膵癌幹細胞に高発現する炎症性サイトカイン受容体を標的とした新規治療法の開発

Research Project

All

Project/Area Number

19K09182

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research (C)

Allocation Type

Multi-year Fund

Section

一般

Review Section

Basic Section 55020:Digestive surgery-related

Research Institution

Kyoto Prefectural University of Medicine

Principal Investigator

小菅 敏幸 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 特任助教 (00457946)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

大辻 英吾 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 教授 (20244600)

Project Period (FY)

2019-04-01 – 2022-03-31

Project Status

Granted (Fiscal Year 2020)

Budget Amount *help

¥4,290,000 (Direct Cost: ¥3,300,000、Indirect Cost: ¥990,000)
Fiscal Year 2021: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2020: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2019: ¥1,170,000 (Direct Cost: ¥900,000、Indirect Cost: ¥270,000)

Keywords

癌幹細胞 / 炎症性サイトカイン / 膵癌 / 炎症性サイトカイン受容体

Outline of Research at the Start

我々はこれまで、癌幹細胞では種々のイオン輸送体が高発現しており、その阻害剤によりSphere形成能や増殖能が抑制されることを明らかにしてきた。その過程で、癌幹細胞では炎症性サイトカイン受容体発現が高いことも明らかにした。近年、炎症性サイトカインが癌細胞の生物学的活性に影響を与えることもわかってきている。本研究では“膵癌幹細胞に高発現している炎症性サイトカイン受容体の制御により、膵癌幹細胞の維持・増殖を抑制できる”という実験仮説の検証を行う。その結果から、すでに臨床使用されている炎症性サイトカイン受容体阻害薬を用いて癌幹細胞標的治療を行うという、新たな治療概念を構築することを本研究の目的とする。

Outline of Annual Research Achievements

我々はすでにヒト食道扁平上皮癌細胞株（TE4、TE8）からの癌幹細胞の分離と培養に成功し、マイクロアレイ法による網羅的遺伝子解析により癌幹細胞では炎症性サイトカイン受容体発現が亢進していることを確認していたため、まずTE4、TE8による実験を進めた。TE4、TE8（非癌幹細胞）をTNF-αで刺激したところ、細胞増殖が抑制され、アポトーシスが亢進し、ALDH1発現レベルが低下した。一方、TE4、TE8癌幹細胞を直接にTNF-αで刺激すると、sphere形成能の低下、アポトーシスの誘導、ALDH1発現の低下を認めた。TNF-α刺激を加えた際の遺伝子発現プロファイル変化をマイクロアレイ法により網羅的に解析したところ、非癌幹細胞では10,197遺伝子に、癌幹細胞では17,675遺伝子に±1.5倍以上のmRNA発現変化を認めた。このうち非癌幹細胞と癌幹細胞で増減が逆方向に変化した1,929遺伝子に着目してpathway解析を行ったところ、Inhibition of Matrix Metalloproteases (MMP) pathwayが上位にランキングされた。Validation解析においても、TNF-α刺激により非癌幹細胞ではMMP7, 10, 12, 13mRNA発現が減弱する一方、癌幹細胞では同mRNA発現の増強を認めた。同様にmigration assayにおいて、TNF-α刺激により非癌幹細胞では細胞遊走能が抑制される一方、癌幹細胞では遊走が促進された。以上の結果から、「TNF-α刺激により食道扁平上皮癌幹細胞のsphere形成や癌幹細胞性は減弱するが、遊走能は促進される」ことが示唆された。

Current Status of Research Progress

Current Status of Research Progress
2: Research has progressed on the whole more than it was originally planned.

Reason
食道扁平上皮癌細胞株を用いた実験ではあるものの、当初の研究計画のとおり、癌幹細胞の分離と培養、癌幹細胞特異的な炎症性サイトカイン受容体の発現解析、癌幹細胞のTNF-α刺激に対する反応性の解析、TNF-α刺激時の癌幹細胞における遺伝子発現プロファイル変化の解析を終了している。すでに、次年度に計画していた研究も進行中であり、研究計画は順調に進展していると考えている。

Strategy for Future Research Activity

食道扁平上皮癌細胞株に関して、「TNF-α刺激により癌幹細胞のsphere形成や癌幹細胞性は減弱するが、遊走能は促進される」という結果を得ているが、特記すべき重要な遺伝子変化やpathwayについてさらにvalidationを行っていくとともに、論文作成を進めていく。現在、ヒト膵癌細胞株（PK59）、ヒト食道腺癌細胞株（OE-33）、ヒト胃癌細胞株（MKN74）、ヒト大腸癌細胞株（HT29）、ヒト肝癌細胞株（Hep G2）からの癌幹細胞の分離と培養にも成功しており、これらの癌幹細胞においても当初の研究計画に沿って、網羅的遺伝子解析による癌幹細胞特異的な炎症性サイトカイン受容体の発現解析、癌幹細胞の炎症性サイトカインに対する反応性の解析、炎症性サイトカ

イン受容体阻害薬あるいは発現制御系を用いた際の癌幹細胞の炎症性サイトカインに対する反応性の解析、ALDH1発現制御系を用いた際の炎症性サイトカインに対する反応性の解析、マウス皮下腫瘍モデルにおける腫瘍成長抑制効果の検討を進めていく。

Report (2 results)

2020 Research-status Report

2019 Research-status Report

Research Products (130 results)

All | 2021 | 2020 | 2019

All | Journal Article (22 results) (of which Peer Reviewed: 22 results, Open Access: 9 results)

Presentation (108 results) (of which Int'l Joint Research: 9 results)

[Journal Article] ANO9 Regulated Cell Cycle in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2021

[Journal Article] TRIM37 contributes to malignant outcomes and CDDP resistance in gastric cancer. 2021

[Journal Article] ANO9 regulates PD-L2 expression and binding ability to PD-1 in gastric cancer. 2021

[Journal Article] Involvement of Intracellular and Extracellular High-Mobility Group Box-1 in the Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2020

[Journal Article] Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in elderly and frail patients with advanced malignancies. 2020

[Journal Article] Circulating circERBB2 as a potential prognostic biomarker for gastric cancer: An investigative study. 2020

[Journal Article] Clinical Significance of Prognostic Nutritional Index in the Treatment of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2020

[Journal Article] Clinical safety and efficacy of neoadjuvant combination chemotherapy of tranilast in advanced esophageal squamous cell carcinoma: Phase I/II study (TNAC). 2020

[Journal Article] Plasma microRNA profiles: identification of miR-1229-3p as a novel chemoresistant and prognostic biomarker in gastric cancer 2020

[Journal Article] Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in patients with preexisting antinuclear antibodies 2020

[Journal Article] Value of Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer 2019

[Journal Article] Clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of lymph node metastasis in gastric cancer 2019

[Journal Article] The expression and role of TRPV2 in esophageal squamous cell carcinoma. 2019

[Journal Article] Preoperative total cholesterol-lymphocyte score as a novel immunonutritional predictor of survival in gastric cancer 2019

[Journal Article] Preoperative inflammatory response as prognostic factor of patients with colon cancer 2019

[Journal Article] Effect of low temperature on the regulation of cell volume after hypotonic shock in gastric cancer cells. 2019

[Journal Article] Clinical features of immune?related thyroid dysfunction and its association with outcomes in patients with advanced malignancies treated by PD?1 blockade 2019

[Journal Article] LRRC8A Expression Influences Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2019

[Journal Article] Radiosensitizing effect of 5?aminolevulinic acid in colorectal cancer in?vitro and in?vivo 2019

[Journal Article] Functional analysis and clinical significance of sodium iodide symporter expression in gastric cancer 2019

[Journal Article] 胃癌患者における術前C-Reactive Protein値と長期予後 2019

[Journal Article] 胃癌予後予測における術前好中球リンパ球比の重要性 2019

[Presentation] 胃癌におけるNa+/K+ATPaseの発現と意義について 2021

[Presentation] 胃癌におけるTRPV2 の役割と意義 2021

[Presentation] Leucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)　の胃癌における機能と、その臨床的意義について 2021

[Presentation] 4-aminopyridineは膵癌幹細胞増殖抑制に関与する 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCFTR（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator）の発現の意義 2020

