神経芽腫患者における微小残存病変(MRD)評価法の開発を目指した研究

1. はじめに

神戸大学大学院保健学研究科および共同研究機関では、神経芽腫の診断を受けられて 2000 年 1 月 1 日～2024 年 9 月 30 日のあいだに検体を採取された患者さんを対象に研究を実施しております。内容については下記のとおりとなっております。

尚、この研究についてご質問等ございましたら、最後に記載しております[問い合わせ窓口]までご連絡ください。

2. 研究概要および利用目的

神経芽腫は、脳腫瘍に次いで多く発生する小児の固形腫瘍で、神経芽腫患者の半数以上は高リスクに分類されます。神経芽腫患者では、半数以上が再発し、世界で最も良い治療を受けても長く生きられる確率はまだ 40%程度にとどまっており、治療の大きな課題となっています。また、治療による副作用や晩期障害も重く、世界中の患者とその家族から、より良い治療法の開発が強く望まれています。

神経芽腫が再発・再増大するときには、いったん治療で腫瘍が消えた後に再発する場合と、腫瘍が残った状態で安定した後に再び大きくなる場合があります。どちらの場合も、治療後に残った僅かながん細胞（微小残存病変、MRD）が再び活性化するためと考えられますが、まだその評価方法が確立されていません。この MRD の評価方法が確立されれば、それを使って現在行われている治療法の効果を評価し、神経芽腫のより良い治療法が見つかるかもしれません。

治療中の患者さんの MRD は、腫瘍の中ではがん幹細胞（CSC）、骨髄では播種性腫瘍細胞（DTC）、末梢血では循環腫瘍細胞（CTC）として存在し、様々な動態を見せることが明らかになってきました。これまで神戸大学の研究グループでは、神経芽腫関連遺伝子の mRNA の発現解析によって、正常な骨髄や末梢血細胞中に混じっている DTC や CTC の割合を基にした新しい MRD 評価法を開発し、その臨床的意義を報告してきました。しかし、この新しい MRD 評価法を実用化するためには、より確実なエビデンスが必要です。

そこで本研究では、研究参加施設における保存検体（過去 10～15 年の間に診療された神経芽腫患者さんの検体）、および新規検体（現在診療されている神経芽腫患者さんの検体）を使わせていただき、より多くの検体における神経芽腫関連遺伝子の mRNA の発現解析を行うことで、この新しい MRD 評価法を実用化することを目指します。

3. 研究期間

この研究は、研究機関の長による研究実施許可日　～　2029 年 3 月 31 日まで行う予定です。

4. 研究に用いる情報あるいは試料の項目

<u>保存検体（既に研究参加施設に保存されている神経芽腫患者さんの検体）</u>

① 患者基本情報： 生年月日、性別、年齢、既往歴
② 疾患情報： 病期、原発部位、転移部位、画像検査、病理検査、腫瘍マーカー、遺伝子検査
③ 治療情報： 化学療法・造血幹細胞移植・手術・放射線治療の有無と治療反応性
④ 転帰情報： 診断日、観察期間、再発・再増大の有無、最終転帰
⑤ 試料の種類： 生検・手術で摘出した腫瘍組織、骨髄、末梢血、末梢血幹細胞

