

造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析

1. 観察研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」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、造血器疾患全般およびクローン性造血（急性白血病・慢性白血病・リンパ腫・多発性骨髄腫・POEMS症候群・骨髄異形成症候群・再生不良性貧血・Sweet病・クローン性造血（再生不良性貧血、Sweet病は、腫瘍性疾患ではありませんが、再生不良性貧血、Sweet病から白血病に移行する患者さんも稀に存在しますので、解析対象に含めさせていただきます。また、クローン性造血は、疾患ではありませんが、腫瘍性疾患との関係が示唆されていますので解析対象とさせていただきます）の患者さんを対象として、腫瘍細胞でのみ生じる遺伝子異常を明らかとするための「観察研究」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観察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、2024年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

白血病やリンパ腫などの血液がんに限らず、がんは遺伝子の異常により生じると考えられ、がんの本質を知るためには、遺伝子を解析することが必要です。近年の遺伝子解析技術の進歩により、ヒトの遺伝子のほぼすべての配列情報を解析できるようになり、多くの病気の原因遺伝子がわかってきています。その一方で、がん細胞などに起きている遺伝子異常は、同じ診断であっても、患者さんによって異なることも明らかとなっています。そのため、病気の特徴を知るためには、多くの患者さんのがん細胞を解析させていただくことが必要です。

この研究は、造血器腫瘍（以下、「血液がん」と呼びます）（ごく一部の症例で造血器腫瘍に進展する可能性があるため、再生不良性貧血などの「特発性造血障害」と呼ばれる病気やSweet病も含めてここでは造血器腫瘍に含めます）（クローン性造血は、疾患ではありませんが、腫瘍性疾患との関係が示唆されていますので解析対象とさせていただきます）の発症の原因となる遺伝子を見つけだすと同時に、血液がんの重症度や進み具合、また治療に対する反応性などを遺伝子を調べることにより正確に診断できるようにすることを目的としています。現在、どのような遺伝子が血液がんの原因になるのかについては十分にわかっておりません。この研究では、現在ヒトの遺伝子として知られている数万個の遺伝子について、血液がんの原因遺伝子であるか、あるいは、治療の効きやすさを規定する遺伝子であるかどうかを解析いたします。また、検査会社と共同で、次世代シーケンサーを用いたパネル検査の共同開発を行います。

本研究を行うことにより、新しくわかった原因遺伝子の研究を通じて、有効かつ副作用の少ない新薬の開発や、個々の患者さんにとって最適な治療法の選択などに役立てることを目指しています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科に血液がん（下記、①～⑧）で入院または通院されている、もしくは入院・通院されていた患者さんで、通常診療の際に採血や骨髄液の採取をされた方を対象としています。

<対象となる血液がんと九州大学で取得する症例数>

①急性白血病(30例)、②慢性白血病その他の骨髄増殖性疾患(6例)、③悪性リンパ腫(10例)、④骨髄異形成症候群(60例)、⑤多発性骨髄腫、POEMS症候群、その他のリンパ系腫瘍(20例)、⑥再生不良性貧血など特発性造血障害(5例)、⑦クローン性造血(500例)、⑧Sweet病(1例)

対象とする疾患によっては発症年齢に偏りが認められるため、16歳未満の方を含む未成年者からの検体も対象とします。任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその方を代諾者としますが、いないときは、提供者本人の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずる人の中から、関係者間で協議して選定していただきます。

また、この研究では下記の先行研究に参加した方の試料も解析に利用させていただく予定です。

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。

4. 研究の方法について

研究対象者のカルテから検査結果を含む臨床情報(取得する情報は、下記)を取得します。また、九州大学病院に保管されている血液や骨髄液から、血液の場合は5～10ml、骨髄液の場合は2～3mlをご提供いただきます。リンパ節の病気で手術によりリンパ節を取った場合や、頬粘膜細胞が保管されている場合には、その一部を活用させていただきます。

取得した臨床情報や、血液・骨髄液・リンパ節の一部・頬粘膜細胞などの細胞は、京都大学(研究主機関)へ提供した後に、京都大学から遺伝子解析機関(東京大学・国立がんセンター研究所・日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター・東海大学・九州大学)、データ解析機関(東京医科歯科大学・東京大学・愛知県がんセンター・サンガー・センター(英国)・名古屋大学・東京工業大学・京都大学・東北大学・大阪大学・筑波大学・パヴィア大学(イタリア)・Memorial Sloan)へ送付され、詳しい解析が行われます。

