

平成 16 年 10 月

JPLSG 会員各位

JPLSG 運営委員長

堀部 敬三

JPLSG 研究審査委員会への審査申請について

日本小児白血病・リンパ腫研究グループ(JPLSG)では、検体採取を伴うプロトコール付随研究と、JPLSG として保存してある患者さまの余剰検体の研究利用のための倫理審査を開始致します。委員の構成は以下のようになっております。

熱田由子(名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学)

工藤 亨(北海道立小児総合保健センター・JACLS)

戈木クレイグヒル滋子(東京都立保健科学大学保健科学部)

佐藤武幸(千葉大学感染症管理治療部・TCCSG)

土屋 滋(東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野、JACLS、委員長)

松崎彰信(九州大学医学部保健学科・KYCCSG)

麦島秀雄(日本大学大学院医学研究科細胞再生・移植医学・CCLSG)

保存検体は別途定める余剰検体分譲規約に従い分譲されますが、審査後一定の水準に達していない申請は、JPLSG 運営委員会にて却下される可能性がありますので御留意下さい。

審査委員会は年に4回、審査結果をJPLSG 運営委員長に答申いたします。場合によっては、メールにて、あるいは直接委員会に御出席いただき、御説明を御願います場合があることを申し添えます。

(提出先)

JPLSG 事務局になります。

(提出書類): 正式書類 1 式の郵送と同時に、電子メール添付書類での送付を原則とします。正式書類は以下の通りです。

- (1) 申請書
- (2) 研究計画書

受付番号	
受付年月日	

JPLSG 研究審査申請書

西暦 年 月 日

JPLSG 運営委員長殿

下記の臨床研究の審査検討を申請いたします。

研究課題

研究代表者

所属

(〒 -)

電話番号

FAX 番号

E-mail アドレス

連絡担当者

所属

(〒 -)

電話番号

FAX 番号

E-mail アドレス

日本小児白血病・リンパ腫研究グループ研究審査委員会規約 3.3

制定 平成 16 年 10 月 30 日

改訂 平成 17 年 1 月 10 日

(目的・設置)

第 1 条 日本小児白血病・リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group、以下 JPLSG) は、JPLSG 構成員が行い、かつ、患者に直接介入する事のない臨床及び基礎研究計画に対し、「医の倫理に関するヘルシンキ宣言」の趣旨に沿う倫理上の指針を与えるために、JPLSG 研究審査委員会 (以下、研究審査委員会という) を置く。

(責務)

第 2 条 研究審査委員会は、JPLSG 運営委員長から依頼があった場合には、検体採取を伴うプロトコール付随研究 (治療に直接介入しない研究)、および余剰検体を利用した研究の審査を行う。

2. データ利用の研究は、原則として本研究審査委員会の審査対象外であり、治療研究委員会および運営委員会で審査する。

(審議の方針)

第 3 条 研究審査委員会は、第 1 条の趣旨に基づき、前条に掲げる事項に関して医学的、倫理的、社会的な面から調査、検討し審議する。審議に際しては、日本小児血液学会臨床研究審査委員会規約第 6 条に従い、以下の諸点に留意する。

- 1) 臨床研究の目的、計画および方法が妥当なものであること
- 2) 臨床研究の実施施設基準が決められていること
- 3) 臨床研究の研究代表者が決められていること
- 4) 個人の人権が擁護されていること
- 5) 個人またはその代諾者の理解を求め、同意を取得するに際しての方法、同意文書および説明文書の内容が適切であること

(組織)

第 4 条 研究審査委員会は、次の各号に掲げる委員をもって組織する。

(1) CCLSG、JACLS、TCCSG、KYCCSG から各 1 名

(2)その他、人文・社会科学の有識者、一般の立場を代表する者、JPLSG 外部委員の条件を満たす者等の外部委員2名

(3)研究審査委員会委員長 1 名

2. 委員長は運営委員会委員の中から選任される。また、委員は運営委員会において推薦され、かつ承認を得て選出される。

3. 委員は男女両性からなる構成とする。

4. 治療研究委員会委員長は、研究審査委員会委員長および委員を兼任しない。

(任期)

第 5 条 委員および委員長の任期は 2 年とする。

2. 委員に欠員が出来たときは、その都度補充する。補充による委員の任期は前任者の残任期間とする。

3. 委員長 1 回のみ再任可とするが、他の委員の再任は回数を問わず妨げない。

(会議)

第 6 条 研究審査委員会は随時開催され、その審議は原則として電子メールによって行う。必ず返信メールにて、申請書類受理の確認を行う。

2. 審査を行う場合は、外部委員 2 名を含む 7 名全員の参加を原則とする。

3. 審査対象となる臨床研究に携わる委員は、当該臨床研究に関する審議または採決に参加してはならない。

4. 研究に関わる検体分譲の優先順位に関しては、相対的な評価を付記し、運営委員会に提出する。

(審査の申請)

第 7 条 JPLSG 構成員が、白血病・悪性リンパ腫臨床試験の遂行に密接に関連した検体採取を伴う付随研究、および JPLSG により保存された余剰検体を用いた研究を行う時は、JPLSG 運営委員長(以下運営委員長という)に申請し、運営委員長の諮問を受けた研究審査委員会の審議を経て、運営委員会の承認を得なければならない。

(審査結果)

第 8 条 研究審査委員会委員長は、審査の結果を運営委員会に報告する。

2. 運営委員長は、研究審査委員会の答申を参考にし、運営委員会の議事を経た後に、研究計画の可否を判定し、申請者に文書にて連絡する。
3. 研究計画が承認された課題については、JPLSG ホームページ上に公開する。

(秘密の保持)

第9条 研究審査委員は、その職務に基づき知り得た秘密、特に個人のプライバシーに関する事項について秘密を守らなければならない。

(庶務)

第10条 研究審査委員会の庶務は、研究審査委員会事務局が行う。ただし、この業務は JPLSG 事務局が代行するものとする。

(規約の改正等)

