

血液・腫瘍グループ(通称 B 班) 令和4年

【メンバー】 中野貴明、石井孝規、久保暢大、馬場みのり、申将守、笠原靖史、細貝亮介、高地貴行、根本妙、阿部咲子、岩渕晴子、今村勝、今井千速

- ▶ 白血病、難治性血液疾患、小児がんの患者の診療は、まさに**全人的医療**です。患者の病気を克服するべく治療するだけでなく、治療に伴って生じる晩期合併症を含めて、長期にわたって患者と家族に寄り添っていくことが求められています。大変ですが、それだけにやりがいのある仕事だと思います。
- ▶ 新潟県、および関連地域の小児領域の血液・腫瘍診療は、新潟大学小児科 B 班と新潟県立がんセンター(小川淳先生、渡辺輝浩先生)の 2 施設に集約化されています。両診療科ともに日本造血細胞移植学会に認定されています。脳腫瘍は大学のみ、その他(ALL, AML など)は両科で診療しています。
- ▶ 取得が推奨される資格:日本血液学会専門医、日本小児血液・がん専門医、日本造血細胞移植学会認定医、日本がん治療認定機構がん治療認定医、など。血液学会専門医は**専門医機構の専門医資格**に移行し、新潟大学小児科は認定施設、新潟がんセンターは教育施設で、いずれにおいても研修可能です。日本小児血液・がん学会の専門医研修体制においては、2022 年 4 月より、新潟大学は北信越の 6 施設(新潟大学、富山大学、金沢大学、信州大学、長野こども病院、新潟がんセンター)を統括する責任施設となっています。

▶ **専門臨床のトレーニング**

大学 B 班と新潟がんセンターのいずれかの施設で、専門臨床のトレーニングを開始します。その後は、大学 B 班を中心に、新潟県立がんセンター小児科との間を行き来しながら、専門臨床のトレーニングを継続します。稀な疾患やあまり知られていない合併症、あるいは 2 施設の臨床データの合同解析などを専門学会で発表してもらいます。また、専門医取得に向けて、論文作成を目指します。

▶ **専門医の取得**

3-4 年で血液専門医受験資格が得られますので、まずは血液専門医を取得します。受験資格は小児科学会専門医、3年以上の認定施設における専門研修、臨床血液学に関係した筆頭者として学会発表又は論文が2つ以上ある者、となっています。

その後小児血液・がん専門医の取得を促しています。小児血液・がん学会専門医の受験には、血液学会専門医もしくは日本がん治療認定機構がん治療認定医の取得が前提となります。最低1本の血液またはがん領域における筆頭著者の論文が必要です。

▶ **大学での研修**

- ◆ 大学では、毎週月曜日に**病棟カンファレンス**を、金曜日夕方に**週末カンファレンス**を行い、全員で全症例を把握できるようにしています。月に 1 回ずつ、学内各科およびがんセンター小児科と合同で **Tumor board**(固形腫瘍の検討会)を行います。また、**血液検討会**をがんセンターと合同で定期開催しています(月 1 回)。**病院がんセンターボード**(月 1 回および必要時)にも参加します。新潟がんセンターと共同で、**臨床系の抄読会**を実施しています(月 2 回)。血液内科と**同種造血細胞移植症**

