

自主臨床研究

造血不全、造血器腫瘍における遺伝性素因の病態研究

研究実施計画書

研究代表者 北海道大学病院 小児科 平林 真介

作成日

2021年4月20日 計画書案 第1.1版作成

2021年5月12日 計画書案 第1.2版作成

2021年6月30日 計画書案 第2.0版作成

症例登録期間：実施許可日～2026年3月31日

研究実施期間：実施許可日～2026年3月31日

1. 研究の背景

網羅的遺伝子解析により、がん細胞における体細胞系列の遺伝子異常の蓄積と発がんの機序が解明されてきた。一方で最近の研究の進歩により、家族性のがんや小児～若年成人のがん研究において、がん素因として生殖細胞系列の遺伝子異常が注目されている。実際に造血器腫瘍のWHO分類の2016年改訂において、生殖細胞系列の素因を有する骨髄系腫瘍の項が新しく提唱された¹。

成人造血不全、造血器腫瘍では、加齢性変化により遺伝子変異が蓄積しクローン性造血を来す。小児・AYA (Adolescent and Young Adult) においては、遺伝的要因による造血幹細胞の脆弱性をもち、感染、炎症による造血ストレス環境や、内因性アルデヒド代謝の違いにより、骨髄不全の進行と早期のクローン性造血を生み出すと考えられる。しかし、遺伝的要因、環境要因それぞれ多様な因子があり、未解明な部分が多い²。

2. 研究の目的

本研究では本邦での造血不全、造血器腫瘍の解析を行いGATA2異常、SAMD9/9L異常を中心に遺伝性素因の全体像を把握する^{3,4}。背景疾患の質的異常、量的異常や骨髄環境による遺伝子発現の違いから、モノソミー7など付加的異常を獲得する過程を明らかにする。

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象者

次に該当する者を研究対象者とする。

研究機関の長による実施許可時から2026年3月31日までの研究期間内に、北海道大学病院と本研究に参加する施設を受診した造血不全、造血器腫瘍の患者を対象とする。本研究の同意が得られた患者で、2000年以降に包括的同意書のもと保存された検体がある場合はそれを用いる。

(2) 選択基準

本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、研究対象者本人の自由意志による同意が得られた者。16歳以上では代諾者とともに本人の同意が必要であり、未成年者では、代諾者の同意が必要である。

(3) 除外基準

研究責任者が研究対象者として不相当と判断した者。

(4) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

本研究では未成年者を対象に加える。未成年者の症例についても成人と同様に生殖細胞系列変異を有する可能性はあり、検討を行うことに意義があると考えためである。

尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

研究対象者の親権者又は未成年後見人、配偶者、父母、成人の兄弟、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

研究対象者から新たに取得される試料、または包括同意書によって保存されている末梢血、骨髄血がある場合は既存試料を用いる。(他施設においても包括同意書と保存試料があればそ

れを用いる)。新たに検体を取得する際は、診療目的で行われる血液または骨髄検査の際に、研究用の試料を合わせて採取する。頬粘膜拭い液、爪の採取はほぼ非侵襲的である。皮膚の生検は診療目的に皮膚切開を行う際に、研究用の試料を合わせて採取する。これらの試料を用いた遺伝子解析結果および対象者の診療情報に基づいた探索的研究である。

(2) 研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法とその測定項目

①利用する試料

原則として臨床検査として末梢血、骨髄血を採取する際に、同時に研究用試料としてヘパリンナトリウム管に2～5ml上乗せ採取する。臨床検査の塗抹標本を作製する際に、研究用に2枚作成する。生殖細胞系列の検体を必要となる場合：口腔粘膜として綿棒で両側の頬粘膜を10回ほどこすり採取する、あるいは爪を5片を目安に採取する。または診療目的に皮膚切開を行う際に、3mm片の皮膚を採取する。参加施設においては研究用IDをつけて郵送で検体を送付する。解析は北海道大学と成育医療研究センターで行う。

②測定項目

試料由来のDNAから原因遺伝子の探索を行う。対象とする遺伝子は*RUNX1*、*CEBPA*、*GATA2*、*TERC*、*TERT*、*SAMD9*、*SAMD9L*、*SBDS*、*DDX41*、*ANKRD26*、*ETV6*、*TP53*、*ERCC6L2*、*MECOM*のほか、造血不全、造血器腫瘍における遺伝性素因として報告のある遺伝子と新規候補遺伝子とする。標的候補遺伝子数ならびに総遺伝子長が短い遺伝子については、当該領域をPCR法にて増幅させた後、キャピラリーシーケンス法による変異解析を行う。解析予定領域が長い疾患については次世代シーケンサーによるキャプチャーシーケンスを行う。既知の原因遺伝子が認められなかった症例は全エクソンシーケンス、全ゲノムシーケンスを行い、新規の原因遺伝子の同定を目指す。報告が無い遺伝子変異が同定された場合は発現解析や、形質導入による機能解析を行う。

