

受付番号： 2019-1-158

課題名：非小細胞肺癌における免疫チェックポイントを中心とした微小環境制御因子の検討

1. 研究の対象

東北大学病院にて 2000 年 1 月～2016 年 12 月に外科的肺癌切除が行われた症例

および 2015 年 1 月～2018 年 12 月に生検が施行された症例

宮城県立がんセンターにて 2014 年 1 月～2016 年 12 月に外科的肺癌切除が施行された症例

香港大学にて肺癌切除術手術が行われた症例

2. 研究期間

研究期間：2017 年 11 月（倫理委員会承認後）～2022 年 10 月

3. 研究目的

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。

そのターゲット因子としては、癌細胞に発現する PD-L1 (programmed cell death-1 ligand-1) が最もよく知られている。一方、これら癌細胞に発現する因子と結合し相互作用する因子としては、PD-1 (Programmed death-1)、CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)、TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3)、LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3) などが知られており、これらの多くは T 細胞に発現している。したがって、腫瘍内外に存在する T 細胞の多寡や subpopulation をはじめとする微小環境の変動は、免疫チェックポイントの機能に多大なる影響を与えることが容易に推察される。

そこで我々は、これら微小環境を変動させる因子として、T 細胞の分化・機能の制御因子であるステロイドホルモン、T 細胞に発現する上記因子の制御に関わる化学療法などの既知の治療薬の作用に着目した。ステロイドホルモンの中でも特にグルココルチコイドは T 細胞性免疫や T 細胞の分化を抑制することが知られている (Lowenberg M, et

al., *TRENDS in Molecular Medicine*, 2007. Jonathan D, et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 2000.)。また、ミネラルコルチコイドが EGFR (epidermal growth factor receptor) 経路と相互作用することが報告されており (Jessica M, et al., *Clinical Science*, 2008.)、EGFR の作用が PD-L1 の発現を誘導することもまた知られている (Azuma K, et al., *Ann Oncol.*, 2014.)。したがって、ミネラルコルチコイドが微小環境に影響を与えることが示唆される。これらステロイドホルモンの合成・代謝に重要な酵素である 11 β HSD1,2 が肺癌細胞にも発現していることが報告されているが (Cirillo N, et al., *British Journal of Cancer*, 2017.)、その T 細胞制御に与える意義についてはまだわかっていない。

さらに、近年では頭頸部癌領域において化学放射線療法が T 細胞の PD-1 を誘導することも報告されている (Apetoh L, *Nat Med.*, 2007)。これらの治療が肺癌の微小環境に与える影響についてはまだ分かっていない。

本研究では非小細胞肺癌 (腺癌および扁平上皮癌) を対象に各種免疫チェックポイント分子、ステロイドホルモン関連因子、化学療法応答因子の発現を免疫組織化学的に評価し、これらの相関を明らかにすることを目的とする。

4. 研究方法

上記組織の病理組織標本を用い、各種免疫チェックポイント分子、ステロイドホルモン関連因子、化学療法応答因子の発現を免疫組織化学的に評価する。各因子間の相関、各種臨床病理学的因子 (予後、病期など) との相関についてそれぞれ統計学的解析を行う。また、免疫細胞 (リンパ球およびマクロファージ) に関するマーカーについても同様に検討を行う。

各データは年齢等の情報ととも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 (以上、電子データとする)。免疫染色像は顕微鏡写真撮影を行う (以下、写真データとする)。

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 等

試料：病理組織標本

6. 外部への試料・情報の提供

該当なし

7. 研究組織

共同研究機関：香港大学

研究責任者：Monica Sze man Chan（放射線科医師）

共同研究機関：宮城県立がんセンター

研究責任者：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に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。（※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