

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究

2. 研究開発代表者：早川文彦 名古屋大学医学部附属病院

3. 研究開発の成果

小児 ALL (急性リンパ性白血病) は治癒率 80%以上と良好な治療成績を示すが、成人 ALL の 5 年生存率は 30%台で、AYA (思春期・若年成人) 世代に限っても 40%台と十分な治療成績が得られてこなかった。AYA 世代 ALL を小児 ALL の治療法で治療することで治療成績の著明な改善が得られる事が示され、今後こうした治療法が AYA 世代 ALL 治療の主流となっていくと予想されるが、このような治療法における予後因子は明らかではない。さらに、小児 ALL の治療法は若年成人でも有害事象が強く小児と同程度に施行するのは困難であったため、これを適切に減量してより幅広い成人に適用でき ALL 全体の治療成績を改善できる治療法の開発が期待されている。本研究は小児型治療法による AYA 世代を含む ALL の治療成績の向上及びゲノム解析による新規予後因子の探索とそれに基づく層別化治療の確立を目的として行われている。

小児型治療法を 65 歳までの年代に適用し AYA を含めた ALL 全体の治療成績の向上を目指し、かつゲノムワイドな遺伝子解析を同時に行い遺伝子異常と治療効果の関係を比較検討する臨床研究 ALL213 研究、及び小児治療研究グループと共通のプロトコールで AYA T細胞性 ALL を治療する T-ALL211-U 研究を H25 年から実施している。実施にあたっては高い症例集積能力を持つ JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ) の全面的な協力を得て行っている。今年度もこれらの研究を継続して実施した。精力的に症例登録が進められ、累積症例登録数は 2016 年 1 月 31 日時点で Ph(-)B-ALL213 試験 130 例 (目標 160 例)、 Ph(+)ALL213 試験 69 例 (目標 80 例)、 T-ALL213-O 試験 28 例 (目標 28 例)、 T-ALL211-U 試験 20 例 (目標 18 例) となった。これらの研究において融合遺伝子異常の有無を調べるキメラスクリーニングを実施し、残余遺伝子検体を保存した。また、臨床試験参加者間の情報共有のため班会議を実施した。

ALL213 研究以前に JALSG では ALL に対して ALL202-O 研究 (登録期間 2002 年~2011 年 対象: 25 歳~64 歳) を行っているが、この研究の臨床情報解析と患者 mRNA 検体の網羅的遺伝子解析 (ALL202O-EWS 研究) を行い、成人 ALL における新たな予後因子を探索する。さらに、ALL202-O 研究と同時期に AYA 世代を対象にして行った ALL202-U 研究 (登録期間: 2002 年~2009 年 対象: 15 歳~24 歳) の mRNA 検体を解析した ALL202U-EWS 研究 (すでに実施済み) の結果と比較することで、同研究で同定された AYA 世代 ALL の新規予後因子の妥当性を検証する。

今年度は 202-O 研究の臨床情報の収集と解析を行った。341 例が解析対象となり、完全寛解率 86%、5 年無病生存率 42%と、これ以前の ALL 臨床研究 ALL97 における Ph 染色体陰性、同年齢症例の治療成績 (完全寛解率 80%、5 年無病生存率 25%) に比較して著明な治療成績の向上を認めた。また、ALL202O-EWS 研究の倫理委員会審査を進めた。名古屋大学医学部生命倫理委員会で承認を受けたのち、検体提出した 79 施設の倫理委員会で審査を申請中で、2016 年 3 月時点で 53 施設 195 検体 (77%) が倫理委員会の承認を得て解析可能な状態になっている。さらに ALL202U-EWS で同定された遺伝子異常に関してその白血病発症機序を分子生物学的に検討した。