

01. 小児血液・腫瘍研究部

部長：清河 信敬

【ミッション・目標】

当部のミッションは、小児血液・腫瘍疾患を対象とする分子特性解明と、その成果に基づく新規診断・治療法開発である。小児腫瘍（小児がん）は重要な成育疾患の一つであり、小児期の死因の上位を占めるが、治療法の進歩に伴い、正しい診断に基づく適切な治療によって多くの症例で治癒が期待される状況になっている。小児腫瘍患児は治療終了後に思春期や成人期を迎えるため、治療成績の向上に伴い、治療に起因する成長発達障害や晩期障害などの問題が生じており、QOL 向上が重要課題となっている。小児腫瘍に対する有効かつ副作用の少ない治療法の開発には、それぞれの腫瘍の特性を明らかにして発症機構や病態を分子レベルで解明することが重要であり、これに資する基礎研究を遂行することで小児腫瘍診療に貢献することが当部の目標である。

特に、B前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病（BCP-ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、リンパ腫などの小児血液腫瘍や、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、Wilms 腫瘍等腎腫瘍などの小児固形腫瘍に対して、臨床検体の解析により、ゲノム構造、エピゲノム、発現遺伝子、蛋白等の異常を同定し、臨床情報との相関解析や細胞培養系を用いた基礎実験での検証によって、それぞれの異常が腫瘍の発生や腫瘍細胞の生物学的特性の形成において果たす機能について明らかにし、その成果を新たな診断・治療法開発に応用していくことを目指している。小児血液・腫瘍疾患の発症や治療経過には、後天的に獲得されたゲノム異常だけでなく、生殖細胞系列の遺伝学的な背景の関与があることが知られており、腫瘍細胞と生殖細胞系列のゲノム解析を統合することで、発生・分化異常の視点から小児血液・腫瘍疾患の発症メカニズムの解明を目指した研究も視野に入れている。

小児腫瘍の中央診断と余剰検体保存（バイオリソース構築）も当部の重要なミッションである。成育医療研究センターは、小児がん中央機関拠点病院であり、その役割の一環として、本邦における小児腫瘍の中央診断、検体保存、データマネジメント、長期フォローアップ等の中心的役割を担っている。当部もその一翼を担い、小児血液腫瘍に対して、細胞マーカー及び遺伝子異常の解析などの中央診断と、余剰検体の保存・管理を担当している。これらの活動自体は研究とは云えないが、今後の本邦の小児腫瘍に対する医療の発展を支える基盤として不可欠であり、国内において当部が担うべき重要な役割と認識している。さらに、中央診断に関しては、国内発症の全症例を対象とすることで発症実態の解明研究に直結しており、開発した新規診断法を成果としてリアルタイムで臨床に還元可能で、その有用性を検証する場としても意義がある。また、構築されたバイオリソースを用いて国内の包括的な小児腫瘍の分子解析研究の大部分が推進されている。

【研究プロジェクト】

[中央診断の推進による小児血液腫瘍の発症実態解明とバイオリソース構築]

1. 中央診断の体制整備に関する研究
2. 小児血液腫瘍の発症実態の解明
3. バイオリソース構築とその研究利用

[小児がんの分子特性解析、新規診断・治療法開発]

1. 小児急性リンパ芽球性白血病
2. 小児急性骨髄性白血病
3. 小児リンパ腫
4. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
5. 小児腎腫瘍

[小児腫瘍の機能分子解析と増殖制御法開発]

1. 急性リンパ芽球性白血病における ZNF384 融合蛋白の機能解析
2. BCOR 遺伝子縦列重複変異の腫瘍発生における機能解明
3. 小児腎腫瘍細胞における RASSF1A の機能解析

【研究体制】

部 長：清河信敬
 室 長：大木健太郎（分子病理研究室）
 造血腫瘍発生研究室長は欠員
 上級研究員：上野瞳
 研 究 員：渡部悟
 大学院院生：吉田馨（小児がんセンター臨床研究員、東北大学～R4 年 3 月）、草野晋平（順天堂大学～R4 年 3 月）
 共同研究員：大喜多肇（慶應義塾大学）、岩淵英人（静岡県立こども病院）、平林真介（北海道大学）、吉田仁典（St. Jude Children's Research Hospital）、白井了太（小児がんセンター臨床研究員～R3 年 3 月）、水野貴基（小児がんセンター臨床研究員）、竹林晃（小児がんセンター臨床研究員）、山中純子（国立国際医療研究センター）、大木恵美（R3 年 11 月～）、戸田由香里、草野晋平（順天堂大学 R4 年 4 月～）、堀李香（日本大学 R4 年 4 月～）
 実験補助員：中里恵子、松山朝子、土屋有美子（～R4 年 2 月）
 事 務：林三枝（～R3 年 9 月）、得田恵美（R3 年 10 月～）

【国際共同研究】

1. International Berlin-Frankfurt-Münster study group (The Ponte di Legno Childhood ALL Working Group) : *ABL*-class 融合遺伝子陽性例の解析、*ZNF384* 融合遺伝子陽性例の解析、*MEF2D* 融合遺伝子陽性例の解析、*NUTMI* 融合遺伝子陽性例の解析、

【国内共同研究】

1. 国立成育医療研究センター病院：松本公一小児がんセンター長、義岡孝子統括部長、出口隆生診療部長、富澤大輔診療部長、瀧本哲也診療部長、寺島慶太診療部長、坂口大俊診療部長、清谷知賀子医長、塩田曜子医長、在家裕司職員 ほか
2. 国立成育医療研究センター研究所：高田修治部長、松本健治部長、秦健一郎シニアフェロー、中林一彦室長、河合智子室長 ほか
3. 東京大学医学部小児科：加藤元博教授
4. 埼玉県立小児医療センター臨床研究部：中澤温子部長
5. 北海道大学小児科：真部淳教授
6. 慶應義塾大学医学部小児科：嶋田博之講師
7. 筑波大学大学院小児科：福島紘子講師
8. 京都府立医科大学小児科：今村俊彦科講師
9. 横浜市立大学小児科：柴徳生准教授、辻本信一助教
10. 山梨大学小児科：犬飼岳史教授
11. 札幌北楡病院小児思春期科：小林良二部長
12. 群馬大学小児科：大和玄季助教
13. 上武大学：林泰秀副学長
14. 京都大学人間健康科学専攻：足立壮一教授
15. 京都大学小児科：滝田順子教授
16. 名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部：眞田昌部長
17. 東京大学医科学研究所：村上善則教授、森崎隆幸客員教授
18. 日本小児がん研究グループ（JCCG）
19. 東京小児がん研究グループ（TCCSG）
20. JCCG 血液腫瘍分科会（JPLSG）

【研究の概要】

[中央診断の推進による小児血液腫瘍の発症実態解明とバイオリソース構築]

