

呼吸器内科・膠原病内科を受診された患者さん・ご家族の皆様へ

「胸部悪性腫瘍患者におけるがん治療の有害事象及び治療効果を予測する分子マーカーの探索」について

はじめに

鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科では、胸部悪性腫瘍（肺がん・胸腺がん・胸腺腫・悪性胸膜中皮腫）で治療を受けた患者さんのがん治療の有害事象と治療効果を予測する分子マーカーを探索する研究を行っています。この研究は患者さんから採取された検体（血液、胸水、及び腫瘍組織）や診療情報から得られる情報をもとに研究を実施しています。なお、対照として比較するため悪性腫瘍以外の呼吸器疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患、感染性疾患で診療した患者さんや健常な方も対象としています。この研究は、呼吸器内科・膠原病内科で行っている臨床研究「肺がんの分子機構の解明と診断・治療への応用に関する研究」に参加いただいた方も対象としています。

この研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を経て、医学部長の承認を受けています。詳細は以下のとおりです。

1. 研究概要および利用目的・方法

本研究では、胸部悪性腫瘍治療に伴う有害事象の発症予測因子を同定するために包括的な血清バイオマーカーを探索します。さらに、これらの血清マーカーに加えて、これらに関与する白血球に発現する分子マーカー、NK細胞活性、腫瘍組織の遺伝子発現についても評価し、より安全な治療戦略の構築を目指します。

なお、2018年10月1日から2025年10月2日までの期間に、臨床研究「肺がんの分子機構の解明と診断・治療への応用に関する研究」に参加され過去に検体・情報を保管している患者さんも対象といたします。

すべての情報・検体は、鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科で集計されます。また、検体は鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科で測定を行います。なお、情報・検体は、研究責任者が責任をもって保管、管理します。

本研究の対象となる患者さんは、他の研究対象者への個人情報保護や本研究の独創性の確保に支障がない範囲で、研究計画書及び研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができます。希望される方は、遠慮なく問合せ窓口にお申し出ください。

2. 取り扱う情報／検体（測定項目）

診療情報、検体（血液、胸水、組織）から以下の項目を集めさせていただきます。臨床研究「肺がんの分子機構の解明と診断・治療への応用に関する研究」で保管された検体（血液・胸水・組織）・情報も使用します。

【患者さんの情報】

年齢、性別、アレルギー歴、Performance status、喫煙歴。原疾患の診断名、組織型、TNM分類、肉眼分類、腫瘍径、腫瘍占居部位、前治療情報、診断日及び治療開始日、治療効果判定日及び判定結果、治療変更日及び治療内容、死亡日。既往歴、合併症。がん治療歴。ワクチン接種歴（接種日、接種回数、ワクチン種類（製造元））。併用薬・併用療法。身体所見。身長、体重、バイタルサイン。

【臨床検査結果】

血液一般検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）、網状赤血球。

血液生化学・内分泌・血清学的検査：AST、ALT、ALP、LDH、CK、CK-MB、トロポニンI、アミラーゼ、P-アミラーゼ、リパーゼ、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、間接ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、BUN、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、CRP、プロカルシトニン、フェリチン、アンモニア、血糖値、HbA1c、CEA、CA19-9、CYFRA、SCC、ProGRP、NSE、可溶性IL-2受容体、KL-6、SP-A、SP-D、IgM、IgA、IgG、IgD、IgG4、IgE-RIST、IL-6、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗Sm抗体、抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体、抗カルジオリピンIgG抗体、抗 β 2グリコプロテインIIgG抗体、抗dsDNA抗体、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗アセチルコリンレセプター抗体、抗Musk抗体、TSHレセプター抗体、抗CCP抗体、抗ミトコンドリアM2抗体、抗ARS抗体、抗MDA5抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF1- γ 抗体、抗GM1抗体、抗GQ1b抗体、抗Hu抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、リウマチ因子、アルドラーゼ、ミオグロビン、ハプトグロビン、PAIgG、TSH、FT4、ACTH、コルチゾール、アスペルギルス抗原、アスペルギルス抗体、 β -Dグルカン、クリプトコッカス抗原、抗MAC抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV-DNA、HCV抗体、CMVアンチゲネミア。結核菌特異的IFN- γ 。

