

マルチオミクス解析を用いた *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌のオシメルチニブ耐性機序の探索

1. 臨床研究について

九州中央病院では、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。その一つとして、九州中央病院呼吸器内科では、現在 *EGFR*(上皮増殖因子受容体;癌原遺伝子であり、下流シグナルを活性化し細胞増殖を促進します) 遺伝子変異陽性肺癌の患者さんを対象として、現在の標準治療であるオシメルチニブの治療効果とがん遺伝子変異や様々な RNA・タンパク質の発現の関係性に関する「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、2029 年 4 月 30 日までです。

2. 研究の目的や意義について

肺癌の中で最も多い組織型である肺腺癌の中で約 4 割を占めるのが *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌です。治療法としては、主に第三世代 *EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬であるオシメルチニブを用いるのが一般的です。しかし、この治療法に対して腫瘍が耐性を獲得してしまうことが知られており、耐性化の詳しい原因も不明なことが多いのが現状です。そのため、耐性化の仕組みを解明し耐性化を防ぐことができるような治療法の開発が求められています。

私たちは過去に *TP53* 遺伝子変異を来していると *EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬の効果が減弱することを報告しております。そこで、今回呼吸器内科では、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌に対するオシメルチニブの治療効果と様々ながん遺伝子変異や RNA・タンパク質の発現の関係性を解明することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌患者さんの治療法を改善できる可能性があると考えています。

3. 研究の対象者について

九州中央病院呼吸器内科において 2015 年 1 月 1 日から 2023 年 4 月 30 日までに *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌の診断となり一次治療としてオシメルチニブ単剤治療を開始した方の中で、治療前の組織生検または手術検体が残存している方を対象にします。共同研究施設と合わせて 247 名を目標研究対象者数とします。

尚、下記の先行研究と今回の研究対象者は同じですので、下記の先行研究で得られた試料・情報を用いて研究を行います。

先行研究課題名:「*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌に対するオシメルチニブの治療効果と *TP53* 遺伝子変異および *IFITM family* 発現の関係性の検討」

九州大学観察研究倫理審査委員会許可番号:23220-00

許可期間: 2023 年 10 月 6 日 ～ 2028 年 6 月 30 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間: 2023 年 10 月 6 日 ～ 2024 年 3 月 30 日

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

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、保管されているホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)検体を用いて次世代シーケンサーによりがん遺伝子変異や様々な遺伝子の発現量を調べます。更に、FFPE 検体から抽出したタンパク質を質量分析装置で網羅的に解析します。それらの結果と取得した情報の関係性を分析し、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌に対するオシメルチニブの治療効果とがん遺伝子変異や様々な遺伝子の発現量の関係を明らかにします。

[取得する情報]

年齢、性別、PS、喫煙歴、診断時病期、遠隔転移部位、治療歴、オシメルチニブ治療の効果持続期間、および予後、病理検体番号

※病理検体番号については共同研究施設から九州中央病院への提供は行いません

株式会社 CyberomiX へ研究対象者の DNA・RNA を郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。また、九州大学生体防御医学研究所先端研究開発室でタンパク質の網羅的な解析を行います。

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、参加を時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、解析結果、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呼吸器内科学分野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呼吸器内科学分野・教授・岡本 勇の責任の下、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。

研究対象者の検体を株式会社 CyberomiX 社や生体防御医学研究所先端研究開発室へ送付する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 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血液や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呼吸器内科学分野において同分野教授・岡本 勇の責任の下、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呼吸器内科学分野において同分野教授・岡本 勇の責任の下、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研究対象者の試料や情報は、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、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います。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。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、九州大学呼吸器内科講座寄付金でまかなわれます。

9. 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呼吸器内科講座寄付金であり、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)

10. 研究に関する情報の公開について

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。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

1.1. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについてもあなたに権利はありません。

1.2. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1.3. 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	九州大学病院呼吸器内科 九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 准教授 岩間 映二	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授 岡本勇 九州大学病院呼吸器内科 講師 米嶋康臣 九州大学病院外来化学療法室 助教 白石祥理 九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教 大坪孝平 九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教 柴原大典 九州大学病院呼吸器内科 臨床助教 指宿立 九州大学大学院医学系学府 大学院生 島内淳志 九州大学大学院医学系学府 大学院生 河野拓 九州大学大学院医学系学府 大学院生 迫田宗一郎 九州大学大学院医学研究院形態機能病理 教授 小田義直 九州大学病院病理診断科・病理部 助教 橋迫美貴子 九州大学生体防御医学研究所 附属システム免疫学統合研究センター 粘膜防御学分野 教授 澤新一郎	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	地域医療機能推進機構九州病院呼吸器内科/統括診療部長 原田大志 (病院長：内山 明彦) 北九州市立医療センター呼吸器内科/医師 土屋 裕子 (病院長：中野 徹) 福岡東医療センター呼吸器内科/医師 堤 央乃 (病院長：中根 博) 福岡赤十字病院呼吸器内科/部長 中垣 憲明 (病院長：中房 祐司) 九州中央病院呼吸器内科/医長 古賀 祐一郎	試料と情報の収集

	(病院長：前原 喜彦) 製鉄記念八幡病院呼吸器内科/医師 増本 駿 (病院長：古賀 徳之) 済生会福岡総合病院呼吸器内科/主任部長 古山 和人 (病院長：松浦 弘) 雪の聖母会聖マリア病院呼吸器内科/医師 木村 信一 (病院長：谷口 雅彦)	
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：株式会社 CyberomiX 所 在 地：京都府京都市上京区伊佐町 233 都ビル 5 階 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な 電話調査等を行い、安全管理措置が遵守されているか どうか確認する。	遺伝子解析
	提供する試料等：匿名化された DNA・RNA	

1 4. 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 (相談窓口)	担当者：九州大学病院呼吸器内科 臨床助教 指宿立 連絡先：〔TEL〕 092-642-5378 (内線 5378) 〔FAX〕 092-642-5382 メールアドレス：ibusuki.ritsu.358@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史