これまでの研究成果

がん対策基本法に基づき、2013 年から国内における小児がん中央機関（2 ヶ所）、拠点病院（15 ヶ所）が指定され、小児がん診療の集約化と均てん化が国家的事業として推進されており、その中で当センターは小児がん中央機関及び拠点病院として、同事業を牽引する役割を担っている。一方、2014 年に日本小児がん研究グループ（Japan Children's Cancer Group, JCCG）が NPO 法人として設立され、上記事業と連携して、わが国の小児がん診療における治療（臨床研究）や関連する大型研究費申請の統一プラットフォームとして機能している。

その中で、当部は、JCCG の中央診断施設および検体保存センターとしての役割を担ってきており、国内発症の全例を対象とする JCCG 血液腫瘍分科会（日本小児白血病リンパ腫研究グループ、JPLSG）の細胞マーカー中央診断*（小児がんセンター小児がん免疫診断科 出口隆生 診療部長と共同で実施）・キメラ遺伝子診断（2019 年度より開始）と、JCCG 固形腫瘍分科会（小児固形がん臨床試験共同機構）及び日本病理学会 小児腫瘍組織分類委員会が主導する遺伝子中央診断の一部（病理診断部 義岡孝子 統括部長と共同で実施）を担当し、固形腫瘍と血液腫瘍を含む JCCG 全体の検体保存センターとして試料の保存と管理を行っている。

*細胞マーカー中央診断は 2011 年度より国内 3 施設で開始、2018 年度より当センターが単独で担当

中央診断については、単に定型的な検査を提供するのではなく、最新の研究成果に基づき、国際的の最高水準の解析を行い診療に真に有用な情報を提供して小児がん診療に貢献するとともに、得られた情報を集積して、国内の小児がん研究の始点とすることを目指しており、成育医療研究開発費等による開発研究として、その体制整備や小児がん診療に有用な解析の実施に関する研究を行ってきた。

これまで、1) 従来研究費を獲得して賄ってきた財源を安定的に確保すること、2) 法律上、診療に必要な検査を提供することができるのは、医療機関の検査部門か各都道府県知事等に認可された衛生検査所に限られているため、研究機関で行っている解析を直接医療機関に提供することはできないこと、の 2 点が重要な懸案事項であった。これに対して、当部内の一画を衛生検査所「成育衛生検査センター」として、管轄である世田谷保健所に登録申請し、2019 年 3 月 28 日付で承認を受け、さらに 2020 年 4 月から細胞マーカー検査（一部臨床研究で実施される微小残存病変解析は除く）およびキメラ遺伝子スクリーニング検査について、有料化へ移行したことによって、双方の問題を基本的に解決した。

本年の研究成果

□ 中央診断の体制整備に関する研究

小児血液腫瘍の中央診断として、前年までに引き続き、細胞マーカー解析（標準 58 項目）を継続した。2019 年度から B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病（BCP-ALL）を対象に開始した白血病のキメラ遺伝子スクリーニングについては、検査項目を充実させるとともに、2021 年 8 月より対象疾患に T 細胞性 ALL（T-ALL）と急性骨髄性白血病（AML）を追加した。同時に白血病リンパ腫の fluorescence in situ hybridization（FISH）解析の受託を開始した。キメラ遺伝子スクリーニングでは、最新の解析結果を反映させた当センター独自の項目を多数含んでおり、FISH 解析は一般の検査室では実施していない特殊な項目を中心に受託している（後述）。

中央診断の有料受託検査への移行に関して、当初、検体の提出率の大幅な低下が懸念されたため、事前に JCCG 血液腫瘍分科会と協議を進めて、参加施設の受託検査契約の締結に関して理解を求めるとともに、一定期間の間、未契約の施設からの検体については、JCCG の臨床研究における分担研究費等によって費用を賄う、などの対策を講じた。その結果、細胞マーカー中央診断に関しては、検体提出件数に大きな変化はなかった。また、予想以上に JCCG 参加施設との契約が進み、有料化への移行が順調に行われている。2022 年末の時点で、JCCG に参加して実際に小児血液腫瘍の診療を行なっている 132 施設中 128 施設（97.0%）と何らかの形で契約が締結され、細胞マーカー解析に関して有料検査として費用請求された割合は、有料化に移行した 2020 年度には 1,048 件中 922 件（88.0%）、翌 2021 年度には 1,064 件中 983 件（92.4%）となっており、当センターの提供する解析が中央診断として十分浸透していると考えられる。

一方、キメラ遺伝子スクリーニングについては、前述のように 2021 年 8 月から対象疾患を追加したことに伴い、依頼件数は 2020 年度 480 件（うち、費用請求 460 件、95.8%）に対して 2021 年度は 576 件（うち、費用請求 495 件、85.9%、注：AML に関して契約の変更が済んでいない施設については臨床研究と

して実施)となっている。他の検査施設では実施していない項目を多数含んでおり、その有用性についての浸透に伴い依頼件数も増加しているが、さらにプロモーションを進める余地があると考えられる。

FISH 解析については、2021 年度は 4 件の依頼にとどまっており、当センターで実施している解析の特殊性や有用性についての周知が今後の課題と考えている。

□ 小児血液腫瘍の発症実態の解明

中央診断として、血液腫瘍の細胞マーカー解析に関しては、2021 年は、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 510、急性骨髄性白血病 (AML) 188 例、リンパ腫 (疑い症例を含む) 107 例 等を含む新規発症例 961 例の診断の他、再発症例 106 例の解析、534 例のキメラ遺伝子スクリーニングを、2022 年は、ALL 494、AML 190 例、リンパ腫 116 例 等を含む新規発症例 934 例の診断の他、再発症例 109 例の解析、665 例のキメラ遺伝子スクリーニングをそれぞれ実施し、余剰試料を保存した。従来から実施している血液腫瘍の細胞マーカー解析によって、国内の小児血液腫瘍の発症の実態の全体像が明らかになってきたが、キメラ遺伝子スクリーニングを併行して実施することにより、より詳細な病型分類が可能となることが期待される。

□ バイオリソース構築とその研究利用

継続して実施している余剰検体保存は、重要なバイオリソースとなっており、頭蓋内胚細胞腫瘍に対するゲノムワイド関連解析 (Sonehara et al. Nature Commun. 英文原著 2022-6) や、*KMT2A* 遺伝子再構成を有する乳児白血病症例に対する多層的オミックス解析 (Isobe et al. Nature Commun. 英文原著 2022-7) を始めとする国内外での分子特性解析の共同研究に発展し、様々な成果を挙げている (後述)。

[小児がんの分子特性解析、新規診断・治療法開発]

□ 小児急性リンパ芽球性白血病

これまでの研究成果

BCP-ALL の分子遺伝学的解析により、国内における Philadelphia chromosome-like ALL (Ph-like ALL) 発症の実態を明らかにし (Kobayashi et al. Br J Haematol. 2014, Ohki et al. Genes Chromosomes Cancer. 2020)、それぞれ特徴を有する臨床的に重要な新たなサブグループとして *ZNF384* 融合遺伝子陽性群 (Hirabayashi et al. Haematologica. 2017) や *MEF2D* 融合遺伝子陽性群 (Ohki et al. Haematologica. 2019) の存在を明らかにした。*ZNF384* 融合遺伝子陽性群は、細胞マーカー上では共通の特徴を有するものの、臨床的特徴は融合パートナーによって異なり、特に年長児から成人で頻度が高い *EP300::ZNF384* 陽性症例 (当部が世界に先駆けて報告) は予後良好であるのに対し、年少児で頻度が高い *TCF3::ZNF384* 陽性症例はステロイド反応性が悪く、晩期再発が多いことが判明している (Gocho et al. Leukemia. 2015, Nishimura et al. Pediatr Blood Cancer. 2019)。

