

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

科学研究費補助金 基盤研究(B)

「画像変換と深層学習によるマルチオミクス統合解析と病態や薬剤応答機序の解明の方法論」

科学研究費補助金 基盤研究(B)

「多層的遺伝子解析を用いた高悪性度軟部肉腫に対する個別化医療の開発」

# JCOG1306A1

JCOG1306「高悪性度非円形細胞肉腫に対する adriamycin, ifosfamide による  
補助化学療法と gemcitabine, docetaxel による補助化学療法とのランダム化  
第 II/III 相試験」の附随研究

高悪性度非円形細胞肉腫における予後因子および補助化学療法の  
治療効果予測因子となる遺伝子変異の探索的研究計画書 ver. 1.1

Exploratory study for the biomarkers of high grade soft tissue sarcoma

グループ代表者: 尾崎 敏文

岡山大学 整形外科

研究代表者 : 田仲 和宏

大分大学 整形外科

〒879-5593 大分県由布市狭間町医大ヶ丘 1-1

研究事務局 : 中谷 文彦

国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

2020年11月2日

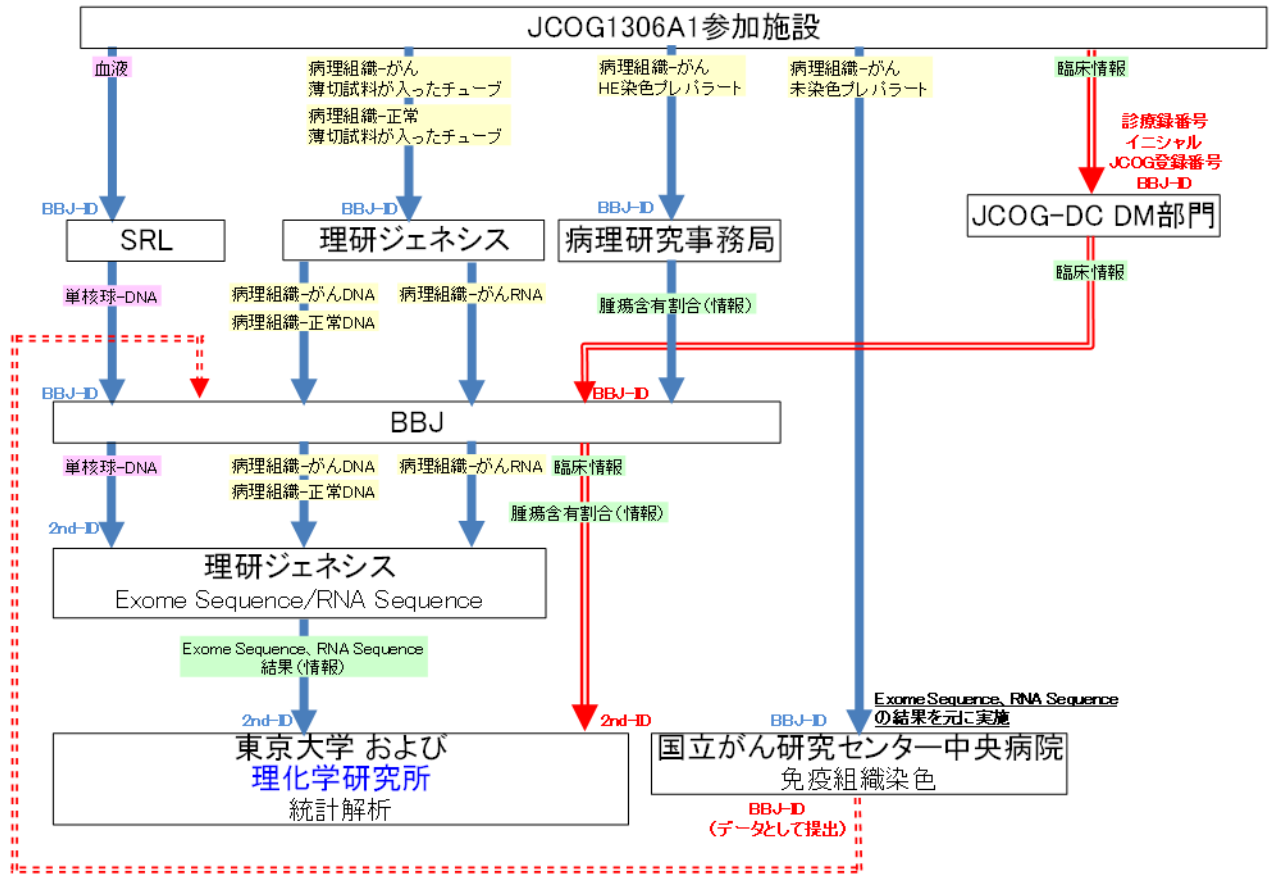
JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2023年11月17日

ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11月20日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

JCOG1306「高悪性度非円形細胞肉腫に対するアドリアマイシン、イフォスファミドによる補助化学療法とゲムシタビン、ドセタキセルによる補助化学療法とのランダム化第 II/III 相試験」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)において、以下を探索的に検討する。

1) 目的 1: 非円形細胞肉腫患者の遺伝子異常および遺伝子発現シグニチャーのベースラインデータの記述、および臨床病理学的因子との関連の検討

- ① 非円形細胞肉腫の遺伝子異常のベースラインデータの記述
- ② 非円形細胞肉腫の遺伝子発現シグニチャーのベースラインデータの記述
- ③ 非円形細胞肉腫における遺伝子異常および遺伝子発現シグニチャーと臨床病理学的因子の関連の検討