血液凝固検査：PT、APTT、FDP、Dダイマー。

尿検査：検尿一般（比重、潜血、糖、蛋白、ウロビリノーゲン）、沈渣。

便検査（便培養、CDトキシン、CD抗原）。

髄液検査（細胞数、細胞分画、総蛋白、アルブミン、LDH、糖、ヒアルロン酸、CEA、CA19-9、細胞診）。

胸水検査（細胞数、細胞分画、総蛋白、アルブミン、LDH、糖、ヒアルロン酸、CEA、CA19-9、細胞診）。

感染症検査：血液培養、尿培養、喀痰培養、便培養、胸水培養、組織培養、結核菌PCR、

MAC-PCR。

血液ガス分析：PaO₂、PaCO₂、pH、HCO₃⁻、Lactate。

尿量。

12誘導心電図、呼吸機能検査所見。

頸部・胸部・腹部超音波検査所見。

心臓カテーテル検査。

筋電図、アイスパック試験、エドロフォニウム試験、神経伝導検査。

眼科検査（視力検査、眼圧検査、屈折検査、眼底・網膜検査、角膜・前眼部検査、視野検査、眼電図）。

気管支鏡検査、胸腔鏡検査、上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査所見。

病理検査所見。

画像検査：単純X線写真、CT、PET/CT、MRI、骨シンチ。

腫瘍組織バイオマーカー：ドライバー遺伝子、遺伝子解析結果、PD-L1発現、マイクロサテライト不安定性。

【検体を使用して測定する項目】

液性マーカー：Th1 サイトカイン（IL-12p40、IL-12p70、IL-15、IL-18、IL-27、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2）、Th2 サイトカイン（IL-33、TSLP、IL-13、IL-4、IL-5、IL-9）、Th17 サイトカイン（IL-23、IL-17A、IL-17F、IL-22）、B細胞関連サイトカイン（APRIL、BAFF、sCD40L）、炎症性サイトカイン（IFN- α 2、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、GM-CSF）、IL-6軸関連分子（sIL-6R α 、sCD130）、抗炎症性サイトカイン（IL-10、IL-11）、ケモカイン（CCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL13、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL22、CCL24、CX3CL1、CXCL1、CXCL2、CXCL5、CXCL8、CXCL-9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13）、免疫チェックポイント分子（4-1BB、B7.2、CTLA-4、Galectin-9、PD-L1、PD-L2、PD-1、TIM-3、LAG-3、sCD25、sCD27、TGF- β 1）、内皮・血管炎症／凝固・線溶関連の可溶性因子（PAI-1、PTX3、sRAGE、sST2、sTNF-R_I、sTNF-R_{II}、sTREM-1）、接着・遊走分子（ALCAM、CD44、EpCAM、ICAM-1/-2/-3、L-selectin、NCAM、P-selectin、PECAM-1、PSGL-1、VCAM-1、E-selectin）、NKG2Dリガンド（MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3）、腫瘍関連マーカー（sDLL3）

免疫細胞の刺激応答能を評価するため、末梢血の細胞を下記の代表的刺激物で体外で刺激培養し、その培養上清についても上記液性マーカーを測定します。

LPS（大腸菌由来リポ多糖、TLR4リガンド）：単球・マクロファージ応答

SEB（Staphylococcal enterotoxin B）：T細胞のポリクローナル活性化

抗 CD3/CD28 抗体：T 細胞受容体依存的応答

PMA/Ionomycin：陽性コントロール刺激

白血球細胞表面及び細胞内分子マーカー：CD45、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8 α 、CD8 β 、CD45RA、CD45RO、HLA-DR、CCR7、CD62L、CXCR5、CCR2、CX3CR1、TCR γ δ 、CD56、CD14、CD19、CD20、CD16、CD25、CD27、CD57、CD64、CD86、CD127、IgM、IgD、CD11b、CD11c、CD138、CD206、CD24、CD38、CD39、CD66b、CD69、PD-L1、PD-L2、PD-1、TIM-3、LAG-3、TIGIT、CTLA-4、PD-1H、SIRP α 、DNAM-1、ICOS、NKG2D、NKG2A、NKG2C、FOXP3、Ki-67、IFN- γ 、グランザイム A、グランザイム B、パーフォリン、TNF- α 、IL-2、IL-10
組織検体：NKG2D リガンド遺伝子発現量、NKG2D リガンド発現量。