当該年の研究成果

上記の成果は国際共同研究に発展し、*ZNF384* 融合遺伝子 (Hirabayashi et al. Leukemia. 英文原著 2021-10)、*MEF2D* 融合遺伝子 (Ohki et al. Leukemia. 英文原著 2022-13)、Ph-like ALL (den Boer et al. Lancet Haematol. 英文原著 2021-1)、に加えて *NUTM1* 融合遺伝子 (Boer et al. Leukemia. 英文原著 2021-8) の小児における発症実態が明らかになった。特に前 2 者は当部を中心とする日本の研究者主導により成果がまとめられた。*ZNF384* 融合遺伝子については、全世界から集められた 218 例の検討により、先に報告した通り *EP300::ZNF384* 陽性症例は予後良好だが *TCF3::ZNF384* 陽性症例は予後不良であることが改めて確認された。一方、*MEF2D* 融合遺伝子については、これまで全般的に予後不良と報告されていたが、同様の 107 例の分析から、*BCL9::MEF2D* 陽性例は予後不良であったが、それ以外の融合パートナーでは予後が不良であることは確認できず、融合パートナーによって予後が異なる可能性が示唆された。これらは、小児 ALL の正確な診断と効果的な治療法の開発につながる成果である。

以上の成果をもとに、衛生検査センターで受託している BCP-ALL のマルチプレックス PCR によるキメラ遺伝子スクリーニング解析系に、*ZNF384* 及び *MEF2D* 融合遺伝子の融合パートナーの追加や、新たに *NUTM1* 融合遺伝子の項目の追加を行い、検査内容を拡充 (標準 36 項目以上) するとともに、T-ALL も対象とする解析の受託を開始した (前述)。今回追加した項目は個々の発症頻度は非常に低く数年に 1 例あるかどうかという程度で、それぞれ単体で検査として実施する意義はほとんどない。しかし、当センターの「白血病キメラ遺伝子スクリーニング」は、国内の小児白血病の発症例の大部分を対象とし、これまでに明らかになっている遺伝子異常の多くを網羅するスクリーニング検査として実施しているた

め、1つでも多くの項目を追加することによって全体としての異常の検出率や診断の精度が上がるので、検査としての意義や有用性を高めることができる。実際に、今回項目を追加した中から、5つの融合遺伝子に関して陽性例が検出されている。

□ 小児急性骨髄性白血病

これまでの研究成果

PML::RARA 融合遺伝子が検出されない非典型的な急性前骨髄球性白血病 (APL) から新たな融合遺伝子 *TBLIXR1::RARB* を同定し (Osumi et al. Cancer Res. 2018)、*RUNX1::RUNX1T1* 融合遺伝子を形成する染色体転座 t(8;21)(q22;q22)陽性の AML 亜群において B 細胞抗原である CD19 の異所性発現が良好な予後と関連することを報告した (Sakamoto et al. Br J Haematol. 2019)。

当該年の研究成果

共同研究により、小児 AML における予後不良因子として RAS 刺激伝達系に含まれる *NFI* (2.1%) 及び *PTPN11* (4.6%) 遺伝子の変異や、*upstream binding transcription factor (UBTF)* 遺伝子縦列重複 (internal tandem duplication, ITD, 1.2%) 等を報告し (Kaburagi et al. Hematologica. 英文原著 2022-2, Kaburagi et al. Genes Chromosomes Cancer. 英文原著 2022-15)、DNA のメチル化パターンが遺伝子異常や遺伝子発現パターンと一定の相関を示すことを報告した (Yamato et al. Blood Adv. 英文原著 2022-4)。デジタル PCR による *KIT* 遺伝子の D816V 変異を有するマイナークローンの検出が *RUNX1::RUNX1T1* 融合遺伝子陽性 AML の予後不良因子であることを報告した (Sasaki et al. Br J Haematol. 英文原著 2021-6)。

これまでの AML の分子遺伝学的解析の結果をもとに、既知の融合遺伝子に加えて *NUP98::NSD1*, *NUP98::KDM5A*, *CBFA2T3::GLIS2*, *MLL::AF10*, *TBLIXR1::RARB* 等の新規融合遺伝子を含むマルチプレックス PCR によるキメラ遺伝子スクリーニング解析系 (標準 24 項目以上) を確立し、2021 年 8 月から衛生検査センターでの受託を開始した (前述)。

□ 小児リンパ腫

これまでの研究成果

リンパ腫は症例数が少ないこともあり、白血病に比較すると、分子遺伝学的な解析が遅れている。当部では、これまでに、成熟 B リンパ腫の遺伝子発現の特徴から特異的に発現する分子を同定した他 (Iijima et al. Eur J Immunol. 2012)、次世代シーケンシングを用いた分子遺伝学的解析を進めている。

当該年の研究成果

これまでほとんど解析がなされていなかった小児の peripheral T-cell lymphoma (PTCL) について、次世代シーケンシングにより分子遺伝学的特徴を解析した。その結果、*TNSI*, *ZFHX3* 等の変異など、成人例とは異なる小児例特有の遺伝子異常の特徴や、Epstein-Barr virus (EBV) 感染の関与の有無による分子遺伝学的異常の違いが明らかになった (Ohki et al. Br J Haematol. 英文原著 2021-7)。同定された遺伝子異常の多くは、腫瘍発生との関与が報告されており、今後、さらに検討を重ねていくことにより、その発症機構の解明に結びつくことが期待される。

一部のがん細胞は PD-L1 などの免疫チェックポイント分子を発現し CD8 陽性エフェクター T 細胞に発現する PD-1 等の受容体に結合してその活性を妨げることで抗腫瘍免疫応答を阻害して逃れる機能を有しており、その場合免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が期待されるが、小児の ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) では、その詳細は不明であった。そこで、PD-L1 と ALK の免疫二重染色によって小児 54 例の解析を行なった結果、腫瘍細胞 (Tumor) と腫瘍浸潤免疫細胞 (TIICs) の双方に PD-L1 の発現を認め、発現量に応じてそれぞれ高発現群 (^{high}) と低発現群 (^{low}) に分類した場合、Tumor-PD-L1^{high} & TIICs-PD-L1^{high} 群は、それ以外の群に比して予後不良であることが明らかになった (Iwafuchi et al. 英文原著 2021-9)。今後、小児 ALCL の亜群に対する新しい治療法開発研究への進展が期待される。

B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫の異常として *TCF3-PBX1* が明らかになっているが、次世代シーケンシングによりその分子遺伝学的特徴を解析した結果、反復性の異常として *KMT2D* 遺伝子変異と第 6 番染色体長腕欠失 (6q LOH) が同定された (Shirai et al. 英文原著 2022-8)。現在、その臨床的意義について、さらに検討中である。

