

東京大学医学部附属病院小児科にて

造血器腫瘍および造血障害と診断された方および

そのご家族の方へ

当院では造血器腫瘍および造血障害の治療成績向上を目的とし、「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」の研究（多機関共同研究）に参加しております。この研究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にするために多機関で行われる共同研究です。京都大学が中心となって行います。この研究の対象者に該当する可能性がある方で、研究への協力を希望されない場合、あるいは協力を途中でおやめになりたい場合は 2023 年 3 月 31 日までに 末尾に記載の問い合わせ先までご連絡ください。

【研究課題】

造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析

【研究機関名及び自機関の研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示すとおりです。

研究機関 東京大学医学部附属病院・小児科
研究責任者 教授 加藤元博
担当業務 試料の採取

【共同研究機関】

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
 川崎医科大学総合医療センター 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
 Uppsala University (スウェーデン)・Soren Lehmann

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 Melacrina Morelli” (イタリア)・Corrado Mammì
 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
 東京大学医科学研究所 村上善則
 東京大学医科学研究所 松田浩一
 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
 長野赤十字病院 腫瘍内科・市川直明
 埼玉医科大学総合医療センター血液内科・木崎昌弘
 獨協医科大学埼玉医療センター 糖尿病内分泌・血液内科 木口亨
 Icahn School of Medicine at Mount Sinai (米国)・Eirini Papapetrou

【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
 富士通株式会社・丸橋弘治

【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・メディシ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 Papaemmanuil
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

【研究期間】

登録期間：承認日～2024 年 3 月 31 日

【対象となる方】

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

【研究目的・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。

【研究の方法】

＜対象＞

造血器疾患全般および前癌病変と診断された患者さんを対象とします。具体的には、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・健常人に見られるクローン性造血（前癌病変）などが挙げられます。(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。健常人に見られるクローン性造血は、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。)

＜具体的な方法＞

血液や骨髄、手術等によって取り出された体の一部その他、口腔粘膜、爪、毛髪などの正常組織も利用させていただきます。また、腫瘍検体を免疫不全マウスに移植して得ら

れた細胞や京都大学 iPS 研究所で作成された iPS 化した細胞も研究の対象とします。

血液や骨髄の採取は、診療で行われているのと同じ方法で行われます。骨髄採取については、臨床上必要な検査として行う骨髄穿刺時に、検査に必要な分を確保した残りの検体を使用致します。リンパ節の病気で、手術により取った場合には、その一部を活用させていただきます。また、本研究では、異常な細胞でのみに生じている遺伝子異常を明らかにすることが目的ですので、正常な（血液以外の）細胞として、頬粘膜の細胞を採取させていただくことがあります。口を数回ゆすいでいただいた後に、専用の清潔なブラシ（綿棒）で、数回、頬の内側を優しくこすらせていただきます。ブラシを専用の液体で洗うことで、口の中の粘膜の細胞を集めることができます。出血をさせないで取ることが大切ですので、力を入れることはなく、痛みもありません。

血液や骨髄などの細胞から DNA や RNA という物質を取り出し、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。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。RNA についてはその発現量の高低などを調べます。調べる対象となる遺伝子は、現在知られているヒト遺伝子全てとなります。さらに、DNA メチル化やクロマチン構造の異常など、遺伝子配列の変化を起こさない癌化のメカニズムについても、解析を行います。また、変異遺伝子の機能を明らかにするため、細胞培養による解析や、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。DNA あるいは RNA は海外を含む外部機関あるいは企業に委託して配列の解析を行う場合があります。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、オプトアウトを用いた研究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。

＜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、個人情報进行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。

富士通株式会社と共同で AI を利用したバイオマーカーの探索を行います。本計画で取得された各種データを包括的に解析しますが、個人を特定出来る情報は一切提供しません。

なお、研究計画書や研究の方法に関する資料を入手・閲覧して、研究内容を詳しくお知りになりたい場合は、末尾の連絡先にお問い合わせください。他の研究対象者の個人情報等の保護や研究の独創性確保に支障がない範囲でご提供させていただきます。

【個人情報の保護】

この研究に関わって取得される試料や情報・データ等は、外部に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。取得した試料や情報・データ等は、京都大学に送られ解析・保存されます。送付前に氏名・住所・生年月日等の個人情報を削り、代わりに新しく研究用の符号をつけ、どなたのものか分からないようにします。どなたのものか分からないようにした上で、共同研究機関である京都大学に送られ、送付先および本学では、鍵のかかる冷凍庫、研究責任者のみ使用できるパスワードロックをかけたパソコン等で厳重に保管します。ただし、必要な場合には、当診療科においてこの符号を元の氏名等に戻す操作を行うこともできます。あなたのゲノムデータ・ゲノム情報は、京都大学で解析・保存されますが、個人情報管理者錦織桃子が、個人情報管理担当者のみ使用できるパスワードロックをかけたパソコン、で厳重に保管します。海外を含む外部機関あるいは企業に委託して解析を行う場合や、海外の外部機関との共同研究のために臨床情報や解析結果を譲渡する場合にも、個人情報に関しては一切提供されません。

