

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

研究代表者：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

1) 高リスク臨床試験の実施

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)を基盤とし、高リスク神経芽腫を対象とする臨床試験を進めた。「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」(2007年4月1例目登録、登録期間2年)では2008年11月現在、41例が登録された。うち7例ではプロトコール違反・脱落、治療合併症、家族の希望等の理由により試験が中止された。合併症死1例はその詳細が効果安全性評価委員会へ報告され、規定に従いプロトコールの安全性等の検討が行われた。一方、「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」(2006年6月1例目登録、予定期間2年)では、2008年2月において11例が登録されたが、同時点で4例がPD、寛解導入化学療法中および大量化学療法中の死亡が各1例に認められたため、症例登録を停止した。2008年9月現在、新たなPD例の発生や治療関連死はなく、3例が遅延局所療法を終了している。同登録例における検体の病理組織学的ならびに遺伝学的検討の結果、予後不良因子を有する症例の集積がプロトコール治療失敗例の集積の原因と推測された。現在、JNBSGにおいて新たな局所遅延療法の臨床試験を含め高リスクや再発例に対する治療法の開発試験の可能性を検討中である。

2) 低・中間リスクに対する臨床試験

低リスク神経芽腫を対象とする安全な標準治療の確立と中間リスク神経芽腫を対象とする安全かつ有効な治療法の確立を目的とする臨床試験(研究)を早期に開始すべく治療プロトコールの作成を行っている。

3) 新規リスク診断の開発とTRの模索・推進

JNBSG登録検体の中央病理組織診断ならびに遺伝子解析を行い、新規リスク診断の可能性とその有用性を検討する目的で後方視的検討を行っている。

4) 小児がん医療体制の整備

神経芽腫治療の集約、高度専門化ならびにその均てん化についてアンケート調査を実施した。

5) 臨床試験の検討

希少疾患(小児がん)を対象としたグループ研究やその効率的な臨床試験の疫学的方法論の確立を目的に、臨床試験のデザインやデータマネジメントに関し検討を行った。

2. 前年までの研究成果

JNBSGの組織・機能の整備・充実を図り、高リスクを対象とした二つの臨床試験の症例登録を行った。また幹細胞移植前処置法の比較試験、再発例の治療法、低・中間リスクの臨床試験等を準備し、全神経芽腫を対象に標準的治療の確立を図るべく準備を開始した。

基礎研究では組織診断と遺伝子解析を組み合わせた新たなリスク診断を開発するため後方視的研究を開始し、前方視的研究を準備した。また標準的治療の全国的均てん化を推進するため、小児がん医療の集約による高度専門化の可能性について検討を開始した。さらに稀少小児がんの有効な臨床試験の方法論確立のための検討も開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

JNBSG による多施設共同研究により必要性の高い臨床試験を優先的に実施し、神経芽腫の標準的治療を早期に確立し、また新規治療法や治療戦略の開発を行う。すなわち高リスクにおいては治療成績が改善され、低・中間リスクにおいては合併症の少ない安全な治療法が確立する。さらに過酷な治療を強いられる再発例に対してはその有効な治療法が見出される。

基礎的分野では革新的な診断・治療の開発研究と TR が推進され、神経芽腫の治療成績の向上をもたらし得る。

医療体制の面では他の小児がん（小児血液腫瘍を含む）研究グループや小児がん関連学会との連携により医療の集約化（治療専門施設の確立）、専門医制度や小児がん登録制度、フォローアップ体制の確立等に寄与し、神経芽腫を中心に小児がん全般に亘る医療の高度専門化を推進し、その全国的均てん化に貢献する。一方、希少な小児がんの臨床研究体制と効率的な臨床試験の方法論が確立する。

4. 倫理面への配慮

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て JNBSG 内部における倫理審査を行い、また参加する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。さらに必要な際には第三者機関による倫理審査も併せて実施する。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。

臨床試験の実施に際しては JNBSG 内部の効果安全性評価に加え、第三者機関による監視システム等により許容し得ない患者不利益や危険性を排除し、また患者の人権擁護、個人情報保護、データベースの機密性確保等を保証する。

また、本研究に関連して動物実験等が行われる場合には、適切な動物愛護上の処置を行う。

5. 発表論文

1. 池田 均：小児がん登録システムの現状と展望。小児看護 31:1474-1479, 2008
2. 池田 均：18 ヶ月マススクリーニングの問題点。小児外科 40:1079-1082, 2008
3. Tsuchida Y, Ikeda H, et al. Neuroblastoma. Pediatric Oncology (eds. Gupta DK, Carachi R). Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, New Dehli, pp143-158, 2007.
4. Ando K, Nakagawa A, et al. Expression of TSLC1, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is down-regulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation. Int J Cancer 123:2087-2094, 2008

