

平成22年度班員

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	林 泰秀	群馬県立小児医療センター	院 長
研究分担者	伊藤 悦朗	弘前大学医学部小児科	教 授
	滝 智彦	京都府立医科大学大学院医学研究科 分子診断・治療医学	講 師
	大喜多 肇	国立成育医療研究センター研究所	室 長
	小川 誠司	東京大学医学部附属病院血液内科学・分子遺伝学	特任准教授
	菊地 陽	帝京大学医学部附属病院小児科	教 授
	村松 秀城	名古屋大学医学部附属病院小児科	医 員
	田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科 総合周産期母子医療センター	教授 センター長
	塚本 桂子	国立成育医療研究センター周産期診療部新生児科	医 員
研究協力者	中村 友彦	長野県立こども病院新生児科	部 長
	國方 徹也	埼玉医科大学総合医療センター小児科 (総合周産期母子医療センター新生児部門)	講 師
	丸山 憲一	群馬県立小児医療センター総合周産期母子医療センター新生児科	部 長
	出口 隆生	三重大学医学部附属病院小児科	講 師
	森脇 浩一	埼玉医科大学総合医療センター小児科	准教授

平成23年度班員

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	林 泰秀	群馬県立小児医療センター	院 長
研究分担者	伊藤 悦朗	弘前大学医学部 小児科	教 授
	滝 智彦	京都府立医科大学大学院医学研究科 分子診断・治療医学	講 師
	大喜多 肇	国立成育医療研究センター研究所	室 長
	小川 誠司	東京大学・分子遺伝学(Cancer Board)	特任准教授
	菊地 陽	帝京大学医学部 小児科	教 授
	村松 秀城	名古屋大学医学部附属病院 小児科	助 教
	田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター 小児科 総合周産期母子医療センター	教授 センター長
	塚本 桂子	国立成育医療研究センター 周産期センター 新生児科	医 員
	渡邊健一郎	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学	講 師
	齋藤 明子	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター臨床 研究センター 臨床研究企画室 臨床疫学研究室	室 長
研究協力者	中村 友彦	長野県立こども病院	副院長
	國方 徹也	埼玉医科大学総合医療センター小児科 (総合周産期母子医療センター新生児部門)	准教授
	丸山 憲一	群馬県立小児医療センター 総合周産期母子医療センター 新生児科	部 長
	出口 隆生	三重大学医学部附属病院 小児科	講 師
	森脇 浩一	埼玉医科大学総合医療センター 小児科	准教授

参考＜平成21年度（フイジビリティイスタディ期間）班員

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	林 泰秀	群馬県立小児医療センター	院長
研究分担者	伊藤 悦朗	弘前大学医学部小児科	教授
	滝 智彦	京都府立医科大学大学院医学研究科・分子病態検査医学・遺伝子診療部	講師
	大喜多 肇	国立成育医療センター研究所	室長
	小川 誠司	東京大学医学部附属病院 Cancer Board	特任准教授
	菊地 陽	東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座	准教授
	塚本 桂子	国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科	医員
	田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター	教授
研究協力者	中村 友彦	長野県立こども病院新生児科	部長
	國方 徹也	埼玉医科大学総合医療センター小児科（総合周産期母子医療センター新生児部門）	講師
	村松 秀城	名古屋大学医学部小児科	医員

IV. 班会議・プログラム

平成 22 年度班会議

第 1 回 平成 22 年 6 月 19 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

第 2 回 平成 22 年 10 月 1 日

東京

第 3 回 平成 22 年 10 月 27 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

平成 23 年度班会議

第 1 回 平成 23 年 11 月 4 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

参考

<平成 21 年度(フイジビリティスタディ期間)班会議>

第 1 回 平成 21 年 6 月 19 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

第 2 回 平成 21 年 7 月 25 日

松山市

第 3 回 平成 21 年 11 月 7 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

平成 22 年度 JPLSG TAM 委員会

第 5 回 平成 22 年 6 月 18 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

第 6 回 平成 22 年 10 月 1 日

東京

平成 23 年度 JPLSG TAM 委員会

第 7 回 平成 23 年 6 月 18 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

第 8 回 平成 23 年 11 月 5 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

参考＜平成 21 年度(フィジビリティスタディ期間)

