

造血器腫瘍臨床におけるクリニカル WGS の feasibility と有用性の検討

1. 臨床研究について

国立がん研究センター中央病院では、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、国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科では、造血器腫瘍、もしくは造血器腫瘍の疑いのある患者さんを対象として、病気の原因となる遺伝子の異常に関する全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、2029年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

私達の細胞には、約 22,000 の遺伝子が存在します。固形がん分野では、がんに関連した複数の遺伝子の異常を解析する遺伝子パネル検査（以下、パネル検査）が保険診療で行われています。遺伝子パネル検査とは、がんに関連した数百の遺伝子に特化して、その異常を検出する検査のことで、造血器腫瘍においても、2024年度内にパネル検査の保険適用が予定されています。しかしながら、この検査で造血器腫瘍の原因となるすべての遺伝子異常を見つけ出せるわけではありません。

一方、本研究に用いる WGS（Whole Genome Sequencing: 全ゲノム解析）は、検査する遺伝子を特化せず、すべての遺伝子について網羅的に遺伝子異常を検出する検査です。WGS は保険診療下での検査として日常診療に役立つのかどうか、その有用性・意義は定まっていますが、非常に強力な遺伝子検査方法であることは間違いありません。

本研究の目的は、従来の検査での診断が困難な患者さんを対象に、患者さんの腫瘍細胞について WGS 解析を行い、病気の診断、疾患の分類、治療の標的になる遺伝子の特定、治療後の健康状態の予測など、日常診療にどの程度役立つのか、その有用性を評価することです。

3. 研究の対象者について

九州大学病院を含む共同研究機関において、本研究の承認日から 2027年3月31日までに造血器腫瘍や造血器腫瘍の疑いと診断された患者さんのうち、従来の検査で確定診断に至らなかった患者さん 83 名を対象とします（内訳は、下記の表のとおりです）。また、2017年7月29日～2027年7月31日の間に下記の先行研究に参加した既存症例 9 例の組織と診療情報も、本試験に関する同意を改めて頂いたうえで全ゲノム解析に利用させていただく予定です。

表. 研究対象者数の内訳

1. 九州大学大学院医学研究院 プレシジョン医療学分野	新規 13 名、既存 9 例
2. 北海道大学病院・血液内科	新規 7 名
3. 東北大学病院・血液内科学分野	新規 7 名
4. 国立がん研究センター東病院・血液腫瘍科	新規 7 名
5. 慶應義塾大学病院・血液内科	新規 7 名

6. 国立がん研究センター中央病院・血液腫瘍科	新規7名
7. 東京大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科	新規7名
8. 名古屋大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科学	新規7名
9. 京都大学医学部附属病院・血液内科 新規7名	新規7名
10. 大阪大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科学	新規7名
11. 岡山大学病院・血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科	新規7名
12. がん研究会 有明病院・血液腫瘍科・部長・丸山大	新規7名

【先行研究】

許可番号: 22102-04

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: 2024年7月29日 ~ 2027年7月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間: 2017年7月12日 ~ 2027年7月31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。

[取得する情報]

施設名	生年	白血球数 (/ μ l)
検体識別 ID	生月	赤血球数 ($\times 10^4/\mu$ l)
担当医師名	性別	ヘモグロビン (g/dl)
記入者	登録時診断名	血小板数 ($\times 10^4/\mu$ l)
検体送付者	検体採取時の病期	LDH
同意取得日	造血器・固形腫瘍の既往	FACS 結果
検体採取日	既往の造血器・固形腫瘍	染色体検査結果
検体登録日	造血器・固形腫瘍の家族歴	キメラ mRNA 結果
登録組織名	家族の造血器・固形腫瘍	FISH 結果
コントロール組織名	化学療法の既往	遺伝子パネル検査結果
	放射線療法の既往	遺伝子パネル名
	造血幹移植治療の既往	腫瘍含有率
	造血幹移植治療の種類	

