

- 1) 白血病・リンパ腫になりやすい体質の研究
- 2) 薬の効きやすさの体質の研究
- 3) 薬の副作用のでやすさの体質の研究
- 4) 二次がんになりやすい体質の研究

これらの研究を通して、小児がんの発症要因を明らかにし、急性毒性に配慮したテーラーメイド医学を実現し、さらに晩期障害や二次がん発生に関与する遺伝因子を明らかにする。

## 2. 保存対象となる検体

保存対象となる検体は、患者寛解期末梢血、骨髓血、口腔粘膜、白血病細胞が混在する末梢血や骨髓血、リンパ芽球様細胞株、繊維芽細胞などが考えられる。しかし、経費の面、保存作業にかかる煩雑さを考慮すると、とりあえず末梢血検体を主に保存することにし、その他の検体保存については、成育医療センターとさらに協議することが必要とされた。

## 3. 検体の搬送と保存

検体保存事業は、今後の白血病リンパ腫に関する基礎的な研究では重要であるが、さしあたって患者にはメリットがない。このような研究計画を患者主治医に依頼するには、せめて検体の送付について、機械的に対応できるようなシステムが必要との意見が強く提出され、結局外注業者に検体の搬送を依頼し、DNA 抽出まで外注業者に委託し、それを成育医療センターに保存することとなった。これにより搬送、DNA 抽出に関する費用が発生するが、厚生科学研究費にて当面は対応することとした。以前は経費の問題が解決できず、細胞はペレットで保存するし、DNAは研究者レベルで抽出するという形だったので、システムの考え方としては大きな進化を遂げたことになる。

## 4. 個人情報の保護

末梢血採取施設において、患者の個人情報

は連結可能匿名化処理がなされる。そこで割り振られた J P L S G 番号により、検体は外注業者に搬送され、DNA を抽出される。その後、国立成育医療センター研究所に搬送され、検体保存番号が付与され、検体は DNA として保存される。検体保存施設では、JPLSG 番号と検体保存番号の対照表を保存する。検体保存施設は、検体分譲時に新たに検体分譲番号を付与し、検体保存番号との対照表を別途管理する。従って、研究施設にとっては、検体は 3 重に匿名化を受けた検体ということになる。

検体提供者からの要請、あるいは研究結果からどうしてもその結果を検体提供者に伝えたい方がよいと思われる場合には、J P L S G 運営委員会（前者の場合）、および研究者の所属する施設の倫理委員会（後者の場合、運営委員会に加えて）の承認を得た上で、連結可能な個人情報のキイを解除し、個人情報に至る。必要な場合は、遺伝カウンセリングを用意する。

## 5. 情報の公開

研究者の所属する倫理委員会において、その研究計画が再度検体提供者から同意を取得した方がよいと判断された場合以外は、検体提供者からの再同意の取得は行わない。それに代わる方法として、J P L S G のホームページ上に研究課題、対象疾患、研究期間、研究意義・目的・方法、連絡先、苦情窓口などを、「疫学研究に関する倫理指針」3. 1. (2) 細則に従い公開する。

## D. 考察

昨年に引き続き、生殖細胞系列の遺伝子解析研究に使用する末梢血検体等の保存に関する規約の整備、説明同意文書、同意書の作成を行った。アレイ解析によるヒトゲノム情報は飛躍的に増加しており、今後テーラーメイド医療への応用に対する期待感が高まる。J

PLSGとして、登録症例の末梢血の収集・保存は、将来独自のJPLSG研究の進展を図るには必要不可欠な事業である。特に小児白血病リンパ腫患者は数が少ないので、時間をかけた地道な検体収集が重要である。

結果に詳しく述べたが、検体保存に対する考え方が大きく修正され、主治医の搬送に係る負担を軽減し、検体の収集率の向上を図るために、搬送は外注業者に依頼し、引き続きDNA抽出までおこなうことになった。これはJPLSG全体としては大きな前進と思われ、評価に値する。

昨年の「疫学研究の倫理指針」全面改訂に伴い、包括同意に対する厚生労働省の考え方がかなり鮮明になったと思われる。原則として包括同意は認められず、検体提供者からは再同意をいただくか、あるいは研究課題、目的等を何らかの形で公開し、検体提供者に拒否する権利を残すという、従来からの原則の再確認が行われている。我々JPLSGは、その研究目的を白血病患者リンパ腫に限定した研究として同意をいただいている。これは、ゲノム指針によるA群資料とB群資料の中間に位置づけられる。このような検体をどう扱うかについての倫理委員会でのコンセンサスはまだないと思われる。しかし、A群資料として扱うには、説明内容が必ずしも十分ではないことは明らかである。JPLSGとしては、原則、課題、目的等の公開、倫理委員会の指示があれば再同意の取得という考え方で研究を行うことにした。公開情報の中には、研究者への連絡先、苦情申立先が明記されることになり、患者からの拒否権が行使可能な環境を整えることになる。

#### E. 結論

生殖細胞系列の遺伝子解析研究に関する規約、説明同意文書、同意書を作成した。現在、倫理WGでは、倫理委員会申請のための研究

計画書を作成中であり、検討が終了次第、日本血液学会の倫理委員会の審査を受ける予定である。

#### F. 健康危険情報

本研究で実施中の臨床試験において、治療中死亡例が、MLL03で2例、B-NHL03で2例、ALB-NHL03で1例、AML-05で1例が報告された。いずれも有害事象に対して一層の注意を払うことで臨床試験の継続が認められている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 吉成みやこ、土屋 滋：臨床検体研究と倫理 小児外科 39：1272-1276、2007

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案

なし

##### 3. その他

なし

日本小児白血病リンパ腫研究グループ登録患者における生殖細胞系列遺伝子解析用検体の収集・保存と分譲に関する規約(案) ver.2.1

平成 19年 4月 8日

(目的)

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、小児白血病・リンパ腫患者の薬理遺伝学的解析、ゲノムワイドな生殖細胞系列の遺伝子解析研究(注1)を行い、その病態解明、治療法の向上、および晩期障害予防のための研究推進に資することを目的として、検体を保存する。

