

HER2 抗体薬物複合体に耐性を付与する HER2 陽性胃癌のゲノム異常と微小環境の探索

1. 臨床研究について

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。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学 血液・腫瘍・心血管内科では、現在胃癌の患者さんを対象として、「HER2 抗体薬物複合体に耐性を付与する HER2 陽性胃癌のゲノム異常と微小環境の探索」と題した「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臨床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8年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

切除不能進行再発胃癌に対する標準治療は抗がん剤治療です。胃癌患者さんの中には、細胞増殖に関わる HER2(ハーツ)という蛋白が過剰に発現している方がおり、HER2 分子を抑えるトラスツズマブという抗がん剤が有効であることが知られています。またトラスツズマブで治療を受けたことがある胃癌患者さんには、抗 HER2 抗体と化学療法剤を組み合わせたトラスツズマブ デルクステカン(商品名：エンハーツ)という抗がん剤が有効であり、約 50%の患者さんで腫瘍が縮小することが臨床試験で示されました。一方で、エンハーツの治療によっても腫瘍が縮小しない患者さんや、当初腫瘍が縮小しても、治療を受けるうちに腫瘍が再び大きくなる方もいらっしゃいます。しかし、2021年5月時点では、なぜエンハーツが効かない方がいるのか、またどのような機序で治療経過でエンハーツが効かなくなるのかという点について、よく分かっていないという問題点があります。このような、治療が効かなくなることを、「耐性」と呼びます。本研究は、エンハーツの耐性機序を明らかにして、新たな治療戦略を開発することを目的にしています。

3. 研究の対象者について

本研究の対象は、九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科および共同研究施設でエンハーツの治療をしている胃癌の患者さん 50 名を予定しています。また、国内でがん遺伝子パネル検査を受けた胃癌患者さんのうち、研究目的での検査結果の使用を承諾いただいた方 200 名を予定しています。

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

この研究を行う際、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科および共同研究機関でエンハーツの治療を受けた方の以下情報(取得する情報①)をカルテより取得します。保管されている病理組織を用いて、腫瘍内に形成される三次リンパ装置を構成する免疫担当細胞の詳細な分類について検討を行います。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、三次リンパ装置内の免疫担当細胞の組成と治療効果との関係を明らかにします。

〔取得する情報①〕

年齢、性別、身長、体重、ECOG Performance status (PS)、原発部位、転移/再発巣、併存症、既往歴詳細、アレルギー、抗がん剤使用歴、HER2 過剰発現(IHC法・ISH法)原発巣切除の有無、術後補助化学療法の有無、放射線治療歴の有無、血液検査所見(白血球、リンパ球、好中球、ヘモグロビン、血小板、Alb、AST、ALT、ALP、LDH、T-bil、Cr、BUN、Na、K、Cl、Ca、CRP、KL-6、SP-D)、トラスツズマブデルクステカンの治療内容(治療開始日、治療終了日、標的病変の有無、最良効果、治療中止理由、サイクル数、減量の有無、治療中の緊急入院の有無、有害事象)、転帰、後治療の有無

共同研究機関の研究対象者の情報・病理組織についても、郵送にて収集し、詳しい解析を行う予定です。

また、国内でがん遺伝子パネル検査を受けた胃がん患者さんのうち、研究目的での検査結果の使用に承諾いただいた方の解析を予定しています。この解析を行う際は、国立がん研究センター がんゲノム情報管理センターに保管されている以下情報(取得する情報②)を取得します。検査結果とエンハーツの治療効果の関係性を分析し、エンハーツの耐性と関わる腫瘍細胞の遺伝子の異常を明らかにします。ただし、この研究では、親から子に伝わる遺伝性疾患に関する遺伝子の解析は行いません。

〔取得する情報②〕

年齢、性別、がん種区分、腫瘍細胞含有割合、採取日、採取方法、採取部位、解析不良の有無、病理診断名、登録時転移の有無、既知の遺伝子検査結果(HER2)、薬物療法(治療ライン、レジメン名、薬剤名、開始・終了日、最良総合効果、有害事象)、転帰、腫瘍の遺伝子情報

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、測定結果、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連携社会医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連携社会医学分野・教授・馬場英司の責任の下、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連携社会医学分野において同分野教授・馬場英司の責任の下、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連携社会医学分野において同分野教授・馬場英司の責任の下、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。

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事があります。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文部科学省の科学研究補助金、講座寄附金であり、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)

8. 研究に関する情報や個人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、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。

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 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野 教授 馬場英司
研究分担者	九州大学大学院医学研究院 連携病態修復内科 准教授 草場仁志 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 助教 有山寛 九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野 助教 磯部大地 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 助教 土橋賢司 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 臨床助教 伊東守 九州大学病院 臨床教育研修センター 助教 山口享子

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	①九州がんセンター消化管・腫瘍内科 部長 江崎泰斗	検体・情報の 収集
	②九州医療センター 腫瘍内科 医長 田村真吾	
	③浜の町病院 腫瘍内科 医長 田中吏佐	
	④JCHO 九州病院 腫瘍内科 医長 下川穂積	
	⑤福岡和白病院 腫瘍内科・外来化学療法センター長 柴田義宏	
	⑥宮崎県立宮崎病院 化学療法科(腫瘍内科) 医長 在田修二	
	⑦国立がん研究センター がんゲノム情報管理センタ	

ー センター長 間野博行

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、事務局までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学病院 臨床教育研修センター 助教 山口享子
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-6921 (内線 2138)
〔FAX〕 092-642-5247
メールアドレス：yamaguchi.kyoko.565@m.kyushu-u.ac.jp