

研究課題：神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究

課題番号：H19-がん臨床—一般—031

主任研究者：獨協医科大学越谷病院小児外科 教授
池田 均

1. 本年度の研究成果

臨床試験のより円滑な遂行を目的に日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)における各委員会組織やセンター機能の整備・充実を図る一方、高リスク神経芽腫を対象とした二つの臨床試験の症例登録を進めた。2007年11月現在、「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第II相臨床試験」では10例の登録(2007年4月1例目登録以降、予定数40例/2年)があり、「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(局所遅延療法 delayed local treatment)の早期第II相臨床試験」では11例の登録(2006年6月1例目登録以降、予定数16例/2年)がある。いずれの試験も症例登録を中止すべき重大な事象の発生はない。現在、この他、高リスク神経芽腫に対する幹細胞移植前処置法の比較試験(hi-MEC療法とThio-tepa療法)、および中間・低リスク神経芽腫を対象とする軽減局所療法の臨床試験に関しプロトコールの作成作業を行っている。

基礎的研究では組織学的リスク判定と遺伝子診断を組み合わせた新たなリスク分類を模索すべく、後方視的研究を開始し前方視的研究を準備した。

また標準的な神経芽腫治療の全国的均てん化を推進するため、小児がんの治療体制、特に高度専門化および集約化の可能性について検討を行った。

2. 前年までの研究成果

神経芽腫を対象とした全国的なJNBSGを組織し、希少疾患を対象に本格的な臨床試験を行い得る体制を整備した。各リスクに対し標準的治療と実験的治療を提供することを目的にまず高リスク神経芽腫を対象とした臨床試験(上記)を開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

生物学的特性や分子遺伝学的情報に基づいたリスク分類に応じ、安全で効果的、すなわち最適な治療を標準治療として提供する一方、臨床試験を行いより効果的な治療法を開発する。その結果、神経芽腫全体の治療成績の改善が期待される。また、JNBSGは神経芽腫の治療基盤となるのみならず、他の研究グループとの連携により希少小児がん(小児血液腫瘍を含む)の治療体制の整備に貢献することが期待され、すでに連携体制の模索が進行中である。さらに小児がん専門医制度や小児がん登録制度、フォローアップ体制等が順次整備されれば、わが国における小児がん医療の集約化と同時にその専門化および標準化、また小児がん医療の均てん化が実現し得ると期待される。

4. 倫理面への配慮

臨床試験の実施に際しては各診療施設における倫理委員会または治験審査委員会の承

認を必須条件とする。すなわちヘルシンキ宣言やわが国における各種倫理指針を遵守し、これに従う。すべての患者において登録前に十分な説明を行い、理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。また JNBSG 内部における倫理審査や効果安全性評価、さらに第三者機関による監視システム等により臨床試験における個人情報の保護、データベースの機密性の確保、許容し得ない患者不利益の排除等を保証する。

5. 発表論文

1. Tsuchida Y, Ikeda H, et al. Neuroblastoma. Pediatric Oncology (eds. Gupta DK, Carachi R). Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, New Dehli, pp143-158, 2007.
2. Tsuchida Y, Ikeda H, et al. Current treatment and future directions in neuroblastoma. in Advances in Pediatrics-1 (Saxena A, Rao PS, Choudhry VP, Arya LS, Kalra V, Verma IC, eds.), Ambassador, New Delhi, pp76-82, 2005
3. Abe M, Nakagawara A, et al. Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. Cancer Lett. 247:253-258, 2006
4. Machida T, Nakagawara A, et al. Decreased expression of pro-apoptotic *BMCC1*, a novel gene with the *BNIP2* and *Cdc42GAP* homology (BCH) domain, is associated with poor prognosis in human neuroblastomas. Oncogene 25:1931-1942, 2006
5. Nakagawara A. Chapter 5. Molecular and developmental biology of neuroblastoma. In Neuroblastoma, Eds. N-K. Cheung & S. Cohn, Springer-Verlag, Heidelberg, pp41-53, 2005
6. Ohira M, Nakagawara A, et al. Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate-risk neuroblastomas. Cancer Cell 7:337-350, 2005
7. Gotoh T, Nakagawara A, et al. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative PCR. J Clin Oncol 23: 5205-5210, 2005
8. Abe M, Nakagawara A, et al. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. Cancer Res 65:828-834, 2005
9. Ohira M, Nakagawara A, et al. A review of DNA microarray analysis of human neuroblastomas. Cancer Lett 228:5-11, 2005
10. 金子道夫 : 神経芽腫、新小児がんの診断と治療 (別所文雄、杉本 徹、編)、診断と治療社、pp262-269, 2007
11. Kaneko S, Kaneko M, et al. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma. J Cancer Res Clin Oncol 133:185-92, 2007
12. Suita S, Tajiri T, Kaneko M, Mugishima H, et al. Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. J Pediatr Surg 42:489-493, 2007
13. Tanaka T, Kaneko M, et al. Diversity in neuroblastomas and discrimination of the risk to progress. Cancer Lett 228:267-270, 2005
14. 原 純一 : 進行神経芽腫の治療成績と問題点. 小児科 46:1961-1969, 2005

