

研究課題：「再発・難治性 FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病におけるギルテリチニブの有効性とその感受性規定因子に関する研究（前向き臨床観察研究）」

1. 研究の対象

2020 年 2 月から 2023 年 3 月の間に当院で再発・難治性 FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病と診断された方を対象とします。

2. 研究目的・方法

急性骨髄性白血病は、造血器悪性腫瘍（血液のがん）の一つで、様々な遺伝子異常が原因とされています。その中の一つ、FLT3 遺伝子異常を治療標的とするような FLT3 阻害剤が 2018 年 12 月より患者さんの治療のために使われるようになりました。しかし、どのような患者さんに治療効果を示すか、どのような因子が治療効果に影響を及ぼすかについては、十分に明らかになっておりません。この研究では、FLT3 阻害剤による治療が行われる患者さんを対象に、診断および治療経過、治療効果判定のために採取された検体の残り（残余検体といいます）を調べることで、どのような患者さんに FLT3 阻害剤がより高い治療効果を示すのかを明らかにし、より有効性の高い FLT3 阻害剤を含む治療、その効果を予測する因子の開発につなげていくことを目的としています。

本研究では採取した検体（今後は試料といいます）から細胞の成分とそれ以外（血しょうと呼びます）に分けて、細胞の成分については、DNA、RNA やタンパクを取り出して FLT3 阻害剤の治療効果に関連する遺伝子とその異常、その発現について調べます。今回の解析では、以下に示しました、主にはこれまでの研究で造血器疾患に異常があると報告された遺伝子・分子や、我々がこれまでに得た結果から異常があると予測される遺伝子・分子を中心に調べます。

今回の遺伝子解析の対象となる遺伝子

ABL1, ANKRD26, ASXL1, ASXL2, ATRX, BCOR, BCORL1, BRAF, CALR, CBL, CCND1, CCND2, CEBPA, CSF3R, DDX41, DHX15, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GATA1, GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KRAS, MGA, MLL, MPL, MYD88, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PDGFRA, PHF6, PML, PTEN, PTPN11, RAD21, RARA, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZBTB7A, ZRSR2 など

また、特定の疾患や経過に特徴のある患者さんについては、数十から数万の遺伝子について広く調べる解析方法である「網羅的遺伝子解析」（全ゲノムシーケンス、エクソーム解析、RNA シーケンスなど）についても行うことを予定しています。

別の研究では、採取した細胞そのものを用いた研究も行います。採取した白血病細胞に FLT3 阻害剤をはじめとする薬剤を加えて、その効き具合や薬が効かない原因、薬の効果と関連する分子について調べることがあります。また、通常体外に取り出した細胞は短期間しか生存できませんが、培養環境を工夫する事、例えば免疫不全マウスに異種移植を行う事で長期にわたって培養できるようになる事もあります。このような細胞を細胞株と言いますが、細胞株の作成を試み、その細胞株をもちいて様々な薬剤の効果調べ、薬の効果と関連する分子について調べることがあります。細胞株を用いて「網羅的遺伝子解析」を行い、場合によっては細胞一つ一つでの解析(シングルセル解析)で行う事もあります。

細胞以外の成分を用いた研究としては、血しょうの中に含まれる FLT3 阻害剤の効果に関わる成分、タンパクの測定や、ギルテリチニブの血液中の濃度の測定や、体外で患者さんの血しょうを白血病細胞に加えて、その白血病細胞に対する効果について調べます。

研究用に頂いた試料は、あなたの名前や生年月日などの個人を特定する情報が分からないようにして取り扱います(匿名化といいます)。記載されている研究機関や共同研究施設において解析されたのち、残った試料は名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学内にて保管されます。保管された試料は研究期間が終了した後に10年間保管する予定です。研究用に集められた診療に関する情報は、匿名化して電子ファイルとして名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学内にて保管します。

研究の進み具合によっては、今現在は予定していませんが、あなたより頂いた試料や情報を今後予定される将来の研究のために利用することがあります。このようなことを試料および情報の二次利用といいます。二次利用に関する同意が得られている場合にのみ、試料および情報を利用します。将来に行われる研究についても、別途名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認と研究機関の長の許可を得てから行われます。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報： 研究のために実施する調査・検査項目：

(1) 年齢 (2) 性別 (3) 診断日・再発日 (4) FAB 分類 (6) WHO 分類 (7) 染色体データ (8) 末梢血白血球数 (9) 末梢血ヘモグロビン値 (10) 末梢血血小板数 (11) 遺伝子変異の有無 (12) 骨髄・末梢血芽球比率 (13) 患者併存症 (14) 治療内容 (15) 生死(生存、死亡)、再発の有無などの転帰、死亡の場合はその原因

その他、試料を用いて以下の解析を予定しています。

①遺伝子変異解析、②PIA (Plasma Inhibitory Activity)解析とギルテリチニブの、③MRD(Minimal/measurable residual disease) 測定解析、④In vitroにおけるFLT3

阻害剤の細胞増殖抑制評価、⑤異種移植(PDX)白血病マウスモデルの作成と in vivo における FLT3 阻害剤の細胞増殖抑制評価、⑥ギルテリチニブ血中濃度測定
(ただし、生命倫理審査委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります。)

4. 外部への試料・情報の提供

データなどの情報収集はインターネットアクセスにおいて行われますが、各施設独自の ID 番号とパスワードが必要でありアクセスは厳重に管理されています。また、連結表は個人情報管理者が厳重に管理します。

5. 研究組織

研究代表者：名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学・教授・清井 仁

研究事務局：名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地
TEL: 052-744-2111、FAX: 052-744-2157

研究参加施設

三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部
千葉大学医学部附属病院 血液内科
福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
藤田医科大学病院 血液内科
NTT 東日本関東病院 血液内科
名古屋第一赤十字病院 血液内科
名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科
国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科
安城更生病院 血液・腫瘍内科
豊田厚生病院 血液内科
公立陶生病院 血液内科
豊橋市民病院 血液・腫瘍内科
江南厚生病院 血液・腫瘍内科
岐阜県立多治見病院 血液内科
大垣市民病院 血液内科・部長
名古屋掖済会病院 血液内科
一宮市立市民病院 血液内科
小牧市民病院 血液内科

岡崎市民病院 血液内科

国立長寿医療研究センター病院 血液内科

本学での研究組織

研究責任者：名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授 清井 仁

研究分担者：

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学・講師・石川裕一

名古屋大学医学部附属病院 血液内科・病院講師・牛島洋子

名古屋大学医学部附属病院 血液内科・医員・岩田哲

名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部データセンター・病院講師・鍬塚八千代

研究事務局：名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地

TEL: 052-744-2111、FAX: 0252-744-2157

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としますので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 講師 石川裕一

TEL: 052-744-2145、FAX: 052-744-2161

研究責任者：

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授 清井 仁