

小細胞肺癌におけるプリン代謝経路サルベージ経路に関わる HPRT1 の意義の検討

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、小細胞肺癌の患者さんを対象として、新たな治療標的となりうるタンパク質を同定するための「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

小細胞肺癌（SCLC）は肺癌の中でも非常に悪性度が高く、予後不良の組織型です。治療の主体は薬物療法ですが過去20年間で治療上の大きな躍進は見られていません。多くの癌種でパラダイムシフトを起こしつつある免疫チェックポイント阻害剤（ICI）について、SCLCにおいても2018年に殺細胞性抗癌剤との併用効果が報告されました。しかし、標準治療と比較したICI（アテゾリズマブ）の上乗せ効果は2カ月にしか過ぎず（全生存期間中央値=12.3カ月 vs 10.3カ月）、大きな治療上の躍進とは言い難いです。そのため、さらなる有望な治療標的の同定とそれに基づく新規治療法の開発が喫緊の課題です。

私たちは先行研究（研究課題名：次世代プロテオミクス「iMPAQT」法を用いた小細胞肺癌における新規治療標的の同定）において、SCLC、正常組織、腺癌、および扁平上皮癌切除検体を用いてプロテオーム解析を行い、SCLCでプリン代謝サルベージ経路に関わる hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase 1 (HPRT1) が有意に発現亢進していることを同定しました。そのため、本研究ではHPRT1の臨床病理学的意義を検討するとともに、HPRT1がSCLCの増殖能や遊走能などの悪性度獲得へ影響するかどうかについて検討することとしました。

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、および九州大学病院呼吸器科において、1988年6月から2018年8月までにSCLCに対して手術、または経気管支肺生検が行われた95名（限局型SCLC55名、および進展型SCLC40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

この研究の対象者は九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科、および九州大学病院呼吸器科において手術、または経気管支肺生検が行われた患者さんであり、個人を識別することができる記述等を全て削除した情報・試料（切除標本から得られた凍結組織）のみを用いて研究を行います。

該当する患者を対象者として登録し、下記の情報を診療録から取得します。

〔取得する情報〕

診断名、イニシアル・手術時年齢、性別、PS、併存疾患、喫煙歴・指数、血液検査（全血算、生化学〔腫瘍マーカーを含む〕、および凝固）、画像検査（胸部単純X線、CT、MRI、およびPET/CT）、術式（アプローチ法・切除範囲・リンパ節郭清範囲）、手術時間、術後入院期間、術後合併症、術後病理診断、病理病期、術前・術後治療、再発・死亡までの期間

上記95名の病理組織を用いて抗HPRT1抗体で免疫組織化学染色を行い、HPRT1発現と上記の患者さん情報との関連を解析します。

また、細胞を用いた研究も行います。SCLC、腺癌、および扁平上皮癌細胞株を用いて、HPRT1の発現比較を行います。次に、SCLC細胞株を用いてHPRT1のノックアウト細胞を作成し増殖能や遊走能への影響を検討します。また、HPRT1を強制発現することで細胞の増殖能や遊走能への影響を検討します。さらに、抗増殖活性を有するプリンアナログの6-メルカプトプリンをSCLC細胞株に投与することで増殖能や遊走能がどのように変化するかを検討します。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液検査の測定結果や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・総合外科分野・准教授・吉住朋晴の責任の下、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あなた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・准教授・吉住朋晴の責任の下、10年を超えて長期保存した後、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・総合外科分野・准教授・吉住朋晴の責任の下、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取得済の助成金および第二外科部局等運営費を使用しますが、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・総合外科分野 九州大学病院呼吸器外科(2) 九州大学生体防御医学研究所細胞機能制御学部門 九州大学病院病理診断科・病理部 九州大学病院呼吸器科
研究責任者	九州大学病院呼吸器外科(2) 診療講師 竹中朋祐
研究分担者	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野 准教授 吉住朋晴 九州大学病院呼吸器外科(2) 臨床助教 河野幹寛 九州大学病院医療連携センター 助教 原武直紀 九州大学病院呼吸器外科(2) 医員 小野雄生 九州大学生体防御医学研究所細胞機能制御学部門 教授 中山敬一 九州大学生体防御医学研究所細胞機能制御学部門 特任助教 小玉学 九州大学病院病理診断科・病理部 部長 教授 小田義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 講師 山田裕一 九州大学病院呼吸器科 診療准教授 岡本勇 九州大学病院呼吸器科 助教 田中謙太郎 九州大学病院がんセンター 助教 岩間映二 九州大学病院呼吸器科 助教 米嶋康臣 九州大学病院呼吸器科 臨床助教 白石祥理

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：九州大学病院医療センター 助教 原武 直紀 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466) 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：nao_para169km@icloud.com
---------------	--