

造血器腫瘍および固形腫瘍の臨床由来モデルの樹立と新規抗がん薬の薬効評価及び有効性予測バイオマーカーの探索に関する研究

1. 研究の対象

2015 年 2 月 6 日から 2024 年 3 月 31 日に国立がん研究センター中央病院・東病院において白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍と診断された患者さんを対象としています。

2. 研究目的・方法

1. 《新規抗がん薬について》

悪性腫瘍はもともと遺伝子の変異によって生じる遺伝子の病気であり、その発生には多くの遺伝子の変異が関与していることが明らかになっています。従来の化学療法では正常組織にとっても悪性腫瘍にとっても毒性のある物質を患者さんに投与し、悪性腫瘍を何とか食い止めるということを行っていました。しかし近年の研究により悪性腫瘍の発生原因となりうる遺伝子の変異が明らかとなり、その変異した遺伝子産物を特異的に阻害する治療法：分子標的療法が可能となりつつあります。

国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野は理化学研究所、第一三共株式会社および大日本住友製薬株式会社と共同研究を行っており、今回、「抗ヒト血球刺激因子受容体抗体」、「ヒストンメチル化酵素阻害薬」、「多機能アデノシン三リン酸加水分解酵素阻害薬」、「MENIN-MLL 結合阻害薬」という 4 つの新しい分子標的薬の開発に成功しました。上記 4 つの分子は基礎的研究において悪性腫瘍の発生・増殖に大きく関わるということが明らかになっており、これを阻害することで悪性腫瘍の細胞を強く抑制する可能性が示唆されています。

現在、国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野では上記 3 施設との共同研究によりこの新しい薬剤の有効性や副作用について解析を進めており、その過程においてこれらの薬剤が白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫といった造血器腫瘍や固形腫瘍に対して優れた効果を期待できることが明らかになってきました。

しかしこの新規薬剤に関してはまだ実験室内や動物実験の段階であり、これからどのような患者さんに使っていけるのか、どのようなタイプの造血器腫瘍に効果があるのかを調べる必要があります。そこで今回患者さんの協力を得て、悪性腫瘍の組織を提供していただき、その試料を用いてこの薬剤の治療効果ならびに安全性について第一三共株式会社および大日本住友製薬株式会社との共同研究により検討したいと考えております。

2. 《この研究における薬効評価の特徴》

この薬剤を将来的に実際の医療現場で使用する前に、まずは動物ではなくヒトの組織を用いてその効果と安全性を評価する必要があります。今回の研究では患者さんから悪性腫瘍の組織を一部提供していただき、それをもとに細胞株としてシャーレの中で培養したり、あるいはマウスの中にそれら細胞を植え込みその体内で腫瘍組織を培養する異種移植腫瘍モデルを作製します。このようにして、患者さんの悪性腫瘍がヒト以外の場所で増えること

ができる環境を作り上げます。そして、その細胞株や異種移植腫瘍モデルに対して今回の薬剤を投与し、その薬効と安全性を調べます。

3. 研究の意義

本研究により、新規分子標的薬の有効性をより詳細に実臨床に近い状況で調べることができ、臨床応用への可能性を探ることができます。

4. 目的

急性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫といった造血器腫瘍および固形腫瘍を発症した方の悪性組織から細胞培養あるいは組織片移植モデルを樹立し新規薬効評価系の構築を行い、それらに新規分子標的薬を作用させ、薬剤感受性評価を行います。上記の成果を応用し、各疾患の分子病態を解明することで新たな治療標的を明らかにするとともに、今後の新規分子標的薬の創出と薬効評価系のプラットフォームとして利用します。

5. 方法

【研究方法】

- ① 骨髄液及び末梢血液、胸水、腹水における検体の採取
骨髄液を始めとした体液中（末梢血液、胸腹水）に悪性細胞がいる場合、検体としては患者さんの骨髄もしくは末梢血液などの体液を採取させていただきます。骨髄液・末梢血液に関しては骨髄検査・末梢血液検査を施行する際の骨髄液・末梢血液 2～5ml を余分に採取させていただきます。また胸腹水に関しては検体採取時に数 ml～数 10ml 程度を余分に採取させていただきます。余分に採取する骨髄液または血液量・体液は、患者さんの体への負担はほとんどないものと考えられる程度です。既に、患者さんの病院で、寛解時や再発時の検体が保存されている場合はそれを利用させていただく場合もあります。
- ② リンパ節及び腫瘍組織検体の採取
患者さんが悪性リンパ腫または多発性骨髄腫、固形腫瘍を患っている場合、検体としては患者さんの疾患の確定診断のために摘出された手術標本から検体を採取させていただきます。そのため検体採取に際しまして、新たな痛み・創傷などの身体の負担を伴う侵襲的な処置は患者さんに直接お願いすることはありません。既に、患者さんの病院で、寛解時や再発時の検体が保存されている場合はそれを利用させていただく場合もあります。
- ③ 検体の保存
それぞれの試料等は匿名化ラベルのみが貼られ、国立がん研究センター研究所造血期腫瘍研究分野に保存されます。その所在や使用に関する履歴は研究責任者が厳重に管理します。患者さんからいただいた試料は、研究期間中は研究に使用するため、保存する必要があります。研究終了後も、発表した成果の確認等、追加の解析の必要性が生じた場合等に対応するため、保存する必要があります。さらに、これらの試料は貴重な研究資源として、国民の健康増進を目指す様々な研究において高い利用価値がありますので、研究に用いた試料等は

本研究が終了する2024年3月31日以降も引き続き保存され、本研究の趣旨と合致する目的を持つ研究については、適切な手続き・審査を経て二次的に活用される可能性があります。

