

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 小児と AYA 世代の増殖性血液疾患の診断精度向上と診療ガイドラインの改訂のための研究
2. 研究開発代表者： 群馬県立小児医療センター 林泰秀
3. 研究開発の成果： 小児の増殖性血液疾患の①一過性骨髓異常増殖症(TAM)、②血球貪食症候群(HLH)、③ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、④自己免疫性リンパ球増殖症候群(ALPS)および類縁疾患(RALD)、⑤X-連鎖リンパ増殖症(XLP)と⑥小児骨髓増殖症(MPD)の6疾患の研究班として日本小児血液・がん学会と連携し、疾患登録、診断基準・診療ガイドライン・長期フォローアップガイドラインの作成、臨床試験研究、原因遺伝子解析等を行い予後の改善を目指した。今年度はいくつかの疾患で全エクソン解析、NOGマウスを用いた病態解析、疾患特異的 iPS 細胞の樹立を行い重症例の抽出と高精度の診断基準を作成した。特に症例の比較的多い TAM、HLH、LCH で効率よく高品質なエビデンス創出を目指して登録システムの確立とデータ管理方法を開発した。また年 1~2 回定期モニタリングを行い、種々の問題を点検した。
 - ① TAM では日本小児白血病・リンパ腫研究グループ(JPLSG)の TAM-10 は 168 例が登録され白血病発症例が増加している。早期死亡因子解析により少量キロサイド療法が白血球数 10 万以上の症例に有効であるが、全身浮腫を有する最重症症例の予後を改善しなかった。NOG マウスで TAM から白血病に移行するのに DNA メチル化が重要な役割を果たしていた。TAM126 例におけるサイトカイン解析では IL-1 β , IL-2, IL-17 をはじめとする多数のサイトカインが高値であった。低芽球症例は予後が良好であるが、サイトカイン高値や肝の線維化のマーカーが高値であり肝障害を起こす可能性があった。また、TAM から AML への移行する遺伝子異常につき全エクソン解析により TAM は 21 トリソミーと GATA1 変異のみで発症するが、AML ではコヒーレンス複合体の遺伝子変異・欠損が高頻度に見られた。
 - ② HLH は家族性 HLH (FHL)、Chediak-Higashi (C-H) 症候群などの原発性と EBV などに続発する二次性に分類される。原発性 HLH4 例で全エクソン解析を行い、各 1 例で既知の遺伝子異常と新規遺伝子異常を同定した。リンパ球機能解析ならびに遺伝子解析の結果から、CTL 活性と遺伝子型との相関が明らかとなった。C-H 症候群から iPS 細胞を樹立し好中球へ分化させた段階では特徴的な巨大顆粒が再現されている。現在神経細胞への分化誘導中である。FHL では造血幹細胞移植(HCT)が必須であり、その至適前処置を明らかにした。二次性 HLH で EBV-HLH の解析にて EBV 量とその推移の相関を明らかにした。
 - ③ LCH では、臨床試験で 148 例が登録され、約 100 検体で血漿中液性因子 48 種の測定を行った。また、5 例で全エクソン解析を行い、MEK1 変異と新規遺伝子変異を見出した。東京で全国患者会を、山梨と東京で医師を対象とした学術集会を開催した。
 - ④ ALPS と RALD の 18 例の全エクソン解析で 2 例に CTLA4 の変異を、1 例に STAT3 の変異が認められた。この疾患群の責任遺伝子は多彩であり、病態の正確な診断に全エクソン解析の有用性が示された。
 - ⑤ XLP では、新前処置の HCT にて XLP2 の 8 例は良好な成績であった。新規に同定された ZAP70 欠損症に対して、次世代シーケンサーを用いて EBV に対する免疫応答の欠陥を明らかにした。XLP 類縁疾患の候補遺伝子 23 個を用いた新規の網羅的診断法を開発し検証中である
 - ⑥ MPN は HP で診断基準を示し疾患登録を促し登録例の実数を解析中である。遺伝子解析では小児の ET17 例の解析で JAK2 変異が 5/12 例のみ検出した。この頻度は成人と異なり分子病態の違いを示していた。ET 6 例で 163 遺伝子を選んだ解析を行ったところ、10 種の遺伝子で胚変異 が認められた。小児期の好酸球增多症や肥満細胞症についても症例を集積中である。