

日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（JPLSG）による「小児 ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に対するリスク別臨床研究（LCH-12）」に参加同意をいただいた

患者さんおよびその代諾者の方々へ

「LCH-12臨床研究への登録症例を対象とするランゲルハンス細胞組織球症における体細胞変異解析」での検体利用のお知らせ

2017年1月9日

JCCG HLH/LCH 委員会

研究責任者 森本 哲

## 1. 研究の背景・目的・意義

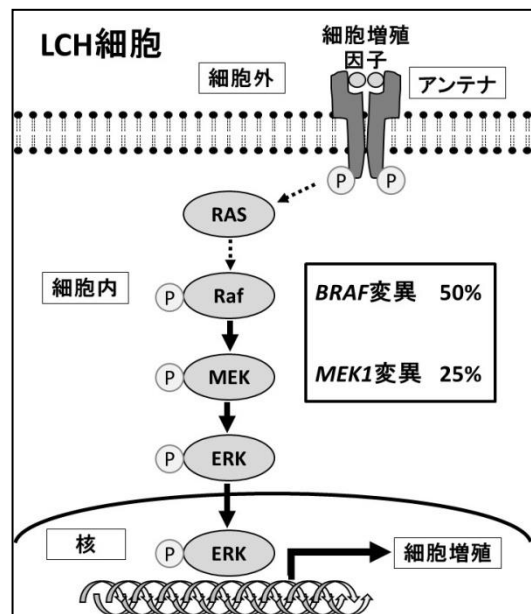
近年の遺伝子解析技術の革新により、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）のLCH細胞に遺伝子変異があることがわかってきました。遺伝子変異には、子孫に伝わる遺伝子変異（これを生殖細胞系列変異と呼びます）と、病気になった細胞にのみ生じた遺伝子変異（これを体細胞変異と呼びます）がありますが、今回、このLCH細胞の遺伝子変異（＝体細胞変異）調べさせてもらおうと思います。

細胞の表面には細胞の外からの刺激を受け取るアンテナがあります。そのアンテナに細胞を増やす刺激が加わると、その信号は細胞内のタンパク質に次々に伝わり、細胞の中心部にある核まで到達し、細胞が増え始めます。細胞内の信号を伝えるタンパク質にはBRAFやMEK1などがありますが、LCH細胞ではこれらのタンパク質の鋳型となる遺伝子がおかしくなり、外から刺激がこなくても常にスイッチオンとなり信号が伝わるタンパク質が作られるためLCH細胞が増えるということがわかってきました。この中で、*BRAF*遺伝子のV600E変異が最も頻度が高く、海外からの報告ではLCH患者さんの約50%に見られると言われています。その他に*MEK1*遺伝子などにも変異が見つかっています。しかし、これらの遺伝子変異がLCHの症状の重さやその後の経過と関係するのかどうかは、いまだ定まっていません。難治のLCH患者さんで*BRAF*変異や*MEK1*変異を認める場合、将来、*BRAF*

や*MEK1*というタンパク質の働きを抑える薬をLCHの治療に使えるようになることが期待されますが、どのくらいの患者さんにこの変異があるのかさえよくわかっていません。

現在のところ、小児のLCHに対してこのタンパク質の働きを抑える薬が使われた論文の報告は世界で1例しかありません（JAMA Oncol. 2015; 1:836-838）。この例は、化学療法の効果がなかった*BRAF* V600E変異をもつ例で、ベムラフェニブという*BRAF*タンパクを抑える薬のみで効果が得られましたが、使用中止後に再発しています。ベムラフェニブの有効性が期待できるLCHの患者さんはありますが、単剤治療では治癒せず、適切な併用する化学療法の内容は定まっておらず、どれくらいの治療期間が適切なのかも不明です。また、これらの薬剤はLCHに対して日本を含め世界的に保険適応が認められておらず、莫大な医療費がかかります（ベムラフェニブを体重が12kgの患者さんに使った場合、薬代が月に15万円）。これらのことから、現在のところ、この種の薬を使うとしても、化学療法の効果が全くない、極めて限られた患者さんになると考えられます。

現在のところ、小児のLCHに対してこのタンパク質の働きを抑える薬が使われた論文の報告は世界で1例しかありません（JAMA Oncol. 2015; 1:836-838）。この例は、化学療法の効果がなかった*BRAF* V600E変異をもつ例で、ベムラフェニブという*BRAF*タンパクを抑える薬のみで効果が得られましたが、使用中止後に再発しています。ベムラフェニブの有効性が期待できるLCHの患者さんはありますが、単剤治療では治癒せず、適切な併用する化学療法の内容は定まっておらず、どれくらいの治療期間が適切なのかも不明です。また、これらの薬剤はLCHに対して日本を含め世界的に保険適応が認められておらず、莫大な医療費がかかります（ベムラフェニブを体重が12kgの患者さんに使った場合、薬代が月に15万円）。これらのことから、現在のところ、この種の薬を使うとしても、化学療法の効果が全くない、極めて限られた患者さんになると考えられます。



