

研究機関名：東北大学

受付番号： 2016-1-220、221
研究課題名 大腸癌肝転移巣における抗癌剤効果規定因子に関する研究
実施責任者（所属部局・分野等・職名・氏名）： 東北大学病院・胃腸外科・院内講師 大沼 忍
研究期間 西暦 2016年 6月（倫理委員会承認後）～ 2017年 3月
対象材料
■過去に採取され保存されている人体から取得した試料 ■病理材料（対象臓器名：大腸癌肝転移巣） □生検材料（対象臓器名： ） □血液材料 □遊離細胞 □その他（ ） □研究に用いる情報 ■カルテ情報 □アンケート □その他（ ） 対象材料の採取期間：西暦 2007年 11月～西暦 2011年 12月 対象材料の詳細情報・数量等： （対象疾患名や数量等の詳細を記すこと。多施設共同研究の場合は、全体数及び本学での数量等を記すこと。） 2007年以降の大腸癌の転移性肝癌手術症例のうち、病理組織標本（ホルマリン固定パラフィン包埋）の薄切標本（3～5ミクロン厚5枚、10ミクロン厚10枚）を十分確保出来る症例。予定症例数： 300症例；肝切除前に治療を受けていない症例： 150例、オキサリプラチン（L-OHP）を含む一次治療が施行された症例： 150例、東北大学では10例ずつ。
研究の目的、意義 切除不能大腸癌を対象とした二次治療における IRIS 療法（S-1/CPT-11 併用療法）を標準療法の 1 つである FOLFIRI 療法と比較した第Ⅲ相試験（FIRIS 試験）の結果、FOLFIRI と IRIS（CPT-11/S-1）の無増悪生存期間に差がないことが証明された。この試験で、前治療としてオキサリプラチン（L-OHP）を含む治療を受けたグループでは IRIS が FOLFIRI に比べて生存期間を有意に延長していたことが分かった。L-OHP を含む治療を受けた症例に対する IRIS の有効性を示す分子生物学的なメカニズムを検討するために、公開データベースを利用してヒト腫瘍細胞 60 株の L-OHP に対する感受性並びにマイクロアレイによる遺伝子発現との関連を検討したところ、プラチナ系抗癌剤の耐性因子である ERCC1mRNA 量および 5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) mRNA は、L-OHP 低感受性株においては高感受性株と比較して共に高いことを見出した。この知見を検証するために、熊本大学の大腸癌肝転移手術摘出病理標本を試料として、ERCC1 および DPD の発現を検討したところ、切除前に L-OHP を含む治療がなかった 21 例に比べ、L-OHP を含む治療があった 24 例では ERCC1 と DPD の発現量が mRNA・タンパクともに有意に高いことを認めた。本知見は、L-OHP を含む治療を受けた症例の肝転移巣では ERCC1 と DPD の発現が共に高いので、L-OHP を CPT-11 に、5-FU を DIF 製剤である TS-1 に置き換えた IRIS が有用であることを理論的に支持するものである。しかしながら、単一施設の限られた症例数による結果であるので、多施設・多症例における再現性を確認する必要がある。また ERCC1 と DPD の発現量が関連していたメカニズムとして、各遺伝子のプロモーター領域のメチル化が原因となっているという仮説についても合わせて検証することを目的とする。また、大腸癌肝転移巣における新規の抗癌剤効果規定因子を見つけるため、余剰試料の一部を用い、抗癌剤効果規定関連遺伝子の mRNA 量を測定する
実施方法

1. 腫瘍組織中の7種の遺伝子発現量、すなわち ERCC1、DPD、Topo1、TS、TP、VEGF および EGFR、ERCC1 isoform、CD44、CD133、CD166、CD26、FUNCJ、BRCA1、ENT1、TK1、ABCB1、ABCG2、MRP1 遺伝子の mRNA 量を測定する。

2. 免疫染色にて DPD および ERCC1 のタンパク発現量を評価する

研究計画書及び研究の方法に関する資料の入手・閲覧方法

研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧を希望される場合は、他の研究対象者の個人情報や知的財産の保護等に支障のない範囲で入手（または閲覧）が可能です。ご希望の方は、下記の「本研究に関する問い合わせ・苦情等の窓口」にご連絡ください。

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：「本研究に関する問い合わせ・苦情等の窓口」

※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を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

本研究に関する問い合わせ・苦情等の窓口

東北大学病院胃腸外科：大沼 忍

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

TEL: 022-717-7205

FAX: 022-717-7209