

作成日：2024年6月19日

ホームページ上での公開文書

タイトル：炎症性発がんにおける好中球は敵か、見方か
- TAN と NETs に着目した免疫組織化学的解析 -

1. 研究の概要

炎症性発がん患者の好中球に着目し、腫瘍関連好中球(Tumor Associated Neutrophil : TAN) および好中球細胞外トラップ (Neutrophil Extracellular Traps : NETs) が疾患の進行や治療に及ぼす影響を明らかにすることを目的とします。

2. 研究機関

藤田医科大学 医療科学部 臨床教育連携ユニット 病理組織細胞学
研究責任者：藤田医科大学医療科学部 臨床教育連携ユニット
病理組織細胞学分野・教授・塩竈和也

研究分担者：藤田医科大学医学部
臨床病理診断学・教授
藤田医科大学病院
病理診断センター・センター長・加藤省一

藤田医科大学医科大学医学部
総合消化器外科・教授・松岡宏

藤田医科大学医科大学医学部
臨床医学総論・准教授・荒川敏

藤田医科大学医療科学部 臨床教育連携ユニット
病理組織細胞学分野・助手・平山将也

(研究期間：倫理審査委員会承認日～2027年3月31日)

3. 研究対象

藤田医科大学病院に保管されているホルマリン固定パラフィン包埋ブロック (対象期間 2003年～2023年) から炎症性腸疾患として潰瘍性大腸炎 50例 (生検材料)、進行性大腸癌 50例 (手術材料)、HBV/HCV による慢性肝炎・肝硬変 50例 (生検材料)、HBV/HCV 感染

を經由した肝癌 50 例（手術材料）を研究対象とします。いずれも対象期間 2003 年～2023 年に包括同意が得られた症例に限り使用します。

4. 研究の方法

・ 観察項目

下記の 4 点を観察項目とします。

(1) N1-TAN と N2-TAN の鑑別と好中球の形態学的特徴

HE 染色標本の好中球像と TAN マーカー免疫組織染色標本を用いて、N1・N2 の形態学的特徴を見出す。さらに、各種 N1・N2 マーカーの鑑別に最も適したマーカーの組み合わせを選出します。

(2) 炎症性疾患と癌における TAN と NETs の免疫組織化学的解析

1. 潰瘍性大腸炎と炎症性腸疾患を經由した大腸癌（Colitis-associated cancer : CAC）において、TAN と NETs の局在を免疫組織化学的に解析します。

2. HBV/HCV 感染による肝癌において、発がん前後で TAN と NETs の局在を免疫組織化学的に解析します。

(3) TAN の局在・構成割合、NETs の発現に患者データを加えた網羅的解析

(2) の解析に加え、N1-TAN と N2-TAN の構成割合・局在、NETs の発現を患者予後・生存率および治療効果と照合し、比較検討します。

(4) 炎症性発がんにおける好中球の動態解明

炎症性発がんにおける TAN と NETs を主軸とした TME（好中球・リンパ球・マクロファージ・癌関連線維芽細胞 : CAF・骨髄由来抑制細胞 : MDSC）の細胞間相互作用を網羅的に解析します。

・ 研究の解析方法

(1) 臨床検体の選出および標本作製

藤田医科大学病院に保管されているホルマリン固定パラフィン包埋ブロック（対象期間 2003 年～2023 年）から炎症性腸疾患として潰瘍性大腸炎 50 例（生検材料）、進行性大腸癌 50 例（手術材料）、HBV/HCV による慢性肝炎・肝硬変 50 例（生検材料）、HBV/HCV 感染を經由した肝癌 50 例（手術材料）を選出します。切片厚 3 μm で連続切片を作製し、HE 染色を施行したのち、好中球浸潤エリアが多く含まれる症例に絞ります。

必要量の薄切を終えたのち、すみやかに返却します。

(2) TAN マーカー、NETs マーカーによる免疫組織化学的解析

N1-TAN と N2-TAN の鑑別に最も適したマーカーを選出したのち、免疫組織化学的解析を行います。

(3) 好中球浸潤エリアにおける TME 関連マーカーの陽性率の算出

炎症性疾患および癌（先進部・膿瘍）における好中球浸潤エリアにおいて、TAN と NETs

をはじめとした TME 関連マーカーの陽性率を算出し、炎症性疾患と癌における好中球主体の細胞間相互作用を網羅的に解析します。また、TME 関連マーカーとして以下のマーカーを使用し、解析には AI バーチャルスライド解析ソフトウェア HALO を活用します。

[TME 関連マーカー]

TAN マーカー：MPO、CD11b、Ly6G

N1-TAN マーカー：CD11b、CD54 (ICAM-1)、CD66b、CD86、CD95 (FasR)、CD177、NOS2

N2-TAN マーカー：CD11b、CD182 (CXCR2)、CD206、PDL1、MMP9、ARG2

NETs マーカー：MPO、CitH3

リンパ球マーカー：CD4、CD8、CD20

マクロファージマーカー：CD68、CD163、CD206、iNOS

MDSC マーカー：CD11b、CD33

CAF マーカー：-SMA、Vimentin

5．オプトアウトについて

本研究で使用する個人情報、対象病理標本の病理番号、手術日、最終生存確認日、転帰、進行度分類、薬物治療の効果判定です。病理番号は、病理番号の代わりに新たに付加した識別場号（文字や数字を組み合わせたもの）で厳重な管理を行います。研究対象者に不利益が生じる可能性はありません。万が一、研究対象者およびその関係者から本研究への試料利用の拒否の申し出があった場合、すみやかに研究対象から除外します。

6．情報公開

外部への情報提供はありません。本研究に関するご質問等がありましたら、下記の連絡先（7．研究対象者及びその関係者からの相談窓口）までお問い合わせ下さい。また、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。

7．個人情報の開示に係る手続き

研究対象者から個人情報の開示を求められた時、研究支援部が研究対象者への個人情報開示の窓口となります。本研究組織は、全員が藤田医科大学に所属しているため、研究支援部を介した研究対象者からの要求に迅速かつ的確な対応をすることができます。

8．研究対象者及びその関係者からの相談窓口

担当者名：塩竈和也

電話番号：0562-93-2542

FAX 番号：0562-93-4595

E-mail: kazshio@fujita-hu.ac.jp

本研究は藤田医科大学医療科学部病理組織細胞学分野の研究費を研究資金として実施するため、研究対象者等に利益を与えません。また、藤田医科大学内で全ての実験を実施するため、特定の企業との間に利益相反は発生しません。

本研究は藤田医科大学の医学研究倫理審査委員会で審査され、学長の承認を得て実施されています。