

MSI-H/dMMR 固形がんにおける臨床病理学的および分子生物学的特徴と免疫 チェックポイント阻害剤の治療効果に関する多施設共同研究

1. 研究の対象

過去に組織学的に診断された 20 歳以上の MSI-H/dMMR（高頻度マイクロサテライト不安定性）固形がん患者さん、さらにその比較対象となる MSI-H や dMMR を伴わない固形がん、下記施設にて免疫チェックポイント阻害剤治療を受け、2011 年 7 月から 2024 年 12 月までの期間に採取された使用可能な腫瘍組織検体（生検 又は 手術検体）が保存されている方を対象としています。また、別研究 GI-screen 2013-01-CRC, GI-screen 2015-01-Non CRC, GOZILA, SCRUM-Japan Registry, SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN（以上、国立がんセンター東病院での臨床研究）、消化器がん患者における、免疫応答に関する研究、婦人科がん患者における免疫応答に関する研究（以上、名古屋大学医学部附属病院での臨床研究）に参加登録され、かつ同研究によって得られた残余試料・ゲノム情報・臨床情報について二次利用の同意が得られている方も対象としています。

<参加施設>

（包括的同意で試料を使う施設）

国立がん研究センター先端医療開発センター

ユニット長 小山正平

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

科長 奥坂拓志

国立がん研究センター中央病院 婦人科

科長 田部 宏

国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科

科長 向原 徹、原野 謙一

名古屋大学医学部附属病院消化器内科

教授 藤城光弘

名古屋大学医学部附属病院産科婦人科・名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学

教授 梶山広明

（包括的同意で試料を使わない施設）

京都大学医学部附属病院腫瘍内科・京都大学大学院医学系研究科腫瘍薬物治療学

教授 武藤学

東京慈恵会医科大学附属病院 産婦人科 主任教授・診療部長 岡本愛光

東京慈恵会医科大学附属柏病院 産婦人科 教授・診療部長 高野浩邦

東京慈恵会医科大学附属第三病院 産婦人科 教授・診療部長 山田恭輔

1 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 産婦人科 講師・診療部長 斎藤元章

2 愛知県がんセンター薬物療法部

3 医長 能澤一樹

4 がん研有明病院婦人科

5 副部長 温泉川真由

6 大阪国際がんセンター腫瘍内科

7 医長 大塚倫之

8 大阪医科薬科大学病院化学療法センター

9 センター長 山口敏史

10 田附興風会医学研究所北野病院腫瘍内科

11 部長 西村貴文

12 倉敷中央病院腫瘍内科

13 部長 仁科慎一

14 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 生命システム観測分野

15 教授 鈴木讓

16 株式会社日立製作所 研究開発グループ

17 主任研究員 木戸邦彦

18 Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 医薬探索研究化学部門

19 部門長 平山孝治

20 東京理科大学 生命医科学研究所 波江野研究室

21 准教授 波江野 洋

2. 研究目的・方法

本試験の主な対象である MSI-H/dMMR（高頻度マイクロサテライト不安定性）固形がんでは、内視鏡的粘膜切除術や外科手術の発達、さらには化学放射線療法の導入等によりその死亡率が減少していますが、依然として予後不良な病気です。免疫療法は、手術療法・抗がん剤・放射線療法の3大治療に続く第4の治療として期待されています。また、がん治療全般において、患者さん個々の免疫状態が重要であると考えられていますが、MSI-H/dMMR（高頻度マイクロサテライト不安定性）固形がん患者さんにおいては免疫療法がその他のがんと比較すると奏効することが知られていますが、様々な免疫細胞やそれらが作り出す物質が、がんに対してどのように働いているかに関しては詳しくは分かっていません。この研究において、MSI-H/dMMR（高頻度マイクロサテライト不安定性）固形がん患者さん個々の免疫状態を経時的に検索し、将来的には手術療法・抗がん剤・放射線療法・免疫療法をどのように選択し組み合わせることが、最も有用であるかを明らかにすることを目的としています。

研究実施期間：研究許可日～2028年12月31日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：

- ① 本研究の参加施設で、MSI-H/dMMR（高頻度マイクロサテライト不安定性）固形がんと診断され、免疫チェックポイント阻害薬が投与された症例における臨床病理学的データ（参加施設から前向きに集積）また、その比較対象となる MSI-H や dMMR を伴わない固形がんの臨床病理学的データ
- ② 国立がん研究センター東病院で実施された臨床研究である、消化管癌を含む固形癌患者における免疫状態の解明と臨床的意義に関する研究※1 や GI-screen 2013-01-CRC 研究※2、GI-screen 2015-01-Non CRC 研究※3、GOZILA study※4、SCRUM-Japan レジストリ※5、SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN※6、もしくは名古屋大学附属病院で実施された臨床研究である、消化器がん患者における、免疫応答に関する研究※7、婦人科がん患者における免疫応答に関する研究※8 で収集された情報など

