

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

1. 臨床研究について

製鉄記念八幡病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、製鉄記念八幡病院呼吸器科では、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 *TP53* 遺伝子(最もよく知られているがん抑制遺伝子です)の変異および IFITM ファミリー (インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質; ウイルスに対する感染防御や腫瘍進行に関わるとされるタンパク質の一群で IFITM1,2,3 が知られています)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、当院病院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、2028年6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、培養細胞を用いた実験で *TP53* 遺伝子変異がある癌細胞にオシメルチニブを投与すると IFITM ファミリーと呼ばれる膜タンパクが増加することも明らかにしております。そこで、今回呼吸器科では、*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 *TP53* 遺伝子変異および IFITM ファミリー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

当院において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200名を目標研究対象者数(そのうち、当院では20名を目標対象者数)とします。

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、アンプリコンシーケンスという方法で *TP53* 遺伝子の変異を調べます。

更に、FFPE 検体を用いて IFITM ファミリーの免疫染色を行います。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 TP53 遺伝子変異および IFITM ファミリー発現の影響を明らかにします。

[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無増悪生存期間および全生存期間、病理検体番号

株式会社 CyberomiX へ研究対象者の FFPE 検体を郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。

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。

研究対象者の病理組織を株式会社 CyberomiX へ郵送する際には、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呼吸器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。

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。

11. 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。

12. 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 | 九州大学病院呼吸器科 診療准教授 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 九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 准教授 田中謙太郎 九州大学病院呼吸器科 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 柴原大典 九州大学大学院医学系学府 大学院生 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 犬塚優 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 | |
| 共同研究機関等 | 機関名 / 研究責任者の職・氏名 | 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 北九州市立医療センター呼吸器内科/医師 土屋 裕子 福岡東医療センター呼吸器内科/医師 中富 啓太 福岡赤十字病院呼吸器内科/部長 中垣 憲明 九州中央病院呼吸器内科/医長 古賀 祐一郎 製鉄記念八幡病院呼吸器内科/医師 増本 駿 済生会福岡総合病院呼吸器内科/主任部長 古山 和人 雪の聖母会聖マリア病院呼吸器内科/医師 中西 喬之 | 試料・情報の収集 |
| 業務委託先 | 企業名等：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 | |

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。

相談窓口 当院における問い合わせの連絡先
 社会医療法人製鉄記念八幡病院 呼吸器内科 増本 駿
 連絡先：〔TEL〕 093-671-9302（内科外来） 平日 9：00～16：30
 〔FAX〕 093-671-9605（代表）

事務局 担当者：九州大学大学院医学系学府 大学院生 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