

当院において膵癌の治療を受けられた方およびそのご家族の方へ

—「切除可能・切除可能境界膵癌における術前化学療法が腫瘍細胞の多様性および腫瘍微小環境に与える影響の解明」へご協力をお願い—

研究機関名 岡山大学病院

研究責任者 岡山大学学術研究院医歯薬学域 消化器・肝臓内科学講座 教授 大塚 基之

1) 研究の背景および目的

膵癌は現在でも極めて予後不良な難治癌である。近年膵癌に対する抗腫瘍効果の高い化学療法が実臨床に導入され（2013年にFOLFIRINOX療法、2014年にGem/nab-PTX療法が保険収載）、その後2016年の膵癌取扱い規約改訂に伴い「切除可能性分類」の概念が登場した。以降、全ての膵癌は画像診断に従い「切除可能」、「切除可能境界」、「切除不能」に分類し治療方針を決定するようになった。新規化学療法の実臨床への導入や切除可能性分類に従った診断体系の構築により、膵癌治療成績は進歩しつつある。しかし、膵癌の生物学的な悪性度は他の消化器癌に比べて高いため、画像上切除可能と判断し術前化学療法後に手術を行っても早期再発死亡する症例が存在する。

分子病理学的なプロファイリングは、がん治療における個別化治療の可能性を示す有望な手段であり、腫瘍学的な予後因子となる可能性がある。ここ数年でその分子生物学的特徴の理解においても著しい進歩が見られている。膵癌のバルクRNA発現プロファイルにより2つのサブタイプが同定されている。膵臓祖細胞のスペクトラムを包括しているClassicalタイプと、内胚葉系のアイデンティティ喪失と染色体修飾因子の遺伝子異常、化学療法の抵抗性、生存率が低いという特徴を有するBasal-likeタイプに分類される。

上記の遺伝子発現プロファイルは、組織形態像との関連も報告されている。Moffitt分類のClassicalタイプでは高分化の管状腺癌が多く、Basal-likeタイプでは低分化腺癌や腺扁平上皮癌が多い。扁平上皮分化は、Basal-likeタイプの主要な転写因子がTP63となっている研究結果と合致している。また、予後の観点からは、Moffitt分類のBasal-likeタイプは予後不良である。

さらに遺伝子発現プロファイルについての不均一性や可塑性に関する研究が近年進んでおり、マルチサンプリング解析やシングルセル解析からは、遺伝子発現プロファイルは腫瘍内でも不均一であり、進展に伴う可塑性を有していることが示されている。

また、膵癌の発症機序並びに臨床的経過において腫瘍微小環境が重要な役割を果たすことが以前より報告されてきた。膵癌は非常に豊富な線維芽細胞、支持細胞、形成不良の血管系などの微小環境細胞に取り囲まれて存在しており、これらの細胞群と膵癌のクロストークは膵癌の浸潤性、治療への耐性、および多様性に深く関わっていることが知られている。

今までの先行研究の大部分が未治療の患者の腫瘍から検体採取されており、治療後の発現プロファイルのリモデリングは考慮されていない。本邦においてほとんど膵癌の症例で術前化学療法が行われる近年では、治療前後の検体での生物学的特徴の同定・変動を観察することが肝要と考える。ただし、免疫組織学的化学染色を行うことによりそれらを比較した検討⁶⁾は散見されるものの、遺伝子発現レベルで予後予測を検討した論文はほとんどない。術前化学療法前後の腫瘍もし

くは腫瘍微小環境の分子病理学的なプロファイルの変化量が予後予測バイオマーカーになりうるか、また術前化学療法後検体に基づく分子病理学的バイオマーカーは術前化学療法前検体に比べて予後予測が改善されるかを評価することで、薬剤が後治療に与える影響、ひいては個々の治療法に対する最適な患者像を明らかにするためのエビデンスを創出する。

2) 研究対象者

「消化器疾患の病態に関する遺伝子解析のための試料保存」（岡山大学病院・研 1602-047）にて文書同意が得られている方、2000年1月1日～2023年8月31日の間に岡山大学病院消化器内科・消化器外科において膵癌の治療を受けられた方 300名を研究対象とします。

3) 研究期間

研究機関の長の許可日～2028年12月31日

4) 研究方法

本研究は、膵癌患者の診断時生検検体、並び手術標本の残余検体を用いて空間シングルセル・マルチオミクス解析を実施し、膵癌細胞や腫瘍微小環境の差異を時空間的に解明する。

5) 使用する試料

本研究では「消化器疾患の病態に関する遺伝子解析のための試料保存」（岡山大学病院・研 1602-047）にて文書同意が得られている方で、2次利用可能な方の診断時および手術時のがん組織の残余検体を使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報が漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

6) 使用する情報

この研究に使用する情報として、カルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- ・ 年齢、性別、家族歴、既往歴
- ・ 診断時の病期分類、治療内容、診断時・手術前の検査データ、術後経過

7) 外部への試料・情報の提供の方法

この研究に使用する試料・情報は、一部のシーケンスデータの取得の目的に、外部解析機関（測定機関）別紙 2 参照に提供させていただきます。提供する情報の項目（試料）は、断時および手術時のがん組織の残余検体です。提供の際、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し、提供させていただきます。

8) 試料・情報の保存

この研究に使用した試料・情報は、研究の中止または研究終了後 5 年間、岡山大学病院血液・腫瘍・呼吸器内科学医局、またはゲノム医療総合推進センター内で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピューターに保存し、その他の試料・情報は施錠可能な保管庫に保存します。

9) 研究資金と利益相反

本研究は、研究代表者が所属する診療科の運営費交付金で実施します。この研究に関して利害関係が想定

される企業等で研究責任者や分担者あるいはその家族が活動して収入を得ているようなことはありません。

10) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究に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ください。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代理人の方（ご家族の方等も拒否を申し出ることが出来る場合があります。詳細については下記の連絡先にお問い合わせください。）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し出ください。ただし、すでにデータが解析され、個人を特定できない場合は情報を削除できない場合がありますので、ご了承ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者さんに不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・研究への利用を拒否する場合の連絡先>

研究機関の名称：岡山大学病院

所属：消化器内科

氏名：大里 俊樹

連絡先電話番号: 086-235-7219 （平日 9 時～17 時）

<解析機関>

マクロジェン・ジャパン社（東京、日本）

BGI JAPAN 社（兵庫、日本）

理研ジェネシス社（東京、日本）

iLAC 社（茨城、日本）

TAKARA バイオ社（滋賀、日本）

Human Metabolome Technologies 社（山形、日本）

アゼンタ社（東京、日本）

岡山ユーロフィンジェネティクスラボ（岡山、日本）

フィルジェン社（愛知、日本）

レリクサ社（東京、日本）

*いずれも遺伝子発現・変異解析を実施する。