JPLSG TAM 委員会＞

第 1 回 平成 21 年 6 月 19 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

第 2 回 平成 21 年 9 月 6 日

東京

第 3 回 平成 21 年 11 月 7 日

名古屋(国立病院機構名古屋医療センター)

第 4 回 平成 22 年 2 月 28 日

東京

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

平成 22 年度

第 1 回 TAM 班会議

平成 22 年 6 月 19 日 (12 時～)

国立病院機構名古屋医療センター

班長あいさつ

プログラム

座長 伊藤悦朗(弘前大学小児科)

1)免疫不全マウスを用いた TAM/ML-DS の病態解析

渡邊健一郎¹⁾、才田聡¹⁾、加藤格²⁾、藤野寿典¹⁾、森嶋達也¹⁾、丹羽明²⁾、
足立壮一¹⁾³⁾、中畑龍俊²⁾、平家俊男¹⁾、照井君典⁴⁾、伊藤悦朗⁴⁾

1)京都大学大学院発達小児科学、2)京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞
研究センター、3)京都大学医学研究科人間健康科学系専攻、4)弘前大学小児科

2)ダウン症候群と GATA1 遺伝子変異:変異の種類は白血病の発症と関連する

弘前大学小児科 伊藤悦朗

3)ゲノムアレイの視点からの TAM と 21 トリソミー

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 加藤元博、東京大学 Cancer Board 小川誠司

座長 菊地陽(帝京大学医学部附属病院小児科)

4)新生児側から見た TAM の現況—サーベイランス非参加施設へ後方視的調査の報告—

国立成育医療研究センター 周産期診療部新生児科 塚本桂子

5)TAM に対する観察研究 TAM-10 について

名古屋大学小児科 村松秀城

第 2 回 TAM 班会議

平成 22 年 10 月 23 日 (13 時～16 時)

東京八重洲ホール B会議室

出席予定者:林泰秀、伊藤悦朗、大喜多肇、小川誠司、菊地陽、滝智彦、

村松秀城、塚本桂子

(オブザーバー 森脇浩一、岩本彰太郎、朴明子)

代表者あいさつ

プログラム

1)TAM にみられた GATA1 の内部欠損変異

弘前大学小児科 伊藤悦朗

2) MDS 委員会による後方視的 TAM 全国調査の解析-少量シタラビン療法の有効性に関する検討

名古屋医科大学小児科 村松秀城

3) FCM-MRD による TAM 芽球のフォローアップパネル案

三重大学医学部小児科 岩本彰太郎、出口隆生

4) 肝機能障害を伴う TAM の臨床像について

群馬県立小児医療センター血液腫瘍科 朴明子、林泰秀

5) 新生児稀有疾患(病態)前方視的サーベイランス事業の進捗状況

埼玉医科大学総合医療センター小児科 森脇浩一、田村正徳

6) ダウン症候群にみられる一過性骨髄異常増殖症についての新生児施設への調査

<日本未熟児新生児学会稀有疾患サーベイランス施設および非参加施設へのアンケート調査>

国立成育医療研究センター 周産期診療部 新生児科 塚本桂子

第3回 TAM 班会議

平成22年11月12日(16時15分～)

国立病院機構名古屋医療センター

班長 あいさつ

プログラム

座長 伊藤悦朗

1) 少量シタラビン療法による早期介入は白血球高値 TAM の予後を改善させる—小児血液学会 MDS 委員会による TAM153 例の全国アンケート調査結果—
名古屋大学小児科 村松秀城

2) Down 症の TAM, AMKL でみられた血清サイトカイン異常

名古屋大学小児科 嶋田明

群馬県立小児医療センター 林泰秀

3) ヒト化マウスを用いた TAM の病態解析

京都大学小児科 渡邊健一郎

座長 滝智彦

4) TAM にみられた GATA1 の内部欠損変異

弘前大学小児科 伊藤悦朗

5) 21trisomy に関連した造血器異常の分子基盤

埼玉小児医療センター血液腫瘍科 加藤元博

東京大学 Cancer Board 真田昌、小川誠司

群馬県立小児医療センター 林泰秀

平成 23 年度

第 1 回 TAM 班会議

平成 23 年 11 月 4 日 (15 時 45 分～17 時 15 分)

