

資料 7. 日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS)

組織バンクポリシー

JESS 組織バンクにおける 検体保存と二次利用のポリシー

第 1 版 平成 16 年 12 月 26 日

日本ユーイング肉腫研究グループ (JESS) 組織バンク

目次

目次.....	1
前文.....	2
1. JESS 組織バンクの目的.....	3
2. 検体保存と二次利用に関する基本的な考え.....	3
3. 検体保存を行う対象患者および対象検体.....	3
4. 二次利用によって行う研究の範囲.....	3
5. 検体提供を行う医療機関および研究者.....	4
6. 保存検体の研究利用を行う研究機関.....	4
7. 研究審査委員会.....	4
8. 個人情報管理者.....	4
(1) 本組織バンクと提携した個人情報管理者.....	4
(2) 検体の提供を行う医療機関の個人情報管理者.....	4
(3) 保存検体を利用して研究を行う研究機関の個人情報管理者.....	5
9. 検体の取扱いと個人情報保護のためのシステム.....	5
10. 説明と同意（インフォームド・コンセント）.....	6
11. JESS 組織バンクの体制.....	7
付. JESS 研究「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 II 相試験」における検体と患者情報の流れ.....	8
1. 検体の流れと中央病理診断（JESS 検体センター）.....	8
2. 附随研究のための検体送付.....	9
附随研究「骨髄・末梢血の微小病変検出」の検体送付について.....	10
3. 余剰検体の保存と匿名化.....	10
4. JESS 研究組織.....	11

前文

小児期に発生する悪性腫瘍(以下、小児がん)は、その発生頻度は非常に稀であるにもかかわらず、15歳未満の小児の死因の第二位を占め、その克服が望まれる重要な疾患である。小児がんの病態解明のための基礎研究や、治療開発のための臨床研究が積極的に推進された結果、先進国における小児がん患者の長期生存率は70~80%に達しようとしている。しかしながら、残りの20~30%の患者においては、現在ある治療方法によって治癒不可能な特性を持った小児がんであると考えられる。その一方で、長期生存者においては、大量の抗がん剤や放射線を用いた事による晩期障害や、将来の二次癌の発症など、新たな問題も発生している。これらの諸問題を克服するための研究は、より積極的に、より大規模に、より精確に計画された方法によって、推進されるべきである。

稀少疾患としての小児がんを対象として、このような観点から研究を推進していくために、臨床試験の分野では、研究デザインやデータ品質を管理するためのデータセンターを擁した複数の臨床試験グループの活動が本格化している。一方、これらのグループが運営する臨床試験に附随する形で、臨床医学に直接役立つ基礎研究、すなわち、トランスレーショナル・リサーチを推進しようとする活動も起きている。この活動においては、患者由来の余剰腫瘍検体を研究のために二次利用し、連結可能匿名化システムを通して患者の臨床情報にリンクして、腫瘍の基礎研究情報と臨床特性や生命予後などとの関係を明らかにしようとしている。

従来、小児がん領域の各々の臨床試験グループが、このような患者検体の利用法を考案し、独自のアイデアで独立して研究を行ってきた実情がある。しかしながら、稀少疾患であるため患者由来検体の集積が容易ではない事、小児という特殊な対象であるため十分に患者権利が保障される形での研究が必要である事、社会情勢の変化によってより高度な個人情報保護のシステム化が必須である事、等を鑑み、これらの問題点を解決して小児がん研究者を支援し、それを通じて小児がん患者の診断・治療開発に貢献できるようなシステムの開発を目指してきた。これが小児がん領域における「組織バンク」設立を目指した活動の経緯である。

小児がん領域における「組織バンク」活動は、平成14年度厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業:小児分野)「小児肉腫に対する至適治療確立のための臨床試験およびその基盤整備に関する研究(主任研究者:牧本敦)」および、平成16年度厚生労働科学研究費補助金(対がん10カ年総合戦略事業)「難治性小児がんの臨床的特性の分子情報とその理論を応用した診断・治療法の開発(主任研究者:秦順一)」のサポートによって、国立成育医療センター研究所内で開始され、日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)の臨床試験をモデルケースとした「JRSG 組織バンク」として国立成育医療センターの倫理委員会承認を受けて活動している。

この冊子は、日本ユースング肉腫研究グループ(JESS)の臨床試験とその附随研究の開始に当たり、「JESS 組織バンク」における患者由来検体の保存と、その研究的二次利用のためのポリシーを明らかにするとともに、そのシステムを一般化し、多くの研究者、患者、およびその家族の理解を得る事によって、将来のより積極的に、より大規模に、より精確に計画されたトランスレーショナル・リサーチの推進に寄与するために作成されたものである。

