

01. 小児血液・腫瘍研究部

部長：清河 信敬（～R6年3月）

【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。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向上が重要課題である。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、発症機構、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、データマネージメント、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】

[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

[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

[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

【研究体制】

部長：清河信敬（～R6年3月）
 室長：大木健太郎（分子病理研究室～R5年3月、R5年4月～R7年3月までAMEDに出向中）

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

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～R6年3月）、吉田仁典（St. Jude Children's Research Hospital～R6年3月）、水野貴基（小児がんセンター臨床研究員～R6年3月）、竹林晃（小児がんセンター臨床研究員～R6年3月）、山中純子（国立国際医療研究センター）、大木恵美、戸田由香里、草野晋平（順天堂大学）、堀李香（～日本大学R5年3月）、大木健太郎（R5年4月～）

実験補助員：中里恵子（～R5年3月）、清水義仁（R5年12月～）

【国際共同研究】

1. International Berlin-Frankfurt-Münster study group (The Ponte di Legno Childhood ALL Working Group)

【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. 横浜国立大学小児科：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】

[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, WHO 分類に引用) 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)。

本年の研究成果

MEF2D 融合遺伝子の全世界における発症実態を明らかにした大木室長を中心とする国際共同研究が論文掲載された (R5-1)。当部での解析結果に単を発し、新たな Ph-like ALL 発症メカニズムが明らかになった (R5-8)。

[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

前述の様に、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ない、**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。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 (草野晋平 他, 第 126 回 日本小児科学会学術集会 R.5.4/14-16 において発表)。

本年の研究成果

B 前駆細胞性 ALL に特徴的に発現する **CD10** (common ALL 抗原) の低発現は、**ZNF384** 融合遺伝子陽性症例に特徴的なマーカー所見である。**TCF3::ZNF384** および **EP300::ZNF384** の双方が **CD10** の遺伝子発現を直接抑制し、**CD10** の発現低下を誘導することを明らかにした。上記の成果と合わせて現在投稿中である。

- ・ **BCOR** 遺伝子縦列重複変異の腫瘍発生における機能解明

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。ゲノム編集を用いた **BCOR-ITD** 変異モデルマウス及び同 ES 細胞の作出を行い、**Bcor-ITD** 変異マウスは、骨格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 (優秀ポスター賞))。

本年の研究成果

Bcor-ITD 変異マウスおよび樹立した細胞株の更なる解析により、**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、発生時期に胎盤形成の異常を有することが判明した (上野瞳 他, 第 65 回 日本小児血液・がん学会学術集会 2023.9.29-10.1 において発表)。また、**Bcor-ITD** 変異マウスより樹立した線維芽細胞の Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS) 解析および RNA-seq 解析の結果、**Bcor-ITD** 変異を発現する細胞 (**Bcor** 遺伝子は X 染色体に位置する) においては **Bcor** 遺伝子プロモーター領域の DNA 低メチル化と **Bcor-ITD** の mRNA 量の増加が確認された (上野瞳 他, 第 66 回 日本小児血液・がん学会学術集会 2024.12.13-15 において発表)。このことは腫瘍組織における特徴と一致し、**BCOR-ITD** 変異の獲得が **BCOR** 遺伝子のプロモーターの活性化を引き起こしたものと考える。今後さらに、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

これまでの研究成果

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。その結果、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る。

本年の研究成果

これまでの成果が誌上掲載された(R5-2)。

[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

当センターはがん対策基本法に基づいた小児がん中央機関及び拠点病院として、小児がん診療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、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) 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。

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。

以上の成果を基に、1)一定財源を安定的に確保すること、2)診療に必要な検査を提供可能な法律上の要件を満たすこと、を目的として、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、2019年3月28日付で管轄である世田谷保健所に登録し、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。

本年の研究成果

- ・ 中央診断の体制整備に関する研究

前述のごとく、2019年度より中央診断は衛生検査センターにおける検査として実施している。小児血液腫瘍の中央診断として、引き続き、細胞マーカー解析 (標準 58 項目) を継続しており、有料受託検査に移行後も、JCCG 登録症例の 9 割以上が、この診断を利用している。2019年度から開始した白血病のキメラ遺伝子スクリーニングは、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めて検査項目を充実させ、B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病 (BCP-ALL)、T 細胞性 ALL (T-ALL)、急性骨髄性白血病 (AML) を対象としており、現在は、細胞マーカー解析を行った中で対象となる症例の約 9 割がこの診断を利用している。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が、依頼数は年間 10 件程度と少なく、さらにプロモーションの余地がある。

