承認番号	3791
研究課題名	造血幹細胞移植後血栓性微小血管症（TA-TMA）における補体介在性機序の探索
研究の意義・目的	同種造血幹細胞移植は血液悪性疾患に対して有用な根治療法ですが、致死的な合併症が多いことが課題となっています。特に同種造血幹細胞移植後血栓性微小血管症（以下：TA-TMA）は、移植患者様の約10～20%にみられ様々な臓器障害を来たす致死的合併症ですが、その病態は不明な点が多く有効な治療方法も確立されていません。 近年、TA-TMAと類似した症候を示す非典型溶血性尿毒症症候群の原因として、補体という免疫担当蛋白の関与が明らかにされ、同疾患に対し有効な治療薬（エクリズマブ）が使用可能となりました。TA-TMAも同様に、病因として補体が関与している可能性が考えられ始めており、小児科領域においては、補体の制御に関わる蛋白や補体関連の遺伝子異常がTA-TMAの発症に関与している結果を示す報告がなされています。 しかし、成人領域においてはこのような研究がなされておらず、その実態は不明となっています。このような背景から、成人の同種造血幹細胞移植領域において、TA-TMAの発症機序に補体が関与しているかどうか、を明らかにすることを本研究の目的としております。これらのことが解明されることで、TA-TMA発症のリスクが同種造血幹細胞移植前に評価できる可能性や、TA-TMAの治療薬の臨床開発に寄与できる可能性があり、非常に有用と考えらます。
研究期間	症例集積期間：2012年12月5日～2016年12月31日に移植をされた方を対象とし、検体・データ収集期間は承認後～2017年12月31日までとします 研究実施期間：承認後～2019年3月31日
研究対象者の範囲	大阪市立大学医学部附属病院血液内科造血細胞移植科において、2012年12月5日～2016年12月31日に同種造血幹細胞移植治療を受けられた患者さんとその血縁ドナーの方を対象とします。
研究の方法	上記対象となる方のうち、移植の検体保存について同意をいただいた方で、当科で行っている臨床研究である「同種造血幹細胞移植研究における検体の保存と研究利用（OCU15-1）」に則って当院に保存されている末梢血検体（以後、「OCU15-1検体」とします。）を利用可能な方を対象とします。これらの患者さんのうち、日常診療で記載されたカルテの情報からTA-TMAを発症した患者さんを同定します。また、TA-TMAを発症しなかった患者さんの中から、年齢、性別、疾患の種類、移植前疾患状態、HLA一致度、前処置強度、急性GVHD予防法などを一致させた患者さんを抽出し、対照群とします。 　上記の方法で選択したTA-TMA患者さんとTA-TMA非発症患者さん、およびその血縁者ドナーさん（臍帯血ドナーや骨髄バンクドナー、及び2017年8月1日地点で16歳未満のドナーさんは本研究対象から除外します。）において、移植前に臨床上の理由で(株)ビー・エム・エル社に保存されている末梢血残検体からDNAサンプルを得て、補体や凝固に関わる遺伝子を解析し、TA-TMA発症や移植後アウトカムとの関連を統計学的に検討致します。また「OCU15-1検体」を用いて、補体に関わる蛋白値とTA-TMA発症、移植後アウトカムとの関連についても統計学的に検討致します。
利用又は提供する試料・情報の項目	①診療記録（情報） ＊患者さんの情報：基本情報（年齢、性別、疾患、疾患状態、血液型、HLA 情報 ）、移植条件（前処置レジメン、GVHD 予防方法、移植回数）、移植後経過（TA-TMA発症の有無と発症日、SOS発症の有無、急性GVHD発症の有無とgrade、破砕赤血球数最大値(%)、ステロイド投与の有無、ウイルス・真菌感染症の有無と起炎病原体、生存の有無、死因、原疾患の寛解・再発・進行の有無など）など ＊ドナーさんの情報：年齢、性別、血液型、HLA 情報など ②血液（試料） ＊遺伝子検査項目（患者さん、血縁ドナーさん）：補体・凝固に関連した136遺伝子 ＊補体関連蛋白項目（患者さんのみ）：sC5b-9、Factor Ba、C5a、CFH蛋白量、抗CFH抗体など

利用者の範囲	研究代表者：大阪市立大学大学院医学研究科　血液腫瘍制御学　中前　博久 研究責任者：大阪市立大学大学院医学研究科　血液腫瘍制御学　中前　博久 研究事務局：大阪市立大学大学院医学研究科　血液腫瘍制御学　岡村　浩史 ※本研究は本学が研究代表施設であり、かつ、以下の共同研究機関と研究を行います。