[Presentation] 食道癌におけるTRPV2発現の意義 2020

[Presentation] 食道癌幹細胞におけるイオン輸送体の発現と意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLCN2の発現と意義 2020

[Presentation] 食道癌におけるANO9の発現と機能解析 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるNa+/K+-ATPase発現の意義と機能解析について 2020

[Presentation] 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A(LRRC8A)の役割と予後に与える影響について 2020

[Presentation] 胃癌におけるTRPV2の役割 2020

[Presentation] 胃癌におけるANO9のPD-L2発現の制御について 2020

[Presentation] 胃癌における治療標的としてのHMGB1 2020

[Presentation] 食道癌幹細胞のイオン輸送体に着目した新規治療標的の特定 2020

[Presentation] 食道癌におけるANO9の役割と臨床的意義 2020

[Presentation] 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)の発現とその意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLCN2発現の意義 2020

[Presentation] 胃癌におけるTRPV2の役割 2020

[Presentation] 胃癌におけるNa+/K+-ATPaseの発現と意義について 2020

[Presentation] TNF-α刺激は食道扁平上皮癌における癌幹細胞性を抑制する 2020

[Presentation] 扁平食道上皮癌におけるCFTRの発現と意義 2020

[Presentation] 膵癌幹細胞に対する電位依存性カリウムチャネル阻害薬：4-アミノピリジンの抑制効果 2020

[Presentation] 電位依存性Ca2+チャネル阻害剤(アムロジピン，ベラパミル)による胃癌幹細胞抑制効果 2020

[Presentation] 胃癌幹細胞特異的に発現するイオンチャンネルの同定と新規標的治療への応用 2020

[Presentation] 胃癌患者の予後予測における術前血清グロブリン値の意義 2020

[Presentation] 胃癌術後予後予測における術前Systemic immune-inflammation index（SII）の重要性 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌における細胞内外HMGB1の役割の検討 2020

[Presentation] 胃癌周術期管理における術前予後栄養指数の重要性 2020

[Presentation] 炎症と大腸癌の予後－炎症性合併症を軽減するために－ 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLCN2の機能解析と臨床的意義 2020

[Presentation] Tumor stroma ratioとそのheterogeneity の食道扁平上皮癌における臨床的意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるTRPV2発現の意義についての検討 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるChloride Channel protein 2の発現の意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるANO9の発現と役割 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)の発現と役割 2020

[Presentation] 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)の機能と臨床的意義について 2020

[Presentation] 胃癌患者血中における抗がん剤感受性予測microRNAの同定と核酸治療法の開発 2020

[Presentation] 分化・未分化混在型胃癌における分泌型microRNAを介した悪性化・抗がん剤耐性機序の解明 2020

[Presentation] 胃癌におけるmiR-3663-3p発現の役割と臨床的意義の検討 2020

[Presentation] CD44陽性胃癌幹細胞のイオン輸送体阻害剤による抗腫瘍効果の検討 2020

[Presentation] Overexpression of RFC3 relates to tumor development and poor outcome of gastric cancer 2019

[Presentation] Down-regulation of plasma miR-133b is related to sarcopenia and contributes to cancer progression in gastric cancer 2019

[Presentation] Development of novel prognostic score using preoperative values of hemoglobin and albumin for gastric cancer patients 2019

[Presentation] Molecular mechanism of peritoneal metastasis via adipocytes in gastric cancer 2019

[Presentation] Prognostic value of preoperative immunonutritional parameters in patients with gastric cancer 2019

[Presentation] Significance of Preoperative Immunonutritional Parameters in the Prediction of Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer 2019

[Presentation] Prognostic impact of circERBB2 in gastric cancer 2019

[Presentation] Plasma microRNA profiles: identification of novel microRNA as a biomarker for chemoresistance in gastric cancer 2019

[Presentation] The impact of postoperative inflammation on recurrence in patients with colorectal cancer 2019

[Presentation] 大腸癌の術後炎症が再発に及ぼす影響 2019

[Presentation] 胃癌患者血中における抗がん剤感受性予測microRNAの同定と核酸治療法の開発 2019

[Presentation] 胃癌細胞の低浸透圧処理後容積変化における低温刺激の影響 2019

[Presentation] 低浸透圧による細胞容積制御を介した胃癌細胞へのパクリタキセル取り込み増強効果 2019

[Presentation] 胃癌におけるLong non-coding RNA RPPH1の臨床的意義について 2019

[Presentation] 酵素活性検出蛍光プローブを用いた胃癌腹膜播種のイメージング 2019

[Presentation] 食道癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A（LRRC8A）発現と機能解析 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるAno9発現の意義 2019

[Presentation] ヒト食道扁平上皮癌におけるNa+/K+-ATPase発現と役割 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLC-2（Chloride Channel protein 2）発現の意義 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCFTR（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator）の発現の意義 2019

[Presentation] 膵癌幹細胞における4-aminopyridineの抗腫瘍効果について 2019

[Presentation] 固形癌における革新的ゲノム解析法を用いた免疫微小環境ならびに腫瘍不均一性の解明 2019

[Presentation] 胃癌サルコペニアに関連する骨格筋由来癌抑制型miR-133bの同定と運動負荷によるmiR-133b介した抗腫瘍効果 2019

[Presentation] 食道癌治療におけるPNIの臨床的意義の検討 2019

[Presentation] 5-アミノレブリン酸とアップコンバージョンナノ粒子（UCNs）併用による消化器癌腹膜播種診断の有用性 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるTRPV2発現の臨床病理学的意義についての検討 2019

[Presentation] 胃癌患者のサルコペニアに関与する血漿microRNAの同定とその分子動態の解析 2019

[Presentation] 食道癌術後CRP値と術後合併症・予後との相関の検討 2019

[Presentation] HMGB1 is involved in the progression of esophageal squamous cell carcinoma. 2019

[Presentation] 腫瘍間質比（Tumor stroma ratio）の食道扁平上皮癌における意義について 2019

[Presentation] 食道癌におけるGlutathione S-transferase Pi 1の抗癌剤感受性予測因子としての有用性 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるTumor Stroma Ratioの意義について 2019

[Presentation] 食道癌における術後CRPと予後の検討 2019

[Presentation] 総コレステロールとリンパ球数を用いた予後予測スコアの有用性の検討 2019

[Presentation] 胃癌のリンパ節転移予測における免疫栄養状態の意義 2019

[Presentation] 再発胃癌患者の化学療法開始時の免疫栄養指標・アルブミン・グロブリン比の重要性 2019

[Presentation] 胃癌患者血中における抗がん剤感受性予測microRNAの同定と核酸治療法の開発 2019

[Presentation] 尿中遊離microRNAによる膵癌の新たな非侵襲診断法についての検討 2019

[Presentation] HMGB1は食道扁平上皮癌の進行に関与する（HMGB1 is involved in the progression of esophageal squamous cell carcinoma） 2019

[Presentation] 骨格筋由来血中miR-133bを用いた胃癌サルコペニア病態評価と抗がん核酸治療への応用（Loss of skeletal muscle volume causes down-regulation of plasma miR-133b and cancer progression cancer） 2019

[Presentation] 血中分泌型microRNAを用いた消化器癌のリキッドバイオプシー診断と抗がん核酸治療法の開発（New era of microRNA-based liquid biopsy and nucleic acid therapy in digestive system cancers） 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLCN2発現の意義 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるLRRC8Aの発現とその意義. 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるAno9の役割について 2019

[Presentation] CD44陽性胃癌幹細胞に対する電位依存性Caチャネルブロッカーの抗腫瘍効果の検討 2019

[Presentation] 膵癌幹細胞における4-aminopyridineの抗腫瘍効果について 2019

[Presentation] 食道癌幹細胞での高発現イオントランスポーターを標的とした治療 2019

[Presentation] 胃癌術後の血小板増多は血小板由来分泌型microRNAを介して再発に関連する 2019

[Presentation] 脂肪細胞が関与する胃癌腹膜播種転移 2019

[Presentation] 胃癌患者plasmaにおけるcirERBB2発現の予後予測biomarkerとしての可能性 2019

[Presentation] 胃癌細胞の低浸透圧下調節性容積減少に低温度が及ぼす影響 2019

[Presentation] 炎症性サイトカイン刺激が食道癌幹細胞のsphere形成能に与える影響について 2019

[Presentation] 食道癌においてNa+/K+-ATPaseは腫瘍進展を調節し予後因子をなり得る 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるTRPV2の発現とその機能解析 2019

