

2007 年 4 月 1 日から 2022 年 5 月 20 日までに
東京医科歯科大学病院にて胃癌・乳癌・肺癌・腎癌・悪性黒色腫の診断で生検および外科手術を
受けられた方へ

**「がんにおける分子標的タンパク質の発現と
Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) を含めた Tumor microenvironment の
病理組織学的解析」
研究協力をお願い**

(1) 研究の概要について

当院では「がんにおける分子標的タンパク質の発現と Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) を含めた Tumor microenvironment の病理組織学的解析 (承認番号: 第 M2019-177 番)」を実施しております。

近年、様々な分子を標的とした分子標的療法や PD-L1、PD-1 など免疫効果を調節するタンパクを標的としたがん免疫療法などが複数開発され、様々ながんにおいてその有効性が示されています。一方で、これらの治療法では十分に治療効果が得られないがんもあり、これらのがんには有効な新たな分子標的に対する治療法が必要とされています。分子標的療法やがん免疫療法の治療効果は、がん細胞自身が持つ標的となるタンパク質のほか、がん細胞周囲に存在する免疫細胞（これらを総称して“腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocyte (TIL))”と呼ばれています) はじめとした腫瘍微小環境 (tumor microenvironment と呼ばれています) に影響を受けることが知られています。本研究では、近年着目されている新しい分子標的として注目されている B7-H3 タンパクなどの候補タンパクの発現と、その治療ターゲット候補とされている胃癌、乳癌、腎癌、肺癌、悪性黒色腫の tumor microenvironment との関係について、がんの病期や進行度など様々な因子や現在すでに用いられている分子標的タンパクの発現などのデータとともに解析したいと考えています。

研究の趣旨をご理解いただき、本研究へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。

この研究への参加をご希望されない場合や、また研究に関するご質問がある場合には、下記の問い合わせ先へご連絡ください。

承認番号: 第 M2019-177 番

研究期間: 医学部倫理審査委員会承認後から 2025 年 8 月 13 日

研究責任者: 山本 浩平 (人体病理学 講師)

(2) 研究の意義・目的について

病理検査に提出された乳腺切除検体、乳腺針生検、胃生検、胃切除検体、肺生検、肺切除検体、腎生検、腎切除、悪性黒色腫において、B7-H3などのがんの発症や進展にかかわる分子標的治療ターゲットの発現や腫瘍浸潤リンパ球などについて解析します。本研究の直接の目的は、癌細胞および免疫細胞における分子標的治療ターゲットの発現とそこに集まってきている免疫細胞に関する基礎情報を集めることです。この基礎情報を踏まえ、東京医科歯科大学としては、がんにおける免疫療法による抗腫瘍効果のメカニズム研究に発展させたいと考えています。また第一三共グループは将来的に、B7-H3などの分子標的薬や免疫療法薬を中心としたより効果的な薬剤の選択および併用薬の使用等の研究に繋がることを期待しています。

(3) 研究の方法について

本研究は本学を主施設とする多施設共同研究で、第一三共株式会社（研究責任者：中丸健治）、第一三共 RD ノバーレ株式会社トランスレーショナル研究部（研究責任者：長澤康男）は分担施設として研究に参加します。

通常、病理部に提出された乳腺、胃、肺、腎、悪性黒色腫検体は病理診断等に用いられます。我々は、この診断が終了した検体について研究を行います。今回の研究では、2007 年 4 月 1 日から 2022 年 5 月 20 日までに乳癌、胃癌、肺癌、腎癌および悪性黒色腫と診断された病理検体を用います。具体的な症例数としては、乳癌症例（東京医科歯科大学：200 例）、胃癌症例（東京医科歯科大学：200 例）、肺癌症例（東京医科歯科大学：300 例）、腎癌症例（東京医科歯科大学：100 例）、悪性黒色腫症例（東京医科歯科大学：5 例）を用いて研究を行います。また、この研究とは別に行っている共同研究（M2018-141『がんにおける HER2 発現と Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) の病理組織学的解析』）に登録されている検体である乳癌 100 例、胃癌 100 例、肺癌 30 例の試料を本研究でも使用させていただきます。患者さんから本研究に検体が使われることを拒否された場合は、対象検体から除外されます。

