

## 研究課題：小児血液・腫瘍の病態解明および新規創薬ターゲットの同定

### 1. 研究の対象

**対象とする疾患名：**小児、若年成人（30歳未満）に発生する腫瘍性疾患（細分類として、白血病、リンパ腫、骨髄不全、神経芽腫群腫瘍、肝芽腫、腎芽腫、脳腫瘍、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ランゲルハンス組織球症分類不能の肉腫、血管腫等）および非腫瘍性血液疾患（細分類として、再生不良性貧血、赤芽球癆、発作性夜間ヘモグロビン尿症、溶血性貧血、血小板機能異常症、血小板減少症、凝固異常症、血栓傾向、好中球減少症、白血球機能異常、免疫不全症、組織球性疾患等）

### 2. 研究期間

2020年12月（倫理委員会承認後）から2025年11月まで

### 3. 研究目的

本研究の目的は、このようにして蓄積された臨床情報、診断情報および研究のために保存された検体を用いて小児腫瘍および非腫瘍性血液疾患の発症や治療経過に関与する遺伝子異常を明らかにし、病態解明および新規創薬ターゲットの同定を行うことであります。

### 4. 研究方法

#### 4.1 患者様情報の収集

発症時あるいは再発時、および転帰を含む以後のフォローアップの臨床的データを集積し、データベースに記録します。

#### 4.2 検体保存

診断後の病理検査、分子生物学的検査用検体の余剰、ホルマリン固定パラフィン包埋検体、新鮮凍結検体、各種検体から抽出したタンパク・RNA・cDNA・DNA、捺印標本、血液に由来する血清・血漿などを臨床研究部で保存します。また、正常細胞の試料提供の同意が得られた場合、正常試料（末梢血リンパ球、口腔粘膜細胞、爪等から抽出したDNA、血漿、濾紙血等）も保存します。

#### 4.3 遺伝子解析、細胞組織学的検討および機能解析

患者様の検体よりゲノムDNAおよびRNAを抽出し、SNPアレイや次世代シーケンサーといった網羅的なゲノム解析技術を用いて、正常細胞および、もしくは腫瘍細胞に生じている遺伝子異常を探索し、腫瘍性疾患や非腫瘍性血液疾患の発症に関わる新たな遺伝子変異の同定を試みます。また、遺伝子発現に関連する情報として、DNAメチル化やヒストンタンパク質のアセチル化安堵のエピジェネティクス解析やタンパク質発現

解析等も合わせて行う場合があります。さらに、小児腫瘍の病態解析であっても、疾患の全容を理解するためには生殖細胞系列の遺伝子解析が不可欠であるため、腫瘍の混入が顕微鏡的に診られない正常細胞もあわせて同様の方法で解析を行います。

遺伝子解析により検出された異常については、ウエスタンブロッティング法、免疫染色や FISH などの細胞組織学的な検討や遺伝子異常を導入した細胞株（薬剤感受性試験や CRISPR/Cas9・shRNA スクリーニング等）やマウスを用いた解析を行って変異の機能的な意義を検証すると共に、臨床経過の関連を検討することで、その遺伝子異常の病態における役割を確認します。細胞株については主には購入もしくは第三者機関から譲渡されたものを使用しますが、患者様検体からも細胞株樹立を試み、成功した場合はそれらも保存および研究利用します。同じく、患者様検体からオルガノイドの樹立も試み、保存および研究利用します。

#### 4.4 マウスを用いた患者検体移植 (patient-derived tumor xenograft; PDX) モデル樹立および機能解析

4.3. で述べたマウスを用いた解析には、免疫能が正常である BL6 マウス等も用いますが、それに加えて NOG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Sug /Jic) マウスや NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ) マウスという高度免疫不全マウスを用いることによって、患者様由来の腫瘍細胞をマウス体内で増殖し保存することができ、*in vivo* 実験を実施することが可能となります。

#### 4.5 外部機関への解析委託

試料の処理、遺伝子解析、遺伝子変異の機能への影響の推定などの解析の一部を外部の医療・研究機関や遺伝子解析受託企業に委託する場合があります。

#### 4.6 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクへの試料の提供について

行いません。

#### 4.7 研究機関への報告

研究開始から 2 年毎に研究機関の長（埼玉県立小児医療センター病院長）へ報告を行います。

### 5. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：病歴、治療歴、副作用等の発生状況 等を用います。

### 6. 外部への試料・情報の提供

該当ありません。

### 7. 研究組織

埼玉県立小児医療センター	血液・腫瘍科	科長兼部長	康 勝好
埼玉県立小児医療センター	臨床研究部	部長	中澤 温子

埼玉県立小児医療センター	脳神経外科	科長兼部長	栗原 淳
埼玉県立小児医療センター	遺伝科	科長兼部長	大橋 博文
埼玉県立小児医療センター	外科	科長兼副部長	川嶋 寛
埼玉県立小児医療センター	外科	医長	石丸 哲也
埼玉県立小児医療センター	血液・腫瘍科	副部長	荒川 ゆうき
埼玉県立小児医療センター	血液・腫瘍科	医長	福岡 講平
埼玉県立小児医療センター	血液・腫瘍科	医長	森 麻希子
埼玉県立小児医療センター	血液・腫瘍科	医長	三谷 友一
埼玉県立小児医療センター	血液・腫瘍科	医長	大嶋 宏一

## 8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先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。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者様もしくは患者様の代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者様に不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

大嶋 宏一

〒330-8777 埼玉県さいたま市中央区新都心1-2

TEL：048-601-2200 FAX：048-601-2201