国立病院機構名古屋医療センター

座長：伊藤悦朗(弘前大学小児科)

1) 患者由来 iPS 細胞を用いたダウン症候群における造血障害の解析

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 幹細胞プロセッシング分野

望月 慎史

2) TAM 芽球の増殖・分化に及ぼす造血因子と造血微小環境の影響

東京歯科大学市川総合病院臨床検査科 宮内潤

3) ヒト化マウスを用いた TAM の病態解析

才田聡¹⁾、渡邊健一郎¹⁾、加藤格¹⁾、森嶋達也¹⁾、平松英文¹⁾、梅田雄嗣¹⁾、

足立壮一²⁾、照井君典³⁾、伊藤悦朗³⁾、佐藤亜以子⁴⁾、小川誠司⁴⁾、

中畑龍俊⁵⁾、平家俊男¹⁾

1)京都大学小児科、

2)京都大学医学研究科人間健康科学系専攻

3)弘前大学小児科

4)東京大学医学部附属病院 がんゲノクスプロジェクト

5)京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター

座長：林泰秀(群馬県立小児医療センター)

4) TAM にみられた GATA1 の内部欠損変異の機能解析

伊藤悦朗¹⁾、土岐力¹⁾、金崎里香¹⁾、王汝南¹⁾、照井君典¹⁾、前田美穂²⁾、

金兼弘和³⁾、遠藤幹也⁴⁾、足立壮一⁵⁾、林泰秀⁶⁾、

小林枝里⁷⁾、清水律子⁷⁾、山本雅之⁷⁾

1)弘前大学小児科、2)日本医科大学小児科、3)富山大学小児科、

4)岩手医科大学小児科、5)京都大学医学部人間健康科学科、

6)群馬県立小児医療センター、7)東北大学医学部医化学

5) TAM と AMKL の全エクソン解析

東京大学・分子遺伝学(Cancer Board) 吉田健一、小川誠司、他

6) TAM-10 の進捗状況

帝京大学小児科 菊地陽

参考

<平成 21 年度(フィジビリティスタディ期間)>

第1回 TAM 班会議

平成 21 年 6 月 19 日(11 時 30～13 時)

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター3 階 カンファレンスルーム

出席予定者:林泰秀、伊藤悦朗、大喜多肇、菊地陽、滝智彦、村松秀城

藤本純一郎(オブザーバー)

- 1) 代表者あいさつ
- 2) 自己紹介(今後の取組みについても言及)
- 3) 東海地区における TAM の現況(名古屋大学小児科 村松秀城)
- 4) 小児血液学会員アンケート調査(東京大学小児科 菊地陽)
- 5) 今後の方向性

話題提供(名古屋大学小児科 村松秀城)

- ・班会議と小児血液学会 MDS 委員会、JPLSG TAM 委員会との役割分担
- ・登録
- ・細胞保存と研究
- ・その他

第2回 TAM 班会議

平成 21 年 7 月 25 日(14 時～15 時)

(15 時～18 時 水谷班・林班・石井班合同夏季セミナー)

大和屋本店 愛媛県松山市道後湯之町 20-8

出席予定者:林泰秀、伊藤悦朗、小川誠司、菊地陽、滝智彦、村松秀城

- 1) 代表者あいさつ
- 2) 自己紹介(小川誠司先生)
- 3) JPLSG TAM 委員会の現況(東京大学小児科 菊地陽)
- 4) 班の登録事業等今後の方向性について(名古屋大学小児科 村松秀城)
- 5) 各班員の研究の取組みについて

第3回 TAM 班会議

平成 21 年 9 月 6 日(10 時～13 時)

(13 時～16 時 JPLSG TAM 委員会)

