**日本血液学会疾患登録事業　CMLTFR研究実行委員会**

**慢性骨髄性白血病　患者に対するTKI中止後のTFRを検討する日本国内多施設共同観察研究**

**付随研究**

**「慢性骨髄性白血病の　間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC) における遺伝子発現解析」について**

**～説明文書～**

１　はじめに

この説明文書は、東京都立駒込病院で、病院長の許可を受けて実施している臨床研究**「慢性骨髄性白血病の　間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC) における遺伝子発現解析」**についてあなたにこの研究の内容を正しく理解していただき、ご自身の自由意思に基づいて、この研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。

この説明文書をお読みになり、担当医師からの説明を聞かれた後、この研究に参加するかどうかを決めてください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。また、研究に参加された後でもやめたいと思ったら、いつでも自由に参加を取りやめることができます。その場合でも、不利益を受けることは一切ございません。

わからないことや心配なことなどがありましたら、担当医師にお尋ねください。

この説明文書を読み、研究に参加してもよいと思われる場合は、最終ページの同意文書にご署名をお願いいたします。

２　ヒトゲノム・遺伝子解析研究及び倫理審査について

ヒトゲノム・遺伝子解析研究とは、患者さんや一般の方々に協力をしていただいて、体を形成している細胞に共通して存在する「ヒトゲノム・遺伝子（後述）」の形や働きを、血液などの試料や医療機関での臨床情報を用いて明らかにしようとする研究のことです。病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきましたが、まだ明らかにされていないこともあり、科学的に調べることが必要です。東京都立駒込病院では、医療の発展に貢献し、患者さんにより良い医療を提供するため、積極的に研究に取り組んでいます。

研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。東京都立駒込病院では「倫理審査委員会」を設置し、それぞれの研究について、研究計画の倫理的及び科学的妥当性を審査しています。本研究は、倫理審査委員会の承認を受けた上で病院長の許可の下に実施しています。つまり、患者さんの権利が守られていることや将来の医学の発展に役立つこと等が検討され、計画が適切であることが認められています。

《遺伝子とは》

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気のかかりやすさや薬の効果・副作用の強さなども含まれます。人の体の状態には、遺伝のみならず、生まれ育った環境も影響しますが、遺伝は基本的な設計図に相当し、これら体質を決めています。親から子に伝わる遺伝情報を総称して「ゲノム」と呼びます。人を含め、ほとんどの生物で、この遺伝情報「ゲノム」の本体は「ＤＮＡ」という物質です。「ＤＮＡ」はＡ，Ｔ，Ｇ，Ｃという4つの塩基がさまざまな順番に連なった鎖で、人では計30億個の塩基の配列によりこの設計図が決まります。この設計図の中に数万個の「遺伝を決定する小単位」が散在しており、この単位を「遺伝子」と呼びます。人体は約６０兆個の細胞から成り立っていますが、その細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。全ての人の遺伝子はほとんどの部分が共通していますが、変化している塩基が多数散在しており、その塩基配列のわずかな変化により細胞の機能が変化することがあり、それが人種差や個人差などの体質を決めているのです。

このように遺伝情報は精密な「体の設計図」であり、その設計図は子供に伝えられるので、人の遺伝情報を知ることは、その人の体質のみならず、子供や兄弟など血縁関係にある人の体質にも関わることになるのです。

《遺伝子と造血器腫瘍》

多くの病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）や生活習慣 などの影響（環境因子）が要因となって起こります。このような様々な要因によって、遺伝子が傷ついて正常に働くことができなくなった場合、がんの原因のひとつになると考えられています。しかし、通常一つの遺伝子異常だけではがんになることはなく、複数の遺伝子の変化が積み重なってはじめてがんになると推測されています。造血器腫瘍は、若い血液細胞に遺伝子の異常がおこったものです。

　これら遺伝子の異常は、染色体の異常として見ることが出来る大きな変化から、一つの塩基が変異する小さな変化まで様々な形で起こっています。造血器腫瘍で染色体の異常が起こっているかどうかを調べる検査は、通常の保険制度で認められています。しかし、遺伝子の小さな異常を調べる検査は保険制度で未だ認められていないため、高額な検査費用が必要であったり、一部の研究室でのみ実施可能であったりします。

