(13):1791-6.
2. Yamamura K, Kasuya H, Sahin TT, Tan G, Hotta Y, Tsurumaru N, Fukuda S, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Yamada S, Nakayama G, Fujii T, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Fujiwara M, Tanaka M, Kodera Y. Combination treatment of human pancreatic cancer xenograft models with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib and oncolytic herpes simplex virus HF10. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):691-8.
3. Yamada S, Fuchs BC, Fujii T, Shimoyama Y, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Tanabe KK, Kodera Y, Nakao A. Epithelial-to-mesenchymal transition predicts prognosis of pancreatic cancer. *Surgery*. 2013 Nov;154(5):946-54.
4. Yamada S, Fujii T, Shimoyama Y, Kanda M, Nakayama G, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Fujiwara M, Nakao A, Kodera Y. Clinical Implication of Morphological Subtypes in Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb 22.