[取得する情報]

症例基本情報・同意情報

- ・基本情報：患者識別ID、性別、年齢、人種、身長、体重、BMI、腫瘍の別、これまで登録の有無(過去のWGS登録ID、症例関係区分)
- ・がん種情報：がん種区分、疾患名
- ・同意情報

検体情報(固形腫瘍・造血器腫瘍)

- ・検体情報：検体識別番号、検体種別、腫瘍細胞含有割合、検体採取日、検体採取方法、検体採取

部位、解析不良の有無・理由

- ・正常コントロール組織情報：検体識別番号、検体採取日、検体採取部位、解析不良の有無・理由

患者背景・家族歴・非薬物療法

- ・患者背景：病理診断名、診断日、喫煙歴、アルコール多飲の有無、ECOG PS、既往歴・併存疾患の有無、造血幹細胞移植の有無
- ・重複がん：重複がん有無(異なる臓器)、疾患名、組織型、部位、活動性
- ・多発がん：多発がん有無(同一臓器)、組織型、活動性、提出した癌腫との連続性(造血器腫瘍の場合)
- ・家族歴：有無、続柄、がん種、疾患年齢
- ・観血的治療：実施の有無、治療の種類、実施目的、実施施設、実施日、実施部位、外科的・鏡視下・内視鏡的治療の範囲
- ・放射線治療：実施の有無、放射線治療の種類、実施目的、実施施設、照射部位、照射量、治療開始日、治療終了日、終了理由、最良総合効果

がん種情報(固形腫瘍)

- ・登録時転移：有無、転移の部位、初発/再発の別
- ・がん組織採取時のステージ：ステージ(術後病理学的・UICC)、pTNM(UICC)分類 pT分類、pTNM(UICC)分類 pN分類、pTNM(UICC)分類 pM分類、pTNM(UICC)分類 p付加因子)
- ・診断時のステージ：ステージ(治療前・UICC)、pTNM(UICC)分類 pT分類、pTNM(UICC)分類 pN分類、pTNM(UICC)分類 pM分類、pTNM(UICC)分類 p付加因子、肝癌の病期(治療前・取り扱い規約)
- ・がん種共通のバイオマーカー：がん種共通のバイオマーカー(RET融合、NTRK融合、MSI-High、TMB-High)、肺(EGFR、EGFR-type、EGFR-検査方法、EGFR-TKI耐性後EGFR-T790M、ALK融合、ALK-検査方法、ROS1、BRAF(V600)、MET ex14 skipping、PD-L1(IHC)、PD-L1(IHC)-検査方法、陽性率、アスベスト曝露歴)、乳(HER2(IHC)、HER2(FISH)、ER、PgR、gBRCA1、gBRCA2、PD-L1)、食道/胃もしくは腸(KRAS、KRAS-type、KRAS-検査方法、NRAS、NRAS-type、NRAS-検査方法、HER2、EGFR(IHC)、BRAF(V600)、PD-L1、ピロリ菌)、肝(HBsAg、HBs抗体、HBV-DNA、HCV抗体、HCV-RNA)、口腔、陰茎、子宮頸部(HPV)、皮膚(BRAF(V600)、PD-L1)、頭頸部(PD-L1)

がん種情報(造血器腫瘍)：

- ・初発/再発の別
- ・病期：Rai分類、Binet分類、Lugano分類、Murphy分類、Ann Arbor分類)
- ・ウイルス情報：HTLV-1の確認方法(ATLの場合のみ)、HTLV-1(ATLの場合のみ)、HIV、EBV(EBER-ISH)
- ・リスク分類：ENL2017分類(nonAPL AML)(ENL2017(Favorable因子、Intermediate因子、Poor因子))、EUTOS分類(CML)(EUTOS、Basophil(%)、Spleen size(cm) distance from costal margin、EUTOS Score)、DIPSS plus分類(PMF)(年齢、発熱・夜間盗汗・体重減少の持続、Hb、WBC、末梢血芽球、DIPSS Score、予後不良核型、血小板、輸血の必要性、DIPSS+予後

