

小児がん経験者の患者様およびご家族の方へ

【研究課題】小児がん経験者の晩期障害の網羅的病態解析

1. 対象となる方

小児がんを経験された患者さんのうち、現在再発がみられない患者様

2. 研究目的・意義

今後小児がん経験者の治療終了後の課題は、小児がんからの生還のみならず、晩期障害の軽減、よりよく生きていけること（well-being）に変化してくると思われられます。成人がんも脳血管疾患や糖尿病などと一緒に生活習慣病の一種とされており、生活習慣の改善は二次がんの予防の面からも非常に重要であると考えられます。このため、小児がん経験者の晩期合併症を明らかとし、その病態の網羅的解析を行う研究です。前研究の「小児がん経験者のメタボリック症候群・生活習慣病の早期発症要因の検討」において登録された患者さんの個別の晩期合併症（二次がん、加齢加速、メタボリック症候群、骨粗鬆症、認知症など）の病態を解析するものです。

3. 研究方法・研究に用いる試料・情報の種類

本研究は、自治医科大学、獨協医科大学、群馬県立小児医療センター、群馬大学、筑波大学、茨城県立こども病院に通院されている患者さんを対象とします。（将来的には研究協力機関が増える可能性があります）

また小児がん治療終了後、再発のない患者さんを対象とします。研究手法は小児がん経験者さんが、小児血液外来やフォローアップ外来を受診するときや定期受診の際の残血球、残血清や血液を余分に頂いて使用させていただきます。

小児がん経験者の主な晩期合併症のうち、

①二次がん、②加齢加速、③メタボリック症候群、④骨粗鬆症、⑤認知症に該当する対象者について検討を行います。

① **二次がん**については、小児がん経験者で早期によくみられる二次がんは、血液がんや甲状腺がんであり、成人の5大がんではありません。治療が正常細胞の遺伝子に何等かの変化を引き起こし、その後の二次がん発症に関与していないかについては、今の所不明なままです。また元々がんになりやすい体質である cancer predisposition gene (CPG) の変異を持った方が一定割合いらっしゃる事が判明しており、遺伝性腫瘍とよばれています（例、家族性乳がんなど）。CPG の変異のあるかたは一生で複数回がん罹患する可能性があり、二次がんの原因の一因となっているものと考えられます。CPG 変異が見つかった場合は、その近親者にも影響がある場合も考えられ、御希望があれば適宜遺伝カウンセリングを行います。知りたくない場合は開示しません。

② **加齢加速**については海外より小児がん経験者の暦年齢と生物学的年齢に差がみられることが明らかとなってきましたが、日本人でどうかについては不明であり、この点を検証します。定期受診の際の残血液を保存し、DNA（デオキシリボ核酸、遺伝情報をもっていて、私たちの体をつくっている遺伝子を構成している）を抽出し、生物学的年齢をメチル化（遺伝子にメチル基がつくことで、遺伝子発現が変わること、いわゆる遺伝子発現スイッチの on/off にあたる）解析やテロメア（繰り返し配列をもつ遺伝子と蛋白からなる染色体の末端構造のこと、短くなると細胞の

老化が進んでいるとされている)解析で測定します。最近ではメチル化などを検討するエピジェネティック年齢(epigenetic clock、いわゆる細胞レベル、体レベルの年齢を表し、暦年齢とは異なる)が生物学的年齢をよく反映しているとされています。また血管年齢を測定するため、CAVI(Cardio ankle vascular index、心臓足首血管指数と呼ばれ、心臓から足首までの動脈の硬さを計る方法で、動脈硬化の進行度の指標となる)法を用いて、実際の暦年齢と比較します。

- ③ **糖尿病、肥満、メタボリック症候群や生活習慣病**については、先行している疫学調査である「**小児がん経験者のメタボリック症候群・生活習慣病の早期発症要因の検討**」で構築されたデータベースを使って、特にメタボリック症候群や生活習慣病がみられる患者さんについては、定期受診の際の残血球や残血清、**血液を余分に頂いて**、生物学的な原因について検討したいと考えています。
- ④ **骨粗鬆症**については、定期的に骨塩量の定量を行い、骨粗鬆症の早期発見に努めますが、特に小児がん治療の影響で早発閉経の可能性の高い若年女性は注意が必要です。骨粗鬆症の原因を明らかとし、骨塩量低下者と非低下者のホルモンバランスの乱れの違いやエピゲノム変化(遺伝子の修飾などによる変化)も含めて検討を行い、その予防策について検討を行います。
- ⑤ **認知症**については、特に脳腫瘍患者や白血病で頭蓋照射を行った患者で問題となっており、定期的な認知機能のフォローを行い、防止策についても検討を行います。またこうした患者さんは肥満傾向の患者が多いため、その生物学的な原因について、エピゲノム変化や血清蛋白値などを含めて検討を行います。