1. JESS 組織バンクの目的

日本ユースイング肉腫研究グループ (JESS) 組織バンク(以後「本組織バンク」)は、小児がん患者由来の余剰腫瘍検体を、個人情報保護される一定の手順に基づいて保存し、患者権利が守られる形で二次的研究利用が行われるように、多施設臨床研究グループの研究活動を補助し、それによって小児がん患者の治療開発に貢献しうるトランスレーショナル・リサーチを推進し、もって長期的視野で医学の発展と国民の福祉に貢献する事を目的とする。

2. 検体保存と二次利用に関する基本的な考え

平成 15 年 5 月に成立した個人情報保護法においては、学術研究に関し、民間事業者等の遵守すべき義務等の規定が適用除外とされている。平成 17 年 4 月の同法の全面施行を控え、厚生科学審議会科学技術部会内で「医学研究における個人情報の取扱いの在り方に関する専門委員会」が設置され、医学研究における個人情報の取扱いが議論されている最中である。

このような状況のため、現段階では、以下に挙げる厚生労働省における医学研究指針を法的根拠とし、これらの指針の関連する事項の精神を継承し、それに矛盾しない形で本ポリシーを策定し、これに沿って研究活動を行う事とする。

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
2. 遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針
3. 疫学研究に関する倫理指針
4. 臨床研究に関する倫理指針

3. 検体保存を行う対象患者および対象検体

検体保存を行う対象患者および対象検体は、以下の条件を満たす事とする。

1. 新規発症または新規再発の小児がん患者
2. 確定診断等、臨床上必要な手技によって採取された腫瘍組織検体
3. 上記 2. の検体が、臨床上必要な全ての検査を終了しても、なお余剰のあること
4. 本ポリシー第 8 項に規定する説明文書の内容を十分に理解し、検体の保存と研究的な二次利用に関して書面にて同意が得られている

4. 二次利用によって行う研究の範囲

腫瘍組織検体を使用し、腫瘍の生物学的特性を研究する事を目的とした全ての研究が対象となる。ただし、本組織バンクを利用しようとする研究者またはグループは、本組織バンクの特性を理解し、そのリソースの利用に見合う成果を期待できる研究計画書を提出しなければならない。本組織バンクの特性を生かした研究とは、連結可能匿名化を基本とした臨床情報と基礎研究結果の連結によって、直接臨床医学の発展に貢献しうるトランスレーショナル・リサーチであり、本組織バンクはこのような研究を優先して支援する。なお、正常細胞に含まれる遺伝情報を対象とした研究、すなわち、ヒトゲノム・遺

伝子解析研究は検体保存と二次利用の対象外とする。

5. 検体提供を行う医療機関および研究者

日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)に属し、同グループが実施する臨床試験のプロトコールが施設倫理審査委員会によって承認されている施設でなければならない。

検体提供を受ける研究者は、検体提供と二次利用による研究の意義を理解すると同時に、提供者又は代諾者等への十分な説明とその自由意志による同意手続きを行う努力を惜しまず、かつ、職務上知り得た個人情報の守秘を厳守できる者でなければならない。

6. 保存検体の研究利用を行う研究機関

本組織バンクを利用して行う研究の実施の可否を厳正に審査しうる倫理審査委員会を擁し、施設の長の監督及び指導の元に研究責任者および研究担当者が研究計画に沿って適正に研究を実施できる環境が整い、かつ、個人情報の漏洩防止のための措置が十分に講じられていなければならない。

7. 研究審査委員会

日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS)は、その内部規約に基づいてグループ内に研究審査委員会を組織し、科学的かつ倫理的に妥当な研究を採択し、実行する義務を負う。研究審査委員会の組織構成や研究計画の採択の仕方に関しては、JESS 規約の通りこれを行う。

8. 個人情報管理者

(1) 本組織バンクと提携した個人情報管理者

本組織バンクと提携した個人情報管理者を置く。ただし 1 つの研究に複数の個人情報管理者を置く事はせず、必ず 1 名の個人情報管理者及び必要があればその分担管理者が 1 つの研究の全ての検体を管理する事とする。

個人情報管理者は、検体提供者(患者)の個人情報及び臨床情報にアクセスしうる症例識別番号を検体から外し、組織バンク固有の症例識別番号である「バンク番号」に振り替えて保存検体の管理者へ検体を渡す(連結可能匿名化)。また、二つの症例識別番号の符号表を保持し、その連結に関する守秘義務を負う。

