

臨床研究に関するお知らせ

宮崎大学医学部附属病院小児科では、下記の臨床研究を実施しています。皆様には本研究の趣旨をご理解頂き、ご協力を承りますようお願い申し上げます。

研究課題名：移植関連血栓性微小血管障害における補体関連遺伝子の変異解析

1．研究の概要

小児の血液腫瘍領域において、造血細胞移植の技術の向上により予後は飛躍的に改善しています。しかし造血細胞移植には致死的な合併症が生じることがあり、その合併症管理が重要な課題とされています。移植関連血栓性微小血管障害(以下 TA-TMA)は致死率の高い移植関連合併症の1つで、その発症には血栓性微小血管障害や補体活性に関連する変異を有する患者に何らかの要因が加わることが必要と海外で報告されています。病態の一部には補体活性化が関与していることが知られており、C5b-9 複合体と呼ばれる膜侵襲複合体が過剰形成され、血小板や血管内皮細胞が活性化して血栓が産生されると考えられています。この血漿 C5b-9 複合体(膜侵襲複合体)を測定し上昇例に C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブ投与により救命した報告がいくつか認められます。本研究ではこの血漿 C5b-9 複合体(膜侵襲複合体)測定によりエクリズマブの有効性を予測することに加え、TA-TMA を来した患者さんと合併しなかった患者さんの保存されている血液を用いて、血栓性微小血管障害を来す病因となりうる 17 の遺伝子解析を行い、2 群間の比較を行う事で日本人の TA-TMA における遺伝子変異の型や頻度を理解することを目的としています。その結果、将来的には移植前にこれらの遺伝学的スクリーニングを行い、TA-TMA 発症高リスク群の同定や TA-TMA 発症後に早期治療介入が可能となり、治療成績の向上に寄与することを最終目標としています。

2．目的

本研究は、血漿 C5b-9 複合体(膜侵襲複合体)測定によりエクリズマブ有効性を予見することに加えて、血栓性微小血管障害や補体活性に関連する変異を解析することで造血細胞移植の致死的な合併症である TA-TMA のリスクを同定し、造血細胞移植の治療成績向上を目的としています。なお、本研究は、血液腫瘍の分野における新たな知見を得ることを目的とする学術研究活動として実施されます。

3．対象者

既存検体は宮崎大学医学部附属病院小児科に 2000 年 4 月 1 日～2026 年 12 月 31 日までに造血細胞移植を施行した 5 例(うち TA-TMA 発症 1 例)および当院初診後関連施設で造血細胞移植を施行した 10 例(うち TA-TMA 発症 2 例)を対象者とします。また国立病院機構九州がんセンター小児科、鹿児島大学病院小児科、横浜市立大学附属病院小児科からもそれぞれ 10 例(計 30 例、うち TA-TMA 発症それぞれ 13 例)、更に近畿大学附属病院小児科から 20 例(うち TA-TMA 発症 10 例)、九州大学病院 10 例(うち TA-TMA 5 例)、兵庫県立こども病院 10 例(うち TA-TMA 5 例)を対象者とします。また、2017 年 12 月 13 日～2026 年 12 月 31 日までを登録期間として観察期間は 2027 年 3 月 31 日までとします。

4．方法

対象者の血液検体を用いて血漿 C5b-9 複合体(膜侵襲複合体)測定に加えて、血栓性微小血管障害の病因として報告された 17 個の遺伝子(CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CD55, CD59, CD46, CFI, CFB, CFP, C5, ADAMTS13, CFD, C3, C4BPA, THBD)を TA-TMA 疾患パネルを用いて次世代シーケンサーで変異の同定を行います。またカルテ情報から TA-TMA の臨床経過等を

利用させて頂き、遺伝子変異の結果と検討し TA-TMA 発症高リスク群の同定や TA-TMA 発症後に早期介入が可能となることを目的に検討します。

- ・ 本研究で利用する試料・情報の内容（血液・組織・検査データ・診療録 など）
当院に保管されている血液検体
カルテ情報[患者基本情報（生年月日（生年月月でも可）、性別、診断名）、移植関連情報（移植日、幹細胞ソース、HLA一致度、前処置、GVHD予防、GVHDグレード、TA-TMA治療内容、移植後経過、転帰）]
- ・ 本学における試料・情報の管理責任者
宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 教授 盛武 浩

以下の施設に試料・情報を提供します。

かずさDNA研究所
〒292 - 0818 千葉県木更津市かずさ鎌足2-6-7
責任者 かずさDNA研究所 副所長 小原 収
提供する試料・情報の種類
当院に保管している余剰血液検体

5. 研究実施体制

(1) 本学の研究実施体制

本研究は、本学においては、以下の研究体制で実施します。

【実施責任者】

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 教授 盛武 浩

【主任研究者】

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 助教 山田 愛

【分担研究者】

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 准教授 此元 隆雄

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 助教 上村 幸代

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 助教 木下 真理子

【連絡先】

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 TEL 0985-85-0989（内線）2208

(2) 本学以外の参加施設の名称と施設責任者の氏名と職位

共同研究施設は以下のとおりです。

【検査施設および分担研究者】

かずさDNA研究所 副所長 小原 収

国立病院機構九州がんセンター小児科 部長 中山秀樹

鹿児島大学病院小児科 准教授 岡本康裕

横浜市立大学附属病院小児科 助教 竹内正宣

近畿大学医学部小児科 准教授 坂田尚己

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授 大賀 正一

兵庫県立こども病院血液・腫瘍内科 部長 長谷川大一郎

【研究事務局および責任者】

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 教授 盛武 浩

住 所：宮崎県宮崎市大字木原 5200

電話：0985-85-0989

(3)プロジェクト全体の統括責任者の氏名・所属・職位

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 教授 盛武 浩

6．費用負担

この研究を行うあたり、対象となる方が新たに費用を負担することは一切ありません。

7．利益及び不利益

この研究にご参加いただいた場合の利益・不利益はありません。参加を拒否された場合でも同様です。

8．個人情報の保護

研究にあたっては、対象となる方の個人を同定できる情報は一切使用しません。

9．研究成果の公表

この研究で得られた研究成果を学会や医学雑誌等において発表します。この場合でも個人を特定できる情報は一切利用しません。

10．参加拒否したい場合の連絡先

この研究に参加したくない(自分のデータを使ってほしくない)方は下記連絡先へ遠慮無く申し出てください。しかしながら、データ解析後、もしくは学会発表後は途中辞退することができない場合もあります。

11．疑問や質問があった場合の連絡先

この研究に関して疑問や質問があった場合は下記連絡先へ遠慮無く連絡をお願いいたします。

宮崎大学医学部附属病院小児科

職名：教授 氏名：盛武 浩

電話：0985-85-0989

F A X：0985-85-2403