

悪性リンパ腫におけるクローナル造血とアントラサイクリン心筋症の関連についての多施設共同研究

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究について

九州大学病院では、病気に関係する遺伝子や薬の効き目に関係する遺伝子を見つけ出したり、遺伝子技術を取り入れた病気の検診のための技術開発を行ったりしています。このような、診断や治療の改善の試みを一般に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」といいます。その一つとして、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科では、現在悪性リンパ腫の患者さんを対象として、クローナル造血とアントラサイクリン心筋症に関する「ヒトゲノム・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ヒトゲノム・遺伝子解析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、令和7年1月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

私たちの血液には白血球、赤血球、血小板といった細胞が存在し、それぞれ体内に侵入した細菌やウイルスと戦う、全身に酸素を運ぶ、出血した際に血を止めるといった役割を果たしていますが、こうした血液細胞は骨髄にいる「造血幹細胞」という大元の細胞から造られます（＝造血）。この造血幹細胞は加齢とともに、その遺伝子に傷を負っていく（＝遺伝子変異）ことが知られており、傷を負った造血幹細胞から造られる血液細胞もまた、同じ傷を引き継いでいきます。このような遺伝子に変異をもつ血液細胞が造られる状態を「クローナル造血」と呼び、60歳代で5.6%、70歳代で9.5%、80歳代で11.7%と、加齢に伴って増加することが報告されています。そして「悪性リンパ腫」という病気では、50歳代で約30%と一般人口より高い頻度で、クローナル造血が存在することが示唆されています。

ところで、近年このクローナル造血があると、一部の白血球が心臓で強い炎症を起こし、様々な「心臓病」を引き起こすことが明らかになりました。すなわち、クローナル造血が高頻度に見られる悪性リンパ腫では、心臓病を発症しやすくなる可能性が懸念されます。とくに、悪性リンパ腫の治療で広く用いられる「アントラサイクリン系薬剤」は心臓への副作用があり、治療を受けた約10%の患者様に「アントラサイクリン心筋症」という心臓病を引き起こすことが知られています。心臓は、絶え間なく全身に血液を送るポンプの役割を果たしていますが、このアントラサイクリン心筋症を発症すると、心臓の機能が低下します。その結果、全身へと血液が十分送られず、疲れやすい、また心臓に戻ってくるべき血液が戻りきれず肺や足に溜まって息切れがする、足がむくむといった症状が出てきます。ときに、悪性リンパ腫の治療を中断しなくてはならなくなる重大な合併症ではありますが、依然として予防法や治療法は確立していません。

本研究では、様々な心疾患との関連が報告されている「クローナル造血」が、悪性リンパ腫において「アントラサイクリン心筋症」の発症に与える影響を明らかにすることで、

アントラサイクリン心筋症の発症を予測し、適切な予防や介入を可能にすることを目的としています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院血液腫瘍心血管内科において行われた下記の研究に参加された方のうち 100 名を対象にします。

許可番号：721-00

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：平成 29 年 7 月 12 日～令和 4 年 7 月 11 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 29 年 7 月 12 日～本研究許可日

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。また、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。

また、本研究では、共同研究機関である広島赤十字・原爆病院において、悪性リンパ腫の診断でアントラサイクリン系抗がん剤を使用された患者様 100 名も対象に、郵送にて、新規に血液と情報を九州大学に収集し、詳しい解析を行う予定です。

4. 研究の方法について

保管している血液細胞で遺伝子検査を行い、クローナル造血を調べます。また、カルテから下記情報、心臓超音波検査の結果からアントラサイクリン心筋症の有無を調べます。これらの結果から、クローナル造血とアントラサイクリン心筋症の関連を調べます。

〔取得する情報〕 臨床所見（年齢、性別、身長、体重）、血液検査結果（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、MCV、MCH、MCHC、血小板数、RDW、白血球分画、フィブリノーゲン、ATⅢ、FDP、D-Dimer、PT、PT%、PT-INR、APTT、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ GTP、AMY、CK、CK-MB、グルコース、総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、C 反応性蛋白、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、マグネシウム、血清鉄、不飽和鉄結合能、フェリチン、推定糸球体濾過量、HbA1c、BNP、トロポニン T、H-FABP、TSH、FT3、FT4、PTH、カルシトニン、ビタミン D、ビタミン B1、ビタミン B12、抗核抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、リウマチ因子、抗 CCP 抗体、マトリックスメタロプロテアーゼ 3、Protein C、Protein S、ループスアンチコアグラント）、尿検査（尿比重、pH、蛋白、ブドウ糖、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿沈渣、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、尿素窒素）、画像・生理検査（胸部単純レントゲン、単純・造影 CT、心臓 MRI、心筋シンチグラフィ、肺換気血流シンチグラフィ、安静 12 誘導心電図、負荷心電図、経胸壁心エコー、経食道心エコー、心臓カテーテル検査）

5. 研究に関する情報公開について

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。

6. 遺伝情報の開示・2次的所見について

本研究で解析対象としている遺伝子異常は、臨床的意義が十分に確立していない可能性が高く、原則研究結果が自動的にあなたに通知されることはありません。

またこの研究では、あなたの血液細胞に起きた遺伝子異常を同定することを本来の目的としています。しかしながら、ときに、あなたの体のほぼ全ての細胞に認めると考えられる遺伝子異常が偶然見つかることがあります。このような遺伝子異常は、遺伝性の可能性があり、あなたのご両親から受け継いだ（子供に引き継がれる可能性がある）遺伝子異常であることがあります。このような遺伝子異常は、本来の研究対象ではない遺伝子異常であるため、「2次的所見」と呼びます。2次的所見のなかには、現在もその病的意義（病気を引き起こすのか、正常の範囲内なのか）がわかっていない遺伝子異常が多くあります。

このような「本研究で解析対象とする遺伝異常」や「2次的所見」が、あなたやあなたの血縁者の健康に影響を及ぼす可能性があるとして、研究者もしくは診療を担当する医師が判断した場合、あなたはその情報に関して知る権利があります。先にご登録いただいた研究における同意書の、項目「3. KCNET登録研究者、診療を担当する医師が提供した検体から得られた情報に関して、将来私に開示することを許可します」で「はい」を選択された方を対象に、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合に、研究者、もしくは診療を担当する医師からあなたに、その結果説明を受けるか否かを問い合わせます。情報の提供を望むのであれば、結果に関する情報を伝えることがあります。

7. 遺伝カウンセリングの利用について

九州大学では、あなたやその家族が、病気のことや遺伝子解析研究に対して、不安に思うことや相談したいことがある場合に備えて、遺伝カウンセリング体制を整えています。あなたはここで、臨床遺伝医療部の医師に相談をすることができます。相談したい時は診療を担当する医師あるいは説明担当者にその旨申し出てください。なお、遺伝カウンセリングは、原則として保険適応がなく、自費診療となっております。

8. 利益相反について

九州大学では、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事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」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文部科学省科学研究費であり、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。
利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5774)

9. 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 (分野名等)	九州大学病院遺伝子・細胞療法部 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科
研究責任者	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 助教 深田光敬
研究分担者	九州大学大学院病態修復内科 准教授 宮本敏浩 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 部長 前田高宏 九州大学大学院医学研究院 応用病態修復学講座 講師 菊繁吉謙 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野 研究生 森山祥平 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野 大学院生 畠山究

共同研究施設及び 試料・情報の提供 のみ行う施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	広島赤十字・原爆病院 / 血液内科 部長・麻奥 英毅	新たな試料 ・情報の収集

10. 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、事務局までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学大学院医学系学府病態修復内科学 大学院生 畠山究 連絡先：〔TEL〕092-642-5948 (内線 5948) 〔FAX〕092-642-5951 メールアドレス：hatakeyama.kiwamu.513@s.kyushu-u.ac.jp
---------------	--