

難治性悪性リンパ腫における CAR-T 療法耐性の分子メカニズムの解明に関する研究

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究について

九州大学病院では、病気に関係する遺伝子や薬の効き目に関係する遺伝子を見つけ出したり、遺伝子技術を取り入れた病気の検診のための技術開発を行ったりしています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」といいます。その一つとして、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科では、現在 CAR-T 療法を受ける悪性リンパ腫の患者さんを対象として、より安全で効果的な CAR-T 療法の確立に関する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2025年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

現在、悪性リンパ腫が再発してしまった際には有効な治療の選定が難しいとされています。CD19 タンパク質^{*}に対するキメラ抗体 (CAR) を用いた CAR-T 療法は、このような再発または治療抵抗性の悪性リンパ腫に対して高い有効性を持っており、次世代の免疫療法として非常に注目されています。

一方で、CAR-T 療法に特徴的な副作用が知られており、ときには命にかかわる重大な合併症にもつながります。また、この治療が十分に効果を示さない患者さんも一定数いる事が分かっており、CAR-T 療法に効果がありそうな患者さんを治療前に予想することができれば、効果が期待しにくい方には他の適切な治療を選択することが可能となります。また、将来的には CAR-T 療法と他の薬剤とを組み合わせることで、安全性や有効性の向上なども期待されています。

そのためには、CAR-T 療法を実際に受けられた患者さんのリンパ腫生検組織を詳細に調べることが重要であると考えられています。特に、CAR-T 療法施行後の悪性リンパ腫再発に関わる遺伝子変異などを調べ、CAR-T 療法が効かなくなるメカニズムが明らかにすることは、CAR-T 療法の効果を持続させる治療法の開発にも繋がると期待されます。

本研究は、CAR-T 療法を受ける悪性リンパ腫の患者さんを対象に、生検組織を用いて詳細な遺伝子解析を行い、より安全で効果的な CAR-T 療法の確立を目的としています。なお、ここで行う遺伝子変異解析は、腫瘍における遺伝子の変異である体細胞変異を対象としており、これらは遺伝をするものではありません。

※CD19：白血球のうち抗体を作る細胞 (B 細胞) の表面にあるタンパク質。白血病、リンパ腫の細胞にも存在する。

3. 研究の対象者について

この研究は悪性リンパ腫でCAR-T療法を受ける予定の方、もしくは受けた方を対象として、全国で100人の方に実施される共同研究です。そのうち、九州大学では15人の方を対象として実施させていただきます。

また、この研究には、九州大学病院血液・腫瘍・血管内科において行われた下記の研究で保存されたあなたの生検組織や情報も使用します。

許可番号：721-01～05

課題名：血液疾患患者、血縁者間移植ドナーの検体保存、臨床データ登録システム（KCNET）の確立

許可期間：2017年10月18日～2022年10月17日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2017年10月18日～2022年10月17日

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は事務局までご連絡ください。

また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

4. 研究の方法について

CAR-T療法開始前に行った生検検体のうち、診断に使用し余った生検検体を提供して頂きます。CAR-T療法後に再発され、組織学的所見を確認するために生検を行った場合も、余った検体があれば提供をお願いしております。

口腔粘膜の採取を行う場合は、綿棒のような採取用スワブを用いて口腔粘膜を数回擦ります。強く擦り過ぎると稀に粘膜を痛めて痛みや出血することもありますので、気をつけて実施致します。

また、この研究では患者さんのカルテから抽出した情報(病歴、血液検査、X線・CT・MRI画像、病理検査などのデータ)を使用します。この研究でカルテから収集する項目は、保険診療で認められた日常診療において記録された項目のみです。

〔取得する情報〕

年齢、性別などの患者背景、初発時病期、予後因子、臨床症状、血算、フローサイトメトリー、染色体検査などの検査所見、骨髄検査などの病理所見および治療内容、再発の有無、生存期間、など

岡山大学病院へあなたの組織検体や試料・情報を郵送にて送付し、組織検体については岡山大学から国立がん研究センター研究所分子腫瘍学分野やその他解析機関（海外を含む）へ試料が輸送され、遺伝子解析を行う予定です。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

あなたやご家族などに、この研究結果の開示は原則行いません。これは本研究で行なう解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保障されているものではないからです。あなたのデータは、あなたの氏名など患者さんを直ちに特定できる情報を削除して、学会や論文、ホームページ等で発表、またデータベースへの登録を行うことがありますので、ご了解ください。公開するデータベースとしては、科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）や European Genome-phenome Archive（EGA）、Medical Genomics Japan Variant Database（MGenD）など一定の制限（審査）のもとで公開されるシステムを有するデータベースを活用します。このような公的データベースからのデータの公開では、日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、製薬企業等の民間企業や海外の研究機関に所属する研究者もデータを利用する可能性があります。個人を容易に特定できないように適切に対応いたします。研究参加後に同意を撤回された際に、既に公的データベースから個人毎のデータが公開されている場合、原則、あなたのデータをデータベースから削除し、その後の研究に提供しないようにデータベース側に要請します。（ただし、あなたのデータを特定できない場合は破棄できない可能性があります。）

5. 研究に関する情報公開について

この研究に参加して下さった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

6. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は公的資金で賄われ、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

7. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所 (分野名等)	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 (九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野)
研究責任者	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 講師 加藤 光次
研究分担者	大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・赤司浩一 病院遺伝子・細胞療法部・部長・前田高宏 病院遺伝子・細胞療法部・准教授・國崎祐哉 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・沼田晃彦 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・森康雄 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・山内拓司 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・陳之内文昭 病院遺伝子・細胞療法部・助教・平安山知子 病院遺伝子・細胞療法部・講師・菊繁吉謙 大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・助教・宮脇恒太 大学院医学研究院病態修復内科学分野・特別研究員・杉尾健志 病院遺伝子・細胞療法部・助教・迫田哲平 病院遺伝子・細胞療法部・医員・佐々木謙介 病院遺伝子・細胞療法部・医員・山中育未 病院遺伝子・細胞療法部・医員・入船秀俊 病院遺伝子・細胞療法部・医員・中尾文彦 病院遺伝子・細胞療法部・医員・嶋川卓史 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・森匡平 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・下茂雅俊

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	① 岡山大学大学院医歯薬学研究科病態制御科学専攻腫瘍制御学講座・血液・腫瘍・呼吸器内科学分野 / 教授 前田 嘉信	解析 情報の収集
	② 国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野 / 分野長 片岡 圭亮	解析

8. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局
(相談窓口) 担当者：九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 講師 加藤 光次
連絡先：〔TEL〕 092-642-5230 (内線 2825)
〔FAX〕 092-642-5315
メールアドレス：kato.koji.429@m.kyushu-u.ac.jp