

1. 意義

造血器腫瘍の治療成績の向上には、分子病態の理解と分子病態に応じた治療法の開発ならびに選択が求められますが、分子病態の理解は未だ十分ではありません。近年の遺伝子解析技術の進歩により、主要な疾患における主だった異常は明らかとなりつつありますが、不明な点も多いのが実情です。本研究では、先端的な遺伝子解析技術を駆使し、標的遺伝子の同定ならびに分子病態を明らかとし、治療成績の向上に役立てることを目的とします。

2. 研究の方法

1) 対象

造血器腫瘍全般および造血障害の患者さん。および健康な方（その他の細かい条件は担当の先生におたずね下さい）。

2) 方法

スクリーニングに末梢血・骨髄および正常対照として頬粘膜のぬぐいをいただき、自己正常細胞を対照とした腫瘍細胞の全ゲノムまたは全エクソーム解析を行い、腫瘍細胞に生じている体細胞変異を確認します。エラー除去のため、健康人由来の検体を、データ解析時のコントロールとして使用します。健康人由来検体に関しては、採取施設で包括的な同意を得て採取された匿名化済み試料のみを使用します。また、腫瘍検体を免疫不全マウスに移植して得られた検体も解析の対象とします。腫瘍検体を iPS 化した細胞も対象とします（iPS 細胞は共同研究として京都大学 iPS 研究所で作成されたもの）。RNA が抽出可能な場合は、発現アレイ解析または RNA シーケンス解析を行います。また、DNA メチル化やクロマチン解析などエピゲノム解析を行い、エピゲノム修飾異常を介した腫瘍化の分子病態を明らかとします。そのほか、変異遺伝子の機能を明らかにするため、細胞培養による機能解析や、タンパク質など細胞構成分子の解析、薬剤応答性の解析などを行います。また、臨床情報を診療録から収集し、遺伝子変異情報を臨床情報と併せて解析します。

全ゲノム解析は、マクロジェン・ジャパン、BGI JAPAN、株式会社 iLAC、タカラバイオ株式会社、株式会社エスアールエルなどの受託サービスを利用するため、抽出した DNA を海外に郵送し、全ゲノムシーケンスを行う可能性があります。個人情報に関しては、一切提供せず、かつ、データ解析も外部では行いません。

一部の症例については、「難治性がん（白血病等）の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に関する研究」（国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED））のプロジェクトとして全ゲノム解析などがおこなわれ解析されます。本プロジェクトでは、疾患や治療、予後に関する情報が電子的なデータ収集システム（EDC）を用いて集められ、国立がん研究センター研究所ゲノム解析基盤開発分野で保管されます。その結果は、個人が特定されない範囲で疾患情報とともに、公的データベースに登録されます。

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。また、同意撤回の機会提供を用いた研究（注）を行う場合においても本研究で取得したゲノムデータは個人識別符号を含みます。（注：情報のみを用いて行う研究については、国が定めた指針に基づき、対象となる患者さんのお一人ずつから直接同意を得る必要はありませんが、研究の目的を含めて、研究の実施についての情報を公開し、さらに拒否の機会を保障することが必要とされています。）

国が定めた倫理指針に基づき必ずしも対象となる患者さんのお一人ずつから直接同意を得るとはかぎりませんが、研究の目的を含めて、研究の実施についての情報を通知又は公開し、さらに可能な限り拒否の機会を保障することが必要とされています。このような手法を「オプトアウト」といいます。）

産学連携共同研究：以下の企業等と共同研究を行っています。そのために、検体の一部を、個人情報を削除したうえで提供することがあります。使用目的は、マウスモデルを使用した薬剤有効性の評価や、パネル検査の評価など、患者さんの検体を用いることが必要なものに限ります。

Chordia Therapeutics 株式会社と共同で以下の研究開発を行います。成人 T 細胞白血病リンパ腫、難治性リンパ腫全般に関して、新規低分子抗がん薬の開発など、新規治療開発を行います。Chordia Therapeutics 株式会社は、国内外の企業に委託して研究開発を行うことがあります。委託企業では、承認された範囲を超えてあなたの臨床情報や生体試料から得られた情報を利用することは禁じられています。委託企業での検討の際に、個人を特定出来る情報は一切提供されません。得られた結果については、国内外での新薬申請業務に使用されることがありますが、この際にも個人を特定出来る情報は一切提供されません。