*本組織バンクと提携した個人情報管理者及び分担管理者は、刑法第 134 条、国家公務員法第 100 条、又はその他の法律により、業務上知り得た秘密の漏洩を禁じられている者でなければならない。

(2) 検体の提供を行う医療機関の個人情報管理者

検体の提供を行う医療機関において、実際の検体を取り扱うのは、刑法第 134 条によって守秘義務を負う医師又は看護師であるので、医療機関から検体の提供を行う際には個人情報管理者を介する必要はない。ただし、臨床研究の目的で個人情報を含む臨床情報を中央事務局又はデータセンターに収集する際には、その主体となる研究グループ及びその代表者が個人情報漏洩防止のための十分な

対策を講じなければならない。

(3) 保存検体を利用して研究を行う研究機関の個人情報管理者

本組織バンクを利用して研究を行う研究機関に検体が提供される場合には、既に8-(1)に記載する連結可能匿名化の措置がなされており、研究責任者及び研究担当者が個人情報を知る事はない。このため、研究機関内に特定の個人情報管理者を置く必要はない。ただし、研究が検体提供者の臨床情報を必要とする場合には、個人情報を介さずに臨床情報と連結する方法を、あらかじめ十分に検討し、研究計画書に記載しておかなければならない。

9. 検体の取扱いと個人情報保護のためのシステム

臨床試験とリンクしたトランスレーショナル・リサーチにおいては、検体の送付に先立って、臨床試験への患者登録がなされ、患者固有の症例登録番号が発行されている場合が多い。さらに、小児がんはしばしば施設における正確な病理学的確定診断が困難であるために、研究グループとして中央病理診断を必須としている研究が多い。また、腫瘍の特性として、確定診断のためにキメラ遺伝子解析等が必須となる腫瘍もある。以上のような背景から、多くの研究グループでは、症例登録番号を患者識別番号として、診療の一部として実施される中央病理診断のために患者由来検体を研究事務局又は事務局の指定する研究機関に送付している現状がある。

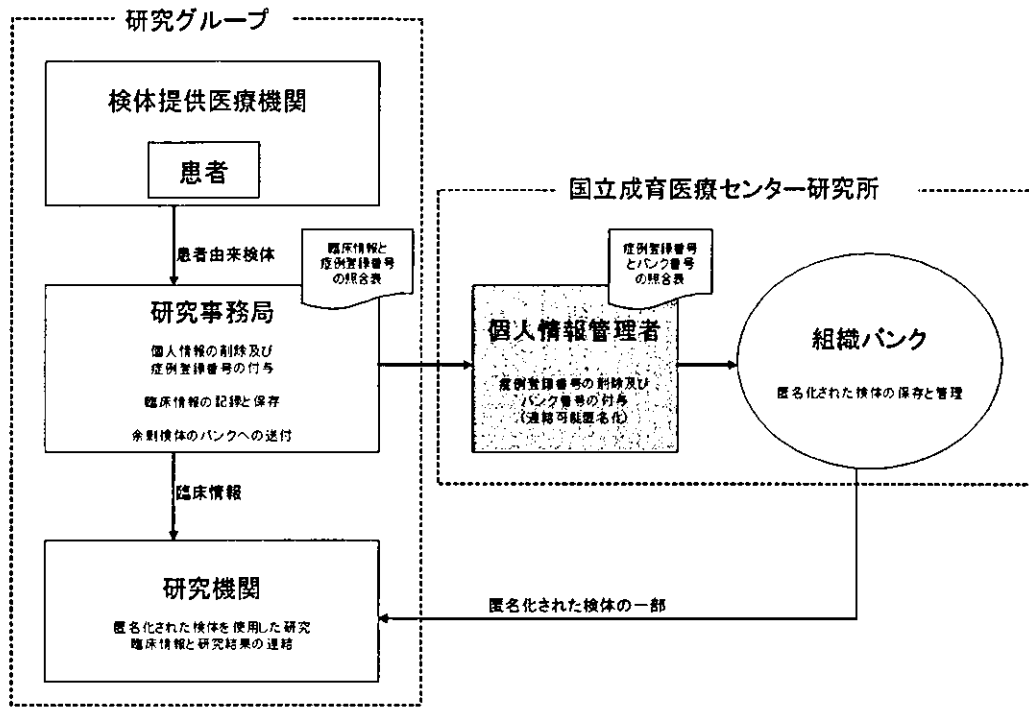
本組織バンクでは、この実状に即した形で、臨床試験への登録症例において、診療としての中央病理診断・遺伝子診断の目的で研究事務局又は研究機関に送付された検体のうち、これらが終了した後の余剰検体を第三者的に連結可能匿名化して保存し、その後のトランスレーショナル・リサーチに役立てるというシステムを基本とする。

