

頭頸部悪性腫瘍における循環腫瘍 DNA を用いた再発モニタリングに関する研究

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究について

九州大学病院では、病気に関係する遺伝子や薬の効き目に関係する遺伝子を見つけ出したり、遺伝子技術を取り入れた病気の検診のための技術開発を行ったりしています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」といいます。その一つとして、九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科では、現在頭頸部悪性腫瘍の患者さんを対象として、頭頸部悪性腫瘍における循環腫瘍 DNA を用いた再発モニタリングに関する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」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ヒトゲノム・遺伝子解析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5月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

頭頸部悪性腫瘍の頻度は全癌の4-5%程度です。発生部位も上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、口腔、鼻・副鼻腔、唾液腺、甲状腺、側頭骨と多岐にわたります。また、発癌のリスク因子も喫煙や飲酒の他、ヒトパピローマウイルス（HPV）、EBウイルス感染によるものなど発癌のメカニズムも異なっています。このような多様性によるものか、頭頸部悪性腫瘍の臨床診療においてバイオマーカー（腫瘍マーカー）を測定する有用性は示されていません。しかしながら、画像診断のみで化学放射線治療後の治療効果を評価することや経過観察中に再発病変を早期に発見することは困難なことが多くあります。循環腫瘍 DNA（ctDNA）は血液中に遊離された腫瘍細胞由来の DNA であり、微小な腫瘍細胞の残存の検出に有用であることが報告されており、治療効果の予測や再発の早期発見に役立つバイオマーカーとしての利用が期待されています。本研究では患者さんごとに腫瘍組織と比較のための正常組織として血液中の白血球から DNA を抽出し、次世代シーケンサーで変異解析を行います。患者さんごとに腫瘍細胞にのみ認める特徴的な遺伝子の変異を同定し、この遺伝子の変異を血液中で検出できるかを検討します。定期的な血液検査の際に、研究用の採血を採血管1本余分に採取させていただき、この採血は複数回行います。患者さんごとの変異遺伝子（循環腫瘍 DNA）が血液中で検出できるかどうかを測定することで、臨床的な治療効果の予測や再発の早期診断が可能かどうか（バイオマーカーとして有用かどうか）を検討したいと考えています。また、将来的に頭頸部悪性腫瘍患者さんの日常診療において利用することも考えています。

3. 研究の対象者について

(1)九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科に頭頸部悪性腫瘍の診断で入院または通院されている患者さんで下記研究に参加されている患者さんが研究の対象者となることがあります。これまで採取した血液、腫瘍組織を二次利用することがあります。

許可番号：700-04

課題名：頭頸部悪性腫瘍に対する網羅的遺伝子解析およびデータベースの構築

許可期間：平成30年5月7日～令和3年12月25日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成30年5月7日～許可日

上記研究に参加されている患者さんで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。

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。

(2)新たに頭頸部悪性腫瘍の診断で入院または通院されている患者さんで、通常診療の際に採血および組織採取（生検もしくは手術）を必要とする方、100名を対象とし、試料（血液、腫瘍組織）、情報を取得させていただき予定です。

貧血等により、採血をすることで健康状態が悪化すると考えられる方は、この研究にご参加いただくことはできません。

4. 研究の方法について

この研究への参加した場合、カルテより以下の情報を取得します。また、採取した組織からDNAを取り出し、遺伝子の変異を調べます。さらに、通常診療での採血8mLに追加して、研究用の血液を8mL余分に採血させていただきます。この採血は複数回させていただきます。採取した血液を用いて、循環DNAを取り出し、変異遺伝子を測定します。血液中の循環腫瘍DNAの測定結果と取得した臨床情報の関係性を分析し、循環腫瘍DNAを測定することで治療効果の予測や再発の早期発見に有用かどうかを明らかにします。

〔取得する情報〕

- ①年齢、②性別、③診断名、④病期分類、⑤病理組織型、⑥治療法、⑦再発情報、⑧転帰、⑨画像データ

血液検査結果（既存の腫瘍マーカー：SCC抗原、CYFRA）

札幌医科大学 フロンティア医学研究所へ研究対象者の方の腫瘍組織のDNA、白血球のDNAを郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。

また、血液中の循環腫瘍DNAを測定するためのdigital PCR解析は基本的には当院で行いますが、対象とする変異に対する試薬が共同研究先の岩手医科大学 医歯薬総合研究所が保有している場合、同大学に解析をお願いすることがあります。その場合、循環DNAサンプルを同大学に郵送します。

このように他施設に解析を依頼する場合がありますが、その場合も、個人が特定できないような匿名化という処理を行い、検体を取り扱います。

5. 研究に関する情報公開について

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ください。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

6. 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公的資金（文科省科研費など）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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5774）

7. 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	九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学分野
（分野名等）	九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科
研究責任者	九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学分野 教授 中川 尚志
研究分担者	九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教 古後 龍之介 九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 小宗 徳孝 九州大学大学院医学系学府耳鼻咽喉科学分野 大学院生 真子 知美

共同研究施設	施設名	研究責任者の職名・氏名	役割
及び	①札幌医科大学フロンティア医学研究所	ゲノム医	解析
試料・情報の	科学分野	教授 時野 隆至	
提供のみ行う	②岩手医科大学医歯薬総合研究所	医療開発分野	解析
施設	特任教授 西塚 哲		

8. 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 耳鼻咽喉・頭頸部外科
（相談窓口）	助教 古後 龍之介
	連絡先：〔TEL〕092-642-5668（内線 5668）

作成日：令和4年4月15日 第1版
〔ホームページ公開用資料〕

〔FAX〕 092-642-5685

メールアドレス：kogo.ryunosuke.984@m.kyushu-u.ac.jp