

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「可及的摘出術が行われた初発膠芽腫に対するカルムスチン脳内留置用剤を用いた標準治療確立に関する研究」
日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「高齢者初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用寡分割放射線治療の最適化に関する研究開発」
国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」

JCOG2216A

神経膠腫における効果予測因子と予後因子に関する探索的研究

実施計画書 ver. 1.1.0

An Exploratory Study for Prognosis and Efficacy Predication Marker
in Patients with Glioma

グループ代表者: 成田 善孝

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

研究代表者: 市村 幸一

杏林大学医学部病理学教室

〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

研究事務局: 荒川 芳輝

京都大学医学部附属病院 脳神経外科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

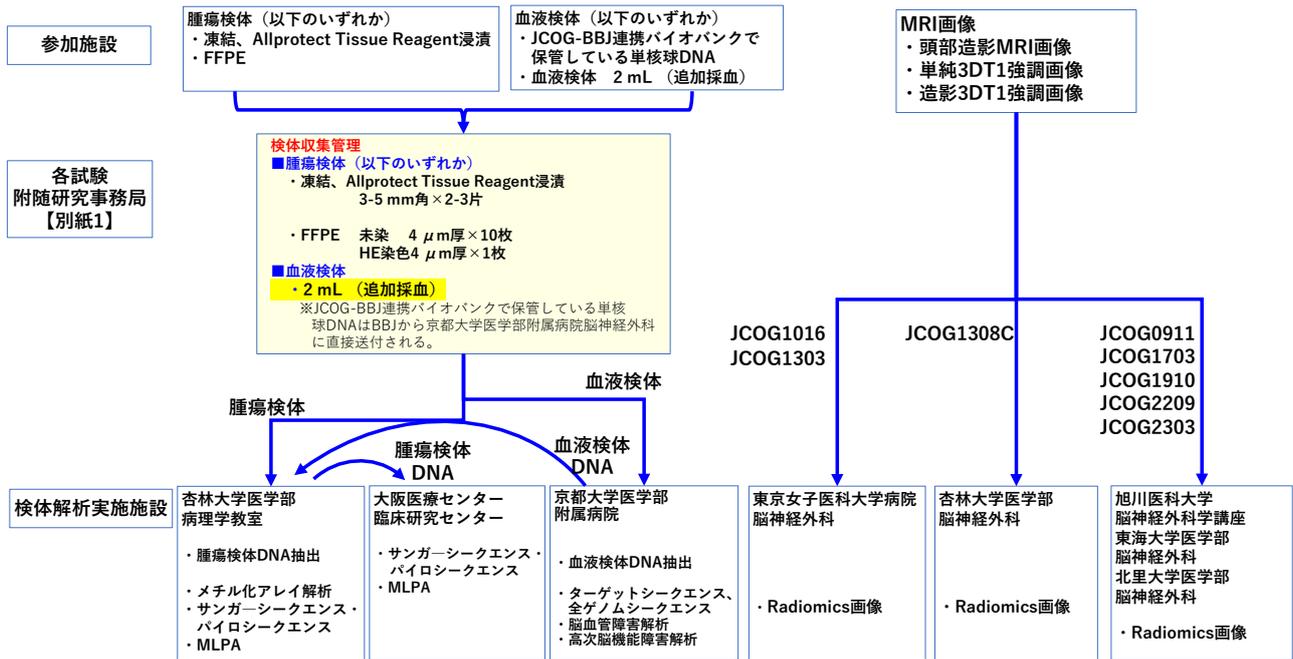
2023年1月22日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会 承認

2024年9月13日 ver. 1.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会 承認

2024年11月25日 京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会 承認

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 本附随研究で実施する解析内容と担当機関

本附随研究の目的 「1. 目的」	解析手法 「4. 方法」	試料解析担当	データ解析担当 (バイオインフォマティクス解析など)	試料解析データと臨床情報を突合させた統計解析
目的 1: 神経膠腫の病理診断・分子診断の施設判定と中央判定の差異の解析	4.2.2. サンガーシーケンス解析 パイロシーケンス解析	杏林大学医学部 大阪医療センター	杏林大学医学部 大阪医療センター	JCOG データセンター 統計部門
目的 2: 神経膠腫の予後因子や有害事象に関わる特徴的なバイオマーカー解析	4.2.3. MLPA 解析			
目的 3: WHO 脳腫瘍分類第 5 版分類における神経膠腫の至適治療の解析	4.2.4. ターゲットシーケンス解析 エクソームシーケンス解析	京都大学医学部 附属病院	京都大学医学部附属病院	
	4.2.5. MGMT プロモーター領域のメチル化解析 4.2.6. ゲノムワイドメチル化解析	杏林大学医学部	杏林大学医学部	JCOG データセンター 統計部門
目的 4: 神経膠腫の予後と治療効果に関わる画像特徴量の Radiomics 解析	4.2.7. Radiomics 画像解析	—	東京女子医科大学病院 杏林大学医学部附属病院 旭川医科大学 東海大学医学部 北里大学医学部	東京女子医科大学病院 杏林大学医学部附属病院 旭川医科大学 東海大学医学部 北里大学医学部
目的 5: 神経膠腫の脳血管障害、高次脳機能障害に関する因子の解析	4.2.8. 脳血管障害の解析 4.2.9. 高次脳機能障害の解析	—	京都大学医学部附属病院	京都大学医学部附属病院

