

201438060A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

小児骨髄系腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 足立 壮一

平成27年（2015年）3月

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

小児骨髄系腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 足立 壮一

平成27年（2015年）3月

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究委託事業による委託業務として、国立大学法人京都大学学長 松本 紘（業務主任・研究代表者：足立壮一）が実施した平成26年度「小児骨髄系腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
「小児骨髄系腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究」班名簿

(順不同、敬称略)

	氏 名	所 属・職 名
業務主任者	足立 壮一	京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 教授
担当責任者	宮地 勇人	東海大学医学部基盤診療学系 教授
	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 臨床試験研究部 臨床疫学研究室 室長
	林 泰秀	群馬県立小児医療センター顧問（院長補佐）
	滝 智彦	京都府立医科大学大学院医学研究科 講師
	多賀 崇	滋賀医科大学 小児科 講師
	工藤 寿子	藤田保健衛生大学 小児科 准教授
	富澤 大輔	国立成育医療研究センター小児がんセンター血液腫瘍科 医長
	岩本彰太郎	三重大学医学部附属病院周産母子センター 助教
	平松 英文	京都大学大学院医学研究科発達小児科学 講師
	高橋 浩之	東邦大学医学部 小児科 准教授
	中山 秀樹	国立病院機構福岡東医療センター 小児科部長
	高橋 義行	名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学 准教授
	谷澤 昭彦	福井大学医学部 小児科 准教授
	真部 淳	聖路加国際病院 小児科 医長
	石田也寸志	愛媛県立中央病院小児医療センター センター長

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
小児骨髄系腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究 ----- 1 足立 壮一	1
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 形態中央診断システムの構築と運用に関する研究 ----- 17 宮地 勇人	17
2. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上に関する研究 ----- 21 齊藤 明子	21
3. 小児AML患者における遺伝子解析に関する研究 ----- 29 林 泰秀	29
4. 小児骨髄系腫瘍における質の高い染色体診断法の確立に関する研究 ----- 35 滝 智彦	35
5. ダウン症候群に合併したAML（ML-DS）に対する標準的治療法の確立に関する研究 38 多賀 崇	38
6. 小児AMLに対する造血細胞移植法の確立に関する研究 ----- 43 工藤 寿子	43
7. 小児 <i>de novo</i> AMLに対する標準的治療法の確立に関する研究 ----- 47 富澤 大輔	47
8. 小児AMLに対するフローサイトメトリー法を用いた微小残存病変（MRD）測定法の 確立に関する研究 ----- 52 岩本 彰太郎	52
9. 小児AML、CMLに対する中央診断法の確立に関する研究 ----- 54 平松 英文	54
10. 小児急性前骨髄球性白血病（APL）に対する標準的治療法の確立に関する研究 ----- 56 高橋 浩之	56
11. 再発AMLに対する標準的治療法の開発に関する研究 ----- 60 中山 秀樹	60
12. 晩期合併症を軽減する小児 <i>de novo</i> AMLに対する移植法の開発に関する研究 ----- 64 高橋 義行	64
13. 小児慢性骨髄性白血病（CML）患者に対する標準的治療法の確立に関する研究 ----- 66 谷澤 昭彦	66
14. 小児若年性骨髄単球性白血病（JMML）に対する標準的治療法と新規治療法の 開発に関する研究 ----- 69 真部 淳	69
15. 小児骨髄系腫瘍患者のQOL評価と長期フォローアップ体制の確立に関する研究 ----- 72 石田 也寸志	72
III. 学会等発表実績 -----	75
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	85

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業)
委託業務成果報告(総括)

小児骨髄系腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

業務主任者 足立壮一 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 教授

研究要旨 本研究は JCCG(日本小児がん研究グループ)の研究として、難治性小児がんである小児骨髄系腫瘍(急性骨髄性白血病(AML)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、慢性骨髄性白血病(CML))に対して、高い長期生存率と晩期合併症の軽減の見込める標準治療を確立するための質の高い臨床研究を実施して、国民の医療・福祉の向上に貢献することを目的とする。そのために、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとに臨床研究を実施する。De novo AML に対しては、初回寛解導入療法におけるシタラビン投与方法についてランダム化比較検討、および寛解導入後早期の微小残存病変の意義を検討する多施設共同シームレス第 II-III 相臨床試験(AML-12)を遂行する。APL に対しては、ATO 併用により晩期合併症の危険のあるアントラサイクリン系抗癌剤の減量を目指す第 2 相臨床試験(AML-P13)を遂行する。AML-DS に対する AML-D11 の試験継続、AML-12 の再発例を全例登録する再発 AML に対する観察研究も開始する。CML については観察研究 CML-08 を継続するとともに、分子遺伝学的完全寛解を達成した小児慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害薬中止試験(STKIped-14)及び第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬を用いた多施設共同第 II 相臨床試験を計画、遂行する。JMML についても、移植研究 JMML11 を継続すると共に、予後不良症例に対する新薬を用いた臨床試験を計画する。JPLSG 疫学研究とも連動して、長期フォローアップ体制の確立を行い、小児骨髄系腫瘍臨床試験すべてにおいて、QOL 評価及び晩期合併症の調査を行う。バイオバンクジャパンと連動して、臨床試験登録症例の検体採取及び臨床情報の収集を行い、予後因子及び毒性関連因子の網羅的遺伝子解析を遂行して、次期臨床試験に必須のデータを得る。

A. 研究目的

小児骨髄系腫瘍(AML, JMML, CML)の治療成績をさらに向上させ、治療毒性の軽減をはかるために小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)間の共同研究として全国規模の臨床試験を計画し標準的治療法の開発を目指す。質の高い診断のために形態中央診断、染色体検査、キメラ遺伝子検査、細胞表面マーカー検査、などの検査所見、臨床所見を総合して診断するシステムを確立する。バイオバンクジャパンと連動して、臨床試験登録患者検体と収集し、遺伝子変異や発現量、微小残存病変(MRD)を解析して治療層別化に用いる臨床試験を目指す。小児骨髄系腫瘍臨床試験

すべてにおいて、QOL 評価及び晩期合併症の調査を行う。難治性小児がんである小児骨髄系腫瘍に対して、高い長期生存率と晩期合併症軽減を目指した標準治療を確立するための質の高い臨床研究を実施してエビデンス創出を図り、根拠に基づく医療を普及して国民の医療・福祉の向上に貢献する。

B. 研究方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)AML 委員会、CML 委員会、JMML 委員会を中心に、本邦のほぼすべての小児白血病治療施設が参加する、5つの臨床試験(AML-12,

AML-D11, AML-P13, CML-08, JMML-11)を遂行し、うち2つの臨床試験(AML-D11, CML-08)は登録症例完了、3つの臨床試験(再発 AML に対する観察研究、RTST-14, STKI-14)を近々に開始予定である。

