

(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1,141件の病理中央診断および遺伝子診断を、血液腫瘍では936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約8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7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、2020年4月から料化に移行し、施設との契約や料金の徴収が順調に進んでいる。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、それぞれ協議を継続した。

### 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、2019年には、固形腫瘍の中央病理・分子診断として1,111例が、血液腫瘍の細胞マーカー・遺伝

子診断として942例が、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
福島紘子	筑波大学

## 3. 研究成果

血液腫瘍については、2019年度に研究所の一面を衛生検査所「成育衛生検査センター」として登録し、当センターが実施している中央診断の有料受託検査化に関して、日本小児がん研究グループ(JCCG)血液腫瘍分科会(JPLSG)と協議を進めて2020年2月の運営委員会で最終的な合意を確認し、参加各施設に周知して理解を深めた上で、4月より中央診断の有料化への移行を開始した。2019年9月より、各施設との契約を結ぶ手続きに着手していたが、血液腫瘍細胞マーカー診断とキメラ遺伝子スクリーニングについては基本的に有料の受託検査とし、契約が完了した施設から、順次料金請求を行った。MRD解析解析については、臨床研究において実施されるMRD解析は、AMED研究費から財源が賄われているため従来通り臨床研究として実施したが、それ以外のものは有料検査として受託した。当初、有料化に伴い、中央診断の提出率の低下が危惧されたが、2020年度(2020年4月から2021年3月)の集計で、血液腫瘍(疑い例を含む)の新規診断例は936例であり、前年(2019年1月から12月の集計で939例)とほぼ同等であった。

各施設との受託検査の契約は当センター研究医療課の担当者によって進められており、2021年3月末の段階で、対象139施設中122施設(87.8%)と契約完了あるいは契約手続き中である。この結果、血液腫瘍細胞マーカー診断に関しては対象979件のうち670件(68.4%)が、MRD解析に関しては同462件のうち392件(84.8%)が、それぞれ有料検査として検査料金の請求が行われた。今後さらに、未契約の施設に対する対応

について検討し、より多くの施設と契約を結ぶことを目指す。一方、成育医療研究センター内の検査については、体制を整備して2018年9月より保険診療として実施している。

以上のように、有料化の作業は現在のところ順調に進捗しており、中央診断の財源を一定の範囲で安定的に確保に関して1つの道筋が示され、その体制が整備されつつあると考えられ、本研究班の当初の目標は概ね達成されたと考えている。これは、当センターで実施している血液腫瘍の中央診断に対する国内の小児がん診療施設からの期待や需要の高さが伺われるとともに、有料化による財源の確保に対する理解が進んだ結果と考えられる。今後さらに多くの施設との契約締結を目指すとともに、実施する検査の質をさらに向上させ、安定的な提供を図ることで、国内の小児がん診療全体の質の向上に当センターとして一層寄与することができると期待される。

血液腫瘍の中央診断のうち、急性白血病として642例の細胞マーカー解析を行った。急性リンパ芽球性白血病(ALL)が480例(前駆B細胞性(BCP-) ALL 342例、Pre-B ALL 84例、T-ALL 54例)、急性骨髄性白血病(AML)が151例、混合形質型白血病(MPAL)9例、分類不能型(AUL)が2例であった。その他、骨髄増殖性疾患(MDS)10例、若年性骨髄単球性白血病(JMML)が疑われた5例、一過性骨髄異常増殖症(TAM)59例(silent TAMを含む)2例、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)1例等が含まれていた。また、再発例として103例の解析を行い、このうちBCP-ALL 62例、Pre-B ALL 17例、T-ALL 7例、AML/MDS 12例、MPAL 4例、AUL 1例等が含まれていた。

非ホジキンリンパ腫(NHL)の解析では、成熟B-リンパ腫(B-NHL)33例、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)16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)3例、異型大細胞性リンパ腫(ALCL)8例等、疑い症例を含めて109例の解析を行った。また、上記に加えて10例の再発NHL症例の解析を行い、B-NHL 3例、T-LBL 3例、B-LBL 1例等が含まれていた。