0.3. 目的

JCOG 脳腫瘍グループが実施した/実施中の別紙 1 に示す JCOG 試験(以下、本体研究)の登録患者のうち、本附随研究の適格規準をすべて満たした患者を対象に、腫瘍検体と血液を用いて神経膠腫の各治療評価項目に関わるバイオマーカーや画像特徴量を同定することを目的に探索的に解析する。

- 目的 1: 神経膠腫の病理診断・分子診断の施設判定と中央判定の差異の解析
- 目的 2: 神経膠腫の予後因子や有害事象に関わる特徴的なバイオマーカー解析
- 目的 3: WHO 脳腫瘍分類第 5 版分類における神経膠腫の至適治療の解析
- 目的 4: 神経膠腫の予後と治療効果に関わる画像特徴量の Radiomics 解析
- 目的 5: 神経膠腫の脳血管障害、高次脳機能障害に関する因子に関わる解析
- 目的 6: FLAIR 高信号病変のプロファイル、予後や治療効果に関わる特徴的なバイオマーカー解析
- 目的 7: 放射線治療の効果、有害事象に関わる解析

0.4. 対象

JCOG 脳腫瘍グループが実施した/実施中の別紙 1 に示す JCOG 試験(以下、本体研究)に同意された患者のうち、本附随研究計画書に関する倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) などの審査承認に基づく医療機関の長の承認が得られ、以下の選択規準を満たす患者を対象とする。

0.4.1. 対象患者の選択規準

以下のすべてを満たす患者を本附随研究の登録適格例とする。

- 1) 別紙 1 に示す本体研究のいずれかに登録されている。
- 2) 以下の①と②、もしくは①の提出が可能である。
 - ① 腫瘍検体の凍結組織(推奨)、FLAIR 高信号病変検体の凍結組織(JCOG2209 B 群の FLAIrectomy 群の場合のみ)
腫瘍検体および FLAIR 高信号病変検体のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)薄切検体、採取時に Allprotect Tissue Reagent(QIAGEN)に保存された腫瘍検体
JCOG1016B、JCOG1303B でバイオバンク・ジャパン(BBJ)にて保管されている腫瘍検体
本体研究で実施された中央病理診断後の検体を含む
 - ② 以下の(1)、(2)のいずれかに該当する血液 DNA。ただし、本附随研究への参加にあたり、新たな採血について同意が得られている場合は不要。
 - (1) JCOG1016B、JCOG1303B でバイオバンク・ジャパン(BBJ)にて保管されている
 - (2) 本体研究参加施設に保管されており提出可能なもの
- 3) 以下のいずれかを満たす。
 - ① 本附随研究への参加について患者本人から文書で同意が得られている。
ただし、患者本人が意識障害、認知機能障害や失語などのために説明内容の理解・同意が困難である場合には、代諾者からの文書での同意を許容する。また、説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって患者本人の署名が困難である場合は、患者本人の同意確認の署名を代筆者が行ってもよい。代諾者および代筆者は、配偶者もしくは二親等以内の親族とする。
 - ② 本附随研究参加時に、参加施設が導入している将来的に他の試料解析研究に利用される可能性についての包括的同意が得られている。ただし、その場合は、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けた場合に限り、既存試料を利用することができる。
 - ③ 既に死亡している、あるいは追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない場合は、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けたときに限り、既存試料を利用することができる。

0.5. 方法

1) 医療機関の承認

参加施設の施設研究責任者または施設コーディネーターは、倫理審査委員会の審査承認に基づく本附随研究実施に関する研究機関の長による研究許可を取得した後、研究許可通知等の承認関連書類を研究事務局へメールにて送付する。

2) 同意取得

本附随研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究参加について同意するか否かを確認する。患者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本附随研究の同意書を用い、患者本人による署名を得る。ただし、患者本人が意識障害、認知機能障害や失語などのために説明内容の理解・同意が困難である場合には、代諾者からの文書での同意を許容する。また、説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって患者本人の署名が困難である場合は、患者本人の同意確認の署名を代筆者が行ってもよい。代諾者および代筆者は、配偶者もしくは二親等以内の親族とする。