不良核型～輸血必要性の合計、リスク分類：DIPSS plus)、CLL-IPI 分類 (CLL) (因子、合計、リスク分類：CLL-IPI)、IPSS-R 分類 (MDS) (核型、骨髓芽球割合(%)、ヘモグロビン値(g/dL)、血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$)、好中球数($/\mu\text{L}$)、合計、リスク分類：IPSS-R)、age adjusted-IPI 分類 (aggressive lymphoma) (因子、合計、リスク分類：IPI)、FLIPI2 分類 (follicular lymphoma) (因子、合計、リスク分類：FLIPI2)、PIT 分類 (PTCL) (因子、合計、リスク分類：PIT)、NK-IPI 分類 (ENKTL) (因子、合計、リスク分類：NKIPI)、MIPI 分類 (MCL) (年齢、PS(ECOG)、LDH、LDH(施設上限値)、白血球数($/\mu\text{L}$)、合計、リスク分類：MIPI)、sATL-PI 分類 (急性型・リンパ腫型 ATL) (因子、合計、リスク分類：sATL-PI)、GHSg 分類 (限局期 Hodgkin リンパ腫) (因子、リスク分類：GHSg)、IPS 分類 (進行期 Hodgkin リンパ腫) (因子、リスク分類：IPS)、ISSWM 分類 (Waldenstrom Macroglobulinemia) (因子、合計、リスク分類：ISSWM)、R-ISS 分類 (Multiple myeloma) (因子、リスク分類：R-ISS))

- ・組織採取時末梢血所見：末梢血採取日、WBC、RBC、PLT、HB、HCT、細胞分画 (芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、桿状核球、分節核球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、網状赤血球)、末梢血像所見
- ・組織採取時骨髄所見：骨髄液採取日、有核細胞数、巨核球数、骨髄細胞分画 (芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、桿状核球、分節核球、好酸球、好塩基球、単芽球、前単球、単球、リンパ芽球、リンパ球、異型リンパ球、前赤芽球、塩基性赤芽球、多染性赤芽球、正染性赤芽球、形質細胞、肥満細胞)、骨髄所見
- ・スメア特殊染色：特殊染色実施の有無、特殊染色実施組織、特殊染色種類、特殊染色種類その他、特殊染色結果
- ・組織採取時核型検査：核型検査種類：G 分染の有無、核型検査種類：G 分染実施組織、核型検査種類：G 分染の検査日、核型検査種類：G 分染の結果、核型検査種類：FISH の有無、核型検査種類：FISH 実施組織、核型検査種類：FISH 検査日、核型検査種類：FISH プローブ種類、核型検査種類：FISH 結果
- ・Flow cytometry (FCM)：FCM 検査の有無、FCM 検査実施組織、FCM 検査日、FCM 検査結果
- ・遺伝子検査：遺伝子検査の有無、遺伝子検査実施組織、遺伝子検査実施日、遺伝子検査種類、遺伝子検査種類その他、遺伝子検査結果
- ・組織病理切片染色(含免疫染色)：特殊染色実施の有無、特殊染色実施組織、特殊染色種類、特殊染色結果
- ・病型移行：病理所見、病型移行 (病型移行確認日、病型移行後病名))

既往歴・併存疾患

- ・既往歴・併存疾患名、発症日、回復日

薬物療法

- ・レジメン：治療方針、治療ライン、実施目的、実施施設、身長、体重、レジメン名、薬剤名 (商品名)、薬剤名 (一般名)、薬剤コード区分、(初回) 投与量、用法、レジメン内容変更情報、投与開始日、投与終了日、終了理由、最良総合効果、増悪の有無・確認日、再発の有無・確認日
- ・Grade3 以上の非血液毒性の有害事象の有無、有害事象 (発現日、CTCAEv5.0 名称日本語、CTCAEv5.0 名称英語、CTCAEv5.0 コード、CTCAEv5.0 最悪 Grade)

