

① 研究課題：

進行肝細胞癌において薬物療法の治療効果を予測するバイオマーカーの探索

② 実施期間（〇〇年〇〇月〇〇日まで）：

2 0 3 0	年	3	月	3 1	日まで
---------	---	---	---	-----	-----

③ 研究機関と研究代表者：

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 小玉尚宏

大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 江口英利

大阪国際がんセンター 肝胆膵内科 大川 和良

大分大学医学部附属病院 消化器内科 遠藤 美月

国立病院機構大阪医療センター 消化器内科 阪森 亮太郎

市立池田病院 消化器内科 石田 永

市立貝塚病院 消化器内科 垣田 成庸

大阪労災病院 消化器内科 法水 淳

飯塚病院 肝臓内科 本村 健太

公益財団法人がん研究会 がん研究所 丸山 玲緒、宮田 憲一

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 進藤 英雄

東京医科大学病院 消化器内科 杉本 勝俊

慶應義塾大学医学部・病理学教室 紅林 泰

札幌医科大学附属病院 腫瘍内科 高田 弘一

北海道がんセンター 消化器内科 永島 裕之

岩手医科大学附属病院 消化器内科 黒田 英克

山形大学医学部附属病院 消化器内科 上野 義之

東北大学病院 消化器内科 井上 淳

仙台徳洲会病院 消化器内科 近藤 泰輝

福島県立医科大学附属病院 消化器内科 阿部 和道

がん研有明病院 肝胆膵内科 岡本 武士

兵庫医科大学病院 消化器内科 榎本 平之

神戸大学医学部附属病院 肝胆膵外科 小松 昇平

鳥取大学医学部附属病院 消化器・腎臓内科 永原 天和

香川大学医学部附属病院 地域医療総合医学 谷 丈二

九州大学病院 消化器・総合外科 伊藤 心二

福岡大学病院 消化器内科 田中 崇

佐賀大学医学部附属病院 肝臓・糖尿病・内分泌内科 高橋 宏和

島根大学医学部附属病院 肝臓内科 飛田博史

④ 主任研究者：

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 小玉 尚宏

⑤ 研究目的：

近年進行肝細胞癌に対して様々な分子標的治療薬が承認されてきましたが、これら複数の分子標的治療薬をどのように使い分けるかに対して未だ明確な基準はありません。そこで肝細胞癌に対する各種薬物療法の治療効果予測因子を探索して、多数例で検証を行い、科学的根拠のある治療効果予測因子を同定することが、肝細胞癌患者さんの予後改善には極めて重要です。我々はこれまでに肝癌モデルマウスを使用した動物実験や肝癌細胞株を用いた基礎的な研究で、進行肝細胞癌における各種分子標的薬の治療効果を予測できる血液・肝組織バイオマーカー候補を複数同定してきました。そこで本研究では、薬物療法の対象となる進行肝細胞癌患者さんの血液・組織を用いて、これらの治療効果予測バイオマーカー候補の検証を行います。本研究で保管・収集する試料および情報は、将来、別途立案される国際共同研究等に二次利用される可能性があり、その場合、欧米のみならず本邦の患者を含む多様な集団に基づくエビデンス創出に資することが期待されます。

⑥ 対象：（目標症例数があればそれも含めて書いて下さい）

先行研究である多施設共同前向き観察研究（「肝細胞癌に対する薬物療法施行症例の多施設共同前向き観察研究」）に登録された患者さん、多施設共同観察研究（「非アルコール性脂肪性肝疾患患者における肝癌発症・進展機序の解明」）の中で、血清や肝組織が採取・保存され、保存試料・情報の二次利用に同意が得られた進行肝細胞癌の患者さんを対象とします。大阪大学医学部附属病院にて肝細胞癌に対して分子標的治療薬による治療を受けられ、肝組織や血清・血漿などの生体試料の保存に同意いただいた患者さんのうち試料等の二次利用に同意を頂いている20歳以上の患者さんが対象となります。また当院にて肝組織採取され、消化器内科研究（「消化器疾患患者に由来する余剰生体試料の保管」）による包括同意を得た患者さん、並びに当院にて血清・血漿を採取され、消化器内科研究（「消化器疾患患者に由来する余分血清の保管」）による包括同意を得た患者さんをその比較対象とします。また当院にて肝組織・血清・血漿採取され、消化器外科研究（「消化器疾患患者に由来する余剰生体試料の保管」）による包括同意を得た患者さんをその比較対象とします。また、共同研究施設において肝細胞癌に対して全身化学療法を行った患者さん並びに慢性肝疾患患者さんで、各施設で実施されている臨床研究計画書に基づいて血液や肝組織が採取・保存され、保存試料・情報の二次利用に同意が得られた患者さんも対象とします。共同研究施設において全身化学療法を行ったもしくは診断を受けた肝癌患者並びに慢性肝疾患患者のなかで、実臨床において採取された肝組織で病理診断後に保管されている残りの検体（パラフィン包埋検体）および採血検査後に保管されている残りの血清検体を有する患者さんも対象とします。また、大阪大学にて切除検体・血液採取されヒトゲノム研究計画「肝がんにおける再発予測バイオマーカーとしてのリキッドバイオプシーの有用性についての検討」に

