

～過去に BIM 遺伝子多型の検査をうけられた方へ～

課題名：BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする多施設共同研究

<対象者情報>

過去に上記の研究に参加され、BIM 遺伝子多型の検査を受けられた方を対象に追加の解析を行っております。2016 年 12 月 31 日までに上記の研究への参加に同意され、血液を採取し、検査を受けられた方に追加で実施される遺伝子解析研究の詳細をお知らせするために、院内及びウェブサイト上でお知らせしています。なお、この研究は事務局の金沢大学医学倫理審査委員会と名古屋大学医学部の審査を受け、承認を得て行っているものです。

<研究の背景>

BIM は、細胞死を促進する蛋白質で、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬が EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞に細胞死をおこして効果を示すために必須と考えられており、がん細胞において BIM 発現が低下するとゲフィチニブ（イレッサ®）、エルロチニブ（タルセバ®）やアファチニブ（ジオトリフ®）が効きにくいことが報告されています。2012 年には、東アジア人に特異的な BIM 遺伝子の一部が欠けているタイプ（以下、BIM 遺伝子欠失多型）が発見されました。この BIM 遺伝子欠失多型を持つ人は、白人では認められないのに対し、日本人を含む東アジア人では 12.9%にみられ、BIM 遺伝子の一部が欠けていない人（BIM 遺伝子野生型）に比べると、細胞死を誘導する BIM 蛋白質の発現が低下しており、ゲフィチニブ（イレッサ®）やエルロチニブ（タルセバ®）による治療効果の持続期間が短く、効きにくくなる因子であることが報告されました。さらに、金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科における検討では、この BIM 遺伝子欠失多型を有するとアファチニブ（ジオトリフ®）の効果も減弱す

ることが明らかになりました。また、最近になってこの欠失多型以外のタイプの BIM 遺伝子の多型が、がんに対するチロシンキナーゼ阻害薬の治療効果に影響することが報告されました。

われわれのグループは、ポリノスタット（ゾリンザ®）というお薬がゲフィチニブ（イレッサ®）やエルロチニブ（タルセバ®）が効きにくくなる因子であることが報告された BIM 遺伝子欠失多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞において、細胞死を促進する BIM 蛋白質の発現を上昇させ、ゲフィチニブ（イレッサ®）と併用することで細胞死を誘導することを、がん細胞やマウスを使った実験で明らかにしました。なお、ポリノスタット（ゾリンザ®）は、日本において皮膚 T 細胞リンパ腫の治療薬として認可されておりますが、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の方への有効性は証明されておられません。そこで、我々は、BIM 遺伝子欠失多型を有する EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌患者さんを対象に、標準的な治療が終わった後の治療として、ポリノスタット（ゾリンザ®）+ ゲフィチニブ（イレッサ®）併用治療の臨床試験（医師主導治験：VICTORY-J）を実施しています。

<研究の意義と目的について>

2016 年 12 月 31 日までに本研究に参加頂いた方は既知の BIM 遺伝子欠失多型と EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の関係について解析することに同意を頂き、血液を採取し、遺伝子検査を行いました。しかし、既知の BIM 遺伝子欠失多型以外のタイプの BIM 遺伝子の多型も測定することで、BIM 遺伝子多型と EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の関係についてより詳細に明らかにできると考え、研究計画を改訂しました。

<研究機関ならびに追加解析の対象>

金沢大学附属病院を含む全国の 23 施設が参加しています。

2016 年 12 月 31 日までに本研究に同意され、血液を採取し、BIM 遺伝子多型検査を受けられた患者さん全員が対象です。

<研究の方法>

本研究ではこれまでに BIM 遺伝子欠失多型を測定し、金沢大学で保管している残余 DNA 検体から、BIM 遺伝子に存在するその他の多型を測定します。本研究によって新たな受診や検査などが必要になることはありません。

<個人情報保護への配慮>

本研究で用いられる資料では個人情報は匿名化され、個人が特定されることはありません。また、個人が特定されるような情報は一切公表されません。この研究に参加するかどうかは患者様の自由であり、たとえ研究への参加を拒否された場合でも不利益を受けることは一切ありません。上記の研究対象に該当する患者様で、ご自身の検体を BIM 遺伝子多型の追加解析に使わないで欲しいというご希望やご質問があれば、2017 年 12 月 31 日までに下記の窓口までご連絡ください。

<研究参加に伴う費用について>

本研究は保管された試料(血液から抽出した DNA)を用いて実施いたします。そのため患者様に新たな費用が生じることはありません。

なお、この研究への協力に対しての報酬はありません。

<解析結果の開示について>

今回の研究計画改訂によって追加で解析される BIM 遺伝子の多型が陽性であっても、ポリノスタット（ゾリンザ®）＋ ゲフィチニブ（イレッサ®）併用治療の臨床試験に参加することはできませんので、追加解析で得られた結果については、患者様に開示することは原則ありません。

<知的財産権について>

本研究により知的財産権が発生した場合も試料を提供した方に知的財産権は発

生しません。

＜研究組織、研究責任者および研究分担者＞

研究責任者名：矢野 聖二（腫瘍内科・教授）

主研究機関名：金沢大学がん進展制御研究所

金沢大学附属病院がんセンター

連絡先 076-265-2794

共同研究機関：

東京大学大学院医学系研究科	責任者 間野 博行（細胞情報学分野・教授）
埼玉医科大学	責任者 太田 洋充（呼吸器内科・講師）
名古屋大学	責任者 長谷川 好規（呼吸器内科・教授）
静岡県立静岡がんセンター	責任者 高橋 利明（呼吸器内科・部長）
東北大学	責任者 井上 彰（緩和医療学分野・教授）
徳島大学	責任者 西岡 安彦（呼吸器・膠原病内科・教授）
先端医療センター病院	責任者 片上 信之（総合腫瘍科・副院長）
兵庫県立がんセンター	責任者 里内 美弥子（呼吸器内科・部長）
名古屋医療センター	責任者 小暮 啓人（呼吸器科）
福井大学	責任者 石塚 全（内科学3・教授）
石川県立中央病院	責任者 西 耕一（呼吸器内科・科長）
公立陶生病院	責任者 木村 智樹（呼吸器・アレルギー疾患内科・部長）
JCHO 北海道病院	責任者 原田 敏之（呼吸器内科・部長）
大曲厚生医療センター	責任者 中川 拓（呼吸器外科・科長）
宮城県立がんセンター	責任者 前門戸 任（呼吸器内科・診療科長）
富山大学	責任者 林 龍二（第一内科・診療副科長）
埼玉医科大学国際医療センター	責任者 小林 国彦（呼吸器内科・教授）
金沢医科大学	責任者 梶 博久（呼吸器内科・教授）

大垣市民病院	責任者 進藤 丈 （呼吸器内科・部長）
豊橋市民病院	責任者 鈴木 隆二郎 （呼吸器内科・部長）
市立四日市病院	責任者 池田 拓也 （呼吸器内科・部長）
自治医科大学	責任者 萩原 弘一 （教授）
小牧市民病院	責任者 小島 英嗣 （呼吸器内科・部長）

＜問い合わせ、苦情等の窓口＞

名古屋大学医学部附属病院 呼吸器内科

説明担当医師氏名：近藤征史 （電話 052-743-2167）、

名古屋大学医学部総務課 （電話 052-744-2479）