例の合同検討会を実施しています(週1回)。また、血液内科と合同の基礎研究に関する抄読会を催しています(月2回)。

- ◆ アカデミックな活動だけでなく、多職種カンファレンス(歯科医師、看護師、薬剤師、保育士、チャイルド・ライフ・スペシャリスト)やNPO団体などの交流により、患児の学業面や心理面、家族の社会的側面も含めて患者とその家族を全人的に支える医療(Total therapy)を目指しています。先端的医療の実現もさることながら、この部分も大変やりがいを感じるどころです。患者団体とも連携しています。2019年から Child Life Specialist (CLS) の田村まどかさんが病棟のこどもたちのために我々の仲間に加わってくれています。
- ◆ 大学血液班の一日当たりの入院患者数は10-18人前後おり、大学病院の小児病棟の運営上、欠くことができない存在です。症例は豊富ですので、ぜひ若手の皆さんに研修してほしいです。別領域に進む前のサブトレーニングとしても、貴重な経験となると思います。また、一定の経験を積んだ後で臨床留学の希望があれば前向きに検討します。
- ◆ 血液領域では研究の進歩が臨床現場にスピーディに反映されますので、分子生物学的手法の十分な理解が必須です。大学での研修中に、基礎研究のジャーナルクラブ参加細胞分離や細胞培養、PCR、フローサイトメトリー(実施と解釈)などの、必須のLaboratory skillを経験する機会があります。最近のがん診療のトピックとして、がんゲノム検査が行えるようになったことが挙げられます。約60万円かかる検査ですが、保険償還されており、難治がんにおける重要な診療ツールとなっています。小児がんを診療するうえでも、最新のゲノム医学の情報を患者の診療に反映することができる医師を目指します。
- ◆ ほとんどの疾患でなんらかの多施設共同臨床試験や検体研究への参加をしており、常に最新の治療が行える体制を整えています。日本小児がん研究グループ(JCCG)の各疾患委員会に参加することで、臨床試験自体を動かす経験をすることができます。一定の経験を積んだら、ぜひ手を挙げて欲しいと思っています。

▶ 新潟大学小児科B班での基礎研究

血液分野では基礎研究の経験は、臨床医として能力を高めるためにも非常に有用と考えており、臨床から一時離れて基礎研究に打ち込む期間を設けることをお勧めしています(大学院、留学)。研究の場としては、小児科学教室、学内基礎教室のほか、学外の研究室でも良いと思います。これまでに岩渕先生、今村先生が病理学教室、阿部先生と高地先生がウイルス学教室で、各専門分野を学びました。細貝先生、笠原先生、申先生、久保先生、村山雄大先生(整形外科腫瘍班より出向)はB班で大学院生として基礎研究を行いました。現在、馬場みのり先生と整形外科からきた宮崎友宏先生が、リサーチ専任で頑張ってくれています。リサーチ検討会を毎週火曜日に行っております。海外学会での発表も積極的に行っています(アメリカ血液学会、欧州血液学会、国際小児がん学会、等)。

現在B班では、キメラ抗原受容体(CAR)を用いた遺伝子改変T細胞の開発とナチュラル・キラー(NK)細胞の体外増幅・遺伝子改変を中心とした難治性白血病、難治がんに対する新規治療開発の研究を行っています。2022年2月より、製薬系ベンチャー企業との共同研究が開始され、研究費や人的支援を受けています。現在、2名の研究員(鈴木優子さん、浜田健太郎さん)が私どもの研究チームに派遣されており、笠原先生が開発し特許化したNKp44-CARの臨床開発に向けた検討を

行っています。今年はこれとは別の新たな CAR 遺伝子の特許申請も予定しています。CD19 に対する CAR-T 細胞療法(ノバルティスが製造するキムリア®)は 2019 年 5 月に本邦で認可され、2022 年 4 月から新潟大も正式に認定施設になりました。今後さらに発展する分野ですので、若い先生の参加を待っています。

▶ 留学(海外、国内)

これまでに、今村勝先生が国立シンガポール大学、阿部咲子先生がカリフォルニア大学デービス校に留学され、素晴らしい業績を挙げてこられました。また、細貝亮介先生は、血友病臨床で日本の大半の症例を診療している荻窪病院に国内留学され、血友病業界では注目の若手医師として頭角を現し、全国各地での講演会で活躍しています。