第11条 この規約は、JPLSG 運営委員会の審議を経て、改正することができる。

(雑則)

第12条 この規約の定めるもののほか、研究審査委員会の運営等に関し必要な事項は、研究審査委員会が別に定める。

付則

この規約は、平成 16 年 10 月 30 日から施行する。

日本小児白血病・リンパ腫研究グループ研究審査委員会運営細則(案)3.5

制定 平成 17 年 1 月 日

(趣旨)

第 1 条 この細則は、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group、以下 JPLSG)研究審査委員会規約(以下規約という)第 12 条の規定に基づき、JPLSG 研究審査委員会(以下、研究審査委員会という)の運営等に関し必要な事項を定めるものとする。

(申請)

第 2 条 規約第 7 条の規定に基づき研究審査委員会に審査を求める場合には、研究等(規約第 1 条に定める研究をいう。)の研究代表者(以下、「申請者」という)は、研究審査申請書を JPLSG 運営委員長(以下、運営委員長という)に提出しなければならない。

2. 運営委員長は、運営委員会に諮った後、審査委員会に審査を依頼する。
3. 申請書および資料については、原則として電子媒体を介して添付できる種類のものに限る。
4. 検体採取を伴うプロトコールに付随した研究、あるいは保存検体利用を計画する研究の申請者は、自身の所属する研究機関の倫理委員会に先立ち、本研究審査委員会に研究計画書を提出し、承認を得ていなければならない。

(審査)

第 3 条 審査委員会は、運営委員長から諮問のあった研究申請書は随時受け付けるが、運営委員長への審査結果報告書の提出は、運営委員会の開催に年 4 回を目安とする。

2. 研究審査委員会は、必要に応じ申請者または共同研究者の意見を求め、申請の内容の説明を聴取することができる。
3. 審査の判定は、審議に参加した委員の三分の二以上の合意によるものとする。
4. 委員から請求のあった場合は少数意見を審査結果報告書に付記する事が出来る。

(判定)

第4条 判定は、次の表示による

「承認」

「修正の上、再審議」

「却下」

2. 審査委員会は、いったん承認した事項を、理由を付記した上で取り消すことが出来る。
3. 余剰検体は有限であり、観察期間が長期に亙るほど患者さまの基礎情報が添付された検体となり、その重要性は増す。JPLSGでは、公平性・公益性の観点から構成員の合意のもとに、在庫管理、保存検体の公開、検体の分譲形態(細胞、蛋白、DNA、RNAなど)、分譲後の検体の取り扱い等を含んだ分譲に関する規約を別に定める。
4. 余剰検体分譲に関する優先順位は、規約第3条を満たした申請について、科学的水準4項目20点及び倫理水準について評価し、別紙1により運営委員会に報告する。分譲の有無は、それら評価を参考にし、運営委員会の審議を経て決定される。
5. 科学的水準20点は以下の内容による。
 - (1) 科学性 5点
 - (2) 予備的研究データの有無 5点
 - (3) 独創性 5点
 - (4) 有益性・公益性 5点
6. 付随研究の審査についても、第4条4項、5項と同様の基準により評価を行う。

(結果の通知)

第5条 審査結果の通知は、所定の様式により、申請後3カ月を目安に申請者に交付する。

(異議の申立て)

第6条 研究審査委員会の判定結果に対して異議のある場合には、申請者は、異議申立書を作成し運営委員会に提出し、再審査を1回に限り申請することが出来る。この場合においては、異議申立書に、異議の根拠となる資料を添付しなければならない。

2. 異議の申し立てが運営委員会で受理され、運営委員会から再審査が指示されたときは、研究審査委員会は速やかに再審査を行い、その結果は運営委員長を介して申請者に通知する。

(研究結果報告の義務)

第7条 保存された余剰検体を使用して行われた研究は、その研究結果について運営委員会に報告し、承認を受けた後に、学会、学術雑誌、JPLSG ホームページ上等に公開する。ホームページに公開する場合、研究者の属する部門のホームページにリンクする形でも良い。

(細則の改正等)

第8条 本細則は、研究審査委員会の議決、及び運営委員会の承認により改正することが出来る。

付附則

この細則は、平成17年1月 日から実施する。

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化に関する研究

分担研究者 駒田美弘 三重大学医学部 小児科 教授

研究要旨

小児造血器腫瘍の免疫学的診断に有用なCD抗原に関して、市販の標識モノクローナル抗体の反応性を比較検討した結果、CD10抗体ではFITC標識抗体とPE標識抗体の間に蛍光強度の差違を認め、細胞質内CD22については、抗体によって認識部位が異なっており、適切な抗体を選ぶ必要があった。また、CD64は陽性比率が高く、単球系抗原として適切であると考えられた。臨床検査会社におけるマーカー解析においては、細胞処理方法、細胞Gatingの方法、解析細胞数、使用する抗体クローンは異なっていたが、マーカー解析パネルの統一化、および細胞質内抗原の解析はいずれも可能であると思われた。臨床検査会社では、マーカー解析の結果判定や免疫学的診断は行っていないが、検査コストに関しても今後の検討が必要であった。マーカー解析の外部精度管理に関しては、CD45 Gating法による3カラー解析パネルを作成し、統一した標識抗体クローンを用いて、中央診断施設と臨床検査会社を対象に実施することとした。解析検体には白血病患児末梢血を用い、染色方法、および解析方法は各施設において行われている通常の方法に準じるが、その詳細を資料として提出していただき比較検討する予定である。また、各施設のデータ（リストモードデータ）を集積し、統一した方法での解析も同時に行い、各施設での解析結果との比較検討も実施する。精度管理の結果を踏まえたマーカー解析パネルの統一化、免疫学的診断のガイドライン作成により、小児造血器腫瘍の診断精度が向上し、正確な診断に基づいた効果的な治療法の選択・施行が可能となり、本研究班の課題である小児造血器腫瘍の標準的治療法が確立されることが期待される。

A. 研究目的

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立にあたっては、精度の高い標準的な診断法により、正確な診断を得ることができて初めて最も効果的な治療法を選択することが可能となる。本分担研究では、初発時における治療法の選択に必要な小