2. 患者および家族の人権を守りつつ、わが国の小児白血病・リンパ腫研究を展開するために、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ登録患者における生殖細胞系列遺伝子解析用検体の収集・保存と分譲に関する規約」を作成する。

注 1:「言葉の定義」を参照。

(検体)

第 2 条 生殖細胞系列の遺伝子解析研究用検体(以下、検体という)とは、末梢血、骨髄血、口腔粘膜、腫瘍組織、白血病細胞、リンパ芽球様細胞株、線維芽細胞を指す。

(対象症例)

第 3 条 JPLSG の研究対象となっている疾患を有し、JPLSG に登録され、かつ生殖細胞系列の遺伝子解析研究に対する同意が得られた患者を対象とする。

(解析候補遺伝子)

第 4 条 解析候補となるヒト遺伝子やその多型は数も膨大で、かつ内外の研究の進展に伴って今後次々に追加されていくと思われ、現時点で全てを特定することは困難である。研究期間の更新にあたり、新たに判明した解析候補遺伝子は、研究計画書に追加する。

(検体採取施設)

第 5 条 規約に則って検体を提供する医療機関は、JPLSG 施設および個人会員(以下、JPLSG 会員)でなければならない。

2. JPLSG 会員は、検体の研究等を目的とした採取と保存に先立って、採取施設の長の承認を受ける必要がある。

(検体保存施設)

第6条 JPLSGは、検体保存を国立成育医療センター研究所に委託する(以下、保存施設)。保存施設は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い業務を遂行する。

<委託業務の内容に関する細則>

- ・検体の収集・保存
- ・保存施設運用規定(別に定める)
- ・研究者から請求された検体の分譲
  - ・ JPLSG データセンター(以下、データセンター)と研究者を仲介し、研究計画書に記載された患者診療情報を研究者に提供

2. 保存施設は、検体を適正な品質管理の下に保存するが、採取や運搬に伴う質の低下、不慮の災害や事故による検体の損失については、その責任を問われない。

(個人情報の保護)

第7条 研究計画書に定められた研究期間は、疾患名、治療内容、治療反応性、予後、晩期障害、二次がん発生の有無など、長期に渡る患者の診療情報を必要としており、検体は患者の個人情報が外部に漏れないように連結可能匿名化処理を行い、患者あるいはプロトコール研究に有益な情報をもたらす研究に限定して使用する。

2. 氏名、生年月日、カルテ番号その他特定の個人を識別できる患者個人情報と登録コード対照表は、患者主治医が属する参加施設が保管する。
3. 検体保存番号は、保存施設にて管理する。
4. 採取施設、保存施設には、個人情報管理者を置く。

(患者の権利の保護)

第8条 検体保存に当たっては、患者に十分な説明を行い、同意を取得する。

2. 患者は、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できる。
3. 患者からの問い合わせ、苦情には、迅速かつ適格に対応しなければならない。
4. 参加施設の長は、必要に応じて適切な遺伝カウンセリング体制の整備又は適切な施設の紹介等により、提供者及び家族、又は血縁者が遺伝カウンセリングを受けられる様配慮する。
5. 連結可能匿名化検体を使用した検査および研究結果の患者に対する開示、非開示の判断は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準じて運営委員会が行う。

(検体の保存に関する書面による説明と同意)

第9条 主治医は、原則として患者が寛解状態に入った時点で、検体の採取、保存施設への搬送、

保存と研究用使用に関する説明を行い、書面による同意を得る。

2. 治療開始後1ヶ月から2ヶ月の時点で寛解に入らない場合は、その時点の検体を、腫瘍細胞の混入率を明記した上で、患者の年齢に応じたアセントと代諾者の同意を取得後、保存する。
3. 患者による同意撤回は、いつでも可能である。同意撤回の意思は書面にて確認し、同意が撤回された検体は、速やかに廃棄する。

#### <説明文書の記載に関する細則>

患者あるいは代諾者に対する書面による説明には、以下のことが含まれていること。

- ・提供の依頼を受けた患者は、提供に同意しないことにより不利益を受けないこと。
- ・患者または代諾者等は、自らが与えた同意について、いつでも不利益を受けることなく文書により撤回出来ること。
- ・患者または代諾者等は、同意文書の撤回があった場合には、原則として、当該提供者に係わる検体および研究結果を匿名化して廃棄し、その旨を患者または代諾者に文書により通知しなければならないこと。
- ・検体の提供は無償であること。
- ・一度提供された検体は患者には返却されないこと。
- ・研究により得られた知的財産権の帰属のこと。
- ・遺伝カウンセリングのこと。

2. 同意書の内容は、その目的により「ヘルシンキ宣言」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」「個人情報の保護に関する法律」等、国が定める指針に則ったものでなければならない。

#### (アセントあるいは書面による同意の適応年齢)

第10条 対象とする患者は未成年者であるため、それぞれの理解力に応じた説明を行い、患者自身のアセントを取得するように努めなければならない。

2. 12歳以上20歳未満の患者は代諾者からの書面による同意に加え、原則として患者自身の書面によるアセントを取得するよう努める。
3. 患者が7歳以上12歳未満の場合には、代諾者からの書面による同意に加え、原則として患者自身の口頭によるアセントを取得するよう努める。
4. 連結可能匿名化が行われている研究期間内に患者が20歳に達した場合には、可能な限り改めて本人の同意を得る。

#### (保存検体の情報)

第11条 保存された検体の疾患名、保存年、種類、量、可能な供給形態(細胞あるいはDNA)な

どの情報は、JPLSG 会員に公開される。

2. 保存検体の情報公開を、定期的に行う。
3. データセンター・保存施設は、研究計画書に記載された診療情報以外の情報を、研究者に提供してはならない。

(検体の収集・保存期間の更新)

第11条 JPLSG は、新たに判明した解析候補遺伝子等を付け加え、定期的に研究計画を更新する。

2. 検体採取施設は、定期的に検体採取・保存期間の延長に関する施設長の承認を得る。
3. 検体保存施設は、定期的に検体採取・保存期間の延長に関する施設長の承認を得る。

(費用の負担)

第 12条 当研究計画における患者の費用の患者負担はない。

2. 検体の採取・搬送・保存に関する費用は、JPLSG と保存施設が協議の上負担割合を決定し、支払うものとする。

(検体分譲の手順)