[Presentation] 血中遊離DNAを用いた胃原発滑膜肉腫の融合遺伝子の同定 2019

[Presentation] 胃癌におけるヨウ化ナトリウム共輸送体のIFNシグナルを介する腫瘍制御機構の解明 2019

[Presentation] GSTP1は食道癌における予後や抗癌剤耐性の有用な予測因子である 2019

[Presentation] 消化器癌における癌幹細胞高発現イオン輸送体を標的とした新規治療法の開発 2019

[Presentation] 食道癌においてLRRC8Aは腫瘍増殖に関与する 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるAno9の発現の意義について 2019

[Presentation] 大腸癌におけるmGPSの予後予測因子・術後補助化学療法の効果予測因子としての有用性 2019

[Presentation] 胃癌リンパ節転移予測診断における術前好中球・リンパ球比の有用性 2019

[Presentation] 大腸癌原発巣の局在および転移性肝癌と栄養状態・炎症反応との関連 2019

[Presentation] 胃癌予後因子における術前予後栄養指数の重要性 2019

[Presentation] 胃癌のリンパ節転移予測診断における予後栄養指数の有用性 2019

[Presentation] 胃癌におけるSodium iodide symporterの発現・機能解析 2019

[Presentation] Identification of novel plasma microRNAs, predicting and modulating the effect of ;chemotherapy in gastric cancer 2019

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-19K09182/

Published: 2019-04-18 Modified: 2021-12-27

癌幹細胞特異的に発現するイオンチャネルを標的とした肝細胞癌治療法の開発

Research Project

All

Project/Area Number

19K09202

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research (C)

Allocation Type

Multi-year Fund

Section

一般

Review Section

Basic Section 55020:Digestive surgery-related

Research Institution

Kyoto Prefectural University of Medicine

Principal Investigator

藤井 俊 京都府立医科大学, 医学部附属病院, 専攻医 (70837773)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

大辻 英吾 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 教授 (20244600)
塩崎 敦 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 助教 (40568086)

Project Period (FY)

2019-04-01 – 2022-03-31

Project Status

Granted (Fiscal Year 2019)

Budget Amount *help

¥4,290,000 (Direct Cost: ¥3,300,000、Indirect Cost: ¥990,000)
Fiscal Year 2021: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2020: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2019: ¥1,170,000 (Direct Cost: ¥900,000、Indirect Cost: ¥270,000)

Keywords

肝臓外科 / 癌幹細胞 / イオンチャネル

Outline of Research at the Start

近年、様々なイオン輸送体が癌細胞機能を制御することが知られている。本研究では、"癌幹細胞特異的に発現したイオン輸送体の制御により、肝細胞癌幹細胞の増殖が抑制できる"という実験仮説の検証を行う。その結果から、癌幹細胞内イオン濃度変化を介した新たな腫瘍形成メカニズムを解明し、Na+/K+/2Cl-共輸送体(NKCC)阻害薬；フロセミドや、Cl-チャネルアクチベーター；ルビプロストンを応用した、斬新な治療概念の構築を目指す。

Outline of Annual Research Achievements

令和1年度は、まずヒト肝細胞癌細胞株からの癌幹細胞の抽出・培養を試みた。種々のヒト肝細胞癌細胞株をALDEFLUOR kit (STEMCELL Technologies Inc)で処理したところ、Huh-7、Hep-G2において、ALDH高発現細胞群が確認できた。Huh-7、Hep-G2を用い、ALDH高発現細胞をsorting後、sphere形成能を有する細胞のみを分離し、癌幹細胞を培養することに成功した。また、樹立したHuh-7由来癌幹細胞株が親株に比して、CDDPに対する耐性を有することを確認した。現在、Huh-7、Hep-G2由来癌幹細胞株と親株での遺伝子発現をmicroarrayを用いた網羅的解析により比較検討し、種々のイオン輸送体が癌幹細胞において高発現していることや、選択的阻害剤が癌幹細胞特異的に増殖抑制効果を示すか否かを検証中である。
同時に、他の消化器癌細胞株(HT29)においても、ALDEFLUOR kitを用いALDH高発現細胞をsorting後、癌幹細胞を培養することに成功した。HT29由来癌幹細胞株は親株と比較し、ALDH1のmRNAレベルが上昇していた。現在、HT29由来癌幹細胞株の遺伝子発現をmicroarrayを用いた網羅的解析により解析中である。
一方で、消化器癌におけるANO9 (Ann Surg Oncol. 2020)、LRRC8A (Am J Pathol. 2019)、TRPV2 (Sci Rep. 2019)、Sodium iodide symporter (Gastric Cancer. 2019)などのイオン輸送体の発現機能解析・臨床病理学的意義を検証するとともに、低浸透圧刺激後の温度・イオン輸送体・水輸送体を介する細胞容積調節機構を解明した(Int J Oncol. 2019)。

Current Status of Research Progress

Current Status of Research Progress
2: Research has progressed on the whole more than it was originally planned.

Reason
当初の研究計画のうち、ヒト肝細胞癌細胞株を用いた癌幹細胞の作製は、ほぼ終了している。また、消化器癌における種々のイオン輸送体・pH制御因子の機能解析も進展しており、研究成果は既に学会で発表し、英文雑誌にも投稿・掲載されている。現在、肝細胞癌幹細胞株において高発現するイオンチャネルを網羅的に解析し、それらの選択的阻害薬の抗癌幹細胞効果をin vitro実験系で検証している。また、他の消化器癌細胞株を用いた癌幹細胞の作製と、高発現する遺伝子の網羅的解析も進行しており、研究目的・研究計画はおおむね順調に進展していると考える。

Strategy for Future Research Activity

次年度以降は、肝細胞癌細胞株で特異的に高発現するイオン輸送体をターゲットとして選択し、その阻害剤の癌幹細胞特異的な増殖抑制効果をさらに検証するとともに、癌幹細胞内イオン濃度変化を介する細胞周期・アポトーシス制御機構の解明を試みる。また、ヒト肝細胞癌組織における癌幹細胞マーカーの発現解析と、イオン輸送体発現との相関性を解析する。更に、in vivoにおける、阻害剤・RNA干渉を用

いたイオン輸送体制御による皮下腫瘍成長抑制効果について検証するとともに、各条件の皮下腫瘍から癌幹細胞を抽出し、self-renewal capacityを解析する予定である。

Report (1 results)

2019 Research-status Report

Research Products (17 results)

All 2021 2019

All | Journal Article (5 results) (of which Peer Reviewed: 5 results, Open Access: 1 results) | Presentation (12 results)

[Journal Article] ANO9 Regulated Cell Cycle in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2021

[Journal Article] The expression and role of TRPV2 in esophageal squamous cell carcinoma. 2019

[Journal Article] Effect of low temperature on the regulation of cell volume after hypotonic shock in gastric cancer cells. 2019

[Journal Article] LRRC8A Expression Influences Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2019

[Journal Article] Functional analysis and clinical significance of sodium iodide symporter expression in gastric cancer 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるTRPV2発現の臨床病理学的意義についての検討 2019

[Presentation] 膵癌幹細胞における4-aminopyridineの抗腫瘍効果について 2019

[Presentation] 食道癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A（LRRC8A）発現と機能解析 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるAno9発現の意義 2019

[Presentation] ヒト食道扁平上皮癌におけるNa+/K+-ATPase発現と役割 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLC-2（Chloride Channel protein 2）発現の意義 2019

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCFTR（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator）の発現の意義 2019

[Presentation] 胃癌細胞の低浸透圧処理後容積変化における低温刺激の影響 2019

[Presentation] 低浸透圧による細胞容積制御を介した胃癌細胞へのパクリタキセル取り込み増強効果 2019

[Presentation] High CD44 gastric cancer stem cells are suppressed by voltage gated Ca2+ channel blocker. **2019**

