

総括研究報告書

課題番号：29-3

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

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター
（所属・職名） 小児がんセンター
小児がんセンター長 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かつ有用な対象となり、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、診療の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。その成果は、小児血液・腫瘍疾患で治療を受ける患者や保護者の不安を取り除くことにつながるだけでなく、実際の晚期合併症などの頻度を集計することで、晚期合併症の誘因となる化学療法を最小限にとどめる治療法の開発にも貢献することになる。また、晚期合併症を体系的に把握することで、長期フォローアップの診療ガイドラインの構築にも資する知見を収集することができる。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。また、全国展開を考えて、システム上の問題点の把握にも役立つ。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可能になる。

本研究は初年度であるが、全体計画の予定通りに「NCCHD lifetime cohort」の体制が整備でき、登録患者も順調に増加し、初回の調査を行ったところである。

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、小児がん克服者（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、晩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	国立成育医療研究センター
清河信敬	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
加藤元博	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

本年度は、本コホートを用いた調査として、健康状態・合併症の有無・社会的状況（就学・就労を含む）などを項目とした調査票を整備した。平成30年4月wを締め切りとした調査を実施し、平成31年3月までに集計を行う予定である。

平成29年度目標：NCCHD lifetime cohortの登録患者を本格的に開始し、200例を目標としてコホートの作成を行う。また、ゲノム収集および解析体制を整備する。

<進捗①：NCCHD lifetime cohortの登録開始>

計画通りに、倫理審査委員会の承認のもとにNCCHD lifetime cohortの体制を構築し、小児がんセンターで診療を受けた小児血液・腫瘍疾患の患者に説明同意の上で登録を進め、長期フォローアップにつなげる基盤を整備した。

平成29年12月31日の時点で合計186名から同意を取得しコホートに登録した。この登録患者に関する、診断名・診断年齢・治療内容などを網羅したデータベースを構築し、実際の調査に向けた基盤を整備した。説明を行った対象者から

はすべて同意が取得できており、ほぼ計画通りの順調な登録患者数の増加が得られている。

<進捗②：NCCHD lifetime cohortを用いた調査>

本コホートを用いた調査として、健康状態・合併症の有無・社会的状況（就学・就労を含む）などを項目とした調査票を整備した。平成30年2月初旬に調査を実施し、平成30年8月までに集計を行う予定である。

<進捗③：小児血液・腫瘍疾患患者を対象とした検体収集>

小児血液・腫瘍疾患の発症や臨床経過に関する分子遺伝学的背景を評価するために、検体収集と評価に関する研究計画の倫理承認のもとに、コホートに登録した患者を中心として腫瘍細胞と正常細胞の検体保存を行い、臨床情報とゲノム情報とを統合するデータベース構築の基盤を整備した。

特に、リンパ性腫瘍（急性リンパ性白血病およびリンパ腫）における維持療法中の合併症と遺伝的多型の関連を検討する目的で、保存検体からDNAを抽出し、NUDT15遺伝子やTPMT遺伝子などの多型とチオプリン製剤による有害事象との関係を検討した。NUDT15遺伝子の多型については複数の多型を区別する解析手法を新たに確立し、チオプリン製剤による有害事象の予測を可能とした（Tsujimoto Set al. Submitted）。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本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・遺伝子研究に関する倫理指針」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