

## 吉田壽記念三重医学研究振興会賞（臨床医学部門）

氏 名 豊田 秀実

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科 小児科学 准教授

### ○ 受賞の感想と今後の抱負

この度は、荣誉ある吉田壽記念三重医学研究振興会賞を賜り、たいへん光栄に存じます。小児の再発急性リンパ性白血病の国際標準治療確立のために行った臨床試験にご参加いただいた患者さんご家族、日本小児がん研究グループの皆様、日本医療研究開発機構（AMED）に深謝いたします。また、平素よりご指導いただきました平山雅浩教授はじめ小児科スタッフ、当院での試験遂行にご尽力いただきました臨床研究開発センターはじめ当院スタッフの皆様にご心より御礼申し上げます。引き続き晩期合併症を軽減した小児がんの治療開発に尽力してまいります。

### ○ 受賞テーマ

「小児がんで最も多い急性リンパ性白血病（ALL）研究の進歩に長年取り組み、わが国における小児再発 ALL 治療の標準化および国際標的エビデンス創出において多大なる貢献」

### ○ 臨床医学（診療）分野に於いて成し遂げた顕著な業績

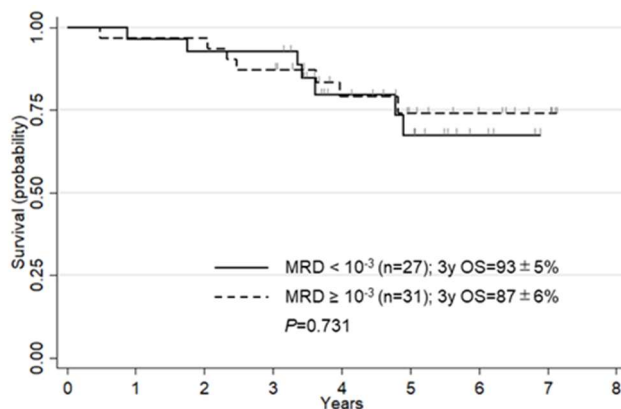
- ・小児再発急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）に対し、国内で初めての全国統一多施設共同臨床試験（ALL-R08）を実施し、わが国における小児再発 ALL 医療の標準化および均てん化を達成した。
- ・小児再発 ALL における国際標準治療の確立を目的に、医薬品規制調和国際会議ガイドライン（ICH-GCP）に準拠した質の高い国際共同臨床試験（IntReALL SR 2010）を実施し、創出したエビデンスを「小児がん診療ガイドライン」に反映した。
- ・新規免疫療法薬ブリナツモマブの治療法の最適化を目的に、腸内環境、白血病免疫環境などのバイオマーカー解析を行う全国統一臨床試験（ALL-R19-BLIN）を実施し、エビデンスを創出した。
- ・小児・若年成人の再発 ALL に対し、晩期合併症の低減に配慮した有効な標準治療を開発することを目的に、新規抗体薬物複合体薬イノツズマブ・オゾガマイシンと化学療法を併用した全国統一臨床試験（PEDAYA-R23）を実施するとともに、小児再発 ALL 予後把握を目的とした観察研究（ALL-R23 研究）を行っている。

### ○ 業績の概要と将来展望

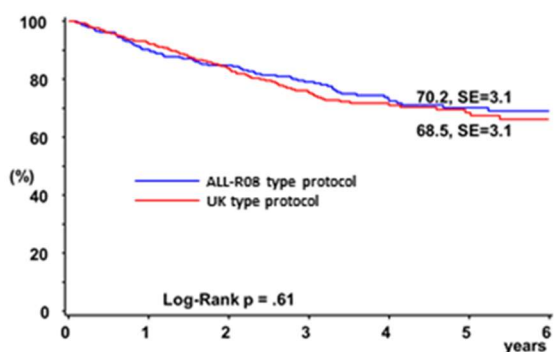
急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）は、年間約 2,000 人が発症するとされる小児がんの中で最も多く、日本国内での発生数は年間 450～500 人と推定される。近年の治療の進歩により、小児再発 ALL の予後はこの数十年で飛躍的に向上し、約 90% の患者で長期生存が期待できるようになった一方、約 10% の症例は再発し、その治療成績は

依然として満足できるものではない。欧米では1980年代から小児再発ALLを対象にした臨床試験が行われ、治療成績も改善しつつあったが、日本ではその治療実態や治療成績も長らく明らかになっていなかった。そこで、小児再発ALLに対する治療開発が先行していた欧州の治療プロトコルを骨格とした、治療反応性により造血細胞移植の適応を決定する第II相臨床試験「第一再発小児ALLに対するリスク別臨床研究（ALL-R08）」を立案・実施した。