児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化を行うことを最終的な研究目的としているが、平成16年度においては、免疫学的診断検査の精度管理実施の必要性を検証するとともに、外部精度管理の具体的実施方法（案）の策定を行った。

B. 研究方法

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化ワー

キンググループの推奨する小児急性白血病の免疫学的診断に有用なマーカー解析パネルに含ま

れるいくつかのCD抗原 (CD10、CD14、CD22、CD61、CD64) に関して、現在市販され、マーカー解析に使用されている標識モノクロナール抗体の反応性を、小児造血器腫瘍のマーカー解析を実施している中央診断施設 (愛知医科大学小児科、大阪大学小児科、国立成育医療センター研究所発生・分化研究部、三重大学小児科) において検討した。

臨床検査会社 (エスアールエル/SRL、ビー・エム・エル/BML、三菱化学ビーシーエル) の造血器腫瘍のマーカー解析担当部門にも参画していただき、①臨床検査会社 (上記の3社) におけるマーカー解析方法の比較、②マーカー解析方法の標準化に向けて、その可能性と問題点、③造血器腫瘍のマーカー解析の外部精度管理の必要性とその具体的な実施方法について検討した。

C. 研究結果

① 抗体のチェックについて

CD10・CD22 抗体については、抗原の認識パターンに抗体クローン間で大きな差違は認めず、陽性陰性の判定が異なることはなかった。CD10 では FITC 標識抗体と PE 標識抗体の間に蛍光強度において大きな差違を認めた。細胞質内 CD22 については、抗体クローンによって認識部位が異なり、適切な抗体を選ぶ必要があると思われた。CD14 と CD64 の比較では、CD64 の方が陽性比率は高く、単球系抗原としては CD14 より適切ではないかと考えられた。CD61 は巨核芽球系のマーカーとして使用したが、抗体クローン、標識色素の違いによる反応性の差違は認められなかった。

② 臨床検査会社におけるマーカー解析の現状と標準化の可能性

解析細胞処理方法、細胞 Gating の方法、解析細胞数、使用する抗体クローンはそれぞれの臨床

検査会社ごとに異なっていた。しかし、カスタム解析項目への対応によりマーカー解析パネルを統一化すること、および細胞質内抗原の解析パネルに加えることはいずれも可能であると思われた。ただし、いずれの臨床検査会社においても、マーカー解析の陽性陰性の判定と解析結果に基づく免疫学的診断は行っておらず、また検査コストに関しても今後の検討が必要であった。臨床検査会社における外部精度管理は、米国臨床病理医学会 (CAP)、あるいは秀峰会 FCM 技術部会サーベイにより実施されているものの、造血器腫瘍のマーカー解析に関する精度管理は不十分であった。

③ 造血器腫瘍のマーカー解析の外部精度管理

臨床検査の外部精度管理に関しては、解析パネルが統一されれば実施可能であるとされた。ワーキンググループでは、CD45 Gating 法による3カラー解析パネル (表1) を作成し、統一された標識抗体クローン (ロット番号) を用いて、外部精度管理を実施することとした。対象施設としては、造血器腫瘍のマーカー解析を実施している中央診断施設4施設 (愛知医科大学小児科、大阪大学医学部小児科、国立成育医療センター研究所発生・分化研究部、三重大学医学部小児科)、および臨床検査会社3社 (エスアールエル/SRL、ビー・エム・エル/BML、三菱化学ビーシーエル) の計7施設とし、解析検体には白血病患児末梢血を用いることとした。染色方法、および解析方法は各施設の通常の方法を用いるが、その詳細を資料として提出していただき、比較検討する。また、各施設のデータ (リストモードデータ) を集積し、統一した方法での解析も同時に行い、各施設での解析結果との比較検討も実施する。

表1. 精度管理に使用する3カラー解析パネル
細胞表面抗原

FL1	FL2	FL3
CD10	CD33	CD45
CD19	CD13	CD45
κ	λ	CD45
CD34	HLA-DR	CD45
CD41	GlyA	CD45
CD7	CD56	CD45
CD3	CD20	CD45
細胞質内抗原		
FL1	FL2	FL3
TdT	MPO	CD45
CD3	CD79a	CD45

D. 考察

小児造血器腫瘍における免疫学的診断標準化にむけて、本ワーキンググループでは、平成15年度において「小児急性白血病の免疫学的診断に有用なマーカー解析パネル(案)」を作成したが、今後は多施設共同研究グループの中央診断施設、および臨床検査会社におけるマーカー解析を統一化する方向で今後とも努力していきたい。小児造血器腫瘍のフローサイトメトリーによる免疫学的診断検査の具体的手技・方法の標準化にむけての作業予定としては、以下のように考えている。

①「小児急性白血病の免疫学的診断に有用なマーカー解析パネル(平成15年度作成案)」を踏まえ、平成16年度ではCD45 Gating法による3カラー解析パネル(表1)を作成したが、この解析パネルを用いて中央診断施設、および臨床検査会社を対象として、外部精度管理を実施する。

②フローサイトメトリーを用いた検査の具体的手技に関しては、各施設における検査方法を勘案しながら、「フローサイトメトリーによる造血器腫瘍細胞表面抗原検査に関する標準化ガイドライン JCCLS H2-P V1.0」に準じるかたちで、標準化作業を進める。

③小児白血病の免疫学的診断基準に関しては、データ解析方法、およびCD抗原の陽性陰性の判定に関する標準化を実施するとともに、各種白血病の免疫学的診断基準(案)に関して検討を加える。

④倫理面への配慮として、免疫学的診断の実施に関するインフォームドコンセント、および個人情報としての解析データの管理に関して、免疫学的診断の標準化に関するガイドラインの中に明記する。

