

受付番号： 2017-1-567

課題名：腫瘍内不均一性に基づいた膵腫瘍の薬剤耐性機能の解明

1. 研究の対象

2012年1月～2016年12月に東北大学病院肝胆膵外科で膵癌の切除術を受けられた方。

2. 研究目的・方法

[研究期間]2017年9月～2020年3月

[研究の学術的背景]

膵がんは他のがんに比較して抗がん剤の治療効果が弱く、なぜ抗がん剤に耐性なのかを明らかにすることは治療効果を向上させる意味で極めて重要です。ひとつの仮説として、がん組織中には抗がん剤に感受性を示す（効きやすい）細胞と耐性を示す（効きにくい）細胞が入り混じっていることが考えられ、このような状態を「腫瘍内不均一性」といいます。このことにより、抗がん剤を投与しても、感受性のある（効きやすい）細胞のみが死滅し、耐性のある（効きにくい）細胞のみが生き残り、結果として耐性のある細胞が優位に増殖することで、次第に抗がん剤の効きが悪くなってしまうことが起こり得ます。今後は耐性を示す細胞を標的とした治療が理想的ですが、耐性をもった細胞は感受性のある細胞と何が違うのか、耐性をもった細胞はどのような機序で抗がん剤から身を守っているかについてはほとんど明らかになっていません。

[研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか]

膵がんの抗がん剤に対する耐性のメカニズムを明らかにするために、抗がん剤耐性に関わる因子（遺伝子・タンパク質・代謝産物）を同定することを目的とします。抗がん剤治療後に切除された膵がん組織から細胞を採取し、がんの発生、増殖にかかわる遺伝子または薬剤の輸送、代謝にかかわる遺伝子の変異を解析します。

[本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義]

これまでの抗がん剤に対する耐性に関わる基礎的研究の多くは、細胞株を培養皿で培養し、薬剤を培地に添加することで耐性を身につけさせるような研究がほとんどでした。本研究では、抗がん剤治療後の切除組織を用いることで、より生理的な環境（体内に近い環境）で耐性を示す細胞集団の的特徴を明らかにできる点が特色であり独創的であります。さらに、当科は膵がんに対する術前治療の第Ⅲ相臨床試験（Prep-02/JSAP-05,

UMIN000009634)を主導していることもあり、抗がん剤治療後に切除された切除腫瘍組織を多数保有しています。本研究より得られた解析結果と臨床情報、病理組織学的特徴を比較することによって、様々な角度からの検討を多数例で行うことが可能になります。

抗がん剤耐性の本質に関わる重要な細胞集団（がん幹細胞とよばれることがあります）、および因子が明らかとなり、次世代の個別化医療の開発につながれば、他のがんに対しても応用可能な波及効果が期待されます。結果として、将来の腫瘍がん患者の予後改善という社会的要請に応じ、多大な貢献をもたらすことが期待されます。

方法は、東北大学病院肝胆膵外科で2012年1月から2016年12月までの間に全身化学療法後に切除された膵癌症例50例を対象とします。対象症例の切除組織（ホルマリン固定パラフィン包埋組織）から、腫瘍部のみを選択的に採取し、（核酸）DNAを抽出します。次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異解析や免疫染色を行い、薬剤耐性関連因子の変異解析や発現解析から得られた結果と病理学的因子、臨床情報との関連性について検討を加えます。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：切除標本のパラフィン包埋ブロック

情報：カルテ番号、病理検体番号、無再発生存、切除率、（遺残のない）R0切除率、画像奏功率、腫瘍マーカー低下率/正常化率、組織学的治療効果

4. 外部への試料・情報の提供

該当なし

5. 研究組織

研究責任者 水間正道 東北大学病院 肝胆膵外科 助教

研究分担者（学内）

海野倫明 東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野 教授

元井冬彦 東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野 准教授

高舘達之 東北大学高度教養教育・学生支援機構 臨床医学開発室 助教

伊関雅裕 東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野 非常勤講師

畠 達夫 東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野 非常勤講師

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、

研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者 水間 正道 (みずま まさみち)

研究分担者 畠 達夫 (はた たつお)

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

東北大学病院 肝胆膵外科 院内講師

TEL: 022-717-7205 FAX: 022-717-7209

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先：「6. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

- 1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

- 2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③ 法令に違反することとなる場合