この研究のためにご自分（あるいはご家族）のデータを使用してほしくない場合は主治医にお伝えいただくか、下記の問い合わせ先に 2022 年 12 月 31 日までにご連絡ください。研究に参加いただけない場合でも、将来にわたって不利益が生じることはありません。ご連絡をいただかなかった場合、ご了承いただいたものとさせていただきます。

研究の成果は、あなたの氏名等の個人情報が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌、国内のデータベース等で公表します。

研究期間終了 10 年後、取得した試料や資料・情報等は、取得された試料においてはオートクレーブ処理、情報においては紙で保存されている場合はシュレッダー処理、電子データで保存されている場合はデータの削除等することで廃棄します。これらの試料や資料・情報等は保管期間中に、この研究以外の研究に使用される可能性もあります。その場合には改め手倫理委員会の承認を受け、あなたの同意を得るか、または情報公開により研究対象者となることを拒否する機会を設けます。もしあなたが同意してくだされれば、将来の研究のための貴重な資源として、保管期間終了後も引き続き保管します。符号により誰の試料や情報・データ等かが分からないようにした上で、鍵のかかる冷凍庫、研究責任者のみ使用できるパスワードロックをかけたパソコン等で厳重に保管します。なお将来、当該試料や情報・データ等を新たな研究に用いる場合や他の研究機関に提供する場合には改めて倫理委員会の承認を受けた上で行います。この研究において得られた試料や情報・データ等は個人に結びつく情報を削除した状態で、外部のバンク、データベースに試料、情報を永久に保管し、将来の研究のために二次利用する場合がごあります。利用する際は、当該バンク、データベースの規約に従います。

なお研究データを統計データとしてまとめたものについてはお問い合わせがあれば開示いたしますので下記までご連絡ください。尚、提供いただいた試料・情報の管理の責任者は下記の通りです。

試料・情報の管理責任者

所属：東京大学医学部附属病院小児科

氏名：加藤元博

本研究の結果として知的財産権等が生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究従事者等に属し、研究対象者はこの知的財産権等を持ちません。また、その知的財産権等に基づき経済的利益が生じる可能性があります、これについての権利も持ちません。

この研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を受け、東京大学医学部附属病院長の許可を受けて実施するものです。

なお、この研究に関する費用は、東京大学医学部小児科の運営費交付金および京都大学の運営費交付金（教育研究費）、文部科学省の公的研究費である科学研究費補助金新学術領域研究（研究領域提案型）課題番号：22134006、科学研究費補助金 基盤研究 A（一般）課題番号：23249052、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム、次世代がん医療創生研究事業（課題番号：20cm0106501h0005）、革新的がん医療実用化研究事業（課題番号：21ck0106691h0001）、科学研究費補助金 基盤研究 S（課題番号：19H05656）、文部科学省「富岳」成果創出加速プログラム（課題番号：hp200138、hp210167）などにより、実施します。また、一部の研究に関しては、京都大学及び Chordia Therapeutics 株式会社（①成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する新規テーラーメイド治療戦略の確立、②難治性リンパ腫に対する MALT1 阻害剤の開発、③当該研究室との共同研究である新規低分子抗がん薬候補の非臨床研究）、日本新薬（NK/T 細胞リンパ腫の遺伝子解析）、大日本住友製薬（ゲノム・RNA シーケンスとモデルマウス解析に基づく、骨髄異形成症候群（MDS）および悪性リンパ腫に対する新規治療標的の探索「DSK プロジェクト」）、大塚製薬（臨床シーケンスパネルの開発）、公益財団法人実験動物中央研究所（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）との共同研究契約に基づき、本研究に係る研究費の提供を受けて実施しますが、資金提供者の意向が研究に影響することはありません。臨床シーケンスの開発を目的として、検査会社と共同研究を行います。Chordia Therapeutics 株式会社からの資金提供により設置されている「次世代腫瘍分子創薬講座」、大日本住友製薬株式会社からの資金提供により設置されている「DSK プロジェクト」に雇用されている研究者が参加しています。大日本住友製薬株式会社に在籍している者が本研究に従事しています。日本新薬株式会社と武田薬品工業株式会社と本研究以外の共同研究を実施している研究者が参加しています。Chordia Therapeutics 株式会社は武田薬品工業株式会社が出資している会社です。

これら研究費の利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査しています。

尚、あなたへの謝金はありません。

この研究について、わからないことや聞きたいこと、何か心配なことがありましたら、お気軽に下記の連絡先までお問い合わせください。

2023 年 1 月

【連絡・お問い合わせ先】

東京大学医学部附属病院

研究責任者：加藤元博

連絡担当者：渡邊健太郎

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel: 03-3815-5411 (内線 33450)

e-mail : kewatanabe-tky@umin.ac.jp

※研究全体の連絡先

京都大学医学研究科腫瘍生物学 教授 小川 誠司

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 医学部 F 棟 2 階

Tel: 075-753-9285