[Presentation] The development of novel targeted therapies to over-expressed ion transporters in esophageal cancer stem cells. **2019**

[Presentation] 胃癌におけるヨウ化ナトリウム共輸送体のIFNシグナルを介する腫瘍制御機構の解明 **2019**

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-19K09202/

Published: 2019-04-18 Modified: 2021-01-27

癌幹細胞に発現する電位依存性カルシウムチャネルを標的とした胃癌新規治療法の開発

Research Project

All

Project/Area Number

20K09016

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research (C)

Allocation Type

Multi-year Fund

Section

一般

Review Section

Basic Section 55020:Digestive surgery-related

Research Institution

Kyoto Prefectural University of Medicine

Principal Investigator

塩崎 敦 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 助教 (40568086)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

大辻 英吾 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 教授 (20244600)

Project Period (FY)

2020-04-01 – 2023-03-31

Project Status

Granted (Fiscal Year 2020)

Budget Amount *help

¥4,290,000 (Direct Cost: ¥3,300,000、Indirect Cost: ¥990,000)
Fiscal Year 2022: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2021: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2020: ¥1,170,000 (Direct Cost: ¥900,000、Indirect Cost: ¥270,000)

Keywords

胃十二指腸外科学 / 癌幹細胞 / イオンチャネル

Outline of Research at the Start

近年、様々なイオン輸送体が癌細胞機能を制御することが知られている。本研究では、"癌幹細胞特異的に発現した電位依存性Ca2+チャネル(VGCC)の制御により、胃癌の進展が抑制できる" という実験仮説の検証を行う。その結果から、癌幹細胞内イオン濃度変化を介した新たな腫瘍形成メカニズムを解明し、VGCC阻害薬であるアムロジピンやベラパミルを応用した、胃癌に対する斬新な治療概念の構築を目指す。

Outline of Annual Research Achievements

令和2年度は、まず、ヒト胃癌組織における電位依存性Ca2+チャネル（voltage-gated calcium channel: VGCC）の発現レベルを解析した。胃癌組織において、癌細胞の細胞膜・細胞質にVGCCのサブユニットであるCACNA2D1の発現が確認された。IntensityとProportionからCACNA2D1発現をスコア化し、臨床症例を二群化して比較したところ、CACNA2D1発現群の予後が有意に不良であった。次に、種々のヒト胃癌細胞株におけるCACNA2D1発現を解析し、MKN7、HGC27においてCACNA2D1が高発現していることを確認した。両細胞株において、CACNA2D1 siRNAをトランスフェクションしたところ、細胞増殖抑制効果・アポトーシス増強効果を認めた。また、CACNA2D1 siRNAの導入により、細胞遊走・浸潤能が抑制されることを確認した。現在、CACNA2D1 siRNAを導入した細胞株の遺伝子発現変化をmicroarrayにより網羅的に解析している。
また、胃癌細胞株MKN74から癌幹細胞を抽出・培養し、網羅的遺伝子発現解析からCACNA2D1 とCACNB4が癌幹細胞において高発現していることを見出し、その阻害剤アムロジピン、ベラパミルの癌幹細胞増殖抑制効果についてまとめ、英文論文として報告した(Ann Surg Oncol. 2021)。
一方で、食道癌におけるANO9 (Ann Surg Oncol. 2020)、CLCN2 (Ann Surg Oncol. 2021)、CFTR (Ann Surg Oncol. 2021)、胃癌におけるANO9 (Cancer Sci. 2021)などのイオン輸送体の機能解析・臨床病理学的意義を解明した。同時に、上部消化管癌における、イオンチャンネルを介した細胞死・生存制御機構に関する新知見と既報を総説論文としてまとめた(Front Cell Dev Biol. 2021)。

Current Status of Research Progress

Current Status of Research Progress
2: Research has progressed on the whole more than it was originally planned.

Reason
当初の研究計画のうち、ヒト胃癌組織における電位依存性Ca2+チャネルCACNA2D1の発現解析、癌細胞におけるCACNA2D1を介する細胞周期・アポトーシス・細胞浸潤制御機構の解明、MKN74由来癌幹細胞におけるCACNA2D1、CACNB4を介する癌幹細胞特異的な増殖抑制効果の検討などの基礎実験は、ほぼ終了している。また、消化器癌における種々のイオン輸送体の機能解析も進展しており、研究成果は既に国内外の学会で発表し、英文雑誌にも投稿・掲載されている。現在、CACNA2D1 siRNAを導入した細胞株の遺伝子発現変化をmicroarrayにより網羅的に解析も進行しており、研究目的・研究計画はおおむね順調に進展していると考える。

Strategy for Future Research Activity

次年度以降は、術前化学療法施行症例を中心に胃組織内CACNA2D1・癌幹細胞マーカー発現を同様に解析し、化学療法の組織学的効果との相関について検討する。更に、各種抗癌剤・分子標的治療薬（5FU、シスプラチン、パクリタキセル、トラスツズマブ）による抗腫瘍効果が、CACNA2D1阻害剤アムロジピンの併用により増強されるか否かを解析する。また、癌幹細胞におけるCACNA2D1・イオン動態を介

する細胞周期・アポトーシス制御機構解明を進めるとともに、in vivoにおけるCACNA2D1制御による皮下腫瘍成長抑制効果、及び抗癌剤併用効果について検討する予定である。

Report (1 results)

2020 Research-status Report

Research Products (33 results)

All 2021 2020

All Journal Article (8 results) (of which Peer Reviewed: 8 results, Open Access: 4 results) Presentation (25 results)

[Journal Article] Amlodipine and Verapamil, Voltage-Gated Ca2+ Channel Inhibitors, Suppressed the Growth of Gastric Cancer Stem Cells 2021

[Journal Article] Roles of Ion and Water Channels in the Cell Death and Survival of Upper Gastrointestinal Tract Cancers 2021

[Journal Article] Expression and Role of CFTR in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma 2021

[Journal Article] Functional Analysis and Clinical Significance of Chloride Channel 2 Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma 2021

[Journal Article] ANO9 regulates PD-L2 expression and binding ability to PD-1 in gastric cancer. 2021

[Journal Article] ANO9 Regulated Cell Cycle in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2021

[Journal Article] Clinical safety and efficacy of neoadjuvant combination chemotherapy of tranilast in advanced esophageal squamous cell carcinoma: Phase I/II study (TNAC). 2020

[Journal Article] Clinical significance of the distance between the cricoid cartilage and upper edge of the tumor using PET?CT in cervical esophageal cancer 2020

[Presentation] 4-aminopyridineは膵癌幹細胞増殖抑制に関与する 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCFTR（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator）の発現の意義 2020

[Presentation] 食道癌におけるTRPV2発現の意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるTumor stroma ratioと，そのheterogeneityの臨床的意義 2020

[Presentation] 食道癌幹細胞におけるイオン輸送体の発現と意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLCN2の発現と意義 2020

[Presentation] 食道癌におけるANO9の発現と機能解析 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるNa+/K+-ATPase発現の意義と機能解析について 2020

[Presentation] 胃癌におけるANO9のPD-L2発現の制御について 2020

[Presentation] 食道癌幹細胞のイオン輸送体に着目した新規治療標的の特定 2020

[Presentation] 食道癌におけるANO9の役割と臨床的意義 2020

[Presentation] 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)の発現とその意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLCN2発現の意義 2020

[Presentation] 胃癌におけるTRPV2の役割 2020

[Presentation] 胃癌におけるNa+/K+-ATPaseの発現と意義について 2020

[Presentation] TNF-α刺激は食道扁平上皮癌における癌幹細胞性を抑制する 2020

[Presentation] 扁平食道上皮癌におけるCFTRの発現と意義 2020

[Presentation] 膵癌幹細胞に対する電位依存性カリウムチャネル阻害薬：4-アミノピリジンの抑制効果 2020

[Presentation] 電位依存性Ca2+チャネル阻害剤(アムロジピン，ベラパミル)による胃癌幹細胞抑制効果 2020

[Presentation] 胃癌幹細胞特異的に発現するイオンチャンネルの同定と新規標的治療への応用 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるChloride Channel protein 2の発現の意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるANO9の発現と役割 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)の発現と役割 2020

