

患者様へ

研究名「糖尿病合併膵導管癌におけるミスマッチ修復遺伝子の発現変化に関する研究」へ  
のご協力依頼

弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座 水上浩哉

下記の研究について、本研究の対象となる可能性のある方がいらっしゃいましたら、本書面をご一読いただき、本研究の内容についてご理解、ご協力くださるようお願いいたします。

### 本研究の対象となる方

この研究は、平成22年4月1日～平成30年3月31日の間に本学医学部附属病院で膵導管癌切除術（膵頭十二指腸合併切除術、膵体部、尾部切除術）を受けられた方（250名）が対象となります。本研究は臨床情報（カルテ、病理所見）並びに顕微鏡（プレパラート）標本を用いて行うものです。本研究の対象となる方々からは本書面をご確認いただき、研究利用について拒否される場合は、下記連絡先までご連絡ください。

### 本研究の目的及び意義

膵導管癌は予後が最も悪いがん腫の一つです。2型糖尿病は膵導管癌のリスク因子、予後悪化因子であることが知られています。2型糖尿病があることにより後天的遺伝子修飾、つまり遺伝子（DNA）の配列そのものを変化させず、DNAに様々な修飾をすることにより遺伝子機能を低下させ、腫瘍の悪性度を高める可能性が知られております。しかしながらどのような遺伝子が後天的修飾を受けるかは未だよく分かっていません。ミスマッチ修復遺伝子はDNA複製の際生じるエラーを修正する機能を持つたんぱく質をコードする遺伝子群です。現在、主にMSH2、MSH6、MLH1、PMS2の4種類が知られています。これらたんぱく質の遺伝子そのものが変異することにより、それら機能が失われます。その結果、DNAの複製エラー修復ができず、遺伝子変異が蓄積し腫瘍形成につながると考えられております。特に大腸癌や子宮内膜癌との関連が知られています。膵導管癌でもミスマッチ修復遺伝子の発現低下が知られており腫瘍形成の原因となるが、その頻度は1-2%と高くありません。

ミスマッチ修復遺伝子変異を持つ腫瘍細胞に対しては、免疫チェックポイント阻害薬という新規治療薬の効果がある可能性が知られています。従って、ミスマッチ修復遺伝子変異の有無を調べることは臨床的に意味があることと考えられております。

また、遺伝子変異以外に後天的遺伝子修飾によりミスマッチ修復タンパクの発現は低下します。2型糖尿病は遺伝子修飾を促進することを考慮すると、2型糖尿病はミスマッチ修復遺伝子の遺伝子修飾を亢進させ、それらの発現量を低下させる可能性を意味して

おります。従って、2型糖尿病をもつ膵導管癌患者さんでは、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待される可能性があります。

本研究の目的は膵導管癌における2型糖尿病によるミスマッチ修復タンパク質の発現変化ならび後天的遺伝子修飾について検索することです。是非、本研究の目的及び意義をご理解いただき、本研究へのご協力をお願いします。

## 本課題の実施方法

この研究は、弘前大学大学院医学研究科で実施されます。研究代表者は弘前大学の水上浩哉です。膵導管癌症例は、弘前大学医学部附属病院で2010年から2018年の間に膵導管癌切除術（膵頭十二指腸合併切除術、膵体部、尾部切除術）を受けた全症例（250症例）を対象といたします。

本研究の対象となる方のカルテから年齢（当時）、性別およびその診断日、最終来院日、検査データのなどの臨床情報を収集し、膵臓の顕微鏡標本により膵導管癌の病理学的検討を行います。また、膵導管癌標本からDNAを抽出し、後天的遺伝子修飾を検索します。すべての評価は弘前大学 分子病態病理学講座で行われます。遺伝子（DNA）そのものの配列を調べて、遺伝子変異を見出すような検討は一切行いません。

## 本研究において生じうる利益相反

研究を実施するにあたり、他者から研究費その他金銭等を受け取ることにより、研究成果を不当に歪めるのではないかという疑念が生じかねない状況を利益相反といいます。本研究はその実施にあたり、特定の企業・団体から研究費の提供を受けることは無く、本研究は弘前大学の研究グループにより公平・公正に実施されます。

## 本研究の個人情報保護方針及びご協力いただけない場合の対応

本研究を実施するにあたり、個人を特定できる情報は削除し、本研究固有の管理IDのみを付して研究が行われます。また、本研究で調べる後天的遺伝子修飾とタンパク質はそれぞれの症例の状態において変化しうるものです。子孫に遺伝しうる情報とは全く異なるものであり、このような遺伝情報は本研究では解析しません。

もし、患者様、ご遺族の方から研究への協力拒否の申し出があった場合は、研究対象から除外し、顕微鏡標本についても匿名化のうえ廃棄いたします。ただし、ご連絡いただいた時点で既に研究が終了し（本研究は2024年3月31日までの実施を予定しております）、既に研究成果が公表されている場合、公表済みのデータから当該対象者のデータのみ削除する事はできませんのでご了承願います。

## 本研究に関する問い合わせ先

研究責任者：弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座 水上浩哉

電話：0172-39-5025 FAX：0172-39-5026