

人を対象とする医学系研究についての「情報公開文書」

研究課題名：遺伝子解析と免疫形質を組み合わせたリンパ増殖性疾患の新たな診断と臨床像の調査研究

・はじめに

悪性リンパ腫とその類縁疾患（まとめてリンパ増殖性疾患と呼んでいます）である急性リンパ性白血病や多発性骨髄腫は、現在 100 種類に近い病名が知られており診断すること自体が困難なことがあります。また、同じ病名の中に病気の状態がやや異なる病気（亜型と呼んでいます）が発見され、そうした亜型は今までの病気と臨床的特徴や生命予後が異なることがあります。十分な検討はされていません。こうした難しい診断や亜型の発見のためには新たに遺伝子検査や免疫形質と言われる特徴を検査し直すことが必要です。

そこで我々は診断が難しいリンパ増殖性疾患や亜型の診断が必要な一部の患者さんの診断時の検体を用いて遺伝子検査や免疫形質検査を新たに加えて診断を再考し、それ以外の従来の診断と新たな診断の臨床的特徴や生命予後を比較検討したいと考えています。

こうした研究を行う際には、血液、組織、細胞など人のからだの一部で、研究に用いられるもの（「試料」といいます）や診断や治療の経過中に記録された病名、投薬内容、検査結果など人の健康に関する情報（「情報」といいます）を用います。ここでは、既に保管されているこうした試料や情報の利用についてご説明します。

・研究に用いる試料や情報の利用目的と利用方法（他機関に提供する場合にはその方法を含みます）について

群馬大学附属病院血液内科で腫瘍の生検（リンパ節等）あるいは切除された検体を使って遺伝子異常や免疫形質を調べます。そうしたデータと臨床情報や生命予後との関連を調べます。

・研究の対象となられる方

群馬大学医学部血液内科において 2000 年 1 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までにはホジキンリンパ腫、非ホジキン性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、急性リンパ性白血病と診断され、治療前に診断のための病理組織標本（骨髄、リンパ節などの腫瘍組織）を生検させていただいた患者様です。

対象となることを希望されない方は、相談窓口（連絡先）へご連絡ください。

希望されなかった方の試料または情報は、研究には使用しません。

ただし、対象となることを希望されないご連絡が 2027 年 1 月 31 日以降になった場合には、研究に使用される可能性があることをご了承ください。

対象者が亡くなっている場合は、対象者の配偶者、成人のお子様、成人の兄弟姉妹もしくはお孫さんからの申し出でも結構です。

対象者が未成年である場合、本人以外に親権者又は未成年後見人もからの申し出も受付ます。

・研究期間

研究を行う期間は医学部長承認日より 2027 年 3 月 31 日までです。

・研究に用いる試料・情報の項目

(1) 利用する診療情報

1) 診断時の臨床所見・検査所見

年齢、性別、既往歴および合併症、家族歴、病理診断名、診断日、病期、Performance status (ECOG)、腫瘍関連症状の有無、末梢血白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、血清総蛋白値、血清アルブミン値、血清 LDH 値、血清クレアチニン値、CRP 値、sIL-2R 値、血清 $\beta 2$ ミクログロブリン値、血清 IgG 値、血清 IgA 値、血清 IgM 値、血清 M 蛋白の型・量、尿中ベンスジョーンズ蛋白の型・量、血清フリーライトチェーン定量値と κ/λ 比、クームス試験、寒冷凝集素値、抗核抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、末梢血腫瘍細胞数、骨髄中腫瘍細胞割合、染色体検査所見(含 FISH 法)、T 細胞受容体や B 細胞受容体の遺伝子検査 (PCR 法、サザンブロット)、EB ウイルスと HTLV-1 の遺伝子検査。クリカルシーケンスで得られた遺伝子異常の結果。

2) 治療経過

治療を実施した例では、治療開始日、化学療法の内容、造血幹細胞移植の有無や種類、治療効果判定、寛解日、再発の有無、再発日、二次性悪性腫瘍発生の有無

3) 転帰

生死、最終生存確認日 (死亡日)、最終生存確認日での寛解状態、死亡した場合は死因

(2) 検査方法

診断時の残余検体 (骨髄、リンパ節または腫瘍生検材料) を用いて以下に示す免疫形質の検索と遺伝子解析を組み合わせる新たな診断を行います。病理診断に基づいて検索する免疫形質の種類や網羅的遺伝子解析キットを選択し検査し

ます。

1) 免疫形質 (免疫染色もしくはフローサイトメトリー)

CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD27, CD28, CD30, CD33, CD34, CD36, CD38, CD42, CD43, CD44, CD45, CD47, CD49, CD55, CD56, CD57, CD58, CD66, CD68, CD79, CD83, CD86, CD94, CD95, CD99, CD103, CD138, CD150, CD200, Ki-67, κ , λ , IgG, IgA, IgM, IgD, TCRab, TCRgd, TCRcb, CCND1, CCND2, CCND3, CXCL13, MYC, IRF4, BCL-2, BCL-6, BCL-11, MYD88, FMC7, LEF1, ROR-1, T-bet, GATA3, TCL1, TCL6, MTCP1, BOB1, OCT2, PD-1, PD-L1, CXCL13, T-bet, Granzyme, Perforin, TIA-1, Lamin, EBER, LMP

2) RNA の定量

上記蛋白で適当な抗体がない場合や下記の網羅的解析で異常の見られた遺伝子に関して RNA の定量を行い免疫形質解析の一部とします。

3) 遺伝子の網羅的解析

診断時診断目的に得られた検体の凍結細胞やホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 薄切切片を DNA 抽出キットで DNA の抽出し遺伝子異常の解析に利用します。複数の遺伝子を同時に調べますが、対象となる遺伝子は疾患により異なるため、調べる遺伝子の組み合わせが病気により異なります。あるいは全エクソン (タンパク質コード領域の塩基配列) を行います。

TruSight Lymphoma 40 Gene List (Illumina)

ATM, CD79B, ID3, NOTCH1, RRAGC, TNFAIP3, B2M, CIITA, IDH2, NOTCH2, SF3B1, TNFRSF14, BIRC3, CREBBP, JAK3, PLCG1, SOCS1, TP53, BRAF, CXCR4, KLF2, PLCG2, STAT3, TRAF3, BTK, EGR2, MAP2K1, POT1, STAT5B, XP01, CARD11, EZH2, MYD88, RHOA, TCF3, CD79A, GNA13, NFKBIE, RPS15, TET2

TruSight Myeloid Sequencing Panel Gene List (Illumina)

ABL1, CEBPA, HRAS, MYD88, SF3B1, ASXL1, CSF3R, IDH1, NOTCH1, SMC1A, ATRX, CUX1, IDH2, NPM1, SMC3, BCOR, DNMT3A, IKZF1, NRAS, SRSF2, BCORL1, ETV6/TEL, JAK2, PDGFRA, STAG2, BRAF, EZH2, JAK3, PHF6, TET2, CALR, FBXW7, KDM6A, PTEN, TP53, CBL, FLT3, KIT, PTPN11, U2AF1, CBLB, GATA1, KRAS, RAD21, WT1, CBLC, GATA2, MLL, RUNX1, ZRSR2, CDKN2A, GNAS, MPL, SETBP1

QIaseq Myeloid Neoplasmas Cancer Panel および GeneGlobe (QIAGEN)

ABL1, ADA, ANKRD26, ATRX, ASXL1, ATM, BCOR, BCORL1, BCL6, BCR, BIRC3(c-IAP2), BLM, BRCA1, BRCA2, BRAF, BRCC3, BRINP3, C17orf97, CALR,

CARD11, CBL, CBLB, CBLC, CDKN2A(p16INK4a), CEBPA, CHEK2(RAD53), CREBBP(CBP), CRLF2, CSF1R, CSF3R(GM-CSFR), CUX1, CTCF, DAXX, DDX41, DNMT2, DNMT1, DNMT3, EED, EGFR, FAM47A, FAS, FBXW7, ELANE(ELA2), EP300, ETNK1, ETV6, FLRT2, FLT3, FAM154B, FBXW7, GATA1, GATA2, GNAS, HNRNPK, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, IKZF3, IL7R, JAK1, JAK2, JAK3, KAT6A, KCNA4, KCNK13, KDM5A, KDM6A, KDR(VEGFR3), KIT(CD117), KLHDC8B, KLHL6, KMT2A, KMT2C, KMT2D, KMT2E, KMT6A/EZH2, KRAS, LRRC4, LUC7L2, MAP2K1(MEK1), MLH1, MPL, MSH2, MSH6, MYC, MYD88, NBN(NBS1), NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, NPAT, NSD1, NTRK3, OR13H1, OR8B12, P2RY2, PAX5, PCDHB1, PDGFRA, PHF6, PML, PMS2, PRAMEF2, PRF1, PRPF8, PRPF40B, PTEN, PTPN11, RAD21, RB1, RELN, RUNX1(AML1), SETBP1, SF1, SF3A1, SF3B1, SH2B3, SMARCB1, SMC1A(SMC1L1), SMC3, SRP72, SRSF2, STAG2, STAT3, STXBP2, SUZ12, TAL1, TERC, TERT, TET1, TET2, TNFRSF13B, TP53, TPMT, TUBA3C, U2AF1, U2AF2, WAS, WRN, WT1, XPO1, ZRSR2