主な論文リスト

1. Nakata S, Murai J, Okada M, Findlay TH, Takahashi H, Miyahara H, Tateishi K, Yamada S, Saito T, On J, Watanabe J, Tsukamoto Y, Yoshimura J, Oishi M, Nakano T, **Imamura M**, **Imai C**, et al. Epigenetic upregulation of Schlafen11 renders WNT- and SHH- activated medulloblastomas sensitive to cisplatin. Neuro-Oncology 2022 accepted
2. **Murayama Y**, **Kasahara Y**, **Kubo N**, **Shin C**, **Imamura M**, Oike N, Ariizumi T, Saitoh A, **Baba M**, **Miyazaki T**, Suzuki Y, Ling Y, Okuda S, Mihara K, Ogose A, Kawashima H, **Imai C**. NKp44-based chimeric antigen receptor effectively redirects primary T cells against synovial sarcoma. Transl Oncol. 2022; 25: 101521.
3. Geier CB, **Imai C** (40 番目), et al. Disease Progression of WHIM Syndrome in an International Cohort of 66 Pediatric and Adult Patients. J Clin Immunol. 2022 Aug 10. Online ahead of print
4. Aizawa Y, **Imai C***, Saitoh A. Time Course of Conical Teeth in NEMO deficiency. J Clin Immunol. 2022 Aug;42(6):1168-1170. (*equal contribution)
5. Sonoda K, Kaneko U, Hiura M, Kinoshita Y, Umezumi H, Ito S, Saitoh A, **Imai C**. Short stature as an initial presenting presentation of unicentric Castleman disease in a child: a case report with long-term follow-up and a literature review. Modern Rheumatology Case Reports 2022 May 10;rxac034.
6. Kudo K, Toki T, Kanazaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, Sasaki S, **Imamura M**, **Imai C**, et al. BRAF V600E-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. Haematologica 2022 Jul 1; 107(7): 1719-1725.
7. Shima H, **Imai C** (12 番目), et al. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors in Pediatric Chronic Myeloid Leukemia. Pediatr Blood Cancer 2022 Aug; 69(8): e29699.
8. **Baba M**, **Imamura M**, **Imai C**. Newly diagnosed ETV6-RUNX1-positive B-acute lymphoblastic leukemia localized to the left pelvic bone marrow. Int J Hematol. 2022 Jan 4. doi: 10.1007/s12185-021-03269-6. Online ahead of print.
9. **Iwabuchi H**, **Takachi T**, **Kubo N**, **Imamura M**, Umezumi H, Saitoh A, **Imai C**. Drug-induced panniculitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2021 Dec 10; e29501.
10. **笠原 靖史**, **今井 千速**. NK 細胞の活性化受容体を利用したキメラ抗原受容体. 日本小児血液・がん学会雑誌. 58 巻 3 号 185-193, 2021.
11. **笠原靖史**, **今井千速**. 膠芽腫に対する CAR-T 細胞療法. 小児の脳神経. (Nervous System in Children) 46: 211-9, 2021
12. **今井千速**. 小児悪性固形腫瘍に対する CAR-T 細胞療法の開発. BIO Clinica 35(12), 1155-1159, 2021
13. 生越章, 川島寛之, 有泉高志, 大池直樹, 村山雄大, **今井千速**. 骨・軟部腫瘍における免疫環境と免疫治療. BIO Clinica 35(12), 1179-1181, 2021

