

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：30 指-2

課題名：小児がん中央分子診断の自立化を目標とした体制整備に関する研究

清河信敬

国立成育医療研究センター
研究所小児血液・腫瘍研究部・部長

(研究成果の要約) 先行研究を通じて開発・構築してきたシステムを運用し、国内におけるすべての小児がん患者を対象とする症例登録・中央診断を実施した。固形腫瘍では1,111件の病理中央診断および遺伝子診断を、血液腫瘍では942例の細胞マーカー中央診断を実施し、検体送付が国内発症のそれぞれ約8割以上および9割以上をカバーする状況になっている。先行研究と合わせ、過去6年間の国内発症例のほとんどの診断情報を収集した。収集した診断情報と余剰試料の解析により独自の解析や共同研究を推進した。血液腫瘍については、2018年9月から院内の検査を保険診療として実施する体制を整備、小児血液・腫瘍研究部を成育衛生検査センターとして2019年3月27日付けで衛生検査所登録し、センター外部の施設から臨床検査を受託する体制を整えた。有料化に向けた日本小児がん研究グループ(JCCG)血液腫瘍分科会をはじめとする関連各所との協議を完了し、JCCG参加施設に対して有料化に関わる契約の手続きを開始して、2020年4月からの中央診断有料化を目指している。固形腫瘍については、財源確保と一部の中央診断の有料化に向けて、小児がん拠点病院/中央機関事業、日本病理学会コンサルテーションシステム、JCCG固形腫瘍分科会との連携を模索し、それぞれ協議に着手した。

1. 研究目的

小児がんは成育医療の重要な対象疾患の一つであるが、以下の理由から、国内で統一されたオールジャパンのエキスパートによる中央診断を実施することが必要不可欠であるとともに、次世代の小児がん診断の専門家育成の面でも重要である。①主な病型に対する標準的治療は国内で統一された臨床試験として実施されている。②症例数が少ないために診断に精通した専門医が少ない。③診断に重要な遺伝子・分子診断は多岐にわたり、それぞれの検査は件数が少なく専門的であるため個々の医療機関ですべての解析を高精度に行うことは不可能である。

当研究班は、成育医療研究開発費26-20等において、国内における小児固形腫瘍の病理・遺伝子診断や小児血液腫瘍の細胞マーカー・遺伝子診断等の標準化/均てん化に関する開発研究を進め、国内発症のほぼ全ての小児がん患者に対して、体系的かつ系統的に中央診断を行うシステムを構築し、これを実際に運用して国内統一の小児がんの中央診断を実施している。具体的に、固形腫瘍の中央病理・分子診断として983例

(2017年)が、血液腫瘍の細胞マーカー・遺伝子診断として922例(2016年)が、この中央診断を受けている。その結果、病型ごとに最適な臨床試験の選択に必要な、迅速で正確な診断が可能となったことに加え、個々の患者に対する病態に即した新規病理学的リスク分類、治療反応性や予後を的確に予測可能な治療層別化法の確立に寄与し、小児がんの治療成績の著しい向上にも大きく貢献している。しかし、今後、中央診断を研究として継続していくことは不可能であり、安定的に継続するためには、さらに体制を整備し、各診療施設から検査費用を徴収することで中央診断に必要な経費を獲得可能なシステムを構築することが不可避である。

そこで、本研究では、中央診断が、検査費用を徴収するに資する臨床検査として実施することが可能になるように、国際標準化に準拠した検査体制を整備するとともに、全国の診療施設から臨床検体を受領するための搬送システムや、保険診療や先進医療による検査、研究検査、いずれについても費用を徴収可能な病院間の契約も含めて整備する。3年間の研究期間内に、血液腫

瘍については完全な自立化を、固形腫瘍については自立化が見通せる体制を整備することを目指す。

2. 研究組織

研究者	所属施設
清河信敬	国立成育医療研究センター
義岡孝子	国立成育医療研究センター
出口隆生	国立成育医療研究センター
大木健太郎	国立成育医療研究センター
大喜多肇	国立成育医療研究センター
瀧本哲也	国立成育医療研究センター
松本公一	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

血液腫瘍の細胞マーカー中央診断に関しては、成育医療研究センターが国内で唯一の中央診断施設として国内発症の全症例を対象とする解析を担当しており、血液腫瘍疑いの新規症例として2018年の年間901例に対して、2019年は1月から12月31日の集計で新規症例942例の診断を行った。血液腫瘍の年間の新規発症数が約1,000例と推定されていることから、国内発症のほとんどの症例の解析を成育医療研究センターで実施する体制が整っており、血液腫瘍の診療に大きく貢献している。内訳は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）481例で、前駆B細胞性（BCP-）ALL 311例、Pre-B ALL 118例、T細胞性52例が含まれていた。急性骨髄性白血病（AML）が163例、分類不能型（AUL）が3例、混合形質型白血病（MPAL）が8例で、このうちBCP+骨髄性（M）4例、T+ M 3例、BCP+T 1例が含まれていた。骨髄増殖性疾患（MDS）10例、慢性骨髄性白血病（CML）10例、若年性骨髄単球性白血病（JMML）が疑われた8例、一過性骨髄異常増殖症（TAM）27例、silent TAM 2例の細胞マーカー解析を行った。上記以外に白血病の疑いで検体が送付されたものの、解析の結果非腫瘍性と判断された症例が61例、検体不良で診断不能であった症例が15例であった。リンパ腫は66例で、非ホジキンリンパ腫（NHL）は、異型大細胞性リンパ腫（ALCL）5例、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）15例、抹消T細胞性リンパ腫（PTCL）3例、B細胞性リンパ芽球性リンパ腫（B-LBL）は9例（Pre-B型1例）、成熟B-リンパ腫（B-NHL）34例

