

自主臨床研究

急性白血病における遺伝子変異と治療反応性・白血病発症機 序の解明

研究実施計画書

研究代表者 北海道大学病院 血液内科 豊嶋 崇徳

		作成日
2015年11月13日	計画書案	第1.0版作成
2016年 1月26日	計画書案	第1.1版作成
2016年 5月26日	計画書案	第1.2版作成
2016年 10月 2日	計画書案	第2.0版作成
2016年 12月 1日	計画書案	第2.1版作成
2017年 10月 12日	計画書案	第2.2版作成
2019年 4月 8日	計画書案	第2.3版作成
2020年1月24日	計画書案	第2.4版作成
2021年1月11日	計画書案	第3版作成

研究実施期間：実施許可日～2026年3月31日

1. 研究の背景

近年、次世代シーケンス技術の発達により、白血病で繰り返し起きる遺伝子異常が次々と発見され、それらの予後への影響が数多く報告されている。Flt3-ITD, c-kit, NPM1, CEBPA 変異は急性骨髄性白血病の予後に関連する事が以前から報告され、欧米のガイドラインではこれらの変異の有無で予後予測がされているが¹⁻³⁾、我が国においては疾患毎に解析すべき遺伝子変異位を未だ保険診療で調べる事はできず、個々の腫瘍に応じた個別化診療が出来ない状況である。これらの遺伝子変異は移植適応を含めた治療方針を決定するのに非常に重要であり、全症例での実施が望まれる。本研究では実臨床における白血病の遺伝子変異と予後の関連、治療反応性について前向き観察研究を行う。

我々のグループはこれまでに細胞株を用いた実験で、ゲノム上に1カ所導入したDNA二重鎖切断(DNA-DSB)がどのように修復されるのかについて検討し、切断されたDNAは大部分が50bp以下の短い挿入欠失(indel)で修復されるが、一部は50bp以上の長い配列挿入で修復される事を見いだした。さらに、長い配列挿入はランダムな配列ではなく、周囲を浮遊するRNAが鋳型となっていることを明らかにした⁴⁾。染色体相互転座においては、必ず2カ所のDNA-DSBが生じており、転座再結合の過程で切断点に外来配列を取り込む可能性がある。偶然挿入された配列がエンハンサー活性を含むものであった場合、転座による転写産物量を増加させる可能性がある。本研究では、反復する遺伝子転座を伴う白血病症例において、ゲノム上の融合部位の配列を明らかにする事で、転座のメカニズムを明らかにするとともに、切断点への外来配列挿入が、融合遺伝子産物の転写量や予後に影響するかどうかを明らかにする。

急性リンパ性白血病(ALL)においては、フィラデルフィア染色体陽性のものが予後不良であることが知られている。フィラデルフィア染色体陽性のALLについては、RT-PCRでフィラデルフィア染色体に伴うBCR-ABL融合遺伝子を調べる事で、微小残存病変(MRD)を経時的にフォローする事が可能である。一方、染色体異常のないALLにおいてはMRDマーカーがなく、寛解の維持は、臨床医の経験に基づいた顕微鏡での判断に委ねられている。近年、ALLにおいて、IKZF1など複数の遺伝子に腫瘍特異的欠失が起きる事が明らかとなった。このような欠失は、免疫グロブリン遺伝子再構成に関わるRAG1/2によりリンパ系細胞特異的に起きるV(D)J再構成機序によるものである⁵⁾。本研究ではこれらの白血病特異的変異が分子遺伝学的なMRDマーカーとして有効である事を検証する。

2. 研究の目的

- 1) 既知の遺伝子変異の解析と臨床へのフィードバック、予後解析
- 2) 白血病転座のゲノム上の切断融合部位の配列解明、および転座転写産物発現量、予後との関連、転座機序の解明
- 3) 白血病遺伝子バンクの構築
- 4) 急性白血病特異的変異のMRDマーカーとしての有効性の証明

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象者

本研究に参加する施設において、通院又は入院中の反復する遺伝子転座を伴う初発・再発急性白血病(MDS/MPDからの移行症例も含む)の者のうち以下のいずれかを満たす者を対象とする。

2009年9月1日から2014年9月1日の間に「成人急性骨髄性白血病における遺伝子変異と治療反応性に関する研究」という研究において、文書による同意を得て検体を保管した者