1. 小児急性骨髄性白血病を対象とした初回寛解導入療法におけるシタラピン投与方法についてランダム化比較検討、および寛解導入後早期の微小残存病変の意義を検討する多施設共同シームレス第 II-III 相臨床試験 (AML-12) UMIN000013288
AML99, AML-05 と発展させてきた小児 AML に対する治療戦略を踏襲した上で、更なる治療成績の向上を図るべく、AML-12 を計画した。初回寛解導入療法において、Ara-C の持続静注法とミトキサントロン(MIT), VP-16 を組み合わせた標準的レジメン(ECM)に対して、大量 Ara-C 療法と MIT, VP-16 を組み合わせた試験レジメン(HD-ECM)のランダム化比較試験を実施し、小児 AML に対する初回寛解導入療法における大量 Ara-C 療法の意義を検証する。ただし、HD-ECM は今回初めて実施するレジメンであることから、同レジメンの安全性を施設限定で検証する第 II 相試験(安全性検証相)を経てから、第 III 相試験(有効性検証相)に移行する、「シームレス第 II-第 III 相試験」デザインを採用した。また、フローサイトメトリー法による MRD 検査システムを整備し、その臨床的意義についても検証することにした。その他、小児 AML における予後不良因子であることが明らかになった、*NUP98-NSD1* および *MLL-AF6* について診断時に全例でスクリーニングを行い、陽性例については高リスク群に割付けを行い治療成績の向上を図る。AML-12 の主たるエンドポイントは、3 年 EFS と初回寛解導入療法後の MRD 陽性率である。

2. 「ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対するリスク別多剤併用化学療法の後期第 II 相臨床試験」(AML-D05) UMIN000000989 「ダウン症候群に発症した小児 AML の MRD 実施可能性とその有用性を探索するパイロット試験」(AML-D11) UMIN000007237

2011 年 3 月より開始された AML-D11 を継続して行い、2015 年 2 月 28 日に臨床試験登録終了した。AML-D11 は、治療骨子を D05 と同様とし、微小残存病変(MRD)が予後因子とならないかを検索している。さらに、2008 年 1 月から 2013 年 12 月まで、行われた AML-D05 の研究の解析を行い、昨年のアメリカ血液学会で報告した。

3. 「小児急性前骨髄球性白血病に対する多施設共同後期第 II 相臨床試験」(AML-P05) UMIN000000645 「小児急性前骨髄球性白血病(APL)に対する多施設共同第 II 相臨床試験」(AML-P13) UMIN000015348

AML-P05 (平成 26 年 3 月 31 日試験終了)の最終解析を行い、昨年のアメリカ血液学会で報告した。小児 APL 臨床試験 AML-P13 の開発を行った。AML-P13 では AML-P05 の基本骨格を踏襲し、新たに(1)初発例での三酸化ヒ素(ATO)の使用、(2)MRD を用いた治療介入、(3)難治例でのゲムツズマブオゾガミシン(GO)の使用、を導入した。

4. 若年性骨髄単球性白血病(JMML)に対する静注用 Bu+Flu+L-PAM 前処置法による同種造血幹細胞移植第 II 相臨床試験 (JMML-11) UMIN000005936

本試験の第 I の目的は同種移植を安全に実施し、有効性を確認することである。そのために Busulfan の血中濃度を測定し、個別に投与量を決定する。また移植後のキメリズムを測定し、免疫抑制剤の減量の速さを調節する。そのほか、PTPN11 あるいは RAS 変異を有する例では PCR を用いて微小残存病変を測定し、予後との相関を検討する予定である。

5. 小児慢性期慢性骨髄性白血病(CML)に対する多施設共同観察研究(CML-08) UMIN000002581
治療ハンドブック(ガイドライン解説)を用いてイマチニブによる治療を行い、規定の時期に治療効果判定と長期毒性を含めた有害事象の評価を行う多施設共同前方視的観察研究(CML-08)の平成 26 年度予備解析を行った。治療効果に加え、表面マーカーと治療効果との関連、イマチニブ血中濃度、有害事象、変異解析に焦点をあてた解析を行

った。TKI 変異解析に関しては CML08 登録症例のうち難治症例を対象として ARKRAY 社の i-densy を用い、グアニン消光性プローブ (Quenching Probe) 法にて M244V, G250E, Q252H, Y253F, Y253H, E255K, E255V, V299L, T315A, T315I, F317L, M351T, E355G, F359V, F359C, H396R の 16 種の既知の Abl キナーゼドメインの変異につき検討した。

6. 晩期合併症を軽減する小児 *de novo* AML に対する移植法の開発

第一寛解期(1CR)及び第二寛解期(2CR)の小児 AML *de novo* AML に対して Fludarabine (Flu)+ melphalan (Mel)+cytarabine(AraC)+低線量全身放射線照射 (TBI)からなる晩期合併症軽減を目的とした造血細胞移植法(RTST)を計画(FLAMEL-14)した。また、SCT における同種反応性 NK 細胞の GVL 効果を期待して KIR リガンド不一致臍帯血移植を治療選択肢の一つとして、移植後の同種反応性 NK 細胞分画の推移を解析する。日本造血細胞移植学会に登録された 1CR/2CR 期の小児 AML に対して RTST を施行した 34 例と、患者背景や病期を一致させた前処置を強化した従来の造血細胞移植法(MAST)102 例 (TBI 群 68 例、Busulfan (BU 群) 34 例) を抽出し、移植成績を比較した。

7. 形態中央診断システムの構築と運用

本研究では形態中央診断を行っており、それに遺伝子染色体検査の結果、表面マーカーの結果もあわせ WHO 分類に基づいて最終診断をおこなう診断小委員会を 2007 年 11 月 6 日に発足させた。形態中央診断は、東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学(責任者:宮地勇人)に於いて行った。形態中央診断の対象は、初発未治療 BMA-1、寛解導入療法 1 後の BMA-2、寛解導入療法 2 後の BMA-3 および再発時の骨髄および末梢血塗抹標本にて実施した。病型診断は FAB 分類に加え、形態検査所見で該当する WHO 分類 (第 3 版、WHO-3) を併記した。完全寛解、骨髄再発の定義は、各プロトコールにしたがった。AML 観察研究において、

個々の病院では診断が難しい症例に絞った中央診断による診断支援は、平成 23 年 1 月から開始し、平成 26 年度も継続して実施した。診断困難例の形態中央診断は、各施設からの事務局への要請と事務局での対象症例としての確認に基づき、実施した。

8. フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変 (MRD)測定法の確立

8 種類の標識が異なる抗体セットを駆使し、診断時検体を用いて白血病細胞を正常細胞と区別できる抗体の組み合わせを症例ごとに決定した後、治療効果判定毎に追跡検査した。本研究では、JPLSG 臨床試験 (AML-12, AML-D11) において、上記方法で検出された MRD 結果と予後との相関を前方視的に検討する。

9. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上

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内に、特定非営利活動法人臨床研究支援機構(NPO OSCR)データセンターを設置し、名古屋医療センター臨床研究センター 臨床研究企画室 臨床疫学研究室と共同で、臨床研究の質確保を担当する。NPO OSCR でデータマネージャーを雇用し実務を担当させると共に、臨床疫学研究室の客員研究員として、臨床研究の質向上の為の方法論の研究を行わせることで育成を図る。これら一連の活動を通して、データセンターとしての標準化・効率化を図る。

