

# 小児悪性造血器疾患での発症・再発機構と造血細胞移植後抗腫瘍免疫機構の解明

SATテクノロジー・ショーケース2024

## ■ はじめに

わが国では年間2000例から2500例の患者さんが小児がんを発症しています。治療の進歩により治癒率が向上し、例えば急性リンパ性白血病では85%以上の方が治癒します。しかし治療法の向上が十分ではなく、治癒率が低い病型があります。また治癒しても治療の後遺症により長期間の療養が必要となり、生活の質が低下してしまう患者さんもいます。

茨城県立こども病院は、小児症例としては県内唯一の同種造血細胞移植施設として小児がん、特に白血病の患者さんへの同種造血細胞移植にあたり、小児医療・がん研究センターを併設し、研究を行っています。小児の固形がんや造血器腫瘍の発症機構、再発機構の解明、同種造血細胞移植後の再発機構の解明が主なテーマです。これにより、新たな治療法の開発に有用な情報を得て、新規腫瘍モデルを作成します。また再発の少ない同種造血細胞移植方法を確立したいと考えています。

## ■ 活動内容

### 1. 小児白血病、固形腫瘍の発症機構や再発機構の解明

治療を受ける前の白血病細胞からDNAやRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いて解析しました。それにより遺伝子変異、構造変異、融合遺伝子を同定し、発症や再発にかかわる変化を明らかにします。

我々は、まれな白血病、固形腫瘍症例から以下の新規融合遺伝子を同定しました。

●CLNT1::MYB

●RUFY1::PDGFRB

●NPM1::JAK1

現在これら融合遺伝子の機能解析を進めています。

### 2. 白血病や固形腫瘍細胞株の樹立

細胞株における当該遺伝子変異や融合遺伝子の機能解析を行っています。

#### ●胸膜肺芽腫細胞株

小児の胸部に発生する稀な胎児性腫瘍です。これまでに樹立の報告はなく、世界で初めの報告となります。

#### ●ETV6::NCOA2融合遺伝子陽性急性白血病細胞株

骨髄性とリンパ性の形質を同時に示す稀な急性白血病症例から樹立しました。これまでに樹立の報告はなく、世界で初めの報告となります。

#### ●KMT2A::AFDN融合遺伝子陽性T細胞性急性リンパ性白血病細胞株

KMT2A::AFDN融合遺伝子陽性T細胞性急性リンパ性白血病の細胞株の樹立の報告はありません。世界で初めの報告となります。

#### ●KMT2E::ASAS融合遺伝子陽性T細胞性急性リンパ性白血病細胞株

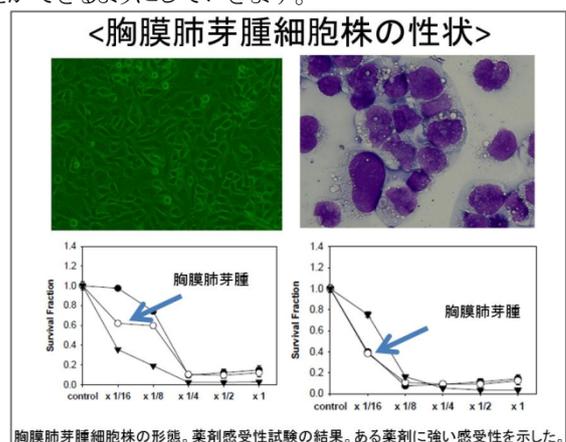
ASASという遺伝子産物が高発現することにより、Lアスパラギナーゼという急性リンパ性白血病の治療薬が効かなくなります。このようなT細胞性急性リンパ性白血病細胞株の樹立の報告はありません。世界で初めの報告となります。

### 3. 造血細胞移植後再発メカニズムの解明

通常はHLAが合致したドナーから造血細胞移植を実施します。当院では抗腫瘍免疫を期待したHLAがミスマッチのドナーからも造血細胞移植を実施しています。それでも再発は減っていません。HLAミスマッチ移植における再発機構を明らかにするために、初診時検体、移植後再発時検体におけるHLA遺伝子座領域のハプロタイプ解析を行いました。再発時検体では、一定の割合でHLA遺伝子座領域のヘテロ接合性欠失が認められます。ドナー免疫担当細胞による免疫監視機構からの逸脱が、再発の要因の一つであることを明らかにしました。

## ■ 関連情報等(特許関係、施設)

細胞株を用いた共同研究を希望します。樹立した細胞株は順次、公的細胞株に保存を委託し、研究者が利用ができるようにしていきます。



代表発表者 加藤 啓輔(かとう けいすけ)

所属 茨城県立こども病院  
小児血液腫瘍科、小児医療・がん研究センター

問合せ先 〒311-4145 茨城県水戸市双葉台 3-3-1  
TEL: 029-254-1151 FAX: 029-254-2382  
kkatoibarakikodomo@gmail.com

■キーワード: (1)小児がん  
(2)細胞株  
(3)発生メカニズム

#### ■共同研究者:

野田亜佐美(茨城県立こども病院 小児医療・がん研究センター)

後藤裕明(神奈川県立こども医療センター)

田中水緒(神奈川県立こども医療センター)

犬飼岳史(山梨医科大学小児科)

Ioannis Panagopoulos(Oslo University Hospital)