第 13条 検体は、小児白血病・リンパ腫の病態解明、治療法の向上、および晩期障害の予防のための研究に限定して分譲される。

2. 検体利用を計画する研究の申請者は、運営委員会に研究計画書を提出し、承認を得なければならない。
3. 検体は無償で研究者に分譲される。検体の分譲に関し発生する搬送料、DNA 抽出に関わる費用等は、全てを研究者が負担する。

(検体の分譲を受ける資格)

第 14条 検体の分譲依頼を行うものは、JPLSG 会員でなければならない。

2. 研究計画は、研究者の所属する機関の倫理審査を受け、施設長の承認を受けているものでなければならない。

(結果の取り扱い)

第 15条 連結可能匿名化検体を使用した検査および研究結果の開示、非開示の判断は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準じておこなう。

2. 研究者は、研究成果を運営委員会に報告しなければならない。

3. 研究成果を論文や学会で発表する場合は、事前に運営委員会にて審査を受けなければならない。共著者の基準については別に定める。
4. 運営委員会は、研究結果の知的財産権が問題となる場合、公開に先立ち、的確かつ公正にその帰属を判断しなければならない。
5. 研究成果の公開に当たっては、JPLSGの研究であることを明記する。
6. 発表担当者は、既に公表された研究成果、治療成績については、問い合わせに応じる義務がある。

(内規の改正等)

第17条 本規約は、JPLSG 運営委員会の審議を経て、改正することができる。

附則

この規約は、平成19年 月 日から実施する。

「言葉の定義」

生殖細胞系列の遺伝子解析研究とは、子孫に受け継がれる生殖細胞系列変異、遺伝子多型などのヒトゲノム・遺伝子解析研究を指す。

2008. 3. 19 版

＜生殖細胞系列遺伝子解析研究のための検体提供のお願い＞  
(代諾者用)

## ＜はじめに＞

あなたのお子様は現在日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の臨床研究にのっとして治療を受けておられます。すでにあなたのお子様の診断に用いた検体で余ったもの(余剰検体)は、大切に保存させていただいております。今回は、あなたのお子様の現在の末梢血を頂戴し、保存したいというお願いです。あなたのお子様の現在の末梢血は治療により腫瘍細胞が減少した状態で、健全な白血球を多く含んでいると思われれます。健全な白血球からはあなたのお子様もともと持っておられる体質を調べることができます。先にいただいた腫瘍細胞は、これらのもとの体質に何らかのダメージが加わり癌化したものなので、本来の体質を調べるのには適しておりません。我々は、あなたのお子様の現在の末梢血より DNA を抽出して保存し、将来的には発癌に関係する遺伝子や、薬剤への反応性に関係する遺伝子などを研究したいと考えております。これらの研究は、大勢の患者様の検体を解析させていただいてはじめて意味をもつものであり、結果がでるまでに 10 年、あるいは 20 年以上かかるかもしれません。それゆえに、あなたのお子様から検体をいただいたとしても、この研究があなたのお子様の治療に役立つわけではなく、同じ病気にかかる未来の子ども達のための研究であることをご承知ください。

## ＜言葉の定義＞

生殖細胞系列遺伝子解析研究とは、子孫に受け継がれる生殖細胞系列変異、遺伝子多型などのヒトゲノム・遺伝子解析研究を指します。生殖細胞系列遺伝子は寛解期の末梢血などの健全な細胞より得ることができます。

## ＜生殖細胞系列遺伝子解析用検体のご提供の目的＞

小児白血病・リンパ腫患者の生殖細胞系列遺伝子解析用検体を保存し、1) 癌になりやすい体質の研究、2) 薬の効きやすさの体質の研究、3) 薬の副作用のでやすさの体質の研究に使用します。どの遺伝子を調べたらいいのかは現在すべてがわかっているわけではありませんので、今後の研究の進歩に応じて研究計画をたてていきます。

## ＜ご提供いただきたい検体＞

JPLSG の臨床研究に参加されている患者様を対象として、最初の寛解導入療法終了後の末梢血 5ml をご提供いただきたいと思っております。状況により、時期が遅れることがあってもかまいません。また、末梢血以外の検体(骨髄や頬粘膜細胞など)を頂戴したい場合には、改めてご相談いたします。

## ＜ご提供いただいた検体を研究に役立てるためのしくみ＞

## 1) 採取の手順

治療のための通常の採血の折に、血液を多めに(5ml)とらせていただきます。

## 2) 保存の手順

あなたのお子様の検体は、JPLSG が委託した検査会社へ送られ、DNA が抽出されます。DNA は JPLSG 検体保存センター(国立成育医療センター)へ移送され、保存されます。検体は少しずつ研究に利用されますが、残っている検体がある限りは、10 年ごとに倫理委員会で保存の更新のための審査を受けた上で、保存が継続さ



れます。

### 3) 研究利用の手順

研究を計画する者は、自身が所属する施設の倫理委員会と、JPLSG に設置した研究審査委員会の両方に研究計画を申請し、審査を受けます。研究者が所属する施設の倫理委員会は、国の定めるヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針にのっとり、検体提供者が適切に保護されているかどうかを審査します。一方、JPLSG の研究審査委員会は、申請された研究が、小児がんの治療法の進歩や副作用の予防に結びつくものであるかどうかを審査します。両方の審査で承認された場合には、JPLSG から保存センターに連絡が行き、あなたのお子様の検体は研究者に分譲されます。研究計画は、JPLSG のホームページに、研究課題、目的、研究対象、研究期間、連絡先などとともに公開されます。いつでもこのホームページをご覧になり、提供した検体が使われるのをやめて欲しいと思われる場合は、ホームページ上の連絡先や主治医に申し出てください。また、まれだと思いますが、倫理委員会とJPLSG運営委員会において必要と認められた場合には、研究を開始する前にもう一度研究の説明を行い、同意やアセントをいただくこともあります。