・ 小児血液腫瘍の発症実態の解明

血液腫瘍の細胞マーカー解析に関しては、2023 年は、急性リンパ芽球性白血病（ALL） 440、急性骨髄性白血病（AML） 130 例、リンパ腫（疑い症例を含む） 116 例 等を含む新規発症例 914 例の診断の他、再発症例 109 例の解析、738 例のキメラ遺伝子スクリーニングを、2024 年は、ALL 532、AML 163 例、リンパ腫 133 例 等を含む新規発症例 835 例の診断の他、再発症例 105 例の解析、687 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。国内発症例の大部分を対象とした解析の継続により、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ており、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っている。これらの成果は、ALL、AML、再発 ALL などの臨床研究における重要なデータとして利用されており、論文としての成果に結びついている（R5-3,R6-1,2,3,5,8,10）。

・ 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、国内における小児がん研究の重要なバイオリソースとなっており、本年では、AML の分子異常に関する研究として成果を挙げている（R5-6,7, R6-7,9）。

【令和 5 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. 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*. 2023 Jan;37(1):212-216.
2. 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.
3. Sato A, Hatta Y, Imai C, Oshima K, Okamoto Y, Deguchi T, Hashii Y, Fukushima T, Hori T, Kiyokawa N, Kato M, Saito S, Anami K, Sakamoto T, Kosaka Y, Suenobu S, Imamura T, Kada A, Saito AM, Manabe A, Kiyoi H, Matsumura I, Koh K, Watanabe A, Miyazaki Y, Horibe K. Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults (ALL-T11): a nationwide, multicenter, phase 2 trial including randomisation in the very high-risk group. *Lancet Haematol*. 2023 Jun;10(6):e419-e432.
4. Shirai R, Osumi T, Keino D, Nakabayashi K, Uchiyama T, Sekiguchi M, Hiwatari M, Yoshida M, Yoshida K, Yamada Y, Tomizawa D, Takae S, Kiyokawa N, Matsumoto K, Yoshioka T, Hata K, Hori T, Suzuki N, Kato M. Minimal residual disease detection by mutation-specific droplet digital PCR for leukemia/lymphoma. *Int J Hematol*. 2023 Jun;117(6):910-918.
5. 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, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Imamura T, Hasegawa D, Inoue A, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Kiyokawa N, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M. Prevalence of pathogenic variants in cancer-predisposing genes in second cancer after childhood solid cancers. *Cancer Med*. 2023 May;12(10):11264-11273.
6. 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*. 2023 Apr;62(4):202-209.
7. Hara Y, Shiba N, Yoshida K, Yamato G, Kaburagi T, Shiraishi Y, Ohki K, Shiozawa Y, Kawamura M, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Matsuo H, Shimada A, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Ito E, Horibe K, Miyano S, Adachi S, Taki T, Ogawa S, Hayashi Y.

TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2023 Jul;62(7):412-422.

8. Miyazaki B, Ueno T, Sugiyama M, Kojima S, Arakawa A, Tao K, Tanimura K, Shiraishi K, Yagishita S, Kohsaka S, Kato M, Kiyokawa N, Goto Y, Yatabe Y, Hamada A, Mano H, Ogawa C, Tanaka Y. Promoter swapping of truncated PDGFRB drives Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *NPJ Precis Oncol*. 2023 Dec 9;7(1):132.

(2) 英文総説・著書

該当無し

(3) 和文総説

1. 平林 真介, 真部 淳, 大木 健太郎, 清河 信敬. *ZNF384* 再構成と *MEF2D* 再構成を有する小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の臨床像の特徴. *臨床血液* 2023; 64(7): 633-8

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

該当無し

(2) 国際学会一般演題発表

該当無し

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

該当無し

(4) 国内学会一般演題

3 題 (省略)

【研究費】(令和 5 年度)

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(学術研究助成基金助成金) 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)
1,170 千円; 間接経費含む(研究班全体)(2023 年度)
2. 渡部 悟 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 若手研究
研究課題名「小児白血病/リンパ腫の発症に関連する免疫グロブリン関連融合遺伝子の検出法の開発」(2022 年度～2024 年度)
1,560 千円; 間接経費含む(研究班全体)(2023 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 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)
765 千円; 研究班全体(2023 年度)
2. 2021B-15 大木 健太郎/清河 信敬 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)
5,400 千円; 研究班全体(2023 年度)
3. 2023C-11 上野 瞳 研究課題名「ポリコーン複合体構成因子の機能異常が及ぼす発生異常」(2023 年度)
1350 千円; 研究班全体