転帰情報

造血幹細胞移植：移植種類、移植ソース、移植実施日、生着の有無

<解析の内容>

血液などの細胞からDNAやRNAという物質を取り出し、全ゲノム解析・全エクソンシーケンス解析という方法で、遺伝子の配列情報などを解析します。ご自身の正常な細胞の解析結果と比べることによって、異常な細胞にのみ生じている遺伝子の変化を明らかとします。調べる対象の遺伝子は、現在知られているヒト遺伝子細胞の全てです。明らかとなった変化・異常については、同じ異常を持っている患者さんがどのくらいいるのか、症状との関係はどうかなどについて調べます。

本研究は研究に用いる試料をゲノム解析する等により、個人の特徴を表すゲノムデータ（個人識別符号）を取得することになります。

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。

5. 個人情報の取扱いについて

あなたの血液や骨髄液、リンパ節の一部、頬粘膜、検査結果を含むカルテの情報をこの研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、あなたが特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・赤司浩一の責任の下、厳重な管理を行います。

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。

あなたの血液や骨髄液、リンパ節の一部、頬粘膜、検査結果を含むカルテの情報を京都大学へ郵送する際には、九州大学にて上記のような処理をした後に行いますので、あなたを特定できる情報が外部に送られることはありません。

6. 試料や情報の保管等について

〔情報について〕

この研究において得たあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野において同分野教授・赤司浩一の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られたあなたの試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その

研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 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という疑問が生じることがあります。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九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野の講座等寄付金でまかなわれており、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：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 研究に関する情報の開示について

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。

9. 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 | 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・助教・山内拓司 |
| 研究分担者 | 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・赤司浩一 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・部長・前田高宏 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・講師・加藤光次 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・沼田晃彦 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・森康雄 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・陳之内文昭 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・准教授・國崎祐哉 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・講師・菊繁吉謙 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・迫田哲平 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・佐々木謙介 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・中尾文彦 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・入船秀俊 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・嶋川卓史 |

| | | |
|---------|---|------------|
| | 九州大学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 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・特別研究員・仙波雄一郎 九州大学大学院医学研究院医化学分野・教授・伊藤隆司 | |
| 共同研究機関等 | 機関名 / 研究責任者の職・氏名 | 役割 |
| | 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学・教授・小川誠司 | 研究代表・研究事務局 |
| | 東京大学先端科学技術研究センター・教授・油谷浩幸 国立がんセンター研究所がんゲノミクス研究分野・分野長・柴田龍弘 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター・検査三課長・柏瀬貢一 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学・教授・椎名隆 | 遺伝子解析 |
| | 東京医科歯科大学 M&D データ科学センター・特任教授・宮野悟 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター・教授・井元清哉 愛知県がんセンターシステム解析学分野・分野長・山口類 サンガー・センター(英国)・Prof.・Peter Campbell 名古屋大学医学系研究科システム生物学分野・教授・島村徹平 東京工業大学生命理工学研究科生命情報専攻・教授・伊藤武彦 京都大学 iPS 細胞研究所初期化機構研究部門・特定准教授・渡辺亮 東北大学東北メディカルメガバンク機構・教授・長崎正朗 大阪大学大学院医学系研究科・医学部遺伝統計学・教授・岡田随象 東京大学新領域創成科学研究科・教授・鈴木穰 筑波大学プレジジョン・メディスン開発研究センター・匿名教授・佐藤孝明 パヴィア大学(イタリア)・Prof.・Mario Cazzola、Prof.・Luca Malcovati Memorial Sloan Kettering Cancer Center (米国)・Elli Papaemanuil 国立がん研究センター研究所ゲノム解析基盤開発分野・分野長・白石友一 国立がん研究センター研究所・慶応義塾大学血液内科・分野長・片岡圭亮 | データ解析 |

| | |
|-------|---|
| 業務委託先 | 企業名等：マクロジェン・ジャパン 所在地：東京都江東区青海2丁目4-3 2 タイム24ビル 16F 企業名等：BGI JAPAN 所在地：兵庫県神戸市中央区港島南町1-5-2 神戸キメックセンタービル 8F 企業名等：株式会社 iLAC 所在地：茨城県つくば市春日1丁目 高細精医療 イノベーション棟 |
|-------|---|

10. 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、下記担当者までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・山内拓司
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5230 (PHS: 2131)
〔FAX〕 092-642-5315
メールアドレス：yamauchi.takuji.355@m.kyushu-u.ac.jp