研究機関の情報	一般社団法人日本補体学会 佐賀大学小児科　大塚泰史 京都大学血液・腫瘍内科学　進藤岳郎 大阪国際がんセンター研究所　井上徳光 旭川医科大学微生物学　若宮伸隆 国立循環器病研究センター　宮田敏行 信州大学医学部小児科　日高　義彦 業務委託検査会社：株式会社ビー・エム・エル 株式会社ファルコバイオシステムズ
試料・情報を公表する方法	研究により明らかとなった遺伝情報および個人を特定しうる情報は、厳重に管理し、学会や学術論文等に結果を公表する場合にも個人を特定できない形で行います。
試料・情報の提供方法	本研究では、臨床の診療上の理由で(株)ビー・エム・エル社に保存されている血液検体の残り、及び「OCU15-1検体」を使用します。(株)ビー・エム・エル社に保存されている血液検体の残りは、容易に個人を特定できない番号をつけて誰の試料か分からないようにしたうえで、大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学講座に送付されます。 上記の方法で送付された血液残検体と「OCU15-1検体」を本研究の試料として、遺伝子の解析と補体に関わる蛋白の検査を行います。本研究は日本補体学会との共同研究であり、各種検査は同学会から委託された検査会社または研究機関で行われます。遺伝子検査は株式会社ファルコバイオシステムズ、及び国立循環器病研究センターにおいて、補体に関わる蛋白の検査は旭川医科大学、及び大阪国際がんセンターにおいて行われます。検査試料を大阪市立大学大学院血液腫瘍制御学講座から各種検査機関に搬送する前には、当研究の個人情報管理者が無作為な数字だけをつけて容易に誰の試料か分からないようにしたうえで搬送し解析を行うため、当講座以外の機関は個人を特定することはできません。また、各種検査結果、及びカルテから得た臨床情報は、上記と同様に容易に個人を特定できない形式で、大阪市立大学阿倍野キャンパス内にある日本REDCapに一括管理されます。
試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称	研究代表者：大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学　中前　博久
拒否機会の保障	本研究への参加は拒否することもできます。また、研究への参加を拒否されても、診療に関する不利益等を受けることは一切ありません。この研究の対象となっている可能性がある方またはその代理人（保護者や親族など）の方で、本研究の対象から外れることを希望される場合は、お手数ですが、担当医または下記の研究代表者までご連絡ください。 本研究の対象としている疾患（TA-TMA）が、親子や兄弟姉妹といった血縁者に遺伝しうる疾患であるかどうか、については現地点で明らかになっていません。しかし、本疾患は移植後の合併症であり移植治療を行わなければ発症するものではありません。そのため、本疾患に影響する遺伝子異常が明らかになった場合においても、血縁者に直接的な遺伝的影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられます。また本研究の遺伝子検査により、次世代や血縁者に遺伝的な影響を及ぼし得るような別の遺伝性疾患（免疫や血液の固まりやすさに異常を来たす疾患）が偶発的に見つかる可能性は、非常に低いと考えられますが完全に否定することはできません。この研究の対象となっている可能性がある方またはその代理人（保護者や親族など）の方で、万が一そのような遺伝性疾患が見つかった場合に、その事実の開示を希望される方は、お手数ですが担当医または下記の研究代表者までご連絡ください。

拒否を受け付ける方法	研究代表者：中前　博久 大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学 住所：大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 電話： 06-6645-3881 FAX: 06-6645-3880