□ Ewing 肉腫ファミリー腫瘍

これまでの研究成果

国内の Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) における *EWS/FUS::ETS* 融合遺伝子の発現について解析・報告し、培養細胞への導入による機能解析によって *EWS::ETS* 融合蛋白の発現により間葉系前駆細胞に ESFT に特徴的な形質が誘導され (Miyagawa et al. Hum Pathol. 2008)、*Dickkopf (DKK)* ファミリー遺伝子の発現制御により ESFT 腫瘍細胞の増殖能に影響を及ぼすことや (Miyagawa et al. PLoS Genet 2009)、ESFT の DNA メチル化の特徴について明らかにしてきた (Ueno-Yokohata et al. PLoS Genet 2013)。
当該年の研究成果

これまでの ESFT 臨床検体の解析結果から *EWS/FUS::ETS* 融合遺伝子には融合パートナーや融合点の違いにより、少なくとも 28 の変異体が存在することが判明しているが、現行の診療において保険適応となっているのは、この中で *EWS::FLI1* のみである。そこで、28 種類の全ての既知の *EWS/FUS::ETS* 融合遺伝子を 2 組のセットで検出可能な RT-PCR 解析系を確立した (Ueno-Yokohata et al. Diagn Pathol. 英文原著 2021-11)。今後、成育衛生検査センターにおける受託項目に追加することを視野に入れてさらに検討を進めている。

□ 小児腎腫瘍

これまでの研究成果

小児腎明細胞肉腫 (clear cell sarcoma of the kidney, CCSK) に特徴的な遺伝子異常として、*BCL6 Corepressor (BCOR)* 遺伝子の遺伝子縦列重複 (internal tandem duplication, ITD) を世界で始めて同定した

(Ueno-Yokohata et al. Nat Genet. 2015) が、この研究は、その後海外の複数のグループによって追試された他、ITD を含む同遺伝子の異常がその他の固形腫瘍にも存在することが明らかにされる契機となった。

当該年の研究成果

BCOR-ITD の腫瘍発生における役割については、モデルマウス作出等により、解明を試みている (次項に記載)。*Ras association domain-containing protein 1 isoform A (RASSF1A)* 遺伝子はがん抑制遺伝子として報告されており、代表的な小児腎腫瘍である Wilms 腫瘍では同遺伝子プロモーター領域の高メチル化と不良な予後との関係が報告されている。そこで、小児腎腫瘍の各病型について、*RASSF1A* 遺伝子プロモーター領域のメチル化について解析した結果、予後不良と考えられている腎ラブドイド腫瘍 (RTK) や CCSK ではその高メチル化が認められたが、予後良好とされている先天性間葉芽腎腫 (CMN) ではほとんどメチル化されていないことが明らかとなったため、さらに培養細胞を用いて機能的な解析を行なった (次項に記載)。

[小児腫瘍の機能分子解析と増殖制御法開発]

□ 急性リンパ芽球性白血病における *ZNF384* 融合蛋白の機能解析

これまでの研究成果

臨床検体の解析から、同じ *ZNF384* 融合遺伝子でも、*EP300::ZNF384* 陽性症例は予後良好だが *TCF3::ZNF384* 陽性症例は予後不良であることが確認されている。両者の違いにつき、細胞株への強制発現系を用いた機能解析を行っており、これまでに *EP300::ZNF384* を発現させることにより、BCP-ALL 細胞株である REH 細胞に *GATA3* 遺伝子の発現増加が誘導され、臨床症例の解析で認められた造血幹細胞に特徴的な遺伝子発現プロファイルが誘導されることを報告している (Yaguchi et al. Int J Hematol. 2017)。

当該年の研究成果

新たに *TCF3::ZNF384* 融合遺伝子を BCP-ALL 細胞株に強制発現させ、*EP300::ZNF384* を発現させた場合との機能的な違いについて検討した。その結果、*TCF3::ZNF384* 融合遺伝子発現細胞では、*cyclin D2 (CCND2)* 遺伝子の発現が亢進してサイクリン依存性リン酸化酵素 CDK6 の活性が増強し、ステロイドによるアポトーシスが抑制されること、この抑制は CDK4/6 阻害剤によって相殺されることが明らかになった (草野晋平 他、第 64 回 日本小児血液・がん学会学術集会 2022.11.25-27 において発表、論文投稿中)。この現象は、臨床症例における *EP300::ZNF384* 及び *TCF3::ZNF384* 陽性例の予後の違いに関連する可能性が考えられるため、さらに解析を進めている。

□ *BCOR* 遺伝子縦列重複変異 (*BCOR*-ITD) の腫瘍発生における機能解明

これまでの研究成果

前項参照。

当該年の研究成果

ゲノム編集を用いた *BCOR*-ITD 変異モデルマウス及び同 ES 細胞の作出により、*BCOR*-ITD が腫瘍発生において果たす機能について解明を試みている。*BCOR*-ITD 変異マウスは、軸骨格（脊椎と胸郭）に異常を有することが判明した（上野 瞳 他. 第 64 回 日本小児血液・がん学会学術集会 2022.11.25-27 において発表）。さらに、腫瘍発生との関連について解析を進めている。

□ 小児腎腫瘍細胞における *RASSF1A* の機能解析

当該年の研究成果

前項記載のごとく、腎ラプドイド腫瘍（RTK）で *RASSF1A* 遺伝子プロモーター領域の高メチル化が認められたことから、RTK 細胞株である G401 及び W4 を用いて同分子の機能解析を行なった。RTK 細胞株を 5-Aza-2'-deoxycytidine 処理したところ、*RASSF1A* 遺伝子プロモーター領域のメチル化が 90%以上から 56.6%に低下するとともに、*RASSF1A* 遺伝子及び *RASSF1A* タンパクの発現増加を認め、生細胞数が減少した。さらに、RTK 細胞株に *RASSF1A* 遺伝子をレトロウイルスベクターにより導入した結果、細胞増殖の抑制を認めたが、アポトーシスは誘導されなかった。以上の結果から、RTK 細胞において、プロモーター領域の高メチル化による *RASSF1A* 遺伝子の発現低下が細胞増殖亢進に作用し、不良な予後に関与している可能性が考えられた（Ueno-Yokohata et al. *Pediatr Blood Cancer*. 英文原著 2022-14）。

