

受付番号： 2019-1-585

課題名：「ピロリ菌除菌療法後の炎症性胃発癌過程におけるストレス関連細胞老化マーカー発現動向に関する後ろ向き研究」

1. 研究の対象

2000年～2019年12月に「除菌後胃癌（ピロリ菌除菌療法成功後2年以上経過したのちに新たに診断された胃癌病変）」の精査・加療目的に当科を受診された方

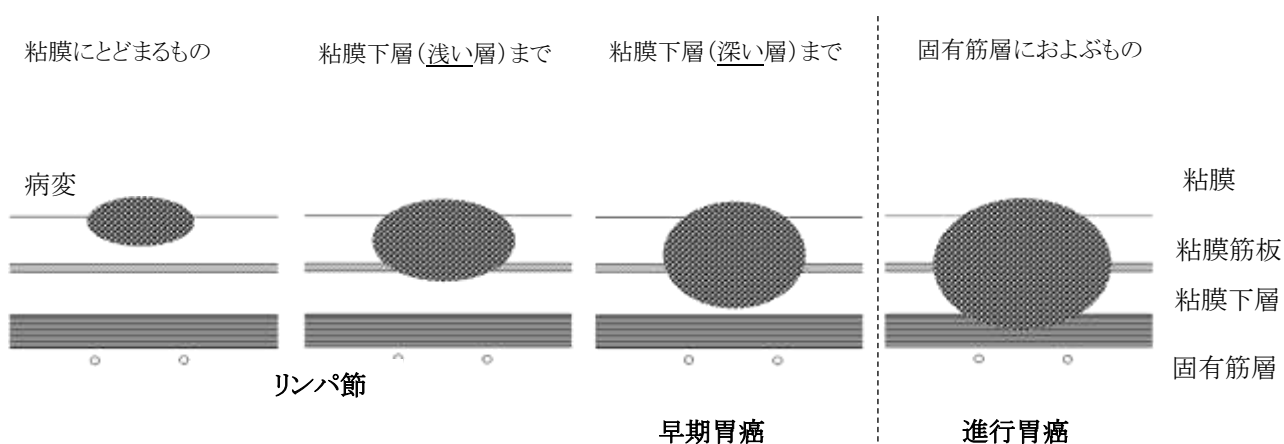
2. 研究期間

2020年1月（倫理委員会承認後）～2022年12月

（登録期間：～2019年12月、追跡期間：～2022年12月）

3. 研究目的

ピロリ菌除菌療法成功後に発見された「除菌後胃癌」のうち粘膜癌・粘膜下層浸潤癌・進行癌の臨床的病理学的特徴の違いを解析し、それらのホルマリン固定標本をもちいて、胃発癌・がん細胞の分化制御の過程における細胞老化・上皮間葉転換の制御メカニズムの関与の可能性を明らかにする



4. 研究方法

・ ケースコントロール研究

【仮説】除菌後胃癌が「粘膜癌-粘膜下層浸潤-進行癌」と進展するにつれて、自然免疫受容体 Toll-like Receptor 2 の発現増加・細胞老化マーカー（4-hydroxynonenal (4-HNE)）の発現低下・上皮間葉転換マーカー（snail/ slug/ zeb/ twist）の発現増加・細胞老化と上皮間葉転換との制御に関与する幹細胞マーカー（Bmi1）の発現増加が認められるかもしれない。また、その過程で、遺伝子発現に影響しうる microRNA 発現の特徴（プロファイル）の変化が認められるかもしれない

【対象】診療録から、「除菌後胃癌」対照患者（約 100 例と推定）を同定し、粘膜下層浸潤癌（10 例程度）+進行癌（5 例程度）：粘膜癌=1:2 の割合で、年齢・性別をマッチさせた症例を粘膜癌症例群から抽出し、解析する。