試料：

- ① 腫瘍組織・正常組織検体(未染薄切スライド)
- ② 国立がん研究センター東病院のバイオバンクおよび共同研究施設で保存されている血液検体

試料は、国立がん研究センターや東京大学の研究室に搬送され解析します。また、一部の検体やデータは株式会社マクロジェン・ジャパン、Novogene Co., Ltd.、日本ジーンウィズ株式会社、株式会社 Rhelixa、株式会社ケミカル同仁、Veritas Genetics、株式会社日立製作所、Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社へ送付され解析されます。

＜国立がん研究センター東病院での臨床研究＞

※1 消化管癌を含む固形癌患者における免疫状態の解明と臨床的意義に関する研究の概要
消化管癌を含む固形癌患者の腫瘍局所および末梢血における種々の免疫担当細胞や免疫担当因子を生体外で解析し、免疫状態のプロファイリングを行う研究である(UMIN ID：UMIN000019129)。

※2 GI-screen 2013-01-CRC の概要

進行再発大腸がんにおけるがん関連遺伝子異常のプロファイリングの多施設共同研究（GI-screen 2013-01-CRC）は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんを対象に Multiplex 遺伝子診断薬を用いてがん関連遺伝子異常のプロファイリングを行う研究である（UMIN ID：UMIN000016343）。

※3 GI-screen 2015-01-Non CRC の概要

大腸がん以外の消化器・腹部悪性腫瘍におけるがん関連遺伝子異常のプロファイリングの多施設共同研究（GI-screen 2015-01-Non CRC）は治癒切除不能な進行・再発の大腸がん以外の消化器・腹部悪性腫瘍を対象に Multiplex 遺伝子診断薬を用いてがん関連遺伝子異常のプロファイリングを行う研究である（UMIN ID：UMIN000016344）。

※4 GOZILA study の概要

結腸・直腸癌を含む消化器・腹部悪性腫瘍患者を対象としたリキッドバイオプシーに関する研究（GOZILA study）は結腸・直腸がんを含む消化器・腹部悪性腫瘍患者の血液検体から Guardant Health 社の Guardant360 を用いてがん関連遺伝子異常のプロファイリングを行う研究である（UMIN000029315）。

※5 SCRUM-Japan Prospective Registry の概要

SCRUM-Japan 疾患レジストリを活用した新薬承認審査時の治験対照群データ作成のための前向き多施設共同研究（SCRUM-Japan Registry）は SCRUM-Japan 関連試験に登録された症例の中で、新薬開発試験が実施もしくは将来その新薬承認申請が見込まれるがん関連遺伝子異常等陽性例での標準治療における治療効果などを前向きに集積し、当該新薬の承認審査時に比較可能な治験対照群データを作成することを目的とした研究である。この研究では SCRUM-Japan 参加施設において、対象となるがん関連遺伝子異常等陽性集団ごとに臨床情報が収集される（UMIN ID：UMIN000028058）。

※6 SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN の概要

治癒切除不能な固形悪性腫瘍における血液循環腫瘍 DNA のがん関連遺伝子異常及び腸内細菌叢のプロファイリング・モニタリングの多施設共同研究(SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN)は治癒切除不能な固形悪性腫瘍患者の血液循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA; ctDNA）及び便を経時的に解析し、がん関連遺伝子異常及び腸内細菌叢をプロファイリング・モニタリングする研究である。そのプロファイルと臨床病理学的、臨床経過（治療歴や奏効割合、無増悪生存期間、治療成功期間等）、及び腫瘍組織のがん関連遺伝子異常等の関連について明らかにする(UMIN ID: UMIN000036749)。

<名古屋大学医学部附属病院での臨床研究>

※7 消化器がん患者における、免疫応答に関する研究の概要

消化器がんにおける末梢血、腫瘍局所の免疫応答の解明に加え、腸内細菌叢解析やウイルス感染による免疫応答との関連性を見出し、より有効ながん免疫療法の開発を目的とする研究である。

※8 婦人科がん患者における免疫応答に関する研究の概要

婦人科がんにおける末梢血、腫瘍局所の免疫応答の解明に加え、腸-腔 - 子宮内細菌叢解析やHPV ウィルス等の感染に対する免疫応答との関連性を見出し、より有効ながん免疫療法の開発を目的とする研究である。

