

研究課題名：小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方
及び新規治療開発に関する研究

課題番号：H25-がん臨床-指定-002

研究代表者：京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 教授 田尻達郎

1. 本年度の研究成果

①「神経芽腫新規治療法の開発に関する研究」

神経芽腫の高リスク群では予後改善のための新規治療戦略が求められ、低・中間リスク群ではリスク因子にもとづく治療軽減、合併症回避、そして治療成績の向上を図る必要がある。そこで、2006年に日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) を設立し、神経芽腫患者の質の高い予後改善を目指し、トランスレーショナルリサーチを導入した有効かつ安全な治療法の開発を目的として以下の臨床研究を実施した。

高リスク群の治療開発: 2011年5月26日に登録開始された「遅延局所療法試験の第Ⅱ相試験」は、今年度末までに登録終了予定。また、「遅延局所療法試験の第Ⅱ相試験」の経過と「再発例調査研究の後視的解析」から得られた調査研究に基づき、新規プロトコールとして「ICE療法にBU/MEL大量パルスを組み込んだ第Ⅱ相試験」の実施計画書の作成が終了。

低・中間リスク群の臨床研究: 「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」は、2010年9月1日に登録開始され、予定登録数 (60例) まであと数例であり、今年度中には登録終了予定。「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による神経芽腫中間リスク群に対する第Ⅱ相臨床試験」は、2011年11月1日に登録開始され、予定の2016年までに登録終了を目指す。

臨床試験 (研究) に付随した腫瘍検体のゲノム解析と病理診断解析による個別化医療に向けたリスク分類に基づく分子標的治療薬の開発と臨床導入: わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク分類による評価系の確立と次世代シーケンシングによる治療の有効性と抵抗性に関わる遺伝子の同定と分子標的治療薬の開発と臨床導入を検討中。

②「AML新規治療法の開発に関する研究」

De novo AML 臨床試験 (AML-12)

本邦初の全国スタディーである *De novo* AML 臨床試験「AML-05 研究」は(1)予後良好の CBF-AML、(2)non-CBFAML、(3)乳児 AML、(4)異形成を伴う AML (AML-MLD) の解析を行い、(1)については、Leukemia 誌、(3)については IJH 誌にすでに報告している。AML-05 は AML-99 と全体での治療成績では有意差はなく、世界トップクラスの成績であったが、治療成績の向上はなかった。低リスク群 (CBF-AML 群) の全生存率は AML-99 と同等であったが、無病生存率は有意に低下し、移植遂行率が上昇した。一方、non-CBF AML 群は移植遂行率を低下させたにもかかわらず、AML-99 と同等の成績を得た。そこで、小児 AML を対象とした初回寛解導入療法におけるシタラビン投与方法についてランダム化検討及び寛解導入後早期の微小残存病変 (MRD) に意義を検討する多施設共同シームレス第 II-III 相臨床試験 (AML-12) の計画を完成し、症例登録を開始した。AML におけるフローサイトメトリー法を用いた MRD 検出システムはすでに再発 AML プロトコール (AML-R11) で確立しており、寛解導入量にシタラビン大量を加えることにより MRD が低下するかどうかを検証する。AML-05 で新たに予後不良因子として同定された NUP98-NSD1、MLL-AF6 症例は HR とし、無病生存率が AML-99 より低下した CBF-AML 群については、強化療法を AML-99 型に戻すこととし、治療成績の向上を目指す。AML-12 の移植例に対して、KIR ミスマッチ U-CBT を組み込んだ晩期障害の軽減を目指す臨床試験 (AML-RTST13) も計画中である。

AML-05 予後因子解析結果

NUP98-NSD1 症例は AML-12 における多変量解析でも予後不良因子であり、MLL-AF6 は小児 AML 診断治療ガイドライン (Blood 2012 120(16): 3187-205) で、予後不良因子であり、AML-12 では新たに予後不良因子として採用した。CEBPA 変異は double mutation 症例も AML-05 では予後良好因子とならず、t(8;21) 症例における *KIT* 変異は AML99 同様に AML-12 でも再発率は有意に高く、特に Exon 17 の *KIT* D816V 変異は再発率が高いことが見いだされ、日本血液学会で口演発表した。