10. 質の高い染色体診断法の確立

JPLSG の骨髄系腫瘍の臨床試験に登録された症例を中心に染色体検査結果を収集し、その内容について詳細に検討した。

11. 遺伝子診断及び解析と分子モニタリング

JPLSG 登録研究、AML-12, AML-P13 登録症例の診断時の骨髄液あるいは末梢血の有核細胞から RNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法によって AML に代表的な 9 種類のキメラ遺伝子、Major/minor BCR-ABL, *AML1-ETO*, *CBFβ-MYH11*, *MLL-AF6*, *MLL-AF9*, *TLS/FUS-ERG*, *PML-RARα*, *NUP98-NSDI* の測定を行った。同症例において、診断時骨髄もしくは末梢血よりゲノム DNA を抽出し PCR

法によって *FLT3*-ITD のスクリーニングを行い、陽性例に関してはシーケンスによる確認を行った。

新規予後因子の探索研究としては、AML-99 検体を用いて *NUP98-NSD1* like signature, *CSF3R* 遺伝子変異解析、AML-05 検体を用いて *CSF3R* 遺伝子変異、*MLL-PTD*, *Evi-1* 発現量, *CEBP α* , *c-Kit* 変異解析を行った。また、芽球が少ない症例での正確な予後因子解析を行う目的で、レーザーマイクロダイセクションを用いて、患者検体から芽球のみを純化する系を確立 (図 1) して、ML-DS 患者由来細胞株から、次世代シーケンサー法にても *GATA1* 変異を解析した。

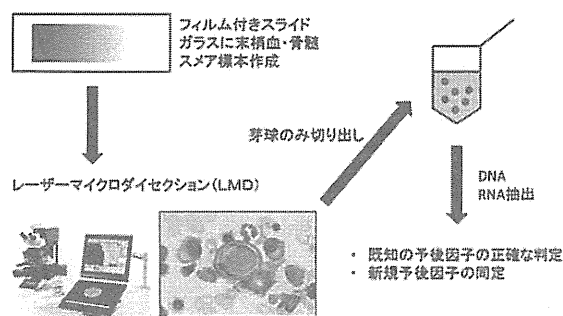


図 1 ; スミア標本より芽球を採取するシステム

GATA-1 遺伝子変異解析

DNA は QIAamp DNA micro kit を用いて行った。続いて *GATA-1* 遺伝子の exon2 を標的とする nested PCR を行った。PCR 産物を用いてアガロースゲル電気泳動を行い、QIAquick PCR 精製キットを用いて精製した。精製した PCR 増幅断片の配列は、ABI Prism 310 Genetic Analyzer を用いて direct sequence により調べた。さらに Hiseq2000 を使用して次世代シーケンスを行った。

G-CSFR isoform IV 発現量解析

京大病院の 3 名の患者検体を用いて行った。患者の骨髄液をスライドガラスに塗抹し、LMD で採取した芽球から RNeasy micro kit を用いて RNA を抽出し逆転写、リアルタイム PCR を行った。内在コントロールとして *abelson* を用いた。

1.1 小児骨髄系腫瘍患者の QOL 評価と長期フォローアップ体制の確立

1) 二次がん研究 : レトロスペクティブコホー

ト研究、研究参加施設で対象期間に小児がんと診断された全例を抽出し、診断後 2 ヶ月以上生存しているものを選び、レトロスペクティブコホートを設定し、死亡を競合リスクとして二次がんの累積発生率と地域がん登録の全国データを用いて標準化罹患比 (SIR) を算出する。二次がんを発生した症例の診断・治療内容の詳細と二次がんの情報を調査する。

2) 自立就労研究 : 研究デザインは、自記式の紙を媒体とした調査と Web 調査を併用した横断研究で、対象はハートリンク共済保険加入者または問い合わせした方または小児がん患者会ネットワーク登録者で研究に同意した小児がん経験者である。

(倫理面への配慮)

すべての臨床試験は日本小児血液学会臨床研究審査委員会、および参加施設の倫理審査委員会の承認を得て行った。患者検体を用いるすべての研究は研究代表者の施設の臨床研究審査委員会および JPLSG の研究審査委員会の承認を得て実施した。すべての検体は、文書によるインフォームドコンセントを得た後に収集された。また、検体提出、収集においてすべて匿名化を行い、検体提供者の個人情報を適切に保護して実施した。

C. 研究結果

1. AML-12

2014年1月6日に日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の承認を得て、2014年3月1日に試験が開始された。

2015年2月28日現在、試験参加予定119施設のうち111施設においてIRB承認が得られた。現在第II相試験(安全性検証相)が進行中であり、初回寛解導入療法のランダム化比較対象である第II相限定施設から47症例が登録され(寛解導入療法1A(標準アーム)に24例、寛解導入療法1B(試験アーム)に23例)、その他施設からは12例が登録され、順調に症例集積が進んでいる。限定施設から

の症例登録が50例に到達した時点で安全性の評価が行われ、問題がなければ第III相試験に移行する。

2. AML-D05, AML-D11

AML-D11研究は、本疾患群に対する前治療研究同様、登録は順調であり（2015年2月末現在の登録例：87例）重篤な治療関連合併症も少なく、2015年2月に新規登録終了となった。

AML-D05研究は、評価可能登録症例は72例で、3年無病生存率は86.1%であった。また、本試験のセカンダリーエンドポイントである有害事象発生率について、AML99 Down研究における成績と比較して、発生率が上回る有害事象は少数であり、本試験の安全性はAML99 Down研究と同等であった。サブグループ解析では、従来から言われている4歳以上は予後不良因子ではなかった。

3. AML-P05, AML-P13

AML-P05の総登録期間5年間での累積登録症例数は46例（予定登録数44例）で診断違いの3例を除く43例を対象として安全性および有効性の解析を行った。全体の3年無イベント生存率[95%信頼区間: 95%CI]は83.6% [68.6-91.8%]で、3年全生存率[95%信頼区間: 95%CI](n=43)は、90.7% [77.1-96.4%]であった。寛解導入率は36/43=83.7% [95%CI: 69.3-93.2%], BMA-3の形態中央診断不検症例1例を除いた(n=42)寛解導入率は36/42=85.7%[95%CI: 71.5-94.6%]であった。初診時白血球数、初診時血小板数、付加的染色体異常の有無、PML-RARAキメラタイプなど既知の予後因子に関する解析では有意差は見られなかった。一方、新たな予後因子として、初診時年齢5歳未満および初回寛解導入療法後の骨髄の芽球残存率 $\geq 5\%$ が見出された。FLT3-ITDの陽性率は6/40=15.0% (95%CI: 5.7-29.8%)で、FLT3-ITD別無イベント生存率の観察期間（中央値[範囲]）は、FLT3-ITD陰性：4.29 [0.00-7.45]年、FLT3-ITD陽性：5.10 [1.26-7.27]であった。FLT3-ITD別3年無イベント生存率[95%CI]は、FLT3-ITD陰性(n=34)：82.4% [64.9-91.7%]、FLT3-ITD陽性(n=6)：

83.3% [27.3-97.5%] (p=0.601) とFLT3-ITDの有無による生存率の差はみられなかった。寛解導入第1相(ACD)でのGrade 4の播種性血管内凝固症候群(DIC)の発生割合は、3/43=7.0% (95%CI: 1.5-19.1%)、レチノイン酸症候群(RAS)の発生割合は、2/43=4.7% (95%CI: 0.6-15.8%)であった。寛解導入第1相(ACD)中にDICのため1例が死亡し、死亡割合は1/43=2.3% (95%CI: 0.1-12.3%)であった。