【検討項目】

<主要評価項目>

粘膜癌-粘膜下層浸潤癌-進行癌での癌幹細胞ポリコム遺伝子 Bmi1 発現の比較検討（免疫染色）

<副次評価項目>

- 1) 病理学的特徴の比較検討：粘膜癌-粘膜下層浸潤癌-進行癌での病理組織型（分化型-低分化型（混在も含む））の違い
- 2) 細胞老化マーカー発現の比較検討（免疫染色）：4-HNE/ γ H2AX/ p16/ p21
- 3) 上皮間葉転換マーカー発現の比較検討（免疫染色）：snail/ slug/ zeb/ twist
- 4) 自然免疫受容体発現の比較検討（免疫染色）：Toll-like Receptor 2
- 5) 細胞増殖マーカーの比較検討（免疫染色）：Ki67
- 6) microRNA 発現の比較検討（qPCR）：196a-5p, 196b-5p, 324-5p, mir-21, *let-7a*
- 7) EBV 感染（in situ hybridization）:EBER1 （進行癌のみ）
- 8) 臨床的特徴の比較検討：性別、年齢、身長・体重、ピロリ菌除菌療法を受けた理由、飲酒歴・喫煙の有無、除菌療法から胃癌発見までの経過期間、酒歴・喫煙の有無、除菌療法から胃癌発見までの経過期間、内視鏡所見

なお、検体中タンパク発現は免疫組織学的検討で評価し、その発現率（独立した3視野（High-power fields）中のターゲットタンパク陽性細胞数/胃粘膜上皮細胞100個を、臨床データを知らない独立した観察者2名が評価する）について調査する。microRNA 発現についてはホルマリン固定標本からレーザーマイクロダイセクションで検体を採取胃癌発見までの経過期間、内視鏡所見（胃癌病変・背景胃粘膜）

なお、検体中タンパク発現は免疫組織学的検討で評価し、その発現率（独立した3視野(High-power fields)中のターゲットタンパク陽性細胞数/胃粘膜上皮細胞100個を、臨床データをブラインドとした独立した観察者2名が評価する）について調査する。microRNA発現についてはホルマリン固定標本からレーザーマイクロダイセクションで検体を採取し、qPCRで発現量を算出する。連続変数はANOVA（分散分析）で、カテゴリ分類はχ²検定で有意差検定する。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：病歴、治療歴、内服薬、既往歴、年齢、性別、病理組織結果、内視鏡検査、CT画像、など

試料：ホルマリン固定標本（手術、内視鏡治療で摘出した組織など）

<個人情報の保護・研究結果の取扱いについて>

研究はあなたの個人情報を守った上で行われます。

- 1) この研究で得られた検体やデータは、匿名化して研究用IDで管理します。研究の結果は、学会や医学雑誌等にて公表される予定ですが、その際もあなたのお名前や個人を特定する情報は使用いたしません。
- 2) 得られた検体は研究終了後まで保管し、匿名化したまま廃棄いたします。

6. 外部への試料・情報の提供

該当なし

7. 研究組織

本学単独研究

本研究は、研究責任者のグループの研究費や科学研究費により公正に行われます。そのため、あなたが試験薬の使用に伴う費用を支払う必要はありません。本研究の利害関係については、現在のところありません。今後生じた場合には、東北大学利益相反マネジメント委員会の承認を得たうえで研究を継続し、本研究の利害関係についての公正性を保ちます。

また、あなたから提供された検体・検査データを、この研究以外の将来の研究による医療の向上を目的として、現時点では特定されていない将来の研究のために用いる可能性があります。個人情報を守った上で行われます。

8. お問い合わせ先

研究の概要は、公開データベース（大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）に登録し、研究計画書に変更があった場合や研究進捗に応じて、適宜更新いたしておりますが、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：

担当者の所属・氏名：病院 消化器内科・宇野 要

住所：宮城県仙台市青葉区星稜町 1-1 消化器内科医局内

電話：022-717-7171

研究責任者：

東北大学病院 消化器内科 宇野 要

◆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問い合わせ先：

担当者の所属・氏名：病院 消化器内科・宇野 要

住所：宮城県仙台市青葉区星稜町 1-1 消化器内科医局内

電話：022-717-7171

※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