

(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 939 件の病理中央診断および遺伝子診断を、血液腫瘍では 901 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 5 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、小児急性リンパ芽球性白血病において *MEF2D* 関連融合遺伝子陽性症例が臨床的細胞生物学的な特徴を有する亜群を形成することを論文報告するなどの学術的成果を挙げた。血液腫瘍については、中央診断有料化を目指し、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し、2019 年 3 月末までに 166 件の検査を実施した。さらに、医療法の改正に従い、小児血液・腫瘍研究部を成育衛生検査センターとして衛生検査所登録し、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進め、JCCG 参加施設に対して有料化に関するアンケート調査を実施した。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、治療反応性や予後の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

本年度、血液腫瘍の細胞マーカー中央診断に関しては、分担研究者で日本小児がん研究グループ（JCCG）血液腫瘍分科会（JPLSG）の中央検査・診断委員長である出口が2018年4月付で三重大学から成育医療研究センターに移動となったため、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の解析を担当することになり、新規発症例の解析件数が従来の各月約40件から約85件に倍増した。2018年1月から12月の集計で急性リンパ芽球性白血病（ALL）454例、急性骨髄性白血病（AML）164例、非ホジキンリンパ腫（NHL）およびその疑い症例86例等を含む901例の新規症例の解析を行った他、76例の再発症例（うちALL 59例、AML 10例、NHL 6例等）、269件の微小残存病変の解析を行った。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9割以上の症例の解析を成育医療研究センターで実施していると推測され、血液腫瘍の診療に大きく貢献するとともに、先行した成育医療研究開発費26-20と合わせて、過去5年間の国内発症例のほとんどの診断情報を収集した。現在、そのデータベース化および解析を進めており、国内における血液腫瘍の発症の実態の解明を目指している。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性が高い情報となることが期待される。また、得られた情報、関連研究の成果、最近明らかになった知見をもとに、さらに臨床的に有用性の高い検査項目（抗体パネル）の開発と改良を進めた。先行研究で同定した *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、定量 PCR や FISH による検出系を構築し、臨床検査として実施可能な体制の整備を進めた。

本年の医療法の改正（2018年12月施行）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、受託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とを受け、さらに、先行研究を含むこれまでの検討の結果から、今後中央診断を継続するには、当センターの研究所の一部を衛生検査所として登録し、国内の血液腫瘍の診療施設から細胞マーカー解析を有料の検体検査（保険診療）として委託してもらう必要があるという結論に至った。これを実現するため、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保険診療で実施する体制を整備し、同年9月から2019年3月末までの7ヶ月間に、166件の検体（造血器腫瘍細胞抗原検査38件の他、MRDおよび治療判定65件、T細胞・B細胞百分率検査、T細胞サブセット検査43件、CD34陽性細胞数定量19件、赤血球抗原検査1件）を受け付け、実施した。また、2019年4月の衛生検査所登録承認を目指して、管轄である世田谷保健所の指導のもとに申請の準備を進めた結果、3月28日付けで登録を完了した。合わせて、国内のほとんどの小児血液腫瘍の診療施設が参加するJCCGと有料化に向けて必要な協議や調整を開始し、参加施設に対して有料化に関するアンケート調査を実施した。衛生検査所登録に際し、ALLの新規遺伝子異常の定量PCR検出も受託検査として実施する。衛生検査所としての運用が安定すれば、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。

これまでに蓄積した中央診断情報と余剰試料を活用した研究を進め、小児 ALL において *MEF2D* 関連融合遺伝子陽性症例が臨床的細胞生物学的な特徴を有する亜群を形成することを論文報告し（業績 10）、中央診断を担当した東京小児がん研究グループ（TCCSG）の ALL 第 16 次研究の治療成績に関する報告が論文掲載された（業績 6）。この他、診断情報と分子解析による研究を実施するとともに（業績 3, 5, 7-9, 15）、国際共同研究（業績 12, 16）を含む様々な共同研究に参加、貢献した（業績 1, 2, 4, 11, 13, 14）。以上の成果は、日本血液学会、日本小児血液・がん学会等で発表した。

固形腫瘍の病理中央診断では、2018 年 1 月から 12 月の間に 939 例の中央診断を行った。その内訳は、リンパ腫 181 例、脳腫瘍 258 例、神経芽腫 126 例、横紋筋肉腫 38 例、腎腫瘍 46 例、肝腫瘍 59 例、Ewing 肉腫 25 例、胚細胞腫瘍 69 例、その他 147 例であった。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、事業費を申請できるように準備を始めた。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。JCCG 固形腫瘍分科会との協議も開始した。

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 19 件（清河 14+大木 5）について倫理承認済みであり、さらに 4 件の新規申請が承認された。