5. Tomioka N, Nakagawara A, et al. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene* 27:441-449, 2008
6. 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
7. 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
8. Monclair T, Kaneko M, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system. *J Clin Oncol* (in press)
9. 金子道夫, 他 : 進行神経芽腫の両腎温存手術. *小児外科* 40(6) :609-613, 2008
10. 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* 133:185-192, 2007
11. Suita S, 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
12. Tomizawa M, Kaneko M, et al. Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins a and b in hepatoblastomas and its prognostic significance. *Oncol Rep* 17:341-344, 2007
13. 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、pp 262-269, 2007
14. Mugishima H, et al. Hypercalcemia induced by 13-cis-retinoic acid in patients with neuroblastoma. *Pediatr Int* 50(2):235-237, 2008
15. 正木英一 : 小児Ⅱ. 神経芽腫. 2008 放射線治療計画ガイドライン. 日本放射線科専門医会・医会、日本放射線腫瘍学会、(社) 日本医学放射線学会編. 日本放射線科専門医会・医会、pp 283-286, 2008
16. Hashii Y, Hara J, et al. A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 25(5):439-450, 2008
17. Chen Y, Kikuchi A, et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 455:971-974, 2008
18. Souzaki R, Tajiri T, et al. Clinical implications of a slight increase in the gene dosage of MYCN in neuroblastoma determined using quantitative PCR. *Pediatr Surg Int* 24:1095-1100, 2008
19. Ootsuka S, Shichino H, et al. Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients. *Biol Pharm Bull* 30 : 2294-2299, 2007.
20. Yagyu S, Iehara T, et al. Circulating methylated-DCR2 gene in serum as an indicator of prognosis and therapeutic efficacy in patients with MYCN nonamplified neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 14(21):7011-7019, 2008
21. Cohn SL, Iehara T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system. *J Clin Oncol* (in press)
22. Iehara T, et al. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile

neuroblastoma detected by mass screening. Br J Cancer 94(10):1510-1515, 2006

23. 中川温子, 大喜多 肇:小児固形腫瘍の病理 (2) 神経芽腫群腫瘍・腎腫瘍・胚細胞性腫瘍. 病理と臨床 26(9):938-944, 2008

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・医学博士・小児外科	獨協医科大学・小児外科/小児腫瘍	教授
中川原 章	遺伝子解析によるリスク診断	九州大学大学院・昭和52年・医学博士・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
金子道夫	標準的治療の確立	東京大学・昭和48年・医学博士・小児外科	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学小児外科・小児外科/小児腫瘍	教授
麦島秀雄	標準的治療の確立	日本大学・昭和48年・医学博士・小児科	日本大学小児科・小児腫瘍/再生医療	教授
正木英一	標準的放射線療法の確立	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
藤本純一郎	組織学的リスク診断および小児がん医療体制に関する検討	岐阜大学・昭和52年・医学博士・病理学	国立成育医療センター研究所・病理学	副所長
原 純一	高リスク標準的治療確立のための臨床試験	大阪大学・昭和55年・医学博士	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科・小児腫瘍	副院長
河野嘉文	標準的治療の確立と均てん化に関する検討	鹿児島大学・昭和56年・医学博士・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・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	福島県立医科大学・昭和56年・医学博士・小児科学	福島県立医科大学 臨床腫瘍センター 小児腫瘍部門・小児悪性腫瘍	教授
熊谷昌明	高リスク標準的治療確立のための臨床試験	慶応大学・昭和57年・医学博士・小児腫瘍学/血液学	国立成育医療センター 固形腫瘍科・小児腫瘍/造血細胞移植	医長
菊地 陽	低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	東京大学・昭和60年・医学博士・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	標準的治療の確立と均てん化に関する検討	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	高リスク標準的治療確立のための臨床試験	名古屋大学・昭和62年・医学博士・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	標準的外科療法の確立	九州大学・昭和63年・医学博士・小児外科	九州大学小児外科 ・小児腫瘍	准教授
七野浩之	高リスク標準的治療確立のための臨床試験	山形大学・平成1年・小児科学	日本大学小児科・小児科	助教
家原知子	低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	京都府立医科大学・平成2年・医学博士・小児科	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	講師
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/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	徳島大学・平成4年・医学博士・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	標準的外科療法の 確立	千葉大学・平成5年・ 医学博士・小児外科学	千葉大学大学院医 学研究院小児外科 ・小児外科	講師
大喜多 肇	組織学的リスク診 断	慶応大学・平成11年・ 医学博士・病理学	国立成育医療セン ター研究所発生分 化研究部・病理学	室長