#### <個人情報の保護と匿名化>

あなたのお子様の氏名、電話番号などの個人情報は、治療施設以外に知られることはありません。治療施設と JPLSG 本部は、プロトコール遂行のために匿名化された JPLSG 番号を使って連絡をとりあいます。個人情報と JPLSG 番号を連結するための対照表は、治療施設が保管します。あなたのお子様の治療経過などの情報は JPLSG 番号のもと、JPLSG のデータセンターに保存されます。治療経過などの情報とは、疾患名、治療内容、治療反応性、予後、晩期合併症、二次がん発生の有無などです。

今回、あなたのお子様の検体を保存する同意が得られた場合には、保存のための保存番号が新しく作られます。JPLSG と保存センターは、JPLSG 番号と保存番号の対照表を保管しますが、JPLSG 番号と個人情報との対照表は治療施設にしかないため、JPLSG も保存センターもあなたのお子様の個人情報を知ることはありません。さらに、保存センターが研究者に検体を分譲する場合には、保存番号と分譲番号の対照表を作成した上で、分譲用の番号にて研究者に渡されます。このように、あなたのお子様の個人情報は、個人情報—JPLSG 番号—保存番号—分譲番号と 3 重の匿名化処理により守られます。個人情報と連結する対照表は採取施設にしかありませんので、保存施設や研究施設からは個人情報は知ることができません。しかし、お子様にとって結果をお知らせすることが重要な意味を持つ場合には、研究施設の倫理委員会および JPLSG の運営委員会の承認のもとに、お子様の個人情報に関する対照表を開き、結果をお伝えすることがあります。

#### <研究成果の公開について>

研究の結果は学会や学術雑誌ならびに報道を通して医学界ならびに社会に対して広く公表され、小児白血病・リンパ腫の診断・治療の改善のための新しい知識として、広く社会に役立てられます。また、JPLSG のホームページ (<http://www.jp1sg.jp/>) でも研究結果をご覧いただけます。

#### <研究結果の開示について>

お子様の研究結果の開示については、一人一人の研究結果を積み重ねた上でないとその意味づけは困難なことが多いため、個別に結果を開示することは、かえって提供者の混乱を招く恐れがあるので、原則として行いません。

#### <知的財産権の帰属先と費用負担>

ご提供いただいた生殖細胞系列遺伝子解析用検体を用いた研究から大きな成果が得られ、将来的に知

的財産権が生じる可能性があります、その権利は国・研究機関・民間企業を含む共同研究機関および研究者などに属することになり、患者さまやご家族に金銭的な利益をお支払いすることはありません。

一方、生殖細胞系列遺伝子解析用検体の保存のために必要な費用や研究に必要な費用は、公的・私的機関の研究に対する助成金や寄付金から支出され、患者さまあるいはご家族が負担することはありません。また、ご提供いただいた検体は、研究者には無償で提供されますので、決して売買されることはありません。

#### < 検体提供の任意性と同意撤回の自由 >

生殖細胞系列遺伝子解析用検体および基礎情報のご提供については自由意思でお決めください。同意されない場合でも患者さまやご家族の不利益になるようなことはありません。また、一度同意していただいた場合でも不利益を受けることなくいつでも同意を取り消すことができます。その際は、「同意撤回書」にご記入いただき担当医にお渡しください。同意が撤回された場合には保存検体は破棄されます。この場合でも、患者さまに検体をお返しすることはできません。

#### < 予側される危険性・不利益 >

1) 検体は嚴重に個人情報保護のために、三重の匿名化処理を行った上で分譲されます。個人情報と直接結びつく対照表は、採取施設にしかありませんし、その対照表のキイを開けて患者情報や研究結果を連結させるには、倫理委員会と JPLSG 運営委員会の承認が必要となるので、個人情報漏洩の可能性は極めて低いものと考えられます。

2) 通常の採決の際に、およそ 5ml 余分に採血させていただきます。採血による子どもさんの痛みは、子どもさんに一時的な不快感を与える可能性があります。

3) 研究の途中で単一遺伝子疾患に偶然遭遇する機会是否定できません。その場合は、検体を提供いただいた子どもさんや代諾者の方はその事実を知っていた方がよい場合もあります。研究者は倫理委員会および JPLSG 運営委員会に相談し、その指示により、子どもさんと代諾から再度同意を取得し、再検査を行った上、遺伝子カウンセリングの形で結果をお伝えいたします。

#### < あなたのお子様への説明 >

検体をご提供いただく前に、あなたのお子様に説明させていただきたいと考えております。検体を用いた研究があなたのお子様の治療のためではなく、将来の子ども達のためであることを伝え、あなたのお子様の希望や意思を尊重したいと思います。JPLSG では、原則として 7 歳以上の患者さまには説明をさせていただき、12 歳以上の患者さまからは書面による同意をいただきたいと考えております。また、検体保存中に 20 歳に達した患者さまには、可能な限り、改めて同意されるかどうかをお聞きしたいと思っております。ただし、医師からいきなり患者さまご本人に説明するというのではなく、ご家族と十分に相談させていただいた上で、どのようにするかを決めたいと存じます。

以上、JPLSG による生殖細胞系列遺伝子解析用検体の小児がん研究への利用のための保存事業の趣旨をご理解頂き、生殖細胞系列遺伝子解析用検体の提供にご協力くださいますようお願いいたします。ご提供いただきました検体を使用した研究から、他に代えがたい貴重な研究成果が得られ、将来同じ病気に苦しむ患者さまやご家族に大きな恩恵が与えられることを願っております。

<この研究に対する問い合わせ先>

> 患者主治医 氏名:

所属:

電話:

ファックス:

e-mail:

> 研究責任者 氏名:土屋 滋

所属:東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

住所:〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

電話:022-717-7284

ファックス:022-717-7290

e-mail:[tsuchiya@idac.tohoku.ac.jp](mailto:tsuchiya@idac.tohoku.ac.jp)

> 検体保存責任者 氏名:藤本純一郎

所属:国立成育医療センター研究所

住所:〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話:03-3416-0181(内線 4053)

ファックス:03-3416-4147

e-mail:[ifujimoto@nch.go.jp](mailto:ifujimoto@nch.go.jp)

> JPLSG運営委員長 氏名:堀部敬三

所属:国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

住所:〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

電話:052-951-1111(内線 3121)