通常の診療目的で採血、骨髄穿刺検査、リンパ節生検検査が必要な場合に、血液 10ml、骨髄液 2ml、生検リンパ組織 5mm 角のいずれか一つの試料を、患者さんの同意の上でご提供いただきます。さらに、全ゲノム検査にあたり、腫瘍組織の対象となる組織として、手指の爪、および口腔粘膜スワブ検体（綿棒で粘膜の一部をぬぐいます）を採取させていただきます。爪・口腔粘膜からは腫瘍組織同様、全ゲノム検査に使用する核酸を抽出します。なお、上記先行研究に参加いただいた方に関しては、あらたに試

料を採取する代わりに、すでに保管されている凍結細胞、凍結組織を用いて、全ゲノム検査を行う場合もあります。

ご提供頂いた試料は、患者さん個人を特定できないよう、検体識別 ID を付与したうえで、解析を行うエスアールエル社に輸送し、組織から核酸を抽出後に全ゲノム解析および全トランスクリプトーム解析 (RNA-seq) をエスアールエル社でおこないます。なお、RNA-seq、は全ゲノム解析の結果の確からしさを検証する目的でおこないます。エスアールエル社で解析した生データは、セキュリティの担保されたサーバーに保管され、東京大学医科学研究所にて解析を行います。解析結果は本研究に参加する 13 の共同研究機関に所属する専門家からなる専門家会議 (エキスパートパネル) において検討され、患者さんごと、最終レポートが作成されます。最終レポートの結果は、担当医から患者さんにお伝えします。なお、検査体制の関係上、本研究では患者さんから試料を提供いただいてから、最終レポートの結果をお知らせするまで、最大1年ほどかかることをご承知おきください。

本研究は国が推進する「全ゲノム解析等実行計画」の下で計画された、日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業がん・難病全ゲノム解析等実行プログラムの一環として実施されます。「全ゲノム解析等実行計画」では、患者さん等から提供された試料・情報を用いた全ゲノム等解析を実施してデータベースを構築し、将来の診療や研究・創薬等に役立てるための仕組みの構築を目指しています。本研究でも、患者さん個人が特定できないかたちで加工されたゲノム情報、上記項目に追加の臨床情報を国立がん研究センター研究所に登録・保管いたします。

[利用又は提供を開始する予定日]
研究許可日以降

5. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、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。また、いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。同意を撤回されたい方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、下記の相談窓口までご連絡ください。その場合は、収集された情報や試料などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、同意を取り消した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。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や骨髄液、病理組織、測定結果、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 (検体識別 ID) 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、国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科内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、国立がん研究センター中央病院・科長・伊豆津宏二の責任の下、

厳重な管理を行います。

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。

研究対象者の血液や骨髄液、病理組織をエスアールエル社へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

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核酸試料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 プレシジョン医療学分野・教授・前田高宏の責任の下、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 プレシジョン医療学分野・教授・前田高宏の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

試料及び情報の他の研究での利用 (二次利用)

ご提供いただいた試料（骨髄液、血液、リンパ節生検、爪、口腔粘膜検体から抽出した核酸）や情報は医学研究において大変貴重なものです。そこで、あなたの同意が得られれば、あなたの試料や情報を、将来、新たに計画される研究にも利用させていただければと思います。将来、試料や情報を研究に用いる場合には、計画する研究について改めて倫理審査委員会の承認を得て、所長・病院長の許可を受けた上で、利用します。なお、前述のように、個人情報保護されており、また、いつでも同意の撤回ができます。