図1および8-(1)に示す個人情報管理者は、検体提供者(患者)の臨床情報にアクセスしうる症例識別番号を検体から外し、組織バンク固有の症例識別番号である「バンク番号」に振り替えて保存検体の管理者へ検体を渡す(連結可能匿名化)。また、二つの症例識別番号の符号表を保持し、その連結に関する守秘義務を負う。

研究機関において、組織バンクの検体を利用した研究がなされ、基礎研究結果と臨床情報や臨床試験結果との連結が必要な段階では、個人情報管理者のもつ符号表が必要となるが、この「再連結」の具体的な方法は、研究事務局に委ねる。

登録症例の検体を保存していた臨床試験が終了し、全ての予定された研究結果の解析が終了した後は、もはや保存検体を連結可能としておく必要性が乏しくなり、かつ、長期間の符号表の保持によって個人情報の漏洩の危険性の方が相対的に重視されるため、研究事務局の定める一定期間の後は、個人情報管理者の保持している症例登録番号とバンク番号の照合表を破棄し、連結不可能匿名化する。

図1 組織バンクを利用した研究における検体の流れ



10. 説明と同意（インフォームド・コンセント）

検体の保存及びその二次利用を含むトランスレーショナル・リサーチの説明と同意は、提供者又は代諾者等に対して、以下のような点に留意してもらえなく説明を行い、書面にて自由意思による同意を得なければならない。本組織バンクが関わる研究は、小児がんの研究であるから、提供者のほとんどは未成年者である。よって、代諾者等から同意を得る事が必須となるが、提供者本人にも十分な説明を行い、理解が得られるように努めなければならない。提供者が 16 歳以上の場合は、提供者本人の同意は必須である。

説明文書に含まれるべき内容

1. 研究の意義
2. 研究の目的
3. 研究の方法
4. 予測される結果
5. 提供者が被る可能性のある不利益
6. 研究への参加が本人の自由意思に基づくものであること
7. 同意の撤回の自由
8. プライバシーの保護と研究結果の発表
9. 検体の保存及び使用方法
10. 研究体制

11. JESS 組織バンクの体制

JESS 組織バンク責任者

藤本 純一郎
国立成育医療センター研究所 副所長
発生・分化研究部長(兼任)
〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: 03-3416-0181(内線 4052)
FAX: 03-3416-4147
E-mail: jfujimoto@nch.go.jp

個人情報管理者 代表

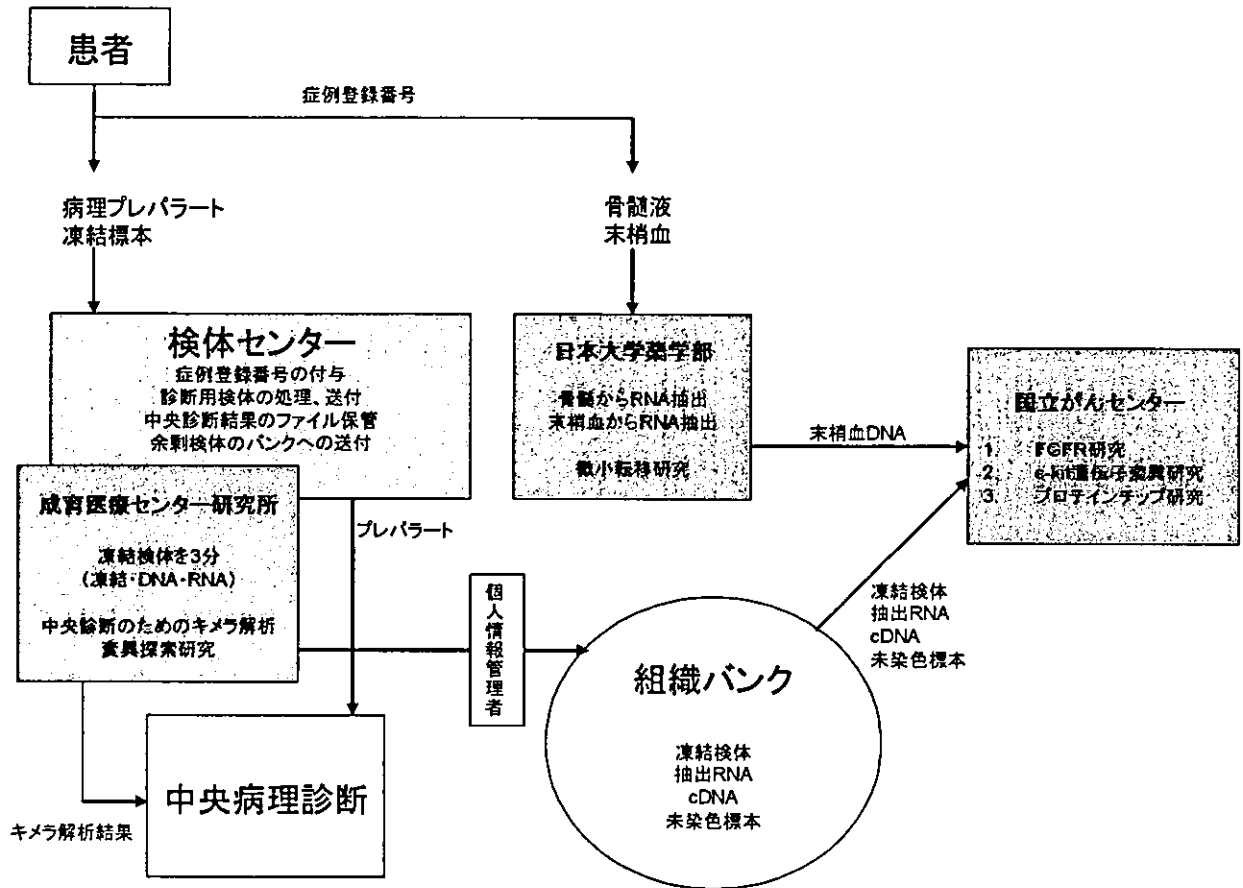
掛江 直子
国立成育医療センター研究所 成育保健政策科学研究室長
〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1

