

患者由来オルガノイドを用いたゲノム編集およびマウス移植に関する研究

1. 臨床研究について

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。その一つとして、九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科では、現在消化器癌の患者さんを対象として、患者由来オルガノイドを用いたゲノム編集およびマウス移植に関する「臨床研究」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、2031 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

消化器癌には、胃癌や大腸癌、膵臓癌などが含まれ、治療としては、主に手術や抗がん剤、放射線治療などを用いるのが一般的です。近年免疫チェックポイント阻害薬なども徐々に適応が拡大されています。発がんの原因は喫煙や慢性炎症などにより遺伝子変異が誘導されると言われていますが、まだ完全には解明されておらず、ゆえに治療も万全とはいえません。例えば膵臓癌は難治がんの代表であり、最新の疫学調査においても 5 年生存率が約 9%と固形がんの中で最も予後不良です。

近年技術の進歩から遺伝子から転写・翻訳されてタンパク質に至るまでの解析が活発に行われるようになり、膵臓癌などの消化器癌においても手術標本などの解析によりいくつかのグループに分けられるようになってきました。その中で予後不良であるとされる群に関しては、その後の単一細胞での解析やオルガノイド(日本語で直訳すると臓器もどき＝多様な細胞を実際の体に近い環境で培養する技術のこと)と呼ばれる特殊な立体培養を用いた薬剤試験などの報告により、細胞の形質転換や転移、薬剤耐性と関連することが徐々に明らかにされてきています。

我々の先行研究においては、膵臓癌術後症例の検討において肝転移再発をきたした症例を他症例と比較解析することで、複数の肝転移と関連する遺伝子を特定し、現在マウスにて遺伝子機能を検討中です。また、別の先行研究では同じメッセンジャーRNA(遺伝子を鋳型として転写された核酸、タンパク質の合成に利用される)から翻訳されるタンパク質が細胞老化により変動することなどが発見されており、生体内において様々な役割を果たしていることが考えられました。

これらの先行研究から得られるデータを元に腫瘍の形成や転移などに影響する可能性がある遺伝子を選出し、それらが本当に膵臓癌の悪性度に寄与するかを臨床の検体を用いて検討することは大きな意義を持ちます。そこで患者由来オルガノイドを用いてターゲットの遺伝子の過剰発現やノックアウト(目的の遺伝子機能を欠損させる＝遺伝子破壊)を行った遺伝子改変オルガノイドを作製し、マウスに移植することで、膵臓癌をはじめとする消化器癌の新たな治療標的を同定し、臨床応用へとつなげることを本研究の目的とします。

3. 研究の対象者について

研究許可日から 2031 年 3 月 31 日までの期間に九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科に入院されている患者さんで、通常診療の際に内視鏡検査、経皮的生検(針で刺し組織をとる検査)を受けられる消化器癌の方、15 名を対象とさせていただく予定です。外来内視鏡検査の方や、未成年の方は、この研究にご参加いただくことはできません。

また、この研究では下記の先行研究に参加した15名の方のオルガノイド、情報も利用させていただく予定です。

許可番号：22121

課題名：臨床検体を用いた消化器オルガノイドの樹立と応用

許可期間：2020年2月28日～2031年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2020年2月28日～本変更申請許可日

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、新規の症例では、カルテより以下の情報を取得します。また、通常診療で得られた内視鏡・経皮的生検の一部(3～5mm 大切片)を用いて、オルガノイドの樹立を試みます。先行研究で臨床検体からすでに樹立されたオルガノイドとあわせて遺伝子改変オルガノイドを作製し、腫瘍形成能や転移能などに影響する可能性がある遺伝子をターゲットに遺伝子改変を行います。遺伝子改変を行ったオルガノイドを免疫不全マウスに移植することで、腫瘍形成能や転移能に与える影響、腫瘍微小環境、薬剤への反応などを評価します。

〔取得する情報〕

年齢、性別、診断名（がんであれば、病期・CA19-9 値）、病理所見

共同研究機関(東京科学大学)へ一部の研究対象者の試料を追跡可能なサービスで郵送し、詳しい解析を行う予定です。

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。

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、研究対象者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、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

研究対象者の試料、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病態制御内科学分野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病態制御内科学分野・教授・小川佳宏の責任の下、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。

研究対象者の試料を共同研究機関(東京科学大学)へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

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病態制御内科学分野において教授・小川 佳宏の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。共同研究機関(東京科学大学)へ提供した試料に関しても同様です。

〔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、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野において教授・小川 佳宏の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、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おります。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、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野講座寄附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という疑問が生じる事があります。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九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野講座寄附金でまかなわれており、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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

10. 研究に関する情報の開示について

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ご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

11. 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、研究対象者には属しません。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。これについても研究対象者に権利はありません。

12. 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。

13. 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 肝臓・膵臓・胆道内科 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 准教授 藤森 尚	
研究分担者	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 特任助教 松本 一秀 九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座 講師 荻野 治栄 <u>九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 植田 圭二郎</u> 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 蓑田 洋介 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 特任助教 村上 正俊 九州大学大学院医学系学府 大学院生 梯 祥太郎 <u>九州大学大学院医学系学府 大学院生 上田 孝洋</u> <u>九州大学大学院医学系学府 大学院生 末永 顕彦</u> <u>九州大学大学院医学系学府 大学院生 小森 康寛</u> <u>九州大学大学院医学系学府 大学院生 川口 夢佳</u> <u>九州大学大学院医学系学府 大学院生 鈴木 祐輔</u> <u>九州大学大学院医学系学府 大学院生 武内 翼</u>	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	東京科学大学高等研究院 卓越研究部門制がんストラテジー 研究室・特別栄誉教授・中山敬一・(田中雄二郎)	オルガノイドの ゲノム編集・マ ウス移植、解析

1 4. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等がある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 特任助教 松本 一秀 連絡先：〔TEL〕 092-642-5285 (内線 5285) 〔FAX〕 092-642-5287 メールアドレス：matsumoto.kazuhide.429@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（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中島 康晴