

受付番号： 2018-1-314

課題名：プロテオミクスによる網羅的解析を用いた膵癌抗癌剤感受性 予測因子の同定

1. 研究の対象

2006年から2018年6月までに東北大学病院総合外科で膵癌の診断にて手術加療を受けられた方

2. 研究期間

2018年7月(倫理委員会承認後)～2023年3月

3. 研究目的

膵癌において唯一抗癌剤治療の効果予測が認められた感受性予測検査であるCollagen gel droplet-embedded culture drug sensitivity testing (CD-DST)を用いて、より簡便かつ実臨床での使用が可能となる感受性予測方法の確立を目指す

4. 研究方法

研究は①FFPEを用いた定量プロテオミクス解析、②免疫染色による検証、③臨床データを用いた検証の順に行う。

①FFPEを用いた定量プロテオミクス解析

a. 対象症例の設定：本検討では膵癌のkey drugである5-FUとGemcitabineに対する感受性について検証する。CD-DST法の感受性はT/C値(抗癌剤処置細胞数/抗癌剤非処置細胞数)にて評価され、高感受性：(50%以下)、中等度感受性(50-60%)、低感受性(60%以上)に分類される。本検証では各種抗癌剤に対するT/C値参考に高感受性症例を3例、低感受性症例3例を抽出する。

b. Shotgun proteomics(Discovery set)：Laser micro dissectionの手法にてパラフィン包埋切片(FFPE)より癌部のみを採取する。解析前処置を行ったのち液体クロマトグラフィー質量分析装置(LC/MS)を用いたShotgun proteomicsを行い、網羅的にタンパク質のプロファイルを検索する。専用のソフトウェア(MASCOT search engine)を用いアミノ酸配列データベースから、タンパク質プロファイルを同定し、スペクトラルカウント法にて半定量比較を行い候補タンパク質を選択する。

c. Targeted proteomics(Discovery set)：候補タンパク質に対して三連四重極型MSを用いたSelected reaction monitoring法によるTargeted proteomicsにて定量検証を行い、

候補タンパク質を絞りこむ。

②免疫染色を用いた検証 (Validation set)

候補タンパク質を用いて免疫染色を行う。CD-DST 法にて感受性が示された症例を対象としてその発現と結果とを検証する。単一因子で最適な評価が得られない場合には、複数の因子を抽出し CD-DST 法の結果を再現する最適な因子の組み合わせを検索する。

③臨床データを用いた検証

免疫染色法で得られた結果をもとに CD-DST の結果がない症例に対象を広げた検証を行う。術後補助治療としての抗癌剤治療は 2012 年以前は Gemcitabine, 2013 年以降は S-1 を投与しており、各抗癌剤使用時の効果を免疫染色法の結果と照らし合わせ評価する。本検討は 2006 年 1 月から 2018 年 6 月までの膵癌切除症例を対象とし、Stage 及び抗癌剤の完遂率などの条件を揃えたうえで各薬剤ごとに解析する。

④その他本研究に付随したサブグループ解析について以下の要領で施行する

解析方法：CD-DST 法による結果と臨床病理学的諸因子、周術期成績、術後治療、再発・生存転帰等を比較検討する。

評価項目：

- ・臨床病理学的因子：年齢、性別、身長、体重、病歴(現病歴、既往症、家族歴など)、腫瘍の主座、各種画像所見(病期、切除可能性、腫瘍径、PET 所見など)、腫瘍マーカー推移(CA19-9, CEA, DUPAN-2 など)、術前内視鏡処置、組織診断・細胞診、血液生化学検査(保険診療内で血液・尿検査で評価された項目)
- ・治療因子(術前治療の有無、術前治療薬剤、投与量、薬剤投与期間、術前放射線治療法、治療期間、内視鏡治療の有無・内視鏡治療の方法・回数、有害事象の有無・種類・程度、画像上治療効果、治療前後腫瘍マーカー推移など)
- ・周術期因子(術式、手術時間、出血量、術後合併症の有無・程度、術後在院日数、術後在院死亡の有無など)
- ・病理組織所見(組織診断、癌遺残度、日本膵臓学会膵癌取扱い規約記載に準ずる事項、術前治療効果判定、膵の線維化程度、免疫組織化学所見、など)
- ・病理検体を用いた特殊免疫染色法(通常の臨床診断には使用しないものの、膵癌細胞における増殖能や移動浸潤能、抗癌剤感受性やアポトーシス機能に関与すると考えられる因子を用いた免疫染色法)
- ・術後治療(術後補助療法の有無、治療薬剤・治療期間・投与量、内視鏡治療の有無・内視鏡治療の方法・回数、有害事象の有無・種類・程度、二次・三次(それ以降含む)治療の有無・薬剤・期間・投与量、腫瘍マーカーの推移、画像診断検査所見推移)、放射線治療の有無、放射線治療法、放射線治療期間など

・再発・生存（再発の有無，生存転帰，無再発生存期間，再発部位・診断法，再発後生存期間，全生存期間）など

5. 研究に用いる試料・情報の種類

本研究はカルテに記載された事項や，手術所見，病理所見などを用いて行う。また切除標本を用いた網羅的解析を行うべく，過去に採取されたホルマリン固定パラフィン包埋切片を使用する。

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

8. 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：

有明恭平

東北大学病院総合外科 助教

〒980-8574

宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL:022-717-7205

FAX:022-717-7209

E-mail : ariake@surg.med.tohoku.ac.jp

研究責任者：

有明恭平

東北大学病院総合外科 助教

〒980-8574

宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL:022-717-7205

FAX:022-717-7209

E-mail : ariake@surg.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お問い合わせ先：「8. 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