作成日：2026 年 3 月 17 日　第 1 版
〔ホームページ公開用資料〕

臨床研究のご説明

MSI-H 大腸がんの ICI 抵抗性克服を目指した PLA2G2A 抗体と新規免疫標的の開発

１．臨床研究について

埼玉医科大学総合医療センター~~九州大学病院~~では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。九州大学病院別府病院外科では、現在 MSI-H 大腸がんの患者さんを対象として、再発時を対象にした治療法開発の「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、203~~2~~1 年 3 月 31 日までです。

２．研究の目的や意義について

大腸がんは、日本におけるがんの中で罹患数がきわめて高く、2021 年の全国がん登録では約 15 万例が新たに診断され、がん部位別では最も多い部位のひとつです。また大腸がんによる年間死亡者数は約 53,000 人に達しておりがん死亡原因の上位を占めています。

大腸癌には Microsatellite Instability-High（MSI-H）があり、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の適応疾患で~~す~~ある。しかし、進行・再発例では約 40～50%が初回または治療中に ICI 抵抗性を示し予後不良と~~な~~なるため~~なる。したがって~~ ICI 抵抗性の機構を解明し、免疫寛容を克服する新たな治療戦略の開発は、社会的にも喫緊の課題で~~す~~ある。

われわれはこれまでに MSI-H 大腸がんに関する、空間的 1 細胞解析により未分化杯細胞が分泌する PLA2G2A（sPLA2-IIA）が免疫抑制性がん微小環境を形成することを明らかにしました（未発表）。そして PLA2 阻害剤（varespladib）と ICI 併用により高い抗腫瘍効果を示しマウスモデルにおける Proof of Concept（POC）を得ています。しかし varespladib は動脈硬化治療薬として開発されておりますが、その強い心毒性のために中断されています。このためわれわれは【1】PLA2G2A 特異的な中和抗体の開発を進めています。また、当該標的は ICI 未投与の MSI-H 大腸がん症例より導出されたものであり、実際の ICI 治療抵抗例に基づく分子標的としての妥当性は十分に検証されていないという課題がありました。したがいまして、本研究では、**KEYNOTE-177 臨床試験***の限界を克服すべく、ICI 治療後に再発をきたした MSI-H 大腸がん症例を対象に、原発巣・再発巣・播種巣に対する空間トランスクリプトーム解析を実施いたします。これによりがん免疫抑制機構の変化を明らかにし、PLA2G2A の治療標的としての有用性を再度評価するとともに、ICI 治療抵抗性を規定する次世代の新たな標的分子の同定を目指します。PLA2G2A 抗体開発から新規標的分子治療へのシームレスな研究によりポスト ICI 時代における革新的な免疫治療戦略の構築が期待されると思います。

***KEYNOTE-177 試験：**未治療の転移性 MSI-H/dMMR 大腸がん患者を対象に、ペムブロリズマブと標準化学療法（FOLFOX、FOLFIRI ± ベバシズマブまたはセツキシマブ）を比較した~~もの~~です。無増悪生存期間（PFS）および奏効率（ORR）は ICI 群で有意に良好であり、グレード 3-4 の有害事象も少なくペムブロリズマブは一次の標準治療と~~なりました~~なった。

作成日：2026 年 3 月 17 日　第 1 版
〔ホームページ公開用資料〕

３．研究の対象者について

2020○○年 1○月 1○日から 2025○○年 12○月 31○日までに九州大学病院および共同研究機関にて、ICI 治療後に再発をきたした~~下記~~下記~~先行研究に登録された~~ MSI-H 大腸癌患者 16 名を対象にし、FFPE 腫瘍検体と臨床情報を解析に利用させていただきます。

~~許可番号：~~
~~課題名：~~
~~許可期間：~~
~~本研究に使用する試料・情報の取得期間：~~

A)　国立がんセンター東病院にて、術前 ICI 療法を実施した進行 MSI-H 大腸癌患者 7 名
B)　埼玉医科大学総合医療センターにて、高度進行再発 MSI-H 大腸癌に対して ICI 投与された患者 8 名
C)　九州大学病院にて、ICI 投与後に再発した MSI-H 大腸癌患者 1 名

