

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)  
脳腫瘍グループ

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 (H20-がん臨床-一般-019)  
「悪性神経膠腫に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究」班  
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 20 指-4  
「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

# JCOG0911-A1

「初発膠芽腫に対するインターフェロン- $\beta$  + テモゾロミド併用化学放射線療法の  
ランダム化第 II 相試験 (JCOG0911)」の附随研究

## 化学療法、放射線療法を施行した膠芽腫例における効果予測因子および 予後因子に関する研究実施計画書 ver1.0

グループ代表者: 渋井壮一郎

国立がん研究センター中央病院脳神経外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

試料解析研究代表者: 若林俊彦

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科  
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

試料解析研究事務局: 夏目敦至

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科  
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

成田善孝

国立がん研究センター中央病院脳神経外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

一次審査提出 2010 年 3 月 30 日  
プロトコール承認 2010 年 10 月 25 日

## 0. 概要

### 0.1. 目的

#### 1) 目的 1: MGMT 測定の最適な方法の検討

膠芽腫において、O<sup>6</sup>-methylguanine DNA-methyltransferase (*MGMT*) DNA 修復遺伝子がプロモーターのメチル化により後成的に Silencing することで、アルキル化剤で障害を受けた腫瘍細胞の DNA の修復が妨げられ、生存期間が延長すると報告されている。しかし、MGMT 測定法は数多く報告されており、どの手法が適切なものかについての結論は下されていない。本研究では、タンパクと DNA メチル化の双方を定性的、定量的に測定し、膠芽腫に対する予後予測にとって最も適切な MGMT 測定法を探索的に検討することを第一の目的とする。

#### 2) 目的 2: IT 療法の治療効果と MGMT 発現の関連の検討

JCOG0911「初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化第 II 相試験」では、膠芽腫の標準治療であるテモゾロミド(TMZ)と放射線併用療法にインターフェロン(IFN)-β を上乗せした IT 療法を試験治療として設定している。これは、IFN-β により腫瘍細胞の MGMT の発現が低下し、TMZ の作用が増強するであろうという理論的背景があるためである。この仮説が正しいければ、第 1 の目的で得られた最適な MGMT の測定方法で MGMT の発現割合が高い患者(MGMT プロモーターDNA メチル化の低い患者)に対して IFN-β の上乗せ効果が高いことになる。この仮説が正しいかどうかを探索的に検討することを第 2 の目的とする。

#### 3) 目的 3: 膠芽腫における既知・未知バイオマーカーの探索的な検討

第 3 の目的として、腫瘍細胞の第 10 染色体長腕(10q)の欠失や第 1 染色体短腕(1p)および第 19 染色体長腕(19q)の欠失、*TP53*、*CDKN2A* 遺伝子の変異、また *EGFR* の過剰増幅や *PTEN* の異常などの既知の予後因子を個々に評価し、さらに mRNA、microRNA 発現の網羅的解析、SNP-Microarray による全染色体の網羅的解析を行うことで、膠芽腫に対する予後因子、効果予測因子となりうる既知・未知バイオマーカーを探索的に検討する。

### 0.2. 対象

本附随研究は、試料の外部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た施設で、JCOG0911「初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化第 II 相試験」に登録された 120 例の患者を対象とする。本附随研究の参加に際しては、本体研究である JCOG0911 への参加同意とは別に、患者の同意を必要とし、患者本人より同意が得られ、かつ、手術時切除腫瘍組織の凍結保存検体が得られている場合のみ、本附随研究に登録する。

本体研究 JCOG0911 の予定登録数が 120 例であることから、本附随研究の登録数は 80-120 例と見込んでいる。

### 0.3. 方法

#### 1) 本附随研究への参加同意が得られた場合、下記の①から④のすべてを参加施設から附随研究事務局(以下、試料解析研究事務局)に送付する。

- ① 腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本
- ② 凍結腫瘍標本
- ③ 血液標本
- ④ JCOG 登録番号、患者イニシャルを記載した「標本依頼書」

#### 2) 各試料解析実施施設において以下の測定を行う。

試料解析研究事務局は、提出された標本依頼書と試料を各試料解析施設にまとめて送付する。①腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本は、静岡県立静岡がんセンター病理診断科に送付する。②凍結腫瘍標本、③血液標本に関しては、試料解析研究事務局にて DNA、RNA、miRNA の抽出を行った後、JCOG 登録番号、患者イニシャルを記載したサンプルチューブを、名古屋大学脳神経外科、ファルコバイオシステムズ、東京大学医学部附属病院 Cancer board 研究室へ送付する。

- ① 名古屋大学脳神経外科: MGMT メチル化解析、*TP53*、*IDH1/2* 変異解析、mRNA 発現解析、microRNA(miRNA)解析
- ② 静岡県立静岡がんセンター病理診断科: MGMT 免疫染色
- ③ ファルコバイオシステムズ: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法
- ④ 東京大学医学部附属病院 Cancer board 研究室: SNP-array

- 3) JCOG データセンターおよび試料解析研究事務局で、試料の測定結果と、JCOG0911 における化学療法の効果および患者背景等の臨床情報との関連性を解析する。

MGMT メチル化および、MGMT 免疫染色の測定結果は、試料解析研究事務局から JCOG データセンターに送付され、JCOG データセンターにて、目的 1、目的 2 の関連を検討する。

JCOG データセンターから試料解析研究事務局に JCOG0911 で得られた臨床データが送付され、*TP53*、*IDH1/2* 変異解析、mRNA 発現解析、miRNA 解析、MLPA 法、SNP-array の測定結果と臨床データとの関連解析を試料解析研究事務局で行う。

- ① 目的 1:MGMT 測定の最適な方法の検討
- ② 目的 2:IT 療法の治療効果と MGMT 発現の関連の検討
- ③ 目的 3:膠芽腫における既知・未知バイオマーカーの探索的な検討

#### 0.4. 使用予定試験と研究期間

JCOG0911 の予定登録数が 120 例であることから、本附随研究の登録数は 80-120 例と見込んでいる。附随研究参加施設で最初の倫理審査委員会等の承認に基づく医療機関の長の承認(以下、IRB 承認)が得られた日をもって研究開始とし、順次、承認が得られた参加施設からの試料の収集を行う。研究期間は 5 年間を見込む。

#### 0.5. 研究機関

- 1) JCOG0911「初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化第 II 相試験」の参加施設のうち、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に関する IRB 承認が得られた施設
- 2) JCOG データセンター
- 3) 名古屋大学脳神経外科
- 4) 静岡県立静岡がんセンター病理診断科
- 5) 株式会社ファルコバイオシステムズ
- 6) 東京大学医学部附属病院 Cancer board 研究室

#### 0.6. 問い合わせ先

試料解析研究事務局: 夏目敦至

名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科  
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65