

婦人科悪性腫瘍における腫瘍内不均一性獲得機構および治療関連因子の解明

1. 観察研究について

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、その中でも健康に関わる事実や、ある疾病に対して従来行っている治療の効果などについて、情報を収集して観察する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学では、現在婦人科悪性腫瘍の患者さんを対象として、病理組織学的特徴と予後に関する「観察研究」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観察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、令和 7 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

婦人科悪性腫瘍は子宮、卵巣、卵管、腹膜を発生母地とする悪性腫瘍です。腫瘍は、化生と言われる細胞の分化形質の変化を生じやすく、類内膜腺癌に含まれる Squamous morula のような扁平上皮様の形態を示すこともあります。また、癌肉腫のように、腫瘍中に上皮性悪性腫瘍の成分と肉腫の成分が混在するものも存在します。このように、婦人科悪性腫瘍は、病理形態学的に細胞分化が不均一な細胞集団で構成されることが多く、腫瘍内不均一性の高い腫瘍と言えます。近年、婦人科核種腫瘍においても大規模な遺伝子変異発現解析、エピゲノム解析に基づく腫瘍の再分類が試みられているが、上記のような多彩な形態変化した細胞が混在したサンプルでの解析が多く、組織内の細胞の多様性に着目し、個々の細胞の状態を評価した研究は行われていません。さらに、婦人科悪性腫瘍は、腹膜播種した根治的切除困難な進行癌で発見されることが多いです。このような進行期では、抗がん剤による化学療法が第一選択となることが多いですが、予後不良の腫瘍も多く、特に多様な組織形態が混在した混合癌の場合や癌肉腫の場合、化学療法のレジメンが確立していません。

近年、種々の癌腫において遺伝子変異やがんシグナル経路異常に基づく分子標的治療薬が開発され、個々の症例のもつ遺伝的特徴に基づいた gene targeting therapy が普及しつつあります。婦人科領域においては、子宮類内膜癌における遺伝子修復遺伝子である POLE やマイクロサテライト不安定性などの遺伝学的特徴が報告されています。さらに、DNA ミスマッチ修復遺伝子ファミリーである MLH1 のプロモーター領域のメチル化が発癌原因とするエピゲノム異常も報告されています。しかしながら、病態と関連した遺伝子変異、エピゲノム異常が明らかとなっているのは、一部の組織型に限られており、腫瘍内における組織形態の多様性をもたらす分子メカニズム異常については、未解明です。

このような腫瘍内不均一性をもたらす機序としては、エピゲノムによる遺伝子発現・細胞分化の制御が考えられます。

そこで本研究では、婦人科悪性腫瘍における腫瘍組織型および腫瘍内における形態学的な腫瘍内不均一性を規定する遺伝子異常・エピゲノム異常を体系的に明らかにし、新規の治療標的探索および鑑別診断法の確立を目指します。

3. 研究の対象者について

1988 年 1 月 1 日より 2023 年 11 月 30 日までに九州大学病院産婦人科および共同施設で手術を受け、婦人科原発悪性腫瘍と診断された患者さんを対象とします。650 例の症例を予定しています。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。また、摘出された組織検体を解析します。必要であれば、腫瘍に含まれるたんぱく質や遺伝子をターゲットリーシーケンスや免疫染色、ウェスタンブロット、クロマチン免疫沈降法、RNA 免疫沈降法などを用いて分析して解析することもあります。この病理診断は本研究に限らずにすべての医療機関で行われていることです。加えて病歴、手術での切除率、術後抗がん剤治療の有無を調査して、腫瘍の予後不良因子の詮索を行い、病理学的所見との相関を調べます。

〔取得する試料〕

病理組織標本（ホルマリン固定パラフィン包埋標本）

〔取得する情報〕

年齢、性別、病歴、stage、術前化学療法の有無、手術での切除率、術後化学療法の有無、術後維持療法の有無、施設病理診断名、転移、再発、予後データ

共同研究機関の研究対象者の病理組織標本、情報についても郵送にて収集し、詳しい解析を行う予定です。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、参加時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者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。研究対象者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形態機能病理学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、研究対象者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情報は、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学教授・小田義直の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

7. 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研究対象者の血液や病理組織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形態機能病理学分野において同分野教授・小田義直の責任の下、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研究対象者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、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、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、運営経費、講座寄付金でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は厚生労働省科研費 がん対策推進総合研究事業 「希少がんの病理診断と診療体制の実態とあり方に関する研究」であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

10. 研究に関する情報について

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、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料を当研究院のホームページ上にてご覧いただくことができます。

1 1. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについてもあなたに権利はありません。

1 2. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1 3. 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	九州大学病院病理診断科九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野 九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野 教授 小田 義直	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学・教授・加藤聖子 九州大学病院病理診断科・病理部・副部長・准教授・岩崎健 九州大学大学院医学研究院・保健学部門・講師・立石悠基 九州大学病院病理診断科・病理部・助教・橋迫美貴子 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学・助教・山本猛雄 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学・助教・毛利太郎 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床助教・成富文哉 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床助教・朝永匠 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床助教・谷口緑 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・檜原直紀 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・赤嶺舜 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・間敬邦 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・佐藤ちあ紀 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・江島俊 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・秋山優里 九州大学医学系学府・大学院生・形態機能病理学・山元範昭 九州大学医学系学府・大学院生・形態機能病理学・曲淵直未 九州大学医学系学府・大学院生・形態機能病理学・片山由大 九州大学医学系学府・大学院生・形態機能病理学・中島京 九州大学医学系学府・大学院生・形態機能病理学・遠矢雅人	
共同研究機関 及び試料・情報 の提供のみ 行う機関	機関名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	① 北九州市立医療センター 産婦人科・主任部長・兼城英輔	病理診断 試料・情報の収集
	② 独立行政法人 国立病院機構・九州がんセンター	

	病理診断科・部長・田口健一 ③独立行政法人 国立病院機構・別府医療センター 産婦人科・弓削乃利人 ④日本赤十字社 福岡赤十字病院 病理診断科・検査部長・西山憲一 ⑤独立行政法人 地域医療機能推進機構・JCHO 九州病院 産婦人科・診療部長・河野善明 ⑥日本赤十字社 松山赤十字病院 副院長・横山幹文 ⑦独立行政法人 国立病院機構・四国がんセンター がん予防、疫学研究部長、病理科医長・寺本典弘 ⑧鳥取大学医学部附属病院 病理診断科病理学講座 教授 梅北善久 ⑨高知大学医学部病理学講座・教授 村上一郎 ⑩大阪公立大学医学部附属病院 病理診断科 部長 孝橋賢一	
--	--	--

14. 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 大学院生 <u>中島 京</u> 連絡先：〔TEL〕 092-642-6061 (内線 6061) 〔FAX〕 092-642-5968 メールアドレス： nakashima.miya.319@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史