2) 目的 2: 非円形細胞肉腫患者の遺伝子異常および遺伝子発現シグニチャーと画像および病理学的奏効割合、全生存期間、無増悪生存期間との関連の検討

3) 目的 3: 非円形細胞肉腫患者の生殖細胞系列遺伝子変異と補助化学療法有害事象との関連の検討

0.3. 対象

JCOG1306「高悪性度非円形細胞肉腫に対するアドリアマイシン、イフォスファミドによる補助化学療法とゲムシタビン、ドセタキセルによる補助化学療法とのランダム化第 II/III 相試験」に登録された患者のうち、試料の外部提供に関する IRB (施設倫理審査委員会: Institutional Review Board) 承認に基づく研究機関の長の研究実施許可が得られ、以下の選択規準を満たす患者を対象とする。

## 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) JCOG1306 に登録されている。
- 2) 腫瘍切開生検組織または原発巣切除組織のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 薄切標本の提出が可能である。
- 3) 以下の①、②のいずれかを満たす。
  - ① 共通バンキングでの血液の提供と保存病理組織の将来の研究利用に関する同意が得られている。
  - ② 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。  
以下に該当する場合は、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。
    - (1) 既に他界されている、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。
    - (2) 本附随研究参加時に、参加施設が導入している、将来的に他のヒトゲノム・遺伝子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。

## 0.4. 方法

### 1) 医療機関の承認

JCOG1306 参加施設において、施設倫理審査委員会等の審査にて本プロトコールについて研究機関の長の承認を得る。

### 2) 同意取得

#### (1) 共通バンキングの同意が得られている場合

新たに同意を取得しない。ただし、本附随研究に関する情報は JCOG ウェブサイト (<https://jcog.jp/>) で公開し、患者が拒否できる機会を保障する。

#### (2) 共通バンキングの同意が未取得で、本附随研究で同意を得る場合

本附随研究についての説明を行う。できる限り同意を得ることを基本とするが、死亡や追跡不能など説明を行うことができない場合にも病理組織試料は収集する。

### 3) 試料の採取および標本作成

#### (1) 病理組織試料

試料	用途	薄切条件、枚数	作業内容	送付先	備考
腫瘍組織	DNA 抽出用	10 μm 厚 × 10 枚	専用チューブに入れる。	理研ジェネシス	対象患者全て
	RNA 抽出用	10 μm 厚 × 10 枚	専用チューブに入れる。	理研ジェネシス	
	腫瘍含有割合評価用	5 μm 厚 × 1 枚	HE 染色を行う。	研究事務局※	
正常組織 (非癌部組織)	DNA 抽出用	10 μm 厚 × 10 枚	専用チューブに入れる。	理研ジェネシス	共通バンキングの同意が未取得で、本附随研究で同意を得た場合

※ 腫瘍含有割合評価用の HE 染色プレパラートは、研究事務局に送付する。研究事務局が回収・整理した後、まとめて病理研究事務局に評価を依頼する。

#### (2) 血液検体

JCOG-BBJ 連携バイオバンク実施計画書に従って、採取され、BBJ に保管された DNA を利用する。本附随研究のために新たに採血しない。

### 4) 試料の送付、処理

#### (1) 病理組織試料

##### ① 組織 DNA、RNA

薄切 FFPE 癌部/非癌部からの DNA 抽出、薄切 FFPE 癌部からの RNA 抽出は検体処理業者(理研ジェネシス)が実施した後に BBJ に送付される。

## ② HE 染色プレパラート

病理研究事務局は、HE 染色プレパラートを用いて腫瘍含有割合を評価し、その結果を試料解析実施施設(理化学研究所および東京大学)に報告する。

### (2) 血液検体

JCOG-BBJ 連携バイオバンク実施計画書に従って BBJ-ID で保管されている血球 DNA は検体処理業者(理研ジェネシス)に送付される。

## 5) 試料解析、データ解析

### (1) 腫瘍組織における遺伝子変異解析

エクソンシーケンス解析は検体処理業者(理研ジェネシス)で実施される。試料解析実施施設(理化学研究所および東京大学)では、エクソンシーケンス解析で得られた情報について、非癌部組織における DNA 変異情報や、変異の蛋白質への影響に関する情報などを加味した上で、臨床的に意味のある腫瘍由来 DNA の遺伝子変異を抽出する。抽出した遺伝子および塩基の、患者ごとのステータスを 2 値データ(変異有無)の形式にしたデータセットを作成する。

### (2) 腫瘍組織における発現解析

RNA シーケンス解析は検体処理業者(理研ジェネシス)で実施される。個々の発現について、変異や変異に伴う蛋白質への影響に関する情報などを加味した上で、臨床的に意味のある RNA の発現/発現量を抽出する。抽出した RNA の発現/発現量の、患者ごとのステータスを 2 値データ(変異有無)の形式にしたデータセットを作成する。

### (3) 免疫組織染色(タンパクレベル)による解析

研究事務局(国立がん研究センター中央病院)において免疫組織染色による評価を行う。個々の発現について、遺伝子変異/発現解析で得られた情報などを加味した上で、臨床的に意味のあるタンパクの発現を抽出する。

## 6) 統計解析

統計解析実施施設(理化学研究所および東京大学)は、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、高悪性度非円形細胞肉腫における予後因子やアドリアマイシン、イフォスファミド併用術前術後化学療法および、ゲムシタビン、ドセタキセル併用術前術後化学療法の効果予測に有用な遺伝子異常または遺伝子発現の網羅的な探索や、補助化学療法における重篤な有害事象に関連する遺伝子異常等を探索するための統計解析を行う。

## 0.5. 研究期間

研究許可日～2028 年 8 月まで

## 0.6. 問い合わせ先

研究事務局:中谷 文彦

国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1