

JCCG 臨床試験 CHM-14、AML-12 に参加された

患者さんおよびそのご家族の方へ

小児の急性骨髄性白血病(AML)の治療は、これまでの研究や治療法の進歩により少しずつ成果が上がってきましたが、まだ十分に満足できる結果とはいえません。現在使われている抗がん剤の組み合わせによる治療で、これ以上治療成績を向上させるのは難しいと予想されるため、新しい薬、とくにがん細胞の特定の分子を狙い撃ちする「分子標的治療薬」の導入が必要です。これは小児だけでなく、成人のAMLでも同じです。

最近の研究では、「メニン」というタンパク質を抑える薬(メニン阻害薬)が、一部のAML(特に*KMT2A* や *NPM1* という遺伝子に異常があるタイプ)に有効であることが報告されており、メニン阻害薬は欧米ではすでに使用が開始されています。まだ日本では承認されていませんが、有望な薬として国内でも治験が始まっており、将来の実用化が期待されています。

そのため、小児のAMLでメニン阻害薬が効く可能性のある患者さんを見つけることは重要です。これが実現すれば、より多くの患者さんに治療の選択肢が広がり、治療成績の向上につながります。また、*KMT2A* や *NPM1* 遺伝子に異常がある患者さんの多くはメニン阻害薬が効きますが、中には効かない人もいます。そのため、薬が効かない理由となる分子レベルの違いを明らかにすることも重要です。

そこで、当院では小児のAMLでメニン阻害薬の適用となる患者さんを同定し、メニン阻害薬の効き目と関連する分子メカニズムの解明を目的とした研究を開始しました。

【研究課題】

小児急性骨髄性白血病においてメニン阻害薬の反応性を規定する分子メカニズムの解明

【研究機関名及び本学の研究責任者氏名】

この研究が行われる研究代表機関と研究代表者は次に示すとおりです。

研究代表機関 東京大学医学部附属病院、大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻

研究代表者 久保田 泰央(小児科 助教)

担当業務 検体及び情報の収集・管理、実験、解析等

【共同研究機関(担当業務:検体・情報の収集、情報の管理、実験、解析等)】

この研究は多機関共同研究で、以下の機関が現在の共同研究機関ですが、研究の進捗状況に応じて追加される可能性があります。

研究機関 横浜市立大学附属病院

研究責任者 辻本 信一(小児科 助教)

この研究に利用する試料・情報は共同研究機関の範囲のみで利用されます。

【研究期間】

承認日から 2030 年 3 月 31 日

【対象となる方】

対象となる方は JPLSG 臨床試験 CHM-14 及び AML-12 に参加された患者さんです。

【研究の目的・意義】

小児の急性骨髄性白血病 (AML) では、よく知られている遺伝子異常とは別に、「ホメオボックス遺伝子」というグループが強く働いているタイプがあり、このタイプは「メニン阻害薬」という薬が効く可能性があります。この研究では、まずホメオボックス遺伝子が強く働いており、メニン阻害薬の候補となる AML を見つけ、このタイプの AML (HOX-AML) に共通する新しい遺伝子異常を見つけてみます。次に、同じ HOX-AML の中でも違いがある部分を詳しく調べて、メニン阻害薬がよく効くケースとそうでないケースを見分ける手がかり (分子レベルの特徴) を探します。さらに、メニン阻害薬を含めた幅広い薬の効果を試し、効果的な新しい治療候補を探します。

これらによって、AML の病気の仕組みをより深く理解し、メニン阻害薬を使える患者さんを広げたり、メニン阻害薬が効かない場合の新しい治療法をつくったりすることを目指します。もしこの研究で有効な特徴を見つけれれば、小児だけでなく成人の AML や、一部の急性リンパ性白血病にも応用できる可能性があり、急性白血病の治療に大きく貢献できると考えられます。

