

人を対象とする医学系研究についての「情報公開文書」

研究課題名： 脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する micro RNA の分子機能解析と新規治療法の探索

・はじめに

進行した肝細胞癌は血管や胆管（総称して脈管：みゃっかんといいます）内に進展し易く、特に血管の1つである門脈に進展した門脈腫瘍栓は、悪性度の高い病態として知られています。

これら脈管に癌が進展した状態を脈管侵襲陽性といい、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する肝切除は、切除後も高率に再発し、5年生存率10-30%と予後不良であります（文献1）。

術前に画像で診断可能な門脈腫瘍栓は、一般に太い門脈の腫瘍栓です。そのような肝細胞癌に対する効果的治療法は未だ確立されておらず、少数の経験から試験的治療まで多く認めますが、患者さんの状態に応じて個別に治療戦略が立てられているのが現状です。我々はこれまでに肝切除後再発が4個以下の場合、ラジオ波焼灼療法や再肝切除といった局所治療を行うことで、患者様の長期生存に寄与し得ることを報告しました（文献2）。

日本肝臓学会発行の「肝癌診療ガイドライン-2017年版-」では、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対して肝切除、薬物治療等の治療選択肢が並列に推奨され、それぞれの患者様の状態に応じた最善の治療法を選択することが望ましいとされています（文献3）。また、近年では薬物治療（分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬）の進歩に伴い、複数の治療法を組み合わせた治療（集学的治療といいます）も注目されています。これまでに肝細胞癌における術後早期再発要因として、腫瘍径が4cm以上、血液検査の腫瘍マーカーであるAFP>31ng/ml、およびPIVKA-II>400mAU/mLが報告されています（文献4、5）。

近年の遺伝子解析の急速な発展に伴い、肝細胞癌に特化した遺伝子変異が明らかとなりつつあります。そのような中で、診断および治療の新たな標的となりえるマイクロRNAという因子が明らかになってきました。マイクロRNAは癌の発生や進行において重要な役割を果たすことが注目されています。しかし、肝細胞癌の中でも予後不良とされる脈管侵襲陽性肝細胞癌に特異的に発現するマイクロRNAと、その特徴については未だ良く分かっていません。

これらの状況を踏まえ、今回群馬大学医学部附属病院肝胆膵外科で手術により切除された肝細胞癌の組織を用いて、マイクロRNAの網羅的な解析を行い、脈管侵襲に特徴的なマイクロRNAの発現を検討し、新たな治療標的として追究する目的で本研究を計画しました。

こうした研究を行う際には、診断や治療の経過中に記録された病名、投薬内容、検査結果など人の健康に関する情報（「情報」といいます）を用います。ここでは、既に保管されているこうした資料や情報の利用についてご説明します。

【参考文献】

- (1) Shi J et al. Ann Surg Oncol. 17: 2073-2080, 2010.
- (2) Matono R, Shirabe K et al. HPB. 14: 247-253, 2012.
- (3) 肝癌診療ガイドライン (2017年版), 日本肝臓学会
- (4) Shimagaki T et al. Hepatology Res 48: 313-321, 2018.
- (5) 藤木真人, 他: 日消外会誌 40: 1549-1556, 2007.

・研究に用いる試料や情報の利用目的と利用方法（他機関に提供する場合にはその方法を含みます）について

群馬大学医学部附属病院肝胆膵外科で手術により切除された肝細胞癌の標本からマイクロRNAを抽出し、外部委託機関で網羅的な解析を行い、脈管侵襲の有無ごとにマイクロRNAの発現がどのように異なるかを比較検討したいと考えています。得られた結果を分析し、脈管侵襲を持つ肝細胞癌に特有のマイクロRNAを選出し、詳細な機能解析を行います。

・研究の対象となられる方

群馬大学医学部附属病院肝胆膵外科において2015年11月1日～2019年12月31日に肝細胞癌に対して肝切除術を施行した方で、臨床研究のための検体採取に同意された患者さん約200名を対象に致します。プロベンシテスコアマッチングという統計学的手法を用いて、脈管侵襲陽性群と対照群を抽出し、腫瘍組織からRNAを抽出し、解析します。採取された検体は、凍結保存されていたものです。

対象となることを希望されない方は、相談窓口（連絡先）へご連絡ください。希望されなかった方の情報は、研究には使用しません。

代諾者からの御連絡も受け付けます。代諾者の選定方法は以下の通りです。

御本人同意を得ることが困難な場合：法的代理人（近親者など）

御本人の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟もしくは孫、祖父母、親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる方。