ファックス:052-963-5503

e-mail:[horibek@nnh.hosp.go.jp](mailto:horibek@nnh.hosp.go.jp)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究への協力の同意文書

\_\_\_\_\_ 病院長殿

私は、今回の研究（研究題目：日本小児白血病リンパ腫研究グループ登録患者における生殖細胞系列遺伝子解析用検体の収集・保存と分譲）について、説明者（氏名：\_\_\_\_\_ 所属：\_\_\_\_\_）より説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しました。

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うこと
- 研究の目的、意義、方法、試料の保存方法と保存期間、試料を廃棄する場合
- あなたが研究協力者に選ばれた理由
- 希望すれば、詳しい研究計画書を閲覧できること
- 遺伝子解析による利益および予測される危険性や不利益がありうること
- 個人情報 は匿名化処理により厳重に管理されること
- 研究課題や目的は、JPLSG ホームページ上で閲覧可能であること
- 研究結果は、個人情報が判らないようにして学術発表やホームページ上に公開すること
- 研究結果は、原則として個人にはお伝えしないこと
- 研究の結果、単一遺伝子疾患等であることが判明した場合には、倫理委員会に諮った上で、再検査を行い、希望があれば結果を知らせる場合があること
- 予測される危険性・不利益があること
- この研究から知的財産権が生じた場合は、あなたには属しないこと
- 研究への協力は自由意志で行うものであり、協力しない場合でも不利益にならないこと
- 希望すればいつでも研究協力を中止できること
- 研究に要する費用は研究費でまかなわれ、試料提供は無償であること
- 希望すれば、遺伝カウンセリングが受けられること

その上で、私の提供する試料が、JPLSG の白血病・リンパ腫研究のために使用されることに同意します。

平成 年 月 日

住 所 〒 \_\_\_\_\_

氏 名： \_\_\_\_\_ 【本人の署名】

代諾者氏名： \_\_\_\_\_ （本人との関係： \_\_\_\_\_） 【代理人の署名】

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 三重大学大学院医学系研究科 小児発達医学 教授

**研究要旨** 免疫学的診断のための標準的解析パネルを検討し、小児急性白血病のマーカー解析パネルを作成した。また、中央診断施設において診断された症例のマーカー解析データを用いて、小児造血器腫瘍の免疫学的診断基準を作成した。B-precursor 急性リンパ性白血病（ALL）は「CD19、CD79a、CD20、CD22 抗原のうち2つ以上が陽性、かつ Igκ と Igλ が陰性」、Pre-B ALL は「CD19、CD79a、CD20、CD22 抗原のうち2つ以上が陽性、細胞質内 μ 鎖（Cyt-μ）陽性、かつ Igκ と Igλ が陰性」、成熟 B 細胞 ALL は「CD19、CD79a、CD20、CD22 抗原のうち2つ以上が陽性、かつ Igκ または Igλ が陽性（μ 鎖の発現は必須ではないが重要な参考所見とする）」、T 細胞 ALL は「CD3（細胞表面、細胞質内は問わない）が陽性、かつ CD2、CD5、CD7、CD8 抗原のうち1つ以上が陽性」を、それぞれの免疫学的診断基準とした。急性骨髄性白血病（AML）に関しては、細胞形態学的分類（FAB 分類）別に種々の骨髄系抗原の発現パターンを解析し、それぞれの分類に特徴的な抗原発現プロフィールを明らかにした。さらに、異なる細胞系統の抗原を発現する白血病（骨髄系抗原を発現する B 細胞系 ALL、骨髄系抗原を発現する T 細胞 ALL、リンパ系抗原を発現する AML）、および Mixed-lineage leukemia についても検討し、それぞれの免疫学的診断基準を作成した。今後は、作製した診断基準に従って、標準的な小児造血器腫瘍の免疫学的診断がなされることが望まれる。

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を選択に必要な小

児造血器腫瘍の免疫学的診断の精度の向上とその標準化を行うことを最終的な研究目的としている。平成19年度においては、小児急性白血病の初発時における免疫学的診断のための標準的なマーカー解析パネル、および免疫学的診断基準（案）を作成した。

## B. 研究方法

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）において、フローサイトメトリー法によりマーカー検査が実施された小児急性白血病の解析データを詳細に再検討した。その結果を踏まえて、小児急性白血病初発時の免疫学的診断のための標準的なマーカー解析パネルを作成した。さらに、それぞれの免疫学的診断分類別に、各造血細胞系統の抗原の発現パターンを明らかにし、免疫学的診断基準（案）を作成した。

## C. 研究結果

### ① 小児急性白血病初発時の免疫学的診断のためのマーカー解析パネル

細胞表面抗原28種類、細胞内抗原6種類からなるCD45ゲーティング法を用いた標準的なマーカー解析パネルを作成した。

	FL1 (FITC)	FL2 (PE)	FL3 (PerCP)
1	CD10	CD33	CD45
2	CD19	CD13	CD45
3	Ig-κ	Ig-λ	CD45
4	HLA-DR	CD34	CD45
5	CD20	CD56	CD45
6	CD2	CD7	CD45
7	CD15	Glycophorin-A	CD45
8	CD64	CD41	CD45
9	CD5	CD3	CD45
10	CD4	CD8	CD45
11	CD65	CD117	CD45
12	CD36	CD42b	CD45
13	CD61	CD14	CD45
14	TdT	MPO	CD45
15	cyCD3	cyCD79a	CD45
16	Ig-μ	CD22	CD45
17	Cyt-μ	cyCD22	CD45
参考	Ig-κ	Ig-λ	CD19

微小残存白血球細胞の検出、およびそのフォローアップに必要な抗原に関しては、この急性白血球初発時の免疫学的診断のためのマーカー解析パネルからは省いた。

### ② 小児急性白血病の免疫学的診断基準の作成

中央診断施設においてマーカー解析が実施されたB-precursor ALL (1451例)、Pre-B ALL (165例)、成熟B細胞 ALL (44例)、T細胞 ALL (224例)、AML (372例)の解析データを詳細に検討した。

B-precursor ALLのマーカー解析データ (Pre-B ALLを含む)の検討結果より、B-precursor ALLの免疫学的診断基準を、「CD19、CD79a、CD20、CD22抗原のうち2つ以上が陽性、かつIgκとIgλが陰性」とした。

