

久留米大学を受診した患者さんへ

「肝胆膵悪性腫瘍における神経幹細胞関連因子 SMF1 および代謝関連因子 SGLT2 発現の臨床病学的検討」の研究に使用する切除組織について

この研究では、久留米大学を受診し、手術・検査の際に採取し保存されている以下の切除組織を使用します。

- 1) 期間：2000 年 1 月から 2016 年 6 月
- 2) 受診科：内科学消化器内科部門または外科
- 3) 対象疾患名：肝胆膵悪性腫瘍
- 4) 使用する試料：切除組織または臨床情報

あなたの試料を今後の医学の進歩のために研究に使用させていただきたくお願い申し上げます。研究の内容の詳細は以下のとおりです。

研究内容をよくお読みになり、もし研究にご協力いただけない場合は、お手数ですが下記の連絡先までご連絡ください。

研究ご協力の撤回受付は研究成果の公表前までとなります。

ご了承くださいませよう、お願い申し上げます。

1) 研究組織：

研究者代表者	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	助教	田中	俊光
研究分担者	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	助教	新関	敬
研究分担者	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	教授	古賀	浩徳
研究分担者	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	教授	鳥村	拓司
研究分担者	久留米大学医学部病理学講座	准教授	秋葉	純
研究分担者	久留米大学医学部病理学講座	教授	矢野	博久
研究分担者	先端癌治療研究センター（肝癌部門）		今村	恭子
	先端癌治療研究センター（肝癌部門）		早川	政子

2) 研究の意義と目的：

研究意義

近年、様々な臓器において幹/前駆細胞の研究が加速し、その成果の一部は再生医療に応用されるに至っています。一方、「癌幹細胞仮説」に基づく癌研究も、その裾野をさらに広げながら深化し続けています。それらの研究の主目的は、自己複製能を持ち、限られた方向性の分化を繰り返しながら腫瘍を構成する細胞を作り続けることができる癌幹細胞の特徴的形質を解明し、それを利用して新規の治療標的を見出すことにあります。すなわち、癌のヘテロな階層社会の起点となり、発癌、悪性度、転移・再発に深く関係することが指摘されている癌幹細胞を根絶することによって、化学療法や放射線治療に対する抵抗性、さらには免疫学的監視機構からの逸脱を克服することが狙いです¹⁾。

今回我々は、難治癌である肝胆膵悪性腫瘍の治療抵抗性を癌幹細胞学的視点から考えるために、以下の 2 因子の発現をヒト組織において検討したいと考えています。1つは神経幹細胞関連因

子 SMF1 であり、もう 1 つは代謝関連因子 SGLT2 (sodium glucose cotransporter) です。SMF1 は新規に同定された分子であり、神経幹細胞の生存に決定的な役割を果たしていること、さらに神経系以外の組織では肺小細胞癌組織において高発現していることが明らかになっています。一方、SGLT2 は主として腎の近位尿細管におけるグルコース再吸収の 90%を担っている分子です。したがって、その阻害剤は糖尿病治療薬として確立している。最近、SGLT2 が膵癌組織に高発現していることが報告されています²⁾。これは膵癌細胞内への SGLT2 を介したグルコースの取り込みが活性化していることを示唆している。解糖系を介した活発な糖代謝は、癌幹細胞の重要な特徴の 1 つと考えられていることから、SGLT 阻害剤を加味した癌治療戦略は、癌幹細胞をも標的にしうる可能性を持つと考えられ、極めて興味深いです。

上記の知見を踏まえ、本研究では、いずれも難治性である肝細胞癌、胆管細胞癌、混合型肝癌、細胆管癌、胆道癌、膵癌等を含む肝胆膵領域の悪性腫瘍組織における、SMF1 および SGLT2 発現の有無、強度、組織内分布を、免疫組織化学的に検討することを目的としています。ことに、新規神経由来分子である SMF1 の発現を肝胆膵悪性腫瘍領域で検討した報告はこれまでになく、本研究の成果には大きな意義があると考え³⁾。

研究目的

肝胆膵悪性腫瘍（原発性肝癌、胆管細胞癌、混合型肝癌、細胆管癌、胆道癌、膵癌等を含む）における SMF1 および SGLT2 発現の有無、強度、組織内分布を免疫組織化学的染色法にて評価します。

3) 研究の方法：肝胆膵悪性腫瘍の病理組織に対して、SMF1、P-SMF1、SGLT2 に対して免疫染色を行い、上記の蛋白の腫瘍内での発現を調べます。癌種毎で発現が違うのか検討を行う。その後、腫瘍の悪性度（分化度）の違いで発現に差があるのか評価します。また、発現の局在および分布について検討します。上記の蛋白は、癌幹細胞（多分化能、自己複製能を有する）の可能性があるので、発現している症例に対して、予後を検討して、予後不良のバイオマーカーになり得るのか評価します。

4) 研究期間：平成 28 年 7 月倫理委員会承認後～平成 31 年 6 月

5) 上記の試料の使用を選定した理由：

当研究では下記の症例を対象とする予定です。

肝細胞癌	40 例
胆管細胞癌	15 例
混合型肝癌	10 例
細胆管癌	7 例
胆道癌	8 例
膵臓癌	10 例

6) プライバシー保護・人権保護・倫理的配慮について：

通常の日常診療における医療従事者が行うべき情報保護に加え、個人が識別できる情報 (ID、氏名) および臨床試験結果は、暗号化し、プライバシーの保護に留意します。また、個人が識

別できるデータは、成果発表や論文には使用しません。本試験により得られたデータおよび採取された試料は本試験の目的以外には一切使用しません。

7) 研究成果の発表の方法：

結果の公表にあたっては、研究班で協議して筆頭著者を決定し、論文として発表する予定です。

8) 利益相反：

本研究は、特定企業からの援助はありませんので、利益相反は発生いたしません。

9) 事務局、問い合わせ、連絡先：

久留米大学内科学講座消化器内科部門 助教 田中 俊光

住所：久留米市旭町 67

TEL：0942-31-7561