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. 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）（2022 年度～2024 年度）
3,947 千円；間接経費含む（2023 年度）
2. 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：富澤 大輔（成育医療研究センター）（2021 年度～2023 年度）
1,800 千円；直接経費（2023 年度）
3. 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）（2020～2023 年度）
1,300 千円；間接経費含（2023 年度）
4. 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）
1,800 千円；間接経費含む（2023 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）（2023 年度～2025 年度）
100 千円；直接経費（2023 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「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）
100 千円；直接経費（2023 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 清河信敬 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）
100 千円

私的研究費（研究代表者）

1. 清河信敬 寄附 研究課題名「小児がんの研究のため」
2. 6,220 千円；（2023 年度～2025 年度）

【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

上野瞳

1. 日本小児血液・がん学会評議員

〔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（～R5年3月）
2. 年報業績集編集委員会委員（～R5年3月）
3. 研究企画調整委員会委員（～R5年3月）

【令和6年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
 1. Tomizawa D, Matsubayashi J, Iwamoto S, Hiramatsu H, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto SI, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Moriya Saito A, Horibe K, Taga T, Tanaka S, Adachi S. High-dose cytarabine induction therapy and flow cytometric measurable residual disease monitoring for children with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2024 Jan;38(1):202-206.
 2. Sato T, Yoshida K, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Saiki R, Ojima M, Ochi Y, Mizuno S, Yoshihara M, Uechi T, Kenmochi N, Tanaka S, Matsubayashi J, Kisai K, Kudo K, Yuzawa K, Takahashi Y, Tanaka T, Yamamoto Y, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hama A, Hasegawa D, Sato A, Koh K, Karakawa S, Kobayashi M, Hara J, Taneyama Y, Imai C, Hasegawa D, Fujita N, Yoshitomi M, Iwamoto S, Yamato G, Saida S, Kiyokawa N, Deguchi T, Ito M, Matsuo H, Adachi S Prof, Hayashi Y, Taga T, Moriya Saito A, Horibe K, Watanabe K, Tomizawa D, Miyano S, Takahashi S, Ogawa S, Ito E. Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. *Blood*. 2024 Jun 20;143(25):2627-2643.
 3. Mori T, Osumi T, Kada A, Ohki K, Koga Y, Fukano R, Fujita N, Mitsui T, Mori T, Saito AM, Nakazawa A, Kobayashi R, Sekimizu M. Rituximab with standard LMB chemotherapy in pediatric high-risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the JPLSG B-NHL14 trial. *Eur J Haematol*. 2024 Apr;112(4):585-593.
 4. Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Matsuo K, Jeon S, Chiang CWK, Dewan AT, De Smith AJ, Imamura T, Okamoto Y, Saito AM, Deguchi T, Kubo M, Tanaka Y, Ayukawa Y, Hori T, Ohki K, Kiyokawa N, Inukai T, Arakawa Y, Mori M, Hasegawa D, Tomizawa D, Fukushima H, Yuza Y, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Goto H, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Nakamura K, Moriwaki K, Sekinaka Y, Morita D, Hirabayashi S, Hosoya Y, Yoshimoto Y, Yoshihara H, Ozawa M, Kobayashi S, Morisaki N, Gyeltshen T, Takahashi O, Okada Y, Matsuda M, Tanaka T, Inazawa J, Takita J, Ishida Y, Ohara A, Metayer C, Wiemels JL, Ma X, Mizutani S, Koh K, Momozawa Y, Horibe K, Matsuda F, Kato M, Manabe A, Urayama KY. Genome-wide assessment of genetic risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. *Haematologica*. 2024 Apr 1;109(4):1247-1252.
 5. Sekimizu M, Fukano R, Koga Y, Mitsui T, Fujita N, Mori T, Hori D, Tanaka M, Ohki K, Iwafuchi H, Nakazawa A, Mori T, Kobayashi R, Hashimoto H, M Saito A, Kamei M; Lymphoma Committee of Japan Children's Cancer Group. Rituximab-combined anthracycline-free chemotherapy in newly diagnosed paediatric and adolescent patients with non-high-risk aggressive mature B cell lymphoma: protocol for a single-arm, open-label, multicentre, phase II study (the Japan Children's Cancer Group Multicentre Trial, JPLSG B-NHL-20). *BMJ Open*. 2024 Mar 19;14(3):e080762.
 6. Yoshitomi M, Tsujimoto SI, Ikeda J, Kawai T, Ohki K, Hara Y, Yamato G, Tanoshima R, Tomizawa D, Shimada A, Horibe K, Adachi S, Taga T, Tawa A, Hayashi Y, Ito S, Shiba N.