### B-precursor ALLの抗原発現

抗原	陽性率	症例数	陽性数	陰性数
CD19	99.4	1451	1443	8
cCD79a	99.9	742	741	1
Igκ or Igλ	0.0	1391	0	1391
HLADR	98.3	1384	1360	24
CD20	22.4	1421	319	1102
IgM	3.3	668	22	646
Cyt-μ	14.9	1425	212	1213
CD10	91.9	1449	1332	117
cCD22	89.8	597	536	61
CD22	74.3	1399	1039	360
TdT	95.4	758	723	35
CD13	37.3	1444	538	906
CD34	72.4	1385	1003	382
CD56	3.7	985	36	949
CD33	30.1	1447	436	1011
cCD3	0.0	665	0	665
MPO	0.0	715	0	715
CD2	4.0	1439	58	1381
CD7	4.2	1443	60	1383
CD14	0.7	1108	8	1100
CD4	1.1	1137	13	1124
CD8	1.4	980	14	966

Pre-B ALL に関しては、「CD19、CD79a、CD20、CD22 抗原のうち2つ以上が陽性、Cyt- $\mu$ が陽性、かつ Ig $\kappa$ と Ig $\lambda$ がともに陰性」を免疫学的診断基準とした。

#### Pre-B ALL の抗原発現

抗原	陽性率	症例数	陽性数	陰性数
CD19	100.0	165	165	0
c CD79a	100.0	61	61	0
Ig $\kappa$ or Ig $\lambda$	0	164	0	164
HLADR	100.0	163	163	0
CD20	24.5	163	40	123
Cyt- $\mu$	100.0	165	165	0
CD10	94.5	165	156	9
cCD22	98.4	61	60	1
CD22	75.8	165	125	40
TdT	82.0	61	50	11
CD13	29.7	165	49	116
CD34	41.5	164	68	96
CD56	1.4	73	1	72
CD33	18.2	165	30	135
cCD3	0.0	61	0	61
MPO	1.5	67	0	66
CD2	0.0	165	0	165
CD7	3.0	165	5	160
CD14	0.6	163	1	162
CD4	0.0	87	0	87
CD8	1.1	87	1	86

成熟 B 細胞 ALL は「CD19、CD79a、CD20、CD22 抗原のうち2つ以上が陽性、かつ Ig $\kappa$ または Ig $\lambda$ が陽性」を免疫学的診断基準とした。細胞表面 $\mu$ 鎖の発現に関しては、陰性例もまれではあるが認められることより、診断基準としては必須ではないが重要な参考所見とした。なお、細胞表面 $\mu$ 鎖のみ陽性で、Ig $\kappa$ 、Ig $\lambda$ がともに陰性の症例においては、CD179a/CD179b の発現が認められ、transitional B 細胞の形質を示す症例の可能性があると考えられた。

#### 成熟 B 細胞 ALL の抗原発現

抗原	陽性率	症例数	陽性数	陰性数
CD19	100.0	44	44	0
c CD79a	100.0	23	23	0
Ig $\kappa$ or Ig $\lambda$	100.0	44	44	0
HLA-DR	97.6	42	41	1
CD20	88.6	44	39	5
IgM	86.4	44	38	6
CD10	79.5	44	35	9
cCD22	77.8	18	14	4
CD22	59.5	42	25	17
TdT	13.0	23	3	20
CD13	12.2	41	5	36
CD34	4.8	42	2	40
CD56	3.3	30	1	29
CD33	2.3	44	1	43
cCD3	0.0	23	0	23
MPO	0.0	25	0	25
CD2	0.0	44	0	44
CD7	0.0	44	0	44
CD14	0.0	36	0	36
CD4	0.0	32	0	32
CD8	0.0	32	0	32

T 細胞 ALL は、「CD3 陽性、かつ CD2、CD5、CD7、CD8 抗原のうち1つ以上が陽性」を免疫学的診断基準とした。なお、CD3 抗原の発現に関しては、細胞表面、細胞質内は問わないこととした。なお、T 細胞 ALL の症例の中に、B 細胞抗原(CD79a、CD22)の発現を認める症例が存在したが、いずれの症例も、B-precursor ALL の診断基準を満たしてはいなかった。

#### T 細胞 ALL の抗原発現 (1)

抗原	陽性率	症例数	陽性数	陰性数
CD7	100.0	224	224	0
cCD3	100.0	141	141	0
CD5	94.5	219	207	12
TdT	84.4	141	119	22
CD2	83.4	223	186	37
CD8	68.9	222	153	69
CD1a	54.3	210	114	96

CD4	55.2	223	123	100
CD3	50.5	220	111	109
CD34	35.3	221	78	143
CD10	31.3	224	70	154
TCR $\alpha\beta$	30.4	207	63	144
HLA-DR	16.4	220	36	184
CD33	14.7	224	33	191
TCR $\gamma\delta$	15.2	223	34	189

### T細胞 ALLの抗原発現 (2)

抗原	陽性率	症例数	陽性数	陰性数
cCD79a	21.8	142	31	111
CD56	5.1	176	9	167
cCD22	2.9	103	3	100
CD22	0.9	220	2	218
IgM	0.5	191	0	191
Ig $\kappa$ or Ig $\lambda$	0.0	204	0	204
CD20	0.0	221	0	221
MPO	0.0	134	0	134
Cyt- $\mu$	0.0	131	0	131
CD19	0.0	224	0	224
CD14	0.0	211	0	211
CD36	0.0	25	0	25
CD42b	0.0	48	0	48
Gly A	0.0	33	0	33
CD41	0.0	88	0	88

急性骨髄性白血病 (AML) に関しては、細胞形態学的分類 (FAB 分類) 別に種々の骨髄系抗原の発現パターンを解析し、それぞれの分類に特徴的な抗原発現プロフィールを明らかにした (別図参照)。また、他施設の解析結果との比較検討からは、ほぼ同様の発現プロフィールであることが確認されたが、CD14、CD15 等の一部の抗原の発現パターンに差異が認められた。その理由としては、解析に使用した抗体の種類が異なっていること等が考えられた。