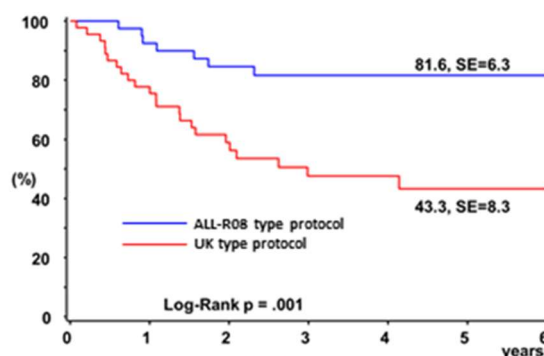
ALL-R08は、小児造血器腫瘍に対して実施した国内初の全国統一臨床試験であり、全国から163例の症例登録が得られた。その結果、小児再発ALLに対する欧州のリスク分類は本邦でも予後予測に有用であること、寛解導入療法終了時に微小残存病変（MRD）陰性となった患者は、造血細胞移植を施行しなくても化学療法のみで良好な予後が得られることが明らかになった（下図）（Yamanaka J, Toyoda H\*, Pediatric Blood and Cancer 2024. Ueki H, Toyoda H\*, International Journal of Hematology 2023. \*corresponding author）



標準治療を開発するためにはランダム化比較試験が必要であり、小児再発ALLを含む稀少疾患では、登録患者数の確保が大きな課題となる。ALL-R08研究では、日本国内の小児再発ALL患者を対象にして研究を行ったが、日本で発生する小児再発ALL患者は年間40~50名であり、標準治療確立に必要な登録患者数を短時間で得るのは、日本のみの臨床試験では困難である。そこで、小児再発ALLに対する世界標準の治療法を確立するため、日本医療研究開発機構の革新的がん医療実用化研究事業の資金を獲得（令和2年度~令和4年度AMED豊田班）し、欧州、オセアニア、イスラエルとともに国際共同ランダム化比較第III臨床試験「International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010（IntReALL SR 2010）」を立案、実施した（豊田ら 臨床血液 2024）。IntReALL SR 2010は、参加国全体の登録患者数が695名と過去最大規模の臨床試験で、日本からは39名の登録が得られ、参加国中4番目に多い患者数であった。本臨床試験により、ALL-R08研究タイプの治療と、寛解導入療法にミトキサントロンを用いた英国の治療プロトコルの治療成績は同等であるが、中枢神経単独再発に対してはALL-R08型治療の方が有効であることが明らかになり、小児再発ALLに対する世界標準治療を確立することができた（下図）（Blood (2022) 140 (Supplement 1): 3247-3249)。



pEFS by ALL-R08 type protocol versus UK type protocol



pEFS in isolated CNS relapse

IntReALL SR 2010により確立された標準治療は、治療による骨髄抑制が高度であり、感染症をはじめとする有害事象の発生が多いという欠点がある。さらに小児再発 ALL に対しては、従来強力な殺細胞性治療が行われてきたが、成長障害・不妊・二次がんといった晩期合併症が深刻な課題となっており、有害事象や晩期合併症を低減した新規治療戦略が必要である。近年、免疫学的機序を活用した新規治療は目覚ましい発展を遂げ、遺伝子改変した T 細胞を用いた免疫療法である CAR-T 細胞療法、小児 ALL の多数を占める B 細胞性 ALL (B-ALL) が発現する CD19 と、免疫細胞である T 細胞の CD3 を結合させることにより B-ALL 細胞を死滅させる新規抗体療法薬ブリナツモマブ、さらに B-ALL が発現する CD22 に対する抗体に抗がん剤 (カリケアマイシン) を結合させた抗体薬物複合体イノツズマブ・オゾガマイシンが使用可能となり、これら「がん免疫療法」は、既存の治療で難治の小児再発 ALL 患者の予後改善が期待されている。一方で高額な医療費負担からも、的確な患者選定を含めた治療の最適化が急務の課題となっているが、がん免疫療法のバイオマーカー探索は国内外を問わず行われていなかった。

そこで我々は、ブリナツモマブを用いた本邦初のがん免疫療法薬単独治療による第 II 相臨床試験「小児の複数回再発・難治 ALL に対する少量シタラビンとブリナツモマブによる寛解導入療法の第 II 相試験 (ALL-R19 BLIN)」を、全国の小児がん治療施設 151 施設を対象に実施した。ALL-R19 BLIN では、マスサイトメトリーとマルチプレックスサイトカインプロファイリングによる網羅的白血球免疫環境解析とメタボロゲノミクスによる腸内環境解析により、ブリナツモマブ治療の反応性に影響を与える白血球免疫環境要因・患者腸内環境要因を明らかにした (Kato I, Toyoda H, et al. Blood (2025) 146 (Supplement 1): 1583)。

また、小児 AYA 世代再発 ALL に対し、晩期合併症の低減に配慮した有効な標準治療を開発することを目的に、新たに AMED 資金を獲得 (令和 6 年度～令和 8 年度 AMED 豊田班) し、イノツズマブ・オゾガマイシンと化学療法の併用療法の有効性と安全性を検証する臨床試験「小児・AYA 世代初回高リスク再発急性リンパ性白血病に対するイノツズマブ・オゾガマイシンと mini-hyper CVD による寛解導入療法の第 II 相試験 (PEDAYA-R23)」を計画・立案し実施している。現在、登録開始より 10 か月経過しているが症例集積は順調であり、試験治療の予期せぬ有害事象は認められていない。本 AMED 豊田班では、小児再発 ALL の治療実態と予後の実像を把握し免疫療法薬のバイオマーカーを探索する観察研究「小児 AYA 世代再発急性リンパ性白血病の治療実態と予後把握に関する前方視的観察研究 (ALL-R23)」も実施している。ALL-R23 では、微小残存病変 (MRD) の評価における次世代シーケンサー

