

非小細胞肺癌患者における唾液を用いたがん免疫療法バイオマーカー探索

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、九州大学大学病院消化器・総合外科では、現在非小細胞肺癌の患者さんを対象として唾液（口腔内細菌叢）を用いたバイオマーカーに関する「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8年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

肺癌は日本における癌死亡数の第一位であり、早期肺癌の外科的治療適応例には治癒が期待できます。しかしながら、早期肺癌手術症例の術後5年生存率は70%にしか過ぎず、約30%の患者が再発するとされています。進行・再発例に対する治療法に関しては、EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤や、PD-L1陽性肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤など、近年多くの分子標的薬や免疫療法が開発されてきています。しかし、この抗腫瘍効果は限定的であり、効果が期待される患者対象群を識別する方法が求められています。

肺癌患者において進行症例では早期症例と比較し、肺内に常在する細菌が多いことが明らかにされ、早期症例であっても特定の菌種（*Veillonella* 属, *Prevotella* 属, *Streptococcus* 属）を肺内に保有する場合は、生存率が低下する可能性が指摘されています。口腔内細菌叢と肺内細菌叢は密接に関連しており、本研究は唾液採取による口腔内細菌叢の構成を明らかにし、体液中の様々な蛋白質や遺伝子と、切除標本における蛋白質発現や遺伝子情報（DNA/RNA）、及び予後などの臨床情報との関連性を検討することで、免疫療法を含め治療効果を予測する新たなバイオマーカーとなり得るかを目的としています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院消化器・総合外科に肺癌もしくは肺癌疑いで入院されている患者さんで、手術を必要とする方、50名を対象とさせていただく予定です。

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

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。また、通常診療に追加して、研究用の唾液を 1ml 程度採取させていただきます。採取した唾液を用いて、次世代シーケンスという方法で口腔内細菌叢を測定します。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、口腔内細菌叢の肺癌の予後に対する影響を明らかにします。

〔取得する情報〕

① 年齢

② 性別

③ 現症(身長・体重など)

④ 病歴に関する情報（自覚症状を含む現病歴、既往歴、薬剤投与歴、生活歴（喫煙歴、飲酒歴）、家族歴、職業歴）

⑤ 病気に関する情報（胸部単純 X 線写真、CT 画像・報告書、MRI 画像・報告書、各種核医学検査画像・報告書（PET-CT、骨シンチグラフィ、肺血流シンチグラフィ、SPECT など）、気管支鏡検査、心臓超音波検査所見、頸部血管超音波検査所見、血管造影検査）

⑥ 血液検査所見（WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Ht, Plt, TP, Alb, AST, ALT, LDH, CHE, BUN, Cre, T. Bil, D. Bil, ALP, γ -GTP, AMY, CPK, CRP, T.Chol, TG, HDL-C, LDL-C, Na, K, Cl, Ca, P, KL-6, SP-D, SP-A, CEA, SCC, NSE, CYFRA, proGRP, FDP, D dimer, TAT, HBs 抗原, HBs 抗体, HBe 抗原, HBe 抗体, HBc 抗体, HCV 抗体, TSH, FT3, FT4, マイコプラズマ抗体, 百日咳抗体, プロカルシトニン, 抗 MAC 抗体, β -D-グルカン, クリプトコッカス抗原, トリコスポロン・アサヒ抗体, クラミジア・ニューモニエ IgG・IgA・IgM 抗体, アスペルギルス抗原, カンジダ抗原, T-SPOT など）

⑦ 胸水検査所見（WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Ht, Plt, TP, Alb, LDH, CEA, SCC, CYFRA, ADA, glucose など）

⑧ 遺伝子検査・蛋白質発現検査所見(p53, K-ras, EGFR, ALK, BRAF, ROS 1, MET, PD-L1 を含む)

⑨ 病理学的所見

⑩ 胸水細胞学的所見

⑪ 治療経過、手術所見、術後合併症（Clavien-Dindo 分類によって評価する）

⑫ 再発の有無および所見、予後

（3）術前における体液(唾液、血液)の採取

唾液は手術決定時と手術直前の 2 回採取する。進行・再発肺癌の免疫チェックポイント阻害薬投与予定患者においては、投与前に採取し、次世代シーケンスにより細菌叢を解析します。あなたの唾液を研究所（Repertoire Genesis、タカラバイオ株式会社、株式会社 LSI メディエンス）へ唾液を郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。

（4）上記患者における切除した肺組織を利用して、腫瘍細胞や正常細胞における

CD44、CD133、ALDH1、Ki-67、Cyclin dependent kinase 4/6、VEGF、PPAT、CD73、PD-L2、TIGIT、CD155、IL-38、リンパ球(CD3、CD4、CD8、FoxP3、PD-1、PD-L1、MDSC(CD14、CD15、HLA-DR、CD11b、Ly-6C))、Ly-6G、F4/80、CD47、CD80、CD86、CD163、CD206、SIRPa、tim-3、granzymeB、IDO1、dc-lamp、CD155、TIGIT、DNAM-1、CD112、MAPK、mTOR、MEK1/2、YAP、EZH2、ACE2、TMPRSS2、FURIN、POLD2、ケモカイン(CCL19、CCL21、CXCL-13、CCR8)を含む蛋白質発現を免疫化学染色法、Western blotting 法、ELISA 法、フローサイトメトリー、免疫沈降法などにより、遺伝子発現(DNA/RNA)をPCR法(reverse transcription PCR, in situ PCR など)やマイクロアレイ、Northern blotting 法、RNA シーケンス、次世代シーケンスなどにより検討します。

5. 個人情報の取扱いについて

あなたの唾液や血液検査、病理標本情報、臨床情報をこの研究に使用する際には、あなた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。あなた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、九州大学大学院消化器・総合外科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、あなた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、九州大学大学院消化器・総合外科 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唾液は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院消化器・総合外科 吉住朋晴の責任の下、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あなた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、九州大学大学院消化器・総合外科 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あなたの試料や情報は、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、あなたの同意がいただけるならば、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おります。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。

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。

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ください。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。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

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 九州大学大学院消化器・総合外科
(分野名等)

研究責任者 九州大学大学院消化器・総合外科 講師 竹中 朋祐

研究分担者 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

九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 奥 結華

九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 小齊 啓祐

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 長野 太智

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 渡部 健二
業務委託先 企業名：株式会社 LSI メディエンス
所在地：福岡県福岡市東区多の津 1-14-1 6F

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 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 長野 太智
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466)
〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：nagano.taichi.817@m.kyushu-u.ac.jp