一方、既に死亡、あるいは追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない場合、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管理した上で、研究の実施について研究対象者に通知または公開し、インフォームド・コンセントを受けずに既存試料・情報を利用する。

また生体試料・情報の収集に関して包括的同意を取得している施設においては、事前に自施設で収集した血液や MRI 画像が使用可能な場合には、本附随研究の試料・情報として使用可能とする。

3) 検体・情報の準備

① 腫瘍検体 初発・再発時

試料	細切/薄切条件	備考
凍結検体または、 Allprotect Tissue Reagent (QIAGEN) 浸漬検体	3-5 mm 角× 2-3 片	新鮮腫瘍検体を保存 液中に凍結保存した 検体も許容する。
FFPE 検体 (プレパラート)	未染	4 μm 厚×10 枚
	HE 染色	4 μm 厚×1 枚
		初発・再発時の凍結検体、 Allprotect Tissue Reagent (QIAGEN) 浸漬 検体をそれぞれ提出する。 初発・再発時の FFPE 検体をそれぞれ提出 する。 1 患者あたり、以下をセットにして提出する。 未染: 4 μm 厚×10 枚 HE 染色: 4 μm 厚×1 枚

② 血液検体

試料	必要量	備考
単核球 DNA	10 μg	JCOG-BBJ 連携バイオバンクで保管さ れている単核球 DNA
血液	2 mL EDTA 採血管(紫のスピッツ)×1 本	本附随研究への参加にあたり、採血の 同意が得られた場合のみ

③ MRI 画像

画像の種類	備考
頭部造影 MRI 画像 ・ スライス厚 5 mm 以下の T1 強調画像・T2 強調画像ま たは FLAIR 法での axial 像・造影 T1 強調画像 axial 像・ 拡散強調画像 単純 3D T1 強調画像 造影 3D T1 強調画像	各本体研究プロトコルに従 い、同じ条件で撮像された MRI 画像を準備する。
撮像のタイミン グ	本体研究登録前の適格性確認 ~プロトコル治療開始前 プロトコル治療中 プロトコル治療完了/中止後
各本体研究のプロトコルに 従って撮像した MRI 画像すべ て	

4) 検体・情報の送付

① 腫瘍検体

腫瘍検体は、別紙 1 に示す各試験附随研究事務局に送付する。

腫瘍検体は、各試験附随研究事務局にてとりまとめられた後に、杏林大学医学部病理学教室に送付される。原則凍結検体の送付とするが、Allprotect Tissue Reagent (QIAGEN) 浸漬検体、FFPE 検体の送付を許容する。

初発・再発時の検体をそれぞれ提出することとするが、JCOG1910 では初発時腫瘍検体を収集済みであることから、再発時の検体のみを提出する。

② 血液検体

本附随研究では、バイオバンクの血液の使用を基本とするが、必要に応じて新たな採取を行う。

バイオバンクの血液 DNA は、京都大学医学部附属病院脳神経外科に送付される。新たに採血する場合は、

EDTA 採血管(紫のスピッツ)を用い、よく攪拌した後に冷蔵で各試験附随研究事務局に送付されて収集される。その後、各事務局は、収集した血液検体を京都大学医学部附属病院脳神経外科に送付する。

③ MRI 画像

3)-③で準備した画像解析研究事務局に送付または直接手渡す。

5) 検体・画像解析

解析手法	実施施設名	備考
サンガーシーケンス解析	杏林大学医学部病理学教室	
パイロシーケンス解析	大阪医療センター・臨床研究センター	
MLPA 解析	杏林大学医学部病理学教室	
	大阪医療センター・臨床研究センター	
ターゲットシーケンス解析	京都大学医学部附属病院	
エクソームシーケンス解析	クリニカルバイオリソースセンター・病理診断科	
MGMTプロモーター領域のメチル化解析	杏林大学医学部病理学教室	
ゲノムワイドメチル化解析	杏林大学医学部病理学教室	
Radiomics 画像解析	東京女子医科大学病院 脳神経外科	JCOG1016 JCOG1303
	杏林大学医学部 脳神経外科	JCOG1308C
	旭川医科大学 脳神経外科学講座	JCOG0911
	東海大学医学部 脳神経外科	JCOG1703 JCOG1910 JCOG2303
	北里大学 脳神経外科	JCOG2209
脳血管障害の解析	京都大学医学部附属病院 脳神経外科	
高次脳機能障害の解析	京都大学医学部附属病院 脳神経外科	