JESS 組織バンクの活動は以下の公的研究補助金によって補助されている。

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金(対がん 10 力年総合戦略事業)「難治性小児がんの臨床的特性の分子情報とその理論を応用した診断・治療法の開発(主任研究者: 秦順一)」

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)
「小児肉腫に対する至適治療確立のための臨床試験およびその基盤整備に関する研究(主任研究者: 牧本敦)」

付. JESS 研究「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第Ⅱ相試験」における検体と患者情報の流れ



1. 検体の流れと中央病理診断 (JESS 検体センター)

- (1) JESS 研究に利用される患者由来検体 (病理プレパラートおよび凍結検体) は、JESS 事務局を通さず、国立成育医療センター内の「JESS 検体センター」に直接送付されます。患者由来検体のうち、中央病理診断用のプレパラートには、施設担当医によって、施設名と患者イニシャルが記載されています。この時には、症例登録番号はまだ発行されていない事が多いので、検体センター内では患者イニシャルによる同定を用います。JESS 研究では中央病理診断の結果が患者の治療に反映されるため、患者取り違えを防止するためにイニシャルを用いる事は倫理的に妥当であると考えています。「JESS 検体送付票」によって検体センターへ知らされる患者情報は以下の通りです。

施設名、担当医、患者イニシャル、年齢、性別、原発部位、検体採取年月日

- (2) データセンターにて症例登録が完了すると、データセンターより JESS 検体センターに以下の診療情報が伝達されます。

症例登録番号、患者イニシャル、年齢、施設、採取部位、経過

- (3) JESS 検体センターは、患者由来検体から個人情報削除し、「症例登録番号」を付与します。これからの中央病理診断の各ステップは基本的に「症例登録番号」を用いて行われ、患者の特定が可能な個人情報（イニシャル、生年月日等）が用いられることはありません。
- (4) 中央病理診断では、以下の病理医によって患者イニシャルの付いた病理プレパラートがレビューされます。この際、中央病理診断に必要な患者情報として、年齢、性別、採取部位、施設、簡単な臨床経過、が、検体センターより知らされます。

JESS 中央病理診断委員会

秦 順一 国立成育医療センター研究所 (委員長)
石田 剛 NTT 関東病院 病理科
長谷川 匡 国立がんセンター中央病院 病理部

- (5) JESS 検体センターにおいて、凍結検体のキメラ解析用処理（RNA 抽出および cDNA 合成）が行われた後、検体センターはこの検体に症例登録番号を付加して、以下のキメラ解析施設へ送付します。キメラ解析結果は中央病理診断委員会へ通知され、中央病理診断に加味されます。

