

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：29-3B

課題名：NCCHD lifetime cohort を基盤とした小児血液・腫瘍患者の長期フォローアップ情報の収集

主任研究者 (所属施設) 国立研究開発法人 成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 小児がんセンター・センター長 松本 公一

(研究成果の要約) 小児血液・腫瘍疾患の患者によるコホートは、様々な合併症や社会的環境を調査する重要な対象となり、多岐にわたる晚期合併症や社会的問題について、学会疾患登録や、診療中でのフォローアップのみでは収集できない貴重な情報を集めることができる。小児血液・腫瘍患者の長期フォローアップについてはまだ体制整備の途上であり、NCCHD lifetime cohort のシステムは、本邦における長期フォローアップのモデルケースとなりうる。さらに、収集された長期的な転帰や晚期合併症の頻度を踏まえ、ゲノム情報との関連を検討することで、遺伝的多型のパターンによる合併症リスクなどの推測が可能となり、より個別化したオーダーメイド医療の実現が期待される。

研究開始から2年で「NCCHD lifetime cohort」の体制が整備でき、登録患者も350名まで拡大することができた。現在、2回の調査を行い解析途上にある。また、196名の追跡調査についての検討を開始したところである。今後、フォローアップデータを積み重ね、医療面・社会面・心理的側面など多様な側面から分析し、小児がん経験者の長期フォローアップを可能とするより有用な方策構築を目指す。

1. 研究目的

小児血液・腫瘍性疾患の治療成績はこの30-40年で劇的に向上し、多剤併用の化学療法によって多くの病型で80%をこえるような長期生存率が達成された。そのため、小児血液・腫瘍性疾患の治療をさらに改善するためには、治癒率のさらなる向上を目指すと同時に合併症に対する配慮も必要である。特に小児は成人に比べて疾患の治癒後の生存期間が長いこともあり、小児がん経験者 (Childhood Cancer survivor) に生じる晚期合併症がより重要である。

しかし、小児血液・腫瘍性疾患の治療後に生じる晚期合併症は多岐にわたる。さらに、実際の臨床症状として発現するのは治療終了から数年～数十年が経過してからのこともあり、合併症の頻度を把握するのは困難であった。小児血液・腫瘍性疾患の治療法をより正確に評価し、さらなる治療法の改善につなげるためには、晚期合併症の有無を含めて健康状態を長期的に評価できる「小児血液・腫瘍性克服者のコホート」の構築が必要不可欠である

本研究では、国立成育医療研究センターで血液・腫瘍性疾患と診断され治療を受けた患児を対象として、定期的かつ長期的に健康状態の把握が可能な「NCCHD lifetime cohort」を作成し、長期フォローアップデータを収集することを目的としている。このようなコホートをもとにした前方視的な調査研究を行い、さらに、コホートの登録患者のゲノム情報とあわせた解析を今後の目標とする。

2. 研究組織

研究者	所属施設
松本 公一	小児がんセンター
加藤 元博	小児がんセンター
瀧本 哲也	小児がんセンター
清河 信敬	小児血液・腫瘍研究部
浦山 ケビン	社会医学研究部

3. 研究成果

NCCHD lifetime cohort を用いた調査票を初回用と継続調査用の2種類作成し、同意を含め、継続的に調査が可能となる体制を

整備した。

1) NCCHD lifetime cohort の登録・解析

国立成育医療研究センターで診療された患児を対象として「NCCHD lifetime cohort」を作成し、同意を得た上で、基礎情報と長期フォローアップデータを収集した。長期フォローアップ調査内容は、健康状態・合併症の有無・社会的状況（就学・就労を含む）など 188 項目にわたり、初年度の 2018 年度は新規登録者 200 名に送付し、160 名から回答を得（回答率 80%）た。2019 年度は、新規登録者 114 名に送付し、78 名から回答を得た（回答率 68%）。また、今年度が 2 回目の参加となる継続者 159 名を対象に新たな調査票を送付し、119 名から回答を得た（回答率 75%）。今回、2018 年度および 2019 年度の共通質問紙（新規版）の回答結果 246 件分を集計した。

調査時点で、最後の治療から 2 年以上経過していると回答したものが 178 名（74%）であった。現在抱えている晩期合併症症状・身体的問題について、成長ホルモンの問題（15%）、皮膚・毛髪等の問題（23%）、運動機能の問題（28%）、歯科系の問題（20%）、聴覚の問題（20%）が比較的多い症状であった。これらの症状は固形腫瘍疾患経験者に多い傾向が認められた。

約 6 割が現在の健康状態を「良い」と自己評価している一方で、病気や治療に不安や恐怖を抱えているとの回答が約 3 割で認められた。

以上のデータは、ニュースレターとして、ライフタイムコホートに参加している小児がん経験者に配布する予定である。

2) 小児血液・腫瘍疾患患者を対象とした

検体収集

コホートに登録された患者のうち、同意が得られた患者の生殖細胞系列 DNA を回収する。全ゲノム領域にわたり一塩基多型のタイピングなどから、二次がんや心機能障害などの晩期合併症を中心とした有害事象との関連を持つものを抽出し、合併症のリスクとなる遺伝的因子を探索した。

急性リンパ性白血病患者を対象として、チオプリン代謝に関する NUDT15 遺伝子の多型 1) のタイピングを行い、メルカプトプリンにより誘導される二次がんの発症と NUDT15 多型が有意に関連することを検証した。また、ラブドイド腫瘍の患者の 16 例中 8 例が SMARCB1 のバリエントを遺伝的背景に持つことを示した。

4. 研究内容の倫理面への配慮

研究の遂行においては、

(1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子に関する倫理指針」を順守する。

(2) 研究代表施設である国立成育医療研究センターおよび、それぞれの参加施設の倫理審査委員会の承認を得て遂行し、Lifetime cohort の参加者には登録することの利益および不利益を十分に説明し、同意の撤回はいつでも可能なこと、また、同意しなくても診療上の不利益はないことを理解していただいたうえで、書面での同意を取得する。

(3) 研究成果を発表する際には個人を識別できる情報の取り扱いには十分な対策を行い、プライバシーの保護に対して配慮する