

非小細胞肺癌脳転移症例における Programmed Death Ligand 1(PD-L1)発現の 異なる抗 PD-L1 抗体間の相違の検討

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。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、九州大学病院消化器・総合外科では、現在原発性肺癌の患者さんを対象として、Programmed Death of Ligand 1(PD-L1)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臨床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、2024年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

突然変異によって生じた癌は、通常、人体の免疫機構によって排除されますが、腫瘍内で遺伝子変化を繰り返すことで、癌は免疫機構から逃れるようになると考えられています。このような免疫状態では、人体の免疫細胞(T細胞)の機能は低下しています。

(Vanneman M, et al. Nat Rev Cancer. 2012;12:237-51.)

この原因として、免疫細胞(T細胞)が表面に出すPD-1(Programmed cell death 1)が注目されています。PD-1の主要な結合相手は、癌が発現するPD-L1(Programmed cell death ligand 1)です。近年、PD-L1に対する薬物(ペンブロリズマブなど)によって癌が縮小すると報告されています。

(Roy SH, et al. Lancet. 2016;387:1540-50.)

肺癌では、癌部と転移先でPD-L1の発現が異なることが報告されています。また我々の先行研究にて肺癌の脳転移巣におけるPD-L1の存在が脳転移再発と関連があることが分かっています。

(Takamori S, et al. Anticancer Research. 2017;37:4223-28.)

(Takamori S, et al. Anticancer Research. 2017;38:553-57.)

しかしPD-L1発現の検査には複数種類の検査薬(22C3, 28-8, SP142, SP263)があり、結果に相違があることが報告されています。本研究の目的は、先行研究では1種類の検査薬のみの結果を用いて解析を行ったものを、複数の検査薬を用いて再評価し検査薬相互の関係を明らかにすることです。

(Fres RH, et al. J Thoracic Oncol. 2017;12:208-22)

3. 研究の対象者について

九州大学病院脳神経外科にて2005年1月1日から2016年12月31日までに肺癌脳転移腫瘍を切除した患者さん32名を対象にします。

研究の対象者となることを希望されない方は、下記連絡先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、カルテより下記の情報を取得します。また、保管されている試料（切除組織）を用いて、PD-L1の発現を免疫染色法という方法で測定する予定です。研究の対象者となることを希望されない場合は、下記連絡先までご連絡ください。

〔カルテより取得する情報〕

- ① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、病歴に関する情報（喫煙、自覚症状）、活動性、ステージ）
- ② 血液所見（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、アルブミン、肝酵素、乳酸デヒドロゲナーゼ、クレアチニン、ビリルビン、胆道系酵素、膵酵素、炎症値、コレステロール、トリグリセリド、善玉コレステロール、悪玉コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、腫瘍マーカー（CEA、SCC、NSE、SYFRA、proGRP））
- ③ 画像所見（腫瘍の大きさ、腫瘍の活動性（SUV max 値））
- ④ 病理学的所見（顕微鏡検査結果）
- ⑤ 治療（手術の術式、術後治療の有無、投与薬剤の種類、放射線治療の有無）
- ⑥ 再発の有無、生命予後
- ⑦ 肺癌の PD-L1 の発現

検査会社に依頼し複数の検査薬を用いて肺癌と転移性脳腫瘍の PD-L1 の発現の関係を解析し、検査薬間の PD-L1 の発現の違いを検討します。また、原発巣および転移巣の PD-L1 発現が術後の再発に関係しているかも解析します。

5. 個人情報の取扱いについて

対象となる患者さんの測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、対象となる患者さん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。患者さん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、患者さん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。

研究対象者の組織の切片をロシュ・ダイアグノスティックス株式会社(検査会社)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。

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患者さん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患者さん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患者さんの試料や情報は、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

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。

本研究ではロシュ・ダイアグノスティクスから資金の提供(検査代金の負担)があるため、利益相反状態が存在しますが、臨床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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

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、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 消化器・総合外科学
研究責任者	九州大学病院 呼吸器外科(2) 助教 田川 哲三
研究分担者	九州大学病院 消化器・総合外科学分野 教授 森 正樹 九州大学病院 呼吸器外科(2) 助教 小副川 敦 九州大学病院 呼吸器外科(2) 助教 大場 太郎 九州大学病院 呼吸器外科(2) 医員 高田 和樹 九州大学医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 木下 郁彦 九州大学医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 小野 雄生 九州大学医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 田中 健祐 九州大学医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 若洲 翔 九州大学医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 奥 結華 九州大学病院 形態機能病理学分野 教授 小田 義直

業務委託先 企業名等：ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
所在地：東京都港区港南 1-2-70 品川シーズンテラス

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：九州大学医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 若洲 翔
連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466)
〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：swakasu@surg2.med.kyushu-u.ac.jp