③「小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究」

2014年10月14日に始まるJCCGに向けた発起人会を受けて2013年6月22日に名古屋において第1回JCCG 準備委員会を開催するに至った。本会において委員長、3名の副委員長を承認

した。また、組織、役員の見直し案について検討し、委員長がJCCG 準備委員会委員長就任を受けるにあたり、JPLSG 理事長と兼任しないことが決定された。

新たに新任委員を追加承認すると共に新任オブザーバーを選出した。ワーキンググループとして下記を承認し、メンバーを決定した。

1) JCCG の全体構想WG 2) JCCG 規約WG 3) 法人化WG 4) 事務局体制WG (JCCG 発足前と発足後) 5) 研究費調整WG

JCCG 全体会議の開催日を検討し、11月末の小児血液がん学会での集まりを利用して「JCCG 設立準備委員会説明会」を行う事が決まった。これを受け、第1回JCCG全体構想WG会議が平成25年9月19日に開催され、委員長からJCCG設立に向けた暫定組織案(案)とタイムスケジュール(資料2)の提示があった。準備委員会が機能するためには、中央事務局(事務連絡センター)が必要。遅くとも、2年後には正式なJCCG理事会、法人化を行う。(平成26年6月にJCCG暫定理事体制、遅くとも平成28年4月にJCCG新理事体制)準備委員会を暫定理事会体制に移行する案が議論のたたき台として提案された。また、データセンターについては、現状通り、名古屋医療センターと成育医療研究センターの両方に置くことが確認された。

JCCGを法人化するとの(NPOも含めて)方針の確認と各研究グループが既に関与するNPOについての現状を法人化WGが中心になって情報収集することになった。また、理事会発足までのプロセスについては、準備委員会のまま法人化をすすめることとし、正式な理事会体制への移行時期、方法などについては更に議論することになった。今後のJCCG 準備委員会やWG活動のための事務的な仕事(JCCGの会議(各WG)の連絡、会場設定、資料作成、旅費の精算等)について、暫定事務局としてNPO 法人臨床研究支援機構(NPO-OSCR)(名古屋)に委託することが、承認された。

2. 前年度までの研究成果：該当無し

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

①「神経芽腫新規治療法の開発に関する研究」

高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法はわが国独自の試みであり、その臨床的、病理学的、分子遺伝学的解析結果から得られる成果は治療法改善に極めて重要である。また、低・中間リスク群腫瘍に対するIDRFに基づいた治療による臨床研究は、世界的に新しい試みである。さらに、新しいリスク分類や予後予測因子の開発、さらに新規薬剤の効果スクリーニング系の開発は、神経芽腫の個別化医療への展開に極めて重要であり、わが国独自の成果が期待される。

②「AML新規治療法の開発に関する研究」

小児AML 臨床研究については、すでに国際的に評価される良好な成績を報告し、小児初の全国規模臨床試験であるAML-05 臨床試験成績については、第54回アメリカ血液学会で1題の口頭発表、3題のポスター発表として報告し、すでに2本の論文報告をした。今後はAML-12もJPLSG臨床試験として、全国の小児血液がん専門施設で行い、すでに確立されているセントラルレビューシステム、分子中央診断システム、細胞解析システムを活用することで小児がん診療の質の向上が期待できるとともに、質の高い臨床試験の遂行により国際評価に耐えうるエビデンスの創出と根拠に基づく医療の確立が期待できる。

③「小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究」

小児がんは主に造血器腫瘍と固形腫瘍に分類される。造血器腫瘍については日本を統一する形でJPLSGが活動しているが、小児がん全体としてのまとまりに欠けることが従来から指摘されていた。がん対策基本計画の中で小児がんが一つの課題として採択され、それを受けて小児がん拠点病院の整備等が進むとともに、専門医制度の充実/改変を受けた、学会としての専門研修施設の認定が進む中、臨床研究グループの充実が大きな課題としてあった。