4. 外部への試料・情報の提供

個人情報および診療情報等のプライバシーに関する情報は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。研究対象者には研究用番号を付し匿名化を行います。研究用番号と個人識別情報（氏名、カルテ番号）を結ぶ対応表は、各施設の個人情報管理者が管理します。対応表は外部に提供されることはありません。個人情報管理者は外部とは独立したパーソナルコンピュータでデータを管理し、個人情報管理者しか知らないパスワードを設定し、コンピュータをセキュリティの厳重な部屋に保管することにより、情報の漏洩に対する安全対策を講じます。共同研究機関や海外に試料・情報を提供する場合、個人を特定できないように匿名化した状態の試料・情報のみ記録媒体もしくは郵送で共有を行います。

5. 研究組織

国立がん研究センター：検体の採取・解析・保存

（研究代表者/研究責任者）

国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫 TR 分野 ユニット長 小山正平

国立がん研究センター中央病院：検体の採取・解析・保存

（研究責任者）

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長 奥坂拓志

名古屋大学：検体の採取・解析・保存

（研究責任者）

名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞免疫学／免疫細胞動態学 助教 杉山大介

京都大学：検体の採取・解析・保存

（研究責任者）

京都大学医学部附属病院腫瘍内科・京都大学大学院医学系研究科腫瘍薬物治療学 教授
武藤 学

東京慈恵会医科大学：検体の採取・保存

東京慈恵会医科大学附属柏病院：検体の採取・保存

東京慈恵会医科大学附属第三病院：検体の採取・保存

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター：検体の採取・保存

（研究責任者）

東京慈恵会医科大学附属病院 産婦人科 主任教授・診療部長 岡本愛光

愛知県がんセンター：検体の採取・解析・保存

（研究責任者）

愛知県がんセンター 薬物療法部 医長 能澤一樹

1 **がん研有明病院**：検体の採取・保存

2 （研究責任者）

3 がん研有明病院 婦人科 副部長 温泉川真由

4 **大阪国際がんセンター**：検体の採取・保存

5 （研究責任者）

6 大阪国際がんセンター 腫瘍内科 医長 大塚倫之

7 **大阪医科大学**：検体の採取・保存

8 （研究責任者）

9 大阪医科薬科大学病院 化学療法センター センター長 山口敏史

10 **田附興風会医学研究所北野病院**：検体の採取・保存

11 （研究責任者）

12 田附興風会医学研究所北野病院 腫瘍内科 部長 西村貴文

13 **倉敷中央病院**：検体の採取・保存

14 （研究責任者）

15 倉敷中央病院 腫瘍内科 部長 仁科慎一

16 **東京大学**：検体の解析

17 （研究責任者）

18 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 生命システム観測分野 教授 鈴木譲

19 **株式会社日立製作所**：検体の解析

20 （研究責任者）

21 株式会社日立製作所 研究開発グループ 主任研究員 木戸邦彦

22 Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社：検体の解析

23 （研究責任者）

24 Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 医薬探索研究化学部門 部門長 平山
25 孝治

26 東京理科大学

27 （研究責任者）

28 東京理科大学 生命科学研究所 波江野研究室 准教授 波江野 洋

30 6. 解析後の検体とデータの二次利用について

31 使用した検体は、解析終了後に全て速やかに破棄します。

32 検体やデータを別の研究に利用することを二次利用とありますが、検体の二次利用に関
33 して同意を取得した症例のみ、将来の医学研究に役立てるため、国立がん研究センター先端
34 医療開発センター免疫 TR 分野で 10 年間厳重に保管します。保管検体を医学研究に二次
35 利用する場合には、改めて研究計画書を提出し、国立がん研究センター研究倫理審査委員会
36 もしくは共同研究施設の倫理委員会の承認を受けます。

37 本研究で得られた資料や情報などのデータは、国立がん研究センター先端医

療開発センター 免疫 TR 分野で研究終了後 10 年間厳重に保管します。廃棄する際は匿名化されたまま廃棄します。検体及びデータの保管期間を延長する際には改めて国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を受けます。試料・情報提供者より同意の撤回があった場合は、原則として、研究目的で保管された試料等及び研究結果を匿名化して廃棄します。

7. 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ませんので、下記の連絡先までお申出ください。この場合も患者さんに不利益が生じることはありません。なお、この研究が適切に行われているかどうかを確認するために、第三者の立場の者が研究対象者の方のカルテやその他の診療記録、研究データなどを拝見することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務があり、個人情報は守られます。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

FAX 04-7134-6928/TEL 04-7133-1111

国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫 TR 分野

研究代表者/研究責任者：小山正平

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

科長 奥坂拓志