

空間的トランスクリプトーム解析を用いた *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌における 3 次リンパ構造の解析

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、病気の特徴を研究し、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 *EGFR*（上皮増殖因子受容体；がん原遺伝子であり、下流シグナルを活性化し細胞増殖を促進します）遺伝子変異陽性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、2030 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。特に腫瘍微小環境に存在する 3 次リンパ構造（TLSs）が免疫チェックポイント阻害剤の効果へ与える影響が報告され注目されていますが、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌におけるその役割はわかっていません。そこで今回、空間トランスクリプトーム解析という新しい解析技術を用いて、肺癌の腫瘍微小環境をより詳細に評価することで、薬剤耐性のメカニズムや奏効期間の違いを生み出す機序を解明することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌患者さんの治療法を改善できる可能性があると考えています。

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 2015 年 1 月 1 日から 2025 年 12 月 31 日までに *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌の診断となり一次治療としてオシメルチニブ単剤治療を開始した方の中で、治療前の組織生検または手術検体が残存している方で、下記先行研究に登録された患者さん 54 名を目標研究対象者数（そのうち、九州大学では 14 名を目標対象者数）とします。

許可番号:24085

課題名:「マルチオミクス解析を用いた *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌のオシメルチニブ耐性機序の探索」

許可期間: 2024 年 7 月 11 日 ～ 2029 年 4 月 30 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間: 2024 年 7 月 11 日 ～ 2025 年 12 月 31 日

また、この研究では、保管されている組織検体、診療情報を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、免疫染色および空間トランスクリプトーム解析を行います。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を明らかにします。

〔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 KOTAI バイオテクノロジーズ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

研究対象者の組織検体、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。

研究対象者の組織検体を株式会社 KOTAI バイオテクノロジーズへ郵送する際には、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組織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（科学研究費）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ことがあります。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講座寄附金または公的研究費（科学研究費）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。

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。

1.1. 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。

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科 九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野 九州大学病院病理診断科・病理部 九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学分野		
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	教授	岡本勇
研究分担者	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 九州大学病院 呼吸器内科 九州大学病院 呼吸器内科 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 九州大学病院 がんセンター 九州大学病院 がんセンター 九州大学大学院医学系学府 九州大学大学院医学系学府 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野 九州大学病院病理診断科・病理部 九州大学病院呼吸器外科（2） 九州大学病院呼吸器外科（2） 九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学分野 九州大学病院 検査部 九州大学大学院医学研究院 保健学部門 九州大学大学院医学系学府	准教授 講師 講師 助教 講師 助教 助教 大学院生 大学院生 教授 助教 准教授 助教 教授 医員 助教 大学院生	岩間 映二 白石祥理 大坪孝平 柴原大典 池松祐樹 二宮利文 常岡祐希 中村聡 宮崎由依 小田義直 橋迫美貴子 竹中朋祐 松原太一 國崎祐哉 林佐歩美 上田沙央理 竹内実芳
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割	
	地域医療機能推進機構九州病院呼吸器内科/部長 原田 大志 (病院長：内山 明彦)	試料・情報の収集	
	北九州市立医療センター呼吸器内科/医師 土屋 裕子 (病院長：大野 裕樹)	試料・情報の収集	
	福岡東医療センター呼吸器内科/医師 山下 翔 (病院長：中根 博)	試料・情報の収集	
	福岡赤十字病院呼吸器内科/部長 中垣 憲明	試料・情報	

	(病院長：中房 祐司) 九州中央病院呼吸器内科/医長 古賀 祐一郎 (病院長：北園 孝成) 製鉄記念八幡病院呼吸器内科/医師 鈴木 邦裕 (病院長：柳田 太平) 雪の聖母会聖マリア病院呼吸器内科/医師 中津留 広成 (病院長：谷口 雅彦)	の収集 試料・情報 の収集 試料・情報 の収集 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 KOTAI バイオテクノロジー株式会社 所在地：大阪府箕面市船場東 3 丁目 4 番 17 号 箕面千里ビル 7 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：組織検体	

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：九州大学大病院 呼吸器内科 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 中島 康晴