*BRAF* V600E変異陽性のLCHなどの組織球症の患者さんでは、血漿（血液の液体成分）中や尿中にあるDNAから*BRAF* V600E変異が検出できると報告されています。尿中のDNA由来の*BRAF* V600E変異DNAコピー数は、化学療法をすると減少すると言われ、尿中のDNAを調べることによって治療の効きぐあいや治りやすさを予測できる可能性があります。そのことを明らかにした報告はありません。

日本小児がん研究グループ（Japan Children's Cancer Group: JCCG）の血液分科会、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）のHLH/LCH委員会による、小児LCHを対象疾患とした多施設共同臨床研究（LCH-12）では、中央診断として診断時の組織、LCHの病勢に関連する液性因子解析のために診断時および治療開始後6週間での血漿を提出していただいています。本研究は、中央診断および中央検査のために送付された検体の残り（以降、余剰検体）を用いて、本邦の小児LCHでの、*BRAF* V600E変異などの遺伝子変異の頻度および臨床データとの関連、血漿中DNAの*BRAF* V600E変異DNAの量と臨床データとの関連を明らかにし、LCHの治療成績向上に貢献することを目的としています。

この研究で得られる知見により、新たな治療法の開発や治療法の適正な選択に役立つことが期待されます。

## 2. 研究期間

西暦 2016 年 12 月 1 日から 2023 年 5 月 31 日まで。

## 3. 研究の方法

対象は、LCH-12臨床研究へ一次登録された患者さんのうち、余剰検体を付随研究に使用することに代諾者から同意の得られた患者さんです。

検体は、LCH-12登録番号によって連結可能匿名化された余剰検体を用います。

検査は主に、PCRという高感度の方法を用いますが、検体の質と量の問題から検査ができない場合もあります。

遺伝子変異解析は自治医科大学小児科、弘前大学小児科および群馬県立小児医療センターで、臨床データとの相関の解析は自治医科大学小児科を中心に行います。

臨床データとの相関の解析は、LCH-12臨床研究の登録終了後、データが確定した後に行います。

## 4. 研究機関の名称および研究責任者の氏名

研究機関：日本小児がん研究グループ（JCCG）HLH/LCH委員会

研究責任者：森本哲

## 5. 研究計画書及び研究の方法に関する資料について

研究計画書及び研究の方法に関する資料は、他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護（特許権）等に支障がない範囲内に限って、入手又は閲覧することが可能です。収取・閲覧を希望される場合は、研究責任者にお問い合わせください。

## 6. 研究によって得られる情報の開示について

今回の研究で得られる情報は、LCH細胞のみに生じている遺伝子の変化で、親から子、子から孫に遺伝する遺伝子変化ではありません。

病変組織の*BRAF* V600E変異の結果については、プロトコルを遵守しながら試験治療が行われたけれども、治療反応不良によりプロトコル治療中止となった患者さん、または、プロトコル治療終了後に再燃した患者さんで、主治医から結果開示の希望があった場合には結果を主治医の先生に結果をお伝えします。このような患者さんで結果を知りたいと希望される場合は、主治医の先生に結果をお尋ねください。

病変組織の*BRAF* V600E変異以外の遺伝子変異および血漿中のDNA由来の*BRAF* V600E変異は、確かな結果が出るかどうか確認している段階で、結果の意義について明確な結論が得られていないことから、主治医の先生にも患者さんおよび家族に対しても結果はお伝えしません。

今回の研究で得られた成果は、個人情報を含まない形で、学会や論文で発表します。

## 7. 本研究参加への拒否について

今回の研究への協力が難しいと思われる患者さんは、主治医にお申し出いただければ実務責任者及びデータセンターに連絡し、該当する資料を確認した上で削除致します。尚、このようなお申し出により、患者さんの診療上の不利益が生じることはありませんので、どうかご安心下さい。

## 8. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報

研究に関する問い合わせは、下記です。

研究責任者：自治医科大学 小児科 教授 森本 哲

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

TEL: 0285-58-7366、FAX: 0285-44-6123

E-mail: [akira@jichi.ac.jp](mailto:akira@jichi.ac.jp)