東京八重洲ホール 東京都中央区日本橋 3-4-13

出席予定者:林泰秀、伊藤悦朗、田村正徳、菊地陽、村松秀城、塚本桂子、國方徹也、

森脇浩一

- 1) 代表者あいさつ
- 2) 自己紹介(田村正徳先生、塚本桂子先生、國方徹也先生、森脇浩一、その他)
- 3) 新生児の現況(国立成育医療センター 塚本桂子)
- 4) 小児血液学会の登録事業等の今後の方向性について(名古屋大学小児科 村松秀城)
- 5) 新生児の登録事業や学会での宣伝等の今後の方向性について(埼玉医科大学総合医療センター 田村正徳)
- 6) 各班員の研究の取組みについて
- 7) その他

第4回 TAM 班会議

平成 21 年 11 月 7 日 (9:00 – 10:30)

国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来棟 5 階)

- 1) あいさつ 群馬県立小児医療センター 林 泰秀
- 2) NOG マウスを用いた 21 trisomy 関連白血病の解析
京都大学小児科 才田聡、加藤格、藤野寿典、森嶋達也、徳舛麻友、松原央、渡邊健一郎
京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 足立壮一
京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター 中畑龍俊
- 3) Down 症候群に合併した AMKL のゲノム解析
加藤元博¹⁾、朴明子³⁾、真田昌²⁾、滝田順子¹⁾、菊地陽¹⁾、小川誠司²⁾、林泰秀³⁾
東京大学小児科¹⁾
東京大学キャンサーボード²⁾
群馬県立小児医療センター³⁾
- 4) TAM の GATA1 遺伝子変異の解析
弘前大学小児科 伊藤悦朗、土岐力、金崎里香、照井君典
群馬県立小児医療センター 林泰秀
- 5) 診断と治療に難渋する TAM の肝機能障害合併症例についての検討
群馬県立小児医療センター 血液腫瘍科 朴明子、佐野弘純、外松学、林泰秀
- 6) 東海地区の TAM70 例の後方視的検討
名古屋大学小児科 村松秀城
- 7) JPLSG TAM 委員会活動報告～発足の経緯と活動状況～
東京大学小児科 菊地陽