AML-P13は、小児血液がん学会および研究代表者施設の倫理審査委員会での承認を経て、平成26年12月1日に登録を開始した

4. JMML-11

2011年11月からJMML11試験として患者登録が行われている。予定登録数は43であり、2014年末までに19例が登録されている。現在のところ、試験の遂行に問題を与えるような重篤な有害事象は報告されていない。

5. CML-08

解析対象は74例（男子45例、女子29例）、登録時年齢中央値は10歳（1~17歳）、白血球数279,600（8,100~765,000）、血小板数56.0万（11.0万~288万）、ヘモグロビン9.3（5.8~14.6）であった。脾腫は56例（76%）で認め、高リスク群はSokal scoreで15例（20%）、Hasford score 9例（12%）、EUTOSスコア21例（28%）であった。66例（89%）がイマチニブで治療を開始されたが、解析時までイマチニブを継続していたのは66例中34例（52%）であった。反応不良や不耐容などでダサチニブまたはニロチニブに変更（30例）、もしくはallo-HSCT（2例）が行われた。最終的にはイマチニブ治療開始66例中5例でallo-HSCTが実施された。4年無増悪生存率は97.9% (95%CI, 86.1~99.7)、4年全生存率は97.1% (81.4~99.6)であった。治療開始3か月後のBCR-ABL/ABL mRNA比が10%以下の症例は、その後の分子遺伝学的寛解(MMR)達成が10%を超える症例に比べて有意に早かった。CML08症例の解析では8例の難治症例を解析し、うち1例でE255KとT315I変異が、さら

に1例でT315I変異を同定した。

6. 晩期合併症を軽減する小児 *de novo* AML に対する移植法の開発

プロトコール・コンセプトを作成して、JPLSG AML 委員会、SCT 委員会で会議を開催し詳細に検討した。JPLSG プロトコール審査委員会への再提出を予定している。また、RTST を受けた AML34 例と患者背景や病期を一致させた MAST102 例の成績を比較したところ、生着、移植後早期の合併症、急性ならびに慢性 GVHD の頻度は同等で、3年後の再発リスクは 25% vs 26%、非再発死亡率は 13% vs 11% であった。Fludarabine+Melphalan を用いた RTST と MAST の3年粗生存率はそれぞれ 72%と 68%であり、後方視的解析では、RTST の成績は MAST と遜色はなかった。

7. 形態中央診断システムの構築と運用

形態中央診断の実施は、各施設から実施施設に送付された未染の末梢血および骨髓塗抹標本を、染色（普通、ペロキシダーゼ、エステラーゼ）後に、臨床検査技師による細胞カウントを行った。続いて、臨床検査専門医/血液専門医による形態診断と報告書作成を行った。

AML-12 の臨床試験における 26 年度の形態中央診断件数は AML-12 の BMA-1/-2/2' /-3/再発がそれぞれ 57/41/7/3/17 件（全 141 件）で、AML-P05 1 件であった。

診断困難（初発）例について 26 年度 4 例の形態中央診断を行った。診断は、形態診断を踏まえて、依頼施設から情報提供があった染色体検査、キメラ遺伝子検査、細胞表面マーカー検査など他の検査所見を総合して検討の上で確定した。診断困難例 4 例では、M5a/AML with 11q23 abnormalities/with variant MLL translocations 1 例、POX 陽性と細胞質内 CD3 陽性から M2/Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) T/myeloid, NOS/AML-MRC 1 例 del(12)(p?), 細胞異形成と骨髓球比率の増加から MDS/MPN の急性転化(?) 1 例、芽球の多形性から RAEB-2/acute megakaryoblastic

leukemia 疑 1 例であった。

8. フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変 (MRD) 測定法の確立

AML-D11は平成27年2月28日をもって登録は終了した。予定症例数(75症例)を上回る80症例以上の登録を得、現在計画通りに検体を処理・解析中である。AML-12に関しては、平成27年2月28日現在、既に59症例の登録を得、その内、同臨床試験計画書に従い本FCN法でのMRD追跡対象症例となったのは47症例であった。現在、それら診断時検体及び治療経過検体の処理・解析を実施している。また、いずれの臨床試験においても、診断後、本 FCM 法で追跡可能と判断できた症例は登録例の 95%以上と良好であった。

9. 小児造血器腫瘍臨床研究の質の向上

本年度は、JPLSG のデータセンターとして、12 臨床試験の支援を行ってきた。まず登録中又は追跡中の臨床試験として、急性骨髄性白血病に対する臨床試験(AML-D11, AML-12, AML-R11)、慢性骨髄性白血病に対する臨床試験(CML-08)、若年性骨髄単球性白血病(JMML-11)に関するデータ管理業務として、症例登録、進捗管理、定期的なデータクリーニング、安全性情報管理業務などを実施した。今年度新規開始した急性前骨髄性白血病に対する治療開発を目的とした AML-P13 臨床試験については、研究開始に先立ち実施計画書/同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録票、症例報告書作成、データベース構築、臨床研究開始説明会実施などの支援業務を担当し、2014 年 12 月に登録開始とした。尚、既に登録終了、又は試験期間が終了した 5 臨床研究(急性骨髄性白血病(AML-05, AML-D05, AML-P05))及びその付随研究(AML-05R, AML-05IF)について、研究終了に際しての支援実務として、全調査票の回収と最終追跡調査の実施、収集されたデータのクリーニング、症例検討の為に委員会資料作成、解析用データセット作成、最終報告書や公表論文作成に至る全般的な支援を実施するとともに、二次的なデータ利用に関するデータ抽出など対応し、

後述(G. 研究発表 1. 論文発表)の論文公表まで完了した。

今後、慢性骨髄性白血病に対する臨床試験(CML-14)について、実施計画書/同意説明文書作成支援、データ管理計画作成、オンライン登録票・症例報告書作成、データベース構築などの支援業務を実施する予定である。

10. 質の高い染色体診断法の確立

AML-12 登録症例 33 例、AML-P13 登録症例 1 例、AML-D11 登録症例 28 例、診断困難例 4 例の染色体検査結果を収集し、その内容を検討した。AML-D11 登録症例と診断困難例についてはキメラ遺伝子スクリーニングの結果も収集できたため、併せて検討した。AML-12 登録症例の 1 例では、キメラ遺伝子スクリーニングにより高リスク因子である FUS-ERG キメラ mRNA が検出されたが、染色体検査では t(16;21)(p11;q22)は認めなかった。add(21)(q22)を含む複雑な染色体異常であったためその中で FUS-ERG が形成されていると考えられたが、追加で行った FISH 法でも FUS 遺伝子のスプリットシグナルを観察することはできなかった。キメラ mRNA については、キメラ遺伝子スクリーニングに用いたものとは別の検体を、異なる施設で、異なるプライマーを用いて再検査し同様の結果を得たため、FISH 法では検出できない微小な異常により FUS-ERG キメラ遺伝子が形成されている可能性が考えられた。同じく AML-12 登録症例の-7,+21 および環状染色体を有する非ダウン症 AML-M7 の症例では、FISH 法による 7 番染色体の解析と SKY 法を行うことにより、環状染色体が長腕部分の欠失を伴う 7 番染色体由来であることが確認できた。