大塚製薬株式会社と臨床シーケンスのパネル開発を目的とした共同研究を行っています。当研究室から臨床検体を提供し、次世代シーケンス、有意な変異の報告、報告書作成などパネル開発のために必要な作業を当研究室と共同で行います。

公益財団法人実験動物中央研究所と共同で共同研究「稀少がんの患者由来がんモデルを用いた新規候補薬剤の開発」を行います。腫瘍検体を免疫不全マウスに移植して得られた検体および臨床情報や遺伝子変異などの情報を提供し、がんの実験モデルの作成と新規治療法の開発を行います。個人を特定出来る情報は一切提供されません。

公的データベース機関への情報提供とデータベースへの登録：本研究で得られたデータは、造血器疾患の治療成績の向上に貢献する他の研究を行う上でも重要なデータとなるため、データを公的データベースに登録し、国内外の多くの研究者と共有します。研究結果がデータベースを介して国内外の研究者に利用されることによって研究全体が推進され、新規技術の開発が進むとともに、今まで不可能であった疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立に貢献する可能性があります。

本研究で遺伝子解析の結果得られた全ゲノムの塩基配列やアレイデータなどのゲノムデータは、公的データベース機関（臨床ゲノム情報統合データベース MGeND、独立行政法人科学技術振興機構（JST）/バイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）が運営する Japanese Genotype-phenotype Archive（JGA）や European Genome-phenome Archive（EGA）など）に一定の制限を設け情報提供および登録され、同機関の審査の上許可された研究者に公開される可能性があります。この場合匿名化は維持されます。

本研究で解析を行った患者さんのうち、難治性造血器疾患の患者さんのゲノム解析情報と臨床情報は、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析（代表：宮野悟）」で収集した難治性造血器疾患の患者さんの情報と合わせて解析を行います。稀少疾患であるため、情報を集約することではじめて質の高い解析が可能となるためです。「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析」の一環として、ゲノム解析データと臨床情報は日本医療研究開発機構の研究事業である「難病プラットフォーム（代表：松田文彦）」に共有されます。その際に個人を特定出来る情報は一切提供されません。

本研究で解析を行った患者さんのうち、腫瘍性疾患の患者さんのゲノム解析情報と臨床情報は、日本医療研究開発機構（AMED）臨床ゲノム情報統合データベース整備事業「がん領域における臨床ゲノム情報データストレージの整備に関する研究（代表：堀部敬三）」に登録・共有されます。その際に個人を特定出来る情報は一切提供されません。

本研究で解析を行った患者さんのうち、京都大学血液・腫瘍内科が主体となって行っている研究（「再生不良性貧血/骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究・遺伝子研究（RADDAR-J）」）にも登録されている患者さんについては、本研究で行った遺伝子解析結果がこの研究グループに共有されます。その際に個人を特定出来る情報は一切提供されません。

またさらに、あなたの臨床情報や生体試料から得られた情報は、上記のデータベースを通じてそれ以外の研究機関に提供されることがあります。あなたの臨床情報や生体試料から得られた情報を二次利用機関へ提供する際は、提供先の研究計画が科学的・倫理的に妥当な内容か、あなたに不利益がないか、医学研究に関する倫理指針を遵守した内容であるかについてデータベース事業の運営委員会が審査し、そこで認められた二次利用機関のみが、あなたの臨床情報や生体試料から得られた情報を無償/有償利用することが出来ます。二次利用機関は、承認された範囲を超えてあなたの臨床情報や生体試料から得られた情報を利用することは禁じられています。

