

固形癌における免疫応答解析に基づくがん免疫療法の効果予測診断法確立に関する多施設共同研究 (2016-258)

1. 研究の対象

①「胸部悪性疾患における免疫状態および薬物治療による免疫状態の変動を明らかにするための前向き観察研究（研究課題番号：2015-361）」、「消化管癌を含む固形癌患者における免疫状態の解明と臨床的意義に関する研究（研究課題番号：2015-048）」、「頭頸部がんにおける腫瘍に対する免疫細胞動態の解明に関する研究（研究課題番号：2015-180）」、「悪性黒色腫を含む固形がん局所・末梢における免疫抑制機構の解明（研究課題番号：2015-101）」研究に同意し、かつ検体の二次利用に同意されている 20 歳以上の方。

② がん研究会 有明病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京都立駒込病院、京都府立医科大学附属病院、東京慈恵会医科大学附属病院・柏病院・第三病院・葛飾医療センター・神戸市立医療センター中央市民病院・久留米大学病院・兵庫医科大学病院・倉敷中央病院・聖マリアンナ医科大学病院・名古屋大学医学部附属病院・岡山ろうさい病院・四国がんセンター・静岡がんセンター・関西医科大学附属病院に通院あるいは入院加療中であり、本研究の参加に対して文書で同意され、固形癌（肺癌・中皮種などの胸部悪性疾患、頭頸部癌、悪性黒色腫などの皮膚悪性腫瘍、食道癌・胃癌・膵臓癌・胆道癌・肝細胞癌・大腸癌などの消化管癌、前立腺癌・腎細胞癌・膀胱癌・尿路上皮癌などの泌尿器癌、子宮頸癌・子宮体癌・卵巣がんなどの婦人科癌など）が強く疑われる、または診断された 20 歳以上の方

③ がん研究会 有明病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京都立駒込病院、京都府立医科大学附属病院、東京慈恵会医科大学附属病院・柏病院・第三病院・葛飾医療センター・神戸市立医療センター中央市民病院・久留米大学病院・兵庫医科大学病院・倉敷中央病院・聖マリアンナ医科大学病院・名古屋大学医学部附属病院・岡山ろうさい病院・四国がんセンター・静岡がんセンター・関西医科大学附属病院において 2013 年 1 月 1 日以降に固形癌（肺癌・中皮種などの胸部悪性疾患、頭頸部癌、悪性黒色腫などの皮膚悪性腫瘍、食道癌・胃癌・膵臓癌・胆道癌・肝細胞癌・大腸癌などの消化管癌、前立腺癌・腎細胞癌・膀胱癌・尿路上皮癌などの泌尿器癌、子宮頸癌・子宮体癌・卵巣がんなどの婦人科癌など）と診断された方の内、外来受診が途絶えている、もしくは他界しているなど、文書同意取得が困難である方で、診療残余の病理組織（凍結検体・FFPE 検体）または血液検体が残存している 20 歳以上の方。

④ 東京大学医学部附属病院において「①子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症の発生及び予後決定に関わる分子生物学的異常の検索/②子宮内膜症の発生ならびに悪性転化、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌、その他婦人科臓器に発生する悪性腫瘍の発症に関連する分子生物学的異常の検索」「子宮頸部腺癌・扁平上皮癌、膣・外陰癌の発生及び予後決定に関わる遺伝子異常の検索」の研究課題に同意し、かつ検体の二次利用の同意を取得している 20 歳以上の方。

⑤ 近畿大学病院において「胸部腫瘍における個別化医療の推進：臨床検体を用いた試料解析

研究」の研究課題に同意し、かつ検体の二次利用の同意を取得している 20 歳以上の方。

⑥東京科学大学病院において「肝胆膵癌の早期発見、進行、予後予測、治療効果予測に関わる因子の研究」の研究課題に同意し、かつ検体の二次利用の同意を取得している 20 歳以上の方。

2. 研究目的・方法

既に、非小細胞肺癌や皮膚がんの患者さんに対して、新しい治療法としてがん免疫療法（抗 PD-1 抗体など）が日常診療で使用されるようになっていています。今後は、消化器がんや頭頸部がんに対しても、免疫チェックポイント阻害剤が使用されるようになることが期待されています。しかし、PD-1 阻害薬（薬剤名：ニボルマブなど）という免疫チェックポイント阻害剤は、残念ながらすべての患者さんのがんを小さくできるわけではありません。このような治療効果の違いには、患者さん個々の免疫状態が大きく影響していると考えられています。したがって、PD-1 阻害剤などの免疫チェックポイント阻害剤が効きそうかどうかをあらかじめ予測する検査法（バイオマーカー）、あるいは、なぜ効いていないのか原因を解明することが必要とされています。