V. TAMに対する他施設共同観察研究
TAM-10（実施計画書の一部）

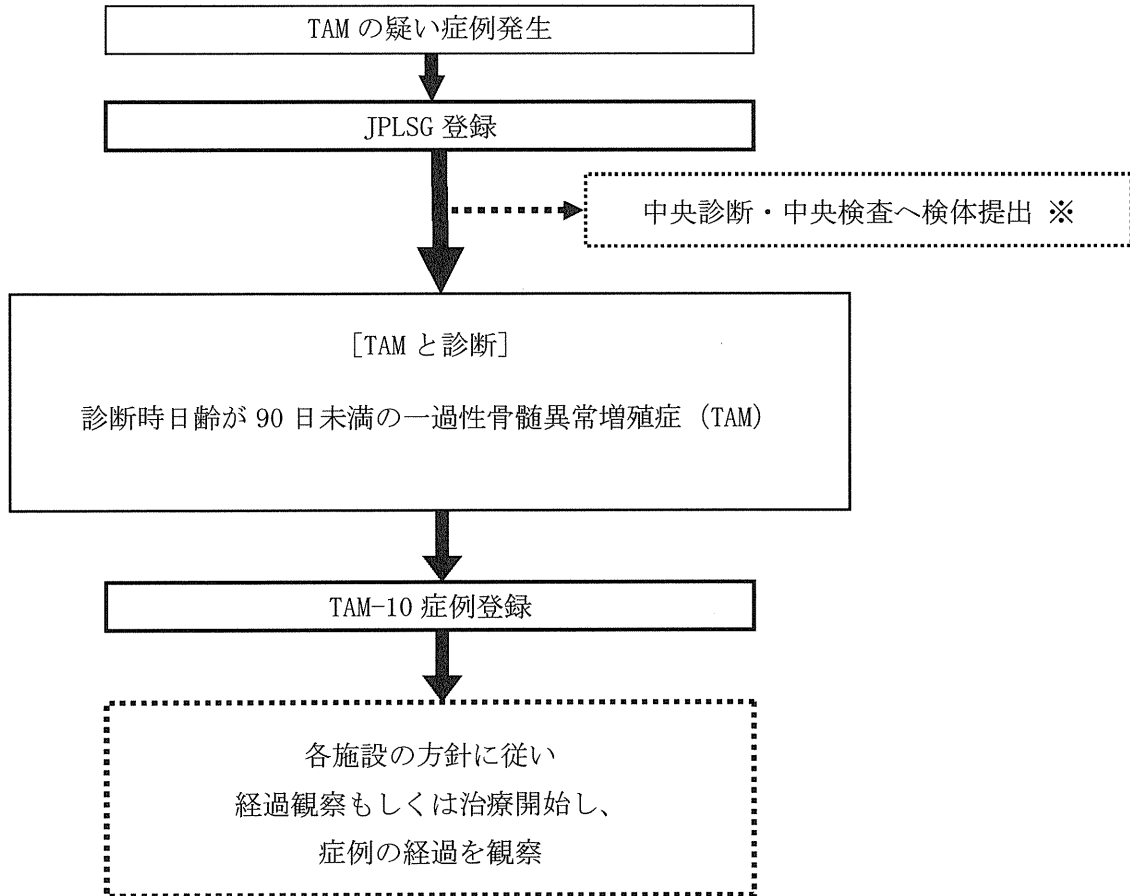
一過性骨髄異常増殖症（TAM）に対する
多施設共同観察研究

TAM-10

（実施計画書の一部）

0. 概要

0.1. シェーマ



※【初診時中央診断・中央検査】

治療開始前に以下の中央診断・中央検査を実施すること。

- ① 末梢血 *GATA1* 遺伝子変異中央診断
- ② 末梢血細胞表面マーカー中央診断
- ③ 末梢血形態中央診断
- ④ サイトカインプロファイル中央検査

0.2. 目的と評価項目

<目的>

一過性骨髄異常増殖症（Transient abnormal myelopoiesis, TAM）を対象に前方視的観察研究を行い、短期および長期予後を把握する。

<評価項目>

無イベント生存時間・率（EFS）

全生存時間・率（OS）

化学療法施行割合

有害事象発生割合

急性白血病発症割合

0.3. 対象

生後 90 日未満に一過性骨髄異常増殖症（TAM）と診断された症例（診断日は 2011 年 3 月 1 日（研究開始日）以降であること）。

0.4. 治療計画概要

本研究においては、試験的な治療介入は行わない。すなわち、治療内容は各参加施設の判断によるものとする。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数 : 75 例

総研究期間 : 2011 年 3 月 1 日 ~ 2019 年 2 月 28 日 (8 年間)

登録期間 : 2011 年 3 月 1 日 ~ 2014 年 2 月 28 日 (3 年間)

追跡期間 : 2014 年 3 月 1 日 ~ 2019 年 2 月 28 日 (登録期間終了後 5 年)

年 1 回実施する予備解析で、JPLSG 倫理委員会および JPLSG 運営委員長から結果公表の許可が得られた評価項目の成績については、研究期間中に随時公表する。

3. 診断に用いる基準・定義

3.1. 一過性骨髄異常増殖症 (TAM) の定義

ダウン症候群ないしモザイク型ダウン症候群の患者において、日齢 90 日未満に末梢血中に芽球が出現した症例。ただし、体細胞が正常核型の症例であっても、日齢 90 日未満に巨核芽球の特徴を有するダウン症候群にみられる TAM と同様な芽球が出現し、芽球にトリソミー 21 および *GATA1* 変異を認められる症例は対象とする。

なお、ダウン症候群およびモザイク型ダウン症候群の診断は PHA 添加の末梢血、頬粘膜の FISH 法などにより行う。

< TAM 診断日の定義 >

診断日は、生後初めて末梢血中に芽球の存在を確認した検体の採取日とする。

3.2. TAM の芽球消失および消失日の定義

TAM 診断後に、末梢血中の芽球消失が確認できた最初の日を芽球消失日とする。(ただし 14 日以上後に再検し、芽球消失が持続していることの確認が必要である。)

