

臨床研究に関する情報公開（一般向け）

「限局性膵萎縮・脂肪置換を有する膵上皮内腫瘍性病変・早期膵癌患者における

腫瘍微小環境に関する研究」へご協力をお願い

2007年5月1日～2024年10月31日までに

当院肝胆膵・移植外科において胆道癌に対する外科的切除治療を受けられた方へ

研究機関名：三重大学医学部附属病院/三重大学大学院医学系研究科

研究責任者：三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 中川 勇人

研究分担者：三重大学大学院医学系研究科 肝胆膵・移植外科学 教授 水野 修吾

三重大学医学部附属病院 災害対策推進・教育センター 准教授 岸和田 昌之

三重大学大学院医学系研究科 肝胆膵・移植外科学 准教授 栗山 直久

三重大学大学院医学系研究科 肝胆膵・移植外科学 講師 種村 彰洋

三重大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 講師 村田 泰洋

三重大学医学部附属病院 医療安全管理部 講師 飯澤 祐介

三重大学医学部附属病院 医療情報管理部 講師 藤井 武宏

三重大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 講師 早崎 碧泉

三重大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 助教 伊藤 貴洋

三重大学医学部附属病院 臨床研修・キャリア支援部 助教 野口 大介

三重大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 医員 小松原 春菜

三重大学医学部附属病院 消化器病センター 助教 藤原 直人

三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 助教 山田 玲子

三重大学医学部附属病院 ゲノム医療部 助教 坪井 順哉

三重大学研究基盤推進機構 戦略的リサーチコア 助教 早田 有希

三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 医員 川村 聡

三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 医員 三輪田 哲郎

三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 医員 中村 佳史

三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 医員 田中 隆光

三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 医員 野瀬 賢治

三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 医員 大和 浩乃

三重大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 医員 島田 康彬

三重大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 教授 渡邊 昌俊

三重大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 准教授 広川 佳史

三重大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 助教 林 昭伸

三重大学医学部附属病院 病理部 助教 湯淺 博登

三重大学医学部附属病院 病理部 医員 臼井 美希

三重大学医学部附属病院 バイオバンクセンター 助教 松田 知世

三重大学大学院医学系研究科 分子生理学 教授 坂東 泰子

三重大学大学院医学系研究科 分子生理学 助教 山川 大史

三重大学大学院医学系研究科 分子生理学 院生 Raymond Adjei

個人情報管理者：三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学 非常勤職員 栗田 圭子

三重大学医学部附属病院 病理部 助教 三室 マヤ

## 1. 研究の概要

1) 研究の意義：膵癌は国立がん研究センターの統計において 2019 年の診断数は 43,865 人、2020 年の死亡者数は 37,677 人、5 年相対生存率（2009～2011 年）は 8.5%と報告されており、予後不良ながんの 1 つです。一方で、腫瘍径が 10mm 以下の膵癌では 80%以上の 5 年生存率が報告されており、早期発見が予後の改善に寄与すると考えられています。ただし、Stage0 に該当する上皮内癌の直接的な同定は困難であり、主膵管の限局的な狭窄、狭窄周囲の嚢胞、限局性膵萎縮・脂肪置換などの間接所見を契機に診断されることが多いとされています。特に、限局性膵萎縮・脂肪置換は Stage0・膵癌では 42%程度に認めるとされており、早期膵癌診断における重要な所見と考えられます。したがって、どのようなメカニズムで限局性膵萎縮・脂肪置換が出現し、それがどのように膵癌の発生過程に影響しているかを明らかにすることが膵癌の予後改善に必須と考えられますが、未だ十分には判明していません。

その様な中、近年の技術革新により組織標本上で単細胞レベルの網羅的なトランスクリプトーム解析(空間的シングルセル遺伝子発現解析)が可能となったことで、単細胞レベルでの腫瘍微小環境の評価が可能となりました。そこで本研究では、同技術を用いて限局性膵萎縮・脂肪置換を有する膵上皮内腫瘍性病変・早期膵癌の切除検体の単細胞レベルでの網羅的トランスクリプトーム解析を行い、脂肪置換部、腫瘍性病変における微小環境や細胞間相互作用を評価することにより、膵癌が発生する早期での過程のメカニズムの解明を目的に検証を行うこととしました。