(3) 利用する研究対象者の診療情報

以下の項目について、研究対象者の診療録から検体採取時の情報を利用する。他施設の場合は、症例報告書に記載し郵送する。

① 対象者基本情報：年齢、性別、病歴、診断名、既往歴、家族歴

② 一般検査：血液検査、骨髄検査結果（別紙症例報告書参照）

参加施設の症例については情報が不足していると判断される場合には、該当施設の研究担当者に研究用IDの状態と診療情報について問い合わせを行う。

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

研究対象者は同意後、検体採取日（手術日）のみ参加する。一方、包括同意によって既に保管された試料を用いられる研究対象者は追加の検体採取の必要はない。

(5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究用IDを付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する対応表に必要な事項を記載する。

5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究で実施される遺伝子解析は、あくまで研究を目的としており検査精度が担保されないことから、得られた結果は患者の診療に利用可能なものではない。しかし、遺伝子解析により生殖細胞系列変異を認めた場合には、患者本人や血縁者の健康管理等に有益な情報となり得る可能性がある。将来的に本研究の成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益（負担及びリスク）

生殖細胞系列変異を認めた場合、今後起こり得る症状や血縁者への影響について精神的負担が生じる可能性がある。詳細な説明は遺伝カウンセリングで対応が可能であるが、その場合の費用は患者の負担となる。また、生殖細胞系列において病的変異を認めた場合、患者や血縁者の診療に利用可能な情報を得るためには、別途遺伝カウンセリングを実施したうえでの遺伝学的検査が必要であり、その費用は患者負担となる。

本研究において、新たに試料の提供を受ける研究対象者からは、日常診療において検体の採取を行う際に、研究目的で追加の試料の採取が必要となり、軽微な侵襲を伴う可能性がある。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1)、(2)より本研究を実施することの意義があると考ええる。

また、当該負担及びリスクを最小化する為に、研究目的で行う遺伝学的検査について研究対象者に十分説明を行い、留意して実施する。また、スムーズに行えるように調整する。

遺伝学的検査の結果について詳細な情報の提供を対象者が希望する場合には、北海道大学病院臨床遺伝子診療部による遺伝カウンセリングが実施可能である。他施設において該施設の遺伝カウンセリングが対応不可能な場合、当院を受診することも可能である。

6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

遺伝学的検査の解析結果と表現型

(2) 副次的評価項目

細胞形質導入による機能解析

7. 個々の研究対象者における中止基準及び研究実施後の対応

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

(3) 研究実施後の対応

本研究実施後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

8. 個々の研究者における研究で得られた検査結果の取扱い

本研究で行う遺伝子解析の対象には、病的変異が確認された場合に対象者やその血縁者の健康管理に有益な情報となり得る遺伝子が含まれる。本研究で実施する遺伝子解析により対象者や血縁者の健康管理に有益な情報と判断される生殖細胞系列変異を認めた場合、対象者本人が文書により解析結果の開示希望の意思を示している時には、対象者本人に改めてその意思を確認した上で得られた解析結果を報告する。死亡等の理由により対象者本人に報告できない場合、対象者が文書により結果を血縁者等に伝えることに同意し、かつ、血縁者等が伝えられることを承諾している場合に解析結果を報告する。対象者が16歳未満の場合には、代諾者の意向を確認し、これを尊重する。

結果については、本研究で実施する遺伝子解析はあくまで研究として行うものであり、その

結果は患者の診療に利用するための情報としての精度が十分ではないことを、同意取得の際に適切に対象者へ説明した上で、結果の開示に関する意思を確認する。

また、解析結果は共同研究機関へも報告を行う。解析結果に関連した内容について対象者から問い合わせがあった場合には、本院もしくは共同研究機関の遺伝カウンセリングを紹介することで対応する。

9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

(1) 有害事象発生時の研究対象者への対応

有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）とする。

研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録等に記載する。また、侵襲となる行為を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象は、次の通りに定義する。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 子孫に先天異常を来すもの

研究担当者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、研究対象者への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告する。

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を研究機関の長に報告するとともに、適切な対応を図り、また、速やかに当該研究の実施に携わる研究担当者に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。

他の研究機関と共同で実施する侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場号には、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。

(3) 重要な有害事象の報告

研究責任者は、重要な有害事象の条件を満たす事例が発生した場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

(4) その他の有害事象

その他の有害事象については、研究担当者は適切に診療録等に記載する。

10. 研究実施計画書等の承認・変更、改訂

研究責任者は、予め臨床研究計画書等を研究機関の長へ提出し、研究の実施に関して各研究機関の審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。また、研究実施計画書等の変更又は改訂を行う場合は、速やか定められた作業手順にしたがって研究機関の長に改訂版を提出し審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

11. 研究の中止・中断、終了

(1) 研究の中止、中断

研究責任者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止又は中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに

文書で報告する。

(2) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

12. 研究実施期間

実施許可日～2026年3月31日

13. 目標症例数とその設定根拠及び統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

研究全体で30例 本院で10例、他施設で20例

【設定根拠】

本邦での骨髄不全、造血器腫瘍における遺伝性素因が同定される症例数は未知である。遺伝性素因が強く関与すると考えられる小児遺伝性骨髄不全症候群の発症率は本邦で年間で20～30例とされ、北海道地区で年間5例程度と考えられる。