【令和 3 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

- den Boer ML, Cario G, Moorman AV, Boer JM, de Groot-Kruseman HA, Fiocco M, Escherich G, Imamura T, Yeoh A, Sutton R, Dalla-Pozza L, Kiyokawa N, Schrappe M, Roberts KG, Mullighan CG, Hunger SP, Vora A, Attarbaschi A, Zaliouva M, Elitzur S, Cazzaniga G, Biondi A, Loh ML, Pieters R; Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. Outcomes of paediatric patients with B-cell acute lymphocytic leukaemia with ABL-class fusion in the pre-tyrosine-kinase inhibitor era: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol*. 2021 Jan;8(1):e55-e66. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30353-7
- Sakurai Y, Sarashina T, Toriumi N, Hatakeyama N, Kanayama T, Imamura T, Osumi T, Ohki K, Kiyokawa N, Azuma H. B-Cell Precursor-Acute Lymphoblastic Leukemia With EBF1-PDGFRB Fusion Treated With Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Imatinib: A Case Report and Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Jan;43(1):e105-e108. doi: 10.1097/MPH.0000000000001743
- Yamato G, Park MJ, Sotomatsu M, Kaburagi T, Maruyama K, Kobayashi T, Nishi A, Sameshima K, Ohki K, Hayashi Y. Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution. *Int J Hematol*. 2021 May;113(5):662-667. doi: 10.1007/s12185-020-03066-7
- Harama D, Yahata T, Kagami K, Abe M, Ando N, Kasai S, Tamai M, Akahane K, Inukai T, Kiyokawa N, Ibrahim AA, Ando K, Sugita K. IMiDs uniquely synergize with TKIs to upregulate apoptosis of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cells expressing a dominant-negative IKZF1 isoform. *Cell Death Discov*. 2021 Jun 11;7(1):139. doi: 10.1038/s41420-021-00523-y
- Tomii T, Imamura T, Tanaka K, Kato I, Mayumi A, Soma E, Yano M, Sakamoto K, Mikami T, Morita M, Kiyokawa N, Horibe K, Adachi S, Nakahata T, Takita J, Hosoi H. Leukemic cells expressing NCOR1-LYN are sensitive to dasatinib in vivo in a patient-derived xenograft mouse model. *Leukemia*. 2021 Jul;35(7):2092-2096. doi: 10.1038/s41375-020-01091-3
- Sasaki K, Tsujimoto S, Miyake M, Uchiyama Y, Ikeda J, Yoshitomi M, Shimosato Y, Tokumasu M, Matsuo H, Yoshida K, Ohki K, Kaburagi T, Yamato G, Hara Y, Takeuchi M, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Hayashi Y, Matsumoto N, Ito S, Shiba N. Droplet digital polymerase chain reaction assay for the detection of the minor clone of KIT D816V in paediatric acute myeloid leukaemia especially showing RUNX1-RUNX1T1 transcripts. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):414-422. doi: 10.1111/bjh.17569
- Ohki K, Kiyokawa N, Watanabe S, Iwafuchi H, Nakazawa A, Ishiwatari K, Ogata-Kawata H, Nakabayashi K, Okamura K, Tanaka F, Fukano R, Hata K, Mori T, Moriya-Saito A, Hayashi Y, Taga T, Sekimizu M, Kobayashi R, for the Japan Children's Cancer Study Group (JCCG). Characteristics of genetic alteration of peripheral T-cell lymphoma in childhood including identification of novel fusion genes: Japan Children Cancer Group (JCCG). *Br J Haematol*. 2021 Aug;194(4):718-729. doi: 10.1111/bjh.17639
- Boer JM, Valsecchi MG, Hormann FM, Antić Ž, Zaliouva M, Schwab C, Cazzaniga G, Arfeuille C, Cavé H, Attarbaschi A, Strehl S, Escherich G, Imamura T, Ohki K, Grüber TA, Sutton R, Pastorczak A, Lammens T,

- Lambert F, Li CK, Carrillo de Santa Pau E, Hoffmann S, Möricke A, Harrison CJ, Den Boer ML, De Lorenzo P, Stam RW, Bergmann AK, Pieters R. Favorable outcome of NUTM1-rearranged infant and pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a collaborative international study. *Leukemia*. 2021 Oct;35(10):2978-2982. doi: 10.1038/s41375-021-01333-y
9. Iwafuchi H, Nakazawa A, Sekimizu M, Mori T, Osumi T, Iijima-Yamashita Y, Ohki K, Kiyokawa N, Fukano R, Saito AM, Horibe K, Kobayashi R; Lymphoma Committee and Pathology Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Clinicopathological features and prognostic significance of programmed death ligand 1 in pediatric ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: results of the ALCL99 treatment in Japan. *Hum Pathol*. 2021 Oct;116:112-121. doi: 10.1016/j.humpath.2021.07.011
 10. Hirabayashi S, Butler ER, Ohki K, Kiyokawa N, Bergmann AK, Möricke A, Boer JM, Cavé H, Cazzaniga G, Yeoh AEJ, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh ML, Norén-Nyström U, Pastorczak A, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas OA, Harrison CJ, Moorman AV, Manabe A. Clinical characteristics and outcomes of B-ALL with ZNF384 rearrangements: a retrospective analysis by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. *Leukemia*. 2021 Nov;35(11):3272-3277. doi: 10.1038/s41375-021-01199-0
 11. Ueno-Yokohata H, Okita H, Nakasato K, Kiyotani C, Kato M, Matsumoto K, Kiyokawa N, Nakazawa A, Yoshioka T. Establishment of multiplex RT-PCR to detect fusion genes for the diagnosis of Ewing sarcoma. *Diagn Pathol*. 2021 Nov 8;16(1):102. doi: 10.1186/s13000-021-01164-6
 12. Yoshida M, Nakabayashi K, Yang W, Sato-Otsubo A, Tsujimoto SI, Ogata-Kawata H, Kawai T, Ishiwata K, Sakamoto M, Okamura K, Yoshida K, Shirai R, Osumi T, Moriyama T, Nishii R, Takahashi H, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Kinoshita A, Hino M, Imamura T, Hasegawa D, Nakazawa Y, Okuya M, Kakuda H, Takasugi N, Inoue A, Ohki K, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Sanada M, Kiyokawa N, Ohara A, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M. NUDT15 variants confer high incidence of second malignancies in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2021 Dec 14;5(23):5420-5428. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005507

(2) 和文原著

1. 小林純, 小森一寿, 久保田紀子, 徳竹由美, 松澤悠, 渡部悟, 大木健太郎, 出口隆生, 清河信敬, 坂下一夫. 細胞形態および表面マーカー所見を契機に診断に至った MEF2D-BCL9 を有する小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の一例. *日本検査血液学会雑誌*. 2021. Nov;22(3): 371-378.

(3) 和文総説・著書

1. 大木健太郎. 7 章リンパ腫・リンパ増殖性疾患. リンパ腫の分子病態. 滝田順子編集. 小児白血病・リンパ腫—Strategy & Practice. 中山書店. 2021.04.26.

2. 学会発表

(1) 国際学会一般演題発表

1. Kaburagi T, Hara Y, Yamato G, Yoshida K, Shiba N, Shiraiishi Y, Ohki K, Kawasaki H, Sotomatsu M, Matsuo H, Shimada A, Taki T, Kiyokawa N, Takita J, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y. Genetic and transcriptome analysis of pediatric acute myeloid patients with genetic abnormalities on chromosome 7. The 63rd ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, USA, 2021.12.11-14.