公的データベースへの登録とデータの共有

国立がん研究センター研究所で保管されるあなたのデータのうち、全ゲノム等解析データおよび一部の臨床情報は、公的な研究用データベース（国外のものを含む）にも提供・登録されます。公的データベースに登録することにより、類似した研究の重複を防いだり、解析するデータの量や規模を大きくして研究結果の信頼性を高めるたりすることが可能になります。また、データベースから国内外の研究者に対して、研究、医薬品等の開発、科学的なエビデンスに基づく予防等を目的としてデータが提供され、さまざまな病気について、原因の解明や診断・治療法などの効率的な研究が期待できます。公的データベースに登録されたデータは、日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、国内外の製薬企業等の民間企業や海外の研究機関に所属する研究者も利用する可能性があります。将来、どの国の研究者から利用されるか、現時点ではわかりません。しかし、どの国の研究者に対しても、その国の法令に沿って作成されたデータベースのガイドライン等に準じた利用が求められます。データベースに登録されたデータの利用には、データの種類によって異なるアクセスレベル（制限公開、非制限公開）が設定されます。頻度情報・統計情報等は非制限公開データとして不特定多数による利用が可能な形で提供され、ゲノムデータ等は制限公開データとして、科学的観点と研究体制の妥当性に関する審査を経た上で、デ

一夕の利用を承認された研究者のみに利用されます。

8. この研究の費用について

この研究の費用は、日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業がん・難病全ゲノム解析等実行プログラムからの研究費によってまかなわれます。

9. 利益相反について

国立がん研究センターでは、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ことがあります。そのような問題に対して国立がん研究センターでは国立がん研究センターの研究（活動）における利益相反（COI）管理指針」及び「国立がん研究センター利益相反（COI）管理規程」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日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業がん・難病全ゲノム解析等実行プログラムからの研究費であり、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。

窓口：研究支援センター 生命倫理部 COI 管理室 電話：03-3542-2511

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くだ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。なお、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。

1.3. 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	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科	
研究代表者	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	
当院の研究責任者	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長 伊豆津宏二	
当院の研究分担者	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 病棟医長 棟方理 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 外来医長 福原傑 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 医員 岩城憲子 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 医員 蒔田真一 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 医員 大地哲朗	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	① 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 (中村 雅史) ② 北海道大学病院・血液内科・教授・豊嶋崇徳 (渥美達也) ③ 東北大学病院・血液内科学分野・科長・福原規子 (張替秀郎) ④ 国立がん研究センター東病院・血液腫瘍科・科長・南陽介 (土井俊彦) ⑤ 慶應義塾大学病院・血液内科・教授・片岡圭介 (松本守雄) ⑥ 国立がん研究センター中央病院・血液腫瘍科・科長・伊豆津宏二 (瀬戸泰之) ⑦ 東京大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科・教授・黒川峰夫 (田中栄) ⑧ 名古屋大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科学・教授・清井仁 (丸山彰一) ⑨ 京都大学医学部附属病院・血液内科・教授・高折晃史 (高折晃史) ⑩ 大阪大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科学・教授・保仙直毅 (野々村祝夫) ⑪ 岡山大学病院・血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科・教授・前田嘉信 (前田嘉信) ⑫ がん研究会 有明病院・血液腫瘍科・部長・丸山大 (佐野武) ⑬ 東京大学医科学研究所・血液腫瘍内科・教授・南谷泰仁 (中西真) ⑭ 東京大学医科学研究所・健康医療インテリジェンス分野・教授・井元清哉 (中西真) ⑮ 東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野・教授・武藤香織	研究代表 研究事務局 試料・情報の収集 解析 試料・情報の提供、収集
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称: 株式会社エスアールエル 所在地: 〒197-0833 東京都あきる野市淵上 50	遺伝子解析

	監督方法: 契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。	
	提供する試料等: 血液、骨髄液、リンパ節組織、爪、口腔粘膜	

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。

当院の 相談窓口	担当者: 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長 伊豆津宏二 連絡先: [TEL] 03-3542-2511
-------------	---

事務局 (相談窓口)	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 連絡先: [TEL] 092-642-6572 (PHS 4328) [FAX] 092-642-6679 メールアドレス: maeda.takahiro.294@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史