既存試料・情報の利用を開始する予定日

2024 年 10 月1日から行う予定です。

5.　研究機関

この研究は以下の研究機関と責任者のもとで実施いたします。

代表研究機関

神戸大学大学院保健学研究科（研究代表者：西村　範行）

共同研究機関

神戸大学医学部附属病院　小児科（研究責任者：山本　暢之）
埼玉県立がんセンター　臨床腫瘍研究所（研究責任者：上條　岳彦）
兵庫県立こども病院　血液腫瘍科（研究責任者：長谷川　大一郎）
京都府立医科大学附属病院　小児科（研究責任者：家原　知子）
広島大学病院　小児科（研究責任者：唐川　修平）
九州大学病院　小児科（研究責任者：大場　詩子）
大阪市立総合医療センター　小児血液腫瘍科（研究責任者：藤崎　弘之）
鳥取大学医学部附属病院　小児科（研究責任者：奥野　啓介）
旭川医科大学病院　小児科（研究責任者：更科　岳大）
兵庫県立尼崎総合医療センター　小児血液・腫瘍内科（研究責任者：小林 健一郎）
高知大学医学部附属病院　小児科（研究責任者：久川　浩章）
札幌北楡病院　小児思春期科（研究責任者：小林　良二）
倉敷中央病院　小児科（研究責任者：納富　誠司郎）
愛媛大学医学部附属病院　小児科（研究責任者：森谷　京子）
日本赤十字社和歌山医療センター　小児科（研究責任者：深尾　大輔　）
東京慈恵医会大学附属病院　小児科（研究責任者：秋山　政晴）
東京大学医学部附属病院　小児科（研究責任者：加藤　元博）
金沢大学附属病院　小児科（研究責任者：藤木　俊寛）
滋賀医科大学医学部附属病院　小児科（研究責任者：多賀　崇）
浜松医科大学医学部附属病院　小児科（研究責任者：坂口　公祥）
長野県立こども病院 血液腫瘍科（研究責任者：小森　一寿）
自治医科大学附属病院（研究責任者：川原　勇太）
新潟大学医歯学総合病院　小児外科（研究責任者：木下　義晶）
杏林大学医学部付属病院　小児科（研究責任者：吉野　浩）
日本大学医学部附属板橋病院　小児外科（研究責任者：上原　秀一郎）
鹿児島大学病院　小児科（研究責任者：西川　拓朗）
藤田医科大学病院 小児科（研究責任者：田中　真己人）
筑波大学附属病院　小児科（研究責任者：穂坂 翔）
三重大学医学部附属病院　小児科（研究責任者：花木　良）
大阪母子医療センター　血液・腫瘍科（研究責任者：樋口　紘平）
北海道大学病院　小児科（研究責任者：寺下　友佳代）
関西医科大学附属病院　小児科（研究責任者：松野　良介）

国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 小児科 (研究責任者:望月 慎史)
高知医療センター 小児科 (研究責任者:西内 律雄)
岐阜大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者:小関 道夫)
獨協医科大学病院 小児科 (研究責任者:佐藤 雄也)
東北大学病院 小児科 (研究責任者:新妻 秀剛)
神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科 (研究責任者:宮川 直将)
佐賀大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者 西 眞範)
宮崎大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者 盛武 浩)
大分大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者 後藤 洋徳)
三重大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者:平山 雅浩)
山形大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者:三井 哲夫)
静岡県立こども病院 血液腫瘍科 (研究責任者 渡邉 健一郎)
千葉県こども病院 血液・腫瘍科 (研究責任者:落合 秀匡)
東邦大学医療センター大森病院 小児科 (研究責任者:羽賀 洋一)
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 小児科 (研究責任者:濱 麻人)
新潟県立がんセンター新潟病院 小児思春期・血液腫瘍科 (研究責任者:小川 淳)
奈良県総合医療センター 小児外科 (研究責任者:米倉 竹夫)
大阪公立大学医学部附属病院 小児科 時政 定雄 (研究責任者) 06-6645-2121
国立成育医療研究センター 小児がんセンター (研究責任者:松本 公一)
日本医科大学付属病院 小児科 (研究責任者:板橋 寿和)
岡山大学病院 小児科 (研究責任者:鷲尾 佳奈)
群馬大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者:原 勇介)
名古屋市立大学病院 小児科 (研究責任者:亀井 美智)
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児血液・腫瘍内科 (研究責任者:屋冝 孟)
大阪大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者:宮村 能子)
東京科学大学病院 小児科 (研究責任者:高木 正稔)
順天堂大学医学部附属順天堂医院 小児科 (研究責任者:藤村 純也)
名古屋大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者:高橋 義行)
埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科 (研究責任者:荒川 ゆうき)
福井大学医学部附属病院 小児科 (研究責任者:梅田 雄嗣)
茨城県立こども病院 小児血液腫瘍科 (研究責任者:加藤 啓輔)
慶應義塾大学病院 小児科 (研究責任者:嶋 晴子)
シスメックス株式会社 (研究責任者:佐藤 利幸)

