

## 研究計画書

### 1. 研究課題名

胸部腫瘍の臨床病理学的因子および予後の検討

### 2. 実施体制

研究実施場所 (分野名等)	九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 九州大学病院 呼吸器外科 (2)
研究責任者	九州大学病院 呼吸器外科 (2) 併任講師 田川 哲三
研究分担者	九州大学病院 呼吸器外科 (2) 助教 小副川 敦 九州大学病院 呼吸器外科 (2) 助教 大場 太郎 九州大学病院 呼吸器外科 (2) 医員 高田 和樹 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 木下 郁彦 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 小野 雄生 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 田中 健祐 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 若洲 翔 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 奥 結華 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 小齊 啓祐
研究期間	研究許可日～令和 6 年 3 月 31 日 ◆5 年以内とすること
事務局 (相談窓口)	担当者： 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野 大学院生 小野 雄生 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466) 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：yono@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

●多施設共同研究：■該当する □該当しない

九州大学の役割	■九州大学が主 □他の研究機関等が主 [他の研究機関等が主施設の場合のみ] 研究統括責任者(学外)の所属・職名・氏名： 九州大学の役割(複数回答可)： <input type="checkbox"/> 試料の収集 <input type="checkbox"/> 情報の収集 <input type="checkbox"/> 解析 <input type="checkbox"/> その他(内容： )	
共同研究施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	①九州医療センター 呼吸器外科 / 統括診療部長 竹尾 貞徳	試料・情報の収集
	②九州がんセンター 呼吸器腫瘍科/部長 竹之山 光広	試料・情報の収集
	③済生会福岡総合病院 外科 / 部長 米谷 卓郎	試料・情報の収集
	④北九州医療センター 呼吸器外科 / 副院長 永島 明	試料・情報の収集
	⑤大分赤十字病院 呼吸器外科 / 院長 本廣 昭	試料・情報の収集



(3)Pardoll DM et al. Nature Rev Cancer 2012; 12: 252-64

(4)Gandhi L et al. N Engl J Med. 2018; 378: 2078-92

#### 4. 研究の種類

研究の種類 (複数回答可)	<input type="checkbox"/> ①新たに試料・情報を取得する研究 <input type="checkbox"/> 研究用採血 <input type="checkbox"/> 研究用検査 <input type="checkbox"/> アンケート・インタビュー <input type="checkbox"/> その他 (内容：) <input checked="" type="checkbox"/> ②自らの研究機関で保有している既存試料・情報を用いる研究 <input type="checkbox"/> ③他の研究機関に既存試料・情報を提供する研究 <input checked="" type="checkbox"/> ④他の研究機関から既存試料・情報の提供を受ける研究 <input type="checkbox"/> ⑤先行研究で取得した試料・情報を用いる研究 ※研究のために採血・検査・アンケート調査等を行う場合は①を選択すること ※残余検体や診療情報を用いる場合は②～④を選択すること この場合、既に存在しているか今後取得するかは問わない
使用する 試料・情報等 (複数回答可)	<input checked="" type="checkbox"/> 試料 <input checked="" type="checkbox"/> 情報 <input type="checkbox"/> その他 (内容： )

#### 5. 研究対象者

研究対象者数 (目標症例数)	胸部腫瘍 5000 例(九州大学病院での手術症例) 他施設での胸部腫瘍手術検体の提供を受ける場合は 10000 例
対照群	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 [ ] ◆前向き研究の場合は対照群用の同意説明文書・同意書を添付すること
研究対象者の選定方法 適格基準： 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科にて 1974 年 1 月 1 日から 2019 年 7 月 31 日までの手術症例を対象とする。 また、共同研究施設から胸部腫瘍の手術症例も対象として取り扱う場合がある。 除外基準： (1) 被験者から本研究の被験者となることを希望しない旨の申し出があった場合 (2) その他研究者が研究対象者として適当でないと判断した患者 中止基準： (1) 同意の撤回があった場合	