E. 結論

小児造血器腫瘍の免疫学的診断の標準化ワーキンググループでは、CD45 Gating法による3カラー解析パネルを統一化し、中央診断施設4カ所、臨床検査会社3社を対象に、外部精度管理を実施することとした。その結果を踏まえて、さらに免疫学的診断のガイドラインの作成し、それに準じたマーカー解析を実施することにより、小児造血器腫瘍の診断精度が向上し、正確な診断に基づいた効果的な治療法の選択・施行が可能となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児造血器腫瘍の病理学的診断の標準化に関する研究

分担研究者 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所 副所長

研究要旨 小児悪性リンパ腫の治療研究推進の基盤となる病理中央診断を実施するため、病理中央診断事務局を設置して活動を行った。未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)についてはヨーロッパの研究グループと共同し統一プロトコール ALCL99 を実施中だが、その診断基準の標準化を図った。その結果、平成 15 年度は 21 例中 3 例で診断不一致が見られたが、平成 16 年度は診断した 16 例で診断不一致は見られなかった。診断基準の標準化が図られつつあることを示す結果とも考えられる。平成 16 年度は、成熟 B 細胞性腫瘍ならびにリンパ芽球型リンパ腫に関する臨床試験が開始した。これに伴い、徐々に適格症例が集積されつつある。病理診断等の中央診断を実施した後の検体、すなわち余剰検体は貴重な研究資源である。本研究班ではこの余剰検体を体系的に収集し保存する体制の整備を行いつつある。国立成育医療センター研究所に検体保存を委託する形で体制を整備した。なお、上記の中央診断ならびに余剰検体の保存について、国立成育医療センター倫理委員会にて承認を得た。

研究協力者

大島孝一 福岡大学医学部
田丸淳一 埼玉医科大学総合医療センター
中川温子 愛知医科大学医学部
中村栄男 愛知県がんセンター
中峯寛和 奈良県立医科大学
北條 洋 福島県立医科大学医学部
吉野 正 岡山大学大学院医歯学総合研究科

A. 研究目的

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立を行うにあたって、病理学的診断の標準化を目指す。また、検体保存による臨床研究ならびに基礎研究の推進のための体制確立を目指す。

B. 研究方法

小児悪性リンパ腫の各病型についての診断基準は WHO 分類に準拠することを基本とした。ただし、ALCL についてはヨーロッパの研究グループ内での中央病理医会議での検討結果をふまえた基準を採用した。

病理中央診断のシステムは以下のごとくとした。すなわち、わが国に複数存在する小児血液腫瘍研究グループの各々に病理中央診断医を配置し、そのものの診断でプロトコール適合性を決定する方針とした。また、年に複数回の病理判定委員会を開催し、8名の血液病理医によるコンセンサス診断を作成することとした。

余剰検体保存については、国立成育医療センタ

ー研究所を保存施設と決め運用を開始した。

（倫理面への配慮）

わが国の複数の小児血液腫瘍研究グループが参加する日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）において、臨床試験を実施するにあたっての倫理的な配慮に関する規約を各種作成し、それを具体化する形で各実施計画書に記載した。分担研究者藤本は、病理中央診断責任者ならびに検体保存施設責任者として活動するため所属施設で倫理委員会に申請し承認を得た。

C. 研究結果

ALCL の診断は決して容易ではなく、ホジキンリンパ腫との鑑別、他のリンパ腫病型との鑑別、良性炎症性病変との鑑別などが問題になることがある。事実、平成 15 年度に実施した病理中央診断においては 21 例中 2 例がホジキンリンパ腫、EBV 関連病変と判定した。ただし、ヨーロッパ研究グループでの中央診断ではさらに 1 例が他のリンパ腫病型の疑いあり、と判定された。ヨーロッパ研究グループにおける中央病理医会議において、ALCL における診断基準が見直され、平成 16 年度はわが国においてもそれを採用した。その結果、平成 16 年度は 16 例が中央診断されたがすべて ALCL と判定した。なお、亜型分類では意見が分かれる場合も多かった。

余剰検体を体系的に保存し、必要に応じて供給できる体制を整備した。国立成育医療センター研

究所の発生・分化研究部を日本小児白血病リンパ腫研究グループの共有の検体保存施設と定め活動を開始した。

上記の活動について、国立成育医療センター倫理委員会に「日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における中央診断および検体保存システムの確立」として申請し承認を受けた(承認日:平成16年12月28日)。

D. 考察

小児リンパ腫に対する病理中央診断体制が確立し、わが国の小児リンパ腫症例の90%以上がコンセンサス診断を受ける機会ができたことになる。この意義は大変大きい。リンパ腫に関する新しい知見を速やかに現場に反映させ、最先端の診断を実施するためのシステムとしても重要な意味を持っている。小児リンパ腫はまた希少疾患であるため一般病理医は経験が少ない。従って、診断法、診断基準の標準化をはかり、全国的に広める取り組みが今後必要になると考えられる。

トランスレーショナルリサーチを推進するためには十分な臨床情報を含んだ検体を研究資源として使用することが重要である。小児リンパ腫は希少であるため、検体を保存するには意識的に取り組む必要がある。本研究班では、病理中央診断システムを活用しながら余剰検体を保存する体制を確立した。今後、臨床試験に参加する施設の協力を得ながら活動を展開したい。

E. 結論

1. 小児リンパ腫に対する病理中央診断体制を確立した。
2. 未分化大細胞型リンパ腫について診断基準の標準化をはかり、診断一致率向上を目指した。
3. 余剰検体を保存する体制を確立した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kiyokawa N, Sekino T, Matsui T, Takenouchi H, Mimori K, Tang W, Matsui J, Taguchi T, Katagiri YU, Okita H, Matsuo Y, Karasuyama H, Fujimoto J. Diagnostic importance of CD179a/b as markers of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. *Modern Pathol* 17:423-429, 2004.
- 2) Taguchi T, Kiyokawa N, Takenouchi H, Matsui

J, Tang W, Nakajima H, Suzuki K, Shiozawa Y, Saito M, Katagiri YU, Takahashi T, Karasuyama H, Matsuo Y, Okita H, Fujimoto J. Deficiency of BLNK hampers PLC-g2 phosphorylation and Ca²⁺ influx induced by the pre-B cell receptor in human pre-B cells. *Immunology* 112:575-582, 2004.

