

受付番号： 2019-1-780

課題名：ヒト非小細胞肺癌における形態像と免疫チェックポイント阻害薬・化学療法併用療法感受性との関わり

1. 研究の対象

東北大学病院にて2000年1月～2019年12月に外科的切除または生検が行われた症例および宮城県立がんセンターにて2014年1月～2019年12月に外科的切除または生検が施行された肺腺癌200例および肺扁平上皮癌100例の合計300例（東北大学病院150例、宮城県立がんセンター150例）

2. 研究期間

研究期間：2020年1月（倫理委員会承認後）～2024年12月

3. 研究目的

近年、肺癌領域においては分子標的治療薬の開発が飛躍的に進んでいるが、増殖シグナルの遺伝子異常を標的とした治療薬が適応となるのは腺癌症例の約60%に過ぎない。その他の腺癌および扁平上皮癌をはじめとする進行期の非小細胞肺癌症例では、初回治療として免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法が推奨されている。

まず、免疫チェックポイントは過剰な免疫応答を防ぐために備わっている機構である。近年、種々の悪性腫瘍がこの機構を利用して腫瘍排除のための免疫応答を回避していることが明らかとなり、これらに関わる因子をターゲットとした治療が目覚ましく発展している。免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測因子としては、癌細胞におけるPD-L1 (programmed cell death-1 ligand-1) 発現量が最もよく知られている。その他、TIL (tumor infiltration lymphocyte)、TMB (tumor mutation burden)、MMR (mismatch repair) などが治療効果と相関することが報告されている [Binnewies M et al, Nat Med. 2018] [Vanderwalde A et al, Cancer Med. 2018]。さらに、PD-L1の発現やTMBが核異型と相関することはすでに報告があるが [Yoon, N et al, Anticancer research. 2018]、核異型の詳細なパラメータ（面積、円形度、アスペクト比など）についての解析は少なくとも肺扁平上皮癌ではまだ行われていない。さらに、上記の予測因子と核異型については因子ごとの検討を示した報告はあるものの、複数の因子を複合的に検討した報告はまだない。そこで我々は、どの核異型

パラメータが PD-L1、TIL、TMB、MMR のどのような組み合わせと相関するかを網羅的に探索することを目的の一つとする。まず、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測に有用な核異型パラメータを抽出し、それを有する症例と有さない症例に群分けを行い、両群間で異なる発現を示す遺伝子や遺伝子異常を見出す。なお、本検討では遺伝子解析の対象に正常組織は含まないため somatic mutation のみを検討する予定であり、germline mutation については検討を行わない。したがって、対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重大な知見が得られることはない。二つ目の目的として、この中から、さらに化学療法治療効果予測への関連が報告されている因子・遺伝子変異を抽出する。抽出因子の免疫チェックポイント阻害薬治療および化学療法感受性への影響については培養細胞を用いた機能解析を行い in vitro で検証を行う予定である。

4. 研究方法

上記組織の病理組織標本を用い、Hematoxylin & Eosin 染色にて核所見や細胞形態についての詳細な検討を行い、画像解析には ImageJ ソフト (NIH) を使用する。さらに、治療効果に関連する因子のタンパク発現については免疫組織化学的検討を行う。遺伝子変異の探索、TMB、MMR、RNA 発現の検討については、パラフィン包埋切片から DNA、RNA を抽出し NGS をはじめとした検討に用いる。

各データは臨床情報と共にエクセルにて集計し、SPSS もしくは JMP 等にて統計解析を行う。免疫染色像は顕微鏡写真撮影を行う。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：年齢、性別、喫煙歴、肺癌の進行期、病変部の遺伝子解析 等

試料：病理組織標本

6. 外部への試料・情報の提供

電子データおよび写真データについては、必要に応じて共同研究機関に提供することがある。

7. 研究組織

共同研究機関：宮城県立がんセンター

研究責任者：安田 純（発がん制御研究部長）

阿部 二郎（呼吸器外科医師）

8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先：

齊藤 涼子

東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1

TEL：022-717-8050

研究責任者：

東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野 笹野 公伸

研究代表者：

東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野 笹野 公伸

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先：「8. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)＞

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

- 1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

- 2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口へ提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください

ださい。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③ 法令に違反することとなる場合