[Presentation] 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)の機能と臨床的意義について 2020

[Presentation] CD44陽性胃癌幹細胞のイオン輸送体阻害剤による抗腫瘍効果の検討 2020

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-20K09016/

Published: 2020-04-28 Modified: 2021-12-27

胃癌における容積活性化アニオンチャネルVAACの機能解析と低浸透圧療法への応用

Research Project

All

Project/Area Number

20K09084

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research (C)

Allocation Type

Multi-year Fund

Section

一般

Review Section

Basic Section 55020:Digestive surgery-related

Research Institution

Kyoto Prefectural University of Medicine

Principal Investigator

當麻 敦史 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 講師 (30516191)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

大辻 英吾 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 教授 (20244600)
塩崎 敦 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 助教 (40568086)

Project Period (FY)

2020-04-01 – 2023-03-31

Project Status

Granted (Fiscal Year 2020)

Budget Amount *help

¥4,290,000 (Direct Cost: ¥3,300,000、Indirect Cost: ¥990,000)
Fiscal Year 2022: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2021: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2020: ¥1,170,000 (Direct Cost: ¥900,000、Indirect Cost: ¥270,000)

Keywords

胃十二指腸外科学 / イオンチャネル / 低浸透圧

Outline of Research at the Start

本研究では、胃癌における容積活性化アニオンチャネル(VAAC)の構成蛋白であるLRRC8A、SLCO2A1の発現機能解析を行うとともに、"癌細胞のVAAC発現を制御すると調節性容積減少が抑制され、低浸透圧細胞破壊が促進される"という実験仮説の検証を行う。その結果から、VAACを分子標的とした低浸透細胞破壊療法という、術中遊離胃癌細胞・腹膜播種性転移に対する斬新な治療概念の構築を目指す。

Outline of Annual Research Achievements

令和2年度は、まず、ヒト胃癌組織における容積感受性チャネル蛋白LRRC8Aの発現レベルを解析した。胃癌組織において、癌細胞の細胞膜・細胞質にLRRC8A発現が確認された。LRRC8A高発現群、低発現群で比較すると発現強度は深達度 (pT)、脈管浸潤と関連した。生存解析ではLRRC8A高発現群では低発現群に比べ有意に予後不良であり、多変量解析では高発現は独立した予後不良因子であった。次に、種々のヒト胃癌細胞株におけるLRRC8A発現を解析し、NUGC4、MKN74においてLRRC8Aが高発現していることを確認した。NUGC4、MKN74に対してLRRC8A siRNAをトランスフェクションしたところ、細胞増殖能、遊走・浸潤能が低下しアポトーシスが惹起された。Microarray解析では胃癌細胞株に対するLRRC8Aのノックダウンにより、p53 signaling pathwayに関与するJNK、p53、p21、Bcl-2、FASなどを含む多くの遺伝子発現が変化していた。
また、種々のヒト胃癌細胞株におけるSLCO2A1発現を解析し、MKN7、MKN45においてSLCO2A1が高発現していることを確認した。MKN7、MKN45に対してSLCO2A1 siRNAをトランスフェクションしたところ、細胞増殖能が低下しアポトーシスが惹起された。更に、胃癌組織において、癌細胞の細胞膜・細胞質にSLCO2A1発現が確認された。現在、臨床病理学的因子との相関解析や、予後解析を進めている。また、胃癌細胞株にLRRC8A siRNAやSLCO2A1 siRNAをトランスフェクションし、低浸透圧刺激に対する反応性の解析を検証している。
一方で、食道癌におけるANO9 (Ann Surg Oncol. 2020)、CLCN2 (Ann Surg Oncol. 2021)、CFTR (Ann Surg Oncol. 2021)、胃癌におけるANO9 (Cancer Sci. 2021)などのイオン輸送体の機能解析・臨床病理学的意義を解明した。同時に、上部消化管癌における、イオンチャンネルを介した細胞死・生存制御機構に関する新知見と既報を総説論文としてまとめた(Front Cell Dev Biol. 2021)。

Current Status of Research Progress

Current Status of Research Progress
2: Research has progressed on the whole more than it was originally planned.

Reason
当初の研究計画のうち、ヒト胃癌組織における容積感受性チャネル蛋白LRRC8Aの発現解析、癌細胞におけるLRRC8Aを介する細胞周期・アポトーシス・細胞浸潤制御機構の解明、癌細胞におけるSLCO2A1を介する細胞周期・アポトーシス解析などの基礎実験は、ほぼ終了している。また、上部消化管癌における種々のイオン輸送体の機能解析も進展しており、研究成果は既に国内外の学会で発表し、英文雑誌にも投稿・掲載されている。現在、胃癌細胞株のLRRC8A 、SLCO2A1発現調節（siRNA）と低浸透圧刺激に対する反応性の解析、胃癌組織におけるSLCO2A1の発現・予後解析、SLCO2A1 ノックダウン後のMicroarray解析も進行しており、研究目的・研究計画はおおむね順調に進展していると考える。

Strategy for Future Research Activity

次年度以降は、ヒト胃癌細胞株におけるLRRC8A、SLCO2A1のsiRNAや発現ベクターを用いた際の低浸透圧刺激に対する反応性（RVDや、低浸透圧殺細胞効果への影響）の解析を行う。また、温度刺激（低温・高温）によるLRRC8A、SLCO2A1発現変化・細胞内局在変化・低浸透圧刺激に対する反応性への影響を検証する。更に、マウス胸膜転移モデルを用い、in vivoにおけるLRRC8A、SLCO2A1発現レベルによる低浸透圧細胞破壊療法反応性、温度が及ぼす影響について検討する予定である。

Report (1 results)

2020 Research-status Report

Research Products (18 results)

All 2021 2020

All | Journal Article (8 results) (of which Peer Reviewed: 8 results, Open Access: 4 results) | Presentation (10 results)

[Journal Article] Amlodipine and Verapamil, Voltage-Gated Ca2+ Channel Inhibitors, Suppressed the Growth of Gastric Cancer Stem Cells 2021

[Journal Article] Roles of Ion and Water Channels in the Cell Death and Survival of Upper Gastrointestinal Tract Cancers 2021

[Journal Article] Expression and Role of CFTR in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma 2021

[Journal Article] Functional Analysis and Clinical Significance of Chloride Channel 2 Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma 2021

[Journal Article] ANO9 regulates PD-L2 expression and binding ability to PD-1 in gastric cancer. 2021

[Journal Article] ANO9 Regulated Cell Cycle in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2021

[Journal Article] Clinical safety and efficacy of neoadjuvant combination chemotherapy of tranilast in advanced esophageal squamous cell carcinoma: Phase I/II study (TNAC). 2020

[Journal Article] Clinical significance of the distance between the cricoid cartilage and upper edge of the tumor using PET?CT in cervical esophageal cancer 2020

[Presentation] 4-aminopyridineは膵癌幹細胞増殖抑制に関与する 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCFTR（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator）の発現の意義 2020

[Presentation] 食道癌におけるTRPV2発現の意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるTumor stroma ratioと，そのheterogeneityの臨床的意義 2020

[Presentation] 食道癌幹細胞におけるイオン輸送体の発現と意義 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるCLCN2の発現と意義 2020

[Presentation] 食道癌におけるANO9の発現と機能解析 2020

[Presentation] 食道扁平上皮癌におけるNa+/K+-ATPase発現の意義と機能解析について 2020

[Presentation] 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)の発現とその意義 2020

[Presentation] 胃癌におけるLeucine-Rich Repeat-Containing protein 8A (LRRC8A)の機能と臨床的意義について 2020

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-20K09084/

Published: 2020-04-28 Modified: 2021-12-27

Functional analysis of voltage-gated potassium channels in pancreatic cancer stem cells

Research Project

All

Project/Area Number

21K08689

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research (C)

Allocation Type

Multi-year Fund

Section

一般

Review Section

Basic Section 55020:Digestive surgery-related

Research Institution

Kyoto Prefectural University of Medicine

Principal Investigator

原田 恭一 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 助教 (80804822)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

大辻 英吾 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 教授 (20244600)
塩崎 敦 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 助教 (40568086)

Project Period (FY)

