

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：30-11

課題名：小児血液悪性腫瘍克服患者における晩期合併症の予後予測バイオマーカーを探索するためのオミクス解析研究

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター 研究所
（所属・職名） 社会医学研究部 部長 浦山ケビン

（研究成果の要約）本研究は、小児血液悪性腫瘍克服患者に対する長期的フォローアップ調査が可能な体制基盤の構築、バイオマーカーを用いた晩期合併症発症を予測するための技術および予測モデルの開発を目的としている。これまで小児を対象としたバイオマーカーの評価方法を用いた疫学的研究はまれである。そのため、本年度は、研究遂行の基盤となるリクルートおよび検体管理・解析方法のシステム確立に重点をおいた。成育医療研究センターのリクルート体制は固まり、2019年度に検体収集を開始する体制が整った。また、複数の施設（主に関東エリア）の研究参加を募るための承認を得ることができ、今後、参加施設拡大を図っていく。

マイクロバイオームの解析については、実際に用いる採取キットや検体収集・管理法を確定し、本格的に検体収集を進める準備が整った。

1. 研究目的

本研究の目的は、1) 小児血液悪性腫瘍克服者の臨床情報及び生体試料を退院後も継続的に収集する多施設型フォローアップ体制の基礎を構築すること、2) 小児白血病患者が治療中および治療後に経験する免疫機能や内分泌代謝能の異常を含めた有害事象について、細菌叢や代謝生産物に現れる早期の変化の特徴を同定すること、3) 複数の次元にわたる情報を包括的に解析する技術（オミクス解析）を用い、有害事象を引き起こす生物学的メカニズムを明らかにし、より有用な有害事象発症の予測モデルを開発すること、である。本研究によって得られる指標が実用化に繋がることで、小児がん克服者の晩期合併症や再発が起きないかの低侵襲的かつ長期モニタリングが可能となる。また、フォローアップ体制を基盤に、晩期合併症を予防するための治療戦略の改善に貢献する多くの臨床研究が可能となる。これらの成果により、有害事象の発症予測を促進させ必要な予防的介入を促進し、個々の患者の不要な合併症を最小限にとどめるオーダーメイド医療の実現をすることが、本研究開発のねらいである。

2. 研究組織

研究代表者

浦山ケビン（成育医療研究センター 社会

医学研究部）

研究協力者

- ・森崎菜穂
（成育医療研究センター社会医学研究部）
- ・松本公一
（成育医療研究センター小児がんセンター）
- ・加藤元博
（成育医療研究センター小児がんセンター）
- ・秦健一郎
（成育医療研究センター周産期病態研究部）
- ・杉本昌弘
（東京医科大学低侵襲医療開発総合センター）
- ・水谷修紀
（東京医科歯科大学）
- ・真部淳
（北海道大学 小児科）
- ・小林しのぶ
（成育医療研究センター社会医学研究部）

3. 研究成果

小児を対象としたマイクロバイオームおよびメタボロームの評価手法を用いた疫学的研究は非常にまれである。そのため本年度は、研究を進めるにあたり基盤となるリクルートおよび検体管理方法のシステムの確立に重点を置き研究を遂行した。

以下、これまでの進捗報告とする。

(1) 多施設型フォローアップ体制の準備

(イ) NCCHD におけるリクルート体制

既存コホート (NCCHD Lifetime Cohort) の参加者を対象に、患者から継続的に情報収集が可能となるシステム (追跡、試料および質問票の配布・収集、検体の保管等) の運用を試行した。既存コホート研究の Lifetime コホート参加者に本研究を紹介するためのパンフレットを作成し、本研究参加者が新たにインフォームドコンセントを提示できるよう運用手順を含めたリクルートの方策を確定させた。なお、2018 年度 Lifetime cohort において約 160 名の参加があり、2019 年度は約 310 名を対象に実施する予定である。

(ロ) NCCHD 以外の施設における体制整備

多施設型フォローアップ体制構築を目指し、対象施設を関東エリアに拡大しデータ収集を行うことを計画している。本年度は、長期フォローアップ調査システム構築にあたり、東京小児がんグループ (TCCSG) の協力が委員会で承認された。これにより、TCCSG に所属する施設からの本研究への参加が見込まれ、参加者募集は 2019 年秋頃までに開始する予定である。関東エリアの複数施設で運用したシステムをさらに改良し、次年度は対象施設を全国エリア拡大するべく、日本小児がんグループ (JCCG) 内の施設の協力をもとに進めていく。

(2) マイクロバイオーム分析・評価方法の決定

マイクロバイオーム評価を行うにあたり、唾液試料の安定性を保ちながら効率的に収集できる手順を確立する必要があった。本年度は検体収集法を検討した。唾液試料を室温で安定した状態で保つことができる DNA Genotek OMNIgene Oral の使用を決定した。これは対象者が容易に自己採取でき、かつ採取後の検体処理作業も削減できるメリットが大きい。2019 年度は、メタ 16s 解析法を行うための研究室の準備が整い検体が集まり次第、マイクロバイオームの分析を開

始できる状態である。

(3) メタボローム解析のための準備

分析対象となる代謝物は分解に非常に敏感であるため、検体の扱いには細心の注意が必要である。適正な検体収集を実施するために、メタボロームの測定・解析技術をもつ班構成員の杉本 (東京医科大学) と収集システムについて検討を行った。杉本は、メタボローム解析の経験が豊富であり、自己採取用唾液検体キットを開発した。本研究でも唾液検体キット LC - MS を用いて分析する予定である。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則って行われ、既に国立成育医療研究センターの設置する倫理委員会に研究の申請を行い、病院長の承認を取得して行われている。また、共同研究において検体の提供を依頼する施設についても、国立成育医療研究センターに提出した研究計画書に基づいた申請を行い、各施設の設置する倫理委員会の承認を得て検体の収集が行われる。

研究への参加についてのインフォームドコンセントの取得に際しては、プライバシーの保護や安全の確保を含め研究参加者の人権を最大限に尊重する。本研究は未成年を対象とするため、全ての研究参加者に対し、その代諾者による同意書への署名を必要とする。対象者が 16 歳以上の未成年者の場合は、参加者本人が研究の実施についてその内容に対し十分な判断能力を有すると判断されるため、参加者本人より同意書への署名を取得し、加えて代諾者からも同意書への署名を取得する。7 歳以上 16 歳未満の参加者には、代諾者への説明および同意書への署名の取得に加え、年齢に合わせた説明書と賛意書を用意し、賛意書への署名を取得する。。しかしながら、本研究の趣旨を十分に理解した上での同意を求めることは困難であると考えるので、代諾者から同意書への署名を取得することで研究に参加できるものとする。