において、本研究での二次利用について同意が得られた患者さんも対象とします。目標症例数は 1500 例です。

⑦ 研究方法：

細胞実験や動物実験などのデータから肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果と相関があると想定された血清・血漿バイオマーカー候補の発現量について、保存血清・血漿を用いて測定します。また、細胞実験や動物実験などのデータから肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果と相関があると想定された腫瘍組織バイオマーカー候補の発現量について、凍結保存肝癌検体を用いた遺伝子・蛋白発現解析、パラフィン切片を用いた免疫組織染色により評価を行います。また対象症例の血液中末梢血単核球（PBMC）における遺伝子・蛋白発現解析も行います。HBV,HCV などのウイルス感染を有する患者においては、ウイルスゲノムについてのシーケンス解析も行います。これらの発現量と、各種臨床情報（肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果や予後など）との関係を解析し、分子標的治療効果予測バイオマーカーとしての有用性を検証します。

⑧ 利用する者の範囲：

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学

大阪国際がんセンター 肝胆膵内科

大分大学医学部附属病院 消化器内科

国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

市立池田病院 消化器内科

市立貝塚病院 消化器内科

大阪労災病院 消化器内科

飯塚病院 肝臓内科

公益財団法人がん研究会 がん研究所

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

東京医科大学病院 消化器内科

慶應義塾大学医学部・病理学教室

札幌医科大学附属病院 腫瘍内科

北海道がんセンター 消化器内科

岩手医科大学附属病院 消化器内科

山形大学医学部附属病院 消化器内科

東北大学病院 消化器内科

仙台徳洲会病院 消化器内科

福島県立医科大学附属病院 消化器内科

がん研有明病院 肝胆膵内科

兵庫医科大学病院 消化器内科

神戸大学医学部附属病院 肝胆膵外科

鳥取大学医学部附属病院 消化器・腎臓内科

香川大学医学部附属病院 地域医療総合医学

九州大学病院 消化器・総合外科

福岡大学病院 消化器内科

佐賀大学医学部附属病院 肝臓・糖尿病・内分泌内科

島根大学医学部附属病院 肝臓内科

⑨ 外部への試料・情報の提供

本研究で取得した試料・情報は、将来の研究に二次利用される可能性があります。二次利用が国際共同研究として行われる場合には、海外の大学病院・研究機関と連携して解析等を行うことがあります。スペインに所在する Hospital Clínic Barcelona 関連病院、アメリカ合衆国に所在する National Institute of Health、香港に所在する The Hong Kong Cancer Institute、大韓民国に所在する University of Ulsan College of Medicine、台湾に所在する National Taiwan University Cancer Center、シンガポールに所在する Duke-NUS Medical School に提供することがあります。なお、二次利用の実施にあたっては、当該研究ごとに倫理審査等の手続きを行い、適切に管理します。

スペイン、アメリカ合衆国、香港、大韓民国、台湾、シンガポールにおける個人情報の保護に関する制度については、個人情報保護委員会の WEB ページ

(<https://www.ppc.go.jp/personalinfo/legal/kaiseihogohou/#gaikoku>) に公表されている情報に基づき確認します。

また、これらの機関が講ずる個人情報の保護のための措置については、各機関の個人情報保護方針および関連法令に基づき、研究 ID による管理、パスワード等で保護されたサーバーへの保存、アクセス権限の制限、外部第三者への再提供の禁止、所定期間経過後の適切な廃棄等の安全管理措置が講じられていることを確認したうえで情報の提供を行います。提供される情報はいずれも研究 ID を付したうえで氏名等を含まない形に加工し、あなたを特定できないよう十分に配慮します。

⑩ 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：

大阪大学消化器内科学 小玉尚宏（教授）

⑪ プライバシーの保護：

研究対象者のプライバシーは厳重に守られ、また、その他人権に関わる事項についても十分な配慮がなされます。本研究の登録の際には氏名やカルテ番号等の個人情報の匿名化を行うため、研究対象者の名前や個人情報が特定・公開されることはありません。収集した臨床情報に関しては、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複製などがないように研究を実施します。本研究への情報提供を拒否される方は遠慮なく下記問い合わせ先まで申し出て下さい。

⑫ 本研究に関する問い合わせ先：

大阪大学消化器内科学 小玉尚宏（教授）
連絡先電話番号:大阪大学消化器内科学（06-6879-3621）

2026 年 3 月 5 日 計画書案第 24 版作成