3.3. 治療開始日の定義

シタラビンを含む何らかの抗がん剤が投与された最初の日とする。(ステロイド製剤の使用は治療に含まない。)

3.4. 髄外浸潤の定義

TAM 芽球の浸潤を髄外臓器に認め、組織学的に確認できた場合を髄外浸潤と定義する。

3.5. 急性骨髄性白血病 (AML) の定義

本研究では急性骨髄性白血病 (AML) の診断基準として WHO 分類を用いる。骨髄において骨髄芽球が全有核細胞数の 20 %以上を占める。

- ※ M6 のみは、赤芽球が全有核細胞数の 50 %以上で、かつ芽球が非赤芽球の 20 %以上。
- ※ 緑色腫については骨髄における芽球の比率が 20 %未満の場合は、AML としない。
- ※ t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13;q22)、t(16;16)(p13;q22) の染色体異常がクローナルに認められた場合は、芽球の比率に関わらず AML とする。
- ※ 骨髄線維症を合併している場合、megakaryoblast が確認されれば、芽球が 20 %未満の場合でも巨核芽球性白血病 (M7) とする。
- ※ 骨髄線維症を合併している場合は末梢血で診断してもよい。
- ※ 骨髄穿刺あるいは末梢血で診断が困難な場合は必ず骨髄生検を行う。

< AML 診断日の定義 >

診断日は診断の根拠となる白血病細胞を採取した日とする。

3.5.1. 初回の骨髄検査で骨髄液が採取できなかった場合など (骨髄線維症、dry tap)

末梢血に芽球が 20 %以上あり、芽球が AML の細胞と判断される場合は AML と診断する。末梢血の芽球が 20 %未満の場合など診断が困難な場合は、骨髄生検を行う。

3.5.2. Transient abnormal myelopoiesis (TAM) と MDS、AML の鑑別

新生児期に TAM と診断され、その後 MDS から AML (M7) に移行した場合、megakaryoblast が確認されれば、骨髄の芽球が 20 %未満でも AML-M7 と診断する (小児 MDS 診断の手引きより (16))。明確に TAM と AML-M7 を鑑別することは困難であるが、日齢 90 日以降に、一旦消失または減少した megakaryoblast の再増加が認められた場合は AML-M7 への移行と判断することとする。

3.6. 急性リンパ性白血病 (ALL) の定義

骨髄においてリンパ芽球が全有核細胞数の 25 %以上を占める場合を ALL とする。リンパ芽球は特殊染色でエステラーゼ陰性かつペルオキシダーゼ (またはズダンブラック) 陰性である。陰性の基準は 3 %未満とする。免疫マーカー所見によって M0、M5a、M7 の特徴を有していないことを確認する。

