

非ホジキンリンパ腫における、薬剤の有効性の検討と、患者層別化のためのバイオマーカーの探索

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、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、現在悪性リンパ腫の患者さんを対象として「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、令和3年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

がんは正常な遺伝子の配列に変化が起こったがん細胞が増殖する病気です。抗がん剤治療や骨髄移植治療の進歩によって、治療成績は以前に比べて改善しておりますが、一部の病気は残念ながら現在の治療に反応せず、治癒が望めません。また、薬に対する副作用が投薬前に予測できないなど、私たちが患者様に施す治療には、まだまだ課題が多いのが現状です。近年、同じ部位由来のがんでも、がん細胞の性質によって最適な治療法が異なることが分かってきています。私たちは、悪性リンパ腫患者さんのがん細胞や免疫細胞を詳しく調べることで、治療の有効性を予測する方法や情報が新たに得られる可能性があると考えております。

この研究は、患者さんのがん細胞や免疫細胞から成る評価系に薬剤を添加し、薬剤の反応の有無を調べることで、がん細胞や免疫細胞から取り出した遺伝子（DNA や RNA）やがん組織中の免疫状態を詳しく調べることで、薬剤の有効性と相関する事象を探索することを目的としています。本研究の結果、薬剤の有効性と相関する事象がみつき、治療開始前に薬剤の効果が予測できるようになれば、より有効な治療法を選択することができるようになると考えています。

3. 研究の対象者について

平成20年1月1日から平成27年3月31日までに九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科でDLBCLと診断された患者で、KCNETに検体が保管されている40名を対象にします。

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30年9月21日～平成34年10月17日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：令和元年7月1日時点のレジストリー

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

診療情報と、KCNETに保管されている診療の経過中に採取された生検組織・血液・骨髄液、これらから取り出した遺伝子（RNA・DNA）を研究に使用させていただきます。

生検組織・血液・骨髄液は、フローサイトメトリーという方法で免疫細胞の数や種類を測定します（免疫状態の解析）。また、遺伝子（DNAやRNA）は、RNAシーケンスや全ゲノムシーケンスという方法で遺伝子の量や遺伝子配列の変化を測定します（遺伝子解析）。更に、がん細胞や免疫細胞から成る評価系に薬剤を添加し、薬剤の有効性をフローサイトメトリーという方法にて測定します。上記の複数の測定結果と取得した情報の関係性を分析し、薬剤の有効性と相関する事象を探索します。

[取得する情報]

生年	造血器・固形腫瘍の既往	血小板数 (x10 ⁴ /μl)	FISH レポート
生月	既往の造血器・固形腫瘍	LDH	FISH 異常の有無
性別	化学療法既往	節外・髄外病変の有無	FISH 異常の数
血液腫瘍の起源	放射線療法の既往	節外・髄外病変の部位	FISH 結果
初回登録時診断	確定診断1の大分類	臨床試験参加予定	キメラレポート
再登録血液腫瘍の起源	確定診断2の大分類	臨床試験・試験名	キメラ mRNA 異常の有無
再登録時診断	疾患の経過	解析組織の有無	キメラ mRNA の数
International Prognostic Index (IPI)	検体採取時の病勢	解析組織	キメラ mRNA 結果
Performance Status (PS)	造血幹移植治療の既往	解析の種類	Seq レポート
確定診断（病理診断、臨床病期、病変部位）	造血幹移植治療の種類	FACS レポート	遺伝子変異の検出
確定診断日2	検体採取時期	FACS 結果	遺伝子変異の数
転帰	検体採取日	核型レポート	シーケンス結果
転帰確認	白血球数 (l μl)	染色体異常の有無	HIV-1, HBV, HCV 感染の有無
確定診断2（病理診断、臨床病期、病変部位）	赤血球数 (x10 ⁴ /μl)	染色体異常の数	
確定診断日2	ヘモグロビン (g/dl)	主な染色体異常	

久留米大学へあなたの生検組織を郵送にて送付し、病理診断や免疫組織染色、RNA等を用いた発現解析)を行う予定です。

第一三共株式会社、及び第一三共 RD ノバーレ株式会社へあなたの生検組織、血液、骨髄液の一部を郵送にて送付し、免疫状態の測定や薬剤の有効性の検証・解析、免疫状態の解析、遺伝子解析を行う予定です。

5. 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。

6. 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	大学病院遺伝子・細胞療法部 臨床助教 杉尾健志 大学院医学研究院病態修復内科学分野・大学院生 佐々木謙介 大学院医学研究院病態修復内科学分野・大学院生 嶋川卓史

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 久留米大学 / 教授 大島孝一	① 病理診
	② 第一三共株式会社 / 専門研究員 石本容子	断・IHC 等の発 現解析
		② 患者検 体を用 いた薬 剤の有 効性の 検証・解 析、患者

検体の
表面分
子マー
カーの
解析

業務委託先 企業名等：第一三共 RD ノバーレ株式会社
所在地：東京都江戸川区北葛西 1-16-13

7. 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 担当者：九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 講師 加藤光次
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5230 (内線 2825)
〔FAX〕 092-642-5315
メールアドレス： kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp