

**2015年1月1日～2018年6月30日の間に  
国際共同臨床研究 IntReALL SR 2010 に登録された方へ**  
—「再発急性リンパ性白血病の遺伝子解析」へご協力をお願い—

研究機関名 岡山大学病院  
研究機関長 金澤 右

研究責任者 岡山大学病院 小児科 小児血液腫瘍科 准教授 嶋田 明  
研究分担者 岡山大学病院 医療技術部 部長 岡田 健  
岡山大学病院 医療技術部 検査部門 主任臨床検査技師 青江伯規  
岡山大学病院 小児科 医員 石田悠志

## 1. 研究の概要

### 1) 研究の背景および目的

白血病は血液のがんとよばれ、がん遺伝子やがん抑制遺伝子といった遺伝子に、変異や欠失などの問題があることにより発症することがわかってきました。(もちろんこれらの白血病発症にかかわる原因遺伝子変異は、親から子へ伝わるものではありません。) 小児白血病は主に急性リンパ性白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性骨髄性白血病(Acute myeloid leukemia, AML)、慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia, CML) などに分かれ、近年目覚ましい治療成績の向上がみられている反面、現行の化学療法剤と造血幹細胞移植を組み合わせた治療法はほぼ限界がみられており、難治例、再発例の予後は依然として改善されていません。今後は分子標的療法や白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 半合致移植など、新規の治療法が期待されていますが、いまだ難治例や再発例に関する我々の知識や理解は不十分といえます。

そこで我々は過去に治療で採取した血液や組織の残りをを用いて、白血病発症にかかわる遺伝子変異や難治例、再発例に関与する遺伝子変異や、遺伝子発現を制御しているメカニズムを明らかとすることを目標としました。

### 2) 予想される医学上の貢献及び研究の意義

現行治療で難治例や再発例で、遺伝子変異や遺伝子発現の異常がみつかれば、将来はこれらの異常な遺伝子産物を狙い撃ちする分子標的治療薬の使用や開発のきっかけとなる可能性があります。また遺伝子変異や異常な遺伝子発現を合わせると、患者さんの白血病の治りやすさ(以下予後とよぶ)を予想できるようになることが期待でき、医学上の貢献は大きいと考えられます。将来的には白血病の治りやすさ治りにくさを、今よりもより簡便で安価な方法で予測できるシステムの構築を目指しています。

## 2. 研究の方法

### 1) 研究対象者

2015年1月1日～2018年6月30日の間に国際共同臨床研究 IntReALL SR 2010 に参加登録された方を研究対象とします。

### 2) 研究期間

研究審査委員会承認後～2020年3月31日

### 3) 研究方法

PCR という方法で遺伝子の増幅を行い、直接塩基配列決定法により変異を解析します。既知の遺伝子セットについては次世代シーケンサーにより遺伝子変異を同定します。場合によっては、エクソンの欠失や増

幅などについては multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) 法を用いて解析します。このため新たに採血するなどの負担はありません。

対象とする遺伝子名は、以下のとおりです。

白血病発症に関与する遺伝子再構成に関わる遺伝子： ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB, CRLF2, JAK2, EPOR, DGKH, IL2RB, NTRK3, PTK2B, TSLP, TYK2, ETV6, NUP214, RANBP2, RCSD1, SNX2, ZMIZ1, PAG1, ZC3HAV1, SSBP2, ATF7IP, BCR, EBF1, PAX5, PPFIBP1, STRN3, TERF2, TPR, MYH9, TNIP1, ZEB2, IQGAP2, MYB, P2RY8, ZFAND3, KDM6A, STAG2

白血病発症に関与する遺伝子変異が予測される遺伝子： FLT3, IL7R, SH2B3, JAK1, JAK3, DYRK1A, KRAS, NRAS, PTPN11, NF1, BRAF, IKZF1, TCF3, EP300, ZNF384, RUNX1, AFF3, EVI1, KIT, GATA3, CREBBP, TP53, NOTCH1, CDKN2A, CDKN2B, LEF1, RAG1, RAG2, DMD, BTLA, IKZF2, NT5C2, WHSC1, USH2A, BTG1, NR3C1, MSH6, PRPS1, PYGL, FCHSD1, RUNDC3B, ABCB1, PDE4B, LYN, SNX2, NCOR1, OFD1, WT1, PTEN1, EZH2, BCL11B, FBXW7, CTNND1, PVRL2

(追加遺伝子名を含めた一覧表は別紙参照)

#### 4) 使用する試料

この研究に使用する試料として、IntReALL SR 2010 研究のために採取されすでに保存されている RNA を 1  $\mu$ g 使用させていただきますが、あなたの個人情報は削除し、匿名化して、個人情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

#### 5) 使用する情報

この研究に使用する情報として、カルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、あなたの個人情報は削除し、匿名化して、個人情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- ・ 年齢、性別、家族歴
- ・ 病歴、血液検査、X 線・CT・MRI 画像、病理検査、感染症検査、遺伝子検査、染色体検査などのデータ

#### 6) 試料・情報の保存、二次利用

この研究に使用した試料・情報は、研究の中止または研究終了後 10 年間、岡山大学病院小児科および検査部で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピューターに保存し、その他の試料・情報は施錠可能な保管庫に保存します。なお、保存した試料・情報を用いて新たな研究を行う際は、小児科のホームページおよび掲示板にポスターを掲示してお知らせします。

#### 7) 研究計画書および個人情報の開示

研究計画の内容については、岡山大学病院小児科のホームページに掲載予定です。また、この研究結果の開示は、個人を特定できない形で、学会発表、論文発表、小児科のホームページで行う予定です。現段階では各種遺伝子変異などが見つかったとしても、最終的に予後因子と判定するにはさらに大規模研究が必要と考えられ、確定的なことが言えないため、個人からの結果のお問い合わせにはお答えしかねます。また結果がわかるまでに研究終了後も数年を要する場合があります。

なお、この研究は患者さんのデータを個人情報がわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

#### 8) 同意の撤回について

あなたの試料・情報が研究に使用されることについてご了承いただけない場合には研究対象としません

ので、2018年8月31日までの間に下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様にご不利益が生じることはありません。ただし、研究成果公表後は公表済み情報の削除は行えませんので、ご了承下さい。

この研究に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。

**<問い合わせ・連絡先>**

岡山大学病院 小児科

氏名：嶋田 明

電話：086-235-7249（平日：9時～17時）

ファックス：086-235-7249