14. Harada S, **Shin C**,(11 番目), **Imai C**, (15 番目) et al. Dual-antigen targeted iPSC-derived chimeric antigen receptor-T cell therapy for refractory lymphoma. *Mol Ther*. 2021 Oct 7: S1525-0016(21)00500-1.
15. **Murayama Y**, Kawashima H, **Kubo N**, **Shin C**, **Kasahara Y**, **Imamura M**, Oike N, Ariizumi T, Saitoh A, Mihara K, Umezu H, Ogose A, **Imai C**. Effectiveness of 4-1BB-costimulated HER2-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for synovial sarcoma. *Transl Oncol*. 2021, 14(12): 101227.
16. Tachikawa J, Aizawa Y, Izumita R, **Shin C**, **Imai C**, Saitoh A. Resolution of *Pediococcus acidilactici* bacteremia without antibiotic therapy in a 16-year-old adolescent with leukemia receiving maintenance chemotherapy. *IDCases* 27, e01384, 2022
17. Inaba S, Aizawa Y, Miwa Y, **Imai C**, Ohnishi H, Kanegane H, Saitoh A. Analysis of Preserved Umbilical Cord Clarified X-Linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia With Immunodeficiency in Deceased, Undiagnosed Uncles. *Front Immunol* 2021.
18. Oike N, Kawashima H, Ogose A, Hatano H, Ariizumi T, Yamagishi T, Murayama Y, Umezu H, **Imai C**, Hayashi M, Endo N. Human leukocyte antigen I is significantly downregulated in patients with myxoid liposarcomas. *Cancer Immunol Immunother* 2021. 70(12): 3489–3499.
19. **村山 ゆり恵**, 田屋 光将, **申 将守**, **馬場 みのり**, **岩淵 晴子**, **今村 勝**, 齋藤 昭彦, **今井 千速**. 肢端紅痛症で発症し、無症候性後天性フォンウィルブランド症候群を合併した本態性血小板血症の小児例. *小児科臨床*. 74 巻 5 号:553-558, 2021.
20. **今井 千速**. CAR-T 細胞療法の歴史と展望. *日本小児血液・がん学会雑誌* 57 巻 5 号:354-359, 2020 DOI: <https://doi.org/10.11412/jspho.57.354>
21. Umeda K, Miyamura T, Yamada K, Sano H, Hosono A, Sumi M, Okita H, Kumamoto T, Kawai A, Hirayama J, Jyoko R, Sawada A, Nakayama H, Hosoya Y, Maeda N, Yamamoto N, **Imai C**, Hasegawa D, Chin M, Ozaki T; Japan Ewing Sarcoma Study Group. Clinical outcome of patients with recurrent or refractory localized Ewing's sarcoma family of tumors: A retrospective report from the Japan Ewing Sarcoma Study Group. *Cancer Rep*. 2021, 4(3) :e1329.
22. **原田 瑞生**, **久保 暢大**, **高地 貴行**, **岩淵 晴子**, **今村 勝**, 齋藤 昭彦, 梅津 哉, 山中 崇之, **今井 耕輔**, 岡田 賢, **今井千速**. ランゲルハンス細胞組織球症との鑑別を要した播種性 BCG 感染症を合併した IFN- γ R1 部分欠損症. *日本小児血液・がん学会雑誌* 57 巻 3 号:309-313, 2020.
23. **Kasahara Y**, **Shin C**, **Kubo N**, Mihara K, **Iwabuchi H**, **Takachi T**, **Imamura M**, Saitoh A, **Imai C**. Development and characterisation of NKp44-based chimeric antigen receptors that confer T cells with NK cell-like specificity. *Clin Transl Immunology*. 2020; 9(7): e1147.
24. **Kasahara Y**, **Imamura M**, **Shin C**, Shimizu H, Utsumi J, **Hosokai R**, **Iwabuchi H**, **Takachi T**, Kakita A, Kanegane H, Saitoh A, **Imai C**. Fatal Progressive Meningoencephalitis Diagnosed in Two Members of a Family with X-linked Agammaglobulinemia. *Front. Pediatr*. 2020. Sep 18; 8: 579.
25. Nakagawa S, Kato M, Imamura T, **Imai C**, et al. In-Hospital Management Reduces Induction Deaths in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from a Japanese Cohort. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020 Aug 26.
26. **Imai C**. Current status of cancer immunotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents in Japan. *Rinsho Ketsueki*. 2020; 61(6): 673-681.
27. Sakaguchi K, Imamura T, Ishimaru S, **Imai C**, et al. Nationwide study of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with chromosome 8q24/MYC rearrangement in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(7): e28341.
28. **Kubo N**, **Iwabuchi H**, **Imamura M**, Saitoh A, **Imai C**. Spontaneous remission of infant acute myeloid leukemia with a novel four-way translocation. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(2): e28052..