本研究の結果は、膵癌が膵上皮内腫瘍性病変を経て悪性腫瘍へと転化していく機序の解明に寄与するものと考えられ、その機序について網羅的遺伝子解析を行うことで、早期膵癌を特異的に識別するマーカーの発見に繋がる可能性が考えられます。これにより、最終的には治癒可能な早期段階での膵癌の発見率が向上し、患者様の予後を改善する可能性があると考えます。

2) 研究の目的：早期膵癌の特徴とされる限局性膵萎縮・脂肪置換を有する膵上皮内腫瘍性病変または早期膵癌患者様の切除された膵臓の検体の空間的トランスクリプトーム解析をすることで、膵癌の発生過程で特徴的な微小環境の変化が現れていないかを検証することです。

## 2. 研究の方法

1) 研究対象者：2007 年 5 月 1 日から 2024 年 10 月 31 日までに当院肝胆膵・移植外科で外科的切除治療が行われた膵上皮内腫瘍性病変または膵癌の患者様

2) 研究期間：2024年11月13日より2029年8月31日まで

3) 研究方法：2007年5月1日から2024年10月31日に三重大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科で外科的切除治療が行われた膵上皮内腫瘍性病変または膵癌の患者様を対象とし、限局性膵萎縮・脂肪置換を有する群、有さない群、非早期膵癌群に分類して評価を行います。

切除検体の空間的シングルセル遺伝子発現解析を主として行い、必要に応じて免疫染色・DNA シークエンス・RNA シークエンス等により評価を行います。空間的シングルセル解析はホルマリン固定パラフィン包埋された（FFPE）外科切除検体を特殊スライドに載せ、KOTAI バイオテクノロジー株式会社やタカラバイオ株式会社などに外部委託します。特定の組織領域を特殊スライドに載せるには技術を要するために、必要に応じて病理ブロックを徳島分子病理研究所に送り、薄切り切片の作成を委託します。DNA シークエンスによる遺伝子変異解析は、DNA、RNA を FFPE から AllPreP® DNA/RNA FFPE Kit(QIAGEN 社製)を用いて同時に抽出します。抽出した DNA、RNA は AZENTA LIFE SCIENCES へ外部委託を行い、KRAS、TP53、SMAD4、CDKN2A や TGF- R1/2、ARID1A/B、SMARCA1、ATM、BRCA1/2、KDM6A などの膵癌で高頻度に認められる変異をターゲットシークエンスによって検出します。本研究に関連して使用する検体量は、原疾患の診断に影響のない範囲を用いることとし、検体を外部委託によって解析する際には個人が特定できないようにし、個人情報には十分に配慮を行います。

これらの結果から、脂肪置換部、腫瘍性病変における微小環境を評価し、早期膵癌が発生する過程における特徴的な腫瘍微小環境の変化の有無とその内容を検討します。空間的シングルセル遺伝子発現解析では限局性膵萎縮・脂肪置換部を伴う腫瘍部とその非腫瘍部、その比較対象として限局性膵萎縮・脂肪置換を有さない症例の腫瘍部と非腫瘍部をそれぞれ解析します。非早期膵癌についても同様に解析を行います。

4) 使用する試料の項目：

対象患者様の三重大学医学部附属病院病理部で保管されたパラフィン包埋された膵切除検体。

5) 使用する情報の項目：

患者背景（性別、手術時年齢、身長、体重、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status：ECOG PS、家族歴の有無、塩素化炭化水素への曝露歴）

既往歴（糖尿病、肥満、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、膵嚢胞、膵管拡張、胆石・胆嚢摘出術、血液型、H.pylori 感染症、B 型肝炎ウイルス罹患歴、C 型肝炎ウイルス罹患歴の有無）

嗜好歴(喫煙、飲酒)