- High DOCK1 expression identifies a distinct prognostic subgroup of pediatric acute myeloid leukemia: Results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Sep;71(9):e31151.
7. Iyoda S, Yoshida K, Shoji K, Ito N, Tanaka M, Nannya Y, Yamato G, Tsujimoto S, Shiba N, Hayashi Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Okada A, Tanaka H, Miyano S, Koga Y, Goto H, Moritake H, Terui K, Ito E, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Takita J, Nishikori M, Adachi S, Ogawa S, Matsuo H. KRAS G12 mutations as adverse prognostic factors in KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2024 Jul;38(7):1609-1612.
 8. Yamanaka J, Ogawa C, Arakawa A, Deguchi T, Hori T, Kiyokawa N, Ueki H, Nishi M, Mochizuki S, Nishikawa T, Kumamoto T, Nishiuchi R, Kikuta A, Yamamoto S, Koh K, Hasegawa D, Ogawa A, Watanabe K, Sato A, Saito AM, Watanabe T, Manabe A, Horibe K, Goto H, Toyoda H. Outcomes in children with first-relapsed acute lymphoblastic leukemia in Japan: Results from JCCG Study JPLSG-ALL-R08. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Dec;71(12):e31319.
 9. Kato S, Tsujimoto SI, Matsubayashi J, Iwamoto S, Hiramatsu H, Okuno Y, Kamitori T, Ohki K, Deguchi T, Kiyokawa N, Kato M, Takita J, Tanaka S, Adachi S, Tomizawa D, Shiba N. Adverse prognostic impact of KIT exon 17 mutations despite negative flow cytometric measurable residual disease in pediatric acute myeloid leukemia with RUNX1::RUNX1T1. *Haematologica*. (in press)
 10. Kato M, Okamoto Y, Imamura T, Kada A, Saito AM, Iijima-Yamashita Y, Deguchi T, Ohki K, Fukushima T, Anami K, Sanada M, Taki T, Hashii Y, Inukai T, Kiyokawa N, Kosaka Y, Yoshida N, Yuza Y, Yanagimachi M, Watanabe K, Sato A, Imai C, Taga T, Adachi S, Horibe K, Manabe A, Koh K. JCCG ALL-B12: Evaluation of Intensified Therapies With Vincristine/Dexamethasone Pulses and Asparaginase and Augmented High-Dose Methotrexate for Pediatric B-ALL. *J Clin Oncol*. (in press)

(2) 英文総説・著書

該当無し

(3) 和文総説・著書

該当無し

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

該当無し

(2) 国際学会一般演題発表

該当無し

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

該当無し

(4) 国内学会一般演題

3 題 (省略)

【研究費】(令和 6 年度)

公的研究費 (研究代表者)

〔文部省科学研究費〕

1. 渡部 悟 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究

研究課題名「小児白血病/リンパ腫の発症に関連する免疫グロブリン関連融合遺伝子の検出法の開発」(2022 年度～2024 年度)

1,690 千円；間接経費含む (研究班全体) (2024 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 2024C-3 上野 瞳 研究課題名「Bcor 遺伝子変異マウスの腫瘍組織解析」(2024 年度)
1530 千円；研究班全体

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. 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）(2022 年度～2024 年度)
2,100 千円；間接経費含む（2024 年度）
2. 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：富澤 大輔（成育医療研究センター）(2021 年度～2023 年度)
1,200 千円；直接経費（2024 年度）
3. 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）(2023 年度～2025 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 清河信敬 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)
100 千円

私的研究費（研究代表者）

1. 清河信敬 寄附 研究課題名「小児がんの研究のため」
6,220 千円；(2023 年度～2025 年度)

【その他】

〔社会貢献〕

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. JCCG 血液腫瘍分科会（JPLSG）リンパ腫委員、中央免疫診断委員

上野 瞳

1. 日本小児血液・がん学会評議員

〔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（～R6 年 3 月）
2. 実験動物委員会委員（～R6 年 3 月）
3. 共同研究管理委員会委員（～R6 年 3 月）
4. 臨床検査委員会委員（センター）