2014年9月2日から研究実施許可日まで包括同意にて文書にて同意を得て検体を保管

した者

研究実施許可日から2026年3月31日までの間に本研究に同意し研究用に検体を保管する者

(2) 選択基準

16歳以上の症例

利用する試料を保管した際に同意取得がなされている者

本研究への参加について自由意思による同意が得られた者、もしくは研究の参加について拒否しない者

(3) 除外基準

急性骨髄性白血病細胞のgenomic DNAまたはcDNAが得られない者

その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者

(4) 試料保管時の同意の取得状況

本研究で用いる試料は、「成人急性骨髄性白血病における遺伝子変異と治療反応性に関する研究」という研究において、文書による同意を得て保管したもの、あるいは包括同意を得て保管した試料である。

(5) 代諾者等による同意が必要な研究対象者とその理由

本研究では、同意取得時に未成年である者を対象に加える。本研究の対象疾患の年齢構成を考えると、未成年者を研究対象者に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

研究対象者の親権者又は未成年後見人、配偶者、父母、成人の兄姉、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

既存試料・情報および今後得られる試料を用いた探索的研究である。

本研究に参加する施設から提供された匿名化済みの既存試料・情報を用いて行う。

(2) 利用する試料とその測定項目

利用する試料

【新たに採取する試料】

急性白血病発症時あるいは再発時の骨髄3mlあるいは末梢血7ml

【既に保管されている試料】

骨髄3mlあるいは末梢血7mlより抽出されたgenomic DNAおよびtotal RNAより作成されたcDNA

血液内科に保管されている試料を利用する。

用いる検体は本院および他機関より提供を受け当院に保管されている試料・情報および本研究実施許可日以降に本院および他機関より提供され当院に保管されることとなる試料・情報となる。既存試料は連結可能匿名化がなされ、対応表は各機関にて保管している。

測定項目

染色体転座のゲノム上の切断融合点の同定

転座遺伝子産物の発現量

白血病において報告のある遺伝子変異有無および発現量の確認 (c-KIT, NPM1, FLT3-ITD, FLT3-TKD, N-RAS, K-RAS, CEBPA, IDH1/2, TET2, DNMT3A, JAK2, CALR, WT-1, IKZF1, BTG1, CDKN2A, TAL1, SLX4IP, CD200/BTLA, hTERT)ほ

か)

さらに文献的報告があり解析に加えるべき遺伝子があれば適宜対象に加える。

(3) 利用する研究対象者の診療情報

以下の項目について、研究対象者の診療録から情報を入手し利用する。

対象者基本情報：年齢、性別、診断名、治療歴、初発時白血球数、骨髄穿刺・生検所見（FACS など含む）、CR 有無、移植歴の有無、再発の有無、生存の有無、死亡の場合死因

分子遺伝学的検査：融合遺伝子発現量、遺伝子変異など

(4) 症例登録

研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究対象者識別コードを付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する研究対象者識別コードリストに必要な事項を記載する。

5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は日常診療下及び既に保管された試料を用いて行う研究であり、情報は主治医に還元することで移植適応の有無など診療に反映されることがある。また研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益（負担及びリスク）

本研究において、新たに試料の提供を受ける研究対象者からは、日常診療において試料の提供を受ける。そのため、採血・骨髄穿刺回数は増加せず、1回あたりの採血量・骨髄液採取量はそれぞれが7ml、3ml増加する。また、日常の診療より来院回数が増加することもない。これらは研究対象者の症状や治療経過に影響を与えない。一方、既に保管された試料を用いて行う場合には、研究対象者には特に不利益は生じない。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

保険診療では行う事ができない遺伝子変異を明らかにし、診療に役立てる事ができることの利益は大きく、その負担は検査回数の増加や金銭的負担を伴うものではない。骨髄穿刺や採血手技に伴う疼痛、出血、感染などのリスクは日常診療上すでに存在しているものであり、検体採取量の増加は、身体的負担とはならない量である。総合的に利益が不利益を大きく上回ると考える。

6. 評価項目

(1) 主要評価項目

染色体転座のゲノム上の切断融合点の同定
白血病で報告のある遺伝子変異の検索

(2) 副次的評価項目

白血病関連遺伝子発現量と臨床予後の関連
切断融合点と臨床予後との関連

7. 個々の研究対象者における中止基準及び研究実施後の対応

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。

(2) 中止基準

研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
本研究全体が中止された場合
その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

8. 個々の研究者における研究で得られた検査結果の取扱い

当該検査結果は直接研究対象者に開示せず、論文、学会発表の形で公表する。

9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

(1) 有害事象発生時の研究対象者への対応

有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）とする。

研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録等に記載する。また、侵襲となる行為を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象は、次の通りに定義する。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 子孫に先天異常を来すもの

研究担当者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、研究対象者への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告する。

