

空間的遺伝子発現解析を用いた肺癌における分子標的薬及び免疫チェックポイント阻害剤による
腫瘍免疫微小環境の変化を網羅的に解析する後方視的研究

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、九州大学病院呼吸器内科では、現在非小細胞肺癌の患者さんを対象として、分子標的薬及び免疫チェックポイント阻害剤による腫瘍免疫微小環境の変化に関する「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、2027 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 遺伝子変異をはじめとした多くの遺伝子異常が発見され、それらを標的とした治療薬 (分子標的薬) は進行肺癌の治療成績を劇的に改善させました。分子標的治療においては長期間に渡って治療効果が得られる例が多いですが、一部の症例では短期間で効果がなくなってしまう症例が存在します。また、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌に対しては免疫チェックポイント阻害剤による治療効果が乏しいことも知られています。*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌においてなぜこのように治療反応が異なるのかについてはよくわかっていません。近年、治療の効果を予測するためには、癌細胞だけでなく、免疫細胞を含めた腫瘍免疫微小環境を包括的に理解することの重要性が認識されるようになりました。さらに、空間的位置情報を保存したまま遺伝子の発現 (RNA シークエンス) 解析を可能にする *visium* が登場し、腫瘍免疫微小環境をより詳細かつ正確に評価できるようになっています。そこで本研究では、①分子標的薬の長期奏効例と早期耐性例の腫瘍免疫微小環境の違い (治療前の比較、治療前後の比較)。②*EGFR* 変異型と野生型の治療前の腫瘍免疫微小環境の違い。③免疫療法投与前後における腫瘍免疫微小環境変化の違い (*EGFR* 変異型と野生型の比較) の 3 点を明らかにすることを目的としています。それぞれの腫瘍免疫微小環境の違いから見出される新たな治療標的細胞や遺伝子を解明することで、新規治療薬の開発を目指します。

3. 研究の対象者について

九州大学病院および共同研究機関の内科または外科において 2018 年 1 月 1 日から研究許可日までに非小細胞肺癌の診断で気管支鏡下生検または切除術を受けられた方の切除組織のうち、約 40 名を対象にします。

また、この研究では、診療情報も解析に利用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

この研究を行う際は、九州大学病院及び共同研究機関のカルテより以下の情報を取得します。また、保管されている組織検体を九州大学に集め、それを用いて、*visium* での空間的遺伝子発現解析を行います。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌の分子標的薬に対する耐性機序、及び免疫チェックポイント阻害剤の効果が乏しい機序明らかにします。

[取得する情報]

生年月、性別、年齢、身長、体重、病期、原発巣の部位、組織型、遺伝子変異の種類、PD-L1 の発現量、既往歴、喫煙歴、Performance Status、治療歴、無増悪生存期間（PFS）、生存期間（OS）、奏効割合（ORR）

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

株式会社 CyberomiX へ研究対象者の組織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組織検体についても、郵送にて収集し、詳しい解析を行う予定です。郵送は、追跡可能なサービスを利用して行います。

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、研究への参加を撤回されても、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、取得した情報や組織検体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、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、各施設の分野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。加工された組織検体及び個人情報は、一旦九州大学に郵送され保管されます。

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、九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野・教授・岡本 勇の責任の下、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。

研究対象者の病理組織を株式会社 CyberomiX へ郵送する際には、九州大学にて上記の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病理組織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呼吸器内科学分野において同分野教授・岡本 勇の責任の下、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呼吸器内科学分野において同分野教授・岡本 勇の責任の下、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、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います。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、講座寄附金または公的研究費でまかなわれます。

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。

本研究に関して研究責任者の利益相反はありますが、研究遂行にあたって必要な経費は講座寄附金または公的研究費でまかなわれます。

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：九州大学病院 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下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、この研究の研究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、ご連絡ください。

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、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、これについてもあなたに権利はありません。

1 2. 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象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。

1 3. 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	九州大学病院呼吸器内科 九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 准教授 岩間映二	
研究分担者	九州大学病院呼吸器内科 講師 米嶋康臣 九州大学病院呼吸器内科 助教 白石祥理 九州大学病院大学院医学研究院 呼吸器内科学分野 助教 大坪孝平 九州大学病院呼吸器内科 臨床助教 指宿立 九州大学病院大学院医学研究院 呼吸器内科学分野 助教 柴原大典 九州大学病院病理部 助教 橋迫美貴子 九州大学病院大学院医学研究院 形態機能病理学分野 教授 小田義直 九州大学病院呼吸器外科 准教授 竹中朋祐 九州大学病院大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 教授 吉住朋晴 九州大学大学院医学系学府 呼吸器内科学分野 大学院生 常岡祐希 呼吸器内科学分野 大学院生 中村聡 呼吸器内科学分野 大学院生 宮崎由依	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	① 久留米大学 呼吸器・神経・膠原病内科 准教授 東公一（病院長：野村政壽） ② 日本赤十字社 福岡赤十字病院 呼吸器内科 部長 中垣憲明（病院長：中房祐司） ③ 独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター 呼吸器内科 医師 中富啓太（病院長：中根博）	試料・情報の収集
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名等：株式会社 CyberomiX 所在地：京都府京都市上京区伊佐町 233 都ビル 5 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。 ----- 提供する試料等：組織検体	遺伝子解析

1 4．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呼吸器内科学分野 助教 柴原大典 連絡先：〔TEL〕 092-642-5378（内線 2202） 〔FAX〕 092-642-5382 メールアドレス：shibahara.daisuke.805@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 中村 雅史