血液検査データ（肝胆膵・移植外科初診日～手術日の間の結果から収集）

術前 CT 所見(限局性膵萎縮・脂肪置換の有無、病変の局在)

術前化学療法の有無と内容

術前放射線治療の有無と内容

病理組織所見

併存癌の有無

再発の有無

予後（術後生存日数）

6) 利用又は提供を開始する予定日：

2024年11月13日

7) 情報の保存：

研究対象者の個人情報（個人情報を特定できないように加工を行い、その個人情報を復元できる情報（いわゆる対応表）は個人情報管理者が保管します。個人情報を特定できないように加工した情報は電子情報として保存します。この研究で得られたデータは適切に保管し、研究終了後5年または研究発表後5年のいずれか遅い日まで保管した後、個人情報が特定できないまま廃棄します。

また、保管される既存情報を新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を倫理審査委員会に付議し、承認されてから利用します。また、その際は情報公開文書を作成し、当院のホームページ「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する情報公開」(<https://mie.bvits.com/rinri/publish.aspx>)で公開したうえで、研究対象者が研究参加を拒否する機会を保障します。他機関の研究者に既存試料・情報を提供する場合は、対応表は提供せず、個人の識別ができないよう措置を行います。提供先が外国の研究機関や外国企業の場合には、その国でのプライバシー保護規定が定められていることを確認した上で、患者さん個人を特定できる情報を含まない形にして提供します。

また、近年、データの正確性を見るために、論文の出版社からデータの提出を求められることがあります。また、全世界の研究者が、論文のデータにアクセスできるようにし、研究を行うことがあります（データシェアリングといいます。）。両者とも、個人を特定できなくした情報しか提供しませんので、これにより個人を特定されることはありません。

なお、取得した試料は、郵送で AZENTA LIFE SCIENCES(public company)、東京大学 LisDaC、KOTAI バイオテクノロジー株式会社、タカラバイオ株式会社、徳島分子病理研究所に提供し、AZENTA LIFE SCINECES で RNA、DNA シークエンスを、東京大学 LisDaC、KOTAI バイオテクノロジー株式会社、タカラバイオ株式会社で空間的トランスクリプトーム解析を、徳島分子病理研究所で薄切り切片の作成をそれぞれ委託します。

8) 情報の保護：

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守します。本研究によって得られた遺伝子情報は、研究目的に限定して使用され、研究の進展に寄与する領域に限り収集を行います。また、関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を漏らすことはありません。試料・情報の管理の責任者は研

究責任者です。

9) 倫理審査 :

三重大学医学部附属病院内または医学部・医学系研究科内で行われる全ての臨床研究は、研究に参加される方の人権や安全性の保護および科学性について問題がないかを三重大学医学部附属病院 医学系研究倫理審査委員会で審査され、その意見をもとに病院長または研究科長が許可したものののみ実施されます。本研究は、三重大学医学部附属病院 医学系研究倫理審査委員会において審査を受け、病院長または研究科長の許可を得ております。

10) 研究資金源及び利益相反 :

本研究では消化器・肝臓内科の奨学寄附金（企業以外）を使用します。本研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反はありません。また、本研究を行うことによって研究に参加いただいた方々の権利・利益を損ねることはありません。

11) 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、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。遺伝子情報の開示に伴いご希望があれば、あなた又はご家族に対して遺伝カウンセリングへの紹介を行うことも可能です。内容についてお分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。この研究はあなたのデータを個人情報が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。

12) 研究への使用を希望されない場合 :

あなたの試料・情報が 研究に使用されることについて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。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様 に不利益が生じることはありません。あなたが研究を拒否された場合、これまで取得したデータは全て削除します。ただし、解析中もしくは論文執筆中のデータ、また、既に学会や論文で発表されたデータについては、削除できないことがありますことをご了承ください。拒否される場合は、お早めにご連絡をお願い致します。

< 問い合わせ・連絡先 >

担当者：三重大学医学部附属病院消化器病センター 藤原 直人

電話：059-231-9238（平日：9 時 30 分～17 時 00 分）

ファックス：059-231-5223