(2) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演、等

1. 磯部知弥, 高木正稔, 佐藤亜衣子, 吉田健一, 南谷泰仁, 上野浩生, 渡邊健太郎, 永江玄太, 清河信敬, 康勝好, 富澤大輔, 宮村能子, 石井榮一, 水谷修紀, 小川誠司, 油谷浩幸, 滝田順子. 網羅的トランスクリプトーム・エピゲノム解析による乳児白血病の分子病態の解明. 研究助成 第 124 回日本小児科学会学術集会. 2021.4.17.

(3) 国内学会一般演題

4 題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

〔文部省科学研究費〕

1. 上野瞳 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（C）
研究課題名「Bcor 遺伝子構造異常とゲノム修飾の関係」（2021 年度～2023 年度）
直接経費 1,300 千円、間接経費 390 千円
〔成育医療研究開発費〕
1. 2021B-15 大木健太郎 研究課題名「小児造血器腫瘍の発症や予後に関する融合遺伝子のパートナー遺伝子検出・診断法の開発」（2021 年度～2023 年度）
4,310 千円
2. 2021B-4 清河信敬 研究課題名「成育衛生検査センター検査項目としての実用化を目指した新規小児白血病遺伝子診断法開発」（2021 年度～2023 年度）
1,600 千円
3. 30 指-2 清河信敬 研究課題名「小児がん中央分子診断の自立化を目標とした体制整備に関する研究」（2018 年度～2021 年度）
9,500 千円

公的研究費（研究分担者）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 大木健太郎 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「小児急性骨髄性白血病（de novo AML）に対する標準的治療法の開発」研究代表者：足立壮一（京都大学）（2021～2023 年度）
780 千円；間接経費含む（2021 年度）
2. 大木健太郎 「ゲノム創薬基盤推進研究事業」研究課題名「小児がんに対する個別化医療を可能にするゲノム基盤情報の構築」研究代表者：加藤元博（東京大学）（2021～2022 年度）
3,900 千円；間接経費含む（2021 年度）
3. 大木健太郎 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「がんゲノム医療の推進に資する小児がんの包括的ゲノムデータ基盤の構築と展開」加藤元博（東京大学）（2021～2022 年度）
9,141 千円；間接経費含（2021 年度）
4. 大木健太郎 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「小児リンパ腫に対する新規治療法の実用化を目指した研究」関水匡大（名古屋医療センター）（2020～2022 年度）
2,080 千円；間接経費含（2021 年度）
5. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」 研究課題名「小児から成人をシームレスに対象とした B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する前方視的臨床試験による標準治療の開発研究」 研究代表者：康勝好（埼玉県立小児医療センター）（2018 年度～2021 年度）
1,810 千円；間接経費含（2021 年度）
6. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」 研究課題名「初発時慢性期および移行期小児慢性骨髄性白血病に対する第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬の適正使用に関する研究開発」 研究代表者：慶野大（神奈川県立こども医療センター）（2021 年度～2023 年度）
1,950 千円；間接経費含（2021 年度）
7. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」 研究課題名「小児および AYA 世代のランゲルハンス細胞組織球症 LCH に対するシタラビン/ビンクリスチンを中心とした晩期合併症阻止を目指した新規治療法の開発と長期フォローアップ研究」 研究代表者：塩田曜子（成育医療研究センター）（2020 年度～2022 年度）
260 千円；間接経費含（2021 年度）
8. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」 研究課題名「初発小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）に対する化学療法におけるダサチニブの適正使用推進のための研究開発」 研究代表者：嶋田博之（慶應義塾大学）（2021 年度～2023 年度）
278 千円；間接経費含（2021 年度）
9. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」 研究課題名「乳児急性リンパ性白血病の新規治療戦略確立をめざす国際共同第Ⅲ相試験に向けた多施設共同第Ⅱ相臨床試験」 研究代表者：宮村能子（大

阪大学) (2021 年度～2023 年度)

260 千円；間接経費含 (2021 年度)

[文部科学省科学研究費]

1. 大木健太郎 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成) 基盤研究 C
研究課題名「再発難治小児若年者リンパ芽球性リンパ腫の腫瘍特性解析」 研究代表者：三井哲夫 (山形大学) (2021 年度～2023 年度)
390 千円；間接経費含む (2021 年度)

[成育医療研究開発費]

1. 大木健太郎 2021B-4 清河信敬 研究課題名「成育衛生検査センター検査項目としての実用化を目指した新規小児白血病遺伝子診断法開発」 (2021 年度～2023 年度)
200 千円
2. 清河信敬 2021B-15 大木健太郎 研究課題名「小児造血器腫瘍の発症や予後に関係する融合遺伝子のパートナー遺伝子検出・診断法の開発」 (2021 年度～2023 年度)
100 千円
3. 清河信敬 29-3 松本公一 研究課題名「NCCHD lifetime cohort を基盤とした小児血液・腫瘍患者の長期フォローアップ情報の収集」 (2017 年度～2021 年度)
400 千円
4. 大木健太郎 30 指-2 清河信敬 研究課題名「小児がん中央分子診断の自立化を目標とした体制整備に関する研究」 (2018 年度～2021 年度)
9,500 千円

私的研究費 (研究代表者)

1. 大木健太郎 がんのこどもを守る会 2021 年度助成金 研究課題名「小児急性白血病中央診断における FISH 解析」
250 千円；総額
2. 渡部悟 日本臨床検査医学会公募学術推進プロジェクト研究 研究課題名「小児白血病/リンパ腫の診断・予後因子・治療表的に関わる RNA パネルシーケンス解析の精度管理法の開発研究」
500 千円；総額
3. 上野瞳 公益財団法人 武田科学振興財団 2020 年度医学研究助成 (2020-2022 年度) 研究課題名「BCOR-ITD ゲノム編集細胞の解析～BCOR-ITD 陽性腫瘍の発症機序の解明を目指して～」
700 千円

【その他】

[社会貢献]

清河信敬

1. JCCG 血液腫瘍分科会 (JPLSG) 中央免疫診断委員

大木健太郎

1. 東京小児がん研究グループ (TCCSG) 運営委員、診断研究委員
2. 日本小児がん研究グループ (JCCG) 分子診断委員、Scientific committee 委員
3. JCCG 血液腫瘍分科会 (JPLSG) リンパ腫委員、中央免疫診断委員

[研究所運営への貢献]

清河信敬

1. 遺伝子組み換え実験安全委員会委員
2. 実験動物委員会委員
3. 共同研究管理委員会委員

4. 臨床検査委員会委員 (センター)