④ サンガーシーケンス・パイロシーケンス解析

腫瘍検体より抽出された DNA を用いて TERT プロモーター、IDH1/2、H3.3、H3.1、BRAF のホットスポット変異についてサンガーシーケンスまたはパイロシーケンス解析を実施する。

⑤ MLPA 解析

腫瘍検体より抽出された DNA を用いて MLPA 解析を行い、1p/19q co-deletion の有無、第 7 染色体増加、第 10 染色体欠失、EGFR 遺伝子増幅、CDKN2A/B 遺伝子欠失を判定する。

⑥ ターゲットシーケンス解析、エクソームシーケンス解析

腫瘍検体および末梢血単核球より抽出された DNA を用いてターゲットシーケンス、エクソームシーケンスを行う。

⑦ MGMT プロモーター領域のメチル化解析

腫瘍検体から抽出された DNA を用いて、パイロシーケンスを用いて MGMT プロモーター領域のメチル化の有無を解析する。

⑧ ゲノムワイドメチル化解析

腫瘍検体から抽出された DNA を用いて、メチル化プロファイルの解析を行い、解析で得られたデータをドイツがん研究センター(DKFZ)のウェブサイト(Moleculareuropathology.org)にアップロードすることにより、DKFZ molecular classification を行う。No match となった患者についてはt-SNE 解析によりデータベース上の reference と比較して、腫瘍型の同定を行う。

⑨ Radiomics 画像解析

MRI の T1 強調画像、T2 強調画像、造影 T1 強調画像、FLAIR 画像等を用いた Radiomics 画像解析を行い、MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化、RANO 規準による増悪判定、高次脳機能障害のとの関連等を評価するほか、MRI 検査の撮影条件の実態を把握する。

⑩ 脳血管障害の解析

サンガーシーケンスまたはパイロシーケンス解析により、クローン性造血で重要な遺伝子として知られている DNMT3A、TET2、ASXL1、PPM1D、JAK2、TP53、SF3B1、U2AF1 の single-nucleotide variants and indels

(SNVs/indels)と copy number alterations (CNAs)を解析し、神経膠腫患者における脳血管障害の頻度やその転記等との関連を解析する。

⑪ 高次脳機能障害の解析

別紙 1 に示す本体研究の MMSE、HVLТ-R、MoCA-J、TMT、就業率調査で得られた情報と、上記①～⑦で得られた分子情報、画像特徴量を用いた解析を行い、高次脳機能評価に関わるバイオマーカーの同定を試みる。

6) 統計解析

① サンガーシーケンス・パイロシーケンス解析、MLPA 解析、ターゲットシーケンス解析、エクソームシーケンス解析、MGMT プロモーター領域のメチル化解析、ゲノムワイドメチル化解析

統計解析実施施設(国立がん研究センター中央病院 JCOG データセンター 統計部門、京都大学医学部附属病院)は、各試料解析実施施設から受領した試料解析結果と、JCOG データセンターのデータマネジメント部門から受領した臨床データを統合する。この統合したデータセットを用いて、有害事象の発現、神経膠腫の予後、各本体研究の治療群との関連等を探索するための統計解析を行う。

② Radiomics 画像解析

統計解析実施施設(東京女子医科大学病院 脳神経外科、杏林大学医学部付属病院 脳神経外科、旭川医科大学 脳神経外科学講座、東海大学医学部 脳神経外科、北里大学 脳神経外科)は、Radiomics 画像解析で得られた結果、各試料解析実施施設から受領した試料解析結果と、JCOG データセンターの統計部門から受領した臨床データを統合する。この統合したデータセットを用いて、神経膠腫患者における MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化、RANO 規準による増悪判定、高次脳機能障害との関連等を探索するための統計解析を行う。

③ 脳血管障害、高次脳機能障害解析

統計解析実施施設(東京女子医科大学病院 脳神経外科、杏林大学医学部付属病院 脳神経外科、旭川医科大学 脳神経外科学講座、東海大学医学部 脳神経外科、北里大学 脳神経外科)は、脳血管障害解析、高次脳機能障害解析で得られた結果、各試料解析実施施設から受領した試料解析結果と、JCOG データセンターの統計部門から受領した臨床データを統合する。この統合したデータセットを用いて、神経膠腫患者における脳血管障害の頻度やその転記等との関連の探索や、高次脳機能評価に関わるバイオマーカーの同定を目的とした統計解析を行う。

0.6. 研究期間

研究期間は研究許可日～2030年3月までとする。

0.7. 問い合わせ先

研究事務局: 荒川 芳輝

京都大学医学部附属病院 脳神経外科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54