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

~~A) 術前 ICI 療法実施した進行 MSI-H 大腸がん（国立がんセンター東病院）；~~~~術前 ICI 投与実施 7 例：局所進行癌の 2 例は NAC 前・後の生検検体と遺残病変(合計 6 検体)を有し、根治術施行の 5 例は原発巣 pCR であるため NAC 前生検のみ 5 検体を所有しています。~~

~~B) 高度進行再発 MSI-H 大腸がん ICI 投与症例(埼玉医科大学総合医療センター)；~~~~ICI 療法施行の進行再発 MSI-H 大腸がん 8 例。結果として pCR1 例、PR3 例、SD1 例、PD3 例であった。4 例は外科的切除検体を有します。~~

~~C) ICI 投与後 MSI-H 大腸がん局所再発・播種巣における再発機構の解明(九州大学病院)：~~~~われわれは ICI 治療後、無効のため再発巣を切除した Lynch 症候群(３７歳男性)直腸がん症例を有します。~~

表：本研究で解析する全症例(検体)と解析方法の内訳

A	MSI-H大腸がん症例 術前ICI療法（国立がん研究センター東病院　坂東英明）				
群	MSI/MMR-IHC	効果	FFPE 由来	PLA2G2 免染	XENIUM
	局所進行(2例)	PD	NAC前生検、NAC後生検、遺残腫瘍	2例	6検体
	根治術後(5例)	pCR	原発巣生検	5例	—

B	進行再発MSI-H大腸がん症例 ICI投与例（埼玉医科大学総合医療センター 石田秀行）				
症例	MSI/MMR-IHC	効果	FFPE 由来	PLA2G2 免染	XENIUM
1	MSI-H	SD	原発巣生検	1例	—
2	MSI-H	pCR	原発巣切除検体	1例	1例
3	MSI-H	PR	原発巣切除検体	1例	1例
4	MSI-H	PR	原発巣生検	1例	—
5	MSI-H	PD	原発巣生検	1例	—
6	MSI判定不能	PD	原発巣切除検体	1例	—
7	MSI-H	PD	原発巣切除検体	1例	1例
8	MSI-H	PR	原発巣切除検体	1例	1例

C	進行再発MSI-H大腸がん症例 ICI投与＋転移巣切除例(九州大学病院, 沖　英次)				
症例	MSI/MMR-IHC	効果	FFPE 由来	PLA2G2 免染	XENIUM
1	MSI-H	PD	原発巣生検	1	1検体
			局所再発	1	1検体
			播種	1	1検体

４．研究の方法について~~〔研究計画書 8. 研究の方法〕~~

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、各機関で保存されていた FFPE 腫瘍検体を用いて、ICI 療法の効果との関係性、空間的シングルセル解析(XENIUM 解析)、がん免疫微小環境の解析を行います。

〔取得する情報〕

年齢、性別、既往歴、病歴・腫瘍に関する情報(手術日、原発部位、術前後治療の有無再発の有無、

書式変更: 両端揃え，インデント：左：　0 mm，最初の行：　1 字，グリッドへ配置

書式変更: インデント：左：　0 mm，最初の行：　1 字

コメントの追加 [碩田1]: 本研究は、先行研究の二次利用とのことですので、左記を追記願います。

書式変更: 両端揃え，グリッドへ配置

書式変更: 段落番号 + レベル：1 + 番号のスタイル：A，B，C，… + 開始：1 + 配置：左 + 整列：7.4 mm + インデント：　13.8 mm

書式変更: インデント：最初の行：　1 字

書式変更: 左揃え，グリッドへ配置しない

書式を変更: フォント：太字（なし）

書式変更: インデント：左　2 字

転移の有無)、血液検査結果（WBC, Hb, Alb, CRP, 腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)）、病理学的所見(病理組織結果、分化度、腫瘍径、深達度、リンパ節転移、免疫組織学的所見、病期)、転帰

