

臨床研究に関するお知らせ

宮崎大学医学部附属病院血液内科（内科学講座消化器血液学分野）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、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

研究課題名：成人T細胞白血病リンパ腫に対するCDK阻害剤の薬理作用解明

1. 研究の概要

成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）は予後不良な疾患であり、その治療成績向上の為には、さらなる病態解明が必要です。本研究では、ATL患者検体を用いて、『CDK阻害剤および既存薬剤（殺細胞薬、抗体薬、MALT1阻害剤などの低分子化合物）の暴露による細胞増殖抑制試験』を行い、CDK阻害剤および既存薬剤の薬効評価を行います。また『薬剤暴露前後検体を用いての蛋白解析』を行い、薬剤暴露に伴う細胞内蛋白発現の変化や耐性機序を明らかにします。さらに、CDK阻害剤および既存薬剤の奏功を予測するバイオマーカーの同定を試みます。

ATLは予後不良な疾患であり、種々の蛋白発現異常が疾患の発症や進展に関与しています。現在、ATLでは多剤併用化学療法（CHOP療法：Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone）、抗CCR4抗体（Mogamulizumab）、葉酸拮抗剤（Pralatrexate）、などによる治療が行われており、細胞表面や細胞内の蛋白を標的にする薬剤による治療が一般化していますが、標的蛋白の変化に伴う薬剤耐性が問題となっており、新たな作用機序に基づく治療薬の開発が期待されています。

本研究では、ATL患者検体および細胞株を用いて、『CDK inhibitor および既存薬剤（殺細胞薬、抗体薬、MALT1 inhibitor などの低分子化合物）の暴露による細胞増殖抑制試験』を行い、CDK阻害剤および既存薬剤の薬効評価を行います。また、プロテオームアレイ、ウエスタンブロット、マルチカラーフローサイトメトリーなどの手法により『薬剤暴露前後検体を用いての蛋白解析』を行い、薬剤暴露に伴う細胞内蛋白発現の変化や耐性機序を明らかにします。詳細解析の必要が生じた場合には、ATL患者検体および細胞株を移植した免疫不全マウスを用いたこれら薬剤の投与試験を行い、細胞内蛋白発現の変化や耐性機序を検討します。さらに、CDK阻害剤および既存薬剤の奏功を予測するバイオマーカーの同定を試みます。本研究により、ATLにおけるCDK阻害剤および既存薬剤の奏功、耐性機序、奏功予測バイオマーカー、治療最適化の可能性が明らかになることが期待されます。

本研究の研究体制

【実施責任者】

下田 和哉 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野・教授

【共同研究機関】

この研究は、本学と下記の研究機関との間で、法令等に準拠して作成した共通の研究計画書に基づいてグループを形成し、共同研究として実施されます。したがって、本研究に参加する研究機関は、共通の研究目的と実施計画の下に一体的に学術研究活動を行っております。

県立宮崎病院内科 山下清（資料提供、試料提供）

県立延岡病院内科 外山孝典（資料提供、試料提供）

都城医療センター内科 前田宏一（資料提供、試料提供）

古賀総合病院内科 河野浩（資料提供、試料提供）

愛泉会日南病院内科 石崎淳三（資料提供、試料提供）
アストラゼネカ社（資料提供、試料提供、共同解析）

本学の研究実施体制

【実施責任者】

宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 教授 下田 和哉

【主任研究者】

宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 亀田拓郎

【分担研究者】

宮崎大学医学部附属病院がん診療部 日高智徳

宮崎大学医学部附属病院輸血・細胞治療部 久富木庸子

宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 幣光太郎

宮崎大学医学部附属病院血液内科 上運天綾子

宮崎大学医学部附属病院血液内科 秋月溪一

宮崎大学医学部附属病院血液内科 田平優貴

宮崎大学医学部附属病院輸血・細胞治療部 竹ノ内博之

2. 目的

この研究は、ATLにおいて、

- ・『アストラゼネカ社の新規開発する CDK 阻害剤および既存薬剤（殺細胞薬、抗体薬、MALT1 阻害剤などの低分子化合物）の暴露による細胞増殖抑制試験』を行い、CDK 阻害剤および既存薬剤の薬効評価を行い、ATLにおける CDK 阻害剤および既存薬剤の奏功を明らかにすること
 - ・プロテオームアレイ、ウエスタンブロット、マルチカラーフローサイトメトリーなどの手法により『薬剤暴露前後検体を用いての蛋白解析』を行い、薬剤暴露に伴う細胞内蛋白発現の変化や耐性機序を明らかにすること
 - ・CDK 阻害剤および既存薬剤の奏功を予測するバイオマーカーの同定すること
- ことを目的とします。

