

大腸癌における TopoI リン酸化 S10 発現と TopoI 阻害剤感受性に関する後ろ向き研究

・ 背景

近年、抗癌剤の発展により、消化器癌分野においても化学療法が進歩し、切除不能進行大腸癌においては予後の改善が認められてきました。しかしながら、化学療法は副作用の問題も多く、現時点でどの抗癌剤をどの患者に用いるべきなのか明確な定義はほとんどありません。このため、抗癌剤を用いる際には効果があるかどうかを知ることのできる新しい指標「新規バイオマーカー」が必要であると考えます。

抗癌剤の種類の中に、トポイソメラーゼ阻害剤というものがあります。この抗癌剤は DNA 捻れをもとにもどす DNA トポイソメラーゼを標的とします。この DNA トポイソメラーゼは二重らせんである DNA の維持に大変重要な物質です。

この蛋白がなければ、正しい DNA が作られず、細胞は死んでしまいます。トポイソメラーゼ阻害剤はこの蛋白の働きを癌細胞で止め、癌細胞を死に至らしめます。

この阻害剤の中に塩酸イリノテカンがあります。

通常の医療の現場においても塩酸イリノテカンは切除不能進行大腸癌や再発胃癌、小細胞肺癌、卵巣癌、膵癌、非小細胞肺癌にも用いています。しかしながら、有効性としては 13-32% と報告されており、この薬剤の効果予測は大変重要です。

この CPT-11 は特定の DNA トポイソメラーゼが分解されている場合は効果が少ないことが報告されています。そこで、この DNA トポイソメラーゼの分解に着目し、塩酸イリノテカンの効果予測を行おうと考えています。

DNA トポイソメラーゼがどのように分解されるのかは詳しい仕組みはまだ不明ですが、今回の共同研究者であるボストン大学の Ajit 博士のもとで、この蛋白の特定のある部位が蛋白の分解に関わることがわかりました。しかもこの部位の変化はトポイソメラーゼ阻害剤との感受性と関連があることもわかりました。

当科でのトポイソメラーゼ阻害剤である塩酸イリノテカンを用いた大腸癌検体に対して特殊な抗体を用いてこの DNA トポイソメラーゼの染色を行います。実際に塩酸イリノテカン効果が判明している症例の DNA トポイソメラーゼの発現を確認することで、塩酸イリノテカン感受性に対するトポイソメラーゼ発現の有効性が評価できると考えます。

本研究により塩酸イリノテカン高感受性バイオマーカーが判明すれば恩恵を受けられる患者さんが多くなると考えています。

・ 対象

1994年1月1日から2014年3月31日までに九州大学消化器・総合外科にて切除もしくは生検を行い化学療法として塩酸イリノテカンを用いた症例(40例)。

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下さい。

・研究内容

臨床検体について TopoI-pS10 の免疫組織化学染色とその評価を行い、下の①～④に記した関係項目との相関を評価します。

- 1 イリノテカンの臨床効果: 臨床効果は RECIST 1.1 という方法にて判定します。
- 2 臨床所見(年齢、性別、身長、体重)
- 3 病理学的所見(病期)
- 4 予後

患者さんの手術時の組織検体を薄切りにした標本と、上記の情報データを匿名化の上、九州大学からボストン大学へ郵送し、ボストン大学にて、詳しい解析を行います。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

この研究を行うことで患者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。

・個人情報の管理について

個人情報漏洩を防ぐため、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野においては個人を特定できる情報を削除し、データの数字化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしております。

また、本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文）の際には、患者を特定できる情報は一切含まれません。

・試料や情報の保管及びデータの二次利用について

〔試料について〕

この研究において得られたあなたの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・総合外科学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・総合外科学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。

また、本研究で得られたデータは将来別の医学研究に二次利用する目的で本研究終了後も保存します。ただし、二次利用するデータは将来新たに計画・実施される医学研究が倫理審査委員会で承認された後に利用します。もし患者さんよりデータの二次利用を希望されない連絡があった場合は、該当するカルテ情報は保存期間終了後、九州大学大学院医学研究院消化

器・総合外科学分野において同分野教授前原喜彦の責任の下、研究用の番号を消去し廃棄します。

・研究期間

研究を行う期間は承認日より 2017(平成 29)年 3 月 31 日までとします。

・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、将来研究成果は消化器癌の病態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

研究責任者：

九州大学病院 消化管外科（2） 講師 沖 英次

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

九州大学大学院医学研究院外科分子治療学講座 准教授 佐伯浩司

九州大学病院 消化管外科（2） 助教 中島雄一郎

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 助教 杉山雅彦

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

共同研究者：

Hematology and Oncology Division, Boston University Research Assistant professor

Ajit Bharti

Hematology and Oncology Division, Boston University Research Scholar

Koji Ando

研究事務局：

九州大学病院消化器・総合外科

連絡先担当者：九州大学病院 消化管外科（2） 講師 沖 英次

電話：092-642-5466 E-mail：okieiji@surg2.med.kyushu-u.ac.jp