

## 人を対象とする生命科学・医学系研究についての「情報公開文書」

研究課題名：MSI-H 症例と MSS 症例における腫瘍微小環境およびリンパ節の比較検討（消化器癌）

### はじめに

我々の体内で免疫が腫瘍に対して機能を発揮する際、いろいろな種類の細胞が関わります。この内、最も最前線で腫瘍細胞を攻撃するのがキラーT 細胞です。この細胞が腫瘍細胞を他の正常細胞から見分ける際に用いているのが細胞の表面抗原（細胞の表面に存在する蛋白質）です。つまり正常な細胞には無く（あるいは量が少なく）、腫瘍細胞のみに存在（あるいは量が多い）するような抗原を目印として、キラーT 細胞は腫瘍細胞を他の正常な細胞から見分けています。

一方、細胞が分裂する際、遺伝子もコピーされます。この時、稀にコピーエラー（ミスマッチ）が起こります。生体ではこのミスマッチを修復する機構が備わっていて、実際に修復を行う蛋白をミスマッチ修復蛋白と呼んでいます。このミスマッチ修復蛋白の設計図となる遺伝子がミスマッチ修復遺伝子です。

このミスマッチ修復遺伝子は、先天的に異常な場合（遺伝性の疾患であり、リンチ症候群と呼びます）もあれば、後天的に異常が発生する場合があります。いずれも遺伝子のミスマッチを修復できないことになるので、ミスマッチが蓄積して癌遺伝子が活性化したり、逆に癌抑制遺伝子が機能不全に陥ったりします。つまりミスマッチ修復遺伝子に異常があると、細胞が癌化しやすいのです。ここで遺伝子の領域の中には、ミスマッチが蓄積しやすい領域があります。これをマイクロサテライト領域と呼びます。ミスマッチが蓄積するこの領域が不安定になります。マイクロサテライト領域の不安定さをマイクロサテライト不安定性（MSI）と呼び、不安定性が無い場合を MSS、不安定性が低度な場合を MSI-L、不安定性が高度な場合を MSI-H と呼んでいます。

ここで MSI-H の場合、癌遺伝子や癌抑制遺伝子だけではなく、細胞の表面抗原を記録している遺伝子にもミスマッチが蓄積されます。すると細胞の表面に、正常な細胞では発現しない特殊な抗原が出現します。するとキラーT 細胞がそれを目印にして腫瘍細胞を見つけやすくなります。つまりミスマッチ修復遺伝子の異常により発生した癌は、他の原因で発生した癌より免疫反応が起こりやすいのです。

今回の研究では、手術で切除した検体を用いて MSI-H の患者さんと MSS の患者さんとで、腫瘍内の免疫反応がどの様に異なっているか（質や程度）を詳しく調べます。更に免疫反応と予後（生存期間や再発の有無等）との関係を調べます。

### 1. 研究の対象

2010 年 1 月 1 日～2021 年 3 月 31 日に当院で胃癌あるいは大腸癌の手術を受けられた方

## 2. 研究目的・方法・研究期間

### ① 研究目的

本研究では当院で採取され、既に診断の終了した既存検体を用い、MSI-HとMSSの腫瘍間における免疫反応の違い、および免疫反応と予後との関係を明らかにします。

### ② 研究方法

本研究は総合大雄会病院消化器外科、同院病理診断科、大雄会医科学研究所で行われます。診療情報は総合大雄会病院で収集致します。また病院で保存されているパラフィン包埋組織（パラフィン包埋ブロック）から薄切標本を作製して、免疫担当細胞〔腫瘍内浸潤 M1 マクロファージ（CD68+CD163-）、腫瘍内浸潤 Th1（CD4+CXCR3+CCR8-）、腫瘍内浸潤細胞障害性 T 細胞（CD8+CXCR3+, CD8+PD-1+）、抑制性 T 細胞（CD4+FOXP3+）等〕の免疫染色を行います。その後大雄会医科学研究所内の画像取り込み装置で染色像を取り込み、画像解析ソフトを用いて画像情報を解析します。

これらの結果を予後と比較することで、MSI-Hの腫瘍でも、内部でどういった免疫反応が起こっていると、予後が良いかを明らかとします。

### ③ 研究期間

研究を行う期間は総合大雄会病院委員長承認日より2026年3月31日までです。

## 3. 研究に用いる試料・情報の種類

本研究では大腸癌および胃癌の手術検体を用いて、まずMSIの状態を確認します。続いて免疫染色を行って、免疫担当細胞〔腫瘍内浸潤 M1 マクロファージ（CD68+CD163-）、腫瘍内浸潤 Th1（CD4+CXCR3+CCR8-）、腫瘍内浸潤細胞障害性 T 細胞（CD8+CXCR3+, CD8+PD-1+）、抑制性 T 細胞（CD4+FOXP3+）等〕の数やそれらの表面抗原の発現程度等を評価します。そこでMSI-HとMSSとの間で、免疫反応にどういった違いが有るかを確認します。

更に、電子カルテから患者ID、腫瘍マーカー、術前の臨床病期・臨床診断、画像所見（腫瘍の存在部位、大きさ、肉眼型等）、病理検査番号、患者年齢、性別、臨床病理学的な情報（臨床診断名、病理診断名、病理所見、病理学的因子、ステージ、転移部位）、生死の別等の情報を収集します。

そして免疫反応と臨床病理学的な状態や予後との関連を調べます。

## 4. お問い合わせ先

本研究に関する御質問などが有りましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。御希望があれば、他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護に支障が無い範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお申し出ください。

また、試料・情報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ないので、下記の連絡先までお申

し出下さい。その場合でも患者さんに不利益が生じることは有りません。

**【照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先】**

住所 : 〒491-8551 愛知県一宮市桜一丁目9番9号

Tel : 0586-72-1211

所属・職名 : 総合大雄会病院消化器外科

研究責任者 : 野中 健一