　ここで述べた遺伝子の変化は造血器腫瘍細胞にのみ起こっており、治療により正常となった血液細胞ではこれらの遺伝子異常は消失していますし、子孫に伝わるものではありません。しかし、もしもある遺伝子が生まれつき病気を起こしやすい構造をしていると、この遺伝子が伝わった子孫ではその病気が出てくる可能性が高まります。そのような場合は、血のつながった家族の中に、造血器腫瘍の患者さんが2人以上認められたり、貧血や血小板減少などの血液の異常が何人かの家族で見つかったりします。

《慢性骨髄性白血病と間葉系幹細胞》

血液を作る（造血）ためには、血液の元となる細胞（造血幹細胞）と、造血細胞が生存していくための骨髄の住み家（骨髄微小環境：ニッチ）が必要です。血液細胞は全てこの造血幹細胞から発生し、骨髄微小環境（ニッチ）からの命令（生理活性物質：サイトカイン）などで生存できるようにコントロールされています。この骨髄微小環境（ニッチ）を構成する最も重要なものに間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell : MSC) があります。この細胞は、造血幹細胞が生存するための住み家としての役割だけではなく、骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞、筋肉・心筋細胞、神経細胞など様々な細胞に分化する細胞です。

慢性骨髄性白血病と間葉系幹細胞の今までの研究から、チロシンキナーゼ阻害剤の治療中には慢性骨髄性白血病の白血病幹細胞（白血病の元となる細胞）が、骨髄微小環境（ニッチ）で保護されていて、治療が終了すると慢性骨髄性白血病が再発すると考えられています。この原因として、慢性骨髄性白血病の白血病幹細胞そのものが白血病細胞が住みやすいように、骨髄微小環境（ニッチ）の状態を変えていると推測されています。別の血液の病気である骨髄異形成症候群の研究でも、骨髄異形成症候群の幹細胞と骨髄微小環境（ニッチ）間に病気が維持される理由が少しずつ解明されています。

３　この臨床研究の意義と目的

あなたの病気である慢性骨髄性白血病は、約20年前までは非常に治療の難しい病気でした。しかし腫瘍細胞（病気で増えている異常な細胞）の研究によってその性質が明らかになって、チロシンキナーゼ阻害剤（グリベック、タシグナ、スプリセル、ボシュリフ、アイクルシグの5剤があります）が開発され、病気が良くなることが増えてきています。ただし、チロシンキナーゼ阻害薬を用いた治療で効果が得られても、途中で内服をやめてしまうと白血病がまた悪くなってしまうため、基本的には生涯服用し続ける必要があると考えられています。一方で、長期的に内服をした場合に、血栓症などの副作用をおよぼす可能性があることや、チロシンキナーゼ阻害薬自体が高価であることから、医療費がかさんでしまうことなどが問題となっています。また、妊娠の可能性のある時期に内服すると胎児に奇形を及ぼす危険性も指摘されています。

近年の研究で、一定のレベルまで病気が落ち着くと、チロシンキナーゼ阻害薬の内服を中止しても再発しない患者さんがいることがわかってきました。しかし、中止すると2年以内に再発してしまう患者さんは約50%前後いると報告されています。この違いが出るは原因は不明な点が多いのが現状です。とくに骨髄微小環境（ニッチ）についての詳細な研究はされていません。チロシンキナーゼ阻害剤を中止した場合に再発する場合としない場合で、骨髄微小環境（ニッチ）に重要な間葉系幹細胞の違いを明らかにして、さらに多くの慢性骨髄性白血病の患者さんが安全にチロシンキナーゼ阻害薬を中止できるきっかけにしたい、と考えています。

今回、この「**慢性骨髄性白血病の　間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC) における遺伝子発現解析**」は、慢性骨髄性白血病においてチロシンキナーゼ阻害剤を中止できない（中止すると再発してしまう）場合の原因を明らかにするために、骨髄の中の間葉系幹細胞を研究の対象にしています。そのために、慢性骨髄性白血病と診断された患者さんにご協力いただいて、骨髄液のご提供をお願いし、その中の間葉系幹細胞を培養して、薬がやめられない原因となっている「遺伝子の変化」を調べます。

４　研究の方法

（１）対象となる患者さん

慢性骨髄性白血病と診断され、東京都立駒込病院血液内科に通院（または入院）中または、日本血液学会疾患登録事業の研究である、“慢性骨髄性白血病患者に対するチロシンキナーゼ阻害剤中止後の無治療寛解を検討する日本国内多施設共同観察研究”に参加される患者さんを対象とします。