(2) 統計解析方法

本研究は探索的研究であり、事前の統計解析方法は設定していない。

14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る試料・情報は、誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の研究用IDに置き換えたうえで管理する。他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用し、外部記憶装置に記録させ、そのメディアは鍵をかけて厳重に保管する。

対応表は、個人情報管理者が厳重に保管する。共同研究機関においても個人情報管理者を配置し、共同研究機関からリクルートする対象者の管理番号は当該施設の個人情報管理者が管理する。

共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この研究用IDを使用する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

16. 同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究対象者のうち、中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される者には、本人と代諾者の両者から同意を取得する。インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者についても、インフォームド・アセントを得るよう努める。

研究担当者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会

の承認を得て同意説明文書の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ①研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ②研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法（研究対象者から取得された情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤研究対象者として選定された理由
- ⑥研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- ⑫情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- ⑯侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑰研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ⑱遺伝情報の開示に関する事項
- ⑲遺伝カウンセリングの利用に係る情報

17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

本研究の実施に伴い、研究対象者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を講じる。その際、治療又は検査が必要となった場合は、研究対象者の保険診療で行う。この点を研究対象者に説明し、理解を得ることとする。

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 研究の進捗状況について

研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究機関の長に文書で報告する。

- (2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合
研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に対して報告する。
- (3) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合
研究担当者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。
- (4) 研究終了の報告
研究責任者は、研究を終了したときは、11.(2)に準じてその旨及び研究の結果概要を文書により遅滞なく研究機関の長に報告する。
- (5) 研究に用いる試料、情報等の管理状況
研究責任者は、研究で利用された試料及び研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）について、20.(1)(2)に従って必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。
- (6) 重篤な有害事象の報告
研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を研究機関の長に報告する。

19. 研究対象者の費用負担

本研究のうち、遺伝子解析にかかる費用は研究代表者が所属する診療科の研究費で賄う。研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

20. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

- (1) 試料・情報の授受の記録
共同研究機関及び既存試料・情報の提供のみを行う者と試料・情報の授受を行う場合は、試料・情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、試料・情報の項目、試料・情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書及び署名済み同意説明文書をもって記録の代用とし、(3)に従い保管する。
- (2) 試料の保管及び廃棄の方法
研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が試料を適切に保管するよう指導し、試料の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。
本研究で利用した検体由来のDNAは、遺伝子解析の対象外と判断された対象者の検体も含め、研究終了後5年後まで北海道大学病院小児科、血液内科医局で冷凍保管する。
二次利用に同意が得られず、本研究の対象にならなかった検体については、速やかに廃棄する。廃棄する際は、匿名化し個人情報の取り扱いに注意して行う。
- (3) 情報等の保管及び廃棄の方法
研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。
本研究で得られた情報等は、北海道大学病院臨床遺伝子診療部内の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。
研究責任者は、研究に用いられる情報等（病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、実施計画書、同意説明文書、対応表、署名済み同意書、症例報告書等の控え、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録、他の研究機関との試料・情報の

授受の記録等を含む)については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、匿名化し個人情報の取り扱いに注意して行う。

(4) 試料及び情報等の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の試料・情報等は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

また、他の研究機関に試料・情報等を提供する場合には、研究機関の長に報告し匿名化した上で提供する。

21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

22. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科または北海道大学病院小児科、血液内科の研究費（奨学寄付金や受託研究費）で実施する。また、利益相反審査の取り扱いは、各施設の規定に従って実施する。北海道大学病院の研究担当者は、「北海道大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定にしたがって、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

平林 真介 北海道大学病院 小児科 助教

* 当院の研究分担者・協力者は様式A-2「自主臨床研究分担者・協力者リスト」を参照

【共同研究者】

三谷 絹子 独協医科大学血液内科 (臨床支援を担当)

鳴海 覚志 国立成育医療研究センター研究所 (基礎解析を担当)

小林 良二 札幌北楡病院小児思春期科 (臨床支援を担当)

山本 雅樹 札幌医科大学小児科 (臨床支援を担当)

五十嵐 敬太 札幌医科大学小児科 (臨床支援を担当)

更科 岳大 旭川医科大学小児科 (臨床支援を担当)

【連絡先】

北海道大学病院 小児科 011-706-5954 (小児科医局)

【遺伝子解析担当者】

小野澤 真弘 北海道大学病院 血液内科 講師

平林 真介 北海道大学病院 小児科 助教

鳴海 覚志 国立成育医療研究センター研究所

【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院 小児科

【個人情報管理者】

24. 参考資料・文献リスト

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
2. Inaba T, Honda H, Matsui H. The enigma of monosomy 7. *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2891-2898.
3. Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet*. 2016 Jul;48(7):792-7.
4. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, Starý J, Hasle H, Masetti R, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood*. 2016 Mar 17;127(11):1387-97