ただし、対象となることを希望されないご連絡が2021年6月以降になった場合には、研究に使用される可能性があることをご了承ください。

・研究期間

研究を行う期間は医学部長承認日より2022年11月30日までです。

・研究に用いる情報の項目

群馬大学医学部附属病院肝胆膵外科で手術により切除された肝細胞癌の標本を用いて、マイクロRNAの網羅的な解析を行い、マイクロRNAの発現が患者さんごとにどのように異なるかを比較検討します。

(検討1) 脈管侵襲のある陽性肝細胞癌に特徴的なmicroRNA情報の同定
高度脈管侵襲のある患者さんと、脈管侵襲のない患者さん、両群についてプロペンシティスコアマッチングという解析手法を行って、実際に解析を行う対象患者さんを決定します。解析を行うにあたり、AFP値、AFP-L3分画(%)、PIVKA-II値、腫瘍径、低分化成分の有無の5項目を用います。対象患者さんの保存組織からRNAを抽出し、網羅的にRNAの発現を解析します。解析されたマイクロRNAから脈管侵襲の有無別での違いについて分析し、機能を解析する上で候補となり得るマイクロRNAを抽出します。抽出されたマイクロRNAについて、外部データベース(TCGAデータベース)を用いて解析し、脈管侵襲に関係のあるマイクロRNAを選出します。

(検討2) 候補となる異常遺伝子の機能解析：

検討1において意義が示されたマイクロRNAに対し、細胞および動物実験により詳細な機能解析を行います。

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

この研究を行うことで患者さん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。また、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のできる利益及び不利益(リスク)はありませんが、将来研究成果は高度脈管腫瘍栓を伴う肝細胞癌患者さんはもちろんのこと、全ての肝細胞癌患者さんにおいて、至適治療方針解明の一助になり、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。この研究における経済的負担または謝礼はありません。

・個人情報の管理について

個人情報漏洩を防ぐため、群馬大学肝胆膵外科においては、個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、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（学会や論文等）の際には、患者さんを特定できる情報は一切含まれません。

・試料・情報の保管及び廃棄

研究のために集めた情報は、群馬大学の管理責任者（調 憲）が責任をもって群馬大学肝胆膵外科研究室で保管し、保管期間終了後に個人を識別できる情報を取り除いた上でシュレッダーやデータ抹消ソフトを使用し廃棄いたします。検査データは2030年11月30日まで保管します。試料に関しては管理責任者（調 憲）が群馬大学肝胆膵外科学研究室およびプロジェクト棟の deep freezer で匿名化後に保管し、試料の研究への提供、二次利用について同意の得られた際は、貴重なサンプルであるため、半永久的に保存します。群馬大学で試料から RNA 抽出を行い、外部委託機関で遺伝子解析を行います。完全に匿名化された患者さんの RNA の発現結果を、当学および千葉大学医学系研究院先端がん治療学研究講座機能ゲノム学教室と共有します。千葉大学と共有された匿名化データは、同研究室の関直彦先生の責任管理のもと、解析中は厳重に保管する。

本研究のデータをもとに将来さらなる検討を行う可能性があります。その際には倫理審査委員会の審査を改めて受けた上で利用します。

・研究成果の帰属について

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の特許権等は研究者もしくは所属する研究機関に帰属することになり、あなたにこの権利が生じることはありません。

・研究資金について

群馬大学肝胆膵外科の委任経理金を使用し研究を行います。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われたいのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利

害関係について公正性を保ちます。

・「群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では人を対象とする医学系研究倫理審査委員会を設置しており、この委員会において科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、承認を受けています。

(ホームページアドレス：<https://www.rinri.amed.go.jp/>)

・研究組織について

この研究を担当する研究責任者、研究分担者は以下のとおりです。

研究責任者

職名：肝胆膵外科学 教授

氏名： 調 憲

連絡先： 027-220-8800

研究分担者

職名：群馬大学肝胆膵外科学 講師、助教、大学院生

氏名： 播本憲史、新木健一郎、久保憲生、渡辺亮、塚越真梨子、五十嵐隆通、石井範洋、萩原慶、星野弘毅、村主遼

連絡先： 027-220-8224

その他の研究分担医師（院内）

職名：群馬大学未来先端研究機構 統合腫瘍学研究部門 准教授

氏名：横堀 武彦

その他の研究分担医師（院外）

職名 千葉大学医学系研究院 先端がん治療学研究講座
機能ゲノム学 准教授

氏名 関 直彦

・研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または研究対象者に健康被害が発生した場合に、研究対象者が連絡をと

る担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

試料・情報を研究に用いることについて、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。研究対象者とならない場合でも不利益が生じることはありません。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名：群馬大学大学院 総合外科学講座 肝胆膵外科分野教授
(責任者)

氏名： 調 憲

連絡先：〒371 8511

群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel：027-220-8224

担当：五十嵐 隆通

上記の窓口では、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
利用し、または提供する試料・情報の項目
利用する者の範囲
試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法