（２）研究の実施期間

　東京都立駒込病院倫理審査委員会または参加施設での承認日から2029年9月30日までを予定しています。

（３）研究への参加予定人数

この研究へは、期間内に対象となった患者さん全員に参加をお願いする予定です。人数に制限は設けません。

（４）研究の方法

慢性骨髄性白血病に対する治療効果をみるために、血液を造っている場所である骨髄の血液（骨髄液といいます）を病院で採取して、詳しく調べます。この時に通常より少し（0.5ml）多めに採らせていただきます（研究のためだけに骨髄採取を行うことはありません）。

いただいた骨髄液（以下、検体）を培養皿で培養し、1-2か月間、間葉系幹細胞が育つのを待ちます。細胞が育ったら、冷凍保存用と解析用に分けます。解析用の細胞からRNA（ribonucleic acid；リボ核酸、蛋白質を合成するのに必要な物質です）を抽出して、どんな遺伝子発現があるのかを調べます（次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析）。またこれらの間葉系幹細胞と細胞株（または市販の正常細胞）を一緒に培養（共培養といいます）します。この増殖した間葉系幹細胞の遺伝子発現解析を上記と同じように行って、変化を明らかにします。

　頂いた骨髄液は上記のように解析するのが主な目的ですが、余った場合には、細胞を処理して骨髄単核細胞に分離します。この単核細胞を必要時にDNA（２．の遺伝子の所の説明を見て下さい）またはRNAに抽出して、上記と同じような遺伝子解析を行う事があります。

また遺伝子異常が明らかではない場合は、もう少し細かく他の遺伝子異常がないか調べる必要があり、外部の検査施設に検査を依頼する事があります。

検体は、すべて匿名化して個人が特定できないようにした上で調べます。遺伝子の変化の検査結果と、病院での診療時の検査結果や治療の効き目などの臨床情報を、合わせて解析します。この場合も、すべて匿名化して個人が特定できないようにします。

（５）臨床試料に関する記載

骨髄液0.5mlを採らせていただき、研究に使用します。

５　予想される利益及び不利益について

　（１）予想される利益

本研究の成果によって、将来、慢性骨髄性白血病の治療がより効果的に行われるようになることに役立つことが期待されます。しかし、現時点で御協力頂いた患者さんに直接的な利益はありません。

　（２）予想される不利益

　通常の検査の際に行う骨髄液の採取ですので、あなたに危険な悪影響を及ぼすことはありませんが、少し多めに採取することで不快に感じる場合があるかもしれません。

６　この研究に参加しない場合の治療法について

本研究に参加しない場合でも治療方法に差はありません。

７　健康被害が発生した場合について

本研究の実施中に、本研究に参加したことが原因となって重篤な健康被害が生じることはありませんが、予測しなかった健康被害がおこった場合には、通常の診療と同様に適切に対処します。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険が適用されます。本研究に参加したことによって通常の治療では発生しない健康被害にあったと感じた場合には、担当医師にお伝えください。

８　研究参加の撤回および研究の中止について

研究への参加はあなたの自由意思に基づきます。そのため、参加した後からでも、理由にかかわらず、いつでも参加の撤回をすることが出来ます。撤回したからといって、あなたが不利益を受けることはありません。もし同意を撤回される場合は、「同意撤回文書」に署名し、主治医にご提出ください。その場合は、採取した検体や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

あなたから撤回のお申し出があった場合や、本研究自体が何らかの理由により中止となった場合にも、あなたに不利益が生じることはなく、診療への影響もありません。

９　当該臨床研究に関する資料の閲覧について

希望により、他の被験者の個人情報保護などに支障をきたさない範囲で、当該臨床研究に関する資料を閲覧することが出来ます。

１０　個人情報の取扱いについて

あなたの検体や診療情報からは、解析をはじめる前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、だれのものか分からないようにした上で（匿名化）、当科で厳重に保管します。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者や遺伝子解析結果および診療情報を用いて解析を行う者には符号しか分からず、誰の検体を解析しているのか分かりません。今回取得した個人情報は、本研究の目的以外には使用いたしません。

なお、この研究が適正に行われているかを確認するため、研究の関係者、倫理審査委員会の委員などの関係者が、あなたのカルテなどを閲覧することがあります。

１１　研究成果の公表について

本研究の内容及びあなたの協力によって得られた研究の成果は、しかるべき公開データベース、医学雑誌あるいは学会において登録又は公表されます。登録する内容は、研究の名称、目的、方法、実施体制、研究対象者の選定方針等が含まれます。研究成果を公表するにあたって、あなたのお名前や個人を特定できる情報が使用されることはありません。