3. 研究期間

この研究は、鳥取大学医学部長が研究の実施を許可した日から 2032 年 3 月 31 日まで行う予定です。

4. 個人情報保護の方法

患者さんの情報・検体（血液・胸水・組織）は、研究責任者が責任をもって保管、管理します。また、氏名、イニシャル、住所、電話番号、カルテ番号などの直ちに個人を識別できる個人情報は匿名化*され、本研究では匿名化された情報を使用します。このようにして患者さんの個人情報の管理については十分に注意を払います。

*匿名化について：本研究にご提供いただく情報・検体については、患者さんの氏名、住所、電話番号、カルテ番号など、患者さん個人を直ちに特定できるような情報をすべて削除し、代わりにこの研究用の登録番号をつけます。なお、研究の過程で情報・検体がどの患者さんのものかを知る必要がある場合も想定されます。その場合に備えて、情報・検体と患者さん個人を結びつけることのできる対応表を作成させていただきますが、この対応表は研究責任者によって鍵のかかる保管庫で厳重に管理されます。

5. 研究への情報提供による利益・不利益

利益・・・今回の研究に検体・情報をご提供いただいた患者さん個人には、直接の利益はありませんが、本研究成果により将来の胸部悪性疾患の診療が向上する可能性があります。その結果として、国民の保健・医療・福祉の向上に大きく貢献することができます。なお、検体・情報を使用させていただいた患者さんへの謝礼等もありません。

不利益・・・残余検体の解析やカルテ等からの情報収集のみであるため、特にありません。

6. この研究終了後の情報・検体の取り扱いについて

ご提供いただいた血液検体等の試料は、鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科の-80℃あるいは-140℃のフリーザー、または液体窒素タンクに保管します。保管期間は、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とします。

情報は、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保管します。保管期間終了後は、患者さん個人を特定できない状態にして適切に廃棄します。

また、この臨床研究のために集められたデータ・試料を、この研究とは別の目的の研究で利用することがあります。その場合は、新たに研究計画をたてて研究に参加する医療機関の倫理審査委員会での審査を経て、他の研究に使用させていただきます。

7. 研究への情報使用の取り止めについて

患者さん個人の情報を研究に用いられたくない場合には、いつでも取り止めることができます。取り止めに希望された場合でも、担当医や他の職員と気まずくなることはありませんし、何ら不利益を受けることはありませんので、下記【問い合わせ窓口】までお申し出ください。未成年者の方では、保護者の方（父母、成人の兄弟、祖父母、同居の親族などの近親者）からの研究不参加のお申し出やお問い合わせに対しても対応いたします。

取り止めの希望を受けた場合、患者さんの情報を使用することはありません。この場合には、個人を特定できない状態にして、速やかに廃棄させていただきます。

しかし、取り止めに希望した時点で、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合のように、結果を廃棄できない場合もあります。

8. 当該臨床研究に係る資金源について

本研究は、鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科・膠原病内科、鳥取大学医学部呼吸器・膠原病内科学の研究費、学長裁量経費、及び科学研究費補助金の研究助成（課題番号：22K15559）で行っており、特定の企業・団体等からの支援を受けて行われるものではなく、利益相反状態にはありません。

9. この研究に関する情報開示について

本研究で得られた解析情報はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保証されているものではありませんので、検査や解析の結果はお知らせしません。

また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。

10. 研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合も、患者さんの個人が特定される情報は全て削除して公表します。情報の秘密は厳重に守られますので、第三者に患者さんの個人情報明らかになることはありません。

11.知的財産権の帰属について

本研究の結果、特許などの知的財産が生じる可能性もございますが、その権利は鳥取大学に帰属し、あなたには帰属しません。

12.問い合わせ窓口

本研究についてのご質問だけでなく、患者さんの情報・検体が研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、患者さんの情報・検体の使用を望まれない場合など、この研究に関することは、下記の窓口までお問い合わせ下さい。

【研究責任者】

山口 耕介 鳥取大学医学部 呼吸器・膠原病内科学 准教授
〒683-8503 鳥取県米子市西町 86
TEL：0859-38-6537

*この研究に関する情報は、鳥取大学医学部附属病院のホームページに掲載しております。

(URL：<http://www2.hosp.med.tottori-u.ac.jp/introduction/3107/>)