

一細胞オミクス・空間オミクスを用いた多発性骨髄腫の薬剤耐性獲得機構の解明

1. 臨床研究について

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野、九州がんセンター 血液・細胞治療科、飯塚病院 血液内科では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野では、現在多発性骨髄腫の患者さんを対象として、薬剤耐性や再発の原因となる遺伝子の同定と治療応用に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2028 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

多発性骨髄腫は高齢者に多くみられる難治性血液悪性腫瘍であり、今後の超高齢化社会において患者数の更なる増加が予想されます。近年新規薬剤が登場し治療成績は飛躍的に向上しましたが、多くの症例で薬剤が効かなくなる薬剤耐性を生じ再発するため、治癒をもたらすことは依然困難です。その理由として、薬剤耐性細胞が排除されないことが考えられます。つまり多発性骨髄腫克服のためには耐性細胞の同定と排除が重要ですが、多発性骨髄腫は不均一な集団であるため、従来の腫瘍全体を対象とする解析では少数耐性細胞を同定するのは困難でした。そこで一細胞ずつの遺伝子発現解析が望まれています。

一方、多発性骨髄腫の維持には周囲の支持細胞との相互作用も重要であることが知られています。微小環境と多発性骨髄腫細胞間の相互作用解明のためには各細胞の位置情報が必要ですが、多発性骨髄腫が多く見られる骨髄を用いた場合、位置情報を含む遺伝子発現解析は技術的に困難です。比較的稀ではあるものの多発性骨髄腫は骨髄以外の軟部組織（皮下・腹膜など）に病変を形成することが知られており、軟部組織であれば位置情報を含む遺伝子発現解析は可能です。

そこで、今回九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野では、多発性骨髄腫が薬剤耐性を獲得する仕組みを解明することを目的として、本研究を計画しました。本研究は、多発性骨髄腫患者さんの腫瘍細胞の遺伝子発現を一細胞ずつ解析し、耐性細胞に特徴的に発現する遺伝子から薬剤耐性の原因となる遺伝子の同定を目指します。さらに軟部組織病変を用いた位置情報を含む遺伝子発現解析を行い、多発性骨髄腫の維持に重要な支持細胞と多発性骨髄腫細胞の間の相互作用の解明を目指します。

本研究を行うことで、薬剤耐性の原因となる遺伝子を同定できれば、薬剤耐性を克服できる可能性があると考えられます。また多発性骨髄腫細胞と周囲の細胞間の相互作用が明らかになれば、多発性骨髄腫そのものだけでなく、周囲の支持細胞を標的とした新規治療法の開発につながることを期待されます。

3. 研究の対象者について

九州がんセンター 血液・細胞治療科、飯塚病院 血液内科において 2013 年 1 月 1 日から研究許可日までに多発性骨髄腫の診断で軟部腫外病変の生検と骨髄病変の採取を受けられた方の検体のうち、10 名を対象にします。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、保管されている切除組織を用いて、フローサイトメトリー解析という方法で多発性骨髄腫細胞と支持細胞の割合を把握します。また RNA-seq 解析、シングルセル RNA-seq 解析、空間トランスクリプトーム解析という方法で遺伝子発現を測定します。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、薬剤耐性に関連のある遺伝子や多発性骨髄腫細胞の維持に重要な支持細胞が持つ遺伝子、多発性骨髄腫細胞と支持細胞の相互作用を明らかにします。

[取得する情報]

- ・年齢、性別、身長、体重、血圧、脈拍、既往歴、内服薬、イニシャル、カルテ番号、生年月
- ・血液検査結果（血小板数、AST、ALT、 γ GTP、空腹時血糖、HbA1c、尿酸、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、BUN、Cr、eGFR、電解質、フェリチン、エリスロポエチン、IgG、IgM、IgA、IgD、蛋白分画、遊離 L 鎖 κ/λ 比 (FLC)、M 蛋白同定、 $\beta 2$ ミクログロブリン、可溶性 IL-2 受容体
- ・尿検査結果（定性、沈渣、尿中アルブミン/Cr、尿蛋白/Cr、尿電解質）
- ・腹部超音波検査、心臓超音波検査、CT・MRI・PET-CT 検査、骨塩定量、超音波内視鏡検査

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

KOTAI バイオテクノロジー株式会社へ研究対象者の切除組織を郵送にて送付し、シングルセル RNA-seq 解析、空間トランスクリプトーム解析を行う予定です。

共同研究機関の研究対象者の取得情報についても、郵送にて収集し、詳しい解析を行う予定です。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の検体、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野・教授・小川 佳宏の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

研究対象者の検体を KOTAI バイオテクノロジー株式会社へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の検体等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野において同分野教授・小川 佳宏の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野において同分野教授・小川 佳宏の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、講座寄附金でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は講座寄附金でまかなわれ、研究遂行にあたって特別な利益相反状態はありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

10. 研究に関する情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究に関する情報や研究成果等は、以下のホームページで公開します。

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学講座ホームページ

URL：<http://www.intmed3.med.kyushu-u.ac.jp/>

飯塚病院ホームページ

URL：<https://aih-net.com/about/study/detail.php>

名称：九州がんセンターホームページ

URL：<https://kyushu-cc.hosp.go.jp/information/detail/832.htm>

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

また、この研究で得られた解析結果やその基となるデータを公共のデータベースに公開予定です。

登録データベース名：NCBI GEO (Gene Expression Omnibus)

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野・教授・小川 佳宏	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野 助教 土師正二郎 九州大学大学院医学系学府病態制御内科学分野 大学院生 牟田宏樹	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	飯塚病院血液内科 部長 白土 基明 (本村 健太) 九州がんセンター 血液・細胞治療科部長 末廣陽子 (森田 勝)	検体・情報の収集
業務委託先	企業名等：KOTAI バイオテクノロジー株式会社 所在地：大阪府吹田市山田丘 2-1	

1 4. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者:九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 助教 土師正二郎 連絡先：〔TEL〕 092-642-5281（内線 3065） 〔FAX〕 092-642-5287 メールアドレス：haji.shojiro.270@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学大学院医学研究院長 須藤 信行