

受付番号： 2023-1-283

課題名：消化管、膵 NET における GLUT2、MGMT、SSTR2 の発現、ホルモン産生に関する研究

1. 研究の対象

1980年～2027年11月までに、東北大学病院、愛知県がんセンター中央病院、関西電力病院、野江病院、東京医科歯科大学、京都大学、北海道大学、みやぎ県南中核病院、大崎市民病院、仙台オープン病院、仙台厚生病院、みやぎ県立がんセンター、広南病院にて膵、及び消化管、胆嚢、胆管、肝神経内分泌腫瘍、胸部神経内分泌腫瘍、褐色細胞腫、パラガングリオーマ(現在のCauda equina neuroendocrine tumorも含む)、メルケル細胞癌、甲状腺髄様癌、嗅神経芽腫、泌尿器関連(腎、膀胱、前立腺など)神経内分泌腫瘍、副甲状腺腺腫・腺癌、下垂体神経内分泌腫瘍(主に下垂体腺腫)、頭頸部神経内分泌腫瘍、女性生殖器発生神経内分泌腫瘍、神経内分泌腫瘍の転移の手術、生検を受けた方。東北大学病院において、2019～2020年に消化管、膵の手術を受けた方。年齢は手術時に20歳以上であることとし、病期、性別は問わない。

2. 研究期間

2018年7月(倫理委員会承認後)～2027年11月

3. 研究目的

2015.2に膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する抗腫瘍薬として本邦で発売になった STZ (ストレプトゾシン) の効能・効果は膵・消化管 NET であるが、海外においても臨床的に消化管 NET に対するエビデンスは少ない。STZ はグルコーストランスポーター 2(以下、「GLUT2」) を介して細胞内に取り込まれ、殺細胞効果を発揮すると考えられている。また STZ は DNA アルキル化剤であることから、DNA 複製を miscording させ、細胞周期の G2/M 期に働き、腫瘍細胞のアポトーシスを促進することで作用を発揮する。従って、治療標的細胞での GLUT2 の発現動態、DNA 修飾を修復する酵素である MGMT 発現を調べることは、治療効果を予測する上で重要と考えられ、薬剤選択におけるバイオマーカーとなり得る可能性がある。さらに、GLUT2 は正常膵島においては、インスリンを分泌する β 細胞に発現しており、神経内分泌腫瘍においてもインスリン分泌能と関連があることが推測される。また、GLUT2 同様、正常膵島においてインス

リン分泌に関連のある GLP-1R に関しても、GLUT2 と同様のことが言え、GLUT2 発現とも関連性があることが推測される。また、膵では GLUT2 は β 細胞に発現していることがわかっているが、消化管神経内分泌細胞における発現は詳細に分かっていない。そこで、神経内分泌腫瘍の normal counterpart である正常神経内分泌細胞における GLUT2 発現をホルモン産生別に詳細に検討する。

また、神経内分泌腫瘍では近年ソマトスタチンアナログも治療に使用されているが、SSTR2 の発現と治療効果についての研究はあまりなされていない。今回の研究では、消化管 NET におけるこれらバイオマーカーの発現を観察する。また、膵神経内分泌腫瘍ではホルモン産生能の違いにより SSTR2 発現が異なる報告があり、神経内分泌腫瘍の normal counterpart である正常神経内分泌細胞における SSTR2 発現の差に起因することが推定される。そこで、神経内分泌腫瘍の normal counterpart である正常神経内分泌腫瘍における SSTR2 発現をホルモン産生別に詳細に検討する。また、ソマトスタチンアナログの治療効果として、ホルモン症状の緩和があり、各種の神経内分泌腫瘍におけるホルモン産生を把握することは重要であり、検討を進める。また、近年注目されている免疫療法や遺伝子異常に関連すると考えられている蛋白発現についても検討する。