~~①PLA2G2A 発現の臨床的意義：　A)原発巣 7 例と B) 原発巣 8 例の ICI 前の生検検体の PLA2G2A 発現を免疫染色。ICI 療法の効果との関係性を検証いたします。~~

~~〔利用又は提供を開始する予定日〕~~

~~研究許可日以降②新たな標的の探索：A)NAC 前生検、NAC 後生検、遺残病変(2 例，6 検体)。B)外科切除検体 4 例を対象に空間的シングルセル解析(XENIUM 解析)を施行します。細胞間のクロストークと情報交換因子を解明し原発巣における ICI 治療抵抗性症例特異的な細胞・分子を治療標的候補といたします。~~

~~③ C)の 1 例では**原発巣**および**局所再発巣**と**播種巣**の計 3 検体を対象に XENIUM を実施し、がん免疫微小環境を解析します。治療感受性（原発巣）と抵抗性（局所再発巣および播種巣）の比較により ICI 治療後に再発巣・播種巣を形成する免疫寛容獲得機構を解明します。さらに深層学習解析で情報交換に重要な細胞および分子を治療標的候補として同定いたします。~~

本研究では、東京大学大学院新領域創成化学研究科へ研究対象者の FFPE 腫瘍検体を郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。共同研究機関の研究対象者の検体についても、郵送にて収集し、詳しい解析を行う予定です。他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5．~~研究への参加とその撤回について~~

~~この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。~~

~~また、いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。同意を撤回されたい方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。~~

~~その場合は、研究用に採取した血液やその血液を調べた結果などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。~~

6. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加~~を撤回され~~を希望されない場合で~~て~~も、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できな

書式を変更：フォント：（英）ＭＳ 明朝，（日）ＭＳ 明朝
書式を変更：フォント：（英）ＭＳ 明朝，（日）ＭＳ 明朝
書式変更：インデント：最初の行：　1 字
書式を変更：フォント：（英）ＭＳ 明朝，（日）ＭＳ 明朝，太字（なし）
書式変更：インデント：最初の行：　2 字
書式を変更：フォント：（英）ＭＳ 明朝，（日）ＭＳ 明朝
書式を変更：フォント：（英）ＭＳ 明朝，（日）ＭＳ 明朝
書式を変更：フォント：（英）ＭＳ 明朝，（日）ＭＳ 明朝
書式を変更：フォント：（英）ＭＳ 明朝，（日）ＭＳ 明朝
書式を変更：フォント：（英）ＭＳ 明朝，（日）ＭＳ 明朝
書式変更：インデント：最初の行：　1 字
書式変更：インデント：最初の行：　0 字
書式変更：インデント：最初の行：　0 字

いことがあります。

67. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、測定結果、臨床~~カルテの~~情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学病院別府病院外科~~・~~内科のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、~~埼玉医科大学総合医療センターゲノム診療科　石田秀行教授九州大学病院別府病院内科外科・三森功士　三苫弘喜 准教授~~の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

78. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られたあなたの腫瘍検体血液等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、~~埼玉医科大学総合医療センターゲノム診療科九州大学病院別府病院外科~~において同~~診療科分野教授・　石田秀行三森功士~~の責任の下、５年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られたあなたの~~カルテの~~臨床情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、~~埼玉医科大学総合医療センターゲノム診療科において同診療科　石田秀行九州大学病院別府病院外科において同分野教授・三森功士~~の責任の下、１０年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

~~また~~しかしながら、この研究で得られたあなたの試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

89. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は文部科学省による科学研究費~~基盤研究 B~~でまかなわれます。

