腎癌または尿路上皮癌における免疫チェックポイント阻害薬の有効性を予見する neoantigen、HLA ハプロタイプの同定

１．臨床研究について

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。その一つとして、九州大学病院泌尿器・前立腺・腎臓・副腎外科では、現在腎癌と尿路上皮癌の患者さんを対象として、「腎癌または尿路上皮癌における免疫チェックポイント阻害薬の有効性を予見する neoantigen、HLA ハプロタイプの同定」に関する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、2029 年 3 月 31 日までです。

２．研究の目的や意義について

最近サイトカイン療法・分子標的薬や化学療法に対して抵抗を示した腎臓がんまたは尿路上皮がんに対して免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD1 抗体の nivolumab や pembrolizumab が用いられています。免疫チェックポイント阻害薬は高額であるにも関わらず、効果判定予測因子(predictive marker)は依然として不明です。そこで nivolumab や pembrolizumab を含めた免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA4 抗体)を投与する可能性のある腎癌の方を対象として、血液と、手術で摘出もしくは生検で採取した腫瘍組織、手術前の便を用いて遺伝子解析、免疫染色などをすることで予測因子を同定することを目的としています。

私共はこの研究によって、腎臓がんまたは尿路上皮がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の腫瘍の縮小効果を予測できる因子、原因となる遺伝子、腸内細菌叢を探し出すなどの努力を続けていきます。

３．研究の対象者について

この研究では、九州大学病院泌尿器・前立腺・腎臓・副腎外科に腎臓がんまたは尿路上皮がんで入院（通院）されている患者さんの中で、手術もしくは生検が必要な方や通常診療の際に採血を必要とする方、200 名（新たに登録させて頂く患者さん：100 名、既存試料・情報を使用させて頂く患者さん：100 名）並びに慶應義塾大学の患者さん 100 名、東京科学大学の患者さん 100 名を対象とさせていただく予定です。

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

この研究への参加に同意いただきますと、通常診療での採血に追加して、研究用試料として血液を 30ml 余分に採血させていただきます。また手術で摘出もしくは生検で採取した組織（腎臓や尿管もしくは転移巣と脂肪）、または過去（2003 年 4 月 1 日から 2025 年 7 月 31 日）に診療のために摘出した組織を一部研究に利用させていただきます。術後も一定の期間をおいてから、再発時、次治療開始時、免疫療法開始後を目安に数回 15ml の採血を追加させて頂くことがございます。また、術後に長期間再発がない方につきましても同様の採血を追加させて頂くことがございます。

研究に先立ち、個人情報の漏洩を防ぐため、研究対象者の個人情報を抜き取り別に管理します（匿名化といいます。個人情報の保護については 6. で詳しく説明します。）

提供していただいた血液・腫瘍組織・便から DNA と RNA という物質を取り出し、当教室、国立がん研究センター免疫 TR 分野ならびに千葉県がんセンターがん治療開発グループ細胞治療開発研究部において次世代シークエンサーを用いて遺伝子を調べます。これにより、腎臓がんまたは尿路上皮がんにおける抗 PD1 抗体の有効性を予見する遺伝子の型や腸内細菌叢の特徴がわかります。また組織・血液を、フローサイトメトリーを用いてリンパ球、抗原を解析することで、抗 PD1 抗体投与後の免疫学的変化ならびに治療効果を予見する免疫環境を評価します。また、慶應義塾大学泌尿器科や東京科学大学からも腫瘍組織を郵送頂き、九州大学並びに国立がん研究センターにて免疫学的な解析を行う予定です。

また、その際免疫学的評価を久留米大学病理学教室、国立がん研究センター免疫 TR 分野、岡山大学学術研究院腫瘍微小環境学分野、千葉県がんセンターがん治療開発グループ細胞治療開発研究部、株式会社 SRL、(株)マクロジェンジャパン、アゼンタ株式会社に委託し、検査を行います。

国立がん研究センターへ研究対象者の血液・腫瘍組織・便を郵送にて送付し、遺伝子解析を行う予定です。

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研究対象者の自由な意思で決めてください。同意されなくても、研究対象者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、研究対象者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、研究用に採取した試料、その試料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に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．個人情報の取扱いについて

遺伝情報は研究対象者の大切な情報であり、他の人に知られないように慎重に取り扱う必要があります。

研究対象者の血液・腫瘍組織・便、測定結果、カルテの情報等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は、九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野・准教授・塩田　真己の責任の下、厳重な管理を行います。このようにすることによって、遺伝子の情報は誰のものか分からない状態で研究に用いられます。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。

研究対象者の試料等を他機関へ郵送する際には、九州大学にて上記のような処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

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研究対象者の血液や腫瘍組織・便等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野において同分野准教授・塩田　真己の責任の下、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研究対象者のカルテの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、九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野において同分野准教授・塩田　真己の責任の下、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研究対象者の試料や情報等は、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、研究対象者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、部局等運営経費、三井生命厚生財団研究助成金でまかなわれます。

９．利益相反について

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九州大学では「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。

本研究に関する必要な経費は部局等運営経費、三井生命厚生財団研究助成金でまかなわれており、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。

利益相反マネジメント委員会
（窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター　電話：０９２－６４２－５０８２）

１０．研究に関する情報の公開について

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。

この研究に関する情報や研究成果等は、以下のホームページで公開します。

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野ホームページ：

https://www.uro.med.kyushu-u.ac.jp/clinical-research/

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、研究対象者には属しません。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、これについても研究対象者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	九州大学病院泌尿器・前立腺・腎臓・副腎外科 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野　准教授　塩田　真己	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野　教授　小田　義直 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野　助教　種子島　時祥 九州大学大学院医学系学府泌尿器科学分野　大学院生　小林　裕貴	
共同研究機関等	機関名　／　研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	①国立がん研究センター　免疫 TR 分野 分野長　西川　博嘉（研究所長・間野博行）	解析
	②久留米大学病院　病理診断科・病理部 教授　秋葉　純（病院長・野村政壽）	解析
	③国立がん研究センター　細胞情報学分野 分野長　間野　博行（研究所長・間野博行）	解析
	④千葉県がんセンター　がん治療開発グループ 細胞治療開発研究部　部長　河津　正人（病院長・加藤厚）	解析
	⑤慶應義塾大学病院　泌尿器科 教授　大家　基嗣（病院長・松本守雄）	試料提供
	⑥東京科学大学病院　泌尿器科 教授　藤井　靖久（病院長・藤井靖久）	試料提供
	⑦岡山大学学術研究院　腫瘍微小環境学分野 教授　冨樫　庸介（学術研究院長・那須保友）	解析
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名等：株式会社 SRL 所在地：東京都新宿区西新宿二丁目 1 番 1 号	解析
	企業名：株式会社マクロジェン 所在地：東京都江東区青海 2 丁目 4 番 32 号 タイム 2 ビル	遺伝子解析

	企業名：アゼンタ株式会社 所在地：東京都品川区二葉 2 丁目 9 番 15 号 NF パークビルディング 4 階 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。	遺伝子解析
	提供する試料等：血液・腫瘍組織	

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：九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野　助教　種子島　時祥 連絡先：〔TEL〕092-642-5603（内線 7927） 〔FAX〕092-642-5618 ﾒｰﾙｱﾄﾞﾚｽ：tanegashima.tokiyoshi@m.kyushu-u.ac.jp

【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。

九州大学病院長