で、免疫グロブリンは μ/κ 17例、 μ/λ 10例、 γ/λ 1例、 α/λ 1例、 $-/\kappa$ 1例、 $-/\lambda$ 3例、検出不能1例、であった。その他、リンパ腫の疑いで検体が送付されたものの、解析の結果反応性のリンパ球増多と判断された症例が61例（このうち、病理診断の結果、ホジキンリンパ腫10例、ALCL2例が含まれていた）、検体不良で診断不能であった症例が10例、固形腫瘍が12例であった。

一方、再発例として、白血病では、BCP-ALL 35例、Pre-B ALL 8例、T細胞性5例、AML 34例、MDS 1例、MPAL 8例（BCP+MとBCP+T各1例）の細胞マーカー解析を行った。また、再発NHL症例は、B-NHL 3例、T-LBL 8例、合計11例であった。本研究に関連し、微小残存病変（MRD）あるいは治療判定のため、全体で261例の細胞マーカー解析を行った。また、本年から開始されたALLの臨床研究ALL-18では、先行研究で同定して検査体制を確立したZNF384-融合遺伝子やMEF2D-融合遺伝子等のALLの新規遺伝子異常について、4月以降に登録された278例の中央診断を実施した。

先行した成育医療研究開発費26-20と合わせて、過去6年間の国内発症例の大部分の診断情報を収集し、そのデータベース化および国内における血液腫瘍の発症の実態の解析を進めている。このデータは、今後集積される臨床情報と統合的に解析することにより、将来の各血液腫瘍疾患の治療研究立案に有用な情報となることが期待される。

2018年12月の改正医療法の施行に伴い、診療に用いる検体検査は全て臨床検査として厳密な精度管理や検査受託体制の整備が求められることになり、これを実施できるのは基準を満たした病院等の検査部と衛生検査所に限定されることが明確に規定された。これを受け、院内からの検体については、2018年9月から院内検査として造血器腫瘍細胞抗原検査、T細胞・B細胞百分率検査、T細胞サブセット検査、CD34陽性細胞数定量検査を保険診療で実施する体制を整備し、2018年は78件、2019年は270件の検体を検査した。また、研究所小児血液・腫瘍研究部内の一面を衛生検査所として整備し、管轄である世田谷保健所に登録申請

して、2019年3月28日付で承認を受けた。これによって、4月1日より、血液腫瘍の細胞マーカー中央診断と ALL の新規融合遺伝子解析を衛生検査所の検査として実施している。さらに、2020年4月からは、これらの中央診断を有料の受託検査として検査費用を徴収することを目指し、国内の小児血液腫瘍診療施設の統一組織である日本小児がん研究会(JCCG)血液腫瘍分科会参加施設と、受託検査契約に関する手続きを開始している。各施設との契約が完了し、中央診断の受託検査化が実現、安定すれば、中央診断に関わる経費を自力で確保し、国内の血液腫瘍の診療に継続的に貢献することが可能となる。

これまでに集積した余剰試料を小児がんバイオリソースとして活用し、自主研究及び国内外の研究施設との共同研究により、様々な小児白血病の分子解析を実施し、2019年には10月末の段階で13編のIF付英文論文を発表した。

固形腫瘍の病理中央診断では、2019年1月～12月において、1,111例の中央診断を行った。その内訳は、リンパ腫 194例、脳腫瘍 326例、神経芽腫 145例、横紋筋肉腫 71例、腎腫瘍 42例、肝腫瘍 65例、Ewing肉腫 25例、胚細胞腫瘍 65例、その他 178例であった。また、上記の固形腫瘍に対し、診断に必要な検査として、FISH 333件、RT-PCR 195件を実施した。これらの診断を行う費用の自立化のために、診療報酬掲載についてはハードルが高いため、小児がん拠点病院・中央機関として来年度の事業費を申請できるように準備を行っている。引

き続き、日本病理学会希少がん対策とも協力し、エキスパート診断料として診療報酬掲載ができないか、また、FISHやRT-PCRの検索項目の増加を検討してもらえないか、意見を出していく予定である。今年度、当センターががんゲノム医療拠点病院に指定されたことを受け、ゲノム検査と中央病理診断の連携を視野に入れ、体制整備を行う予定である。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究では、多数の小児がん臨床検体を用いた中央診断や分子解析を実施しているため、検査および研究内容についての患者あるいは代諾者への説明を行なって同意取得し、個人情報の保護に細心の注意を払い、検体を提供することによる不利益・危険性を排除するための最大限の努力を行なった。患者から提供されるすべての検体ならびに臨床情報については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守した。全ての研究は、成育および関係施設で、外部委員を含めた倫理審査委員会において、その科学性ならびに倫理性についての審査を受け、同委員会の承認ならびに実施機関の長の許可を得て実施した。成育においては、受付番号142「東京小児がん研究会(TCCSG)における白血病細胞マーカー中央診断システムおよび検体保存システムの確立」、他、本件にかかわる申請として23件について倫理承認済みである。