

## 臨床研究の実施に関する情報公開

弘前大学医学部附属病院では倫理委員会の承認を得て、下記の臨床研究を実施します。関係各位の御理解と御協力をお願い申し上げます。

研究課題名	Down 症候群患者における白血病発症の分子機構に関する研究
研究期間	倫理委員会承認日 ~ 令和 8 年 9 月 30 日
対象者	ダウン症候群に伴う一過性骨髄異常増殖症(TAM)、急性巨核芽球性白血病(AMKL)及び急性リンパ性白血病(ALL)の患者さん
当該研究の意義・目的	<p>21 番染色体の過剰が原因であるダウン症候群は、最も多い染色体異常症で急性巨核芽球性白血病(AMKL)を高率に発生し、その発生頻度は同年齢層の 15~20 倍です。また、新生児期に一過性骨髄異常増殖症(TAM)を高頻度(5~10%)で呈し、その 20~30%が急性巨核球性白血病を発症することから、TAM は前白血病状態であると考えられています。我々は、これまでに Down 症候群の TAM や AMKL ではほとんどの症例で GATA1 遺伝子の突然変異があることを見出しました。しかし、GATA1 変異のみでは TAM や AMKL は発症しないことから、21 番染色体の過剰に加え、別の遺伝子の突然変異が存在することが推定されていました。我々は、最近 TAM から AMK に進行する過程で生じる遺伝子変異を見出しました。しかし、まだ多くの症例で AMKL 進展の原因遺伝子変異は明らかにされていません。また、Down 症候群は急性リンパ性白血病(ALL)も高率に合併しますが、その発症機序は十分に解明されていません。</p> <p>本研究により新規遺伝子変異を見出し、Down 症候群の白血病発症のメカニズムや新しい予後因子を解明することは、新しい診断法・治療法・予防法の開発につながる可能性があり、成人の発がん過程を理解するのにも役立つと考えられ、本研究の意義は大きいと考えられます。</p>
方法および研究で利用する試料・情報について	<p>末梢血あるいは骨髄血を約 2~3 mL(新生児の場合は 2 mL、乳児の場合は 3 mL)をヘパリン入りの試験管に採血します。末梢血あるいは骨髄血の白血病細胞から RNA と DNA を抽出します。白血病発症に關与が推定される GATA1 遺伝子などについて、direct sequencing法、次世代シーケンサーによるターゲット・シーケンシング法などにより遺伝子異常の解析を行います。さらに、京都大学(研究責任者 小川誠司)、国立がん研究センター(研究責任者 吉田健一)において発症時の検体およびコントロールとなる寛解時の検体を用いて SNP アレイ、全ゲノムを対象としたエピゲノム解析、全ゲノムシーケンシング解析、RNA-seq、全ゲノムを対象としたエピゲノム解析などの網羅的な解析を行います。DNAメチル化</p>

	<p>解析などのエピゲノム解析は国立成育医療研究センター（研究責任者 河合智子）<b>シングルセルRNA-seq</b>は<b>東京大学医科学研究所</b>においても行います。得られた責任候補遺伝子は、当教室でサンガーシーケンス法及び次世代シーケンサーによるターゲット・シーケンス法を用いてvalidationを行います。また、増殖因子に対する反応の解析や、フローサイトメトリー法による白血病細胞の選択的解析および迅速診断法確立など細胞生物学的な解析も行ないます。さらに、白血病細胞を培養し、薬剤処理後に、細胞増殖試験や遺伝子発現および蛋白発現の解析を行います。本研究では細胞表面マーカー解析、形態診断も行います。また、お子さまの症状、血液検査の値や治療方法についても調査いたします。白血病を発症しないかどうか各施設で4歳まで経過観察していただきます。本研究で用いた検体の残り（余剰検体）は、研究終了まで保存します。同意が得られれば余剰検体を長期保存させていただきます。</p> <p>なお、他施設への資料・情報の提供に当たっては氏名、住所、電話番号、患者番号等個人を特定できる情報を削除し、本研究のための固有の番号を付して(これを匿名化といいます)行います。研究成果については、学会発表や論文投稿等の方法で公表されますが、その内容から対象者個人が特定される事はありません。研究から得られた個別の結果については原則としてお答えしませんが、本研究課題について、より詳細な内容をお知りになりたい場合や、試料・情報の利用に同意いただけない患者さん/その代理人の方は、以下の連絡先までご連絡ください。</p> <p>研究への利用に同意いただけない場合、当該患者さんの試料・情報については対象から除外します。ただし、連絡いただいた時点で既に研究成果公表済の場合は、該当者のデータのみを削除する等の対応は出来かねますので、ご了承願います。</p>
問合せ先	弘前大学大学院医学研究科地域医療学講座 特任教授 伊藤悦朗 〒036-8562 青森県弘前市在府町 5 (Tel)0172-39-5070
研究代表者	弘前大学大学院医学研究科地域医療学講座 特任教授 伊藤悦朗
研究組織	弘前大学大学院医学研究科小児科学講座 教授 照井君典 弘前大学大学院医学研究科小児科学講座 講師 土岐力 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 教授 小川誠司 国立がん研究センターがん進展研究分野 分野長 吉田健一 国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部 胎児発育研究室 室長 河合智子 <b>東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター幹細胞分子医学</b> <b>教授 岩間厚志</b>

