

膵癌における Programmed cell death ligand 1(PD-L1)と上皮間葉移行、癌幹細胞マーカーに関する研究

～膵癌が免疫機構から逃れるために何をしているのか～

・はじめに

生体内で病原体や癌細胞などの異常な細胞を認識し除去することで、生体を病気から保護する機構として免疫系は非常に重要な役割を担っています。ところが、癌細胞が Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)を発現することで、それらの免疫系から免れている事が報告されました。PD-L1 を標的とする抗体はすでにある種の癌では臨床応用されており、膵癌についても有用であるとする動物実験の報告があります。膵癌は手術で取りきれたとしても、術後の再発や転移が問題になる事が多く、その仕組みについては不明な点が多く研究が必要です。

我々は、再発転移に重要とされる機構として、上皮間葉移行と癌幹細胞に注目しています。上皮間葉移行とは、上皮細胞が細胞同士の接着機能を失いひとつひとつの細胞がバラバラになる機構で、癌の転移や周囲組織への浸潤の際に重要であるとされています。幹細胞とは様々な細胞に分化する能力を持つ細胞で、近年癌細胞にも幹細胞の性質をもつものが存在する可能性が指摘されています。幹細胞が残存している限り、癌の再発や転移は生じやすくなると考えられます。特に膵癌のように術後の再発転移が問題になる癌では癌幹細胞の研究は重要であるかもしれません。これら上皮間葉移行を起こしている細胞や癌幹細胞における PD-L1 の発現について調べる事で、膵癌の再発転移と癌細胞が免疫から逃れる機構についての理解、さらにはそれらに関連する分子をターゲットとした治療につなげることが可能ではないかと考えています。

・対象

九州大学消化器・総合外科、九州がんセンター外科、大分赤十字病院外科において 1995年4月1日から 2014年12月31日までに膵癌の診断で切除術を受けられた方の診断に用いた余剰分の切除標本を用います。150名を対象に致します。うち九州大学消化器・総合外科での対象者は40名です。

対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。

・研究内容

九州大学消化器・総合外科、九州がんセンター外科、大分赤十字病院外科で膵癌に対し切除された切除標本を使って、癌幹細胞マーカーである LGR5, EREG, HLA-DMA、上皮間葉移行関連分子である E-cadherin, Vimentin, Snail, Slug,

Zeb-1、免疫回避分子である PD-L1 の発現を免疫組織染色で調べます。これら分子の発現量の違いと① 臨床所見（年齢、性別、病歴に関する情報（再発、転移形式、腫瘍マーカーである CEA, CA19-9, SPan-1, DUPAN-2 値）② 病理学的所見（分化度、脈管侵襲、リンパ管侵襲、神経叢侵襲、転移）に関連があるかを検討します。

なお本研究は九州大学消化器・総合外科を研究代表機関とし、大分赤十字病院、九州がんセンターと共同で行います。大分赤十字病院、九州がんセンターには、組織の提供を行っていただきます。

また、研究計画書及び研究の方法に関する資料については、ご要望があればいつでも入手または閲覧が可能です。各施設の代表もしくは、九州大学 消化器・総合外科 今井までお問い合わせください。

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。

・個人情報の管理について

個人情報漏洩を防ぐため、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野においては、個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしております。また、本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文等）の際には、患者さんを特定できる情報は一切含まれません。

データの二次利用について 本研究において得られたデータ等は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野教授 前原 喜彦の責任の下、将来別の医学研究に再び利用する目的（二次利用目的）で本研究終了後も保存させていただきます。ただし、二次利用する試料、データ等は将来新たに計画・実施される医学研究が倫理審査委員会で承認された後に利用するものとします。もしデータの二次利用を希望されない場合は、ご連絡ください。該当する膵癌の検体、カルテ情報は研究終了後、九州大学大学院外科学研究院消化器・総合外科学分野において同分野教授前原 喜彦の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄いたします。

なお、患者様ご本人またはご家族の方からの個人情報開示のご要望があった際には、我々の保有する個人情報のうちご本人に関するものについて開示いたします。

・研究期間

研究を行う期間は承認日より 2018 年 3 月 31 日まで

・医学上の貢献

本研究により被験者となった患者さんが直接受けることができる利益はありませんが、将来研究成果は膵癌の転移再発機序の解明及び新しい治療法の発見の一助になり、多くの患者さんの治療と健康に貢献できる可能性が高いと考えます。

・利益相反の有無について

本研究の実施に際し、特に問題となる利益相反関係はありません。

・研究機関

- 本研究は九州がんセンター外科、大分赤十字病院外科との共同研究です。
九州大学病院 代表 石橋 達朗
国立病院機構 九州がんセンター・肝胆膵外科 代表 山下洋市
日本赤十字社 大分赤十字病院・第一外科 代表 福澤謙吾

研究責任者：

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野・教授 前原喜彦

研究分担者：

九州大学大学院医学研究院形態機能病理・教授 小田 義直

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野・准教授 調 憲

九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野・大学院生 今井 大祐

共同研究者：

国立病院機構 九州がんセンター・肝胆膵外科 山下洋市

国立病院機構 九州がんセンター・肝胆膵外科 辻田英司

国立病院機構 九州がんセンター・病理診断科 医長 田口健一

日本赤十字社 大分赤十字病院・第一外科 部長 福澤謙吾

日本赤十字社 大分赤十字病院・病理診断科 部長 米増博俊

研究事務局：九州大学消化器・総合外科

連絡先担当者：

九州大学消化器・総合外科 准教授 調 憲

電話：092-642-5466 E-mail：kshirabe@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院医学系学府 消化器・総合外科学分野大学院生 今井大祐

電話：092-642-5466 E-mail：imai@surg2.med.kyushu-u.ac.jp