大木健太郎

1. 研究所評価委員会委員
2. 年報業績集編集委員会委員
3. 研究企画調整委員会委員

〔倫理委員会承認研究課題〕

1. 急性白血病における遺伝子変異と治療反応性・白血病発症機序の解明

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
 1. Akahane K, Kimura S, Miyake K, Watanabe A, Kagami K, Yoshimura K, Shinohara T, Harama D, Kasai S, Goi K, Kawai T, Hata K, Kiyokawa N, Koh K, Imamura T, Horibe K, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Takita J, Inukai T. Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL. *Blood Adv*. 2022 Jan 11;6(1):212-224. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004271
 2. Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Tabuchi K, Shiraishi Y, Ohki K, Sotomatsu M, Arakawa H, Matsuo H, Shimada A, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y. Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2022 Mar 1;107(3):583-592. doi: 10.3324/haematol.2020.269431
 3. Aoto S, Hangai M, Ueno-Yokohata H, Ueda A, Igarashi M, Ito Y, Tsukamoto M, Jinno T, Sakamoto M, Okazaki Y, Hasegawa F, Ogata-Kawata H, Namura S, Kojima K, Kikuya M, Matsubara K, Taniguchi K, Okamura K. Collection of 2429 constrained headshots of 277 volunteers for deep learning. *Sci Rep*. 2022 Mar 8;12(1):3730. doi: 10.1038/s41598-022-07560-2
 4. Yamato G, Kawai T, Shiba N, Ikeda J, Hara Y, Ohki K, Tsujimoto SI, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y. Genome-wide DNA Methylation Analysis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3207-3219. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005381
 5. Yoshida M, Tomizawa D, Yoshimura S, Osumi T, Nakabayashi K, Ogata-Kawata H, Ishiwata K, Sato-Otsubo A, Kimura Y, Ito S, Matsumoto K, Deguchi T, Kiyokawa N, Yoshioka T, Hata K, Kato M. Genetic features of precursor B-cell phenotype Burkitt leukemia with IGH-MYC rearrangement. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 Jul;5(7):e1545. doi: 10.1002/cnr2.1545
 6. Sonehara K, Kimura Y, Nakano Y, Ozawa T, Takahashi M, Suzuki K, Fujii T, Matsushita Y, Tomiyama A, Kishikawa T, Yamamoto K, Naito T, Suzuki T, Yamaguchi S, Miwa T, Sasaki H, Kitagawa M, Ohe N, Fukai J, Ogiwara H, Kawamura A, Miyawaki S, Matsuda F, Kiyokawa N, Ichimura K, Nishikawa R, Okada Y, Terashima K. A common deletion at BAK1 reduces enhancer activity and confers risk of intracranial germ cell tumors. *Nat Commun*. 2022 Aug 2;13(1):4478. doi: 10.1038/s41467-022-32005-9
 7. Isobe T, Takagi M, Sato-Otsubo A, Nishimura A, Nagae G, Yamagishi C, Tamura M, Tanaka Y, Asada S, Takeda R, Tsuchiya A, Wang X, Yoshida K, Nannya Y, Ueno H, Akazawa R, Kato I, Mikami T, Watanabe K, Sekiguchi M, Seki M, Kimura S, Hiwatari M, Kato M, Fukuda S, Tatsuno K, Tsutsumi S, Kanai A, Inaba T, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kotecha RS, Cruickshank MN, Ishikawa F, Morio T, Eguchi M, Deguchi T, Kiyokawa N, Arakawa Y, Koh K, Aoki Y, Ishihara T, Tomizawa D, Miyamura T, Ishii E, Mizutani S, Wilson NK, Göttgens B, Miyano S, Kitamura T, Goyama S, Yokoyama A, Aburatani H, Ogawa S, Takita J. Multi-omics analysis defines highly refractory RAS burdened immature subgroup of infant acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*. 2022 Aug 30;13(1):4501. doi: 10.1038/s41467-022-32266-4
 8. Shirai R, Osumi T, Sato-Otsubo A, Nakabayashi K, Mori T, Yoshida M, Yoshida K, Kohri M, Ishihara T, Yasue S, Imamura T, Endo M, Miyamoto S, Ohki K, Sanada M, Kiyokawa N, Ogawa S, Yoshioka T, Hata K, Takagi M, Kato M. Genetic features of B-cell lymphoblastic lymphoma with TCF3-PBX1. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 Sep;5(9):e1559. doi: 10.1002/cnr2.1559
 9. Yoshida M, Brown SA, Moriyama T, Nishii R, Tsujimoto SI, Yamada Y, Yoshida K, Shirai R, Osumi T, Utano T, Fukano R, Kudo K, Sakaguchi K, Arakawa Y, Koh K, Sekiguchi M, Sekimizu M, Miyamura T, Ishida H, Inukai T, Tomizawa D, Kiyokawa N, Kato M, Yang JJ. Low NUDT15 expression levels due to biallelic NUDT15 variants and 6-mercaptopurine intolerance. *Br J Haematol*. 2022 Oct;199(2):270-276. doi: 10.1111/bjh.18375
 10. Tomizawa D, Tsujimoto SI, Tanaka S, Matsubayashi J, Aoki T, Iwamoto S, Hasegawa D, Nagai K, Nakashima K,

- Kawaguchi K, Deguchi T, Kiyokawa N, Ohki K, Hiramatsu H, Shiba N, Terui K, Saito AM, Kato M, Taga T, Koshinaga T, Adachi S. A phase III clinical trial evaluating efficacy and safety of minimal residual disease-based risk stratification for children with acute myeloid leukemia, incorporating a randomized study of gemtuzumab ozogamicin in combination with post-induction chemotherapy for non-low-risk patients (JPLSG-AML-20). *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Oct 6;52(10):1225-1231. doi: 10.1093/jjco/hyac105
11. Shirai R, Osumi T, Sato-Otsubo A, Nakabayashi K, Ishiwata K, Yamada Y, Yoshida M, Yoshida K, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, Tomizawa D, Takasugi N, Takita J, Miyazaki O, Kiyokawa N, Yoneda A, Kanamori Y, Hishiki T, Matsumoto K, Hata K, Yoshioka T, Kato M. Quantitative assessment of copy number alterations by liquid biopsy for neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022 Nov;61(11):662-669. doi: 10.1002/gcc.23073
 12. Mukae J, Sadato D, Toya T, Watanabe S, Hiramatsu C, Konuma R, Shimizu H, Najima Y, Kobayashi T, Kato M, Ohki K, Oboki K, Harada H, Ohashi K, Deguchi T, Harada Y, Doki N. Labile CD22 and CD19 expression in a case of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2022 Dec;63(13):3261-3264. doi: 10.1080/10428194.2022.2116936
 13. Ohki K, Butler ER, Kiyokawa N, Hirabayashi S, Bergmann AK, Möricke A, Boer JM, Cavé H, Cazzaniga G, Yeoh AEJ, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan CG, Loh ML, Norén-Nyström U, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas OA, Harrison CJ, Moorman AV, Manabe A. Clinical characteristics and outcomes of B-cell precursor ALL with MEF2D rearrangements: a retrospective study by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. *Leukemia*. 2022 Oct 29. doi: 10.1038/s41375-022-01737-4 [Online ahead of print]
 14. Ueno-Yokohata H, Okita H, Nakasato K, Kiyokawa N. Hypermethylation of RASSF1A gene in pediatric rhabdoid tumor of the kidney and clear cell sarcoma of the kidney. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Feb;70(2):e30058. doi: 10.1002/pbc.30058. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36250993 [Online ahead of print]
 15. Kaburagi T, Shiba N, Yamato G, Yoshida K, Tabuchi K, Ohki K, Ishikita E, Hara Y, Shiraishi Y, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y. UBTF-internal tandem duplication as a novel poor prognostic factor in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022 Nov 30. doi: 10.1002/gcc.23110 [Online ahead of print]

(2) 和文原著

1. 石北悦子, 鐺木多映子, 大和玄季, 川島淳, 原勇介, 飯島真由子, 奥野はるな, 平戸純子, 渡部悟, 大木健太郎, 出口隆生, 河崎裕英, 外松学, 滝沢琢己. 髄液細胞の FISH 解析とフローサイトメトリによる細胞マーカー解析で診断し得た急性単球性白血病の中核単独再発. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2022. Jul;59(2): 179-183.