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
池田 均	標準的治療の確立と研究の統括	群馬大学・昭和56年 ・医博・小児外科	獨協医科大学・小児外科/小児腫瘍	教授
中川原 章	リスク分類のための遺伝子解析	九州大学大学院・昭和52年・医博・生化学	千葉県立がんセンター研究所・分子生物学	研究局長
林 富	高リスク群に対する標準的外科治療の確立	東北大学・昭和47年 ・医博・小児外科学	東北大学小児外科 ・小児外科	教授
金子道夫	標準的治療の確立	東京大学・昭和48年 ・医博・小児外科	筑波大学小児外科 ・小児外科/小児腫瘍	教授
麦島秀雄	高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験	日本大学・昭和48年 ・医博・小児科	日本大学小児科・小児腫瘍/再生医療	教授
正木英一	標準的放射線治療の確立	慶応大学・昭和48年 ・放射線医学	国立成育医療センター放射線診療部 ・小児がん放射線治療	部長
原 純一	高リスク群における造血幹細胞移植に関する臨床試験	大阪大学・昭和55年 ・医博	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科・小児腫瘍	部長
河野嘉文	中間リスク群の標準的治療のための臨床試験	鹿児島大学・昭和56年・医博・小児血液腫瘍学	鹿児島大学小児発達機能病態学・小児科	教授
菊田 敦	低リスク群の標準的治療のための臨床試験	福島県立医科大学 ・昭和56年・医博・小児科学	福島県立医科大学小児科・小児悪性腫瘍	講師
熊谷昌明	高リスク群の標準的治療のための臨床試験	慶応大学・昭和57年 ・医博・小児腫瘍学/血液学	国立成育医療センター血液科・小児腫瘍/造血細胞移植	医長

菊地 陽	中間リスク群の標準的治療のための臨床試験	東京大学・昭和60年 ・医博・小児科学	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科・血液腫瘍	科長
小川 淳	低リスク群の標準的治療のための臨床試験	新潟大学・昭和61年 ・小児科	新潟県立がんセンター新潟病院小児科・小児悪性腫瘍/小児血液疾患	部長
松本公一	高リスク群の標準的治療のための臨床試験	名古屋大学・昭和62年・医博・小児血液腫瘍学	名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科・小児血液腫瘍/造血細胞移植	副部長
田尻達郎	中間リスク群に対する標準的外科治療の確立	九州大学・昭和63年 ・医博・小児外科	九州大学小児外科・小児腫瘍	准教授
七野浩之	高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験	山形大学・平成1年 ・小児科学	日本大学板橋病院小児科・小児科	助教
高橋秀人	臨床試験における疫学的方法論の確立	筑波大学大学院・平成3年・学術博士・数理統計学	筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学・疫学/医学統計	准教授
牧本 敦	臨床試験デザインとデータマネジメント・再発例の治療	徳島大学・平成4年 ・医博・小児科学	国立がんセンター中央病院小児科・小児血液腫瘍	医長
菱木知郎	低リスク群に対する標準的外科治療の確立	千葉大学・平成5年 ・医博・小児外科学	千葉大学小児外科・小児外科	講師
大喜多 肇	中央病理診断と検体センターの確立	慶応大学・平成11年 ・医博・病理学	国立成育医療センター・病理学	室長