

## 小児グリオーマのゲノム・エピゲノム解析と臨床的特徴の検討

### 1. 研究の対象

小児固形腫瘍観察研究（日本小児がん研究グループ固形腫瘍分科会、研究代表者 加藤実穂）に登録され、中央病理診断にて世界保健機関（WHO）の脳腫瘍分類においてグリオーマまたはグリオーマに準ずる腫瘍（glioneuronal tumor など）と診断された患者さんのうち、余剰検体を用いた遺伝情報に関わるゲノムの網羅的な解析を含めた研究に対する二次利用に文書同意を得た患者さんが対象となります。

### 2. 研究目的・方法

グリオーマは小児に発生する脳腫瘍のうち最も頻度が高い腫瘍で、比較的生命予後の良い低悪性度グリオーマから極めて難治性の高悪性度グリオーマまで非常に多くの種類があります。それぞれの腫瘍型には特徴的な遺伝子変異を持つことが知られているものがあり、腫瘍型によってはそういった特徴的な遺伝子変異を検出することが診断に役立つものがあります（例：びまん性正中グリオーマにおける H3 K27M 変異など）。こういった特徴的な遺伝子変異に対しては標的治療薬が存在するものもあります（例：変異 BRAF 遺伝子に対するダブラフェニブ・トラメチニブなど）。また毛様細胞性星状細胞腫をはじめとする一部の低悪性度グリオーマでは、さまざまな遺伝子の一部が別の遺伝子と融合することによって生ずる、いわゆる融合遺伝子を持つものがあり、これらは診断に有用であることに加え、遺伝子によっては標的治療薬が存在するものもあります。ただ高悪性度グリオーマに対しては、そういった治療薬はまだ開発されておられません。一方で、そういった遺伝子所見を持たないグリオーマも多く、これらのうち DNA メチル化解析という手法を使って分類することが可能なものもありますが、現時点では診断が極めて困難な腫瘍も多く残されています。また小児の低悪性度グリオーマにはてんかんを主症状とするものがありますが、難治性てんかんを示す低悪性度グリオーマの病態はいまだ不明で、分子情報と臨床情報を合わせた詳細な解析が必要です。以上のように、近年の研究の進歩により小児グリオーマは詳細な疾患分類が進んだものの、まだその病態は明らかにされておられません。小児グリオーマに対するより良い診断法と治療法を開発するためには、様々な種類のグリオーマがどのような分子的機序で発生するのかを明らかにし、さらに臨床データとの比較によって、新しく定義された腫瘍型と臨床像の関係を解明することが必要です。

この研究では手術により切除された腫瘍組織のうち小児固形腫瘍観察研究で使用された残りの組織から、DNA を取り出し、それらを調べます。血液の DNA を調べることもあります。DNA を使って、シーケンサーと呼ばれる機械により、遺伝子の異常を調べます。また、DNA のメチル化という現象を調べ、グリオーマを分類します。さらに、病理診断に用

いられた病理組織標本およびその電子的記録を調べ、小児固形腫瘍観察研究により集められた中央病理・分子診断や臨床情報と合わせ、小児グリオーマの分子情報、病理所見、臨床像を比較していきます。この研究の結果は、将来的により良い診断法・治療法の開発につながることを期待されます。

研究期間は研究許可日から 2031 年 3 月 31 日までとします。ただし必要な手続きを経て、延長する場合があります。

### 3. 研究に用いる試料・情報の種類

研究で使用する試料は手術で摘出した組織や血液等です。これらの試料は小児固形腫瘍観察研究で使用した残りを使用します。

個人に関わる情報として治療経過・治療内容・年齢・既往歴などが使用されます。住所・氏名など個人が特定できる情報は含まれていません。したがって、患者さんの個人情報が増えたり個人を特定されたりすることはありません。

### 4. 外部への試料・情報の提供

データの解析結果は、共同研究機関の特定の関係者のみが利用出来る状態で共有します。この研究で得られたデータは今後の医学の発展のため、個人情報が特定できないようにした後に、学会や学術誌で発表します。また、審査を必要とする公的データベースである、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）バイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）が運営する「ヒトデータベース」、AGD (AMED Genome group sharing Database)、MGeND (Medical Genomics Japan Database)、CANNDs (Controlled shAring of geNome and cliNical Datasets)、日本 DNA データバンク (<https://www.ddbj.nig.ac.jp/index.html>)、European Genome-Phenone Archive (<https://ega-archive.org/>)などに登録し、審査を経て許可された研究者とデータを共有することがあります。データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。また、DNA メチル化解析を行う際に、ドイツがん研究センター（DKFZ, 研究責任者 Marcel Kool, Felix Sahm, David Jones）のウェブサイト（<https://www.dkfz.de/>）にデータをアップロードして解析を行う必要があります。これらのデータは、DKFZ におけるメチル化分類の開発などを目的とした研究に、個人が特定できないようにしたうえで年齢・性別・腫瘍の局在・病理診断などの臨床情報と共に活用されることがあります。

### 5. 研究組織

|              |      |      |
|--------------|------|------|
| 杏林大学医学部病理学教室 | 特任教授 | 市村幸一 |
| 杏林大学病理学教室    | 教授   | 柴原純二 |
| 杏林大学病理学教室    | 講師   | 里見介史 |
| 杏林大学病理学教室    | 実験助手 | 松下裕子 |

|                                |       |       |  |
|--------------------------------|-------|-------|--|
| 杏林大学病理学教室                      | 実験助手  | 日比谷優子 |  |
| 岡山大学大学院脳神経外科                   | 助教    | 大谷理浩  |  |
| 岡山大学大学院脳神経外科／杏林大学病理学教室         | 大学院生  | 井上陽平  |  |
| 東京大学脳神経外科                      | 助教    | 高見浩数  |  |
| 東京大学脳神経外科                      | 大学院生  | 矢島寛久  |  |
| 東京大学小児科                        | 教授    | 加藤元博  |  |
| 東京大学小児科                        | 大学院生  | 加登翔太  |  |
| 東京大学小児科                        | 届出研究員 | 中野嘉子  |  |
| 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻   | 教授    | 鈴木穂   |  |
| 名古屋大学脳神経外科                     | 教授    | 齋藤竜太  |  |
| 名古屋大学脳神経外科                     | 講師    | 大岡史治  |  |
| 京都大学大学院医学研究科脳神経外科              | 教授    | 荒川芳輝  |  |
| 京都大学大学院医学研究科健康医療 AI 講座         | 特定准教授 | 峰晴陽平  |  |
| 大阪大学脳神経外科                      | 講師    | 香川尚己  |  |
| 埼玉県立小児医療センター                   | 医長    | 福岡講平  |  |
| 公立富岡総合病院病理診断科                  | 診療部長  | 平戸純子  |  |
| 国立成育医療研究センター病理診断科              | 統括部長  | 義岡孝子  |  |
| 国立成育医療研究センター小児がんセンター小児がんデータ管理科 | 医長    | 加藤実穂  |  |

## 6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申し出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。ただし、研究結果が論文発表されたのちにデータを削除することは困難ですので、この点についてはご理解をいただけますようお願いいたします。

## 7. 照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

市村 幸一（研究代表者・研究責任者）  
 杏林大学医学部病理学教室  
 〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2  
 Tel. 0422-47-5511