今般JCCGとして従来の臨床研究グループをまとめる動きが急速に進み、その準備委員会が立ち上がった。実際には固形腫瘍に見られるように、小児科/小児外科以外の診療科が中心となって診療に当たる分野の疾患(脳腫瘍、骨腫瘍など)も存在し、いろいろな困難も予想されるが、JCCGとしての動きに励みがついた事の意義は大変大きい。

4. 倫理面への配慮

①「神経芽腫新規治療法の開発に関する研究」

JNBSGにおける登録や臨床試験の実施、またこれに付随するすべての研究に関しJNBSG内部における倫理審査を実施し、また各参加施設においては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。さらに必要な際には第三者機関による倫理審査を実施する。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する。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ている。

②「AML 新規治療法の開発に関する研究」

本研究で行われる臨床試験はヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。

(1) 日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の承認後、施設倫理審査委員会の承認を得て実施する。

(2) 患者及び患者家族に対して治療開始時に統一した治療研究の説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、検査治療内容、急性晩期毒性を含めた安全性情報について年齢に応じた説明を行う。さらに、疾患の特徴、治療内容、治療経過についてさらに理解を深めてもらうために資料を作成配布し、Web 上でもそれらの情報入手を可能とする。

③「小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究」

臨床研究に伴う倫理面への配慮は重要な課題である。特に小児に配慮したインフォームドコンセント、あるいはアセントについては十分な配慮を内包した臨床研究である事は必須であり、JCCG としても倫理委員会を整備し、この課題に取り組む予定である。

5. 発表論文

1. Yagyu S, Iehara T, Hosoi H. A Novel Diagnostic Tool for Therapy Stratification of Neuroblastoma: Preoperative Analysis of Tumor Biology Using Circulating Tumor-Released DNA in Serum. Edited by Hiroyuki Shimada. NEUROBLASTOMA, 13-22, 2013.
2. Sugimoto T, Gotoh T, Yagyu S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, Nakagawara A. A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines. Cancer Lett 331: 115-21, 2013.
3. Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T: Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. Int J Clin Oncol 18: 389-95, 2013.
4. Nozato M, Kaneko S, Nakagawara A, Komuro H. Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new prognostic marker for neuroblastoma. Int J Oncol 42: 134-140, 2013.
5. Takagi D, Tatsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A. Shf, a novel adaptor protein, interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. Cancer Sci 104: 563-572, 2013.
6. Li Y, Nakagawara A. Apoptotic cell death in neuroblastoma. Cells 2: 432-459, 2013.
7. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 Gene Fusion and its Related Gene Expression Signature are Strongly Associated with a Poor Prognosis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. Genes, Chromosomes & Cancer 52: 683-93, 2013.
8. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya-Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, , Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, and Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. Leukemia *in press*
9. Toki T, Kanezaki R, Kobayashi E, Kaneko H, Suzuki M, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Yamamoto M, Shimizu R, Ito E. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. Blood 121: 3181-4, 2013.
10. Saida S, Watanabe K, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang R, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, Nakahata T, Heike T. Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. Blood 121: 4377-87, 2013.
11. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake

H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Haematol in press*

12. Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, Mihál V, De Moerloose B, Jeison M, Rubnitz JE, Tomizawa D, Johnston D, Alonzo TA, Hasle H, Auvrignon A, Dworzak M, Pession A, van der Velden VH, Swansbury J, Wong KF, Terui K, Savasan S, Winstanley M, Vaitkeviciene G, Zimmermann M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Munster AML-study group. *Blood* 122: 2704-13, 2013.
13. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 98: 74-88, 2013.