本研究により得られる情報はあくまで研究であり、本研究だけで最終的な結論が出せるものではありません。これらは患者さんに知らせる情報としては適切ではないと考えています。従って、個々の解析結果を開示することは原則的にはいたしません。

１２　遺伝子解析結果の開示について

本研究で調べる遺伝子の解析結果は、研究段階であり、あなたの診療に直ちに役に立つ情報ではないため、結果をお知らせ致しません。しかし遺伝子解析結果が生命に重大な影響を与えることが判明し、かつそれに対する有効な対処方法がある場合は、｢ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針｣に従い、倫理審査委員会の意見に基づき、患者さんに情報の開示への同意に関する照会をする場合があります。

１３　情報や検体等の保存、使用方法及び保存期間について

あなたから提供された検体は、匿名化して必要な成分に分けられた後、厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。外部の施設に検査を依頼した場合も、残った検体はすべて当院に返却されます。この研究において、研究期間終了後に新たな遺伝子異常の解析が必要になった場合のために、研究終了後5年間は当院において保存させていただきます。

もし同意していただければ、将来の造血器腫瘍研究のための貴重な資源として、保存期間終了後も保管させていただきます。この場合も、匿名化して誰の検体かわからないようにしたまま、検体を使い切るまで保管します。将来、検体を医学研究に用いる場合には、改めてその研究について東京都立駒込病院倫理審査委員会に申請し、承認を受けた上で実施します。将来の医学研究のための保管について同意いただけない場合は、保存期間終了後に適正な方法で廃棄し、他の研究に使用することはありません。また、あなたから要求があった場合は、あなたのものであることが分からない状態で、しかるべき破壊処理を施した後、廃棄します。

１４　情報や検体の二次利用について

この研究で得られたあなたの情報や検体は将来的にも大変貴重な試料となりますので、当該研究以外の研究において、活用される可能性があります。当該試料を将来の研究にご提供いただける場合には、同意書に同意して下さい。同意いただいた場合であっても、いつでも撤回することが出来、この場合に不利益を被ることはありません。また、同意いただけない場合にも不利益を被ることはありません。研究を行う場合は、新たな研究計画書を作成し、別途倫理審査委員会の承認を受けて、実施いたします。

1５　研究参加によって発生する費用について

この研究において行われる遺伝子解析の費用は、研究費によって支払われますので、あなたが支払う必要はありません。なお、検体の提供に対して謝礼金が支払われることはありません。

1６　利益相反について

利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、臨床研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念されるおそれがある場合を指します。本研究においては、営利企業からの資金提供はなく、利益相反はありません。利益相反は、当院の利益相反委員会で適切に管理されています。

1７　知的財産権について

研究の結果から、特許等の知的所有財産が生じる可能性がありますが、その権利は研究により生まれた価値に対するものであるため、検体等の提供者には属しません。知的財産権は、研究を実施する東京都立駒込病院（東京都）に属します。また、その知的所有権により経済的利益が生じても、患者さんに知的財産権が帰属することはありませんのでご了承下さい。

１８　その他特記事項

この研究の参加中に、特に注意していただくような事項はありません。

本研究の研究計画書の閲覧などは可能です。閲覧の希望や、本研究に関する問い合わせがありましたら、下記の連絡先にお寄せ下さい。あなたが病気のことや、遺伝子解析研究に関して、不安に思うことや相談したいことがある場合、あなたの主治医や本研究の説明担当者、あるいは研究代表者に申し出て下さい。

１９　研究組織

【研究代表者、研究事務局及び責任者】

東京都立駒込病院　血液内科　医長　土岐典子

住　　所：東京都文京区本駒込3－18－22

電話番号：03－3823－2101（代表）

【参加施設】

２０　研究を担当する医師の連絡先（問い合わせ先）

【研究担当者】

◎　東京都立駒込病院　血液内科　医長 土岐典子

東京都立駒込病院　臨床研究支援室　室長 原田結花

東京都立駒込病院　副院長　　 大橋一輝

東京都立駒込病院　血液内科　医長 垣花和彦

東京都立駒込病院　血液内科　医長 小林武

東京都立駒込病院　血液内科　医長 名島悠峰

東京都立駒込病院　血液内科　医員　　　 五十嵐愛子

東京都立駒込病院　血液内科　医員 遠矢嵩

東京都立駒込病院　血液内科　医員 迎純一

東京都立駒込病院　血液内科　医員 野口侑真

東京都立駒込病院　血液内科　医員 丸毛敦史

（◎　研究責任者）

【連絡先】

住　　所：東京都文京区本駒込３－１８－２２

電話番号：０３－３８２３－２１０１（代表）　土岐典子

この説明文書に基づく説明で臨床研究へ参加することに同意される場合は、次ページに署名又は記名押印をしてください。

**同　意　文　書**

医療機関名：　東京都立駒込病院　病院長　殿

研究課題名：　慢性骨髄性白血病の　間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC) 　における遺伝子発現解析

