

蛍光ナノ粒子を用いた蛋白質定量法による卵巣癌 CTLA-4 測定の有用性研究

1. 研究の対象

1984 年～2014 年の間に防衛医科大学校病院婦人科にて卵巣がんの診断および治療目的で生検ないし外科的切除を受けられた方

2. 研究目的・方法

近年、がんに対する分子標的治療の開発が進み、今までの化学療法では聞かなかったようながんが、特定の分子を抑制する作用がある分子標的薬に反応し、患者の生命予後に改善がみられています。たとえば大腸がんにおいては上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的としたモノクローナル抗体セツキシマブやヒト化抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を標的としたモノクローナル抗体ベバシズマブが用いられるようになり、乳がんや卵巣がんでもベバシズマブが使用され有効性が示されています。

また、CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) は生体防御反応の 1 つである免疫反応に関わる T リンパ球という細胞に対する刺激を押さえる物質で、T リンパ球に関わる生体防御反応を抑制する働きがありますが、CTLA-4 の働きを抑える抗 CTLA-4 抗体を投与することで CTLA-4 の関わる生体防御機能が活性化され、がん細胞を抑制する効果が得られることが示されています。いくつかの研究結果で、固形がんでは CTLA-4 陽性のリンパ球がたくさん含まれている例は予後が不良であることが示されました。また、固形がんの治療法として抗 CTLA-4 抗体を利用した治療法開発を目指した臨床試験が多数行われており、その結果が注目されています。

このような背景から、私たちは卵巣がん組織を用いてその組織内にみられるリンパ球の CTLA-4 発現を調べることで、癌の治療に対する反応性を予測したり患者さんの予後を予測することができないかと考え、本研究を計画しました。

本研究の対象となるのは、1984 年～2014 年の間に防衛医科大学校病院婦人科にて卵巣がんの診断および治療目的で生検ないし外科的切除が行われた患者さんで、がんの切除標本の病理組織ブロックが当院検査部病理に保存されており、術前、術後化学療法の効果などの臨床病理所見のデータ入手が可能な方を対象とします。卵巣がん検体 360 検体について検討を予定しています。

本検討では、ユニカミノルタ株式会社の開発した蛍光粒子を用いたタンパク質定量的計測方法である PID (Phosphor Integrated Dot) 技術と呼ばれる技術を用いて、がんの組織から作製した病理切片を用いて CTLA-4 などの蛋白質の発現を定量的に測定します。PID 技術は分子に PID というナノ粒子を結合させることで高感度かつ高特異度で蛍光によって分子を可視化でき、それらの分子量を定量的に測定できる技術です。PID 技

術を用いて測定した CTLA-4 蛋白質の定量値により、発現レベルの高いがんと低いがんのグループに分けます。両グループの間で、がんの病理学的悪性度や広がり、治療反応性、予後などの臨床情報と比較・対応させて、これらの分子の定量値ががん診断に有用かどうかについての検討を行います。研究期間は防衛医科大学校倫理委員会承認後から 2018 年 3 月 31 日までを予定しています。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

生検や手術によって切除され、病理診断目的で作製された病理組織標本で、日常で診断に用いられたのちに当院検査部に保管されている残余組織を研究に用います。また、病理学的な切除されたがんの広がり(病期)、組織型等、臨床的な手術術式、化学療法の内容、治療に対するがんの反応性等の情報を研究に用います。これらの残余組織を、2~3 μ m の厚さの切片を作製し、免疫組織化学法という方法によってがん組織のなかの CTLA-4 発現細胞の頻度を計測します。さらに、CTLA-4 抗体にナノ粒子 PID を結合させ、同様の免疫組織染色を実施し従来の光学顕微鏡による評価法で判定します。蛍光顕微鏡で CTLA-4 発現の強さを定量的に測定します。CTLA-4 発現の定量測定法による発現量が従来の評価法による発現量とよく相関することが確認できた後、PID を用いて測定した CTLA-4 発現量と、切除されたがんの病期、組織型、手術術式、化学療法の内容、治療に対するがんの反応性、等との相関を解析します。

4. 外部への試料・情報の提供

PID による染色、CTLA-4 発現量の測定には特殊な機器が必要なため、組織切片をコニカミノルタ株式会社に持ち出して測定します。当施設の研究責任者が各がん組織に研究用の番号を割り振り、対応表は当施設で保管管理したうえで、研究用の番号のみを記載した組織切片を持ち出します。持ち出しには宅急便か直接の手渡しで行います。

5. 研究組織

コニカミノルタ株式会社 バイオヘルスケア開発室 中野 寧

6. お問い合わせ先

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。

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。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

連絡先：〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

防衛医科大学校病態病理学講座

研究代表者、研究責任者 津田 均

電話 04-2995-1511 (内線 2277、2278)

FAX: 04-2996-5193