3) 研究期間 登録期間：承認日～2024 年 3 月 31 日

3. 研究機関

研究代表者 京都大学 腫瘍生物学講座 小川 誠司

個人情報管理者 京都大学医学研究科血液腫瘍内科 錦織 桃子

研究実施医療機関：

【医療機関・学術機関】

筑波大学 血液内科・千葉滋

金沢大学 血液内科・宮本敏浩

東京大学 小児科・加藤元博

名古屋大学 小児科・高橋義行

弘前大学 小児科・**照井君典**

昭和大学 血液内科・中牧剛

東京都立大塚病院 血液内科・武藤秀治

NTT 東日本関東病院 血液内科・臼杵憲祐

Chung Gung 大学 血液内科（台湾）・Shih Lee-Yung

ミュンヘン白血病研究所（独国）・Torsten Haferlach

シダース・サイナイ・メディカルセンター（米国）/シンガポールがん研究所・H Philip Koeffler

クリーブランド・クリニック（米国）・Jaroslaw Maciejewski

日本成人白血病研究グループ・宮崎泰司

パヴィア大学（イタリア）・Mario Cazzola、Luca Malcovati

近畿大学 血液内科・松村到

獨協医科大学 内科・三谷絹子

宮崎大学 **内科学講座血液・糖尿病・内分泌内科学分野**・下田和哉

NIH（米国）・Neal Young

藤田医科大学 血液内科・富田章裕

ラドボウド大学メディカルセンター（蘭国）・Joop Jansen

ソウル国立大学病院内科（韓国）・Sung-SooYoon

長崎大学原爆後障害医療研究所 原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野・宮崎泰司

慶応義塾大学 血液内科・片岡圭亮

京都府立医科大学医学部・山中龍也

Lund 大学（スウェーデン）・Jonas Larsson

佐世保市総合医療センター・森内幸美

Hannover Medical School(独国)・Michael Heuser

東京女子医科大学 脳神経外科・村垣善浩

公益財団法人がん研究会 がん研究所分子標的病理プロジェクト/がん研有明病院病理部・竹内賢吾

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部・真田昌

神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科・石川隆之

東京医科大学 血液内科・後藤明彦

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻腫瘍制御学講座病理学(腫瘍病理)分野・佐藤康晴

Chulalongkorn 大学(タイ)・Chantana Polprasert

Institut Gustave Roussy(仏国)・Isabelle Plo

University of Freiburg Medical Center(独国)・Michael Lübbert

東海大学 血液腫瘍内科・鬼塚真仁

ベルリン医科大学血液腫瘍内科(独国)・Frederik Damm

北海道大学 血液内科・豊嶋崇徳

京都第二赤十字病院・魚嶋伸彦

川崎医科大学附属川崎病院 中央検査科・北中明

久留米大学医学部病理学・大島孝一

岐阜大学 血液内科・兼村信宏

東北メディカルメガバンク機構・山本雅之

札幌北辰病院 血液内科・安達正晃

Centre hospitalier universitaire vaudois Institut Universitaire de Pathologie (スイス) ・
 Laurence de LEVAL
 理化学研究所 統合生命医科学研究センター・桃沢幸秀
 信州大学 血液内科・中澤英之
 福井大学 血液・腫瘍内科・細野奈穂子
 岐阜市民病院・笠原千嗣
 国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学・片岡圭亮
 東京北医療センター血液内科、国際骨髓腫先端治療研究センター・竹下昌孝
 国立成育医療研究センター小児血液腫瘍研究部・加藤元博
 昭和大学藤が丘病院 血液内科・原田浩史
 大阪大学医学部附属病院 血液腫瘍内科・保仙直毅
 九州大学医学部第一内科・赤司浩一
 Dana-Farber Cancer Institute (米国) ・David Weinstock
 Karolinska Institutet (スウェーデン) ・Eva Hellström Lindberg
 Hôpital Necker-Enfants maladies (仏国) ・Lucile Couronné
 聖路加国際病院 小児科・長谷川大輔
 倉敷中央病院 血液内科 血液治療センター 外来化学療法センター・上田恭典
 中国中央病院 血液内科・瀬崎伸夫
 新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター・中田光
 杏林大学医学部 第一内科学・石井晴之
 松波総合病院 血液内科・鶴見寿
 広島大学 血液内科・一戸辰夫
 香川大学 血液内科・門脇則光
 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (米国) ・Elli Papaemanuil
 兵庫医科大学 輸血・細胞治療センター・吉原哲
 Associazione QOL-ONE (イタリア) ・Esther Natalie Oliva
 ヘルシンキ大学 (フィンランド) ・Satu Mustajoki
 ヘルシンキ大学 (フィンランド) ・Matti Kankainen
 Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli" (イタリア) ・Corrado Mammi
 フランス国立保健医学研究所 (フランス) ・Michaela Fontenay
 東京大学医科学研究所 造血病態制御学・南谷泰仁
 宇治徳州会病院 血液内科・今宿晋作
 群馬大学 血液内科・半田寛
 住友病院 血液内科・土居由貴子
 大阪国際がんセンター 血液内科・藤重夫
 大阪赤十字病院 血液内科・今田 和典
 日本生命病院 血液・化学療法内科・中江吉希
 京都府立医科大学 血液内科・黒田純也
 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科・福田隆浩
 愛媛大学 血液内科・竹中克斗
 北里大学 血液内科・鈴木隆浩
 松下記念病院 血液内科・河田英里
 公益財団法人実験動物中央研究所・伊藤守
島根大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科・鈴木律朗