1 1. 遺伝子診断及び解析と分子モニタリング

(A) キメラ遺伝子および FLT3-ITD スクリーニング

JPLSG 前方視的研究に登録された AML 患者 19 例と AML-12 登録症例 65 例および AMI-P13 登録症例 1 例について、9 種類のキメラ遺伝子スクリーニングを行い、37 例にいずれかのキメラ遺

伝子を同定した。その内訳は、AML1-ETO 27 例、MLL-AF9 4 例、PML-RARα 3 例、CBFβ-MYH11 1 例、Major BCR-ABL1 1 例、TLS/FUS-ERG 1 例であった。FLT3-ITD のスクリーニングの結果、上記 85 例中 6 例で FLT3-ITD が認められた。

(B) 新規予後因子探索研究

(i) NUP98-NSD1 like signature >

NUP98-NSD1 融合遺伝子の検討では、AML157 例のうち 6 例 (3.8%) に NUP98-NSD1 を認め、さらに遺伝子発現解析で、NUP98-NSD1 を認めた 6 症例に酷似した遺伝子発現パターン (NUP98-NSD1 like signature)を示した 18 例を同定した。

発現アレイの解析では HOXA9、HOXA10 の高発現に加え、一部の HOXB の発現もみられ、MLL 再構成陽性例とは異なる発現パターンを示した。NUP98-NSD1 like signature を示した 18 例は、高率に FLT3-ITD と WT1 変異を伴っており、有意に予後不良であった。AML-05 の 369 例でこの群で高発現を示す MEL1 遺伝子の real-time PCR 法による解析を行い、369 例中 84 例(23%)に高発現がみられ、中間群(24%)、高リスク群(42%)、寛解不能群(47%)であり、全生存率(DS)、event-free 生存率(EFS)ともに有意に低かった。

(ii) CSF3R 遺伝子

534 例中 10 例(1.87%)に変異がみられた(図 2)。エクソン 14 では 2 例が(PoT618I)、エクソン 17 では 8 変異 (3 例が frame shift 変異、5 例がミスセンス変異)であった。エクソン 17 に変異がみられた症例はすべて t(8;21) 5 例を含む転座がみられ、10 例中 7 例が生存中であった。

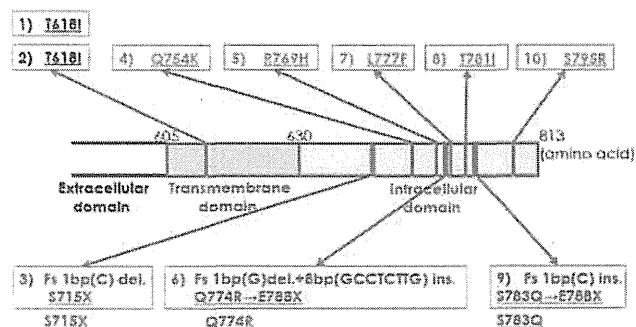


図 2 CSF3R 遺伝子変異の模式図

(iii) *MLL-PTD* 遺伝子

362 症例中 11 例 (3.0%) で *MLL-PTD* が認められた。全例が正常核型で、*MLL* 再構成や *NPM1* 変異は認められなかった。FAB 分類の M5a が 5 例で認められた。4 例で *FLT3-ITD* が陽性で、寛解導入療法 2 終了後 3 例が非寛解で、3 例が再発し、4 例全例が死亡した。

(iv) *GATA1* 変異

今回の方法により、予後因子解析可能か検討するため、急性巨核芽球性白血病細胞株である KPAM1 を用いて、AML-DS の芽球に特徴的な *GATA-1* 遺伝子変異が検出可能か解析した。

KPAM1 と、急性骨髄芽球性白血病細胞株である KO52 を 1:9 の割合で混合して擬似的に目的の細胞が 10%の状態を作り出し、標本作成を行った。形態学的特徴により KPAM1 のみ約 100 細胞 LMD で採取し、抽出した genomic DNA を用いて *GATA-1* 変異が検出可能か direct sequence にて解析した。図 3 より、Wild Type と比較して、2 塩基 (AG) の deletion に伴う flame shift 変異が検出された。また、将来的に網羅的な変異解析を行う為次世代シーケンサーでも変異を検出可能か解析した。図 4 より、次世代シーケンサーでも direct sequence と同様、変異を検出可能であった。

次に、ダウン症患者が AML-DS を発症する過程でみられる TAM 患者末梢血を用いて、芽球のみを抽出することで *GATA-1* 変異が高感度に検出可能か解析した。

本症例は、検体採取時は白血球数 24500、blast20%であった。標本作成後、図中の矢印のような形態を持つ芽球を LMD にて約 100 細胞採取し(図 5 A)、*GATA-1* 変異解析を行った(図 5 B)。すると duplication に伴う flame shift 変異が検出された。また正常シグナルはほとんど見られなかった。

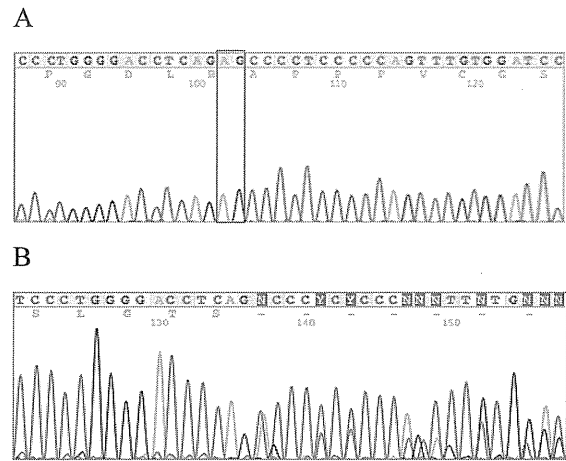


図 3 direct sequence による解析結果(A: wild type B: 10%KPAM1 genomic DNA)

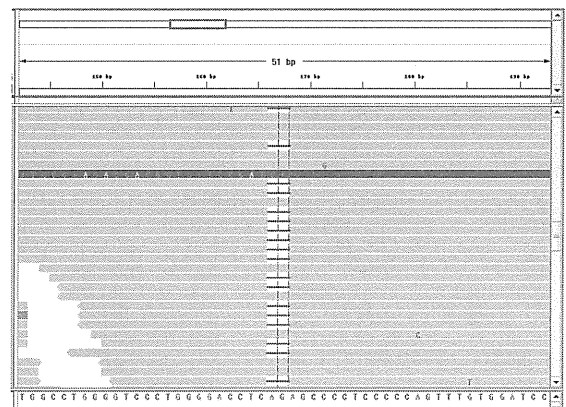


図 4 次世代シーケンサーによる解析結果

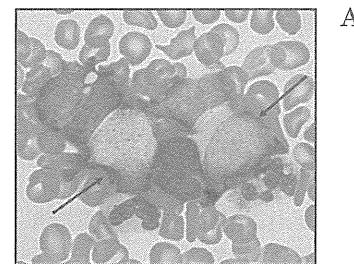
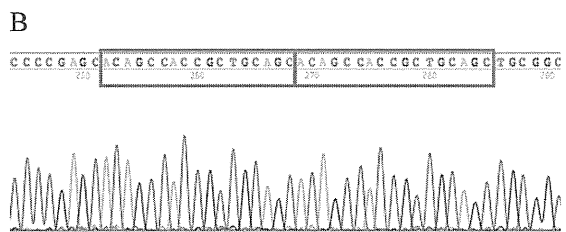