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を研究機関の長に報告するとともに、適切な対応を図り、また、速やかに当該研究の実施に携わる研究担当者に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。

他の研究機関と共同で実施する侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合は、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。さらに、研究代表者または研究事務局を通じて他の共同研究機関の研究責任者へ連絡する。

(3) 重要な有害事象の報告

重要な有害事象は次の通り定義する。

- ・ 試料採取に伴う出血、感染症
- ・ その他侵襲となる行為を中止することに至った有害事象

研究責任者は、重要な有害事象の条件を満たす事例が発生した場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

(4) その他の有害事象

採血、骨髄穿刺は日常診療の中で行われ、その回数に影響はないが、1回あたりの採取量増加はあり、軽微な侵襲となる。その他の有害事象については、研究担当者は適切に診療録等に記載する。

9. 研究実施計画書等の承認・変更、改訂

研究責任者は、予め臨床研究計画書等を研究機関の長へ提出し、研究の実施に関して各研究機関の倫理審査委員会等（以下、審査委員会）の承認及び研究機関の長の許可を得る。ま

た、研究実施計画書等の変更又は改訂を行う場合は、速やかに定められた作業手順にしたがって研究機関の長に改訂版を提出し審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

10．研究の中止・中断、終了

(1) 研究の中止、中断

研究責任者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止又は中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

(2) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

11．研究実施期間

実施許可日～2026年3月31日

12．目標症例数とその設定根拠及び統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

研究全体で1500例、本院で100例

新たに試料を取得する研究対象者 1250名、既存試料を用いる研究対象者 250名

【設定根拠】

2009年～2014年のデータで、適格基準を満たすデータは250例分であり、過去5年間の登録症例数を参考に、目標症例数を1500例とした。

(2) 統計解析方法

切断融合点と融合遺伝子発現量との関連においては、切断融合点にクラスターを見出した上でクラスター間においてt testにて発現量との関連を検討することを予定している。また、切断融合点と臨床予後との関連においてはKaplan-Meier method、log-rank test、cumulative incidence analysis、Gray testにて検討する。

13．研究対象者の人権に対する配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して実施する。

14．個人情報の取り扱い

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究対象者の個人情報とは無関係の番号を付して匿名化として管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。匿名化対応表は、研究責任者が厳重に保管する。試料・情報を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、研究対象者の個人を特定する情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

15．同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書または口頭で取得する。説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関して診療録に記載する。新規に試料を採取する研究対象者については軽微な侵

襲を伴うため文書で同意を取得する。

新たに試料を採取する研究対象者のうち、中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される者には、本人と代諾者の両者から同意を取得する。

既存の試料・情報の取得においては侵襲を伴わないため、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される場合は、代諾者ではなく研究対象者からインフォームド・コンセントを受けるものとする。また、審査委員会で承認の得られた文書を北海道大学病院ホームページに掲載することにより、研究対象者の親権者又は未成年後見人が拒否できる機会を保障する。インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者については、代諾者からインフォームド・コンセントを得るとともに、研究対象者からインフォームド・アセントを得るよう努める。

研究担当者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨

研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）

研究の目的及び意義

研究の方法（研究対象者から取得された情報の利用目的を含む。）及び期間

研究対象者として選定された理由

研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）

研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨

研究に関する情報公開の方法

研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）

情報の保管及び廃棄の方法

研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

また、既存試料を用いられる研究対象者のうち、インフォームド・コンセントを受けることが困難な研究対象者については、研究に用いられる情報の利用目的を含む本研究についての情報を北海道大学病院および各参加施設のホームページ等に掲載することで研究対象者に拒否をする機会を保障する。

情報公開用文書には、以下の内容を含むものとする。

情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）

利用し、又は提供する情報の項目

利用する者の範囲

情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。

の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

他の研究機関から既存試料・情報の提供を受ける場合

研究担当者は、既存あるいは新規試料・情報が研究に用いられることについて、試料・情報を提供する者によりインフォームド・コンセントの手続きがとられていることを確認する。インフォームド・コンセントの手続きがとられていない場合には、次に掲げる情報が予め研究対象者等に通知または公開され、研究が実施されることについて研究対象者等が拒否できる機会が保障されていることについて確認をする。併せて、この内容について、既存試料・情報を提供する者が所属する研究機関の長の許可が得られていることを確認する。

既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供を利用目的とする旨

既存試料・情報の提供を行う機関外の者に提供される個人情報等の項目

既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供の手段又は方法

研究対象者又はその代理人の求めに応じて、当該研究対象者を識別することができる個人情報等について、試料・情報の提供を行う機関外の者への提供を停止する旨

16. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 研究の進捗状況について

研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究機関の長に文書で報告する。

(2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に対して報告する。

(3) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究担当者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。