3) Sekino T, Kiyokawa N, Taguchi T, Takenouchi H, Matsui J, Tang W, Suzuki T, Nakajima H, Saito M, Ohmi K, Katagiri YU, Okita H, Nakao H, Takeda T, Fujimoto J. Characterization of a Shiga-toxin 1-resistant stock of Vero cells. *Microbiol Immunol* 48:377-387, 2004.

4) Tang W, Kiyokawa N, Eguchi T, Matsui J, Takenouchi H, Honma D, Yasue H, Enosawa S, Mimori K, Itagaki M, Taguchi T, Katagiri YU, Okita H, Amemiya H, Fujimoto J. Development of novel monoclonal antibody 4G8 against swine leukocyte antigen class I a chain. *Hybridoma Hybridom* 23:187-191, 2004.

5) Takenouchi H, Kiyokawa N, Taguchi T, Matsui J, Katagiri YU, Okita H, Okuda K, Fujimoto J. Shiga toxin binding to globotriaosyl ceramide induces intracellular signals that mediate cytoskeleton remodeling in human renal carcinoma-derived cells. *J Cell Sci* 117:3911-3922, 2004.

6) Matsui J, Kiyokawa N, Takenouchi H, Taguchi T, Suzuki K, Shiozawa Y, Saito M, Tang W-R, Katagiri YU, Okita H, Fujimoto J. Dietary bioflavonoids induce apoptosis in human leukemia cells. *Leukemia Research* (in press).

2. 学会発表

- 1) 田口智子, 清河信敬, 藤本純一郎. ヒト BLNK 陰性 pre-B 細胞株の解析. 日本免疫学会総会・学術集会記録(0919-1984)34 巻 Page250, 2004.
- 2) 田口智子, 清河信敬, 塩沢祐介, 竹野内寿美, 大喜多肇, 藤本純一郎. 正常ヒト骨髄 CD34+細胞の分化誘導における IGF-I および IGFBP-3/6 の作用. 日本小児血液学会雑誌(0913-8706)18 巻 4 号 Page448, 2004.
- 3) 塩沢祐介, 清河信敬, 田口智子, 竹野内寿美, 坂口佐知, 鈴木恭子, 斎藤正博, 大喜多肇, 藤本純一郎. 正常骨芽細胞の造血支持能に関する検討. 日本小児血液学会雑誌(0913-8706)18 巻 4 号 Page447, 2004.
- 4) 竹野内寿美, 清河信敬, 塩沢祐介, 田口智子,

坂口佐知, 鈴木恭子, 斎藤正博, 大喜多肇, 藤本純一郎. 造血にかかわる血球-骨髄間質細胞間の接着に関する検討. 日本小児血液学会雑誌 (0913-8706) 18 巻 4 号 Page447, 2004.

5) 藤本純一郎. 小児悪性リンパ腫の病理診断. 日本小児血液学会雑誌 (0913-8706) 18 巻 4 号 Page277, 2004.

6) 大喜多肇, 秦順一, 藤本純一郎. 小児がん, 小児血液基礎研究の進歩 Ewing/PNET 腫瘍における EWS 関連キメラ遺伝子と標的遺伝子. 日本小児血液学会雑誌 (0913-8706) 18 巻 4 号 Page263, 2004.

7) 藤本純一郎. 小児がん研究の新展開 臨床研究から基盤研究へ 小児がんの中央病理診断・検体保存システム構築と研究推進基盤. Cancer Science (1347-9032) 95 巻 Suppl. Page64-65, 2004.

8) 鈴木恭子, 清河信敬, 竹野内寿美, 田口智子, 塩沢裕介, 坂口佐知, 斎藤正博, 大喜多肇, 藤本純一郎. ヒト骨髄 CD34 陽性細胞から分化誘導した単球/マクロファージの機能の解析. 日本血液学会・日本臨床血液学会回総会プログラム・抄録集 66 回 46 回 Page940, 2004.

9) 塩沢裕介, 清河信敬, 竹野内寿美, 田口智子, 鈴木恭子, 坂口佐知, 斎藤正博, 大喜多肇, 藤本純一郎. B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病細胞に対する Insulin-like growth factor の作用. 日本血液学会・日本臨床血液学会回総会プログラム・抄録集 66 回 46 回 Page870, 2004.

10) 田口智子, 清河信敬, 竹野内寿美, 大喜多肇, 藤本純一郎. B 前駆細胞の分化誘導に対する IGFBP-6 の作用. 日本血液学会・日本臨床血液学会回総会プログラム・抄録集 66 回 46 回 Page812, 2004.

11) 森鉄也, 豊田恭徳, 高山順, 石井栄三郎, 井田孔明, 沖本由理, 菊地陽, 熊谷昌明, 杉田憲一, 角南勝介, 藤本純一郎, 土田昌宏, 東京小児がん研究グループ. 再発小児 ALCL に対する治療戦略 東京小児がん研究グループ登録例の後方視的解析. 日本血液学会・日本臨床血液学会回総会プログラム・抄録集 66 回 46 回 Page752, 2004.

12) 清河信敬, 松井翼, 竹野内寿美, 大喜多肇, 藤本純一郎. B 前駆細胞性リンパ芽球性リンパ腫の診断マーカーとしての CD179a/b の有用性. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 93 巻 1 号 Page413, 2004.

