

急性骨髄性白血病の同種造血幹細胞移植前後における
TIM-3 陽性細胞の推移と病態との相関に関する研究

1. 臨床研究について

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。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野および九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科では、急性骨髄性白血病の患者さんを対象として、その臨床像に関する「臨床研究」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臨床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、令和6年12月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

急性骨髄性白血病は、血液の幹となる細胞から血液が育つ途中段階の血液細胞が異常を起こして無秩序に増え、健康な血液が作られなくなる病気です。治療は、抗がん剤を用いた化学療法が基本となりますが、他人の造血幹細胞を移植することで治療を行う同種造血幹細胞移植を行う場合があります。この方法で多くの患者さんの症状が軽減されますが、この治療法の効果が現れにくい患者さんや再発する患者さんも多くみられ、より多くの患者さんに効果のある治療法の開発が求められています。

この研究は、急性骨髄性白血病を産み出す基になる細胞、すなわち白血病幹細胞に関わる研究です。

我々は TIM-3 という分子が白血病に関与することを発見し、研究を進めてきました。この研究では急性骨髄性白血病の治療の過程で、TIM-3 がどのように振る舞うかをより詳細に調べるために計画されました。得られた研究結果を基に、急性骨髄性白血病に対する新たなお薬や診断方法の研究開発につなげていきます。そこで、急性骨髄性白血病の発症時及び治療経過中に採取される骨髄液、末梢血をこの研究に使わせていただきたいと思います。

この研究では、病気に伴う一部の遺伝子異常や、遺伝子発現の量的変化を見ますが、先天的な異常や体質などに関わる遺伝子の質的变化を詳しく調べるものではありません。つまり、患者さんの親族に影響を及ぼすような遺伝情報には一切触れません。

3. 研究の対象者について

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科及び協力病院において、急性骨髄性白血病に対し2015年1月1日から2019年12月31日の間に同種造血幹細胞移植を受けた患者さんを対象としています。施設毎の内訳として、九州大学病院65例、浜の町病院6例、九州医療センター17例、原三信病院21例、JCHO九州病院16例の患者さんについて解析を行います。

この研究では、先行研究である下記の各種臨床研究において、患者さんの同意を得た上で収集した試料(骨髄液・血液)及び診療情報も用います。なお、本研究の許可日までに同種造血幹細胞移植後100日が経過している患者さんから御提供頂いた検体のみ使用させていただきます。

許可番号：25-132

課題名：造血器腫瘍発症に関連する遺伝子異常の網羅的解析

許可期間：平成25年8月23日～平成30年6月30日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成27年1月1日～平成30年6月30日

許可番号：27-324

課題名：急性骨髄性白血病の化学療法前後におけるTIM-3陽性細胞の推移と病態との関連に関する研究

許可期間：平成28年2月4日～令和2年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成28年2月4日～本研究許可日

許可番号：721-03

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：平成29年7月12日～令和4年7月11日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成29年7月12日～本研究許可日

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

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、通常診療で採取された骨髄及び血液の残り(試料)をこの研究のために使用させていただきます。試料は、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野の研究室において凍結保存されている検体を使用します。提供していただいた血液から細胞を取り出し、細胞表面にあるタンパク質について調査します。また、細胞よりDNA及びRNAという物質を取り出し、急性骨髄性白血病に関連した遺伝子を調べます。これにより、急性骨髄性白血病の原因となる遺伝子や患者さん個人の病気の特徴となる遺伝子の型がわかります。また、病気によっておこる一部の遺伝子発現の量的変化を見ます。血液の液体部分である血清や血漿を取り出し、その中

に含まれる物質の量などを見ます。これにより、それらの物質と病気の関連などを研究いたします。これらすべての調査は、先天的な異常や体質などに関わる遺伝子の質的变化を詳しく調べるものではありません。

提供していただいた血液や骨髄液は、AML細胞に対する様々な薬剤や免疫細胞に対する反応を調査することにも用いることがあります。具体的には試験管や動物内での薬剤に対する効果を見ることが考えられます。また、試料を適切に取り扱うために、日常診療とは別にウイルス等の外来生物の検査を行うことがあります。

この研究では、カルテから匿名化された診療情報をいただき、本研究に登録されている間は、継続して新しい検査結果や病態・治療の情報を頂きます。この研究で得られる検査結果と、カルテに記載されている臨床検査値、病気に関する情報などと併せて分析を行うことより、急性骨髄性白血病においてTIM-3という分子がどのような役割があるのか、またこの分子を利用した治療法開発の可能性があるのかを調べます。この研究で利用するカルテに記載されている情報は、匿名化して利用します。九州大学病院以外の施設にて得られた骨髄液・血液及び診療情報については、各施設内にて匿名化したのちに九州大学病院まで郵送で運搬し、当研究において利用します。また、「3. 研究の対象者について」の項に記載した先行研究において得られた試料・診療情報からも、同様の情報を取得させていただきます。

〔取得する情報〕

① 年齢／② 性別／③ 診療情報（血算値、血液生化学値（TP, Alb, T-Bil, D-Bil, AST, ALT, ALP, LDH, ChE, γ -GTP, AMY, アンモニア, UA, 血糖, BUN, CRE, CK, Na, K, Ca, Cl, TCh, TG, HDL, LDL, IP, Fe, UIBC, 蛋白分画, CRP）／④ 病気に関する情報（治療歴、予後（生存、病態）、形態学、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）、イミュノフェノタイプ、遺伝子変異、Wilms' Tumor 1(WT1)）

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や骨髄液、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者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。研究対象者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、研究対象者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。

6. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られたあなたの血液や骨髄液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、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られた研究対象者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研究対象者の試料や情報は、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、研究対象者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講座等寄付金で賄われ、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：092-642-3771）

8. 研究に関する情報や個人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。

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。

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 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科
研究責任者	九州大学病院遺伝子細胞療法部・講師・菊繁吉謙
研究分担者	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・入船秀俊 九州大学病院遺伝子細胞療法部・医員・原田卓哉 九州大学病院遺伝子細胞療法部・医員・石原大輔

	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
試料・情報の 提供のみ行う 施設	① 浜の町病院 血液内科 / 部長・衛藤 徹也	試料・情報の 収集 解析データの 解釈
	② 九州医療センター 血液内科 / 科長・岩崎 浩己	
	③ 原三信病院 血液内科 / 部長・上村 智彦	
	④ JCHO 九州病院 血液・腫瘍内科 / 部長・小川 亮介	

業務委託先 企業名等：ヒューマンメタボロームテクノロジーズ株式会社
所在地：山形県鶴岡市覚岸寺水上 246-2

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
(相談窓口) 担当者：九州大学病院・遺伝子細胞療法部・助教・迫田哲平
連絡先：〔TEL〕 092-642-5947 (内線 7290)
〔FAX〕 092-642-5315
メールアドレス：sakodatp@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp