

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
「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における標準治療の確立と上部尿路癌予後予測マーカーの開発」
国立がん研究センター研究開発費 29-A-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」班

JCOG1403A1

「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における術直後単回ピラルビシン

膀胱内注入療法のランダム化比較第Ⅲ相試験」の附随研究

上部尿路癌における予後予測マーカーの開発 研究実施計画書 ver. 1.0

Development of prognostic and predictive biomarkers for

upper urinary tract urothelial cancer

グループ代表者: 西山 博之

筑波大学大学院医学研究科 泌尿器科

研究代表者 : 西山 博之

筑波大学大学院医学研究科 泌尿器科

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

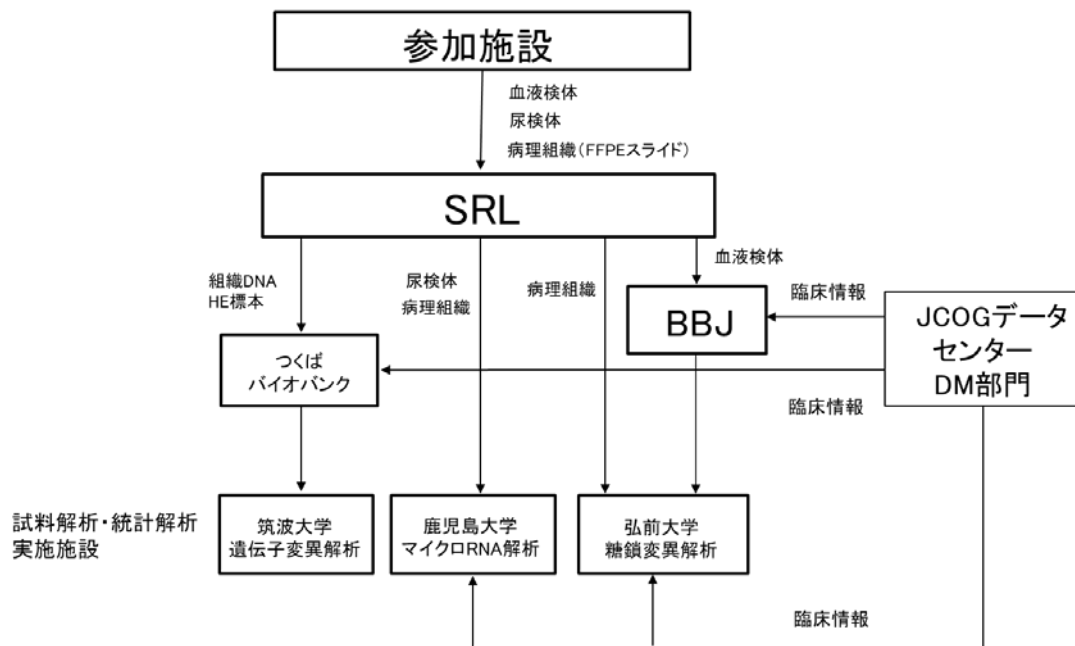
研究事務局 : 小島 崇宏

筑波大学 腎泌尿器外科

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

0. 概要

0.1. シェーマ



JCOG1403A1 で行う解析

- 1) 上部尿路癌の同定におけるバイオマーカーの精度
- 2) バイオマーカーと臨床病理学的因子の関連
- 3) バイオマーカーを用いた全生存期間、無再発生存期間、無膀胱内再発期間の予後因子解析
- 4) 遺伝子変異を用いたピラルビシン膀胱内注入療法の効果予測因子の探索的検討

0.2. 目的

JCOG1403「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における術直後単回ピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化比較第Ⅲ相試験」の登録患者において、以下を探索的に検討し、上部尿路癌の膀胱内再発・進展および治療感受性を予測する分子マーカーを開発する。

- 1) 上部尿路癌の同定におけるバイオマーカーの精度
検討するバイオマーカー: 尿中マイクロ RNA、血漿中糖鎖変異
- 2) バイオマーカーと臨床病理学的因子の関連
検討するバイオマーカー: 尿中マイクロ RNA、血漿中糖鎖変異、遺伝子変異
- 3) バイオマーカーを用いた全生存期間、無再発生存期間、無膀胱内再発期間の予後因子解析
検討するバイオマーカー: 尿中マイクロ RNA、血漿中糖鎖変異、遺伝子変異
- 4) 遺伝子変異を用いたピラルビシン膀胱内注入療法の効果予測因子の探索的検討
検討するバイオマーカー: 遺伝子変異

