

急性リンパ性白血病の遺伝子発現解析および遺伝子変異解析に基づく
新規診断法・治療法の開発

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。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、急性リンパ性白血病の患者さんを対象として、遺伝子発現解析および遺伝子変異解析に基づく新規診断法・治療法の開発に関する「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、2027年12月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

成人急性リンパ性白血病の30～50%の患者さんにフィラデルフィア染色体（Ph染色体）という染色体異常が認められます。この染色体異常が陽性である患者さんは、予後不良で通常の化学療法で白血病細胞が減少しても、5～9ヶ月後には多くの患者さんが再発します。しかし、化学療法で白血病細胞が減少した時点で、同種造血幹細胞移植術を実施した場合、3年後でも約20～60%の患者さんが再発しないことがわかってきました。

一方、成人急性リンパ性白血病でPh染色体が陰性の患者さんは、通常の化学療法で白血病細胞が減少し、その後に比較的弱い抗がん剤の長期投与することで同種造血幹細胞移植を行わなくても再発を防ぐことができます。

このように、成人急性リンパ性白血病は、Ph染色体の有無で、異なった治療が行われます。

近年、成人急性リンパ性白血病に対する遺伝子解析の研究で、Ph染色体は陰性であるが、Ph染色体に類似した遺伝子発現パターンを示す場合は、Ph染色体陽性成人急性リンパ性白血病と同様に予後が不良であることが報告されています。しかし、このようなPh染色体陽性様急性リンパ性白血病の診断法や治療法は未だ確立されていません。

本研究では成人急性リンパ性白血病の網羅的な遺伝子発現解析及び過去に血液腫瘍で認めると報告されている体細胞変異を標的として遺伝子変異解析を行うことによりPh染色体陽性様急性リンパ性白血病の新規診断法と治療法の開発を目指します。

3. 研究の対象者について

福岡血液骨髄移植グループ(FBMTG)で実施した、下記の先行研究にご参加いただいた、成人急性リンパ性白血病の約210名の患者さんが対象です。

【先行研究】

許可番号：20038

課題名：成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール -ALL/ MRD2008-

略称：ALL/ MRD2008

許可期間：承認日～2014年10月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：承認日～2014年10月31日

※ UMIN 一般公開日：2008年12月1日、登録開始日：2008年12月1日、フォロー終了日：2016年11月1日

許可番号：25095

課題名：成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール -ALL/ MRD2014-

略称：ALL/ MRD2014

許可期間：2014年3月5日～2025年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2014年3月5日～承認日

【ALL/MRD2008、ALL/ MRD2014 研究に参加した機関】

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科
虎の門病院 血液内科	九州医療センター 血液内科
虎の門病院分院 血液内科	北九州市立医療センター 血液内科
富山県立中央病院 内科	JCHO 九州病院 血液・腫瘍内科
富山赤十字病院 血液内科	産業医科大学病院 血液内科
松山赤十字病院 内科	久留米大学病院 血液・腫瘍内科
原三信病院 血液内科	聖マリア病院 血液内科
福岡赤十字病院 血液腫瘍内科	大分県立病院 血液内科
浜の町病院 血液内科	宮崎県立宮崎病院 血液内科

4. 研究の方法について

既に ALL/MRD2008 と ALL/ MRD2014 の臨床試験で取得した骨髄液から抽出した、解析後の DNA と RNA が、九州大学病院遺伝子・細胞療法部に保管されています。その保管試料で、成人急性リンパ性白血病の網羅的遺伝子発現解析及び過去の報告で血液腫瘍に認められた体細胞変異を標的として遺伝子変異解析を行う予定です。また、ALL/MRD2008 と ALL/ MRD2014 で取得し、九州大学と FBMTG にて収集された下記の情報も解析に用います。

[解析に用いる情報]

○ 登録前評価項目

- ① 全身状態：PS(ECOG)
- ② 末梢血液検査：白血球数、好中球数、血小板数、芽球(%)
- ③ 骨髄穿刺：有核細胞数、芽球(%)、染色体分析、表面マーカー
- ④ 血液生化学：Alb、T-Bil、AST、ALT、S-Cr、LDH、CRP

○ 経過観察時評価項目

- ① 寛解導入療法時：薬剤投与状況、有害事象、治療効果
- ② 強化療法時：薬剤投与状況、有害事象、治療効果
- ③ 維持療法時：薬剤投与状況、有害事象、治療効果
- ④ 同種造血幹細胞移植療法時：移植日、再発の有無、
- ⑤ 転帰情報：再発有無、再発状況、生存有無、二次発がん状況、晩機障害状況など

⑥ キメラ遺伝子定量検査結果、TCR/Ig 遺伝子再構成を用いた微小残存病変検査結果

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

ご連絡頂いた場合、「保管試料の解析結果」や「解析に用いる情報」などは、それ以降、この研究目的で用いられることはありません。ただし、参加時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の試料・情報をこの研究に使用する際には、容易に研究対象者が特定できる情報を削除して取り扱います。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。

7. 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研究対象者の血液や病理組織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、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、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います。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。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、講座寄付金でまかなわれます。

9. 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寄付金から賄われており、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)

10. 研究に関する情報の公開について

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。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 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	九州大学病院遺伝子・細胞療法部 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 九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野 九州大学病院別府病院内科
研究責任者	大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・赤司浩一
研究分担者	大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・教授・前田高宏 大学院医学研究院病態修復内科学分野・准教授・加藤光次 大学院医学研究院臨床検査医学分野・教授・國崎祐哉 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・森 康雄 病院遺伝子・細胞療法部・講師・菊繁吉謙

	病院遺伝子・細胞療法部・助教・平安山知子 病院 先端分子・細胞治療科・助教・島 隆宏 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・山内拓司 病院遺伝子・細胞療法部・助教・宮脇恒太 病院遺伝子・細胞療法部・助教・陳之内文昭 大学院医学研究院プレシジョン医療学分野・助教・仙波雄一郎 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・迫田哲平 大学院医学研究院病態修復内科学分野・助教・佐々木謙介 病院救命救急センター・助教・畠山 究 病院遺伝子・細胞療法部・医員・今永 博 病院遺伝子・細胞療法部・医員・石原大輔 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・寺崎達也 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 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・松島 巧 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・川野玄太郎 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・大津雅広 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・妙中隆大朗 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・谷口志保 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・西原博英 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・山口晃平 病院血液・腫瘍・心血管内科・テクニカルスタッフ・吉川美由紀 大学院医学系学府連携総合診療内科学講座・技術補佐員・福田礼子 病院血液・腫瘍・心血管内科・テクニカルスタッフ・伴 直子
業務委託先	企業名等：福岡血液骨髓移植グループ (FBMTG) 所在地：福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学病院内

1.4. 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：九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学分野・教授・前田高宏
 (相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5948 (内線 4328)
 〔FAX〕 092-642-5315
 メールアドレス：maeda.takahiro.294@m.kyushu-u.ac.jp