

受付番号： 2020-1-475

課題名：原発性肺腺癌における EGFR-TKI の  
免疫微小環境および薬剤感受性に及ぼす影響についての検討

### 1. 研究の対象

東北大学病院、仙台厚生病院または宮城県立がんセンターにて 2014 年 1 月～2019 年 12 月に外科的肺癌切除が行われた症例。仙台厚生病院にて 2018 年 1 月～2019 年 10 月までに血液を採取された分子標的治療薬投与症例。

### 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とは本来過剰な免疫応答を抑えるための機構である。一方、近年では種々の悪性腫瘍において、腫瘍細胞がこの機構を利用することにより免疫系からの攻撃を免れていることが明らかとなった。その代表的な機序としては、腫瘍細胞に発現する PD-L1 (programmed cell death-1 ligand-1) と T リンパ球に発現する PD-1 (Programmed death-1) が結合し T リンパ球の活性を抑制することが最もよく知られている。さらに、PD-1 をターゲットとした治療薬である Nivolumab および Pembrolizumab の肺癌治療薬としての使用が開始された (CheckMate-057 試験、KEYNOTE-10 試験)。さらに PD-L1 抗体薬についても現在、臨床試験が施行されている (BIRCH 試験、OAK 試験)。これらの免疫チェックポイント阻害薬をはじめとして、従来使用されている EGFR-TKI (Epidermal growth factor tyrosin kinase inhibitor) や ALK (Anaplastic lymphoma kinase) 阻害剤など多くの薬剤が開発される中で、個々の治療薬がどのような症例に効果を示すのかを適切に見極めることが今後の課題の一つである。

現在、免疫チェックポイント分子である PD-1 / PD-L1 阻害剤の適応決定には、コンパニオン体外診断薬を用いた腫瘍細胞における PD-L1 タンパク発現の免疫組織化学的確認が必要とされている。しかしこの方法のみでは PD-1/PD-L1 阻害剤の効果を十分に予測することができない事例が報告されつつある。そのため免疫系微小環境の変動に関連する因子についての網羅的検討による適切な治療の効果予測因子の同定が期待されている。

本研究では、肺腺癌治療に広く使用されている EGFR-TKI が免疫系微小環境および治療薬感受性に与える影響に着目し、これらを免疫組織化学的に明らかにすることを目的とする。具体的には、原発性肺腺癌かつ EGFR-TKI 使用症例の EGFR-TKI 使用前後の病理組織検体（原発巣あるいは転移巣（リンパ節転移巣を除く）の生検検体あるいは外科的切除検体）における、腫瘍内のリンパ球 subpopulation および免疫チェックポイント分子発現、治療薬感受性関連因子の変化について検討する。さらに、EGFR-TKI 使用前後の血清中の miRNA 濃度を測定する。

#### 4. 研究方法

上記組織の病理組織標本を用い、リンパ球マーカーおよび免疫チェックポイントに関する各因子の発現を免疫組織化学にて検討する。免疫組織化学の染色の評価は数値化にて行い、各因子間の相関、組織型による発現差、各種臨床病理学的因子（EGFR-TKI 治療効果、予後、再発、ステージ、TNM 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）、治療薬感受性に関するマーカーについても同様に検討を行う。血清中の miRNA 濃度については EGFR-TKI 使用前後での濃度の比較を行う。

各データは臨床病理学的因子と共にエクセルにて集計し、SPSS もしくは JMP 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 血液検体

#### 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：仙台厚生病院

研究責任者：川名 祥子（呼吸器内科医師）

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 齊藤 涼子

#### ◆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