6. 外部への情報あるいは試料の提供・取得の方法

本研究で収集した保存検体と新規検体は、全て代表研究機関である神戸大学大学院保健学研究科へ送付されます。神戸大学大学院保健学研究科では、検体を処理した後に一部を、神戸大学大学院医学研究科へ送付します。

本研究で収集した情報は、症例登録票(4 項に記載した項目)に記載し、メールまたは Fax にて研究事務局である神戸大学医学部附属病院へ提供します。

7.　個人情報の管理方法

プライバシーの保護に配慮するため、患者さんの試料や情報は直ちに識別することがすることができないよう、対応表を作成して管理します。収集された情報や記録は、インターネットに接続していない外部記憶装置に記録し、神戸大学大学院保健学研究科の鍵のかかる保管庫に保管します。

8.　情報あるいは試料の保存・管理責任者

この研究の保存・管理する責任者は以下のとおりです。

〇〇病院　〇〇〇科　研究責任者：〇〇〇〇

9.　研究へのデータあるいは試料の提供による利益・不利益

保存検体（既に研究参加施設に保存されている神経芽腫患者さんの検体）

利益・・・・本研究にデータあるいは保存検体を提供することによって、患者さんへの直接の利益はありません。しかし、本研究の成果によって、将来の医療の進歩に貢献できる可能性があります。

不利益・・・カルテからのデータ収集あるいは保存検体の再利用のみであるため、特にありません。

10.　研究終了後のデータの取り扱いについて

患者さんよりご提供いただきました試料や情報は、研究期間中は神戸大学大学院保健学研究科/神戸大学医学部附属病院　小児科において厳重に保管いたします。ご提供いただいた試料や情報が今後の医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような研究に使用することがあるため、研究終了後も引き続き神戸大学大学院保健学研究科/神戸大学医学部附属病院　小児科で厳重に保管させていただきます。（保管期間は最長で 10 年間です。）

なお、保存した試料や情報を用いて新たな研究を行う際は、医学倫理委員会の承認を得た後、情報公開文書を作成し、以下のウェブサイトに公開する予定です。

・ホームページアドレス：https://www.hosp.kobe-u.ac.jp/soudan/research.html

ただし、患者さんが本研究に関するデータ使用の取り止めを申出された場合には、申出の時点で本研究に関わる情報は復元不可能な状態で破棄（データの削除、印刷物はシュレッダー等で処理）いたします。

11.　研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

12.　研究へのデータ使用の取り止めについて

いつでも可能です。取りやめを希望されたからといって、何ら不利益を受けることはありませんので、データを本研究に用いられたくない場合には、下記の**[問い合わせ窓口]**までご連絡ください。取り止めを希望されたとき、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、取り止めを希望されたときにすでにデータがコード化されていたり、研究成果が論文などで公表されていた場合には、患者さんのデータを廃棄できない場合もあります。

13.　研究に関する利益相反について

本研究の研究者はこの研究に関連して開示すべき利益相反（COI　※）関係になる企業などはございません。

利益相反（COI(シーオーアイ)：Conflict of Interest）とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床研究の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があり、そのために利害関係を管理することが定められています。

研究代表者の利益相反状況につき神戸大学大学院医学研究科等臨床研究利益相反マネジメント委員会に申請をし、必要な情報開示を行っています。詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

14. 問い合わせ窓口

この研究についてのご質問だけでなく、患者さんのデータあるいは試料が本研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、患者さんのデータあるいは試料の使用を望まれない場合など、この研究に関することは、どうぞ下記の窓口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。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

神戸大学大学院保健学研究科　西村　範行
〒654-0142 神戸市須磨区友が丘 7-10-2
TEL: 078-792-2555 FAX: 078-796-4509
E-mail: kobenblmrd@gmail.com
電話受付時間：10 時～17 時 （土日祝日はのぞく）

〇〇病院　〇〇〇科　担当者：〇〇〇〇
〒〇〇〇　〇〇〇〇
TEL：XXX-XXX-XXXX
受付時間：〇：00 － 〇：00（土日祝日はのぞく）