

空間的遺伝子発現解析を用いた肺癌腫瘍不均一性と薬剤耐性機序の解明に関する探索的研究

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9月30日までです。

2. 研究の目的や意義について

近年、肺がんの治療は大きく進歩し、がんの遺伝子異常に応じた「分子標的治療薬」や、患者さん自身の免疫の力を利用する「免疫チェックポイント阻害薬」が広く使用されるようになりました。分子標的治療薬はEGFR（イージーエフアール）やALK（アルク）など、癌細胞の増殖や生存を引き起こす原因となる「ドライバー遺伝子」を標的として治療を行います。これらの治療により、多くの患者さんで高い治療効果が得られるようになりましたが、治療を続けているうちに薬が効かなくなる（薬剤耐性を獲得する）ことが少なくありません。

薬が効かなくなる原因として、がん細胞に新たな遺伝子異常が生じることや、がん細胞の性質が変化すること、さらにはがんの周囲に存在する免疫細胞や線維芽細胞などの環境（腫瘍微小環境）が変化することが関係していると考えられています。しかし、その詳しい仕組みはまだ十分には解明されていません。

本研究では、分子標的治療薬または免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けた非小細胞肺癌患者さんのうち、治療前と、薬が効かなくなった後に採取された腫瘍組織を用いて解析を行います。

まず、Whole Exome（ホールエクソーム）解析や全トランスクリプトーム解析を行います。Whole Exome解析は、がん細胞の遺伝子のうち、タンパク質の設計図となる重要な部分を幅広く調べる検査で、治療に関係する遺伝子の変化を詳しく解析します。全トランスクリプトーム解析は、どの遺伝子が実際に働いているか（遺伝子の発現）を網羅的に調べる解析で、がん細胞の性質や治療に対する反応を知ることができます。また、保険診療として実施されたがん遺伝子パネル検査（包括的ゲノムプロファイリング検査）の結果がある場合には、その情報も研究に活用させていただきます。

さらに、これらの解析で見つかった遺伝子の変化に対して変異特異的プローブという目印を作製し、空間的遺伝子発現解析を行います。この解析では、遺伝子が「どこで」「どの程度働いているか」を組織の位置情報を保ったまま調べることができます。そのため、薬が効かなくなったがん細胞が腫瘍のどこに存在しているのか、周囲の免疫細胞やその他の細胞とどのように関わっているのかを詳しく調べることができます。

また、腫瘍の周囲に存在する免疫細胞や線維芽細胞などの状態を解析し、腫瘍微小環境の変化についても評価します。これらの解析結果を総合することで、薬剤耐性に関与する新たな遺伝子や細胞の働きを明らかにすることを目指します。本研究によって、薬剤耐性が生じる仕組みをより深く理解することで、将来的には薬が効かなくなることを予測する方法の開発や、新しい治療法の開発につながることを期待されます。また、一人ひとりの患者さんにより適した治療を選択する「個別化医療」の発展にも貢献することを目指しています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院および原三信病院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気管支鏡下生検、穿刺生検もしくは切除手術を行い、非小細胞肺癌と診断された患者さん 40 名（九州大学病院 37 名、原三信病院 3 名）を対象とします。その内訳は、実地診療でドライバー遺伝子陽性が判明している患者さん：30 名、ドライバー遺伝子陰性が判明している患者さん：10 名です。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、九州大学病院及び原三信病院のカルテより以下の情報を取得します。がんゲノムプロファイリング検査の結果を実施され、その結果の二次治療に関して同意をいただいている場合は、がんゲノムプロファイリング検査の結果も情報として取得させていただきます。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、全エクソームシーケンス解析、全トランスクリプトーム解析を行います。これらの解析で見つかった遺伝子の変化に対して変異特異的プローブという目印を作製し、空間的遺伝子発現解析と組み合わせて解析を行います。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤に対する薬剤耐性に関与する新たな遺伝子や細胞の働きを明らかにすることを目指します。

[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）、包括的ゲノムプロファイリング（CGP）結果

[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。

原三信病院の研究対象者の組織検体についても、郵送にて九州大学で収集し、上記同様に株式会社 CyberomiX で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、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。

本研究では、解析を株式会社 CyberomiX 社が無償で実施いたします。そのため、本研究では当該企業との間に利益相反状態はありますが、観察研究実施計画は上記要項に基づき調査され、利益相反状態が存在することによって研究対象者に不利益が及ぶおそれはないと判断されました。

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。

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	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学連携臨床研究講座	准教授 田中謙太郎
	九州大学病院呼吸器内科	講師 白石祥理
	九州大学病院呼吸器内科	講師 大坪孝平
	九州大学病院呼吸器内科	助教 柴原大典
	九州大学病院がんセンター	助教 二宮利文
	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学連携臨床研究講座	講師 池松祐樹
	九州大学病院病理部	助教 橋迫美貴子
	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系学府	
	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 河野拓

	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・(機関の長名)	役割
	① 原三信病院 呼吸器科 部長 綿屋洋 (病院長：原直彦)	試料・情報の収集
	② 株式会社 CyberomiX 代表取締役社長 渡辺亮 (同左)	解析および検査系の開発検討

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 准教授 岩間映二 連絡先：〔TEL〕 092-642-5378 (内線 7973) 〔FAX〕 092-642-5382 メールアドレス：iwama.eiji.800@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