キメラ解析担当者および施設

大喜多 肇
国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部 室長

- (6) 中央病理診断結果は、委員長から JESS 検体センター事務局、JESS 事務局および施設へ通知されます。

2. 附随研究のための検体送付

- (1) JESS 臨床試験の附随研究は、以下の 3-(4) に記載する保存検体を利用して行うものと、臨床試験の開始と共に附随研究用の検体を研究機関宛に提供していただくものがあります。ここでは後者について説明します。
- (2) このような附随研究は、明確な目的を持って行われるため、診断が確定し、臨床試験への登録が行われ、症例登録番号が発行されてから、症例登録番号を付けた検体の送付を行います。「JESS 検体送付票」によって検体センターへ知らされる患者情報は以下の通りです。

施設名、登録医、症例登録番号、年齢、性別、原発部位、検体採取年月日

- (3) 附随研究の各ステップは基本的に「症例登録番号」を用いて行われ、患者の特定が可能な個人情報（イニシャル、生年月日等）が用いられることはありません。
- (4) これら附随研究の研究結果は、研究の終了まで患者に知らされる事はなく、学会発表や論文を通じて一般に公開する事となります。

附随研究「骨髄・末梢血の微小病変検出」の検体送付について

本附随研究では、「限局性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 II 相試験」に登録された患者のうち、骨髄及び末梢血を当該研究に提供される事に同意された方が対象となります。骨髄及び末梢血には腫瘍細胞が発見されない例が対象なので、正常細胞を多く含む検体です。これらの検体は、研究機関である日本大学薬学部に直接送付され、JESS においてあらかじめ計画された附随研究に利用された後、保存されることなく破棄されます。

3. 余剰検体の保存と匿名化

- (1) 施設の担当医は、「小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い」に基づき、余剰検体の保存と二次利用に関する同意を得ます。その後、JESS 検体センター事務局は、同意の取得を確認した後、個人情報管理者（成育医療センター研究所 掛江 直子）に依頼して、連結可能匿名化を実施し、バンク番号を発行します。JESS 番号とバンク番号の照合表は、個人情報管理者が保管し、第三者がこれを知ることはありません。
- (2) バンク番号および病理診断結果の付加された余剰検体は、「JESS 組織バンク」責任者（成育医療センター研究所 藤本 純一郎 副所長）に移送され、保管されます。
- (3) JESS 臨床試験の各プロトコルに記載された患者登録期間と規定の経過観察期間が終了した時点で、JESS 事務局はこれに附随する基礎研究の進捗を確認し、進行中の基礎研究における保存検体の利用が終了していることを確認します。その後、JESS 検体センター事務局へ連絡し、これを受けた JESS 検体センター事務局は個人情報管理者に依頼して、該当する試験参加患者の余剰検体を連結不可能匿名化して、再度「JESS 組織バンク」に保存します。
- (4) これら保存された検体は、JESS 参加施設の先生方から申請され、JESS 研究審査委員会にて審査・承認を受けた基礎研究計画のために提供されます。
- (5) JESS 研究審査委員会では、本冊子の前半部に記載された「JESS 組織バンクポリシー」に従い、個々の基礎研究計画について、その科学的・倫理的妥当性、および研究の実行可能性を厳正に審査します。審査は JESS 規約に定める手順に従って行い、結果は申請者へ郵送にて通知されます。

JESS 研究審査委員会（平成 16 年 12 月現在）

秦 順一	国立成育医療センター研究所	（委員長）
牧本 敦	国立がんセンター中央病院	小児科
石川久美子	東京医科歯科大学	小児科

4. JESS 研究組織

JESS 研究事務局

陳 基明 日本大学板橋病院 小児科

JESS 中央病理診断委員長/JESS 研究審査委員長/JESS 検体センター責任者

秦 順一 国立成育医療センター研究所 所長

JESS 組織バンク責任者

藤本 純一郎 国立成育医療センター研究所 副所長

個人情報管理者

掛江 直子 国立成育医療センター研究所 成育保健政策科学研究室 室長

JESS 検体センター事務局/キメラ遺伝子解析責任者

大喜多 肇 国立成育医療センター研究所 発生分化研究部 室長

小児がんデータセンター データセンター長

牧本 敦 国立がんセンター中央病院 小児科

JESS グループ代表者

麦島 秀雄 日本大学医学部 細胞再生移植医学講座 教授

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧

【書籍】

著者氏名	タイトル	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
牧本 敦 細井 創	横紋筋肉腫	「小児内科」 「小児外科」 編集部	小児疾患診療のための 病態整理	東京医学社	東京	2003	1265- 1272