4. 研究方法

① 上記対象症例において、Glut2, GLP-1R, Neurotensin receptor (1, 2, 3), MGMT, SSTR2, Prame, DAXX, ATRX を中心とした免疫組織化学・in situ hybridization・PCR 等による検討を行い腫瘍細胞における発現動態を確認し、発現率の相違を検討する。また、膵臓、消化管以外の部位で発生した神経内分泌腫瘍あるいはカルチノイドにおける発現とも比較検討する。また、GLUT2, GLP-1R, Neurotensin receptor (1, 2, 3) に関しては、臨床病理学的インスリン分泌能やその他臨床所見と関連付けて検討する。その他、遺伝子関連タンパク、転写因子の他、診断に必要な免疫染色を随時行う。また、希少な神経内分泌腫瘍(肝胆道系神経内分泌腫瘍や Cauda equina neuroendocrine tumor)については、包括的な遺伝子解析を施行する。

② 病理学的インスリン分泌能に関しては、insulin, proinsulin を染色し、検討する。

③ 消化管神経内分泌腫瘍、消化管神経内分泌細胞(胃、十二指腸、小腸、直腸、膵)の分類に関しては各種ホルモン(serotonin, glucagon, somatostatin, gastrin, VMAT2, Ghrelin, VIP, Cholecystokinin, gastric inhibitory peptide, glucagon like peptide, peptide YY, Motilin, Neurotensin, Secretin)を免疫組織化学的に検討し、SSTR2 発現との関連性を確認する。また、他の神経内分泌腫瘍においても適宜各種ホルモンを検討する。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：東北大学病院、愛知県がんセンター中央病院、関西電力病院、野江病院、東京医科歯科大学、京都大学、北海道大学、みやぎ県南中核病院、大崎市民病院、仙台オープン病院、仙台厚生病院、みやぎ県立がんセンター、広南病院において腫瘍の切除が行なわれ、神経内分泌腫瘍(カルチノイド、褐色細胞腫、パラガングリオーマ、下垂体腺腫、甲状腺髄様癌等の広義の神経内分泌腫瘍を含む)あるいは神経内分泌腫瘍の転移と診断された症例の病理組織検体。東北大学病院において、神経内分泌腫瘍、炎症性腸疾患、糖尿病等の明らかな内分泌異常、抗がん剤治療の既往のない症例の消化管、膵切除検体。愛知県がんセンター中央病院、関西電力病院、野江病院、東京医科歯科大学の症例については、未染プレパラートの状態で東北大学病院へ郵送される。

情報：年齢、性別、発生部位、組織型、病理学的T因子等

6. 外部への試料・情報の提供

該当なし

7. 研究組織

東北大学病院 鈴木貴
愛知県がんセンター中央病院 原和生
関西電力病院 河本泉
野江病院 太田秀一
東京医科歯科大学 工藤篤
京都大学 増井俊彦
北海道大学 土川貴裕
みやぎ県南中核病院 鈴木博義
大崎市民病院 坂元和宏
仙台オープン病院 澤井高志
仙台厚生病院 赤平純一
みやぎ県立がんセンター 佐藤郁郎
広南病院 川口奉洋
ノーベルファーマ株式会社 山本浩之
帝人ファーマ株式会社 武田健治

8. 利益相反（企業等との利害関係）について

(本学では、研究責任者のグループが公正性を保つことを目的に、情報公開文書において企業等との利害関係の開示を行っています。)

本研究は、運営費交付金、ノーベルファーマ(株)との共同研究契約に基づき受け入れた研究費、及び帝人ファーマ(株)との受託研究契約に基づき受け入れた研究費を財源に実施し、分担者である藤島准教授がノーベルファーマ(株)、及び帝人ファーマ(株)と本研究に係る研究契約を締結していたが、それぞれの企業との契約期間が終了したため、今後は研究費の受け入れは行わない。

本研究は、研究責任者のグループにより公正に行われます。本研究における企業等との利害関係に追加・変更が生じた場合はその都度、東北大学利益相反マネジメント委員会へ申告し審査を受けることにより、本研究の企業等との利害関係についての公正性を保ちます。

9. 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ないので、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：

鈴木貴（研究責任者）

東北大学医学系研究科病理診断学分野

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7440 FAX 022-273-5976

E-mail t-suzuki@patholo2.med.tohoku.ac.jp

◆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：「9. 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