13) 竹野内寿美, 清河信敬, 大喜多肇, 藤本純一郎. 糖脂質 Gb3 を介して伝達される細胞骨格系再構成の誘導刺激. 日本病理学会会誌 (0300-9181) 93 巻 1 号 Page252, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児造血器腫瘍の分子・細胞遺伝学的診断の標準化に関する研究

分担研究者 林 泰秀 群馬県立小児医療センター 副院長

研究要旨 造血器腫瘍においては染色体・遺伝子異常が診断、治療法の決定や予後の推定に重要であり、小児造血器腫瘍の多施設が参加する大規模治療研究においても、標準的分子・細胞遺伝学的診断の確立は重要かつ緊急の課題である。昨年度は9名の染色体・遺伝子解析を専門とする小児血液専門家によるワーキンググループを編成し、分子・細胞遺伝学的診断の基準の作成を行った。実際の検体の採取、保存、運搬等の標準化と、診断に必要な遺伝子解析を必要度に応じたランク付けを行った。今年度は、実際に微小残存病変（minimal residual disease, MRD）の仕事に携わっている専門家によるMRD小ワーキンググループを立ち上げ、MRDの造血器腫瘍の診療と治療への応用について検討を行った。今後ガイドラインを決定し、層別化が有用かどうかを検討することにより小児造血器腫瘍の治療成績の向上に貢献できると思われる。

A. 研究目的

造血器腫瘍は形態のみならず、染色体・遺伝子異常が診断、治療法の決定や予後の推定に重要であり、小児造血器腫瘍の多施設が参加する大規模治療研究においても、標準的分子・細胞遺伝学的診断の確立は重要かつ緊急の課題である。昨年度は9名の染色体・遺伝子解析を専門とする小児血液専門家によるワーキンググループを編成し、分子・細胞遺伝学的診断の基準の作成を行った。実際の検体の採取、保存、運搬等の標準化と、診断に必要な遺伝子解析を必要度に応じたランク付けを行った。造血器腫瘍の正確な分子診断は、根拠に基づく治療を行うにあたっての基盤となる重要な作業である。今年度は、実際に微小残存病変（minimal residual disease, MRD）の仕事に携わっている専門家によりMRD小ワーキンググループを立ち上げ、MRDの造血器腫瘍の診療と治療への応用について検討を行った。

B. 研究方法

本邦の実際にMRDの仕事に携わっている専門家9名によりMRD小ワーキンググループを編成し、MRDの診療と治療への応用について検討を行った。またMRDのガイドラインの作成も目指した。

C. 研究結果

第1回MRD小WG会議では、各治療グループ、各施設の現状を紹介し、今後の方針につき討議を行った。第2回WG会議ではIgH, kappa, lambda, T細胞受容体（TCR）等の遺伝子解析を実際に行

っている愛知医大（京都府立医大）と岩手医大から年間の検索例数、MRDが検索可能であった成功率、MRD陽性による層別化の意義等につき検討が行われた。免疫学的方法（flowcytometry, FCM）による解析では、米国のSt. Jude Children's Hospitalに習得のために留学された三重大小児科の出口先生から紹介と、帰国後の実際の検索につき報告があり、実際に本邦ではどうするかを検討を行った。

D. 考察

欧米ではMRDが白血病の治療上重要な位置を占めており、本邦でもJPLSGにおいて急性骨髄性白血病（AML）のプロトコールが近々開始されるので、MRDの実用化に向けて大至急検討する必要がある。急性リンパ性白血病（ALL）はしばらくは各グループで治療が行われるが、将来的には合流する可能性が高く、ALLにおいてもMRDの実用化に向けて検討する必要がある。

遺伝子を用いたMRDでは、検索をする施設、用いるプローブの決定、費用をどうするか等いくつかの問題を抱えており、会を重ねて討議して煮詰めていく必要がある。

免疫学的方法による解析では、費用が安価である利点があるが、検体の送付方法、用いる抗体の選択、ゲーティングの仕方、感度の問題等を実際に施行しながら検討していく必要がある。

昨年からの懸案として、ALLとAMLでmultiplex real-time PCRを可能な限り初診時に中央で行う方向で検討を開始し、さらに業者も含めた精度管理の検討も必要と思われた。

E. 結論

MRD の仕事に携わっている専門家により MRD 小ワーキンググループを立ち上げ、MRD の診療と治療への応用について検討を開始した。次年度も実用化に向けてさらに検討を予定している。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Taketani T, Taki T, Sugita K, Furuichi Y, Ishii E, Hanada R, Tsuchida M, Sugita K, Ida K, Hayashi Y. FLT3 mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant acute lymphoblastic leukemia (ALL) with MLL rearrangement and pediatric ALL with hyperdiploidy. *Blood* 103: 1085-1088, 2004
2. Shimada A, Xu G, Toki T, Kimura H, Hayashi Y, Ito E. Fetal origin of the GATA1 mutation in identical twins with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia accompanying Down syndrome. *Blood* 103 :366, 2004
3. Shimada A, Maruyama K, Shitara T, Kato M, Cho K, Kobayashi T, Fujiu T, Tsuchida Y, Nishida A, Hayashi Y, Minakami H, Kozawa K, Kimura H. Proinflammatory cytokinemia associated with transient myelo-proliferative disorder in down syndrome. *Biol Neonate*. 85:167-172, 2004
4. Zhang Y, Zeleznik-Le N, Emmanuel N, Jayathilaka N, Chen J, Strissel P, Strick R, Li L, Neilly MB, Taki T, Hayashi Y, Kaneko Y, Schlegelberger B, Rowley JD. Characterization of genomic break-points in MLL and CBP in leukemia patients with t(11;16). *Genes Chromosomes Cancer*. 41:257-265, 2004
5. Takita J, Ishii M, Tsutsumi S, Tanaka Y, Kato K, Toyoda Y, Hanada R, Yamamoto K, Hayashi Y, Aburatani H. Gene expression profiling and identification of novel prognostic marker genes in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 40:120-32, 2004
6. Kato M, Kita H, Tachibana A, Hayashi Y, Tsuchida Y, Kimura H. Dual signaling and effector pathways mediate human eosinophil activation by platelet-activating factor. *Int Arch Allergy Immunol* 134 (Suppl 1) :37-43, 2004
7. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, Hayashi Y, Ohta S, Moritake H, Oda M, Nagatoshi Y, Kigasawa H, Ishida Y, Ohara A, Hanada R, Sako M, Sato T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 104: 3527-3534, 2004
8. Kawaguchi H, Taketani T, Hongo T, Park MJ, Koh K, Ida K, Kobayashi M, Takita J, Taki T, Yoshino H, Bessho F, Hayashi Y. In vitro drug resistance to imatinib and mutation of ABL gene in childhood Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Lymphoma* 46:273-276, 2005
9. Hiwatari M, Taki T, Tsuchida M, Hanada R, Hongo T, Sako M, Hayashi Y. Novel missense mutations in the tyrosine kinase domain of the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene in childhood acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22) or inv(16) (p13q22). *Leukemia* 19: 476-477, 2005
10. Ono R, Nakajima H, Ozaki K, Kumagai H, Kawashima, Taki T, Kitamura T, Hayashi Y, Nosaka T. Two-step Model of Leukemogenesis in Multiple Lineages by Dimerization of MLL fusion protein. *J Clin Invest* (in press)
11. Kuroiwa M, Hiwatari M, Hirato J, Suzuki N, Tsuchida Y, Shimada A, Shitara T, Taki T, Hayashi Y. Advanced-stage gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib in a 12-year-old girl with a unique mutation of PDGFRA. *J Pediatr*