#### 6. 研究の方法

(1) 本研究の対象者は術後の患者であり、個別に同意を取得して研究を行うことができないため、本研究に関する情報をホームページ上で公開する。

(2) 同意が得られた患者を研究対象者として登録し、登録時に下記の臨床情報を診療録より取得する。

- ① 年齢

- ② 性別
- ③ 現症(身長・体重など)
- ④ 病歴に関する情報（自覚症状を含む現病歴、既往歴、薬剤投与歴、生活歴（喫煙歴、飲酒歴）、家族歴、職業歴）
- ⑤ 病気に関する情報（胸部単純 X 線写真、CT 画像・報告書、MRI 画像・報告書、各種核医学検査画像・報告書（PET-CT、骨シンチグラフィ、肺血流シンチグラフィ、SPECT など）、気管支鏡検査、心臓超音波検査所見、頸部血管超音波検査所見、血管造影検査）
- ⑥ 血液検査所見（WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Ht, Plt, TP, Alb, AST, ALT, LDH, CHE, BUN, Cre, T. Bil, D. Bil, ALP,  $\gamma$ -GTP, AMY, CPK, CRP, T.Chol, TG, HDL-C, LDL-C, Na, K, Cl, Ca, P, KL-6, SP-D, SP-A, CEA, SCC, NSE, CYFRA, proGRP, FDP, D dimer, TAT, HBs 抗原, HBs 抗体, HBe 抗原, HBe 抗体, HBe 抗体, HCV 抗体, TSH, FT3, FT4, マイコプラズマ抗体, 百日咳抗体, プロカルシトニン, 抗 MAC 抗体,  $\beta$ -D-グルカン, クリプトコッカス抗原, トリコスポロン・アサヒ抗体, クラミジア・ニューモニエ IgG・IgA・IgM 抗体, アスペルギルス抗原, カンジダ抗原, T-SPOT など）
- ⑦ 胸水検査所見（WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Ht, Plt, TP, Alb, LDH, CEA, SCC, CYFRA, ADA, glucose など）
- ⑧ 遺伝子検査・蛋白質発現検査所見(p53, K-ras, EGFR, ALK, BRAF, ROS 1、MET, PD-L1 を含む)
- ⑨ 病理学的所見
- ⑩ 胸水細胞学的所見
- ⑪ 治療経過、手術所見
- ⑫ 再発の有無および所見、予後

(3) 上記患者における切除した肺や、中皮腫や縦隔腫瘍などを含む胸部腫瘍、または胸水を利用して、腫瘍細胞の Ki-67, Cyclin dependent kinase 4/6, PD-L2, TIGIT, CD155, IL-38、リンパ球(CD3, CD4, CD8, FoxP3, PD-1, PD-L1, MDSC(CD14, CD15, HLA-DR, CD11b)), tim-3, granzymeB, idol1, dc-lamp、CD155, TIGIT, DNAM-1, CD112, MAPK, mTOR, MEK1/2, YAP, EZH2 を含む蛋白質発現を免疫化学染色法、Western blotting 法、ELISA 法、フローサイトメトリー、免疫沈降法などにより、遺伝子発現(DNA/RNA)を PCR 法(reverse transcription PCR, in situ PCR など)やマイクロアレイ、Northern blotting 法、RNA シーケンス、次世代シーケンスなどにより検討する。他施設から試料の提供を受ける場合、胸部腫瘍の手術検体または手術検体から作成した標本スライドと臨床情報を匿名化し、郵送または手渡しで他施設から受け取る。