(NGS) の有用性と実用可能性の検証を行っており、将来の治療層別化のマーカーとして NGS-MRD の臨床実装を見込んでいる。さらに、CAR-T 細胞療法や同種造血細胞移植を施行する前後の網羅的白血球免疫環境解析と腸内環境解析を行い、治療反応性や合併症発症に関する

る要因や、免疫細胞療法の新たなバイオマーカーを探索している。

○ 本業績における実績

症例登録数（対象は小児再発 ALL）

- ・ ALL-R08：日本全国で 163 例
- ・ IntReALL SR 2010（令和 2 年度～令和 4 年度 AMED 豊田班）：参加国全体で 695 例（日本全国では 39 例）
- ・ ALL-R19-BLIN：日本全国で 20 例
- ・ ALL-R23（令和 6 年度～令和 8 年度 AMED 豊田班）：令和 6 年 8 月研究開始（登録中）
- ・ PEDAYA-R23（令和 6 年度～令和 8 年度 AMED 豊田班）：令和 6 年 9 月試験開始（登録中）

1. Mikami T, Kato I, Nishimura A, Ishimae M, Kamitori T, Tasaka K, Kubota H, Isobe T, Uchihara Y, Namikawa Y, Hamada S, Shin-ichi Tsujimoto S, Inoue S, Hamabata T, Izawa K, Miyamura T, Tomizawa D, Imamura T, Toyoda H, Eguchi M, Goto H, Ogawa S, Takagi T, Wing J, and Takita J. Multi-omics analysis identifies an M-MDSC-like immunosuppressive phenotype in lineage-switched AML with KMT2A rearrangement. Nature communications. 2025 16: 7955
2. Yamanaka J, Ogawa C, Arakawa A, Deguchi T, Hori T, Kiyokawa N, Ueki H, Nishi M, Mochizuki S, Nishikawa T, Kumamoto T, Nishiuchi R, Kikuta A, Yamamoto S, Koh K, Hasegawa D, Ogawa A, Watanabe K, Sato A, Saito AM, Watanabe T, Manabe A, Horibe K, Goto H, Toyoda H (corresponding author). Outcomes in children with first-relapsed acute lymphoblastic leukemia in Japan: Results from JCCG Study JPLSG-ALL-R08. Pediatr Blood Cancer. 2024; 71: e31319.
3. Ueki H, Ogawa C, Goto H, Nishi M, Yamanaka J, Mochizuki S, Nishikawa T, Kumamoto T, Nishiuchi R, Kikuta A, Yamamoto S, Igarashi S, Sato A, Hori T, Saito AM, Watanabe T, Deguchi T, Manabe A, Horibe K, Toyoda H (corresponding author). TBI, etoposide, and cyclophosphamide conditioning for intermediate-risk relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol. 2024; 119: 450-458.
4. Goto H, Kada A, Ogawa C, Nishiuchi R, Yamanaka J, Iguchi A, Nishi M, Sakaguchi K, Kumamoto T, Mochizuki S, Ueki H, Kosaka Y, Saito AM, Toyoda H. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia in children: an observational study of the Japan Children's Cancer Group. Int J Hematol. 2024; 120: 631-638.

○ 略歴

1992 年 3 月	三重大学医学部卒業
1992 年 5 月	三重大学医学部附属病院、関連病院 小児科研修医
1993 年 5 月	沖縄県立中部病院 レジデント
1995 年 7 月	国立津病院 小児科医員
1999 年 1 月	三重大学医学部附属病院 小児科医員
2000 年 4 月	三重大学大学院 医学系研究科 大学院生
2004 年 4 月	ニューヨーク州立大学 postdoctoral fellow
2008 年 2 月	三重中央医療センター 小児科医師
2008 年 7 月	三重大学大学院医学系研究科 小児科学 助教
2017 年 4 月	三重大学大学院医学系研究科 小児科学 講師

2018年12月 三重大学大学院医学系研究科 小児科学 准教授  
2022年4月 三重大学医学部附属病院 小児科 病院教授  
現在に至る

○ 専門分野

小児科学、小児血液学、小児悪性腫瘍学

○ 医学博士、専門医資格など

医学博士（甲）

小児科専門医・指導医、血液専門医・指導医、小児血液がん専門医・指導医

日本血液学会評議員、日本小児血液・がん学会評議員

日本小児血液・がん学会 血小板委員会委員長、

日本小児血液・がん学会 診療ガイドライン委員会副委員長、

日本小児血液・がん学会 教育・研修委員会委員

日本血液学会 専門医認定委員会委員、

日本小児がん研究グループ（JCCG）運営委員・再発急性リンパ性白血病委員会委員長