2021-04-01 – 2024-03-31

Project Status

Granted (Fiscal Year 2021)

Budget Amount *help

¥4,160,000 (Direct Cost: ¥3,200,000、Indirect Cost: ¥960,000)
Fiscal Year 2023: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)
Fiscal Year 2022: ¥1,430,000 (Direct Cost: ¥1,100,000、Indirect Cost: ¥330,000)
Fiscal Year 2021: ¥1,170,000 (Direct Cost: ¥900,000、Indirect Cost: ¥270,000)

Keywords

膵臓外科学

Outline of Research at the Start

近年、様々なイオン輸送体が癌細胞機能を制御することが知られている。本研究では、膵癌における電位依存性K+チャネル（voltage-gated potassium channel: VGKC）の発現機能解析を行うとともに、"癌幹細胞特異的に発現したVGKCの制御により、膵癌の進展が抑制できる" という実験仮説の検証を行う。その結果から、癌幹細胞内イオン濃度変化を介した新たな腫瘍形成メカニズムを解明し、VGKC阻害薬である4-アミノピリジンを応用した、膵癌に対する斬新な治療概念の構築を目指す。

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-21K08689/

Published: 2021-04-28 Modified: 2021-08-30

Functional analysis of colorectal cancer stem cells by cellular physiological approach focused on cellular volume regulation

Research Project

All

Project/Area Number

21K16456

Research Category

Grant-in-Aid for Early-Career Scientists

Allocation Type

Multi-year Fund

Review Section

Basic Section 55020:Digestive surgery-related

Research Institution

Kyoto Prefectural University of Medicine

Principal Investigator

工藤 道弘 京都府立医科大学, 医学(系)研究科(研究院), 特任助教 (20804264)

Project Period (FY)

2021-04-01 – 2023-03-31

Project Status

Granted (Fiscal Year 2021)

Budget Amount *help

¥4,550,000 (Direct Cost: ¥3,500,000、Indirect Cost: ¥1,050,000)
Fiscal Year 2022: ¥2,080,000 (Direct Cost: ¥1,600,000、Indirect Cost: ¥480,000)
Fiscal Year 2021: ¥2,470,000 (Direct Cost: ¥1,900,000、Indirect Cost: ¥570,000)

Keywords

大腸癌 / 癌幹細胞 / 細胞生理学 / 細胞容積 / イオン輸送体

Outline of Research at the Start

大腸癌幹細胞は、治療抵抗性や再発に関与するとされ、その生物学的機序の解明が急務とされている。我々はこれまでに様々な癌腫における癌幹細胞を研究し、細胞容積の変化や調整に関連するイオン輸送体が高発現していることを解明した。そこで本研究は、大腸癌幹細胞における細胞容積変化とイオン輸送体の働きに注目し、細胞生理学的アプローチによる研究手法を用いて、癌幹細胞の生物学的性質の解明と、新たな治療方法の確立を目的とする。

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-21K16456/

Published: 2021-04-28 Modified: 2021-08-30

研　究　計　画　書

1. 研究の名称

ヒト胃癌における膜輸送体タンパク発現の臨床的意義についての検討

2. 研究の実施体制

研究責任者：大辻英吾　京都府立医科大学附属病院　消化器外科・診療部長（教授）
研究担当者：岡本和真　京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（准教授）
藤原斉　京都府立医科大学　薬物応用腫瘍外科学講座・准教授
窪田健　京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（講師）
塩﨑敦　京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（学内講師）
小西博貴 京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（助教）
小菅敏幸　京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（助教）
庄田勝俊　京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（病院助教）
工藤道弘　京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（病院助教）
小林利行　京都府立医科大学　消化器外科・大学院性
山里有三　京都府立医科大学　消化器外科・大学院性
小西智規　京都府立医科大学　消化器外科・大学院性
葛原啓太　京都府立医科大学　消化器外科・大学院性
満田雅人　京都府立医科大学　消化器外科・大学院性
松本順久　京都府立医科大学　消化器外科・大学院性
個人情報管理者：塩﨑敦　京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（学内講師）

3. 目的及び意義並びにその科学的合理性の根拠

＜目的＞

近年の分子構造機能解析の進歩とともに、イオンチャネルや水チャネルに代表される膜輸送体等の細胞生理学的因子が様々な病態に関与することが解明され、癌形成・進展における役割も注目されている。膜輸送体には利尿薬・降圧薬・抗不整脈薬として広く臨床応用されている阻害剤が存在しており、これらの抗腫瘍効果に焦点をあてた新規治療法の開発についても期待される。今回我々は、膜輸送体タンパクの発現の程度と臨床病理学的因子との相関解析により、胃癌症例において膜輸送体タンパクの発現の臨床的意義について検討する。

＜意義＞

胃癌は早期からのリンパ節転移や、腹膜播種再発を来しやすく、消化器癌の中でも最も予後不良とされている癌腫のひとつである。膜輸送体タンパク発現の程度により、胃癌切除後症例の予後について、更なる層別化を可能にすることで、より患者個々に応じた適切な治療を提供できる可能性が考慮され、今後の胃癌診療の更なる治療成績の向上に寄与しうる。

＜科学的合理性の根拠＞

胃癌ステージ分類は、病理診断において、腫瘍の広がり(T因子)、リンパ節転移の有無(N因子)、遠隔転移の有無(M因子)をもとに決定され、さらに組織型、脈管侵襲の有無等により細分化されている（文献1）。本邦では胃癌の多くは腺癌であり、治療法として内視鏡治療や外科治療、化学療法、放射線療法、緩和治療と様々な方法が単独あるいは併用して行われているが、個々の癌の進行度や近年では食道胃接合部癌などの発生部位に応じた治療法が求められている（文献2）。一方、膜輸送体阻害剤には利尿薬・降圧薬・抗不整脈薬として広く臨床応用されている薬剤があり、胃癌腫において、膜輸送体阻害剤の治療薬としての可能性について言及した報告も存在する（文献3）。胃癌治療においても、低侵襲な膜輸送体阻害剤が新たな選択肢となることは極めて有用であると考えられるため、胃癌における膜輸送体タンパクの発現の臨床的意義について検討することは重要である。

≪文献≫
１）日本胃癌学会. 胃癌取扱い規約第15版. 金原出版株式会社 (2017).
２）日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン. 金原出版株式会社 (2018).
３）Shiozaki A et al. Cellular physiological approach for treatment of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014 Sep 7;20(33):11560-6

4. 研究の方法及び期間

4.1 期間

研究期間：承認日　～　2022年　12月　31日

4.2 研究の方法

（1）研究のデザイン

後ろ向き観察研究

京都府立医科大学消化器外科で2000年1月1日から2017年12月31日の間に手術が行われた胃癌を対象とする。病理診断後のパラフィン固定された残余検体を用いて、薄切したのちに免疫組織化学染色法により膜輸送体タンパク発現の程度を確認する。術後5年までの経過を含めた臨床病理学的因子との相関を解析することで、胃癌症例において膜輸送体タンパク発現の臨床的意義について検討する。

（2）予定症例数とその設定根拠

① 予定症例数：200例

② 設定根拠：本研究は日常診療下の観察研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

本研究は日常診療下の観察研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

（3）方法

①使用する試料・情報等

■ ア試料（内容：手術における摘出標本検体 ）

■ イ情報（内容：診療録　　）

□ ウその他（内容：　　）

②評価項目

主要評価項目：膜輸送体タンパクの発現レベルによる生存解析（Overall survival rateとRecurrence free survival rate）

副次評価項目：膜輸送体タンパクの発現レベルと臨床病理学因子に関して、Chi-squared test、Mann-Whitney *U* testを用いて単変量の相関解析を行い、ロジスティック回帰分析を用いて多変量解析を行う。

③観察及び検査項目

ア 患者基本情報：年齢、性別、診断名、既往歴

イ 再発転移の有無、生存の有無

ウ 病理組織および病理組織診断（診療で用いた検査の残余検体。研究対象者の事前同意有り。）

エ 血液検査

④統計解析の方法

主要評価項目に対する解析：膜輸送体タンパク発現レベルによるOverall survival rateとRecurrence free survival rateに関して、Log-rank test、Cox proportional hazard 解析を行う。