## 7. 評価項目

- ①胸部腫瘍における Ki-67、Cyclin dependent kinase 4/6、PD-L2、TIGIT、CD155、IL-38、リンパ球(CD3, CD4, CD8, FoxP3, PD-1, PD-L1, MDSC(CD14, CD15, HLA-DR, CD11b))、tim-3、granzymeB、idol1、dc-lamp、CD155、TIGIT、DNAM-1、CD112、MAPK、mTOR、MEK1/2、YAP、EZH2 を含む蛋白質遺伝子変異および発現、臨床所見（年齢、性別、身長、体重、病歴に関する情報（喫煙、自覚症状）、PS、臨床病期）、血液所見（WBC、RBC、Hb、Ht、TP、Alb、AST、ALT、LDH、CHE、BUN、Cre、T.Bil、D.Bil、ALP、 $\gamma$ -GTP、AMY、CPK、CRP、T.chol、TG、HDL、LDL、Na、K、Cl、Ca、P、CEA、SCC、NSE、SYFRA、proGRP etc）、栄養スコア（NLR、PLR、LMR、CONUT、PNI、GNRI、CAR etc）、呼吸機能（%VC、FEV1.0、FEV1.0%、%DLCO etc）、画像所見（CT：原発巣・リンパ節・遠隔多臓器、FDG-PET：SUV max 値、胸部単純写真など）、組織型（非小細胞肺癌（腺癌、扁平上皮癌、その他）、小細胞肺癌）、病理学的所見、遺伝子検査結果、PD-L1 発現レベル、治療内容（術式、術前後治療、投与薬剤）などの各種臨床病理学的因子間の相互関連
- ②上記臨床病理学的因子と予後および治療効果（外科治療・薬物治療・放射線治療を含む術前治療、術後治療、再発後治療）の関連性の検討

## 8. 統計的事項

当教室での過去の手術記録と、他施設からの提供を考慮し概数を 5000 例とした。

統計解析の方法：

「JMP」、「R」などの統計解析ソフトを使用し、Fisher exact test、Kaplan-Meier method、Cox proportional hazards regression analysis、Student's t-test、Spearman's correlation coefficient test および logrank test、Wilcoxon test などの統計手法を用いて解析する。

## 9. 対象者の利益と不利益（負担・リスク）

利益	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（内容：_____）
不利益	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
負担・リスク	不利益（負担・リスク）の概要（複数回答可） 本研究は、通常の診療の範囲内で得られた腫瘍検体を研究対象とするので、被験者に対する直接的な研究目的の侵襲性を伴う行為は一切行わない。そのため、本研究に起因する健康被害が発生することはない。

## 10. 対象者の経済的負担又は謝礼

経済的負担	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（内容：_____）
謝礼	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（内容：_____）

## 11. インフォームド・コンセントを受ける手続き等

◆研究対象者へ研究に関する説明を行う機会がある場合は、文書によるインフォームド・コンセントを受ける。

インフォームド・コンセントを受ける（説明文書・同意書を添付）

◆別添の説明文書に沿って研究の内容等について十分な説明を行う。本研究への参加についての判断は本人（及び代諾者）の自由意思による。同意が得られたら、同意書へ署名を得る。

<input type="checkbox"/> 文書 <input type="checkbox"/> その他（内容： _____） 代諾者： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
<b>■研究の情報を周知する</b> （ホームページ公開用資料等を添付） ◆研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることが困難である場合は、別添の資料に記載している本研究の情報等を周知し、研究対象者等が参加を拒否できる機会を保障する。 個別に受けることが困難な理由：死亡した患者や通院が終了した患者が多数含まれるため。
<b>■ホームページ上で公開</b> ホームページの名称：九州大学大学院 消化器・総合外科  ホームページの URL：http://www.kyudai2geka.com/  <input type="checkbox"/> その他（内容： _____）

## 1 2. 個人情報の取扱い

### ◆研究を行う前に匿名化を行うこと

<b>■①匿名化する</b> （どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理する） ◆試料・情報と研究対象者個人を連結する登録番号を設定し対応表を作成する 対応表の管理方法： ■パスワードを設定したファイルとして管理し、外部と接続できないパソコンで厳重に取り扱う。 <input type="checkbox"/> 紙媒体の原簿として管理し、鍵をかけた金庫にて厳重に取り扱う。 対応表の保管場所： ■分野等研究室 <input type="checkbox"/> その他（場所： _____） 個人情報管理責任者： 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野・教授・森正樹
<input type="checkbox"/> ②匿名化する（特定の個人を識別することができないようにする） ◆試料・情報から①～③を削除する ①情報単体で特性の個人を識別することができるもの（氏名、顔画像等） ②他の情報と照合することによって特定の個人を識別することができるもの（対応表によって特定の個人を識別することができる他の情報と照合できるもの） ③個人識別符号（ゲノムデータ等）
<input type="checkbox"/> ③その他 内容： 理由：