図 5 (A)TAM 検体のスミア標本(x1000) 矢印: 芽球(B) *GATA-1* 遺伝子変異解析結果



(v) *G-CSFR isoformIV* 発現量

AML-05 臨床試験では予後因子としての意義がはっきりしなかった *G-CSFR isoformIV* 発現量が測

定可能か解析した。京大病院の3名の患者(同意書取得済み)より採取された骨髓液をスライドガラスに塗抹し、LMDにて約100細胞採取し、抽出したRNAを用いて逆転写、リアルタイムPCRを行った。

表1より、blastの割合が7%である低形成マルクの症例を含めて3例ともに発現量が測定可能であった。

表1 G-CSFR isoformIV発現量測定結果

1.1. 小児骨髓系腫瘍患者のQOL評価と長期フォローアップ体制の確立

1) 二次がん研究: 研究参加15施設で対象期間に小児がんと診断された症例で二ヶ月以上生存していたのは10,073例で、診断時年齢の平均は5.5歳、フォローアップ期間は2か月-31年(生存者の中央値8年5か月)、原発がんの種類は血

	G-CSFR isoformIV発現量
過去に測定されたAML-05 臨床試験登録症例の結果	1.10(中央値) 1.83(平均値)
Patient #1 (blast 74%)	0.52
Patient #2 (blast 90%)	1.42
Patient #3 (blast 7%)	8.79

液がん 55.5%、脳腫瘍 6.7%、網膜芽細胞腫 2.1%、固形腫瘍 22.3%、肉腫 8.3%、その他 5.0%であった。

このコホート集団で、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは135例(1.4%)であった。二次がん累積発症割合は、診断後10年で1.1%(95%CI, 0.9-1.4)、20年で2.6%(95%CI, 2.0-3.6)であった。SIRは12.6(95%CI, 10.1-14.4)であった。

二次がん135例の内訳はAML31例、MDS22例、ALL/リンパ腫8例、脳腫瘍19例、骨軟部腫瘍17例、甲状腺癌13例、腎癌4例、乳癌3例、消化器癌3例、口腔・唾液腺癌4例、神経鞘種3例、肺癌2例、その他6例であった。

二次がん発症に関してCox回帰分析を行ったところ、網膜芽細胞腫のハザード比は3.98

(95%CI:1.98-10.0)、骨軟部腫瘍3.02(95%CI, 1.57-5.84)、同種移植2.27(95%CI, 1.47-3.50)が二次がんの有意のリスク因子であった。

2) 自立就労研究: 小児がん経験者は、男性123人、女性116人で、調査時年齢の中央値は24歳(14歳~42歳)であった。障害者手帳を取得していたのは29人で脳腫瘍経験者が多く(35%)、次いで骨軟部組織腫瘍(15%)であった。現在の悩み事や心配事は、健康に関するものや就職・仕事に関するものが多く、それらの頻度は晩期合併症・就労・手帳必要性の有無に強く関連が見られた。就労者(n=131)の41%が仕事への影響があると答えていたが、一部はプラスの影響であることが注目された。一方学生を除く未就労者(n=31)の多くは晩期合併症を有しており、未就労の理由も身体的・体力的な理由が多く、74%は配慮があれば働きたいと答えた。学生(n=69)の54%は将来就職するにあたって漠然とした不安を有していた。

D. 考察

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)AML委員会、JMML委員会、CML委員会により、「AML-12」、「AML-D11」、「AML-P13」、「JMML-11」、「CML-08」の5つの臨床試験を計画し、「AML-D11」は平成27年2月28日に、「CML-08」も平成26年9月30日にいずれも予定登録数に達し症例登録が終了した。

De novo AMLに対するAML-12は、本邦小児AMLを対象とした初めての第III相ランダム化比較試験であり、AML治療の主要薬剤であるAra-Cの寛解導入療法における使用法について検討する重要な試験である。現在、第II相(安全性検証相)が進行中であり、初回寛解導入療法のランダム化比較対象である第II相限定施設から47症例が登録され、今後、安全性が確認されれば、第III相へ移行予定である。また、移植症例については晩期合併症の軽減を目指したJPLSG初の移植臨床試験(RTST-14)が来年度中に開始予定で

ある。

ML-DS は、AML-D05 の解析結果を論文投稿中であり、AML-D11 の解析結果と合わせて、次期臨床試験を計画する。

APL は、AML-P05 の解析結果を論文作成中であり、AML-P13 臨床試験を開始した。

再発 AML は、AML-05 の再発難治例の解析中であり、ML-DS、APL の再発例も含めた観察研究を計画中である。

CML は CML-08 の予備解析を終了し、次期臨床試験 (STKIped-14, CML-14) を計画中である。

JMML は、JMML-11 を遂行中であり、新薬を組み込んだ臨床試験も計画中である。

上記、小児骨髄系腫瘍の臨床試験登録例の QOL 調査、及び長期フォローアップ体制も確立しており、治癒率だけでなく、二次がん及び QOL の評価が可能である。

E. 結論

「ダウン症候群に発症した小児 AML の MRD 実施可能性とその有用性を探索するパイロット試験」(AML-D11) 「小児慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) に対する多施設共同観察研究」(CML-08) はいずれも順調に予定症例が登録され、登録終了した。「小児急性骨髄性白血病を対象とした初回寛解導入療法におけるシタラビン投与方法についてランダム化比較検討、および寛解導入後早期の微小残存病変の意義を検討する多施設共同シームレス第 II-III 相臨床試験」(AML-12)、「小児急性前骨髄球性白血病 (APL) に対する多施設共同第 II 相臨床試験」(AML-P13) 「若年性骨髄単球性白血病 (JMML) に対する静注用 Bu+Flu+L-PAM 前処置法による同種造血幹細胞移植第 II 相臨床試験」(JMML-11) は、現在順調に臨床試験登録中である。「分子遺伝学的完全寛解を達成した小児慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害薬中止試験」(STKIped-14)、「小児急性骨髄性白血病第 1 または第 2 寛解期を対象とした骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植の安全性・有効性についての臨床試験」(RTST-14)、「再

発小児急性骨髄性白血病に対する前方視的観察研究」の研究計画書を完成し、平成 27 年度中に臨床試験を開始予定である。今後もデータセンター (臨床データ管理)、診断小委員会 (形態及び免疫中央診断)、長期フォローアップ委員会、新規予後因子探索 (フローサイトメトリー、網羅的遺伝子解析) の活動を継続して、小児骨髄系腫瘍の標準的治療法を確立する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Jo A, Mitani S, Shiba N, Hayashi Y, Hara Y, Takahashi H, Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Yoshida T, and Ichikawa H. High expression of EVI1 and MEL1 is a compelling poor prognostic marker of pediatric AML Leukemia *in press*