【雑誌】

発表者氏名	タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Mugishima H</u> , <u>Tsuchida Y</u> , <u>Kaneko M</u> , et al.	Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors.	J Pediatr Hematol Oncol	24 (2)	94-100	2002
<u>Kaneko M</u> , et al.	Intensified chemotherapy increases the survival rates in stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification.	J Pediatr Hematol Oncol	24 (11)	613-621	2002
<u>Shitara T</u> , <u>Tsuchida Y</u> , et al.	Successful clinical response to irinotecan in relapsed neuroblastoma.	Med Pediatr Oncol	40(2)	126-128	2003
<u>Matsubara H</u> , <u>Makimoto A</u> , et al.	Possible benefits of high-dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy.	Pediatr Hematol Oncol	20 (3)	201-210	2003
<u>Nakai K</u> , <u>Makimoto A</u> , et al.	Antithymocyte globulin affects the occurrence of acute and chronic graft-versus-host disease after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction and immune reconstruction.	Transplantation	75 (12)	2135-2143	2003
<u>Peuchmaur M</u> , <u>Hata J</u> , et al.	Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification based on confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets of ganglioneuroblastoma nodular by applying the age-linked morphologic criteria to its neuroblastic components.	Cancer	98 (10)	2274-2281	2003
<u>Shibata R</u> , <u>Hata J</u> , et al.	Responsiveness of chemotherapy based on the histological type and Wilms' tumor suppressor gene mutation in bilateral Wilms' tumor.	Pathol Int	53 (4)	214-220	2003

【雑誌〔続き〕】

発表者氏名	タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Araya N, <u>Kaneko M</u> , et al.	Cooperative interaction of EWS with CBP selectively activates HNF4-mediated transcription.	J Biol Chem	278 (7)	5427- 5432	2003
Yuza Y, Urashima M, et al.	Gene and protein expression profiling during differentiation of neuroblastoma cell triggered by 13-cis retinoic acid.	J Pediatr Hematol Oncol	25 (9)	715-72 0	2003
Hori A, <u>Makimoto A</u> , et al.	Urgent need for a validated tumor response evaluation system for use in immunotherapy.	Bone Marrow Transplant	33 (2)	255-25 6	2004
Tateishi U, <u>Makimoto A</u> , et al.	Adult neuroblastoma: radiologic and clinicopathologic features.	J Comput Assist Tomogr	27 (3)	321-32 6	2004
<u>Makimoto A</u> .	Results of treatment of retinoblastoma that has infiltrated the optic nerve, is recurrent, or has metastasized outside the eyeball.	Int J Clin Oncol	9 (1)	7-12	2004
Kami M, <u>Makimoto A</u> , et al.	Reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST) for solid malignancies.	J Jpn Clin Oncol	34 (12)	707-71 6	2004
Yamada S, <u>Kaneko M</u> et al.:	Expression profiling and differential screening between hepatoblastoma and normal infant's liver: Identification of preferential expression of PLK1 oncogene in hepatoblastoma.	Oncogene	23(35)	5901- 11	2004
<u>Mugishima H</u> , et al	Usefulness of tyrosine hydroxylase mRNA for diagnosis and detection of minimal residual disease in neuroblastoma.	Biol Pharm Bull	27(3)	315-8	2004
<u>Kawai A</u> , et al.	Establishment and characterization of a biphasic synovial sarcoma cell line, SYO-1.	Cancer Lett	204 (1)	105- 113	2004
Shibata R, <u>Hosoya R</u> , <u>Hata J</u> , et al.	Extraovarian primary peritoneal carcinoma in a child.	Pediatr Blood Cancer	42 (3)	292- 293	2004
Du W, <u>Hata J</u> , et al.	Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment.	Pathol Int	54 (5)	285- 294	2004
Shibamoto Y, <u>Sumi M</u> , et al.	Primary central nervous system lymphoma in Japan 1995-1999: changes from the preceding 10 years.	J Cancer Res Clin Oncol	130 (6)	351- 356	2004
<u>Tsuchida Y</u> , et al	Topotecan and irinotecan in the treatment of pediatric solid tumors	Curr Pediatr Rev	1 (1)	55-61	2005

【雑誌〔続き〕】

発表者氏名	タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
土田嘉昭, 牧本敦, 他.	横紋筋肉腫治療へのイリノテカンの導入	小児外科	35 (1)	110-116	2003
牧本 敦	小児悪性腫瘍領域における取り組み	日本小児臨床 薬理学会雑誌	16 (1)	59-63	2003
麦島秀雄, 牧本 敦, 他	【固形腫瘍の新しい治療】 Ewing 肉腫の治療	小児科診療	67 (4)	607-614	2004
角 美奈子.	【固形腫瘍の新しい治療】 小児固形腫瘍・脳腫瘍の放射線治療	小児科診療	67 (4)	543-549	2004

