

研究課題名：ヒト非小細胞肺癌における形態像と免疫チェックポイント阻害薬・化学療法併用療法感受性との関わり

1. 研究の対象

東北大学病院にて2000年1月～2019年12月に外科的切除または生検が行われた症例および宮城県立がんセンターにて2014年1月～2019年12月に外科的切除または生検が施行された肺腺癌200例および肺扁平上皮癌100例の合計300例（東北大学病院150例、宮城県立がんセンター150例）

2. 研究目的・方法

近年、肺癌領域においては分子標的治療薬の開発が飛躍的に進んでいるが、増殖シグナルの遺伝子異常を標的とした治療薬が適応となるのは腺癌症例の約60%に過ぎない。その他の腺癌および扁平上皮癌をはじめとする進行期の非小細胞肺癌症例では、初回治療として免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法が推奨されている。

まず、免疫チェックポイントは過剰な免疫応答を防ぐために備わっている機構である。近年、種々の悪性腫瘍がこの機構を利用して腫瘍排除のための免疫応答を回避していることが明らかとなり、これらに関わる因子をターゲットとした治療が目覚ましく発展している。免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測因子としては、癌細胞におけるPD-L1 (programmed cell death-1 ligand-1) 発現量が最もよく知られている。その他、TIL (tumor infiltration lymphocyte)、TMB (tumor mutation burden)、MMR (mismatch repair) などが治療効果と相関することが報告されている [Binnewies M et al, Nat Med. 2018][Vanderwalde A et al, Cancer Med. 2018]。さらに、PD-L1の発現やTMBが核異型と相関することはすでに報告があるが [Yoon, N et al, Anticancer research. 2018]、核異型の詳細なパラメータ（面積、円形度、アスペクト比など）についての解析は少なくとも肺扁平上皮癌ではまだ行われていない。さらに、上記の予測因子と核異型については因子ごとの検討を示した報告はあるものの、複数の因子を複合的に検討した報告はまだない。そこで我々は、どの核異型パラメータがPD-L1、TIL、TMB、MMRのどのような組み合わせと相関するかを網羅的に探索することを目的の一つとする。まず、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測に有用な核異型パラメータを抽出し、それを有する症例と有さない症例に群分けを行い、両群間で異なる発現を示す遺伝子や遺伝子異常を見出す。なお、本検討では遺伝子解析の対象に正常組織は含まないため somatic mutation のみを検討する予定であり、germline mutation については検討を行わない。したがって、対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重大な知見が得られることはない。

二つ目の目的として、この中から、さらに化学療法治療効果予測への関連が報告されている因子・遺伝子変異を抽出する。抽出因子の免疫チェックポイント阻害薬治療および化学療法感受性への影響については培養細胞を用いた機能解析を行い in vitro での検証を行う予定である。

上記組織の病理組織標本を用い、Hematoxylin & Eosin 染色にて核所見や細胞形態についての詳細な検討を行い、画像解析には ImageJ ソフト (NIH) を使用する。さらに、治療効果に関連する因子のタンパク発現については免疫組織化学的検討を行う。遺伝子変異の探索、TMB, MMR, RNA 発現の検討については、パラフィン包埋切片から DNA, RNA を抽出し NGS をはじめとした検討に用いる。

各データは臨床情報と共にエクセルにて集計し、SPSS もしくは JMP 等にて統計解析を行う。免疫染色像は顕微鏡写真撮影を行う。

研究期間：2020年1月27日～ 2024年12月31日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：年齢、性別、喫煙歴、肺癌の進行期 等

試料：病理組織標本

4. 外部への試料・情報の提供

東北大学医学系研究科には提供するが、それ以外の外部への試料・情報提供はありません。

5. 研究組織

研究代表機関：東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野

研究代表者（代表医師）：笹野公伸

研究機関：宮城県立がんセンター

研究責任者：阿部 二郎（呼吸器外科診療科長）

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問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ないので、下記の連絡先までお申出ください。その場合で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：

宮城県立がんセンター治験・臨床研究管理室 倫理審査委員会担当 寺島 貴之

〒981 - 1293 宮城県名取市愛島塩手字野田山 47 の 1

TEL 022-384-3151 (代表) (内線 974)

研究責任者：阿部 二郎 (呼吸器外科診療科長)