

非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤治療効果予測因子の探索

1. 臨床研究について

九州がんセンターでは、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。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州がんセンター、九州大学病院、北九州市立医療センターとの共同にて、現在進行再発非小細胞肺癌の患者さんを対象として、免疫チェックポイント阻害剤治療効果予測因子の探索に関する「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、九州がんセンター倫理委員会の審査を経て、施設長より許可を受けています。研究期間は、当院許可日より2023年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

Programmed Death-1 (PD-1) は、ヒトのT細胞(体内の悪い細胞や細菌等を攻撃し、除去する働きをする細胞)に発現するタンパク質であり、ヒトの体中では Programmed Death-Ligand1(PD-L1)および Programmed Death-Ligand2(PD-L2)と結合することにより、免疫反応を抑えるとされています。通常は、この作用により、ヒトの体での過剰な免疫反応を抑える働きをしています。

癌細胞にも PD-L1/PD-L2 が発現しており、PD-1 と結合することで体内においてT細胞が癌細胞を攻撃する働きを抑えてしまいます。これにより、T細胞が働かないために癌細胞を殺す力が抑えられ、癌細胞が生き残り、増殖すると考えられています。この結合を阻害するのが免疫チェックポイント阻害剤です。

現在、進行再発非小細胞肺癌の患者さんに標準治療として免疫チェックポイント阻害剤を使用した癌免疫療法が行われています。治療効果予測因子として、腫瘍細胞におけるPD-L1タンパク発現が注目されていますが、完全なものではありません。そこで、治療効果をより確実に予測できる因子の探索が急務です。当院において進行再発非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤が投与された症例を対象に、臨床病理学的因子と予後および治療効果との関連を調べることにしました。臨床病理学的因子として、患者さんから採取された検体で使用可能症例においては、癌免疫関連因子 (PD-L1、PD-L2、IDO1、CD155、CD8、CD39、PD-1) の発現を調べ、追加で検討を行います。また、近年、エピジェネティクスの制御異常 (エピジェネティクスとは、DNA塩基配列の変化を伴わない細胞分裂後も継承される遺伝子発現あるいは細胞表現型の変化を研究する学問です。) が癌化や癌の生存だけでなく、癌微小環境に関与することが報告されていますが、実際に治療効果との関連については明らかになっていません。DNAメチル化や脱メチル化は、エピジェネティクスな過程の代表的なものであり、その過程に関与する酵素であるヒストンメチル化酵素EZH2 および脱メチル化酵素LSD1の発現を同時に調べ、治療効果との関連も調べることにしました。

3. 研究の対象者について

九州がんセンター、九州大学病院、北九州市立医療センターにおいて2016年1月1日から2019年12月31日までに進行再発非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤が投与された症例（目標症例数600例）（九州がんセンター：250名、九州大学病院：150名、北九州市立医療センター：200名）を対象とします。

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、カルテより以下の情報を取得します。また、保管されている切除検体および生検検体のパラフィン包埋組織切片（4 μ mの切片9枚）を用いて、免疫組織化学染色という方法で癌免疫関連因子（PD-L1、PD-L2、ID01、CD155、CD8、CD39、PD-1）、ヒストンメチル化酵素EZH2および脱メチル化酵素LSD1のタンパク発現を測定します。測定結果と取得した情報を分析し、免疫チェックポイント阻害剤治療効果と関連する因子を明らかにします。

〔取得する情報〕

- ① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、BMI、病歴に関する情報（喫煙、自覚症状）、PS、臨床病期、サルコペニア）
- ② 血液所見（WBC（白血球分画）、RBC、Hb、Ht、TP、Alb、AST、ALT、LDH、CHE、BUN、Cre、T.Bil、D.Bil、ALP、 γ -GTP、AMY、CPK、CRP、T.chol、TG、HDL、LDL、Na、K、Cl、Ca、P、CEA、SCC、NSE、SYFRA、proGRP）
- ③ 画像所見（CT所見、FDG-PETのSUV max値）
- ④ 病理学的所見（病理組織学的診断）
- ⑤ 遺伝子検査所見（K-ras、EGFR、ALK）、PCR法・Western blot法の解析結果
- ⑥ 治療（手術術式、術後治療の有無/投与薬剤・放射線治療）
- ⑦ 無増悪生存期間、全生存期間
- ⑧ 免疫チェックポイント阻害剤治療効果
- ⑨ 免疫チェックポイント阻害剤による有害事象の有無・その種類

九州がんセンターの症例は、対象となる症例の上記の患者情報および保管されている切除検体および生検検体のパラフィン包埋組織切片が使用可能症例については4 μ mの切片9枚を匿名化した状態で九州大学に郵送し、解析を行います。

5. 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、九州がんセンター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、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・森 正樹の責任の下、厳重な管理を行います。

6. 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・総合外科学分野において同分野教授・森 正樹の責任の下、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・総合外科学分野において同分野教授・森 正樹の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、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。

7. 利益相反について

臨床研究を行うに際し、企業の利益のために公正で適正な判断が妨げられている状態、または損なわれるのではないかと第三者に疑われる状態になることがあります。このような状態を「利益相反」と呼びます。

公正かつ適正な判断が妨げられた状態としては、資金等の提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを解釈することや、都合の悪いデータを無視してしまう傾向にある状態などが考えられます。

当院における利益相反については、九州がんセンター倫理委員会にて審査・管理されていますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問合せください。

8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

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、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。

9. 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（分野名等）	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 九州大学病院 呼吸器外科（2）
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 教授 森 正樹
研究分担者	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 講師 田川 哲三 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 大学院生 小野 雄生 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理 准教授 孝橋 賢一 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理 教授 小田 義直 九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設 助教 米嶋 康臣 九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設 助教 田中 謙太郎 九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設 講師/診療准教授岡本 勇

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長 岡本龍郎	試料・情報の収集
	北九州市立医療センター 呼吸器内科 主任部長 井上孝治	試料・情報の収集
	同 呼吸器外科 統括部長 濱武基陽	試料・情報の収集

10. 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、事務局までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院 消化器・総合外科 大学院生 小野 雄生 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466（内線 5466） 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：yono@surg2.med.kyushu-u.ac.jp
---------------	--