

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、九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科では、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、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が可能症例においては、癌免疫関連因子 (PD-L1、PD-L2、ID01、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

九州大学病院、九州がんセンターおよび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）（九州大学病院：150 名、九州がんセンター：250 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、内服薬、病変部位）
- 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

九州がんセンターおよび北九州市立医療センターの症例は、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一緒に郵送してもらい、同様に解

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。

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

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。

本研究に関する必要な経費は九州大学消化器・総合外科 部局運営費であり、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。

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	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
--------	-------------------	----

及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長 岡本 龍郎 北九州市立医療センター 呼吸器内科 主任部長 井上 孝治 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：九州大学大学院 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
---------------	---