

## 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

### ・はじめに

「がん」の治療に用いられる抗がん剤を投薬されても、人によって効いたり効かなかったりします。この効き方の違いが抗がん剤の分解や代謝に関わる酵素の働きの強さの個人差に関係する、という研究結果が報告されています。

タンパク質（酵素）が合成される仕組みは、例えるならば、細胞が工場、細胞の中の核にあるデオキシリボ核酸（以下 DNA）が設計図、細胞の中の核は設計図保管室で、DNA の中に保存されている遺伝情報の必要部分がリボ核酸（以下 RNA）に写し取られ、写し取られた情報は伝令役のメッセンジャーRNA（mRNA）によって核の外に運ばれ、アミノ酸を材料にタンパク質（酵素）が合成されます。酵素の働きの違いを研究する方法としては、タンパク質（酵素）そのものを調べる方法、情報の受け渡しを行う mRNA を調べる方法、遺伝情報そのものである DNA を調べる方法に大別されます。

今回、抗がん剤の効き方の違いを調べる基礎情報を収集する目的で、「がん」のタンパク質、mRNA や DNA を調査することを計画しています。

### ・対象

肝切除前に治療を受けていない症例および L-OHP を含む治療が施行された症例  
この研究の九州大学における目標症例数は 30 例です。

対象者の抽出期間：L-OHP が使用されだした 2009 年 10 月 31 日から 2014 年 3 月 31 日まで

※L-OHP を含まない術後補助化学療法が施行された症例は、最終投与日から 180 日以上経過した症例のみ本研究の対象です。

※L-OHP を含む治療は 2 コース以上施行された症例を推奨します。

試料の研究利用・外部提供に関する IRB（機関倫理審査委員会：Institutional Review Board）の合意が得られ、手術摘出大腸癌肝転移腫瘍組織のパラフィン包埋病理標本が得られる患者さん。

### ・研究内容

#### ① 使用する試料と方法

腫瘍組織の病理標本を研究用試料として利用させていただきます。この病理標本は、すでに患者さんの病期の診断などに使用されたものです。この研究に

においては、腫瘍細胞の遺伝子の状態、遺伝子発現の測定のために腫瘍組織から RNA や DNA を抽出して使用します。また、腫瘍組織中のある特定のタンパク質を抗体という試薬を用いて染めることで、タンパク質の量を調べます。

## ② 測定する項目とその目的

がん細胞には細胞分裂や増殖の仕組みに関わる重要なメカニズムに様々な遺伝子の異常が生じていることが知られています。その異常の部位や仕組みにより、予後や治療への抵抗性などが変わってくることも知られております。今回の研究では DPD と ERCC1 の他、再発のしやすさやお薬の治療効果に関係する可能性がある、以下の項目を調べます。

- ・ mRNA 発現の検討

7 種の遺伝子の mRNA 量。DPD、ERCC1、トポイソメラーゼ-1 (Topo1)、チミジル酸合成酵素 (TS)、チミジン加リン酸化酵素 (TP)、血管内皮成長因子 (VEGF)、上皮細胞増殖因子レセプター (EGFR)

- ・ タンパク発現の検討

DPD と ERCC1 のタンパク質

- ・ DNA の検討

DNA のメチル化に関連する因子

- ・ その他、お薬の効果との関連しそうな因子が他の研究などから報告された場合には、その因子を追加して調べる場合があります。

以上の測定や検査結果と一次治療の内容や他の臨床情報との関連を調べます。

- ・ 個人情報の管理について

この研究では遺伝子の状態や遺伝子発現を検査し、得られた情報を取りまとめるために、熊本大学にある研究事務局に患者さんの情報を提供します。試料および情報を提供する際には、患者さんを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。このように個人情報は厳重に管理されていますので、この研究に協力することにより、患者さんやご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。

患者さんの腫瘍組織を測定した結果やカルテに含まれる情報をこの研究に使用する際には、患者さん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。患者さんと研究用の番号を結びつける対応表を保管する書類棚は施錠し、書類棚のある部屋は九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野職員に

よって入室が管理されております。

この研究によって取得した個人情報、九州大学大学院消化器・総合外科・教授・前原 喜彦の責任の下、厳重な管理を行います。試料および情報の送付先の個人情報管理者は熊本大学大学院生命科学研究部・消化器外科学・教授・馬場 秀夫です。

・研究期間

研究を行う期間は承認日より 2014 年 3 月 31 日まで

・医学上の貢献

本研究により被験者となった患者さんが直接受けることができる利益はありませんが、将来研究成果は大腸癌の発症機序の解明及び新しい治療法の発見の一助になり、多くの患者さんの治療と健康に貢献できる可能性が高いと考えます。

・研究機関

①九州大学（研究参加施設）

研究責任者：

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 教授 前原 喜彦

研究分担者：九州大学病院消化管外科（2）講師 森田勝

九州大学病院消化管外科（2）助教 沖英次

九州大学病院消化管外科（2）助教 佐伯浩司

九州大学医学研究院寄付講座がん分子病態学 助教 安藤幸滋

研究事務局：九州大学病院消化管外科（2）助教 沖英次

②熊本大学（研究代表施設）

研究代表者：

熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学 教授 馬場秀夫

研究分担者：

熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学 准教授 渡邊雅之

熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学 助教 馬場 祥史

熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学 研究員 岡部 弘尚

（※免疫組織化学、DNA メチル化マーカーの評価、データ管理・解析等担当）

研究事務局：熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学

共同研究機関

試料移送事務局：大鵬薬品工業株式会社 徳島研究センター  
癌分野育薬研究所 所長 武知 貞士

mRNA 測定機関：Response Genetics, Inc.

Chairman and Chief Executive Thomas A. Bologna

研究参加施設（予定）：

北海道大学、岩手医科大学、東北大学、千葉大学、東京女子医科大学、東京大学、東京医科歯科大学、国立がん研究センター中央病院、がん研有明病院、がん・感染症センター都立駒込病院、横浜市立大学、名古屋大学、岐阜大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、広島赤十字・原爆病院、徳島大学、九州大学、九州がんセンター、久留米大学、久留米大学医療センター、長崎大学、大分大学、高野病院、熊本赤十字病院、済生会熊本病院。

連絡先：〒812-8582

福岡市東区馬出 3-1-1

Tel：092-642-5466

担当：沖 英次