

肺癌切除症例の抗癌剤感受性と各種バイオマーカーとの関連の検討及び

マイクロアレイ解析による新規抗癌剤感受性規定因子の検討

## 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、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野では、現在非小細胞肺癌の患者さんを対象として、「肺癌切除症例の抗癌剤感受性と各種バイオマーカーとの関連の検討及びマイクロアレイ解析による新規抗癌剤感受性規定因子の検討」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

近年、肺癌の分野において新規抗癌剤や分子標的薬が導入されました。その一例として、新規代謝拮抗剤である Pemetrexed (ALM、アリムタ®) は扁平上皮癌より明らかに非扁平上皮癌に有効であることが示され、切除不能・再発の非扁平上皮癌に対する薬物療法としてファーストラインで使用することが標準となりました<sup>1)</sup>。また、肺癌の Driver mutation として知られる、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 遺伝子変異や Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) 融合遺伝子を有する肺癌は、その特異的チロシンキナーゼ阻害薬によって治療効果を得られることが知られています<sup>2)3)</sup>。

このような抗癌剤感受性の差や遺伝子変異の発生に関しては、各種蛋白の発現や遺伝子のメチル化が関与するのではないかと考えられていますが、未だ結論は得られていません。また、各種蛋白の発現や遺伝子のメチル化と予後に関しても種々の研究が成されているものの結論に至っていない状況です。

(1)肺癌症例において抗癌剤感受性を規定する臨床病理学的因子の同定、(2)予後と抗癌剤感受性や蛋白発現の相関の同定、(3)マイクロアレイ解析を用いた新規バイオマーカーや新規治療標的となりうるタンパク質の同定することを目的として本研究を計画しました。

- 1). Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (21) : 3543-51.
- 2). Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth

factor receptor (EGFR) . J Clin Oncol. 2012; 30 (15\_suppl) : 7521.

- 3). Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014; 371 (23) : 2167-77.

#### 用語集

分子標的薬：癌に特徴的な特定の分子を標的として癌細胞に作用する薬剤

代謝拮抗薬：癌の増殖に必要な代謝を拮抗する薬剤

ファーストライン：未治療の癌に対して、最初に投与する薬剤

Driver mutation：癌の増殖に関わる遺伝子の異常

チロシンキナーゼ阻害薬：分子標的薬とほぼ同義、チロシンキナーゼを標的とする薬剤

メチル化：分子の一部にメチル基が置換または結合すること

### 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・総合外科にて2002年1月1日から2019年12月31日までに切除された非小細胞肺癌を対象とします。

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、保管されている手術検体を用いて、ダイレクトシーケンス法や Allele-specific PCR assay 法、RT-PCR、免疫組織化学染色、パイロシーケンス法という手法を用いて p53 や KRAS の遺伝子変異や、SIRT1, TS, DHFR, GARFT, RFC, FPGS, GGH, PD-L1, KL-6, GLUT-1, LINE-1 の mRNA・蛋白発現量、LINE1, MGMT, MLH1, p16, HFE, MTHFR のメチル化を評価します。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、非小細胞肺癌症例において抗癌剤感受性を規定する臨床病理学的因子の同定を行います。

#### [取得する情報]

- ① 年齢
- ② 性別
- ③ 身長
- ④ 体重
- ⑤ 病歴に関する情報（喫煙、自覚症状）
- ⑥ PS(Performance Status)
- ⑦ 臨床病期
- ⑧ 手術日・術式・予後
- ⑨ 抗癌剤感受性検査結果（SDI 法）

- ⑩ 遺伝子検査結果（EGFR、ALK、KRAS、p53）
- ⑪ 病理検査結果（Ki-67、PD-L1）

## 5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や病理組織、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・総合外科学分野において同分野教授・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血液や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第二外科部局運営費から支払われ、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

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	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野
（分野名等）	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・総合外科学分野 教授 森 正樹
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 大学院生 木下 郁彦
	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
	恩賜財団 済生会唐津病院 外科 医員 北原 大和

## 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	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〕 092-642-5482

メールアドレス：fumi\_k@surg2.med.kyushu-u.ac.jp