上記の解析のうち、センター内の症例と

しては、BCP-ALL 12 例、Pre-B ALL 2 例、T 細胞性 2 例、AML 3 例、TAM 3 例が含まれていた。さらに、T 細胞・B 細胞百分率検査/T 細胞サブセット検査 109 件、CD34 陽性細胞数定量 35 件、赤血球抗原検査 3 件を実施し、院内の小児がん診療に貢献した。

一方、治療判定を含めた微小残存病変 (MRD) については、合計 835 件の解析を行っており、小児がん医療における FCM-MRD の重要性やニーズの高さが伺われる結果で、FCM-MRD を実施提供することが小児がん診療における当センターとしての重大な使命であることが確認された。

ALL の遺伝子診断として、キメラ遺伝子スクリーニングを 480 例に実施したが、このうち JPLSG 臨床研究 ALL-18 登録症例が 290 例含まれていた。また、検査内容の一層の充実を目指し、項目の追加や精度管理に関する検討を行った。一方、ALL-18 登録症例のうち、既知の融合遺伝子および近年同定された *ZNF384*、*MEF2D*、*PAX5* 等の融合遺伝子陽性例に対する FISH 解析を 107 症例に対して実施した。Ph1 陽性 ALL 用陽性例に対する臨床試験 ALL-Ph-18 登録症例に対する末梢血顆粒球 FISH 解析を 23 症例に対して実施した。以上から、FISH 検査については、施設検査や検査会社の項目に含まれないものについて需要が高いことが確認されたため、これらを対象に、衛生検査センターの受託項目に追加を目指して、準備を進めている。

キメラ遺伝子スクリーニングに関しては外部精度管理が重要な課題であり、当該年度は筑波大学遺伝子検査部と当センターの相互の協力による体制の確立について検討を進めた。現在、相互の外部精度管理の実施に向けた作業を行っており、今後双方で精度管理を継続していくことによって検査の品質が維持されることが期待される。

先行した成育医療研究開発費 26-20 と合わせて、過去 7 年間の小児血液腫瘍国内発症例の大部分の診断情報を収集し、現在、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明を目指した解析を進めている。今後、現在集積されてい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性が高い情報となることが期待される。一方、中央診断の余剰試料はインフォームドコン

セントを得た上でバイオリソースとして保存、管理された。これまでの保存検体や集積された診断情報を活用して、独自の研究の他、国際共同研究を含む様々な共同研究に参加、貢献し、ALL の遺伝子異常に基づく細胞マーカーや遺伝子発現様式の特徴に関する研究成果や、予後不良な Ph-like ALL や *MEF2D* 融合遺伝子陽性 ALL などの生物学的分子特性や病態に関する研究成果等が論文として掲載した

固形腫瘍では、2020 年 1 月～12 月において、1,141 例の病理中央診断を行った。その内訳は、リンパ腫 191 例、脳腫瘍 348 例、神経芽腫 124 例、横紋筋肉腫 62 例、腎腫瘍 73 例、肝腫瘍 64 例、Ewing 肉腫 28 例、胚細胞腫瘍 64 例、その他 187 例であった。前年度に比較すると、特に脳腫瘍の症例数の増加が著しかった他、腎腫瘍もこれまででもっとも件数が多かった。上記の固形腫瘍に対し、診断に必要な検査として、FISH 301 件、RT-PCR 240 件を実施した。固形腫瘍については、中央診断の実施件数が本研究の実施期間中に急速に増加しており、国内発症例の登録事業との比較で、その 8 割以上をカバーしていると考えられる。固形腫瘍では、正確な診断や治療プロトコルの決定に中央診断が必須の状況となっており、今後も安定的に継続していくことが国内の小児固形腫瘍の診療の質を維持する上で重要である。しかし、固形腫瘍の場合には、臨床研究と診療との切り分けが難しいなど、有料化する上での問題点が多い。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働きかえを継続するとともに、引き続き、日本病理学会希少がん対策と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、FISH や RT-PCR の検索項目の増加を検討してもらえないか、などの意見を出している。また、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、その活動を開始したことを受け、ゲノム検査と中央病理診断の連携を開始した。

#### 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。