2) Ishida H, Adachi S, Hasegawa D, Okamoto Y, Goto H, Inagaki J, Inoue M, Koh K, Yabe H, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Comparison of a fludarabine and melphalan combination based reduced toxicity conditioning with myeloablative conditioning by radiation and/or busulfan in acute myeloid leukemia in Japanese children and adolescents. *Ped Blood Cancer in press*

3) Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, Sakata N, Igarashi S, Ohshima K, Hyakuna N, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Azuma E, Koh K, Sawada A, Kato K, Inoue M, Atsuta Y, Takami A, and Murata M on behalf of the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer in press*

4) Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T,

- Moriya Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Shiba N, Ohki K, Hayashi Y, Yamashita Y, Shimada A, Tanaka S, and Adachi S. *EVII* overexpression is a poor prognostic factor in pediatric patients with *MLL-AF9* rearranged acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014 Jul 11. pii: haematol.2014.107128. [Epub ahead of print]
- 5) Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M, Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol* 2014 Aug;100(2):171-9.
- 6) Kinoshita A, Miyachi H, Matsushita H, Yabe M, Taki T, Watanabe T, Saito AM, Tomizawa D, Taga T, Takahashi H, Matsuo H, Kodama K, Ohki K, Hayashi Y, Tawa A, Horibe K and Adachi S. Acute myeloid leukemia with myelodysplastic features in children. A report of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Brit J Haematol* 2014 Oct;167(1):80-6.
- 7) Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Moriya-Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama N, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T and Adachi S. Prognostic implications of *CEBPA* mutations in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Blood Cancer Journal* *in press*
- 8) Damgaard Sandahl J, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, Adachi S, Auvrignon A, H Beverloo HB, Cayuela JM, Chilton L, Fornerod M, de Haas V, Harrison CJ, Inaba H, Kaspers GJL, Liang DC, Locatelli F, Masetti R, Perot C, Raimondi S, Reinhardt K, Tomizawa D, von Neuhoff N, Zecca M, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, and Haslet H. (6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214 rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study on 62 patients *Haematologica* 2014 May;99(5):865-72.
- 9) Daifu, T, Kato I, Kozuki K, Umeda K, Hiramatsu H, Watanabe K, Kamiya I, Taki T, Nakahata T, Heike T, Adachi S. The clinical utility of genetic testing for t(8;16)(p11;p13) in congenital acute myeloid leukemia. *Ped Hematol Oncol* 2014 Jul;36(5):e325-7.
- 10) Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2014 May; 61(5): 925-7
- 11) 足立壮一、富澤大輔、多賀崇、高橋浩之 他造血細胞移植学会ガイドライン 第3巻 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会(編) 急性骨髄性白血病(小児) 第2版 医薬ジャーナル社 28-42, 2014

2. 学会発表

- 1) Nakayama H, Kudo K, Shimada A, Yabe H, Horibe K, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Hematopoietic stem cell transplantation for children with relapsed AML in Japan. 25th Annual Meeting of I-BFM Study Group Prague April 27, 2014
- 2) Nakayama H, Kudo K, Shimada A, Yabe H, Horibe K, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy by Japanese AML99 protocol. 9th Biennial Childhood Leukemia Symposium Prague, April 28, 2014
- 3) Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Yamada M, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H,

- Kosaka Y, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Hara Y, Oki K, Hayashi Y, Adachi S. Pediatric AML with FLT3-ITD/WT allelic ratio, NUP98-NSD1 chimera, NPM1, and WT1 mutations - JPLSG AML05 study. 25th Annual Meeting of the I-BFM Study Group Prague, April 27, 2014
- 4) Kinoshita A, Miyachi H, Matsushita H, Yabe M, Taki T, Watanabe T, Saito AM, Tomizawa D, Taga T, Takahashi H, Matsuo H, Kodama K, Ohki K, Hayashi Y, Tawa A, Horibe K, Adachi S. The Prognostic Relevance of the 2008 WHO Classification of Myeloid Neoplasms in Childhood Acute Myeloid Leukemia. 19th Congress of European Hematology Association, June 12-15, 2014
- 5) Ishida Y, Qiu D, Maeda M, Fujimoto J, Kigasawa H, Kobayashi R, Sato M, Okamura J, Yoshinaga S, Rikiishi K, Shichino H, Kiyotani C, Kudo K, Asami K, Iwamoto S, Kawaguchi H, Inada H, Adachi S, Manabe A, Kuroda T. Secondary cancers after cancer diagnosis in childhood: a hospital-based retrospective cohort study in Japan. The 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), October, Toronto
- 6) Tomizawa D, Watanabe T, Hanada R, Horibe K, Horikoshi Y, Iwamoto S, Kinoshita A, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Taga T, Takahashi H, Tawa A, Terui K, Hori H, Kawano Y, Kikuta A, Manabe A, Adachi S. Outcome of adolescent and young adults with acute myeloid leukemia treated with pediatric protocols: a report from the 3 Japanese cooperative studies. 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, USA, December 6-9, 2014.
- 7) Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, Yuza Y, Moritake H, Terui K, Iwamoto S, Nakayama H, Shimada A, Kudo K, Taki T, Yabe M, Matsushita H, Yamashita Y, Koike K, Ogawa A, Kosaka Y, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Miyachi H, Tawa A, Adachi S. High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukemia: a nationwide prospective study by the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, USA, December 6-9, 2014.
- 8) Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Shimada A, Tomizawa D, Saito AM, Fujimoto J, Taki T, Kinoshita A, Taga T, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Poor prognosis associated with FAB subtypes M4 and M5 in Japanese pediatric acute myeloid leukemia patients with *FLT3*-ITD. 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, USA, December 6-9, 2014.
- 9) Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Ohki K, Park M-J, Hara Y, Tomizawa D, Sotomatsu M, Taga T, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. Clinical features of patients with ASXL1 and ASXL2 mutations in pediatric acute myeloid leukemia. 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, USA, December 6-9, 2014.
- 10) Taga T, Watanabe T, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H, Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S. Risk-oriented therapy for myeloid leukemia of Down syndrome: a nationwide prospective study by the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, USA, December 6-9, 2014.
- 11) Inaba H, Zhou Y, Abla O, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, de Bont E, Chang T-T, Creutzig U, Dastugue N, Dworzak M, Elitzur S, Fynn A, Forestier E, Hasle H, Liang D-C, Lee V, Locatelli F, Masetti R, De Moerloose B, Reinhardt D, Rodriguez L, Shen S, Taga T, Tomizawa D, Yeoh

AEJ, Zimmermann M, Raimondi SC. Pediatric acute megakaryoblastic leukemia without Down syndrome: a retrospective study by the International Berlin-Frankfurt-Munster Study Group (I-BFMSG). 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, USA, December 6-9, 2014.