③ 異なる細胞系統の抗原を発現する白血病の免疫学的診断基準の作成

異なる細胞系統の抗原を発現する白血病に関しては、中央診断施設に蓄積されたマーカー解析データの検討から、4つのパターン：骨髄系抗原を発現する B 細胞系 ALL、骨髄系抗原を発現する T 細胞 ALL、リンパ系抗原を発現する AML、および True mixed-lineage leukemia が認められ、それぞれの免疫学的診断基準を作成した。

骨髄系抗原を発現する B 細胞系 ALL は、「CD19、CD79a、CD20、CD22 抗原のうち2つ以上が陽性、CD3 陰性、MPO 陰性、CD13、CD15、CD33、CD65 抗原のいずれかが陽性」、骨髄系抗原を発現する T 細胞 ALL は「CD3 陽性、CD2、CD5、CD7、CD8 抗原のうち1つ以上が陽性、CD79a 陰性、MPO 陰性、CD13、CD15、CD33、CD65 抗原のいずれかが陽性」、リンパ系抗原を発現する AML は「MPO 陽性、CD13、CD15、CD33、CD65 抗原のうち2つ以上が陽性、CD3 陰性、CD79a 陰性、CD2、CD5、CD7、CD19、CD22、CD56 抗原のいずれかが陽性」を免疫学的診断基準とした。また、非常にまれな True mixed-lineage leukemia については、その抗原発現パターンに3つのパターンが見られた。即ち、MPO 陽性であり、かつ B 細胞系 ALL の診断条件 (CD19、CD79a、CD20、CD22 抗原のうち2つ以上が陽性) を満たす症例、MPO 陽性であり、かつ T 細胞 ALL の診断条件 (CD3 陽性、CD2、CD5、CD7、CD8 抗原のうち1つ以上が陽性) を満たす症例、そして B 細胞系 ALL の診断条件と T 細胞 ALL の診断条件を同時に満たす症例が認められた。

### D. 考察

小児急性白血病初発時の免疫学的診断のためのマーカー解析パネルを決定した。今後は、中央診断施設だけでなく、臨床検査会社においても、



同じ解析パネルを用いていただくことが望まれるが、マーカー検査の保険点数等の問題もあり、さらなる調整、協議が必要と考えられた。また、微小残存白血病細胞の検出、およびそのフォローアップに必要な抗原に関しては、この急性白血病初発時の免疫学的診断のためのマーカー解析パネルからは省いたが、重要な課題であり、検討する必要がある。

免疫学的診断基準の関しては、中央診断施設に蓄積されたマーカー解析データを用いて、我が国の小児急性白血病の免疫学的診断基準（案）を作成した。今回の診断基準作成にあたっては、欧米からの代表的な報告（小児急性白血病のマーカー解析データ、および免疫学的診断基準に関連する論文報告等）も参考にしながら作業を行い、国際的にも認められるような免疫学的診断基準（案）となるように配慮した。しかしながら、その有用性、妥当性に関しては、今後のさらなる検証が必要と思われる。

#### E. 結論

小児造血器腫瘍の免疫学的診断（マーカー解析）の標準化ためには、その検査手技、データ解析法の標準化とあわせて、マーカー診断のための解析パネルの統一、および免疫学的診断基準の統一が必要である。

#### 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

(別図)

AMLのマーカー発現プロフィール (372症例)  
(FAB分類と発現プロフィール)

FAB	CD34	CD117	HLA-DR	MPO	CD13	CD33	CD15	CD65	CD14	GPA	CD36	CD41	CD42b	CD7	CD19	CD56
M0 (11)	73	91	64	46	55	91	22	14	0	0	9	9	9	55	9	46
M1 (41)	85	100	85	100	93	98	64	75	5	0	19	10	0	51	7	20
M2 (113)	85	95	93	99	93	96	56	34	10	0	12	6	2	14	25	39
M3 (42)	14	76	5	97	93	98	19	60	5	3	6	0	11	2	2	7
M4 (49)	53	77	80	95	91	94	83	83	31	3	53	13	5	11	2	15
M5 (54)	26	42	83	66	67	100	81	94	45	3	67	7	2	4	2	61
M6 (6)	50	67	50	80	67	100	0	25	0	67	83	0	0	33	0	0
M7 (56)	45	80	50	3	81	95	10	6	2	41	80	73	62	70	0	52

(FCMによる抗原発現パターンの特徴)

M0には、MPO、CD15、CD65陰性の症例が認められる。

M2には、CD19陽性例が認められる。

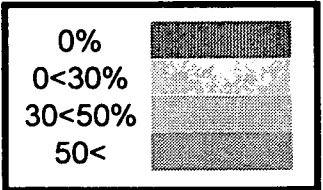
M3では、CD34、HLA-DRの発現が低下する。

M4、M5では、CD14、CD36の発現が見られる。

M5では、CD34の発現が低下する。

M6では、CD65の発現が低下し、GPA、CD36の発現が見られる。

M7では、MPO陰性で、CD36、CD41、CD42b、CD7の発現が見られる。



AMLのマーカー発現プロフィール

(St. Jude Children's Research Hospital)

FAB	CD34	CD117	HLA-DR	MPO	CD13	CD33	CD15	CD65	CD14	GPA	CD36	CD41a
M0	75	75	75	>80	75	75	30	30	0	0	0	0
M1	75	75	75	>80	75	75	75	75	0	0	0	0
M2	75	75	>80	>80	>80	>80	75	75	0	0	0	0
M3	<10	30	<10	>80	>80	>80	75	75	0	0	0	0
M4	75	75	>80	>80	75	>80	75	>80	75	0	30	0
M5	<10	30	>80	>80	75	>80	75	>80	75	0	75	0
M6	30	30	75	>80	75	75	30	75	0	>80	75	0
M7	30	30	30	0	30	75	30	<10	0	<10	75	>80

(堀部班)

