

同意の取得について：

今回の研究では患者さんから同意取得はせず、その代りに対象となる患者さんへ向けホームページで情報を公開しております。以下、研究の概要を記載しておりますので、本研究の対象となる患者さんで、ご自身の情報は利用しないでほしい等のご要望がございましたら、大変お手数ですが下記のお問い合わせ先までご連絡ください。

研究課題名：

病理学的・分子生物学的診断に基づく高悪性度肺神経内分泌癌の進展形式診断と予後に関する研究

研究責任者：呼吸器外科学・教授 鈴木健司

研究分担者：呼吸器外科学・助教 渡辺 勇

人体病理病態学・准教授 林 大久生

研究協力者：呼吸器外科学・准教授 服部有俊

呼吸器外科学・准教授 高持一矢

呼吸器外科学・准教授 松永健志

呼吸器外科学・准教授 福井麻里子

人体病理病態学講座・助手 浦礼子

研究参加機関：Institute of Pathology, Technical University of Munich,
研究責任者：笠島 敦子

研究の意義と目的：

大細胞神経内分泌癌は通常末梢型で発症することが多いのですが、稀に中枢発生することがあり小細胞肺癌のように気管支長軸に進展することもあります。しかし、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌を含めた高悪性度神経内分泌癌の進展様式に関する報告は少ないです。また肺神経内分泌癌の中に非小細胞肺癌との混合癌も含まれますが、その発生機序も明らかではありません。呼吸器外科医にとって、根治のために完全切除を目指すことが重要であり気管支長軸進展の可能性のある高悪性度神経内分泌癌における臨床病理学的・分子生物学的研究が急務であります。そこで、外科的切除された高悪性度神経内分泌癌の臨床病理学的・分子生物学的診断をもとに、気管支長軸進展の詳細、断端再発の有無、再発形式、予後を検討することで、新たな臨床診断基準を提唱する重要な研究であり、世界へ向けて示唆に富むものと考えます。

観察研究の方法と対象：

方法：後方視的観察研究。肺高悪性度神経内分泌癌の手術症例のホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックから作成した組織アレイを用いて、免疫分子学的組織診断にて解析する。

対象：本研究の対象となる患者さんは、肺癌の方で、西暦 2008 年 4 月から

西暦 2021 年 12 月の間に呼吸器外科で手術を受けた方です。

研究に用いる試料・情報の種類：

利用させていただくカルテ情報は下記です。

患者情報：年齢、性別、原疾患、身体所見、喫煙歴、喫煙指数(pack-year smoking)： $(1 \text{ 日喫煙本数}) \times (\text{喫煙年数}) / 20$ 、術前腫瘍マーカー(CEA, ProGRP)、肺機能検査、CT 所見、PET/CT 所見、臨床病期、病理病期、リンパ節転移、組織型、合併症、既往歴

手術情報：病変部位、手術術式、手術日、リンパ節郭清範囲(郭清なし、ND1、ND2a 以上)、出血量、輸血の有無、手術時間、気管支断端などの迅速病理診断の詳細 根治度、術中・術後の合併症、胸腔ドレーン留置期間、入院期間、病理組織型、リンパ節転移の有無

術後情報：死因、30 日死亡、90 日死亡、再発状況、

病理学的因子：

リンパ節転移及びその経路、リンパ節転移の形態学的診断、リンパ管新生、血管新生、リンパ節転移の個数、リンパ管侵襲、静脈侵襲、腫瘍内脈管侵襲(EVG 染色、D2-40 染色による病理学的診断)、胸膜浸潤、悪性胸水、胸膜播種といった包括的な病理学的因子による確定診断

分子生物学的因子：

免疫染色は神経内分泌マーカーや転写因子(ASCL1, NEUROD1, POU3F3, YAP1)、増殖能や悪性化に関わるタンパク (p53, RB1, bcl-2, MIB-1 等) について免疫染色の発現と予後や臨床病理学的特徴については解析する。

FFPE から DNA, RNA を抽出し、難病の診断と治療研究センターに設置された次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子変異・発現解析を行う。

画像解析：

NanoZoomerXR whole slide scanner (Hamamatsu)により倍率 40 倍でスキャンされた HE 標本、倍率 20 倍でスキャンされた免疫染色標本の画像データをもとに、転写因子発現による形態(核の大きさや形、クロマチン濃度、核小体の有無、浸潤様式など)の相違を、画像解析ソフトウェア QuPath を使用し詳細に分析する。この解析は、Institute of Pathology, Technical University of Munich (管理者：笠島 敦子)にて行われる。

OPTIS MOBILE SYSTEM (Abbott)による光干渉断層法(OCT; Optical coherence tomography)を用い、気管支長軸進展部の局在、内腔状態を分析する。OCT では内腔直径は 10mm まで、長軸方向は 3 秒で 54mm(0.1mm 幅)まで撮影可能である。観察深度が最大 2mm であり、粘膜や粘膜下層の非常に浅い部分に発生した腫瘍の形態を損なうことなく明瞭に確認することが可能である。ホルマリン固定前の摘出検体の責任気管支に気管支鏡を挿入し OCT カテーテルで画像スキャンすることで、病変を同定する。

研究解析期間：研究実施許可日 ~ 西暦 2026 年 12 月 31 日

個人情報の保護：

患者さんの情報は、個人を特定できる情報とは切り離れた上で使用します。また、研究成果を学会や学術雑誌で発表されますが、患者さん個人を特定できる情報は含みません。EU における個人情報の保護に関する制度 General Data Protection Regulation (GDPR)は、下記をご参照ください。

<https://gdpr-info.eu/>

利益相反について：

本研究は、呼吸器外科の自己資金で賄われ、特定の企業からの資金は一切用いない。従って、研究者が企業等とは独立して計画し実施するものであり、研究結果および解析等に影響を及ぼすことは無い。また、本研究の研究者は、「順天堂大学医学系研究利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に則り、順天堂医院医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査を受けるものとする。

お問い合わせ先：

本研究に関するご質問がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護に支障が無い範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお申し出ください。

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者としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることは有りません。

順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器外科

電話：03-3813-3111

研究担当者：渡辺 勇