研究手順としては、組織検体試料（パラフィンブロック）を東京医科歯科大学人体病理学分野実験室および第一三共 RD ノバーレ株式会社トランスレーショナル研究部にて薄切し、未染スライド切片を 20 枚程度作製します。検体は年齢、性別、採取部位、病理診断、疾患名、予後の情報を匿名化します。第一三共 RD ノバーレ株式会社トランスレーショナル研究部への個人情報の提供は行ないません。具体的な手順として、本学人体病理学分野および第一三共 RD ノバーレ株式会社トランスレーショナル研究部にて胃癌、肺癌、乳癌、腎癌、悪性黒色腫の組織内の B7-H3 などのがんの発症や進展にかかわる分子標的タンパク質となり得る遺伝子の発現や TIL に関連する遺伝子の発現を切片内でのタンパク質を可視化する方法である免疫組織化学的手法やメッセンジャー RNA を可視化する方法である In situ Hybridization (ISH) 法および nCounter (NanoStrings 社) 等によるメッセンジャー RNA の発現解析手法を用いて検討します。免疫組織化学的手法および ISH 法によって得られた画像データについて Vectra Polaris 等の自動画像解析装置等にて解析します。また、それぞれの施設で施行された研究結果についてデータの一致率を確認します。東京医科歯科大学人体病理学分野および第一三共 RD ノバーレ株式会社トランスレーショナル研究部で得られたデータは上記機器による客観的なデータとして得られ、そのデータの解析は主たる研究施設である東京医科歯科大学人体病理学分野が行い、データ解釈などに第一三共株式会社および第一三共 RD ノバーレ株式会社にバイアスをかけることはできません。なお、第一三共株式会社と第一三共 RD ノバーレ株式会社は第一三共グループに所属しています。第一三共グループは、現在 B7-H3 などのタンパクが発現するがんを適用とした新薬を研究開発中であり、本研究の TIL の浸潤パターンと B7-H3 などの発現の関係を知らずには、新薬がどのような患者さんに効果があるかを推測すること等に有用と期待されています。

(4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

研究試料として採取される標本や診療情報は、東京医科歯科大学人体病理学分野にて、ご本人のプライバシーを侵害することのないように厳重に保管いたします。第一三共株式会社、第一三共 RD ノバーレ株式会社トランスレーショナル研究部における研究試料は、それぞれ鍵のかかるロッカーで保管責任者が厳重に保管いたします。試験開始 5 年を経た時点で研究試料および情報は東京医科歯科大学に返却します。調べた情報あるいは結果は、ご本人の希望があれば説明いたします。ただ

し結果はすぐには判明しない場合もありますのでご理解ください。検査費用の負担はありません。

採取した試料や解析結果は、研究終了後少なくとも10年間保管します。10年以上後に必要ないと判断された場合には、研究責任者の判断で実験ノートやデータ、試料を永久処分し回復不能にいたします。

採取した試料は、本研究の次の段階として行われる、将来の研究において活用する場合があります。その場合は、新たな研究計画を立案時点で本学医学部倫理審査委員会に諮り、承認を得られた後に本学生命倫理研究センター（もしくは診療科・講座等）のホームページにポスター掲示を行います。また、研究成果は国内外の学会発表や学術雑誌およびデータベース上などで公に発表されることがあり、特許権や私的財産権が生じることがあります。この権利や本研究で得られた研究成果は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、ご本人には属しません。

（５）予測される結果（利益・不利益）について

本研究は診断の終了した病理組織検体を用いるもので、安全性や不利益に関しては問題ありません。また患者さん本人の遺伝情報を調べるものではないため、倫理的な問題もありません。この研究は、将来乳癌、胃癌、肺癌、腎癌および悪性黒色腫の治療法に繋がる可能性があるものとして、意義があると考えております。

（６）研究協力の任意性と撤回の自由について

この研究は患者さんから過去検査のために採取された検体を用いて行います。患者さんは自由意思に則って、この研究の参加と不参加を決める権利があります。試料・情報が本研究に用いられることについてご了承いただけない場合には、いつでも、担当医師または以下の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに何ら不利益が生じることはございません。ご了承いただけない場合は試料を永久処分致します。

（７）個人情報の保護について

検体については、研究を行う際には検体を個人情報とは完全に分離した形で扱っておりますので、本研究によって患者さんの個人情報が漏れる心配はありません。参加された患者さんの秘密は守られ、名前や個人を識別する情報は一切公表いたしません。この研究で得られた情報を、国内外の関連学会や学術雑誌等に発表させていただくことがありますが、学会や出版社から実験ノートや生データの提出を求められた場合には、個人情報が決して特定されないよう、匿名化された患者リストの管理を徹底いたします。

（８）研究に関する情報公開について

この研究で得られた情報を、国内外の関連学会や学術雑誌等に発表させていただくことがあります。

（９）費用および謝金について

本研究は診断の終了した病理組織検体を用いるもので、費用の負担はございません。なお、この研究に関した研究に参加される患者さんへの謝礼はございません。

（１０）研究資金および利益相反について

この研究は第一三共株式会社との共同研究費により賄われています。本研究の実施にあたっては、本学利益相反マネジメント委員会に対して研究者の利益相反状況に関する申告を行い、同委員会によ

る確認を受けています。

また、共同研究契約により第一三共株式会社に特段有利になることがないように運用されておりまし、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。
※利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのではないか・研究結果の公表が公正に行われないのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態のことを指します。

(1 1) 問い合わせ等の連絡先：

東京医科歯科大学病院 山本 浩平（人体病理学部分野）
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
03-5803-4607（対応可能時間帯：平日 9:00～17:00）

苦情窓口：東京医科歯科大学医学部総務係
03-5803-5096（対応可能時間帯：平日 9:00～17:00）

※他の研究参加者の個人情報や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画書や研究の方法に関する資料を閲覧することができます。ご希望の際は、上記の研究者連絡先までお問い合わせください。