④ 薬効評価系の確立と薬効評価

患者さんから提供された組織を用いて、実際の患者さんの悪性腫瘍由来である細胞に薬剤を作用させてその効果を確認します。また患者さんの組織をマウスの体内に移植することで異種移植腫瘍モデルを作成し、新規薬剤の薬効評価に利用させていただきます。またその細胞株または異種移植腫瘍モデルを使いまして、各疾患のより詳細な研究あるいは他薬剤の薬効評価のためにも応用していきます。

⑤ 遺伝子解析

患者さんから提供された組織に対する薬効評価をもとに、必要な場合はさらに患者さん由来の悪性腫瘍の遺伝子を解析する場合があります。解析する遺伝子は以下のようになります。

【エクソン配列及びゲノム配列解析】

今までの研究から明らかとなっている腫瘍発生に関わる遺伝子群や腫瘍発生に関わる可能性のある遺伝子群についてどのような変異があるのか、薬剤感受性との関係はあるのかを調べます。さらに網羅的な解析が必要な場合には腫瘍細胞の全エクソン配列を解析します。その場合には研究者の意図しない情報が数多く含まれ、その中には単一遺伝子病（ある特定の遺伝子に変異があるだけで病気になるかどうかが決まり、従来、遺伝病と呼ばれていたもの）に関するデータも含まれますが、その情報の取扱には研究倫理指針に則り十分に配慮します。

【遺伝子の発現量】

腫瘍細胞では、正常細胞と比較して遺伝子の発現量の違いが生じていることが知られています。患者さんの腫瘍細胞で正常よりも発現量の異なる遺伝子の有無を解析します。

⑥ 遺伝子解析実施施設

本研究での遺伝子解析は国立がん研究センター研究所、東京大学にて行います。

国立がん研究センター研究所に集められた検体から、遺伝子解析を行うために必要な検体が遺伝子解析施設に送付されます。

解析後に余った検体は、再度国立がん研究センター研究所に移送されます。

⑦ 診療情報の提供

患者さんの病気の治療に関わる診療情報は、国立がん研究センター研究所に報告されたものを利用していただきます。利用させていただく情報は下記のものになります。

- 年齢・性別
- 診断名
- 病歴及び治療歴
- 血液学的検査（赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血液像）の結果
- 骨髄検査の結果

- 腫瘍細胞の細胞表面マーカー (CD13, CD33, CD34, CD11b, CD14, CD16, CD10, CD19, CD20, CD2, CD3, CD4, CD8, CD5, CD7, Glycophorin-A, CD41a, CD56, CD117, HLA-DR など) の結果
- 腫瘍細胞の染色体検査の結果

⑧ 結果の解析

研究事務局 (国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野) では、患者さんに提供してもらった腫瘍組織とその遺伝子解析結果及び薬効評価と提供していただいた診療情報から、次の項目について調べます。詳細な遺伝子解析については、遺伝子解析機関とも共同で行う場合もあります。

- 種々の腫瘍に対する新規抗がん薬の薬効とその安全性
- 新規抗がん薬の薬効と遺伝子異常の関連性

6. 研究実施期間 : 2 年間

3. 研究に用いる試料・情報の種類

- ・ 情報 : 病歴、化学療法の治療歴、カルテ番号 等
- ・ 試料 : 血液、骨髄液、胸水、腹水、リンパ節、腫瘍組織 等

4. 外部への試料・情報の提供・公表

解析を開始する前に、患者さんの検体や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号 (遺伝子検査番号) がつけられます (匿名化)。患者さんとこの符号とを結びつける対応表は、検体を採取した病院で管理担当医が厳重に保管します (連結可能匿名化)。こうすることによって、患者さんの遺伝子の解析を行う者や遺伝子解析結果および診療情報を用いて解析を行う者には符号しか分からず、誰の検体を解析しているのか分かりません。

この研究に参加された場合には、患者さんの診療情報は国立がん研究センター研究所に収集されたものを用います。登録番号と遺伝子検査番号によって匿名化されます。また、患者さんの診療記録が関係者に閲覧され正しくデータが記載されているかどうかを調査される可能性があります。いずれの場合も患者さんのプライバシーは完全に守られます。

この研究で得られた結果や診療情報については、担当医、研究者、職員、検査会社全体が守秘義務を負います。

この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、国立がん研究センターの外部の第三者が、患者さんの診療に関する情報や研究の記録などを確認することがあります。このような場合でも、これらの関係者には、守秘義務があり、患者さんの個人情報は守られ

ます。

この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、当センター臨床研究監査を担当する部門の者が患者さんのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。

このような場合でも、担当者には、守秘義務があり、患者さんの個人情報を守られます。また、この研究で得られたデータを、この研究以外の目的で使用することはありません。

5. 研究組織

東京医科歯科大学 三浦 修

千葉大学 岩間 厚志

九州大学病院 赤司 浩一

名古屋大学病院 清井 仁

埼玉医科大学 木崎 昌弘

順天堂大学 原田 浩徳

慶応大学 嶋田 博之

京都府立医科大学 奥田 司

神奈川県立こども医療センター 康 勝好

国立成育医療研究センター 寺島 慶太

理化学研究所 石川 文彦

第一三共株式会社 癌研究所 荒木 一司

大日本住友製薬株式会社

6. 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せんので、下記の連絡先までお申出ください。

この場合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：

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

研究責任者研究事務局

国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野

電話：03-3542-2511 FAX：03-3545-3567

作成日: 2023 年 3 月 13 日 第 5.6 版

研究責任者、研究代表者：

国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野 北林 一生

-----以上