作成日：2026 年 3 月 17 日　第 1 版
課題番号：2026-227

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

国立がん研究センター東病院では、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、国立がん研究センター理事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、2031 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。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るため 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。

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。

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国立がん研究センター東病院にて、ICI 治療後に再発をきたした 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。

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。

４．研究の方法について

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、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

〔利用又は提供を開始する予定日〕

研究許可日以降

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、研究への参加を希望されない場合でも、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、完全に廃棄できないことがあります。

6. 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、九州大学病院別府病院外科・三森功士教授の責任の下、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。

7. 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は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、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、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、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。

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。

8. 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でまかなわれます。

9. 利益相反について

国立がん研究センターでは、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は相談窓口にお問い合わせください。

１０．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。

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。

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	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	九州大学病院別府病院外科　教授　三森功士	
研究分担者	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 ③　奈良県立医科大学消化器総合外科　教授　庄　雅之 ④　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 ⑤　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	抗体作成 XENIUM 解析 解析結果の検討 試料・情報収集 試料・情報収集

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：国立がん研究センター東病院　医薬品開発推進部門　坂東英明 連絡先：〔TEL〕04-7133-1111

【留意事項】

作成日：2026 年 3 月 17 日　第 1 版
課題番号：2026-227

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。

九州大学病院長　中島康晴

国立がん研究センター 理事長 間野　博行