小児がん治療が終了し、再発のない患者さんを対象とします。研究手法は小児がん経験者さんが、小児血液外来やフォローアップ外来を受診するときに本説明同意書をもって同意をいただきますが、小児科のHPにも掲載します。定期受診の際の残血球や残血清と**血液を4-5ml 余分に頂いて**、一次保管し、検体には番号が付与され、匿名化されます。この検体を用いて遺伝子解析や血清中の蛋白であるサイトカイン・ケモカイン測定を行います。

*サイトカイン:細胞から分泌される低分子タンパク質で、細胞間の情報伝達や免疫応答に関与する生理活性物質の総称

*ケモカイン:サイトカインの一種で、その中でも主に白血球の遊走に関与する生理活性物質

メタボリック症候群や生活習慣病が見つかった場合には、本研究とは離れて、保険診療の範囲内で栄養指導や運動指導を行います。そのほかの晩期障害で心機能が低下していたり、骨塩量の低下がみられたりする患者さんもいらっしゃいますので、各々適切に対応し、必要な場合は該当する成人科にご紹介いたします。その際必要な費用は保険診療の範囲内で行われます。

また晩期障害調査の観点から、数年毎の追跡調査が行われる可能性が高いこともご了解ください。

4. 利用又は提供を開始する予定日

臨床研究実施許可された日

5. 研究期間

2024 年 月 日～2028 年 3 月 31 日まで。

6. 個人情報等の取り扱い、外部への試料・情報の提供

収集した試料や情報は、氏名・住所・生年月日を削除し、代わりに新しく符号をつけた上で研究に使用します。

対象となる患者さんと符号を結びつける対照表及びデータ等は、各研究施設の研究責任者が研究室においてパスワードを設定したファイルに記録、USB メモリに保存し厳重に保管します。

研究施設の対照表は外部には提供されません。

7. 研究の資金源及び利益相反

本研究は令和6年度日本医療研究開発機構（AMED） 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「小児がん経験者の生活習慣病に実態調査と病態解析、予防対策」ならびに、民間研究費 「鈴木万平糖尿病財団」、「本庄八郎記念お茶財団」の研究資金の支援のもと行われます。

この研究における当院の研究者の利益相反については、当院の利益相反ワーキンググループで審査され、適切に管理されています。また、研究組織に係る研究者の利益相反については、それぞれが所属する機関において、適切に管理されています。

8. 研究組織

【研究代表者】 自治医科大学小児科 教授 嶋田 明

【共同研究機関】

- 1 獨協医科大学 小児科 准教授 佐藤雄也
 - 2 群馬県立小児医療センター 血液腫瘍科 部長 飯島真由子
 - 3 群馬大学 小児科 助教 原 勇介
 - 4 筑波大学 小児科 講師 福島紘子
 - 5 茨城県立子ども病院 血液腫瘍科 部長 加藤啓輔
- * 共同研究機関は今後追加されることがあります。

【研究事務局】 自治医科大学小児科内に設置

自治医科大学小児科 講師 川原勇太

病院助教 新島 瞳

病院助教 浅井秀哉

研究補助員 青木志保

9. 対象になることを望まない場合の申し出 及び お問い合わせ先

① 対象になることを望まない場合

この研究のためにご自分（またはご家族など、研究に応じて記載）の（試料や）情報を使用してほしくない方は、下記の「照会先」に記載されている研究責任者（または連絡担当者）までご連絡ください。対象から外させていただきます。ただし、連絡をいただいた時点で

既に解析が行われていた場合や研究成果が学会・論文などで公表されていた場合は、対象から外すことはできませんので、ご了承ください。

なお、お断りになった場合でも、患者さん（やご家族）に将来にわたって不利益が生じることは一切ありません。

② お問い合わせ

本研究に関するご質問等がありましたら下記の【照会先】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等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入手または閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、本研究に関して苦情がありましたら【苦情の窓口】に平日の8時30分から17時までにご連絡をお願いします。

【照会先】

研究代表者： 自治医科大学小児科 教授 嶋田 明

所 在 地 ： 栃木県下野市薬師寺 3311-1

電話番号： 0285-58-7366

【苦情の窓口】

自治医科大学附属病院 臨床研究センター管理部

電話 0285-58-8933