



## 検査部・輸血部における検査技術や品質向上を目指した研究 に関するお知らせ

### 検査部にて臨床検査を受けた患者さんへ

東京大学医科学研究所附属病院 検査部およびセルプロセッシング・輸血部では、日常診療の安全性や検査技術や品質向上を目指して、臨床検査法や輸血・細胞関連検査の改良・開発や異常値が発生する機序の解明など、さまざまな研究を行っております。この研究活動の基礎となるのが、目的の臨床検査や輸血や細胞調製作業を終了した残存部分（以下、残余検体）や検査記録等の診療情報の再利用です。検査記録には、検体検査結果、血液型や不規則抗体等の輸血関連検査結果、心電図や画像等の検査記録を含みます。また検査結果が患者さんの診療情報（病名や状態）の診断の根拠となりますので、一部診療情報を含みます。残余検体・検査記録の再利用に当たっては「臨床検査を終了した検体の業務，教育，研究のための使用について－日本臨床検査医学会の見解－」を遵守し、東京大学医科学研究所倫理審査委員会で承認され、所長・病院長の許可のもと研究を行っております。

当検査部およびセルプロセッシング・輸血部では、承認された研究計画に基づき、臨床検査を終了した残余検体・検査記録の一部を再利用することにより、臨床検査法の改善・新たな確立を行い、医学の発展に寄与したいと考えています。

なお、これらの研究は、臨床検査後の残余検体および検査記録を使用するため、患者さんの生命・健康に影響を及ぼすことはありません。また、患者さんの個人情報保護するため、試料（残余検体）や情報には研究用 ID のみをつけて管理し、研究に利用します。特定の個人の識別情報と照合できる資料（対応表）は、個人情報保護管理者が厳重に管理します。

研究成果は、医学の発展のために学会発表や学術論文発表などをさせていただくことはありますが、その際も個人の特定が可能な情報はすべて削除いたします。また、研究対象に該当するか否かにより、実際の診療内容に影響することはありませんし、研究にご協力いただけない場合でも診療上の不利益を受けることはありません。

実施する個々の詳しい研究内容につきましては、以下をご覧ください。なお、臨床検査を終了した残余検体・検査記録の臨床研究への利用にご承諾いただけない患者さんは、お手数ですが、検査時に担当者までお申し出くださるか、以下の個々の研究紹介に記載されている連絡先にご連絡ください。

連絡先：東京大学医科学研究所附属病院

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

TEL：03-3443-8111（代表）

検査部・セルプロセッシング・輸血部 部長・長村 登紀子（ながむら ときこ）

検査部技師長 下坂 浩則（しもさか ひろのり）

連絡可能時間：9：00-17：00（土日祝日を除く平日）



## 検査部・輸血部における検査技術や品質向上を目指した研究概要

臨床検査や輸血検査、また細胞治療のための細胞検査には、品質の保証が求められます。本研究は、臨床検体検査（血液検査・生化学免疫検査・一般検査・緊急検査含む）、病理検査、微生物検査、遺伝子検査（ここでは、SNP 等のゲノム解析検査は除く）、生理検査（超音波検査・呼吸機能・心電図含む）及び輸血関連検査、遺伝子・細胞治療のための検査等において、診療のための検査結果について、日常の精度管理のみならず、類似の検査との相関、新規検査方法の検討と旧検査方法との同等性の検証等を行い、臨床検査や輸血検査、また細胞治療における検査技術や品質向上に役立てることを目的としています。本研究では、新たに血液その他の検体を採取することはなく、診療に用いた検査結果や残検体を用いて実施します。これらの検討結果や疾患特異的検査の異常値等の解析結果等について、関連学会や講演会等で発表します。但し、その使用目的は、精度管理や、検査技術向上のために限定し、診療情報を主体とした検査結果を用いたデータを発表する場合には、個別に倫理審査申請を行います。検体は、患者さんの氏名や病勢と連結されていますが、外部に研究成果を発表する際、個人情報外部に公開されることはありません。以下、検査部及びセルプロセッシング・輸血部の各室における研究内容について記載します。なお、研究内容が変更される場合にはその都度更新いたします。

### 1.1. 検査部 血液検査室

血液検査室では、採血や骨髄穿刺による得られた末梢血や骨髄細胞を分類したり、異常な赤血球、白血球や血小板を検出したりする検査を行います。また血液の固まり易さ（凝固）等の検査も行います。本研究では、特に以下の検討を行います。

#### (1) 塗抹標本とフローサイトメトリーによる白血病細胞比率等を比較検討：

これまで、血液や骨髄細胞の形態は、特殊な染色をした塗抹標本を顕微鏡下で経験を積んだ技師の目視によって分類分けされてきました。本研究では特に、ATL や骨髄異形成症候群を含む異常白血球についての塗抹標本における形態についてアトラス作成し、将来的に AI (artificial intelligence) による解析に役立てたいと考えています。これにより、客観的に多くの細胞を分類できる技術が期待されます。また、同時に行われることの多い IMSUT 臨床フローサイトメトリーでの検査結果と目視結果の相関を検討し、より精度の高い分類を目指します。