< ALL 診断日の定義 >

診断日は診断の根拠となる白血病細胞を採取した日とする。

3.7. 早期死亡の定義

生後 9 か月以内の死亡を早期死亡とする。

4. 患者選択基準

登録時の治療の有無にかかわらず、以下の選択基準を用いる。

4.1. 適格基準

以下のすべてにあてはまるものを対象とする。

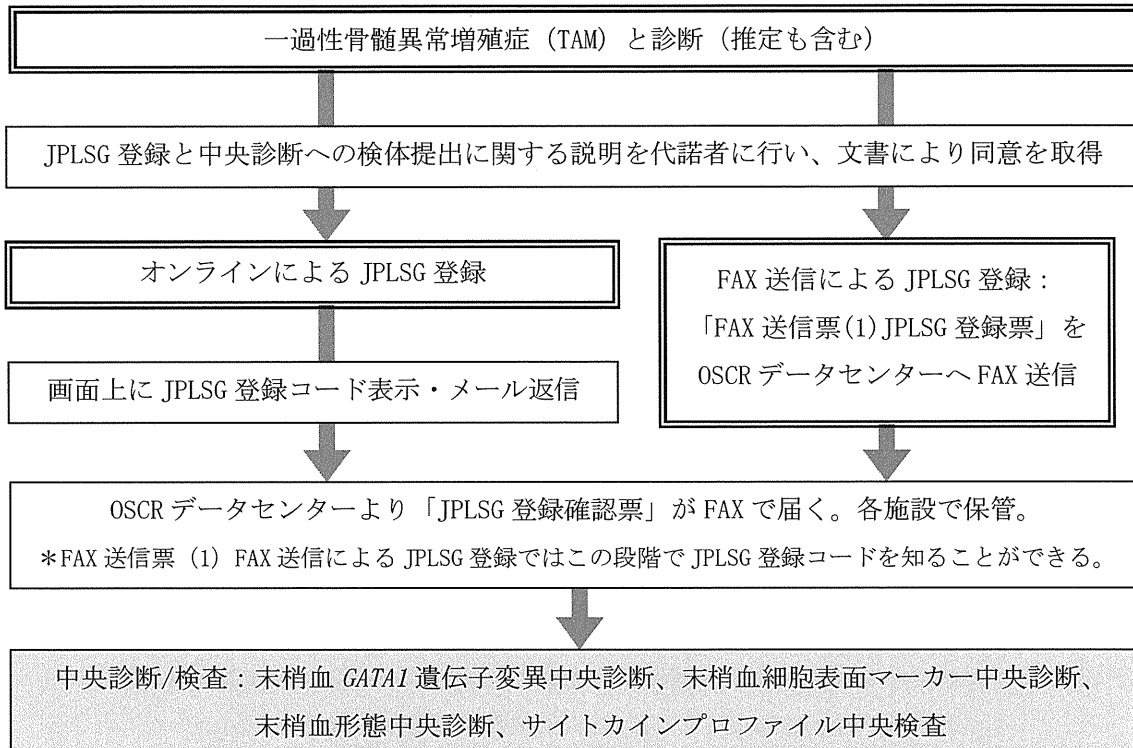
- 1) ダウン症候群ないしモザイク型ダウン症候群である。ただし、体細胞が正常核型の症例であっても、巨核芽球の特徴を有するダウン症候群にみられる TAM と同様な芽球が出現し、芽球にトリソミー-21 および *GATA1* 変異を認める症例は適格とする。
- 2) 日齢 90 日未満に、TAM と診断された症例である。
- 3) 症例登録日が診断日 (=1 日目と定義) から 30 日以内の症例である。
- 4) 診断日が当該研究開始日以降である。
- 5) 本研究参加について文書で代諾者の同意が得られている。

5. 症例登録

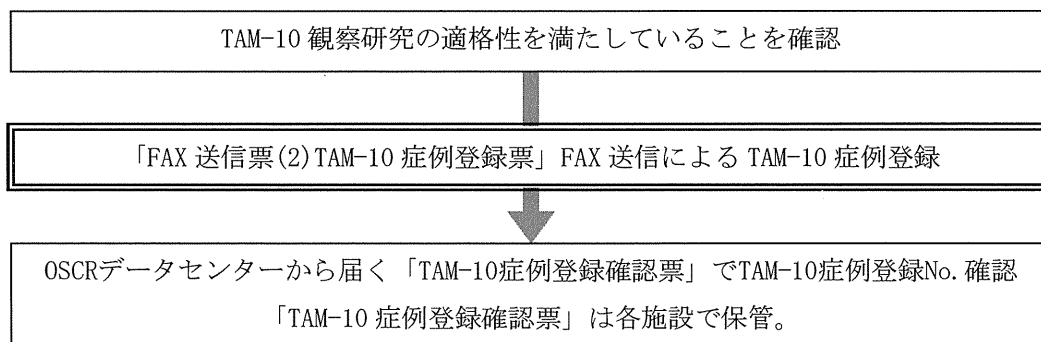
5.1. 症例登録の流れ

本研究への参加には、「JPLSG 登録」と「TAM-10 症例登録」の両方が必要である。JPLSG 登録は、原則としてオンライン上で行い（オンライン登録）、TAM-10 症例登録は FAX 送信にて行うこととする。ただし、JPLSG 登録については、オンライン登録ができない場合は、FAX による登録も受け付ける。

JPLSG 登録：



TAM-10 症例登録：



VI. 研究成果の刊行に関する一覧表