

非小細胞肺癌における血液循環腫瘍 DNA のがん関連遺伝子異常、
骨格筋関連サイトカイン（マイオカイン）と予後、腫瘍微小環境の関係

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、病気の特性を研究し、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血液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。

様々な癌種において腫瘍組織を用いた遺伝子パネル検査の有用性が確認されており、今後日本においても保険償還され日常臨床として広く普及していくことが予想されます。

しかし、腫瘍組織を用いた遺伝子パネル検査の実施には、生検などの検体採取による侵襲や、検体量・固定不良に起因する解析不能例が一定の割合で存在します。また、既存の腫瘍組織を用いた解析はがんの一部かつ一時点の分子状態のみを反映しており、がんの空間的・時間的不均一性を正確に評価できていない可能性があります。これに対し、近年、血液中に循環する腫瘍由来の DNA(ctDNA)の解析が、非侵襲的に不均一な腫瘍全体のゲノム異常を評価できる手法として開発が進められており、臨床的有用性が数多く報告されています。

また、骨格筋量は免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子としても注目されており、骨格筋量減少（Sarcopenia）を来した肺癌患者では、その治療効果が乏しいことが報告されています。また、近年、骨格筋から様々な骨格筋関連サイトカイン（マイオカイン）が分泌されていることが注目を集め、骨格筋を内分泌臓器の1つとして捉える概念が提唱されています。

本研究は非小細胞肺癌患者において、ctDNA のがん関連遺伝子異常のプロファイルの経時的変化や、CT で測定する骨格筋量および血中マイオカインの構成と、腫瘍微小環境との関係を検討し、予後などの臨床情報との関連性を検討することで、免疫チェックポイント阻害薬の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、600 名を対象とさせていただく予定です。

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、通常診療での採血に追加して、研究用の血液を 22ml 余分に採血させていただきます。採取した血液を FedEx 社(予定)を通じて、Guardant Health, Inc. (米国)へ送付し ctDNA を測定します。また、一部の血液はフィルジェン株式会社(予定)に送付しマイオカインを測定します。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、ctDNA、マイオカインおよび骨格筋量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, ROS1、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

5. 個人情報の取扱いについて

あなたの血液や病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、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、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
講師 竹中 朋祐の責任の下、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血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 講師 竹中朋祐の責任の下、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 講師 竹中朋祐の責任の下、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資料採取・解析経費であり、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。

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：九州大学病院 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、どうぞお申し出ください。

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)	九州大学大学院消化器・総合外科		
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

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	国立病院機構 九州がんセンター	研究方法の検 討、研究結果 の解釈、論文 共同作成
	呼吸器腫瘍科 高森 信吉	

業務委託先 企業名等：Guardant Health, Inc. (予定)
所在地：505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063 U.S.A
企業名等：フィルジェン株式会社(予定)
所在地：愛知県名古屋市長区定納山一丁目 1409 番地

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)	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
	連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466)
	〔FAX〕 092-642-5482
	メールアドレス：watanabe.kenji.512@m.kyushu-u.ac.jp