~~10~~9. 利益相反について

~~埼玉医科大学総合医療センター九州大学~~では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれる

書式を変更: 模様 : 15%（自動 前景, 白 背景）

書式を変更: 模様 : 15%（自動 前景, 白 背景）

書式を変更: 模様 : 15%（自動 前景, 白 背景）

書式を変更: 模様 : 15%（自動 前景, 白 背景）

こともあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して埼玉医科大学総合医療センター~~九州大学~~では「埼玉医科大学 利益相反(COI)マネジメントポリシー」「及び埼玉医科大学総合医療センターにおける利益相反(COI)に関する管理規程」~~「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」~~を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

なお本研究に関する必要な経費は文部科学省による科学研究費~~講座寄附金~~であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

総合医療センターCOI 管理委員会~~利益相反マネジメント委員会~~

（窓口：埼玉医科大学総合医療センター臨床研究支援センター~~九州大学病院 ARO 次世代医療センター~~

~~―~~　電話：049-228-3902~~０９２－６４２－５０８２~~）

~~1~~10~~1~~．研究に関する情報公開の方法について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、どうぞお申し出ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

~~また、この研究で得られた解析結果やその基となるデータを公共のデータベースに登録・公開予定です。この場合、あなたを特定できないように情報を加工して登録・公開されます。なお、具体的な公共のデータベースの公開先が決定しましたら、改めてその内容を倫理審査委員会において審査し、承認された後、ホームページ等で公開します。~~

~~12~~11．特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性がありますが、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性がありますが、これについてもあなたに権利はありません。

~~13~~12．研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研

書式を変更：蛍光ペン

書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）

書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）

書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）

書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）

究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

１３．研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	埼玉医科大学総合医療センターゲノム診療科九州大学病院別府病院外科	
研究代表者	九州大学病院別府病院外科　教授　三森功士	
研究責任者	埼玉医科大学総合医療センターゲノム診療科九州大学病院別府病院外科　特任教授　石田秀行三森功士	
研究分担者	埼玉医科大学総合医療センターゲノム診療科　特任教授　石田秀行九州大学病院別府病院外科　助教　胡 慶江 九州大学病院別府病院外科　講師　米村祐輔 九州大学病院別府病院外科　助教　笠木勇太 九州大学大学院医学系学府　大学院生　曽我真弘 九州大学病院　先端医工学診療部　教授　沖　英次	
共同研究機関等	機関名　／　研究責任者の職・氏名	役割
	①　東京大学大学院医学系研究科　教授 村上　誠 ②　東京大学大学院新領域創成化学研究科 教授　鈴木　穣 ①　奈良県立医科大学消化器総合外科　教授　庄　雅之 ③ ②④　国立がん研究センター東病院医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部 部長/TR 支援室 室長/消化管内科 医長 坂東英明 ③　埼玉医科大学総合医療センター ゲノム診療科　特任教授 診療部長 石田秀行埼玉医科大学総合医療センター 副院長　消化管・一般外科/ゲノム診療科教授　診療部長　石田秀行 ④⑤　九州大学病院　先端医工学診療部　教授　沖　英次	抗体作成 XENIUM 解析 解析結果の検討 検体試料・情報収集 試料検体・情報収集 検体・情報収集
業務委託先	委託先	委託内容
	提供する試料等：	

１４．相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 （相談窓口）	担当者：埼玉医科大学総合医療センター　ゲノム診療科　特任教授 石田秀行九州大学病院別府病院外科　教授助教　三森功士胡 慶江 連絡先：〔TEL〕0977 (27) 1650049-228-3619 〔FAX〕049-222-85500977 (27) 1651 ﾒｰﾙｱﾄﾞﾚｽ：05hishi@saitama-med.ac.jp

書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：フォント ： Century
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：フォント ： Century
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）
書式を変更：模様 ： 15%（自動 前景，白 背景）

作成日：2026 年 3 月 17 日　第 1 版
〔ホームページ公開用資料〕

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

埼玉医科大学総合医療センター九州大学病院長　中島康晴別宮好文

書式を変更: フォント : 9 pt

書式を変更: 模様 : 15%（自動 前景, 白 背景）