

肺腺癌における GGO 成分から solid 成分への免疫微小環境と遺伝子異常の進展過程の解明

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外科では、現在肺腺癌の患者さんを対象として、GGO 成分から solid 成分への免疫・ゲノム進化の解明に関する「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

低線量CT検診の普及により、ground-glass opacity (GGO) を主体とする肺腺癌の発見が増加しています。GGO病変は一般に低侵襲性と考えられていますが、臨床的にはGGO病変の一部がsolid成分を伴う part-solid病変へと進展し、浸潤性肺癌へ移行することが知られています。しかし、画像上の進展 (GGO → solid) が腫瘍生物学的に何を意味するのかについては十分に解明されていません。

近年、肺癌において腫瘍内不均一性と進化 (intratumor heterogeneity) が重要であることが示されており、腫瘍は時間的・空間的に進化することが明らかとなっています。さらに、腫瘍免疫微小環境 (tumor immune microenvironment) が腫瘍進展に重要な役割を果たすことが報告されています。肺癌では、CD8陽性細胞障害性T細胞、FOXP3陽性制御性T細胞 (Treg)、PD-L1、IDO1などが免疫制御に関与します。また、腫瘍進展に伴い chromosomal instability や whole genome doubling (WGD) などのゲノム進化が生じることも知られています。GGOを呈する肺腺癌では、免疫微小環境が固形成分主体の腫瘍とは異なることが報告されており、GGO病変は免疫抑制の少ない状態にあることが示唆されています。また、腫瘍内のCD8陽性T細胞とFOXP3陽性T細胞のバランスが予後に関連することも知られています。

一方、これまでの研究の多くはGGO症例とsolid症例の症例間比較にとどまり、同一腫瘍内のGGO成分とsolid成分を直接比較した研究は少ないです。part-solid肺腺癌は単一腫瘍内にGGO様領域と浸潤性solid領域が共存する腫瘍進化の自然モデルと考えられ、本研究では、同一腫瘍内のGGO成分・移行領域・solid成分を空間的に比較し、腫瘍免疫微小環境およびゲノム進化の変化を統合的に解析することで、肺腺癌の進展過程における免疫・ゲノム進化のメカニズムを解明することを目的とします。これにより、GGO肺癌がどのような機序で浸潤癌へ伸展するのかが解明され、GGO肺癌の自然史の理解、早期肺癌のリスク層別化、個別化治療戦略の構築に寄与することが期待されます。

3. 研究の対象者について

2021年1月1日から2024年12月31日までに九州大学病院呼吸器外科および共同研究機関で、術前CTでGGO成分とsolid成分が識別可能な part-solid 肺腺癌 (Stage I) の切除手術を行った患者250名 (うち九州大学150名、九州医療センター100名) を対象としています。

また、この研究で下記の先行研究に参加した方の組織と診療情報も解析に利用させていただく予定です。

許可番号：24270-01

課題名：胸部腫瘍の臨床病理学的因子および予後の検討

許可期間：2025年9月29日～2028年3月31日

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、保管されている腫瘍検体を用いて、同一腫瘍内の GGO 成分・移行領域・solid 成分を空間的に比較し、腫瘍免疫微小環境およびゲノム進化の変化を統合的に解析します。

[取得する情報]

- ① 年齢
- ② 性別
- ③ 現症(身長・体重など)
- ④ 病歴に関する情報（自覚症状を含む現病歴、既往歴、薬剤投与歴、生活歴（喫煙歴、飲酒歴）、家族歴、職業歴）
- ⑤ 病気に関する情報（胸部単純 X 線写真、CT 画像・報告書、MRI 画像・報告書、各種核医学検査画像・報告書（PET-CT、骨シンチグラフィ、肺血流シンチグラフィ、SPECT など）、気管支鏡検査、心臓超音波検査所見、頸部血管超音波検査所見、血管造影検査）
- ⑥ 血液検査所見（WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Ht, Plt, TP, Alb, AST, ALT, LDH, CHE, BUN, Cre, T. Bil, D. Bil, ALP, γ -GTP, AMY, CPK, CRP, T.Chol, TG, HDL-C, LDL-C, Na, K, Cl, Ca, P, KL-6, SP-D, SP-A, CEA, SCC, NSE, CYFRA, proGRP, FDP, D dimer, TAT, HBs 抗原, HBs 抗体, HBe 抗原, HBe 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体, TSH, FT3, FT4, マイコプラズマ抗体, 百日咳抗体, プロカルシトニン, 抗 MAC 抗体, β -D-グルカン, クリプトコッカス抗原, トリコスポロン・アサヒ抗体, クラミジア・ニューモニエ IgG・IgA・IgM 抗体, アスペルギルス抗原, カンジダ抗原, T-SPOT など）
- ⑦ 胸水検査所見（WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Ht, Plt, TP, Alb, LDH, CEA, SCC, CYFRA, ADA, glucose など）
- ⑧ 遺伝子検査・蛋白質発現検査所見（p53, K-ras, EGFR, ALK, BRAF, ROS 1, MET, PD-L1 を含む）
- ⑨ 病理学的所見
- ⑩ 胸水細胞学的所見
- ⑪ 治療経過、手術所見
- ⑫ 再発の有無および所見、予後

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

共同研究機関の研究対象者の肺癌検体についても、追跡可能なサービス（セキュリティ便など）を用いて郵送にて収集し、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。その場合は、収集された情報や試料などは廃棄され、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、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、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学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。

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消化器・総合外科学分野・教授・吉住朋晴の責任の下、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、下記の相談窓口にご連絡ください。

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消化器・総合外科学分野・教授・吉住 朋晴の責任の下、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消化器・総合外科学分野・教授・吉住 朋晴の責任の下、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。

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 消化器・総合外科（第二外科）ホームページ：<https://surg2.kyushu-u.ac.jp>

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。

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 呼吸器外科
	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野
	九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学分野
研究代表者	九州大学病院 呼吸器外科 診療教授 竹中 朋祐

研究責任者	九州大学病院 呼吸器外科 診療教授 竹中 朋祐	
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 九州大学病院呼吸器外科 助教 高田 知樹 九州大学病院呼吸器外科 助教 松原 太一 九州大学病院医療連携センター 助教 木下 郁彦 九州大学大学院医学系学府 大学院生 徳永 貴之 九州大学大学院医学系学府 大学院生 溝田 和弘 九州大学大学院医学系学府 大学院生 Bassi Giacomo 九州大学大学院医学系学府 大学院生 舟越 弘樹 九州大学大学院医学系学府 大学院生 松田 真和 九州大学大学院医学系学府 大学院生 藤川 乱麻 九州大学大学院医学系学府 大学院生 辻 伊織 九州大学大学院医学系学府 大学院生 樋口 椋介	
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
	九州医療センター 呼吸器外科/部長 田川 哲三(岩崎 浩己)	試料・情報の収集

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：九州大学大学院医学系学府 大学院生 樋口 椋介 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466) 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：higuchi.ryousuke.239@s.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