この研究で、各種がんにおける免疫応答がどのように変化しているかを調べることは、適切な治療方法の開発、また将来の新薬やバイオマーカーの開発に大きく貢献できると考えられます。

本研究は、国立がん研究センターにおける「胸部悪性疾患における免疫状態および薬物治療による免疫状態の変動を明らかにするための前向き観察研究（研究課題番号：2015-361）」、「消化管癌を含む固形癌患者における免疫状態の解明と臨床的意義に関する研究（研究課題番号：2015-048）」、「頭頸部がんにおける腫瘍に対する免疫細胞動態の解明に関する研究（研究課題番号：2015-180）」、「悪性黒色腫を含む固形がん局所・末梢における免疫抑制機構の解明（研究課題番号：2015-101）」の研究課題や、東京大学医学部附属病院における「①子宮体癌・子宮肉腫及び子宮内膜増殖症の発生及び予後決定に関わる分子生物学的異常の検索②子宮内膜症の発生ならびに悪性転化、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌、その他婦人科臓器に発生する悪性腫瘍の発症に関連する分子生物学的異常の検索」「子宮頸部腺癌・扁平上皮癌、膣・外陰癌の発生及び予後決定に関わる遺伝子異常の検索」の研究課題、近畿大学病院における「胸部腫瘍における個別化医療の推進：臨床検体を用いた試料解析研究」の研究課題、もしくは東京科学大学病院における「肝胆膵癌の早期発見、進行、予後予測、治療効果予測に関わる因子の研究」の研究課題において採取、保存されている血液や腫瘍組織、あるいはその他の研究参加施設にて新規に採取された血液や腫瘍組織・正常組織・体腔液（胆汁を含む）・尿・便などの検体やデータを収集し、特定の個人を識別できない状態で管理し、これらを合わせて、以下の解析を行います。

・免疫染色

- ・フローサイトメトリー、マスサイトメトリー
- ・シングルセル RNA/ATAC シークエンス
- ・マイクロアレイ、網羅的遺伝子解析（全ゲノム・全エクソン解析）
- ・空間的トランスクリプトーム
- ・HLA ハプロタイピング
- ・液性因子解析（サイトカイン、cycling tumor DNA、cell free DNA）
- ・メタボローム解析、Western blot、質量分析法
- ・エクソソーム解析
- ・ELISA
- ・Meta 16S sequencing 解析

研究実施期間：研究許可日～西暦 2027 年 3 月 31 日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：病歴、化学療法やがん免疫治療の治療歴、副作用等の発生状況等

試料：血液、組織等

4. 外部への試料・情報の提供・公表

研究用データベースである独立行政法人化学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）事業推進部等に遺伝子配列データ等を登録し、公開します。この場合も、個人を特定できる情報は一切使用しません。データベースはインターネットでアクセスでき、本研究グループ以外の研究者も登録されているデータを利用できる場合があります。日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、製薬企業等の民間企業や外国にある研究機関に所属する研究者もデータを利用する可能性があります。将来、どの国の研究者から利用されるか、現時点ではわかりません。しかし、どの国の研究者に対しても、国内法令に沿って作成されたデータベースのガイドライン等に準じた利用が求められます。外国における個人情報の保護に関する制度は以下から参照することができます。
<https://www.ppc.go.jp/personalinfo/legal/kaiseihogohou/#gaikoku> また、この研究では、下記の機関においてが様々な測定・解析を行います、いずれも匿名化した試料を送付するため、個人情報は保護されます。

*ジェノダイブファーマ株式会社（役割：HLA 型の測定）

〒135-8639 住所：東京都江東区辰巳二丁目 1-67

電話（代表）：03-5534-7666 FAX：03-5534-7531

*東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻生命システム観測分野
鈴木譲教授（役割：がん遺伝子変異、がん細胞・免疫細胞の遺伝子発現に関する測定）

〒277-8561 千葉県柏市柏の葉 5-1-5 東京大学柏キャンパス

生命棟 3F 301 号室 TEL：04-7136-3711

*KOTAI バイオテクノロジーズ社（役割：がん遺伝子変異、がん細胞・免疫細胞の遺伝子発現に関する測定）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1 大阪大学産学共創 B 棟 2 階

TEL: 06-6170-5267

*マクロジェン社（役割：がん遺伝子変異、がん細胞・免疫細胞の遺伝子発現に関する測定）

〒135-0064 東京都江東区青海 2 丁目 4 番 32 号タイム 24 ビル 16F

TEL : 03-5962-1124

*タカラバイオ株式会社（役割：がん遺伝子変異、がん細胞・免疫細胞の遺伝子発現に関する測定）

〒103-0027 東京都中央区日本橋 2 丁目 1 5-1 0

TEL : 03-3271-8553

*GENEWIZ（役割：がん遺伝子変異、がん細胞・免疫細胞の遺伝子発現に関する測定）

〒333-0844 埼玉県川口市上青木 3-12-18 埼玉県産業技術総合センター508

TEL : 048-483-4980

*大阪大学微生物病研究所附属遺伝情報実験センター ゲノム解析室（役割：Meta 16S sequencing 解析）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