(4) 研究終了の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、10.(2)に準じてその旨及び研究の結果概要を文書により遅滞なく研究機関の長に報告する。

(5) 研究に用いる試料、情報等の管理状況

研究責任者は、研究で利用された試料及び研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）について、18.(1)(2)(3)に従って必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。

(6) 重篤な有害事象の報告

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を研究機関の長に報告する。

17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

本研究は、新たに試料の提供を受ける研究対象者に対して、日常診療を行いつつ試料・情報の提供を受けてそれを利用するものである。また、既存試料を用いられる研究対象者には、既存試料・情報の取得に伴う侵襲が発生しない。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。以上を研究対象者に説

明し、理解を得ることとする。

17．研究対象者の費用負担

本研究は研究代表者が所属する診療科の研究費で賄う。研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

18．試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 試料・情報の授受の記録

共同研究機関及び既存試料・情報の提供のみを行う者と試料・情報の授受を行う場合は、試料・情報の授受の記録(提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、試料・情報の項目、試料・情報の取得の経緯等の記録)について、別に書類を作成し、(3)に従い保管する。

(2) 試料の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が試料を適切に保管するよう指導し、試料の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

本研究で利用した血液は、研究終了後5年後まで北海道大学病院血液内科医局で冷凍保管する。

廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意して行う。

(3) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

研究代表者は、本研究で得られた情報等を、北海道大学病院血液内科医局内の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等(病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、実施計画書、同意説明文書、匿名化対応表、署名済み同意書、症例報告書等の控え、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録、他の研究機関との試料・情報の授受の記録等を含む)については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から10年が経過した日までの期間、適切に保管する。また、連結可能匿名化された情報について、本院が対応表を保有する場合には、対応表の保管についても同様とする。

廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意して行う。

(4) 試料及び情報等の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の試料・情報等は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

19．研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

20．研究資金及び利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費で実施する。また、利益相反審査の取り扱い、各研究機関の規定に従って実施する。北海道大学病院の研究担当者は、「北海道大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定にしたがって、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

21. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

北海道大学病院 血液内科 教授 豊嶋 崇徳

【研究事務局】

北海道大学病院 血液内科 講師 小野澤 真弘

住所：北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

電話：011-706-7214 (内線 7214)

【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院

住所：北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

電話：011-706-7214 (内線 7214)

【統計解析責任者】

北海道大学病院 血液内科 教授 豊嶋 崇徳

【参加施設】

北海道大学病院

国立病院機構北海道がんセンター 黒澤光俊

医療法人北榆会札幌北榆病院 太田秀一

市立札幌病院 山本聡

JA北海道厚生連札幌厚生病院 岩崎博

医療法人菊郷会愛育病院 盛暁生

KKR札幌医療センター斗南病院 長谷山美仁

市立函館病院 堤豊

市立旭川病院 柿木康孝

市立根室病院 伊藤仁也

JA北海道厚生連帯広厚生病院 小林一

独立行政法人労働者健康安全機構釧路ろうさい病院 宮城島拓人

北海道勤労者医療協会勤医協中央病院 石原敏道

北見赤十字病院 永嶋貴博

手稲溪仁会病院 酒井基

旭川医科大学 進藤基博

旭川厚生病院 佐藤一也

天使病院 五十嵐哲祥

【遺伝子変異・発現量測定施設】

北海道大学病院 血液内科 教授 豊嶋 崇徳

住所：北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

電話：011-706-7214 (内線 7214)

【本院における実施体制】

<研究責任者>

北海道大学病院 血液内科 教授 豊嶋 崇徳

* 研究分担者・協力者については様式 A-2 自主臨床研究分担者・協力者リスト」を参照

<連絡先>

血液内科 医局 011-706-7214 (内線 7214)

<相談窓口>

血液内科 011-706-7214 (内線 7214)

22 . 参考資料・文献リスト

- 1) Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2017.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2. 2021.
- 3) Dohner H, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults : recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010 ; 115(3): 453-74.
- 4) Onozawa M, Zhang Z, Kim YJ, et al. Repair of DNA double-strand breaks by templated nucleotide sequence insertions derived from distant regions of the genome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(21):7729-7734.
- 5) Onozawa M, Aplan PD. Illegitimate V(D)J recombination involving nonantigen receptor loci in lymphoid malignancy. Genes Chromosomes Cancer. 2012 Jun;51(6):525-35.