自家製パネル

MYD88, CXCR4, ARID1A, CD79B, TP53, MYBBP1A, MUC16, TRAF2, TRAF3, RAG2, NOTCH2, PRDM1, KMT2D, TNFAIP3

全エクソン解析

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。また、本研究により被験者となった患者さんが直接受けることのできる利益及び不利益(リスク)はありませんが、将来研究成果はリンパ増殖性疾患の病態解明及び新しい治療法や診断法の発見の一助になり、多くの患者さんの治療と健康に貢献できる可能性があると考えています。

・個人情報の管理について

個人情報の漏洩を防ぐため、群馬大学医学部附属病院輸血部においては、個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしています。この臨床研究から得られた結果は、医学関係の学会や医学雑誌などで公表いたしますが、本研究の実施過程及びその結果の公表(学会や論文等)の際には、患者さんを特定できる情報は含まれません。また、解析されたデータを DBL あるいは GEO 等の公開データベースに登録する可能性があります。その際には、個人を特定できる情報を削除し、個人のプライバシー保護を行います。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、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がデータを利用し、研究する可能性があります。

・試料・情報の保管及び廃棄

この研究により得られた DNA あるいは cDNA は、群馬大学附属病院輸血部の細胞処理室にある鍵のかかる冷蔵庫(管理責任者 横濱章彦)で保管され、検査を終えた検体は、研究の終了について報告した日から 5 年を経過した日または研究の結果の最終の公表について報告した日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保存し、保存期間が終了した後に個人を識別できる情報を取り除いた上で廃棄いたします。また、研究のために集めた情報は、当院の管理責任者の横濱章彦が責任をもって GUNMAS 内の血液内科共有ホルダーの中にパスワードを設定し保存します。研究の終了について報告した日から 5 年を経過した日または研究の結果の最終の公表について報告した日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保存し、保存期間が終了した後に個人を識別できる情報を取り除いた上で消去いたします。

また、今はまだ計画されていませんが、将来的にこの研究で収集させていただいたデータや遺伝子を、別の研究に利用（二次利用と言います）させていただくことがあります。このような場合には、新たな別の研究として研究計画を立て、データを二次利用してよいか、慎重に検討を行って倫理審査委員会の承認を得た上で、患者さん個人を特定できない形でデータを研究者に提供します。結果報告の際にも、あなたのお名前や個人を特定できるような情報が公表されることはありません。

・研究成果の帰属について

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の特許権等は研究者もしくは所属する研究機関に帰属することになり、あなたにこの権利が生じることはありません。

・研究資金について

群馬大学で管理されている群馬大学医学部附属病院輸血部、腫瘍センター、群馬大学医学部附属病院血液内科の委任経理金で行います。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われないのではないか（企業に有利な結果しか

公表されないのではないか) などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反(患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態)と呼びます。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保ちます。

・「群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では人を対象とする医学系研究倫理審査委員会を設置しており、この委員会において科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、承認を受けています。

(ホームページアドレス：<https://www.rinri.amed.go.jp/>)

・研究組織について

この研究を担当する研究責任者、研究分担者は以下のとおりです。

研究責任者

所属・職名：群馬大学附属病院輸血部/血液内科 講師
氏名：小川孔幸
連絡先：平日(外来) 027-220-8172
夜間・休日(北 7 階病棟)027-220-8170

研究分担者

所属・職名：群馬大学附属病院血液内科 診療教授
氏名：半田寛
連絡先：027-220-8172

研究分担者

所属・職名：群馬大学保健学研究科 教授
氏名：齋藤貴之
連絡先：027-220-8172

研究分担者

所属・職名：群馬大学附属病院輸血部 非常勤医師/研究員
氏名：横濱章彦
連絡先：027-220-8172

・研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または研究対象者に健康被害が発生した場合に、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

試料・情報を研究に用いることについて、対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。研究対象者とならない場合でも不利益が生じることはありません。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名：群馬大学附属病院輸血部/血液内科 講師（責任者）

氏名：小川孔幸

連絡先：〒371-8511

群馬県前橋市昭和町 3-39-15

Tel：027-220-8172

担当：小川孔幸

上記の窓口では、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 ※他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
 - ①試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
 - ②利用し、または提供する試料・情報の項目
 - ③利用する者の範囲
 - ④試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
 - ⑤研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別され

る試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法