(3) 和文総説・著書

1. 平林真介, 真部淳, 大木健太郎, 清河信敬. 小児急性 B 細胞性白血病における ZNF384 再構成の意義. *血液内科*. 2022; 84(3): 385-390.

2. 学会発表

(1) 国際学会一般演題発表

1. Yamato G, Kawai T, Shiba N, Hara Y, Ohki K, Kaburagi T, Ishikita E, Kawasaki H, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Takizawa T, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y. Prognosis of pediatric acute myeloid leukemia with KMT2A-MLLT3 according to DNA methylation patterns: JCCG JPLSG AML-05 study. The 64th ASH Annual Meeting and Exposition. New Orleans, USA. 2022.12.10-13.

(2) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 大木健太郎. Novel prognostic factor in pediatric lymphomas. シンポジウム, 第 64 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2022.11.27

(4) 国内学会一般演題

11 題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

〔文部省科学研究費〕

1. 上野瞳 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（C）研究課題名「Bcor 遺伝子構造異常とゲノム修飾の関係」（2021 年度～2023 年度）
直接経費 1,000 千円、間接経費 300 千円

〔成育医療研究開発費〕

1. 2021B-15 大木健太郎 研究課題名「小児造血器腫瘍の発症や予後に関係する融合遺伝子のパートナー遺伝子検出・診断法の開発」（2021 年度～2023 年度）
4,940 千円
2. 2021B-4 清河信敬 研究課題名「成育衛生検査センター検査項目としての実用化を目指した新規小児白血病遺伝子診断法開発」（2021 年度～2023 年度）
934 千円
3. 2022C-14 上野瞳 研究課題名「ポリコーム複合体構成因子の機能異常が及ぼす発生異常」（2022 年度）
1,200 千円

公的研究費（研究分担者）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 大木健太郎 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「小児急性骨髄性白血病（de novo AML）に対する標準的治療法の開発」研究代表者：足立壮一（京都大学）（2021～2023 年度）
1,560 千円；間接経費含む（2022 年度）
2. 大木健太郎 「ゲノム創薬基盤推進研究事業」研究課題名「小児がんに対する個別化医療を可能にするゲノム基盤情報の構築」研究代表者：加藤元博（東京大学）（2021～2022 年度）
3,250 千円；間接経費含む（2022 年度）
3. 大木健太郎 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「がんゲノム医療の推進に資する小児がんの包括的ゲノムデータ基盤の構築と展開」加藤元博（東京大学）（2021～2022 年度）
2,080 千円；間接経費含（2022 年度）
4. 大木健太郎 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「小児リンパ腫に対する新規治療法の実用化を目指した研究」関水匡大（名古屋医療センター）（2020～2022 年度）
1,300 千円；間接経費含（2022 年度）
5. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「小児から成人をシームレスに対象とした B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する前方視的臨床試験による標準治療の開発研究」研究代表者：康勝好（埼玉県立小児医療センター）（2023 年度～2025 年度）
2,210 千円；間接経費含（2022 年度）
6. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「初発時慢性期および移行期小児慢性骨髄性白血病に対する第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬の適正使用に関する研究開発」研究代表者：慶野大（神奈川県立こども医療センター）（2021 年度～2023 年度）
1,950 千円；間接経費含（2022 年度）
7. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「小児および AYA 世代のランゲルハンス細胞組織球症 LCH に対するシタラビン/ビンクリスチンを中心とした晩期合併症阻止を目指した新規治療法の開発と長期フォローアップ研究」研究代表者：塩田曜子（成育医療研究センター）（2020 年度～2022 年度）
260 千円；間接経費含（2022 年度）
8. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「初発小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）に対する化学療法におけるダサチニブの適正使用推進のための研究開発」研究代表者：嶋田博之（慶應義塾大学）（2021 年度～2023 年度）
278 千円；間接経費含（2022 年度）
9. 清河信敬 「革新的がん医療実用化研究事業」研究課題名「乳児急性リンパ性白血病の新規治療戦略

確立をめざす国際共同第Ⅲ相試験に向けた多施設共同第Ⅱ相臨床試験」 研究代表者：宮村能子（大阪大学）（2021 年度～2023 年度）

260 千円；間接経費含（2022 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 大木健太郎 2021B-4 清河信敬 研究課題名「成育衛生検査センター検査項目としての実用化を目指した新規小児白血病遺伝子診断法開発」（2021 年度～2023 年度）
200 千円
2. 清河信敬 2021B-15 大木健太郎 研究課題名「小児造血器腫瘍の発症や予後に関係する融合遺伝子のパートナー遺伝子検出・診断法の開発」（2021 年度～2023 年度）
100 千円
3. 清河信敬 2022B-10 松本公一 研究課題名「NCCHD lifetime cohort による小児血液・腫瘍患者の長期フォローアップ体制の整備」（2022 年度～2024 年度）
200 千円

私的研究費（研究代表者）

4. 大木健太郎 がんのこどもを守る会 2022 年度助成金 研究課題名「小児急性白血病中央診断における FISH 解析」
400 千円；総額
5. 渡部悟 日本臨床検査医学会公募学術推進プロジェクト研究 研究課題名「小児白血病/リンパ腫の診断・予後因子・治療表的に関わる RNA パネルシーケンス解析の精度管理法の開発研究」
500 千円；総額
6. 上野瞳 公益財団法人 武田科学振興財団 2020 年度医学研究助成（2020-2022 年度） 研究課題名「BCOR-ITD ゲノム編集細胞の解析～BCOR-ITD 陽性腫瘍の発症機序の解明を目指して～」
1,000 千円

【その他】

〔社会貢献〕

清河信敬

2. JCCG 血液腫瘍分科会（JPLSG）中央免疫診断委員

大木健太郎

4. 東京小児がん研究グループ（TCCSG）運営委員、診断研究委員
5. 日本小児がん研究グループ（JCCG）分子診断委員、Scientific committee 委員
6. JCCG 血液腫瘍分科会（JPLSG）リンパ腫委員、中央免疫診断委員

〔研究所運営への貢献〕

清河信敬

5. 遺伝子組み換え実験安全委員会委員
6. 実験動物委員会委員
7. 共同研究管理委員会委員
8. 臨床検査委員会委員（センター）

大木健太郎

4. 研究所評価委員会委員
5. 年報業績集編集委員会委員
6. 研究企画調整委員会委員