FAB	CD34	CD117	HLA-DR	MPO	CD13	CD33	CD15	CD65	CD14	GPA	CD36	CD41
M0 (11)	73	91	64	46	55	91	22	14	0	0	9	9
M1 (41)	85	100	85	100	93	98	64	75	5	0	19	10
M2 (113)	85	95	93	99	93	96	56	34	10	0	12	6
M3 (42)	14	76	5	97	93	98	19	60	5	3	6	0
M4 (49)	53	77	80	95	91	94	83	83	31	3	53	13
M5 (54)	26	42	83	66	67	100	81	94	45	3	67	7
M6 (6)	50	67	50	80	67	100	0	25	0	67	83	0
M7 (56)	45	80	50	0	81	95	10	6	2	41	80	73

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 院長

**研究趣旨** 小児造血器腫瘍の大規模治療研究では標準的分子・細胞遺伝学的診断の確立は重要である。これまでに分子・細胞遺伝学的診断標準化のワーキンググループにより基準の作成を行った。さらに微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の研究者を加え、JPLSG 分子・細胞遺伝学的診断委員会を立ち上げた。今年度は、開始された急性骨髄性白血病 (AML) の AML-05 プロトコルでは、名古屋医療センター臨床研究センターで初診時のキメラ遺伝子と *FLT3* 遺伝子の中央診断とキメラ遺伝子を用いた MRD の検討を行っている。また形態、マーカーと染色体/遺伝子解析結果の中央診断を開始した。再発急性リンパ性白血病 (ALL) と T-ALL のプロトコル開始に向けて表面マーカーを用いた MRD と免疫受容体遺伝子を用いた MRD の検討を行っている。

研究協力者

岩本彰太郎 (三重大学医学部)  
太田秀明 (大阪大学医学部)  
清河信敬 (国立成育医療センター研究所)  
滝 智彦 (京都府立医科大学)  
出口隆生 (三重大学医学部)  
照井君典 (弘前大学医学部)  
林 泰秀 (群馬県立小児医療センター)  
堀 寿成 (愛知医科大学)  
横澤敏也 (国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター)  
横田昇平 (京都府立医科大学)  
林 英蔚 (天理よろず相談所病院)

A. 研究目的

小児造血器腫瘍の大規模治療研究では、染色体・遺伝子異常が診断、治療法の決定や予後の予測に重要である。これまでに分子・細胞遺伝学的診断標準化のワーキンググループで、診断の基準のガイドラインの作成を行った。また昨年度、JPLSG 分子・

細胞遺伝学的診断委員会 (以下分子診断委員会) を立ち上げた。今年度は、開始された AML-05 プロトコルでは、形態、マーカー、キメラ遺伝子等の結果について中央診断を開始し、キメラによる微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の実際の取り組みを行っている。さらにプロトコルが立ち上がる再発急性リンパ性白血病 (ALL)、T-ALL、B-前駆型 ALL での分子診断と MRD の検索ができるシステムを立ち上げることが目的である。

B. 研究方法

AML-05 プロトコルのキメラ遺伝子の中央診断と MRD の整備を行った。AML 委員会から形態、マーカー、染色体、キメラ遺伝子、*FLT3* の結果を 5 名の委員に FAX で発送してメール討論を行い、不一致例については最終診断を行った。

本邦の MRD の研究者に全国公募による研究者を加え JPLSG 分子診断委員会を立ち上

げ、再発 ALL、T-ALL、B 前駆型 ALL のマーカーによる MRD と、免疫グロブリン (*Ig*) と T 細胞受容体 (*TCR*) 遺伝子による MRD を行う準備を行った。

### C. 研究結果

#### 第 1 回分子診断委員会

平成 19 年 6 月 16 日に名古屋で開催した。St. Jude 小児研究病院でマーカーによる MRD を経験して帰国された三重大学小児科の岩本彰太郎先生に分子診断委員会に加わっていただくことになった。

#### 1) 染色体/遺伝子解析結果の中央診断 (central review) および不一致例

##### AML-05 の現況 (横澤敏也)

- AML-P05 6 検体 AML-05 59 検体 *FLT3*-ITD 16/49 例で少し頻度が高い
- 送られてきた RNA の品質は良好
- コンタミによる *PML-RARA* 陽性例があった。
- 染色体正常で *FUS-ERG* 陽性例をどのように扱うか。プロトコールでは層別化の判断は染色体ですることになっているので、この場合は *FUS-ERG* 陽性よりも染色体正常が優先されることになってしまうことになる。
- キメラ遺伝子解析の結果が層別化に使われるのは非常にプレッシャーだ。それを補完する意味でも染色体結果とキメラ遺伝子解析結果の中央診断を今後やることが決定した。

不一致例の FISH は京都府立医大でやれる (滝智彦)。

#### 2) 各プロトコールにおける MRD の推進と解析

##### A) マーカー

清河信敬、出口隆生 (岩本彰太郎)、太田秀明、堀寿成

再発 ALL、T-ALL を中心に各施設のマーカー解析の現況の紹介

マーカー解析の責任者は出口隆生先生に決定した。

##### B) 遺伝子解析

a) RT-PCR : 横澤敏也 AML-05 の現況と問題点を報告した。

b) *Ig/TCR* : 堀寿成、横田昇平 現況と問題点 (再発 ALL、T-ALL)

3) 最近の分子診断の情報の集約と JPLSG への還元 (必要な検査があれば推奨する)

滝智彦、林泰秀、照井君典、林英蔚

4) その他 (附随研究などのチェック等)

林泰秀、他

5) 委員の役割分担を決定

滝—乳児白血病委員会

照井、横澤、林—AML 委員会

清河、堀、岩本—再発 ALL

出口、堀—ALL 委員会

CML 委員会は今後検討する。

#### 第 2 回分子診断委員会

平成 19 年 11 月 3 日に名古屋で開催した。

#### 1) AML-05 の現況 (横澤敏也)

(ア) AML-P05 7 検体 AML-05 98 検体 (AML-ETO 21 例、CBFB-MYH11 4 例、MLL-AF9 9 例、*TLS/FUS-ERG* 2 例、他) 38/98 例 (42%) でキメラ陽性。

(イ) *FLT3*-ITD 18/87 例 少し頻度が高い。

- 検体 RNA の品質は良好、全例で 1.5  $\mu$ g の RNA が抽出。DNA は 1 例だけ解析不可能
- 報告までの時間

キメラは再検後に報告することにし