

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究
2. 研究開発代表者： 真部 淳（学校法人聖路加国際大学）
3. 研究開発の成果

本研究は、小児急性リンパ性白血病（ALL）に対する包括的な治療方法の確立を目指している。そのため、新規診断の ALL 患者を大きく 4 つの病型に分けて治療戦略を構築した。すなわち、B 前駆細胞性 ALL、T 細胞性 ALL、乳児 ALL とフィラデルフィア染色体陽性 ALL である。ALL を発症した患児は骨髄検査等により速やかに上記のいずれかの病型に分類される。それぞれの病型に応じて臨床試験が立案された。また再発 ALL は一つの大きな領域であり、独立して臨床試験を立案した。それぞれの試験には治療層別化が組み込まれており、そのため、診断体制を含めた臨床研究体制を整備し、エビデンスの創出が可能な質の高い臨床試験を実施する必要がある。また、小児 ALL の病型によっては症例数が少ないため能率よく臨床研究を遂行することが困難である。その場合には国際共同研究を立案した。本研究により、ALL 患児の生命予後の改善に寄与することが期待されるが、さらに患児を長期間、注意深く観察することにより、生活の質を高く保つための方策を構築することも計画している。具体的には、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）（2015 年からは固形腫瘍含め、日本小児がん研究グループ（JCCG）に改組された）のもとに、代表的小児リンパ系腫瘍である B 前駆細胞型 ALL と T 細胞型 ALL に対して、国内では初めての全国統一臨床試験 ALL-B12 と ALL-T11 を実施している。これによりわが国の小児造血器腫瘍医療の標準化および均てん化の達成が期待される。たとえば、B 前駆細胞型 ALL 試験 B-12 は 2012 年 11 月に登録が開始されたが、2016 年 3 月末現在、1262 例が登録されており、国内小児 ALL 患者の 90% 以上が参加していると推計される。また、小児造血器腫瘍全体の実態と長期予後を把握するために JPLSG 全施設参加の疫学研究を実施している。すでに登録が開始されていた乳児 ALL（MLL-10）は登録を終了し予後等の解析を行っている。フィラデルフィア染色体陽性 ALL（ALL-Ph13）臨床試験は現在も継続している。また臨床試験実施時の造血細胞移植の標準化を図っている。再発 ALL では、第一再発に対するリスク別試験 ALL-R08（国立がん研究センター中央病院の鈴木茂伸医師を代表とする鈴木班 26-A-25 との共同研究）と難治性 T-ALL に対するネララビン、フルダラビン、エトポシド療法の第 I/II 相臨床試験（ALL-RT11）を継続し、新たに国際共同研究として IntreALL 2010 試験（国立病院機構名古屋医療センターの堀部敬三医師を代表とする臨床研究中核病院整備事業との共同研究）を開始した。これらの ALL 臨床試験では、微小残存病変（MRD）の治療介入を実施しており、PCR 法およびフローサイトメトリー法（FCM）による MRD 解析を行い効果的な検査法の確立を目指す。また造血細胞移植マニュアル、長期フォローアップガイドラインを作成した。現在までに QOL 評価を導入している ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13、IntReALL 研究における QOL 調査票の回収率は、現在 20%～86%である。なお、各臨床研究には付随研究が提案されており、大きな成果が得られている。たとえば、今まで日本人小児は ALL 治療に必須の薬剤である 6-メルカプトプリンに対する感受性が高く、白血球数減少のため治療が中断することが多かったが、新たな体質要因として NUDT15 の遺伝子多型が発見され、日本人を含む東アジア人の薬剤耐性メカニズムが解明された。今後、安全かつ効果の高い個別化治療の開発に当たって基礎となるデータが得られたと考えられる。本研究事業は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に則り倫理的配慮を最大限払って実施されている。

4. その他