私は上記の研究について詳細な説明を受けて十分理解しましたので、本研究に参加することについて

**（　　同意します。　　　　同意しません。　　）**（いずれかに○を付けて下さい）

☐　　1．はじめに

☐　　2．ヒトゲノム・遺伝子解析研究及び倫理審査について

☐　　3．この臨床研究の意義と目的

☐　　4．研究の方法

☐　　5．予測される利益及び不利益について

☐　　6．この研究に参加しない場合の治療法について

□　　7．健康被害が発生した場合について

☐　　8．研究参加の撤回および研究の中止について

☐　　9．研究に関する資料の閲覧について

☐　10．個人情報の取扱いについて

☐　11．研究成果の公表について

☐　12．遺伝子解析結果の開示について

☐　13．情報や検体等の保存、使用方法及び保存期間について

☐　14．情報や検体の二次利用について

☐　15．研究参加によって発生する費用について

□　16．利益相反について

☐　17．知的財産権について

☐　18．その他特記事項

☐　19．研究組織

☐　20．研究を担当する医師の連絡先（問い合わせ先）

* **私の検体や臨床情報が、将来の遺伝子解析を含む造血器腫瘍研究のために、検体を使い切るまで保存され使用されることに、**

**（　　同意します。　　　　同意しません。　　）**（いずれかに○を付けて下さい）

西暦　　　　 年　　月　　日

 本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

本研究について私が説明し、同意されたことを確認します。

西暦　　　 　年　　月　　日

 医師　署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

**同　意　文　書**

（保管用、試料提供者用、診療録添付用）

医療機関名：　東京都立駒込病院　病院長　殿

研究課題名：　慢性骨髄性白血病の　間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC)　　　　 における遺伝子発現解析

私は上記の研究について詳細な説明を受けて十分理解しましたので、本研究に参加することについて

**（　　同意します。　　　　同意しません。　　）**（いずれかに○を付けて下さい）

☐　　1．はじめに

☐　　2．ヒトゲノム・遺伝子解析研究及び倫理審査について

☐　　3．この臨床研究の意義と目的

☐　　4．研究の方法

☐　　5．予測される利益及び不利益について

☐　　6．この研究に参加しない場合の治療法について

□　　7．健康被害が発生した場合について

☐　　8．研究参加の撤回および研究の中止について

☐　　9．研究に関する資料の閲覧について

☐　10．個人情報の取扱いについて

☐　11．研究成果の公表について

☐　12．遺伝子解析結果の開示について

☐　13．情報や検体等の保存、使用方法及び保存期間について

☐　14．情報や検体の二次利用について

☐　15．研究参加によって発生する費用について

□　16．利益相反について

☐　17．知的財産権について

☐　18．その他特記事項

☐　19．研究組織

☐　20．研究を担当する医師の連絡先（問い合わせ先）

* **私の検体や臨床情報が、将来の遺伝子解析を含む造血器腫瘍研究のために、検体を使い切るまで保存され使用されることに、**

**（　　同意します。　　　　同意しません。　　）**（いずれかに○を付けて下さい）

西暦　　　　 年　　月　　日

 本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

本研究について私が説明し、同意されたことを確認します。

西暦　　　　 年　　月　　日

 医師　署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（患者さん保管用）

**同　意　撤　回　文　書**

医療機関名：　東京都立駒込病院　病院長　殿

研究課題名：　慢性骨髄性白血病の　間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC)　　　　 における遺伝子発現解析

**上記研究への同意を以下のとおり撤回します。**

（□の中に✓印を入れて下さい）

1. **提供した試料等が本研究に使用されることについて**

□**同意を撤回します。**試料および試料から得られたデータ（既に公表したものを除く）を廃棄してください。

□**同意を撤回しません。**

1. **提供した試料等が本研究終了後に保存され使用されることについて**

□**同意を撤回します。**試料および試料から得られたデータを研究終了後に廃棄してください。

□**同意していません。**

西暦　　　　 年　　月　　日

 本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（保管用、試料提供者用、診療録添付用）