3. 研究実施予定期間

この研究は、倫理委員会承認後から 2023 年 3 月 31 日まで行われます。

4. 対象者

本学における先行研究（『造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析』）において、二次利用研究を含む文書同意の上で登録・解析された ATL 患者さん、および、オプトアウトで登録・解析された ATL 患者さん（1990 年 1 月 1 日～本研究承認日前日までに登録・解析された患者さん）、を対象とします。

ただし、研究責任者及び研究分担者が研究対象者として不適当と判断した患者さん、および研究への参加を希望しない旨の申し出が本人または代諾者からあった場合は、対象から除外します。

5. 方法

先行研究（『造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析』）において、二次利用研究を含む文書同意の上で登録・解析された ATL 患者さん、および、オプトアウトで登録・解析された ATL 患者さんについては、残試料を解析に供します。得られた末梢血、骨髓、リンパ節などの残余組織は、輸血・細胞治療部または医学研究棟で、主任または分担研究者が、蛋白解析を行い、データを集積します。その後、研究者は、患者さんの基本情報や、血液生化学検査データや治療歴について、情報収集し、データ解析を行います。詳細解析の必要が生じた場合には、ATL 患者検体および細胞株を移植した免疫不全マウスを用いたこれら薬剤の投与試験を行い、細胞内蛋白発現の変化や耐性

機序を検討します。

解析に用いる殺細胞薬、抗体薬、低分子化合物（CDK 阻害剤, MALT1 阻害剤など）は必要に応じて製造元より購入するまたは提供を受けます。

本学における試料・情報の管理責任者

本学における個人情報管理者および試料・情報の管理責任者

宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 永田 賢治

同上補助者： 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 助教 幣 光太郎

他機関に当該試料・情報を提供する場合

当該提供先施設の名称：アストラゼネカ社

提供する試料・情報の種類：試料（細胞、蛋白）、資料（細胞実験データ、蛋白実験データ、一部の匿名化臨床情報）

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. 利益および不利益

（1）予想される利益

本研究においては、あなた個人に有益な結果が出る可能性は低い、と思われます。しかしながら、長期的には、研究の成果は今後の医学の発展に寄与することが、期待されています。将来、あなたの病気の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになる可能性があります。

（2）予想される不利益（合併症や副作用等）

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情報を容易に同定できないように、数字や記号などに置き換え、「匿名化された試料・情報（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）」として使用いたします。

9. 研究に関する情報開示について

この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

10. 研究資金および利益相反について

（1）費用負担および研究資金

この研究に関する解析に必要な費用を含む経費は、実施責任者が所属する診療科の法人運営費、および、アストラゼネカ株式会社からの受託研究費を用いて実施されます。したがって、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、この研究にご協力いただくことによって、あなたに交通費や謝礼などが支払われることはありません。

（2）利益相反について

この研究の実施責任者と分担研究者は、本研究について、アストラゼネカ株式会社からの受託研究費及び試薬、細胞株の提供を受けます。なお、この研究の実施責任者と研究担当者は、本研究に関連する企業および団体等から経済的な利益の提供を受けているため、利益相反※は発生しますが、「宮崎大学医学部等における臨床研究等利益相反マネジメント規程」に従い、この研究の公正な実施に影響が出ないよう配慮いたします。

※) 臨床研究における利益相反とは、研究者が当該臨床研究に関わる企業および団体等から経済的な利益（謝金、研究費、株式等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。

1 1. 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。

1 2. 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、もしくは学会等で発表後は途中辞退することができない場合もあります。

1 3. 疑問、質問あるいは苦情があった場合の連絡先

この研究に関して疑問、質問あるいは苦情があった場合は下記連絡先へ連絡をお願い致します。

1 4. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります、その権利は宮崎大学に帰属します。

1 5. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

【研究担当者】

○下田 和哉 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 教授
幣 光太郎 同上 助教
亀田 拓郎 同上 助教
(○ 実施責任者)

【連絡先】

宮崎大学医学部附属病院血液肝臓内科（内科学講座消化器血液学分野）
住 所：宮崎市清武町木原5200番地
電 話：0985-85-9121（内科学講座消化器血液学分野受付）