6. 研究者情報

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門（研究実施場所）	④所属研究機関における職名
＜神経芽腫新規治療開発に関する研究＞			
田尻達郎	神経芽腫新規治療開発に関する研究の統括	京都府立医科大学・大学院医学研究科小児外科学(同上)	教授
中川原 章	特性解析と遺伝子・神経芽腫研究グループ代表	千葉県がんセンター・分子生物学(同上)	病院長
瀧本哲也	臨床試験（研究）のデータマネジメント	国立成育医療研究センター臨床研究推進室・小児血液腫瘍/データ管理(同上)	室長
大喜多 肇	特性解析と病理組織診断	国立成育医療研究センター・病理学 特に小児病理学/分子病理学・小児血液/腫瘍研究部（独立行政法人国立成育医療研究センター）	室長
福島 敬	JNBSGの基盤維持	筑波大学医学医療系 臨床医学域・小児科学(同上)	准教授
細井 創	トランスレーショナルリサーチの臨床試験への導入	京都府立医科大学小児科/小児がん(同上)	教授
家原知子	低・中間リスク臨床試験（研究）	京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学・小児腫瘍学(同上)	准教授
榎山英三	国際共同臨床試験の確立・肝芽腫研究グループ代表	広島大学自然科学研究支援開発センター・小児腫瘍学（広島大学）	教授
高橋秀人	統計解析	筑波大学医学医療系・生物統計学(筑波大学次世代医療研究開発・教育統合センター)	准教授
米田光宏	外科療法の確立	大阪府立母子保健総合医療センター・小児外科・小児がん・小児外科(同上)	副部長
小川 淳	倫理面のインフラ整備	新潟県立がんセンター新潟病院・臨床部(同上)	部長
松本公一	高リスク新規治療法の開発	国立成育医療研究センター 小児がんセンター(同上)	センター長
七野浩之	高リスク臨床試験	公立阿伎留医療センター 小児科(同上)	助教
上條岳彦	新規リスク分類構築への遺伝子解析	千葉県がんセンター・小児腫瘍学/腫瘍細胞生物学(同上)	部長
菊田 敬	広報インフラ整備・白血病研究グループ(CCLSG)代表	福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門 専門：小児血液・腫瘍、造血細胞移植(同上)	病院教授
副島俊典	放射線療法の確立	兵庫県立がんセンター・放射線腫瘍(同上)	部長
＜AML新規治療開発に関する研究＞			
足立壮一	AML新規治療開発に関する研究の総括・白血病研究	京都大学医学研究人間健康科学系選考、血液腫瘍学(同上)	教授
堀部敦三	キメラ遺伝子解析・白血病研究グループ(JPLSG)代表	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター、血液腫瘍学(同上)	センター長
宮地勇人	AML-12における形態診断	東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学(同上)	教授
林 泰秀	網羅的遺伝子解析	群馬県立小児医療センター、小児腫瘍学(同上)	院長
滝 智彦	遺伝子診断	京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態検査医学、分子遺伝血液腫瘍学(同上)	講師
富澤大輔	AML-12遂行	東京医科歯科大学小児科、血液腫瘍学(同上)	助教
多賀 崇	AML-12遂行	滋賀医科大学小児科・血液腫瘍学(同上)	講師
工藤寿子	AML-12遂行	静岡こども病院血液腫瘍科、血液腫瘍学(同上)	血液腫瘍科科長
岩本彰太郎	FACSによるMRD測定	三重大学医学部附属病院小児科・血液腫瘍学(同上)	助教
高橋義行	移植プロトコール計画・遂行	名古屋大学大学院医学系研究科小児科・小児血液腫瘍(同上)	准教授
＜臨床研究基盤のあり方に関する研究＞			
水谷修紀	臨床研究基盤のあり方に関する研究の総括	東京医科歯科大学・小児科学・血液腫瘍学(同上)	教授
福澤正洋	ウイルス腫瘍研究グループ代表	大阪府立母子保健総合医療センター 小児腫瘍外科(同上)	総長
河野嘉文	白血病研究グループ (KCLSG) 代表	鹿児島大学医学部・小児腫瘍学(同上)	教授
真部 淳	白血病研究グループ (TCCSG) 代表	小児血液腫瘍学・聖路加国際病院・小児科(同上)	医長
麦島秀雄	ユージング肉腫研究グループ代表	日本大学医学部、(同上)	研究所教授
森川康英	横紋筋肉腫研究グループ代表	慶應義塾大学・小児外科(同上)	非常勤講師
堀 浩樹	白血病研究グループ(JACLS)代表	三重大学(同上)	理事、副学長