#### (2) ヘモグロビン異常症の診断：

$\beta$  サラセミア：地中海、中東、中央アジア、南アジア、東南アジア、中国南部に多く、保因者は全世界で 5% と推測されています。 $\alpha$  サラセミア：東南アジア、アフリカ、インドに多く、保因者は全世界で 1.5% と推測されています。サラセミア遺伝子はマラリアに抵抗性を持つと考えられています。近年の交通手段の発達により、世界中で保因者が増加しつつあります。ちなみに日本人における  $\beta$  サラセミアの頻度は 0.1%、 $\alpha$  サラセミアはその 1/5 程度とする報告があります。原因はグロビン遺伝子をコードする染色体の遺伝子欠失、RNA の分離困難などです。しかしながら、国内での検査は十分できていないのが現状です。私どもは、当院での臍帯血・臍帯バンクと連携して、ヘモグロビン異常症のスクリーニングができないか、検査方法を検討します。



## 1.2. 検査部 一般検査

一般検査室は、尿一般・便潜血・穿刺液検査/虫体・虫卵検査を実施するところです。

(1) 尿沈渣の分類における尿沈渣分析装置（オーション アイ AI-4510：アークレイ社,日本）と従来法（目視顕微鏡検査）の比較検討：

尿検査は、腎臓や膀胱等の疾患を検査するために重要です。当院の尿検査では、尿沈渣分析装置（オーション アイ AI-4510：アークレイ社,日本）を用いて、尿沈渣の分類をしています。未だ分類不能例も多く、8割で目視顕微鏡検査が必要となっています。逆にAIに検査結果を学習させることで、性能も上がってくることが期待されます。オーションアイと顕微鏡検査との相関をみることで、オーション アイの学習効果を上げ、精度向上を目指します。

## 1.3. 検査部生化学・免疫検査室

生化学、免疫検査、薬剤血中濃度その他血清および尿材料を中心とした検査を行っています。

(1) 免疫学的機器 Alinity（アボット社製、米国）における SARS-CoV-2 に対する抗体価測定：  
検査オーダーのあった患者さんや健常人の抗体価を評価し、患者さんの免疫状態の把握に貢献します。

## 1.4. 検査部 生理検査室

心電図、呼吸機能検査、超音波検査（心臓超音波、血管超音波、腹部超音波、前立腺超音波）を行っています。血管超音波検査には、頸動脈、経静脈または下肢大腿静脈の3種があり、動脈硬化や血栓の有無を検査します。

(1)血管超音波検査における血栓診断率の比較：

頸動脈、経静脈及び大腿静脈における血栓の有無や硬化性病変について、比較検討します。また、長期抗がん剤投与、ステロイド剤投与、高血圧等、様々な要因で血栓が形成されます。基礎疾患によって血栓の検出に適した血管を探し、検査精度の向上を目指します。

## 1.5. 検査部 微生物検査室

患者血液、尿、拭い液、痰、その他の体液から検出される細菌、真菌、SARS-CoV-2を含むウイルスその他微生物に関する検査を行っています。必要に応じて、同定困難な細菌、真菌、ウイルスその他微生物に対して、分子生物学的解析手法（微生物特異的配列に特化したプライマーや sequence）にて診断を確定します。特に、COVID-19 感染患者から得られた SARS-CoV-2 ウイルス遺伝子変異株解析を行い、必要に応じて院内感染対策(ICT)、東京都保険医療局や日本感染症学会等へ報告し、変異株分布や動向の把握に役立てています。

(1) 微生物の分子生物学的解析：

同定困難な微生物に対して、分子生物学的解析手法にて同定された微生物の発生頻度や病原性について検討します。



(2) 薬剤耐性の菌種の同定：

現在、薬剤耐性は市販のパネルキットを用いて同定しているが、本研究では、パネルになる抗菌薬（新規薬剤）の検討や、その耐性機序の検討を行います。これにより、臨床への有益な情報を提供することができる可能性があります。

(3) BD max 全自動核酸抽出増幅検査システムによる新規微生物検出：

これまで本診断機器では、SARS-CoV-2 の検出のみに使用していましたが、その他の体外診断試薬や研究用試薬が販売されています。これらの新規診断試薬の一部を導入し、臨床的に迅速な診断が必要とされる患者検体を用いて検討し、担当医に報告するとともに、検査の妥当性を検証していきます。

## 1.6. 検査部 病理検査室

手術材料、剖検材料の標本作成その他病理学的検査を行っています。ここでは、癌組織の特殊染色方法を検討します。

(1) 新規抗体検査による診断技術の向上：

病理コアラボと連携し、学会発表や論文等を参考に、新規抗体での染色により、確実な診断を目指すとともに、病理組織細胞等の特性を明らかにすることを目指します。

## 1.7. 検査部 遺伝子検査室

白血病などの造血器腫瘍及び感染性病原材料等の分子生物学的検査を行っています。一部は既に保険適応されており、その結果は臨床診断や経過観察に用いられています。

(1) 新規遺伝子変異の同定：

既に多くの遺伝子変異が報告・検査可能な状況ではありますが、それに当てはまらない変異が見つかった場合には、学会発表や論文等を参考に該当部分のプライマーの作成や特異部分の sequence 等を行って確認します。

