

胸部腫瘍における腫瘍内不均一性獲得機構および治療関連因子の解明

1. 観察研究について

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。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学形態機能病理学分野では、現在胸部腫瘍の患者さんを対象として、病理組織学的特徴と予後に関する「観察研究」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観察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9年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

胸部腫瘍は肺、縦隔、胸膜を発生母地とする多種多様な腫瘍です。癌は通常、同一の遺伝子異常を持った腫瘍細胞から増殖するとされますが、肺癌では、腫瘍細胞増殖にしたがって腫瘍内で個々の細胞に様々な遺伝子異常が発生し、同一腫瘍内で腫瘍細胞が多様な性質をもつ腫瘍内不均一性が生じることが知られています。このような腫瘍内不均一性は転移や薬剤耐性へとつながり治療抵抗性(治療で腫瘍が小さくなくなること)の一因となるため、不均一性の獲得機構を理解することは新規治療標的を探索、確立するうえで重要です。

肺癌においてはEGFRやALKといった特異的な遺伝子異常を治療標的とした治療薬(分子標的治療薬)が普及し、継続的に改良されています。しかし治療経過中に治療標的としていたこれらの遺伝子への新たな遺伝子変異が生じると腫瘍の性質の異なる小細胞癌が出現し治療抵抗性(治療薬が効かなくなること)が起こることが分かってきました。さらに、胸部腫瘍の新概念として、SMARCA4という遺伝子が欠失する新たな予後不良な胸部腫瘍の一群も明らかとなりました。このSMARCA4遺伝子は、クロマチンリモデリング因子と呼ばれるDNAが折りたたまれたタンパクとDNAの複合体の構造を変化させ遺伝子発現を調整する因子であり、このような遺伝子発現の制御をエピゲノム制御とよびます。

このように、病態と関連した遺伝子変異・エピゲノム異常が明らかとなっているのはいまだ胸部腫瘍の中の一部にとどまり、ひろく胸部腫瘍において多様性・不均一性をもたらす分子メカニズム異常を解明することが重要と考えられます。

そこで本研究では胸部腫瘍における腫瘍組織型および腫瘍内における形態学的な腫瘍内不均一性を規定する遺伝子異常・エピゲノム異常を体系的に明らかにし、新規の治療標的探索および鑑別診断法の確立を目指します。

3. 研究の対象者について

1988年1月1日より2020年12月31日までに九州大学形態機能病理学分野で胸部腫瘍と診断された患者さんを対象とします。400例の症例を予定しています。

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、診療録より以下の情報を取得します。また、摘出された組織検体を解析します。必要であれば、腫瘍に含まれるタンパク質や遺伝子をターゲットリーシーケンスや免疫染色、ウェスタンブロット、クロマチン免疫沈降法、RNA免疫沈降法などを用いて分析して解析することもあります。この病理診断は本研究に限らず、広く医療機関で行われていることです。加えて病歴、抗がん剤治療の有無を調査して、腫瘍の予後不良因子の詮索を行い、病理学的所見との相関を調べます。

[取得する試料]

病理組織標本（ホルマリン固定パラフィン包埋標本）

[取得する情報]

年齢、性別、病歴、stage、術前・術後化学療法の有無、病理診断名、転移、再発、予後

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者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。研究対象者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、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学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、研究対象者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、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野教授・小田義直の責任の下、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研究対象者の病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野において同分野教授・小田義直の責任の下、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研究対象者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、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野において同分野教授・小田義直の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

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ことがあります。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等運営経費であり、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いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

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	九州大学病院病理診断科 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野 教授 小田 義直
研究分担者	九州大学病院病理診断科・病理部・准教授・山元英崇 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野・准教授・孝橋賢一 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野・講師・岩崎健 九州大学病院病理診断科・病理部・助教・木下伊寿美 九州大学病院病理診断科・病理部・助教・山本猛雄 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野・助教・清澤大裕 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床助教・毛利太郎 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床助教・成富文哉 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・山元範昭 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・朝永匠 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・谷口緑 九州大学病院病理診断科・病理部・医員・松本崇雅

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、下記担当者までご連絡ください。

事務局	担当者：九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野 講師 岩崎 健
(相談窓口)	連絡先：〔TEL〕 092-642-6061（内線 6061）
	〔FAX〕 092-642-5968
	メールアドレス：iwasaki.takeshi.666@m.kyushu-u.ac.jp