TEL : 06-6879-8323

*順伸クリニック胆汁酸研究所（役割：胆汁酸の測定）

〒152-0011 東京都目黒区原町 2-1-22

TEL : 03-5704-7306

*ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社（役割：がんの代謝産物の測定）

〒997-0052 山形県鶴岡市覚岸寺水上 246 番地 2 TEL : 0235-25-1447

5. 研究組織

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫 TR 分野 代表者 小山 正平（役割：試料・情報の収集・分譲の責任者、試料の解析・研究全体の統括）

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 代表者 後藤 功一（役割：検体の収集）

がん研究会ゲノムセンター 次世代がん研究シーズ育成プロジェクト 代表者 森 誠一（役割：検体の解析）

がん研究会 有明病院 呼吸器内科 代表者 西尾 誠人（役割：検体の収集）

がん研究会 有明病院 肝胆膵外科 代表者 高橋 祐（役割：検体の収集）

順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器外科 代表者 鈴木 健司（役割：検体の収集）

東京都立駒込病院 呼吸器内科 代表者 細見 幸生（役割：検体の収集）

東京都立駒込病院 整形外科 代表者 穂積 高弘（役割：検体の収集）

京都府立医科大学附属病院 呼吸器内科 代表者 高山 浩一（役割：検体の収集）

東京慈恵会医科大学附属病院 産婦人科 代表者 岡本愛光（役割：検体の収集）
東京慈恵会医科大学附属柏病院 産婦人科 代表者 高野浩邦（役割：検体の収集）
東京慈恵会医科大学附属第三病院 産婦人科 代表者 山田恭輔（役割：検体の収集）
東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 産婦人科 代表者 斎藤元章（役割：検体の収集）
神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科 代表者 富井啓介（役割：検体の収集）
久留米大学病院 皮膚科 代表者 名嘉真武國（役割：検体の収集）
東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部 代表者 織田克利（役割：検体の収集）
兵庫医科大学病院 呼吸器外科 代表者 長谷川 誠紀（役割：検体の収集）
兵庫医科大学病院 呼吸器内科 代表者 木島 貴志（役割：検体の収集）
倉敷中央病院 呼吸器内科 代表者 横山 俊秀（役割：検体の収集）
聖マリアンナ医科大学病院 腫瘍内科 代表者 砂川 優（役割：検体の収集）
名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 代表者 川嶋 啓揮（役割：検体の収集）
名古屋大学医学部附属病院 腫瘍外科 代表者 江畑 智希（役割：検体の収集）
岡山ろうさい病院 腫瘍内科 代表者 藤本 伸一（役割：検体の収集）
四国がんセンター 臨床研究センター 代表者 上月 稔幸（役割：検体の収集）
静岡がんセンター 肝・胆・膵外科 代表者 杉浦 禎一（役割：検体の収集）
関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科学 代表者 倉田 宝保（役割：検体の収集）
近畿大学病院 呼吸器外科 代表者 津谷 康大（役割：検体の収集）
東京科学大学病院 肝胆膵外科 代表者 伴 大輔（役割：検体の収集）

6. 研究の資金と利益相反について

この研究の解析に関わる費用は、当研究グループの研究費によって行われますのであなたには費用負担はありません。また、この研究への協力に対しての謝礼は支払われません。臨床研究における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益（謝金、研究費、株式等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業から提供される研究資金を資金源として実施されます。本研究に参加する西川博嘉(国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫 TR 分野 分野長)は MSD 株式会社および中外製薬株式会社から 100 万円を超える個人的利益を得ており、小野薬品工業との間で知的財産への関与（特許を保有しているなど）があります。また本研究に参加する倉田宝保（関西医科大学呼吸器腫瘍内科学 主任教授）はアストラゼネカ株式会社・MSD 株式会社・Bristol-Myers Squibb Company から講演料を受領しています。本研究に参加する津谷康大（近畿大学病院 呼吸器外科 主任教授）は小野薬品工業および中外製薬株式会社から 100 万円をこえる個人的利益を得ています。この点を含めて研究者の利益相反の管理は、各施設の利益相反委員会が行っていますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせくだ

さい。

7. 問い合わせ先

本研究に関するご質問やわかりやすい説明のご希望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。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて、患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。

この場合も患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

熊谷 尚悟

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (代表)

E-mail: shkumaga@ncc.go.jp

当研究機関の研究代表者（研究責任者）：

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫 TR 分野

小山 正平

当研究機関の長

国立がん研究センター 理事長 間野 博行