【産学連携共同研究機関】

Chordia Therapeutics 株式会社・森下大輔
 日本新薬株式会社・安福祥二
 大日本住友製薬株式会社 ゲノム科学研究所・青木幹雄
 大塚製薬株式会社・大橋達朗

【遺伝子解析】

東京大学先端科学技術研究センター・油谷浩幸
 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター・柏瀬貢一
 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学・椎名隆

【データ解析】

東京医科歯科大学 M&D データ科学センター・宮野 悟
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター・井元清哉
愛知県がんセンターシステム解析学分野・山口 類
サンガー・センター(英国)・Peter Campbell
京都大学 iPS 細胞研究所初期化機構研究部門・渡辺 亮
大阪大学大学院医学系研究科・医学部遺伝統計学・岡田随象
東京大学 新領域創成科学研究科・鈴木 穰
筑波大学 プレシジョン・メディスン開発研究センター・佐藤孝明
パヴィア大学(イタリア)・Mario Cazzola、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・白石友一
国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学・片岡圭亮
慶応義塾大学 血液内科・片岡圭亮
東京大学医科学研究所 造血病態制御学・南谷泰仁

4. 試験の情報と同意の撤回

- ・この試験は、京都大学および各参加施設の倫理委員会の承認を受け、その機関の長の許可を受けて行っています。
- ・個人情報(個人が特定できるような情報)は厚生労働省の指針に従い厳重に管理します。公的データベースへの登録を含め、研究機関外に提出するデータには氏名、参加施設などの個人情報は公開せず、本研究固有の症例番号により匿名化を実施したデータのみを提供します。
- ・他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で研究に関する資料を閲覧することができます。その場合は、下記問い合わせ先までご連絡下さい。
- ・すでに試験に登録された方も、ご本人またはその代理人の求めがあれば、同意の撤回を行うことができます。その場合は、研究実施機関の担当の先生にお申し出下さい。研究実施機関に同意の撤回をお申し出いただいた場合、それまでに頂いた情報や検体を破棄いたします。解析機関(京都大学腫瘍生物学)では個人を特定出来る情報を削除し研究用IDを付与した検体および情報のみを扱っているため、直接同意の撤回を受け付けることが出来ません。また、すでに解析を終了している場合には、その結果を破棄することが出来ません。

5. 問合せ先

1) 研究課題ごとの相談窓口

弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授 照井 君典
〒036-8562 青森県弘前市在府町5 (Tel) 0172-39-5070

2) 京都大学の相談等窓口

- ・研究対象者が京大病院の患者の場合、京大病院の教職員が行う研究の場合：

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

(Tel) 075-751-4748 (E-mail) ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

- ・京大病院が関与しない医学研究科の研究の場合

京都大学医学研究科 総務企画課 研究推進掛

(Tel) 075-753-9301 (E-mail) kikaku06@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp