

～下記の研究を行います～

『進行肝細胞癌において薬物療法の治療効果を予測する バイオマーカーの探索』

【研究の主宰機関】 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

【研究代表者】 竹原 徹郎

【研究の目的】

人口動態統計によると、本邦における 2015 年の肝原発悪性新生物による死亡者数は 28,876 人であり、悪性新生物全体のおよそ 1 割を占めています。部位別がん死亡率でも、男性は第 4 位、女性は第 5 位であり、肝の悪性新生物は本邦において重大な疾患です。第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、肝細胞癌が原発性肝癌のうち 9 割以上を占めています。肝細胞癌の治療方針の決定には、『肝癌診療ガイドライン 2017 年版』が用いられています。このガイドラインでは患者の肝予備能と腫瘍進行度に基づいて治療法が選択されており、肝予備能が保たれ、根治を目指した肝切除や局所治療が不可能な進行肝癌症例に対しては全身化学療法が推奨されています。本邦では、切除不能な肝細胞癌に対する一次治療薬として 2009 年よりソラフェニブが、2018 年 3 月にはレンバチニブが承認されました。また、切除不能な肝細胞癌に対する二次治療薬として 2017 年 6 月にはレゴラフェニブが、2019 年 6 月にはラムシルマブが承認され、近々海外で承認されているカボザンチニブも使用可能となる可能性が見込まれます。これら多数の分子標的治療薬が使用可能となり、全身化学療法は進行肝細胞癌に対する標準治療の一つとなりましたが、これらの薬剤をどのように使い分けていくのか、各薬剤が真に有効性を発揮できるのはどのような症例であるのかといったクリニカルクエスションに対して未だ明確なコンセンサスはありません。そこで肝細胞癌に対する各種薬物療法の治療効果予測因子を探索して、多数例で検証を行い、科学的根拠のある治療効果予測因子を同定することが、肝癌患者の予後改善には極めて重要です。

我々はこれまでに肝癌モデルマウスを使用した動物実験や肝癌細胞株を用いた基礎的な研究で、進行肝細胞癌における各種分子標的薬の治療効果を予測できる血液・肝組織バイオマーカー候補を複数同定しております。そこで本研究では、過去に分子標的治療薬治療を行った又は診断を受けた肝癌患者さんの保存血液および肝腫瘍生検・手術検体を用いて、基礎実験で得られた治療効果予測バイオマーカー候補分子の臨床的有用性について検証を行います。

【研究の期間】 研究許可日～2025 年 3 月 31 日

【研究の方法】

●対象となる患者さん

2009 年 1 月 1 日から 2022 年 7 月 31 日までに肝癌に対する診断を受けたまたは分子標的治療を受けられた方、ならびに慢性肝疾患の診断を受けた方

●利用する試料・情報の種類

試料：診療時に採取・保存された血液由来の検体および肝腫瘍生検・手術検体

情報：以下のカルテ情報を利用します。

①患者基本情報：生年月、性別、身長、体重、既往歴、合併症、輸血歴、飲酒歴、背景肝疾患、肝臓治療歴、併用薬など

②臨床検査情報

・血液検査値（末梢血、AST、ALT、ALP、 γ GTP、LDH、アルブミン、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、総コレステロール、コリンエステラーゼ、FBS、HbA1c、AFP、PIVKA-II、PT、PT-INR、AT-III、APTT、Dダイマー、FDP、Na、肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S、プロコラーゲン-3-ペプチド）、肝炎ウイルスマーカー（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体）、アンモニアなど）

・画像検査結果（造影CT検査、造影MRI検査、上部消化管内視鏡検査など）

●外部への情報等の提供

データは、匿名性が保持されたままで、特定の関係者以外がアクセスできない状態で大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学へ送ります。試料は、匿名性が保持されたままで、大阪大学微生物研究所・札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所・タカラバイオ株式会社・ジェネティックラボ株式会社・フィルジェン株式会社・理研ジェネシス株式会社・シスメックス株式会社・Cancer Precision Medicine社・株式会社徳島分子病理研究所に解析のために送ります。対応表は、当院の研究責任者が保管・管理します。

●研究組織

①研究を実施する全ての共同研究機関及び研究責任者

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 竹原 徹郎

国立病院機構大阪医療センター 三田英治

大阪国際がんセンター 大川 和良

市立池田病院 澤井 良之

市立貝塚病院 垣田 成庸

大阪労災病院 法水 淳

飯塚病院 本村 健太

②既存の情報等の提供のみを行う機関

なし

【研究の資金源】

日本医療研究開発機構研究費、文部科学研究費

【利益相反】

臨床研究における利益相反（COI（シーオーアイ）：Conflict of Interest）とは、「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれにあたります。

なお、本研究の利益相反についてはそれぞれの施設の利益相反審査委員会で審査され、適切に管理されています。

- ◎本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
- ◎ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。
- ◎情報等が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

研究責任者

国立病院機構大阪医療センター

〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂2丁目1-14

TEL (06) 6942-1331 (代)

副院長 三田 英治

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

竹原 徹郎