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷り

横紋筋肉腫
rhabdomyosarcoma

牧本 敦 細井 創
MAKIMOTO Atsushi HOSOI Hajime

小児内科 35 巻増刊号
小児疾患診療のための病態生理 2 別刷

(2003 年 6 月 30 日発行)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

横紋筋肉腫

rhabdomyosarcoma

牧本 敦* 細井 創**
MAKIMOTO Atsushi HOSOI Hajime

1. 基本病因, 発症機序

横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma: RMS) は小児でもっとも頻度の高い悪性軟部腫瘍である。日本における正確な発生率のデータはないが, 小児慢性特定疾患の新規登録状況から推察すると年間 50~60 例の発症があると予測される (平成 11 年度厚生科学研究 [子ども家庭総合研究事業] 報告書による)。米国では, 20 歳未満の小児 100 万人に 4.3 人, 約 350 人の新規発症があり, 小児悪性腫瘍全体の 5~8% を占め, 年齢的には 1 歳以上 10 歳未満が全体の約 65% を占める¹⁾。アジア人種の発症頻度は相対的に低く, 英国の調査でも同様の傾向である²⁾。

病態としては, 胎児の中胚葉または間葉組織に由来する悪性腫瘍と考えられる。すなわち, 骨格筋の前駆細胞 (骨格筋への分化を決定された未分化間葉系細胞) から発生し, その腫瘍細胞核内には骨格筋分化制御遺伝子 *MyoD* を発現しているにもかかわらず, なんらかの理由で骨格筋への最終分化が抑制された結果, 異常増殖していると考えられる。分化の抑制や異常増殖には以下に示すような遺伝子異常が関与していると考えられている。なお, 病理組織学的分類としては歴史的にさまざまな変遷をたどっているが, 現時点では胎児型と胞巣型に 2 分され, それぞれの発症機序は分子生物学的に異なり, 予後の点でも胎児型のほうが良好であることが判明している³⁾。

2. 基本病態

[*MyoD* の発現と骨格筋の発生・分化]

MyoD 遺伝子は, 発生過程で筋細胞以外にも軟

骨細胞, 脂肪細胞などへも分化できる多能性中胚葉系幹細胞を骨格筋細胞へと commit する「分化決定遺伝子」である。さらに分化の方向が決定された未分化間葉系細胞 (筋芽細胞) を筋管細胞へ最終的に分化させる「分化誘導遺伝子」でもある⁴⁾ (図)。*MyoD* 遺伝子の遺伝子産物 *MyoD* 蛋白は, 一連の骨格筋発生過程の開始段階で発現し, デスミン, ミオシンや筋クレアチニンキナーゼなどの筋特異的細胞内蛋白をコードする遺伝子 DNA のエンハンサーに結合し, これら遺伝子 DNA から mRNA の合成 (転写) を開始させる核蛋白である⁵⁾。

RMS の細胞内には *MyoD* が特異的に高発現しており, その *MyoD* 遺伝子には変異はないことが報告されている⁶⁾。このことから *MyoD* の機能抑制の機構としては, リン酸化やメチル化を含む posttranslational modification の可能性が推察される。Chen ら⁷⁾の報告によると, 胞巣型に比べ, 胎児型で DNA methyltransferase の活性が高く, *MyoD* 遺伝子の上流域の CpG 部位のメチル化も高度であり, そのメチル化のパターンが胎児の筋細胞のパターンと類似していることが報告され, RMS の病態に深く関わっていると考えられる。

[胞巣型 RMS における遺伝子異常]

胞巣型 RMS では, 特徴的な 2 つの染色体転座 t(2; 13) (q35; q14) および t(1; 13) (p36; q14) が知られている⁸⁾。染色体 2q35 上にコードされる PAX3 と 1p36 上にコードされる PAX7 はともに転写因子として骨格筋発生に重要な働きをしており, これら遺伝子が自らの転写活性化ドメインを失い, 13q14 上にコードされる別の転写因子である FKHR とキメラ遺伝子を形成することによって, その転写活性化ドメインを獲得したことになる。PAX-FKHR キメラ遺伝子は, 以下 1)~5) に示すような機序を通して胞巣型 RMS を発症させると推察される。

*国立がんセンター中央病院小児科
(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)
TEL 03-3542-2511 FAX 03-3542-3815
**京都府立医科大学小児科