副次評価項目に対する解析：膜輸送体タンパク発現レベルと臨床病理学因子に関して、Chi-squared test、Mann-Whitney U testを用いて単変量の相関解析を行い、ロジスティック回帰分析を用いて多変量解析を行う。

5. 研究対象者の選定方針

1）選定基準

①胃癌と診断された者。

②京都府立医科大学消化器外科で2000年1月1日から2017年12月31日の間に、胃癌手術が施行された者。

2）除外基準

①研究責任者または実施分担者が本研究の参加を不適当と判断する者。
②未成年等、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

6.1 負担並びに予測されるリスク及び利益これらの総合評価

本研究による身体的あるいは診療上の不利益はない。本研究対象者に生じる利益はない。

6.2負担およびリスクを最小化する対策

今回の計画を行なうにあたって、試料提供者やその家族の人権及び利益の保護については十分配慮して資料の保管・解析を行う予定であり、解析の費用等については京都府立医科大学消化器外科学教室において全て負担する予定である。

6.3研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究で実施する検査等の中で、免疫組織化学染色法は研究責任者が所属する診療科の厚生労働科学研究費で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

7. 健康被害に対する補償の有無及びその内容（侵襲を伴う研究の場合）

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の試料・情報を利用するものである。
また試料・情報の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

8. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応（通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合）

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

9. 有害事象の評価・報告（侵襲を伴う研究の場合）

該当なし

10. 個人情報等の取り扱い

10.1 本学における個人情報等の有無について

種類		定義	具体例	有無
個人情報		①情報単体で特定の個人を識別することができるもの	氏名・顔画像等	□ 有 ■ 無
		②他の情報と照合することによって特定の個人を識別することができるもの	対応表によって特定の個人を識別することができる他の情報と照合できるもの	■ 有 □ 無
		③個人識別符号が含まれるもの	ゲノムデータ等（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス第2の8を参照してください）	□ 有 （具体的　　） ■ 無
	要配慮個人情報	病歴、社会的身分、人種、信条、犯罪の経歴、犯罪により害を被った事実その他本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取り扱いに特に配慮を要する記述等が含まれる個人情報	診療録、レセプト、検診の結果、ゲノム情報等	■ 有 （具体的：診療録、検診の結果） □ 無

10.2 匿名化の有無

■ ①匿名化する

□ ②匿名化しない（理由：　　）
□ ③その他（具体的に：　　）

10.3 匿名化の種類（全ゲノム解析等による個人識別符号が含まれる場合は②及び③には該当しないことに留意してください。）
■ ①匿名化
内容：研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行うもので、研究対象者とこの符号（番号）を結びつける対応表を本学で作成し、個人情報管理者は外部に漏れないように厳重に保管するもの。
□ ②匿名化（特定の個人が識別することができないものに限る。）
内容：研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行うもので、研究対象者とこの符号（番号）を結びつける対応表を本学で保有していないもの。（本学以外で対応表を厳格に保有しているが、本学では保有していないものを含む。）。10.1の①～③はすべて該当なしとなる。
□ ③匿名化（特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る。）
内容：研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行うもので、研究対象者とこの符号（番号）を結びつける対応表は作成しないもの（この研究において、全ての施設で対応表を作成していない）。
□ ④その他　（具体的に：　　）

10.4 個人情報等の安全管理措置
物理的安全管理（データ管理PCは消化器外科研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器・電子媒体等の廃棄、情報通信媒体への接続禁止）、技術的安全管理（データ管理PCへのアクセス制御）、組織的安全管理（個人情報の取扱の制限と権限を個人情報管理者に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）を行う。

11. 情報（診療情報・症例報告書・実験ノート等）の利用等
11.1 情報の利用について
1）情報の分類　※複数該当する場合は、複数チェックを入れること
■ 通常の医療において、取得された・あるいは取得される予定の診療情報（既存情報*）
□ 他の研究で、取得された・あるいは取得される予定の情報（既存情報*）
□ 研究開始後に本研究の為に、新たに診療・検査等で収集される情報（新規情報）
2）情報の提供について
① 他施設に（□提供する　■提供しない）
② 他施設から（□提供を受ける　■提供を受けない）

11.2 研究終了後の診療情報より得た情報（症例報告書、対応表試料・情報の提供に関する記録等）の保管と廃棄
■ ①論文等の発表から10年保管し、適切に廃棄する。
□ ②研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管し、適切に廃棄する。
□ ③その他（具体的に：　　）

12. 試料（検体）の利用等
12.1 試料の利用について
1）試料の種類
切除検体（病理診断後のもの）
2）試料の分類　※複数該当する場合は、複数チェックを入れること
■ ①過去に採取された試料を利用する
□ 包括同意・2次利用あり（決定通知番号：　　）※同意を得た説明文書・同意文書等を添付すること

■ その他（詳細：『患者さんの組織などを医学研究に用いることについて』を用いて同意を得る）
※同意を得た説明文書・同意文書等を添付すること
□ ②研究開始後に採取する試料を利用する
※複数該当する場合は、複数チェックを入れ、空欄に具体的な試料名を記載すること
□ 残余検体（診断・治療等に必要な検査等のために採取される試料のうち、残余(医療廃棄物として処分されるもの）を使用する）
□ 余分検体（試料の採取は、研究対象者の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う）
□研究検体（試料の採取は、本研究を実施するためだけに行う）
3）試料の提供について
① 他施設に（□提供する　■提供しない）（「提供する」にチェックの場合、13.記入）
② 他施設から提供を（□受ける　■受けない）（「提供受ける」にチェックの場合、14.　記入）

12.2 研究終了後の試料の保管と廃棄
■ ①論文等の発表から5年保管し、適切に廃棄する。
□ ②研究終了後廃棄する（理由：　　）
□ ③その他（具体的に：　　）

13. 他の研究機関への試料・情報の提供
13.1 提供する記録の作成方法
□ 1）本計画書の13-2にある記載をもって提供記録とする。
□ 2）京都府立医科大学 臨床研究に係る業務手順書別添1又は京都府立医科大学 臨床研究に係る業務手順書別添1以外の任意様式を提供記録とする。
□ 3）その他（具体的に：　）

13.2 提供する機関の名称・研究責任者の氏名等

医療機関の名称	研究責任者氏名	提供する試料・情報の項目	取得の経緯
企業の名称	提供先の長及び責任者氏名	提供する試料・情報の項目	取得の経緯
その他（名称）	提供先の長及び責任者氏名	提供する試料・情報の項目	取得の経緯

13.3 海外への提供の有無
□ 1）有
□ 2）無

14. 他の研究機関からの試料・情報の受領
14.1 提供を受けた記録の作成方法
□ 1）本計画書の14-2の記載をもって受領記録とする。
□ 2）京都府立医科大学 臨床研究に係る業務手順書別添1もしくは京都府立医科大学 臨床研究に係る業務手順書別添1以外の任意様式を受領記録とする。
□ 3）その他（具体的に：

14.2 提供元の機関の名称・研究責任者の氏名等

医療機関の名称	研究責任者氏名	提供する試料・情報の項目	取得の経緯
企業の名称	提供元の長及び責任者氏名	提供する試料・情報の項目	取得の経緯
その他（名称）	提供元の長及び責任者氏名	提供する試料・情報の項目	取得の経緯

14.3 提供を行う者（他機関）によって適切な手続きがとられていることを本学の研究者が確認する方法（ICを受けた事実及び内容やオプトアウトでは通知又は公開している事実を確認する方法）

□ ①所定の書式に記載された書類の送付を受け入れる方法
□ ②ホームページで確認する方法
□ ③メールで受け付ける方法
□ ④その他（具体的に：　　）

15. インフォームド・コンセントを受ける手続等

15.1 インフォームド・コンセントの有無

■ 1）研究対象者本人から、インフォームド・コンセントを得て研究を行う
　□ ①文書にて説明し、文書にて同意
　■ ②口頭にて説明し、口頭にて同意を得て、説明方法・内容・同意の記録をカルテ等に残す
　□ ③その他（具体的に：　　）
□ 2）代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等
　□ ①文書にて説明し、文書にて同意
　□ ②口頭にて説明し、口頭にて同意を得て、説明方法・内容・同意の記録をカルテ等に残す
　□ ③その他（具体的に：　　）
□ 3）インフォームド・コンセントを必ずしも要しない研究を行う