Surg (in press)

12. Tsurusawa M, Manabe A, Hayashi Y, Akiyama Y, Kigasawa H, Inada H, Noguchi Y, Sawai N, Kobayashi R, Nagatoshi Y, Kawakami K, Nakahata T. Therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood: A retrospective study of 36 patients in Japan. *Leukemia Res* (in press)
 13. 林 泰秀. MLL 関連白血病の病態と治療。血液・腫瘍科 49: 11-19, 2004
 14. 林 泰秀、土田嘉昭. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の分子生物学。日本外科連合会誌 29: 158-163, 2004
2. 学会発表
1. 滝 智彦, 林 泰秀: 転座型白血病と遺伝子発現プロファイル解析。第 63 回日本癌学会学術集会, 福岡, 2004 年 9 月 29 日~10 月 1 日
 2. 小埜良一, 中島秀明, 尾崎勝俊, 熊谷英俊, 川島敏行, 滝智彦, 北村俊雄, 林泰秀, 野阪哲哉: MLL-SEPT6 融合蛋白は homo-oligomer を形成し, 恒常的活性型チロシンキナーゼの存在下に白血病発症を誘導する。第 63 回日本癌学会学術総会, 福岡, 2004 年 9 月 29 日~10 月 1 日
 3. 樋渡光輝, 滝 智彦, 林 泰秀: 小児白血病における受容体チロシンキナーゼ異常。第 46 回日本小児血液学会, 京都, 2004 年 11 月 22 日~23 日
 4. 嶋田明, 林泰秀, 竹谷健, 滝智彦, 田淵健, 花田良二, 多和昭雄, 土田昌宏, 堀部敬三, 月本一郎: AML99 プロトコール登録症例における FLT3 遺伝子異常の解析。第 46 回日本小児血液学会, 京都, 2004 年 11 月 22 日~23 日
 5. Chen Y, Takita J, Hiwatari M, Hanada R, Kikuchi A, Tsuchida M, Sugita K, Sako M, Taki T, Ogasawara M, Hayashi Y. Mutations of the PTPN11 Gene in Childhood Hematological Malignancies. 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 3-7, 2004
 6. Shimada A, Taketani T, Taki T, Tabuchi K, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Internal Tandem Duplication and Kinase Domain Mutation of FLT3 in Pediatric Acute Myeloid Leukemia Treated on Japan Cooperative AML 99 Protocol. 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 3-7, 2004
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

乳児白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 石井榮一 佐賀大学医学部 小児科 助教授

研究要旨

予後不良の MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対して、強力な化学療法と早期の造血幹細胞移植を併用した MLL03 治療研究を 2004 年より開始した。1 年間で JPLSG 登録が 19 例で、そのうち 11 例が MLL03 に登録された。早期再発が 1 例、寛解導入不能が 1 例で、それ以外の症例は順調に経過している。また有害事象は 3 例に MTX による肝機能障害があった。症例の登録やデータ報告を含めて本治療研究は問題なく遂行されており、治療成績の向上が期待される。

A. 研究目的

1 歳未満で発症する乳児白血病のうち、予後不良の乳児急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績を改善するための標準的治療法を確立する。

B. 研究方法

これまでの研究成果を基に、乳児 ALL のうち予後不良の MLL 遺伝子再構成陽性例に対して短期の強力な化学療法と寛解 4 ヶ月以内の早期造血幹細胞移植を行う治療法を実施する。研究の主エンドポイントは診断後 18 ヶ月の無イベント生存率に設定する。化学療法は寛解導入療法と強化療法 1、強化療法 2、造血幹細胞移植は血縁骨髄移植または非血縁臍帯血移植に限定し移植前処置は Bu/VP/CPA、GVHD 予防は CSA/MTX または FK/MTX とした。全ての症例を同一のプロトコルで治療することにより、MLL 再構成陽性乳児 ALL の予後因子が明らかになると考えられる。

（倫理面への配慮）これまで行われた治療研究の結果と今回の治療との違いについて十分に説明し、参加の同意を得る。不参加の場合にも不利益を被らないように配慮する。患者さんは連結可能匿名化を行い、人権にも配慮する。MLL を含めた遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

MLL03 治療研究は 2004 年 2 月に各参加施設に配布され、施設内の倫理委員会の承認を得た上で新規症例は随時データセンターに登録され治療が開始されている。これまで 1 年が経過し倫理委員会での承認は 70% 以上の施設で得られている。

JPLSG 登録は 19 例で、そのうち不適格症例 6 例

（AML/MDS 3 例、MLL 再構成陰性 2 例、治療開始遅延 1 例）、治療拒否または治療不能 2 例を除く 11 例が MLL03 研究に登録された。11 例中 1 例が再発、1 例が lineage switch による導入不能で死亡したが、9 例は順調に経過しており、治療成績の改善が期待される。また有害事象は 3 例に MTX による肝機能障害があったが治療遂行に支障はなかった。症例の登録やデータ報告を含めて本治療研究はすべての症例で問題なく遂行されており、開始 6 ヶ月目での効果安全性評価委員会の承認は得られている。

