

受付番号：

課題名：消化管、膵NETにおけるGLUT2、MGMT、SSTR2の発現、ホルモン産生に関する研究

#### 1. 研究の対象

1980年～2027年11月までに、東北大学病院、愛知県がんセンター中央病院、関西電力病院、野江病院、東京医科歯科大学、京都大学、北海道大学、みやぎ県南中核病院、大崎市民病院、仙台オープン病院、仙台厚生病院、みやぎ県立がんセンター、広南病院にて膵、及び消化管、胆嚢、胆管、肝神経内分泌腫瘍、胸部神経内分泌腫瘍、褐色細胞腫、パラングリオーマ、メルケル細胞癌、甲状腺髄様癌、嗅神経芽腫、泌尿器関連(腎、膀胱、前立腺など)神経内分泌腫瘍、副甲状腺腺腫・腺癌、下垂体神経内分泌腫瘍(主に下垂体腺腫)の手術を受けた方。京都大学においては2010年1月1日～2018年12月31日に手術を受けられた患者さんを対象とします。年齢は手術時に20歳以上であることとし、病期、性別は問いません。

#### 2. 研究期間

倫理委員会承認後 ～2027年11月30日

#### 3. 利用または提供を開始する予定日

京都大学医学部附属病院長の実施許可日以降に提供します。

#### 4. 研究目的

2015年2月に日本で膵臓や消化管の神経内分泌腫瘍に対する抗がん剤としてSTZ（ストレプトゾシン）が発売されました。この薬は膵臓の神経内分泌腫瘍に効果があるとされていますが、消化管の神経内分泌腫瘍に対する科学的な証拠が少ないです。

STZはGLUT2というタンパクを通して細胞に取り込まれ、DNA複製を妨害することにより細胞を死滅させる働きがあると考えられています。そこで、この研究では、神経内分泌腫瘍におけるGLUT2の働きや、DNA修復に関わるMGMTという酵素の働きを調べることで、神経内分泌腫瘍に対してSTZを使用する科学的な証拠を明確にすることを目的とします。

さらに、GLUT2は通常、インスリンを分泌する膵臓のβ細胞で働いており、神経内分

泌腫瘍でもインスリン分泌と関連があることが推定されます。そこで、GLUT2と同様にインスリン分泌に関係があるGLP-1Rを含め、発現を検討し、インスリン産生等の臨床病理学的特徴との関連性を検討します。

神経内分泌腫瘍の治療には、STZの他にソマトスタチンアナログという薬が使われていますが、特に消化管神経内分泌腫瘍においてはその効果とSSTR2発現の関係については十分に研究されていません。そこで、本研究では、消化管の神経内分泌腫瘍でのSSTR2の発現も検討します。

## 5. 研究方法

- ① 上記の対象となる症例において、GLUT2 や GLP-1R、MGMT、SSTR2 などのタンパク発現を免疫染色やPCRなどで調べ、腫瘍細胞での発現を確認します。また、膵臓や消化管以外で発生した神経内分泌腫瘍とも比較し、違いを調べます。
- ② 病理学的にインスリン分泌を評価する目的でインスリンやプロインスリンの染色で確認します。
- ③ 主に消化管神経内分泌腫瘍や非腫瘍性神経内分泌細胞については、セロトニンやグルカゴンなどのホルモンと SSTR2 の関連性を調べます。

## 6. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：東北大学病院、愛知県がんセンター中央病院、関西電力病院、野江病院、東京医科歯科大学、京都大学、北海道大学、みやぎ県南中核病院、大崎市民病院、仙台オーブン病院、仙台厚生病院、みやぎ県立がんセンター、広南病院において腫瘍の切除が行なわれ、神経内分泌腫瘍(あるいはカルチノイド)と診断された症例の病理組織検体。東北大学病院において、神経内分泌腫瘍、炎症性腸疾患、糖尿病等の明らかな内分泌異常、抗がん剤治療の既往のない症例の消化管、膵切除検体。愛知県がんセンター中央病院、関西電力病院、野江病院、東京医科歯科大学の症例については、未染プレパラートの状態で東北大学病院へ郵送されます。

情報：年齢、性別、発生部位、組織型、病理学的 T 因子等

## 7. 研究組織

東北大学病院 鈴木貴  
愛知県がんセンター 原和生  
関西電力病院 河本泉  
野江病院 太田秀一  
東京医科歯科大学 工藤篤  
京都大学 笠井洋祐

北海道大学 土川貴裕  
みやぎ県南中核病院 大藤高志  
大崎市民病院 坂元和宏  
仙台オープン病院 澤井高志  
仙台厚生病院 赤平純一  
宮城県立がんセンター 佐藤郁郎  
広南病院 川口 奉洋  
ノーベルファーマ株式会社 山本浩之  
帝人ファーマ株式会社 武田健治

#### 8. 研究資金・利益相反について

本研究は、運営費交付金、ノーベルファーマ(株)との共同研究契約に基づき受け入れた研究費、及び帝人ファーマ(株)との受託研究契約に基づき受け入れた研究費を財源に実施し、分担者である東北大学病理藤島准教授がノーベルファーマ(株)、及び帝人ファーマ(株)と本研究に係る研究契約を締結していましたが、それぞれの企業との契約期間が終了したため、今後は研究費の受け入れは行いません。

本研究は、研究責任者のグループにより公正に行われます。本研究における企業等との利害関係に追加・変更が生じた場合はその都度、東北大学利益相反マネジメント委員会へ申告し審査を受けることにより、本研究の企業等との利害関係についての公正性を保ちます。

また、本学においては、科学研究費補助金を用いて研究を実施します。利益相反については、京都大学利益相反ポリシー、京都大学利益相反マネジメント規程に従い、京都大学臨床研究利益相反審査委員会において適切に審査しています。

#### 9. 倫理審査について

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を得て実施するものです。

#### 10. 参加拒否について

本研究に参加することを望まない場合は拒否することができます。参加を拒否することにより今後の診療において不利益を被ることはありません。

#### 11. 研究に関する資料の入手・閲覧について

研究計画書および研究の方法に関する資料を入手閲覧して頂くことが可能です。ただし、他の患者さんの個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。

ご希望の方は下記までご連絡ください。

12. お問い合わせ先

【主たる研究機関（研究代表機関）】

鈴木貴（研究責任者）

東北大学医学系研究科病理診断学分野

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

(TEL) 022-717-7440

(FAX) 022-273-5976

(E-mail) [t-suzuki@patholo2.med.tohoku.ac.jp](mailto:t-suzuki@patholo2.med.tohoku.ac.jp)

【京都大学における連絡先】

1) 照会先および研究への利用を拒否する場合

笠井洋祐（当院の研究責任者）

京都大学 肝胆膵・移植外科 資料室

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

(Tel) 075-751-4899

(E-mail) [shiryou@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:shiryou@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

2) 京都大学の相談窓口

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

(Tel) 075-751-4748

(E-mail) [ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

13. 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名

笠井洋祐（当院の研究責任者）

京都大学 肝胆膵・移植外科