12) 長谷川大一郎, 工藤寿子, 田淵健, 熱田由子, 井上雅美, 澤田明久, 康勝好, 加藤剛二, 稲垣二郎, 石田宏之, 富澤大輔, 足立壮一. 第一寛解期の中間リスク群小児急性骨髄性白血病に対する造血幹細胞移植の意義を検証する臨床決断分析. 第36回日本造血細胞移植学会総会, 2014年3月8日, 沖縄

13) 佐野 仁志, 大木 健太郎, 朴 明子, 柴 徳生, 足立 壮一, 堀部 敬三, 多和 昭雄, 花田 良二, 月本 一郎, 林 泰秀. 小児AMLにおけるG-CSF receptor(CSF3R)遺伝子異常の解析. 第117回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13

14) 原 勇介, 柴 徳生, 大木 健太郎, 朴 明子, 足立 壮一, 多賀 崇, 荒川 浩一, 多和 昭雄, 堀部 敬三, 林 泰秀. 小児急性骨髄性白血病におけるGATA2変異の解析. 第117回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13

15) 柴 徳生, 吉田 健一, 大木 健太郎, 金澤 崇, 足立 壮一, 多和 昭雄, 伊藤 悦朗, 荒川 浩一, 小川 誠司, 林 泰秀. JPLSG AML 委員会. 小児急性骨髄性白血病における分子生物学的背景を用いた新たな治療層別化への試み. 第117回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13

16) 原 勇介, 大木健太郎, 柴 徳生, 朴 明子, 富澤大輔, 多賀 崇, 足立壮一, 荒川浩一, 多和昭雄, 林 泰秀: 小児急性骨髄性白血病における寛解導入療法終了後非寛解例の分子生物学的異常の同定と臨床像の検討 第73回日本癌学会学術総会(横浜市)(2014.9.25-27)

17) Tomizawa D, Tawa A, Taga T, Horikoshi Y, Nakayama H, Kinoshita A, Hanada R, Horibe K,

Kikuta A, Kawano Y, Hori H, Manabe A, Adachi S. Outcome of adolescent and young adults with AML: A report from the 3 Japanese cooperative studies. 第76回日本血液学会総会, 2014年11月2日, 大阪

18) Sano H, Ohki K, Park M-J, Shiba N, Hara Y, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Kiyokawa N, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. CSF3R and CALR mutations and cytogenetic findings in pediatric myeloid malignancies. 第76回日本血液学会総会, 2014年11月1日, 大阪

19) Hara Y, Ohki K, Shiba N, Shimada A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Arakawa H, Tawa A, Hayashi Y. Genetic analyses of patients who did not achieve complete remission after induction therapy. 第76回日本血液学会総会, 2014年11月1日, 大阪

20) Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Shiba N, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Hara Y, Oki K, Hayashi Y, Adachi S. Pediatric AML with FLT3-ITD/WT, NUP98-NSD1, NPM1, and WT1 mutations affected the clinical outcome. 第76回日本血液学会総会, 2014年11月1日, 大阪

21) Shiba N, Hara Y, Ohki K, Yamato G, Park M-J, Kobayashi T, Ichikawa H, Tomizawa D, Taki T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Adachi S, Tawa A, Hayashi Y. The prognostic impact of high EVI1-related genes expression in pediatric acute myeloid leukemia. 第76回日本血液学会総会, 2014年11月2日, 大阪

22) A. Watanabe, A. Tanizawa, C. Tono, H. Shima, H. Muramatsu, H. Kurosawa, M. Ito, Y. Yuza, N. Hotta, M. Okada, H. Hosoi, A. Saito, S. Adachi, K. Horibe, S. Mizutani, H. Shimada

Accelerated and blast phase of pediatric chronic myeloid leukemia: Report from JPLSG CML-11 study 第 76 回日本血液学会学術集会 2014. 10. 31-11. 2 大阪

23) 大和玄季, 柴徳生, 吉田健一, 大木健太郎, 朴明子, 原勇介, 外松学, 富澤大輔, 足立壮一, 多和昭雄, 堀部敬三, 荒川浩一, 小川誠司, 林泰秀. 小児急性骨髄性白血病における ASXL1、ASXL2 遺伝子変異と臨床像. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

24) 大木健太郎, 朴明子, 原勇介, 柴徳生, 外松学, 富澤大輔, 多賀崇, 齋藤明子, 藤本純一郎, 多和昭雄, 堀部敬三, 足立壮一, 林泰秀. 小児 AML における IKZF1 欠失の頻度と予後解析: JPLSG AML-05. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

25) 原勇介, 大木健太郎, 柴徳生, 朴明子, 富澤大輔, 多賀崇, 足立壮一, 多和昭雄, 林泰秀. 小児急性骨髄性白血病における寛解導入療法非寛解例の遺伝子解析による予後不良因子の同定. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

26) 井上玲子, 藤本純一郎, 足立壮一, 高下裕子, 野村一恵, 根岸京子: 小児がん親の会におけるピアサポーター養成プログラムの検討 A Trial of the Peer Support Development Program with in Childhood Cancer Parent Group 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

27) 川村眞智子, 前田美穂, 足立壮一: 入院中の高校生の教育支援状況に関する調査 Research investigation of educational support of hospitalized high school students by questionnaires 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

28) 高田亜希子, 梅田雄嗣, 才田 聡, 加藤 格, 平松英文, 渡邊健一郎, 平家俊男, 足立壮一, 荒川芳輝, 溝脇尚志, 岡本 健, 北野俊行, 近藤忠一, 岡島英明, 武藤 学: 当院における思春期・若年性腎(AYA)世代のがんの実態と診療体制についての検討 Management system of

adolescents and young adults with cancer :A single center experience 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

29) 石田也寸志, 邱 冬梅, 前田美穂, 藤本純一郎, 気賀沢寿人, 小林良二, 佐藤真穂, 岡村純, 吉永信治, 力石 健, 七野浩之, 清谷知賀子, 工藤寿子, 浅見恵子, 堀 浩樹, 川口浩史, 稲田浩子, 足立壮一, 真部 淳, 黒田達夫: 小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究—15 病院における後ろ向きコホート

Secondary cancers after cancer diagnosis in childhood :A hospital -based retrospective cohort study in Japan 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

30) Akira Shimada, Akitoshi Kinoshita, Atsushi Manabe, Miharu Yage, Hayato Miyachi, Hiromichi Matsushita, Tomohiko Taki, Masami Inoue, Daisuke Hasegawa, Asahito Hama, Daiichiro Hasegawa, Keizo Horibe, Masafumi Itou, Akio Tawa, Seiji Kojima, Souichi Adachi: Chemotherapy is effective for pediatric RAEB/RAEB-T: Results from the JPLSG AML 05 and JSPHO MDS studies 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

31) Yuka Yamashita, Hiroyuki Takahashi, Akira Shimada, Miho Yamada, Akitoshi Kinoshita, Yuki Yuza, Hiroshi Moritake, Kiminori Terui, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Keizo Horibe, Souichi Adachi: Incidence and clinical impact of FLT3 mutation in childhood acute promyelocytic leukemia ; JPLSG AML-P05 study 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (岡山県) (2014.11.28-30)

32) 小児血液疾患領域の臨床試験における逸脱とアウトカム 西岡絵美子, 永井おかり, 三和郁子, 佐藤則子, 生越良枝, 染谷こころ, 長谷川裕子, 鳥居薫, 米島麻三子, 岡野美江, 鶴澤正仁, 堀部敬三, 足立壮一, 石井榮一, 角南勝介, 真部淳, 多和昭雄,