

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号	2022B-17				
研究開発課題名	小児造血器腫瘍分子標的治療における治療反応性評価と効果予測法の開発				
分類※	<input type="checkbox"/> ①	<input type="checkbox"/> ②	<input type="checkbox"/> ③	<input checked="" type="checkbox"/> ④	<input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input checked="" type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S
主任研究者	所属	小児がんセンター 小児がん免疫診断科			
	役職	診療部長			
	氏名	出口 隆生			
実施期間	2023年4月1日 ～ 2024年3月31日				

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

成果の概要

再発難治BCP-ALLに対するCAR-T療法・Blina療法モニタリング：

2022年度までにCAR-T療法を行った11例でFCM-MRD・末梢血リンパ球解析結果をレトロスペクティブに検討した。CAR-T投与前（リンパ球除去療法後）のリンパ球は少量であったが、投与後2週後には活性化T細胞が増加し、4週頃まで増加を認めた。その後は増加が持続する症例と低下する症例に分かれた。CAR-T投与前のFCM-MRD残存が多い症例ほど活性化が高く臨床的にもCRS（サイトカイン放出症候群）を来す傾向があった。骨髄FCM-MRD（pre、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月）と末梢血リンパ球解析（pre、1週後、2週後、3週後、4週後、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月）を2023年度も測定を継続した。末梢血リンパ球解析パネルは一般的なリンパ球表面マーカー（CD3, CD4, CD8, HLA-DR）に加えてナイーブ・メモリーマーカー（CD45RA, CD45RO）とメモリーT細胞解析（CD197, CD62L）を用いた。疲弊マーカー（PD-1, TIM-3, LAG3等）を同時に測定するパネルを作成したが、CAR-T試薬の価格改定によりCAR-T細胞持続の予測に有用と思われる測定ポイントを選んで実施する方向で計画中である。末梢血中CAR-T細胞定量では、引き続きミルテニー社のBiotin化CD19タンパクを用い、二次抗体により標識する手法で定量的検出を継続した。当院9例目のCAR-T症例は元病院でのフォローとなっているため、院外施設から検体を送付して検査を行うモデル症例として昨年度に引き続き検査を継続した。

過去3年間にBlina療法を行った症例の後方視的に検討し、日本血液学会で報告した。FCM-MRDと末梢血リンパ球解析は2週後、4週後、10週後を中心に行うことが妥当と判断したが、

外来治療が主となったため 2023 年度の症例は実施が不十分となった。

再発難治性 AML におけるベネトクラクス投与前後における免疫環境変化：

該当症例の発生が無かったため、他の AML 症例で骨髄 FCM-MRD 測定、および正常 BCP・末梢血 T 細胞・B 細胞解析パネルについての基礎的検討を継続した。

初発 JMML における AZA 療法での免疫環境変化：

臨床試験における探索的研究として継続中。