## 1 3. 他施設との試料・情報の授受

### 1 3-1. 他施設（企業等も含む）から試料・情報を受け取る：■該当する □該当しない

提供元	施設名 / 研究責任者の職名・氏名
	①九州医療センター    呼吸器外科 / 統括診療部長    竹尾 貞徳
	②九州がんセンター    呼吸器腫瘍科 / 部長    竹之山 光広
	③済生会福岡総合病院    外科 / 部長    米谷 卓郎

	④北九州医療センター 呼吸器外科 / 副院長 永島 明 ⑤大分赤十字病院 呼吸器外科 / 院長 本廣 昭 ⑥松山赤十字病院 呼吸器外科 / 部長 横山 秀樹 ⑦広島赤十字・原爆病院 呼吸器外科 / 副部長 竹中 朋祐 ⑧別府医療センター 呼吸器外科 / 院長 矢野 篤次郎 ⑨福岡病院 外科 / 副院長 上田 仁 ⑩製鉄八幡 呼吸器外科 / 部長 塚本 修一 ※職名も必ず記載すること ※施設毎に番号を記載すること ※レジストリー研究等で既存試料・情報の提供を行う機関が 極めて多数となる場合は、その機関の属性を可能な限り具体的に記載すること (例：全国の〇〇学会に所属する医療機関 (機関数))
提供を受ける 試料・情報	■試料 (内容：手術検体または検体より作成した標本 ) ■情報 (内容：臨床情報、検査結果、手術を含む治療内容 )
他施設の 倫理審査状況	<input type="checkbox"/> 審査済み <input checked="" type="checkbox"/> 審査予定 <input type="checkbox"/> その他 (内容： 理由： )
試料・情報の取 得の経緯	<input checked="" type="checkbox"/> 提供元の診療の過程で得られた試料・情報 <input type="checkbox"/> その他 (内容： )
送付方法	<input checked="" type="checkbox"/> 郵送 <input checked="" type="checkbox"/> 手渡し <input type="checkbox"/> その他 (内容： 理由： ) ◆試料・情報のやり取りは基本的に郵送または持参にて行うことを推奨する
匿名化の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 他施設にて匿名化 <input type="checkbox"/> その他 (内容： 理由： ) ◆各施設において、匿名化された試料・情報を受け取ること

1 3 - 2. ●他施設 (企業等も含む) に試料・情報を提供する：  該当する  該当しない

提供先	施設名 / 研究責任者の職名・氏名 ①福岡〇〇病院 〇〇科 / 科長 〇〇 〇〇 ②〇〇大学病院 〇〇科 / 教授 〇〇 〇〇 ※職名も必ず記載すること ※施設毎に番号を記載すること
提供する 試料・情報	<input type="checkbox"/> 試料 (内容：血液 ) <input type="checkbox"/> 情報 (内容：臨床情報、検査結果 )
送付方法	<input type="checkbox"/> 郵送 <input type="checkbox"/> 持参 <input type="checkbox"/> その他 (内容： 理由： ) ◆試料・情報のやり取りは基本的に郵送または持参にて行うことを推奨する
匿名化の方法	<input type="checkbox"/> 九州大学にて匿名化 <input type="checkbox"/> その他 (内容： 理由： ) ◆九州大学において、匿名化した試料・情報を送付すること





作成日：令和元年8月19日 第1版

おいては同意文書)を以て試料・情報の提供に関する記録とする。各種書類は研究責任者及び担当者が作成し、電子媒体及び文書にて、分野等の研究室において研究終了後10年間保管する。