D. 考察

MLL03 治療研究は開始後 1 年が経過した。倫理委員会での承認施設も増加し、現在登録は月 1-2 例と目標症例数に近づきつつある。治療結果も予想通りで、乳児 ALL における早期の造血幹細胞移植により寛解後の再発を減少させ無イベント生存率を改善させると考えられる。また副作用の少ない移植前処置を用いることにより、晩期障害の軽減が可能となる。治療に支障をきたす有害事象もなく、治療研究は順調に遂行されている。本治療研究により乳児 ALL の予後因子が明らかになれば、次期治療研究では化学療法単独による治療群を設定できるものと考えられる。

E. 結論

乳児 ALL の MLL03 治療研究は MLL 再構成陽性乳児 ALL の予後を改善させ、副作用の少ない治療法の確立に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

これまで特に重篤な副作用は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosaka K, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, Hayashi Y, Ohta S, Moritake H, Oda M, Nagatoshi Y, Kigasawa H, Ishida Y, Ohara A, Hanada R, Sako M, Sato T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E (2004). Infant acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 104: 3527-3534

Kitazawa J, Tono C, Terui K, Kinukawa N, Oda M, Isoyama K, Ishii E, Ito E (2005) Successful outcome of mismatched hematopoietic stem cell transplantation from a related donor in an infant with acute lymphoblastic leukemia and a 9;11 translocation: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* (in press)

2. 学会発表

Ishii E (2003) Treatment of infant and adolescent ALL. Recent Advances in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Annual Meeting of the Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology, April; South Korea

Ishii E (2003) Treatment of infant ALL: the Japan Infant Leukemia Study. 14th Annual meeting of the International BFM Study Group, May, Paris

石井榮一 (2003) 小児造血器腫瘍における多施設共同研究の現況と展望-乳児白血病共同研究の現況. 第30回小児臨床薬理学会、9月、大阪

石井榮一 (2003) 小児造血器腫瘍の治療ならびに研究の現況と問題点-乳児白血病. 第41回日本癌治療学会、10月、札幌

石井榮一 (2003) 小児がんの遺伝的背景 小児科診療と研究の方向性. 家族性血球貪食症候群の病態と遺伝子解析研究. 第9回家族性腫瘍研究会、6月、東京

石井榮一 (2003) 小児白血病・悪性リンパ腫に対する化学療法: 現状と問題点. 乳児急性リンパ性白血病における化学療法の成績と今後の展望. 第45回日本小児血液学会、10月、金沢

石井榮一 (2004). 教育講演. 乳児白血病の発症機序とその治療成績. 第66回日本血液学会・第46回日本臨床血液学会、9月、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 土田昌宏 茨城県立こども病院 小児科 副院長

研究要旨

本研究の目的は 小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph⁺ ALL) の標準的な治療法を開発することである。国内の代表的な3つの研究グループ (国内全症例の8割をカバーする) の代表者により委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験を計画した。ALL の疑われる全症例において分子生物学的診断法を用いて化学療法開始後1週間以内に Ph⁺ ALL の診断を確定する。化学療法は高い寛解導入率および高い寛解維持率を有する東京小児がん研究グループ (TCCSG) の治療法を採用する。また、全例に対して非血縁骨髄および臍帯血をも含めた同種造血幹細胞移植を統一した前処置により行う。また移植前にすべての症例において未だに Ph⁺ ALL に対して承認の得られていない薬剤である imatinib mesylate を用い、その効果を分子生物学的診断法により判定する。委員会において以上の研究計画が立案・承認された。その後計画の妥当性 (科学的側面および倫理的側面) が小児血液学会の審査委員会により審議されていたが、04年10月に承認が得られた。各施設の審査委員会での審議の後に症例登録が開始された。05年3月の時点で4例が登録されている。

研究協力者

真部淳 聖路加国際病院小児科 副医長

A. 研究目的

小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph⁺ ALL) に対する標準的な治療法を開発する。

B. 研究方法

我が国における3つの研究グループ (国内全症例の8割をカバーする) の代表者により委員会を組織し、統一的な治療を用いた臨床研究を行う。また、未だに Ph⁺ ALL に対して承認の得られていない薬剤である imatinib mesylate を製薬会社から無償で提供してもらい、プロトコールに組み込む。なお、本疾患はいまだに化学療法による無イベント生存率が10%程度ときわめて低いため、全例において同種移植が行われることに倫理的な問題はない。成人および小児の慢性骨髄性白血病における使用経験によると、新薬である imatinib mesylate の使用による重篤な有害事象は考えにくい、データセンターによる組織的な監視を行い、患者の健康被害を最小限に止める方針である。また臨床研究の途中でも研究を中止することができるような措置を取る予定である (効果安全性評価委員会の設置)。

C. 研究結果

ALL の疑われる全症例において分子生物学的診断法を用いて化学療法開始後1週間以内に

Ph⁺ ALL の診断を確定する。化学療法は高い寛解導入率および高い寛解維持率を有する東京小児がん研究グループ (TCCSG) の治療法を採用する。また、全例に対してドナーとして非血縁骨髄および臍帯血を含めた同種造血幹細胞移植を、統一した前処置により行う。以上に加えて、すべての症例において移植直前に imatinib mesylate を用い、その効果を分子生物学的診断法により判定する。当該委員会において研究計画が立案・承認された。その後計画の妥当性 (科学的側面および倫理的側面) が小児血液学会の審査委員会により審議されていたが、04年10月に承認が得られた。各施設の審査委員会での審議の後に症例登録が開始された。05年3月の時点で4例が登録されている。

D. 考察

国内における小児 ALL に対する臨床試験は今までもっぱら各研究グループにより個別に行われていたが、本臨床試験の立案は従来のグループを越えた、いわゆるインターグループ研究である。科学的根拠を有する結果が得られることが期待