可能な限り対象者に連絡をとり、インフォームド・コンセントの手続きを行うよう試みる。ただ、すでに亡くなられている患者様や、通院されておらず連絡をとることが不可能な対象者もいるため、オプトアウト手続きを行う。膜輸送体タンパクの発現の程度と臨床病理学的因子との相関解析により、胃癌症例において膜輸送体タンパクの発現の臨床的意義について検討することで、患者個々に応じた適切な治療を提供できる可能性が考慮され、今後の胃癌診療の更なる治療成績の向上に寄与しうる。

15.2 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合

1）代諾者等の選定方針（代諾者等は成人に限る）
　※代諾者等として選定可能な者については、以下①～③より選択してください
　※死亡した研究対象者の代諾者は、以下の①を選定してください
□ ①配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれらに準ずると考えられる者
□ ②研究対象者が未成年者である場合、親権者又は未成年後見人
□ ③研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）

2）代諾者等が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由を記載してください

15.3 未成年等、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者に対する手続き

1）インフォームド・コンセント及びアセントの手続き

□ ①代諾者及び研究対象者のインフォームド・コンセント

□ ②研究対象者のインフォームド・コンセント及び代諾者に通知し拒否権を与える

（代諾者へ拒否権を与える方法：　　）

□ ③代諾者のインフォームド・コンセントと研究対象者のインフォームド・アセント

□ ④代諾者のインフォームド・コンセントのみ

2）インフォームド・アセントの説明方法について（15.3の1）にて③にチェックがある場合のみ記載）

□ ①文書にて説明し、文書にて賛意を表するか、口頭にて確認し記録を残す

→年齢等に応じたアセント文書作成し（小学校低学年用、高学年～中学生用等）添付すること

□ ②口頭にて説明し、文書にて賛意を表するか、口頭にて確認し記録を残す

□ ③その他（具体的に：　　）

15.4 インフォームド・コンセントを必ずしも要しない研究を行う場合の措置等

1）新規試料・情報取得の場合、海外に提供の場合

□ 適切な同意取得

□ ①口頭による意思表示を行い、研究機関がその旨を認識（カルテ等の記録等）できるようにする

□ ②書面の受領（電磁的記録を含む）

□ ③メールの受診

□ ④確認欄へのチェック

□ ⑤ホームページ上のボタンクリック

□ ⑥その他（具体的：　　）

□ 適切な同意の取得が困難

□ 学術研究である（15.4の3）へ）

□ 学術研究ではないが、その他、法令等に基づく等の特段の理由（具体的に：　　）　□ 純粋な製品開発→（同意省略不可）

□ その他（具体的：　　）

2）既存試料・情報を本学で利用 / 既存試料・情報の他機関への提供の場合

① 当該既存試料・情報が下記のいずれかに該当している。

□ 匿名化されている。（特定の個人を識別することができないものに限る）

□ 独立行政法人等個人情報保護法の規程の適用を受ける匿名加工情報又は非識別加工情報である。

② ①に該当しない場合で下記のいずれかに該当している。

□ ①本学で利用する場合、その取得時に当該研究における利用が明示されていない別の研究についての研究対象者等の同意のみが与えられ、その同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に判断できること。

□ ②他機関へ提供する場合、学術研究の用に供するときその他の当該既存試料・情報を提供することに特段の理由があり、匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る。）であること。

a. 利用が明示されていない別の研究の決定通知番号等（　　）

b. 下記の情報を研究対象者に通知又は公開する。

① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む）

② 利用しまたは提供する試料・情報の項目

③ 利用する者の範囲

④ 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

⑤ 通知又は公開の方法

□ チラシ等を直接渡す

□ 電子メール等
□ ホームページに掲載（HPアドレス：　　）
□ 研究対象者等が訪れることが想定される場所におけるポスター等の掲示、パンフレット等の備置き・配布
□ その他（具体的：　　）
＊文書（チラシやポスター・パンフレット等がある場合は、添付すること

③既存情報を本学のみで用いる研究で下記に該当する（15.4.2）①②には該当しないこと）
□　学術研究の用に供するまたは当該情報を用いて研究を実施しようとすることに特段の理由がある（15.4の3）へ）

3）オプトアウト手続き

■ 研究の実施について、以下の情報を、原則、可能な限り対象者に連絡をとり、インフォームド・コンセントの手続きを行うよう試みる。ただ、連絡をとることが不可能な対象者もいるため、情報公開も行う。研究対象者に通知又は公開して、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。

① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む）
② 利用し、または提供する試料・情報の項目
③ 利用する者の範囲
④ 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
⑤ 研究対象者又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・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること
⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法
⑦ 通知又は公開の方法
□ チラシ等を直接渡す
□ 電子メール等
■ ホームページに掲載（HPアドレス：http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/dgstv-surg/）
□ 研究対象者等が訪れることが想定される場所におけるポスター等の掲示、パンフレット等の備置き・配布
□ その他（具体的：　　）
＊文書（チラシやポスター・パンフレット等がある場合は、添付してください

□ オプトアウトの手続きができない場合は、その理由について、具体的に記載してください
□ その他（具体的に：　　）

15.5 説明文書に記載するインフォームド・コンセントの内容

※説明文書への記載事項を■としてください

□ ①研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
□ ②研究機関の名称及び研究責任者の氏名（共同研究機関の名称及び研究責任者の氏名を含む）
□ ③研究の目的及び意義
□ ④研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む）及び期間
□ ⑤研究対象者として選定された理由
□ ⑥研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
□ ⑦研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
□ ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
□ ⑨研究に関する情報公開の方法
□ ⑩研究対象者等の求めに応じて、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
□ ⑪個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
□ ⑫試料・情報の保管及び廃棄の方法
□ ⑬研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相

反に関する状況
- □ ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- □ ⑮研究対象者等への経済的負担又は謝礼について
- □ ⑯他の治療方法等に関する事項※1
- □ ⑰研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応※1
- □ ⑱研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い
- □ ⑲研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容※2
- □ ⑳研究対象者から取得された試料・情報について、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- □ ㉑モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

15.6 同意の撤回又は拒否への対応方針

該当なし

16. モニタリング・監査の実施体制および実施手順

16.1 モニタリング

該当なし

16.2 監査

該当なし

17. 試料・情報の保管及び廃棄

17.1 試料・情報の保管及び破棄の方法等

本研究において得られた試料および情報は、論文発表後10年間は、研究責任者：大辻英吾の下、入退室管理がされた消化器外科教室内の施錠可能な場所において適切に保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

17.2 試料・情報の二次利用について

あらかじめ文書で同意を得られたものについては、解析のために収集された匿名化データは二次研究（メタアナリシスなど）に利用する可能性があるため、上記の保管期間を超えて適切に保管する。

将来、研究に用いる場合は改めて京都府立医科大学医学倫理審査委員会において承認を受けた後に使用する。

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

年に1回、研究の実施状況報告を倫理審査申請システムにて学長に報告する。また、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに学長及び研究責任者へ報告する。

19. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

19.1 研究の資金源

教室費により実施する。

19.2 研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究の実施にあたり開示すべき利益相反はない。

20.研究に関する業務の一部委託

該当なし

21. 研究に関する情報公開の方法

研究結果は、結果にかかわりなく論文化される。著者となるメンバーは研究者間の協議により選定さ

れる。

22. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者及びその関係者からの相談等については、相談窓口を下記に設定し研究代表者（消化器外科　学内講師　塩﨑敦）が対応することとする。

≪相談窓口≫

担当者名：塩﨑敦（京都府立医科大学附属病院　消化器外科・医員（学内講師））

連絡先：〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

京都府立医科大学附属病院　消化器外科

TEL：075-251-5527、 FAX：075-251-5522

Email：shiozaki@koto.kpu-m.ac.jp

23. 遺伝情報の開示に関する考え方

該当なし

24. ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料・資料を提供する場合には、バンク名、匿名化の方法等

該当なし

25. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

該当なし