

平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

研究開発代表者 (所属機関・氏名)	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター・センター長・堀部 敬三
研究開発課題名	小児がんの発症と臨床経過に関する薬理遺伝学的解析研究

1. 研究開発の目的

本研究開発の目的は、臨床試験を通じて収集された小児がん患者の正常細胞のゲノム解析を通じて、疾患の発症や病型、治療中の有害事象発生の背景にある患者正常細胞の遺伝的な特徴を把握し、臨床経過の特徴（病型・治療反応性・有害事象）と、患者の胚細胞レベルでの遺伝学的特性の両者を統合的に扱うことで、それぞれの経過に関与する遺伝情報を解明することである。その結果を臨床介入研究へと発展させることで、ゲノム情報を用いた個別化医療の実現のための大きな舞台を提供し、小児がん患者の治療率をさらに高めるとともに、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目指す。

2. 研究開発の概要

日本小児がん研究グループ（JCCG）に所属する各疾患グループによって診断・治療を受けた小児がん患者のうち、（1）小児造血器腫瘍（急性リンパ性白血病・リンパ腫・急性骨髄性白血病・ランゲルハンス細胞組織球症）、（2）小児固形腫瘍（肝芽腫・神経芽腫・横紋筋肉腫）、を対象に、患者正常細胞を収集し、一部遺伝子多型解析を行う。これらの疾患を対象とした臨床試験には、現在までにすでに合計 1500 例以上の小児がん患者が登録されており、統一した治療計画のもとでの治療反応性と有害事象の頻度・重篤度などの臨床情報が前向きに収集されている。解析試料としての患者正常細胞は、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）における小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的研究」および「小児固形腫瘍観察研究」への研究参加の同意を得て収集が開始されている。収集された患者正常細胞は、国立大学法人東京大学（バイオバンク・ジャパン、BBJ）にて試料の保管を行うと共に、国立研究開発法人理化学研究所（理研）にて全ゲノム領域の一塩基多型（SNP）の genotyping を行う。得られた遺伝子解析の結果にもとづいて、それぞれの疾患ごとに病型や治療反応性を含んだ臨床経過との関連を検討する。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

（1）小児急性リンパ性白血病・リンパ腫の発症と臨床経過に関する薬理遺伝学的解析研究

日本小児がん研究グループ（JCCG）に属する JPLSG で実施中の急性リンパ性白血病(ALL)に対する臨床試験に登録された患者 196 例の寛解期検体について SNP の genotyping を行った。ほぼすべてのサンプルについて高率に SNP をタイピングすることができ、収集した検体の質は良好であった。小児 ALL の発症と関与が報告されている遺伝子の特定の遺伝的多型が有意にみられ、日本人においても同様の遺伝的多型が発症に関与していることが示唆された。

（2）小児急性骨髄性白血病およびランゲルハンス細胞組織球症の発症と臨床経過に関する薬理遺伝学的解析研究

小児急性骨髄性白血病(AML)の臨床試験登録例のうち、*de novo* AML に対する 2 つの臨床試験 (AML-05、AML-12) 登録症例それぞれ 10 例、26 例の寛解期検体を収集し、全ゲノム SNP 解析を実施した。ダウ

ン症候群に合併した AML に対する 2 つの臨床試験 (AML-D05, AML-D11) およびランゲルハンス細胞組織球症に対する臨床試験 (LCH-12) 登録症例の寛解期検体収集も開始した。急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する 2 つの臨床試験 (AML-P05, AML-P13) においても寛解期検体収集を計画しており、現在、倫理審査中である。

(3) 小児肝腫瘍治療における有害事象に関わる薬理遺伝学的解析研究

日本小児肝癌スタディグループで施行された JPLT2 臨床試験の中で、内耳障害、心障害、腎障害、二次がんが報告されている症例 40 例とこれらの晩期障害が生じていない 80 症例を対照として生殖細胞系列のゲノム解析を行った。これらの計 120 例の全ゲノム SNP 解析を実施し、解析可能な 118 例のデータを臨床情報と突合し、現在、内耳障害に関連している遺伝子多型候補を数か所見出ししている。投与薬剤の種類、薬剤投与量、投与時年齢、などの諸因子とともに有害事象のグレード別に検討を行い、内耳障害、心障害、腎障害、二次がん発症に関連する遺伝子多型の抽出を継続している。

(4) 神経芽腫における有害事象に関わる薬理遺伝学的解析研究

神経芽腫については、本研究の埼玉県立がんセンターでの倫理審査承認を得て日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)参加施設に審査を依頼し、順次承認中である。合併症例の対照群の選定のために、合併症症例 184 例の治療開始時の年齢分布、病期、MYCN コピー、性別の項目を検討した。

(5) 横紋筋肉腫における有害事象と治療抵抗性に関わる薬理遺伝学的解析研究

本分担課題では、①ビンクリスチン・アクチノマイシン D・シクロホスファミド(VAC)療法による肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease ; VOD)、②シクロホスファミドによる心毒性および性腺機能障害 (妊孕能低下)、③放射線治療による二次がんの遺伝学的リスク因子を明らかにする。今年度は、目標の正常検体 20 例中 7 例の検体を収集したが、SNP 解析は実施しなかった。

(6) 小児がんの薬理遺伝学的ゲノム解析

今年度、理研において、JCCG において収集された小児 ALL・リンパ腫の寛解期検体、小児 AML の寛解期検体合計 226 例と小児肝腫瘍の正常肝あるいは正常血液由来検体 120 例の DNA サンプルを受領し、イルミナ社のゲノムワイド関連解析用 SNP アレイを用いて、1 例当たり約 95 万か所の SNP データを測定する全ゲノム SNP 解析を実施した。測定された SNP データは、理研において種々の品質管理フィルターを用いて精度管理を実施した後、血液がん、小児肝腫瘍の解析担当機関に送付した。