【研究の方法】

1. メニンが活性化している患者の特定

まず、ホメオボックス遺伝子が強く働いていて、メニン阻害薬が効く可能性が高い患者さんを探します。AML-12 に参加された 400 人の患者さんの検体から DNA や RNA を抽出し、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を含む遺伝子解析等を行います。この研究では、通常の診療の診断や治療の経過の中で採取された組織 (血液、骨髄など) のうち、診断に使用した残りを用います。がんの患者さんの場合は検査で検出されたゲノム異常が生じた過程を確認するために、がんでない組織 (血液など) も同時に研究に用いることがあり、原則として診療における採血時の残余を用います。すでに施設でご同意のもとに保存されている検体などがある場合には、その検体を利用することもあります。遺伝子解析から、よく知られた遺伝子異常を持たない「HOX-AML」を見つけ出します。その後、この患者さんたちの全ての遺伝情報 (全ゲノム) を詳しく調べ、メニンを活性化させている新しい遺伝子異常を見つけてみます。

2. メニン阻害薬が効きやすさに関する遺伝子の発見

見つけた HOX-AML の患者さんのデータを使い、薬の効きやすさに関する分子の特徴を探します。具体的には、がん細胞の“分化の進み具合”と関連する遺伝子のパターンを分析し、HOX-AML の中でもタイプ分けをします。タイプごとに必要に応じて全ゲノム解析を追加し、その違いに関わる遺伝子異常を調べます。

3. 新しい治療法の候補を探す

患者のがん細胞に似た培養細胞(セルライン)を使い、HOX-AML のタイプごとにメニン阻害薬とさまざまな薬の組み合わせを試す「薬の一斉テスト(ドラッグスクリーニング)」を行います。そこから最も効果的な薬の組み合わせを見つけ、タイプごとの新しい治療につなげる可能性を探ります。解析を行う研究機関は、東京大学の他、横浜市立大学が含まれます。

なお、研究計画書や研究の方法に関する資料を入手・閲覧して、研究内容を詳しくお知りになりたい場合は、末尾の連絡先にお問い合わせください。他の研究対象者の個人情報等の保護や研究の独創性確保に支障がない範囲でご提供します。

【個人情報の保護】

CHM-14 及び AML-12 に参加された患者さんのデータは符号化されており、どなたのものかはわからなくなっています。すでに収集されている以下の情報を利用しますが、いずれも収集済みの既存情報を用います。

- ・性別、生年月日、身長、体重等の基礎情報
- ・既往歴、家族歴など疾患背景に関する情報
- ・疾患の診断(検査・病理・画像診断等)や治療内容(投薬等)、治療経過に関する情報等

また、解析したゲノムデータは個人が特定できる個人情報(個人識別符号)となりますが、この研究に関わって収集される試料や情報・データ等は、外部に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。提供いただいた試料・情報は、必要な実験・解析に応じて上記の共同研究機関と共有しますが、研究対象者の皆さんのお名前等はすでに符号化されており、他機関に伝わることはありません。

ただし、ゲノム解析の結果を臨床情報と正しく照合するため、提出された検体・情報が誰のものなのかを診療施設は把握しておく必要があります。そのため、研究対象となった一人一人には本研究用 ID が割り当てられ、CHM-14 及び AML-12 の ID と本研究用 ID との対応表は久保田泰央(研究代表者)が、院内の施錠された部屋のパスワードロックをかけたパソコンで厳重に保管します。

この研究のためにお子さんあるいはご自身のデータを使用してほしくない場合は、主治医にお伝え頂るか、下記の研究事務局に 2030 年 3 月 31 日までにご連絡ください。ご連絡をいただかなかった場合は、ご了承いただけたものといたします。研究結果は、個人が特定できない形で関連の学会および論文にて発表されます。収集したデータは厳重な管理のもと、研究終了後 5 年間保存されます。なお、研究データを統計データとしてまとめたものについてはお問い合わせがあれば開示します。下記までご連絡ください。この研究にご質問等がありましたら、下記までお問い合わせください。この研究に関する費用は、東京大学小児科の運営費、研究費から支出されています。本研究に関して、開示すべき利益相反関係はありません。なお、研究参加者への謝金はございません。

2025 年 11 月 1 日

【問い合わせ先】

東京大学医学部附属病院 小児科

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel. 03-3815-5411

Fax. 03-3816-4108