(2) 残存白血病の検出：

末梢血や骨髄 PCR 等を用いて、残存白血病や残存腫瘍を検出していますが、Cell-free DNA(cfDNA)も近年注目されています。細胞の PCR と cfDNA の相関を確認します。これらは、残存腫瘍の早期再発に役立つと期待されています。

## 1.8. 検査部 TR・検証室

橋渡し研究 (Translational research : TR) としてのウイルスベクターその他の遺伝子産物、細胞製品、または遺伝子細胞製品やその他の医学研究に関わる安全性・品質試験に関わる業務や検査支援を行っています。

(1) 再生医療等関連法規を遵守した検査方法の確立：

ヒト由来遺伝子・細胞製品の無菌試験、エンドトキシン、マイコプラズマ試験その他微生物関連検査法に関して、関連法規に準じた方法を用いる必要があります。そのための、検出感度、製品そのものによる検出抑制試験（例えば、培地等によって、菌の発育が阻害されるかを検討）を



実施します。また、検査方法を変更する際には、既存の検査方法との同等性を検証する必要があります。新旧検査方法の比較、相関性、遺伝子・細胞製品やその中間産物自体による検査への影響について検討します。

#### 1.9. 検査部 緊急検査室

夜間・休日に検査結果を迅速に知りたい検査を実施します。内容は、主に血算（白血球・赤血球・血小板数）、生化学検査、血液ガス検査等です。生化学検査は、通常の検査室では血清を用いますが、緊急検査室では血漿を用いて検査を行います（迅速に分離するため）。

##### (1) 通常検査とのデータの相関：

通常検査室（血液・生化学免疫検査室）と緊急検査室では、同じ項目を測定するが機種が異なります。定期的に同一検体を測定してその相関を確認します。この検討は、検査データの品質管理の上でも重要です。

#### 1.10. セルプロセッシング・輸血部 輸血検査・製剤管理部門

血液型・クロスマッチ・不規則抗体の検査を行っています。血液型は、おもて試験（抗原検査）とうら試験（抗体検査）の結果にて判定しますが、白血病等の血液疾患においては、血液型のおもて・うら不一致にて血液型が判定できない症例が存在し、治療によって確認できるようになります。また造血幹細胞移植後は、血液型が患者血液型からドナー血液型に移行します。不規則抗体は、赤血球に対する抗体であり、輸血を繰り返す患者や妊娠後等で陽性になる場合があります。

##### (1) マニュアル法と自動輸血関連検査装置（VISION）結果の比較検討：

当院ではこれまでマニュアルで輸血関連検査を実施してきましたが、作業者の熟練度等が検査結果に影響します。そこで、本研究では、近年導入された血液型・クロスマッチ・不規則抗体の自動輸血関連検査装置(VISION, オーソ社製)を用いて、従来のマニュアル法の結果を比較検討し、装置の特性と限界を確認し、迅速かつ質の高い効率的な輸血検査を目指します。

#### 1.11. セルプロセッシング・輸血部 細胞検査・製剤管理部門/細胞リソースセンター

造血細胞移植や治験・臨床研究のための細胞採取（アフェレーシス）、細胞処理室または細胞リソースセンターで細胞処理・凍結保存、および品質安全性試験を実施しています。

##### (1) 造血幹細胞関連検査における相関性：

造血幹細胞の指標としては、フローサイトメトリーで測定する CD34+細胞、Sysmex 自動血球測定機器における HPC 数やコロニー形成能試験における CFU-GM/Mix 数があります。以前よりこれらは相関があると報告されていますが、臍帯血移植、末梢血幹細胞移植、骨髓移植における CD34+細胞数とコロニー相関について、移植ソースごとの相関は検討していません。これまでの院内造血幹細胞移植において報告してきた検査結果や臍帯血バンクから事前に送られてくるデータをまとめてこれらの相関等を比較検討します。



### 1.12. IMSUT 臨床フローサイトメトリー・ラボ

フローサイトメトリー技術を用いて血液・免疫疾患を中心とする患者由来の臨床検体（末梢血・骨髄等）の解析を行っています。通常フローサイトメトリー検査のオーダーが行われた検体の解析結果または検体の残りを使用しますので、新たな採血・採取はありません。

#### (1) 塗抹標本とフローサイトメトリーによる白血病細胞比率等を比較検討:

検査部血液検査室と連携し、末梢血や骨髄標本における白血病細胞率とフローサイトメトリーによる白血病細胞特異的マーカー陽性率の相関を検討します。

#### (2) Prime Flow RNA 解析:

細胞表面マーカー解析と組み合わせて、Prime Flow RNA 解析技術を開発します。Prime Flow RNA 解析は、特定の細胞集団における RNA 発現を見るものであり、例えば白血病に特異的なマーカーをゲートした場合の白血病遺伝子発現を検出できます。これにより、表面マーカーのみならず、遺伝子での変異も同時に検出でき、白血病細胞を特定しやすくなります。