

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院消化器・総合外科では、現在大腸癌の患者さんを対象として、大腸癌における PD-L1 発現と MSI (マイクロサテライト不安定性) の関係についての「臨床研究」を行っています。今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、平成 31 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

ヒトの細胞の核内には DNA が存在します。DNA は細胞分裂の際に複製されます。DNA ミスマッチ修復機構とは DNA の複製の際に生じるミスマッチ(核酸塩基が間違っって挿入されたり欠失したりする現象)を校正する修復システムの 1 つです。この修復システムの機能低下により、ミスマッチが校正されず様々な遺伝子の異常が積み重なり、細胞が悪性腫瘍化することがあります。次に DNA の中には 1~数塩基の塩基配列が繰り返すマイクロサテライトという部分があります。マイクロサテライトは DNA 複製時に繰り返す回数の間違いが生じやすい部分です。ミスマッチ修復機構の機能低下により悪性腫瘍化した細胞と正常の細胞とではマイクロサテライトの反復回数に違いがあるといわれています。これをマイクロサテライト不安定性 (MSI : Microsatellite Instability) と呼びます。MSI 検査は、マイクロサテライトの反復回数を調べミスマッチ修復遺伝子が機能しているかどうかを予測するための検査です。これまでの研究で大腸癌においてはマイクロサテライト不安定性が高いもの (MSI-High)、低いもの (MSI-Low)、マイクロサテライト不安定性のないもの (MSS:Microsatellite Stable) と 3 つのタイプが存在するといわれています。一般的に、腫瘍化した組織では腫瘍細胞を抗原として自己の細胞表面上に提示する能力をもつ抗原提示細胞が存在し、腫瘍細胞を攻撃する細胞障害性 T 細胞 (CD8 陽性細胞) を誘導する能力があるといわれています。大腸癌においては MSI-H のタイプは MSS のタイプの数百倍もの抗原提示能力をもつということが分かっています。最後に PD-L1 (Programmed cell Death-ligand 1) についてです。腫瘍細胞の細胞膜上に存在する PD-L1 は、免疫チェックポイントに関係するタンパク質です。免疫チェックポイントとは、本来は免疫の働きを制御し腫瘍細胞を攻撃するための仕組みです。しかし腫瘍細胞の細胞膜上の PD-L1 が、細胞障害性 T 細胞の細胞膜上にある PD-1 (Programmed cell Death-1) というタンパク質と結合すると、T 細胞は腫瘍細胞を攻撃しなくなり増殖しやすくなります。近年、悪性腫瘍の分子標的薬として、PD-1 と PD-L1 の結合を阻害する抗 PD-L1 抗体が開発されています。抗 PD-L1 抗体は Nivolumab, (BMS-936558)、Pembrolizumab (MK-3475), RG7446, MPDL3280A の 4 つが主

なもので特に前2つが開発承認申請が先行しています。本研究では大腸癌組織におけるPD-L1の発現状態と、腫瘍組織への局所の細胞障害性T細胞の浸潤の状態を検討します。その上でマイクロサテライト不安定性との関連性やPD-L1発現誘導のメカニズムを検討します。

参考文献：

- 1) Xiao Y et al, Cancer Discov, 2015;5(1):16-18.
- 2) Llosa NJ et al, Cancer Discov, 2015;5(1):43-51.
- 3) Dung T et al, N Engl J Med, 2015;372(26):2509-20.

3. 研究の対象者について

九州大学病院消化器・総合外科で1994年1月1日から2016年3月31日の期間に大腸癌原発巣切除手術及び転移巣切除手術（同時性、異時性に発症したもの両方を含む）を行った症例のうち既存研究にてマイクロサテライト不安定性検査の結果が判明している症例の臨床情報及び病理組織を対象とします。対象症例数は600例です。

研究の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ください。

4. 研究の方法について

当科で1994年1月1日から2016年3月31日の期間に切除された大腸癌組織検体、転移巣組織検体に対して、PD-L1 (Programmed cell death-ligand1) を特異的に検出する抗体 (PD-L1 Antibody, Rabbit-Mono; Spring Bioscience 社)、CD8陽性リンパ球を特異的に検出する抗体 (CD8 Antibody, Mouse-Mono; Dako 社)、マクロファージを特異的に検出する抗体 (CD68 Antibody, Mouse-Mono; Dako 社) を用いて免疫組織化学染色を行います。これらの免疫組織化学染色の結果を解析しPD-L1の発現状態と局所のリンパ球やマクロファージの浸潤の状態、マイクロサテライト不安定性との関連性を検討します。

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。

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより下記の情報を取得します。

〔取得する情報〕

- ① 年齢 ② 性別 ③ 既往歴 (Lynch 症候群の有無)
- ④ 病歴に関する情報 (腫瘍の部位、再発の有無、転移部位・回数、病期)
- ⑤ 手術日
- ⑥ 血液検査所見 (腫瘍マーカー CEA, CA19-9)
- ⑦ 手術療法以外の治療法の有無 (化学療法、放射線療法)
- ⑧ 病理学的所見 (分化度、壁深達度、転移、免疫組織学的所見、病期)
- ⑨ 転帰

5. 個人情報の取扱いについて

あなたの病理組織、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、あなたが特定できる情報を使用することはありません。この研究によって取得した個人情報、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野教授・前原 喜彦の責任の下、厳重な管理を行います。

6. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた病理組織は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科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、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られたあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野において同分野教授前原 喜彦の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

今回の研究で使用する試料や情報は他の研究に利用しません。

7. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人からの開示の求めに応じて、保有する個人情報のうちその本人に関するものについて開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

8. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野 (分野名等)
研究責任者	九州大学大学院医学研究院消化器総合外科・教授 前原喜彦
研究分担者	九州大学医学研究院形態機能病理学分野・教授 小田 義直

九州大学病院 消化管外科（2）診療准教授 沖 英次
九州大学医学研究院外科分子治療学講座准教授 佐伯 浩司
九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点特任助教
中西 良太
九州大学医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生
中司 悠
九州大学医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生
是久 翔太郎

9. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局
(相談窓口) 担当者：九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科分野
大学院生 是久 翔太郎
連絡先：〔TEL〕 092-642-5466（内線 5466）
〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：s_kore@surg2.med.kyushu-u.ac.jp