0.3. 対象

JCOG1403「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における術直後単回ピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化比較第Ⅲ相試験」の一次登録例のうち組織学的に上部尿路癌と診断された患者を対象とする。さらに、試料の他機関提供を含めて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、手術組織のパラフィン固定プレパラート、手術前後の尿検体、JCOG-バイオバンク・ジャパン (以下、BBJ) 連携バイオバンク実施計画書に従い収集、保存されている既存試料のいずれかが得られる患者を対象とする。

0.4. 方法

- 1) JCOG1403 参加施設において、施設倫理審査委員会等で研究実施計画書の審査を受け、本附随研究実施について研究機関の長の許可を得る。
- 2) 各施設にて追跡中で新たに説明が可能な患者より、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(尿検体、病理組織試料、血漿検体)の送付の流れは以下のとおり
 - ① JCOG Web system への試料登録、伝票印刷
試料の送付前に JCOG Web system で試料登録を行い、試料送付用の伝票を印刷する。
 - ② 尿検体(マイクロ RNA 解析用)
該当患者の尿を遠心管(容量 50 mL)に 50 mL ずつ採取する。遠心管の側面に油性ペンで試料登録番号(BBJ-ID)を記入する。参加施設から BBJ-ID を患者識別情報として、SRL に収集される。収集された尿検体は SRL にて前処理が行われた後に、BBJ-ID を患者識別情報として試料解析実施施設(鹿児島大学)に送付される。
生体試料収集における包括同意または尿検体の事前収集に関する計画書で患者の同意が得られている場合には、各参加施設において尿検体の採取、前処理後の保管を可とする。本附随研究の同意取得後に、BBJ-ID を患者識別情報として試料解析実施施設に送付される。
 - ③ 病理組織試料(未染色プレパラート)
病理組織試料の対象は、原発巣である腎盂尿管腫瘍組織および非癌部組織である。マイクロ RNA 用、糖鎖染色用、DNA 抽出用に 5 μm 厚の薄切切片を作成する(癌部 15 枚、非癌部 5 枚)。参加施設から BBJ-ID を患者識別情報として、SRL に収集される。BBJ-ID を患者識別情報として試料解析実施施設に癌部スライドは送付される(鹿児島大学 5 枚、弘前大学 5 枚)。SRL はスライドから DNA 抽出を行い(癌部 4 枚、非癌部 4 枚)、さらに、癌部および非癌部の HE 染色プレパラートを作製する。SRL は、これらをつくばヒト組織バイオバンクセンターに送付する。つくばヒト組織バイオバンクセンターの匿名化情報管理者により BBJ-ID とは別の匿名化番号(以下 Tsukuba-ID)が割り当てられた後に、DNA 検体を凍結保存する。解析時に試料解析実施施設(筑波大学)に送付する。
 - ④ 血漿検体
BBJ へ収集された血漿検体は、BBJ 内の匿名化情報管理者により BBJ-ID とは別の匿名化番号(以下 2nd-ID)が割り当てられた後に、試料解析実施施設(弘前大学)に送付される。
- 4) 尿検体は鹿児島大学に集められ、Deep Sequencing 解析により作成したマイクロ RNA 発現プロファイルに基づく候補マイクロ RNA の発現を Real-time PCR にて定量測定する。
糖鎖変異解析は弘前大学で行われる。抗 GCNT-1 モノクローナル抗体、抗 GCNT-2 モノクローナル抗体、抗 GnT-V モノクローナル抗体による免疫染色を行い、その染色性から陰性、陽性の 2 値に分類する。また、候補糖鎖変異(5 種類程度)について質量解析を用いて定量を行う。
- 5) 筑波大学において遺伝子パネルを用いたターゲットシーケンスまたはエキソーム解析を行う。コントロールには非癌部組織を用いる。原発腫瘍に加えて、検体が収集可能な患者では再発腫瘍についても解析する。患者ごとに遺伝子変異のステータスを 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。
- 6) JCOG データセンター統計部門から試料解析施設または BBJ に BBJ-ID を匿名化番号として臨床情報が送付される。BBJ は BBJ-ID に対応する 2nd-ID を割り当てた後に、臨床情報を試料解析実施施設(弘前大学)に送付する。
- 7) 試料解析施設において、試料解析結果と臨床情報を Tsukuba-ID、BBJ-ID、2nd-ID を用い、各バイオマーカーと、有効性や予後のアウトカムとの関連を調べる統計解析を行う。

0.5. 研究期間

研究許可日～2026 年 10 月まで

本附随研究は本体研究(JCOG1403)の最終解析の生存データを用いるため、本体研究の追跡期間終了後(2024 年 10 月)の解析期間を 2 年間とし、2026 年 10 月で終了予定とする。

0.6. 問い合わせ先

研究事務局: 小島 崇宏

筑波大学 腎泌尿器外科

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1