

次世代シーケンサーを用いた、扁平上皮肺癌における遺伝子発現の網羅的解析

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。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、現在扁平上皮肺癌の患者さんを対象として、扁平上皮肺癌の治療標的となりうる遺伝子異常に関する「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、令和5年12月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

扁平上皮癌が多くの遺伝子異常を持つことは喫煙の影響が大きいとされています。しかし、当科の肺扁平上皮癌切除例 364 例中に非/軽喫煙者(≤30PY: Pack Year*)を 71 例(19.5%)認め、非/軽喫煙者は重喫煙者(>30PY)に比べ有意に予後が悪かったことが明らかとなりました。非・軽度喫煙患者と重度喫煙患者の扁平上皮癌は異なる性質・遺伝子変化を持つ可能性があり、その遺伝子異常を指標に治療標的候補の検索が可能と考えられます。

*Pack Year: (1日の喫煙本数/20本)×喫煙年数という計算式で算出される、喫煙の量を表す国際的な指標。

3. 研究の対象者について

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科、及びにて1984年1月1日から2017年5月31日までに切除または生検された扁平上皮肺癌（目標症例数: 200例）を対象とします。

対象者となることを希望されない方は、下記連絡先まで御連絡下さい。

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

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科にて1984年1月1日から2017年5月31日までに切除された扁平上皮肺癌（目標症例数: 200例）の保存検体(3g)を使用し、次世代シーケン

ス* (全ゲノム・エクソーム・RNA シークエンス) を用いて網羅的に遺伝子解析を行い、KRAS 等既知の癌ドライバー遺伝子**を含め検索し、その中でまだ未知の治療標的となり得る癌ドライバー遺伝子異常の有無を検討したいと考えています。併せて、同定した遺伝子異常と、臨床病理学的因子および予後との関係を調べます。

- 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)、PS、臨床病期)
- ② 血液所見 (WBC、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)、抗癌剤感受性試験)
- ③ 画像所見 (CT の腫瘍径、FDG-PET の SUV max 値)
- ④ 病理学的所見 (病理組織学的診断、炎症細胞浸潤 (CD3, CD4, CD8, CD68, FOXP3, PD-1 の免疫組織化学染色)、グルタミントランスポーター SLC38A7 の免疫組織化学染色)
- 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 再発の有無、予後

のデータを検討項目とします。また同定した遺伝子と関連するタンパク質を免疫組織化学染色にて評価します。

*次世代シーケンス：遺伝子(DNA)の塩基配列を高速に読み出す装置。

**癌ドライバー遺伝子：がんの発生や進展に直接的に関わる役割を持つ遺伝子。

5. 個人情報の取扱いについて

対応表を作成し、匿名化する場合

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・森 正樹の責任の下、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。

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、10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

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九州大学第二外科 部局等運営費より支払われ、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 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〔研究計画書16. 研究に関する情報公開の方法〕

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。

遺伝子異常の検索に関してですが、具体的には KRAS 等既知の癌ドライバー遺伝子を含め検索し、その中でまだ未知の治療標的となり得る癌ドライバー遺伝子異常の有無を検討したいと考えてます。つまり、①がん細胞で生じている遺伝子の配列を調べる検査（体細胞遺伝子検査）②生まれつき持っている遺伝子の配列を調べる検査（生殖細胞系列遺伝子検査）のうち、①について検討致します。

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系学府消化器・総合外科学分野 九州大学病院 呼吸器外科 (2)
研究責任者	九州大学病院 呼吸器外科 (2) 併任講師 田川 哲三
研究分担者	九州大学病院 呼吸器外科 (2) 併任講師 田川 哲三 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 共同研究員 原武 直紀 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 木下 郁彦 九州大学病院消化管外科 (2) 医員 胡 慶江 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 共同研究員 岡本 龍郎 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学 教授 小田 義直 九州大学生体防御医学研究所 分子機能制御学部門 教授 佐々木 裕之 九州大学生体防御医学研究所 生体多階層システム研究センター 情報生物学分野 教授 須山 幹太

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 実務担当者：
(相談窓口) 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 木下 郁彦
連絡先：〔TEL〕 092-642-5466（内線 5466）
〔FAX〕 092-642-5488
メールアドレス：fumi_k@surg2.med.kyushu-u/ac.jp