

ライバシー) 保護を厳守する。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、効果安全性評価委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

D. 考察

これまでの小児がん領域の臨床研究体制を振り返ってみると、疾患特異的な自主研究グループが多数存在し、それぞれに携わる医師は重複しているにも関わらず、研究計画作成の手順も、データ収集や解析の手順もグループによって異なるばかりか、前向きに計画されないものがほとんどであった。また、それらのデータ管理は病棟業務を行う医師が兼任していたため、正確性と科学性の保証は困難であり、さらに、プロトコルの作成やその評価においても、第三者的な評価システムが確立しておらず、倫理性の確保ができなかった。

この現状を打破するために、他の厚生労働科学研究費補助金の枠組みで設立された小児がんデータセンターを利用して、明確な仮説を証明するためのエンドポイントを設定し、生物統計専門家による統計計画をベースとした科学的な臨床試験プロトコルを作成し、専任データマネージャーによる正確なデータ管理を行うこととした。これによって、臨床試験から信頼性の高いエビデンスを創生し、複数の臨床試験を連続的に、相互の結果を受け継ぎながら行うことが可能となる。

本研究では、新規発症の症例を対象として、現在日本で広く行われている治療法の有効性と安全性を確認試験で再検討すると同時に、問題点を解決できる新規治療法の妥当性試験を行い、その

二つの臨床試験結果を持って、将来の無作為比較試験を計画・実行し、無増悪生存率を10%以上向上させることのできる標準治療を開発することを一大目標とする。これらの臨床試験活動によって、各施設、各専門医師間の相互評価が促進し、集学的治療体制の確立に貢献すると考えられ、短期間で小児がんの治療水準を向上させ、その成果を患者へ還元することが期待できる。

来年度は、「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法 (delayed local therapy) の早期第 II 相臨床試験」および「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」を実際に運営し、実際のデータや施設のパフォーマンスからのフィードバックを行いつつ、試験治療の評価と臨床試験の進捗管理を遂行する。

E. 結論

当該研究班の第一号試験である「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法 (delayed local therapy) の早期第 II 相臨床試験」の準備を整え、キックオフミーティングを行ってこれを開始した。

また、第二号臨床試験である「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」プロトコルを完成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. その他

98プロトコールによる治療成績報告 2004年6月集計

筑波大学臨床医学系小児外科

金子道夫、平井みさ子

はじめに

98年5月より、98プロトコールによる進行神経芽腫の治療研究が行われた。これに先立つ91プロトコールでは N-myc 増幅例に cyclophosphamide を中心により強い初期治療を導入した結果、2年の短期生存率の向上が得られた反面、91A1による N-myc 非増幅例では治療成績の向上が得られなかったことを踏まえ、N-myc 非増幅例にもより強い初期治療 98A3にて治療を行うものである。一方、N-myc 非増幅の stage 3には、91プロトコールより治療を軽減し、合併症の多い造血幹細胞移植は行わないこととした。98プロトコールでは当初 irinotecan など新規薬剤を導入した初期治療の開発を行う計画であったが、新規薬剤を取り巻く情勢が一変し、dose escalation が stage 4 の治療成績向上に及ぼす効果を見ることになった。この報告は2004年6月集計結果である。

対象患者

プロトコールの詳細はプロトコール自体を参照されたい。分析対象患者は1歳以上の stage 3, 4 症例、1歳未満の N-myc 増幅症例である。

分析対象となった2004年3月までの総登録数は50施設193例であった。

結果

総登録症例は50施設193例である(表1)が、このうち解析に必要なデータの報告のあった症例数は175例、このうち大きなプロトコール違反があった7例を除くプロトコール治療症例数は168例であった。

表1 進行神経芽腫98プロトコール登録症例の年次別推移

登録年度	登録症例数
1998 (6か月)	10
1999	32
2000	40
2001	36
2002	28
2003	34
2004 (5か月)	13
総数	193
うち経過解析可能症例数	175
プロトコール治療症例数	168

今回はこのプロトコール治療症例 168 例について解析を行った。このうち、27 症例(16%)では、プロトコールの変更が行われた。その理由は、治療効果不十分で脱落したものが9例、副作用によるものが8例、家族から治療の継続を拒まれたものが3例、薬剤投与量・クール数の軽減が7例であった。治療変更の理由となった副作用は腎機能障害が6例、脳症によるものが3例であった。治療変更した27例の転帰を見ると、腫瘍死は12例で、いずれも一旦CRまたはVGPRになったものの、その後再発再燃を来し、腫瘍死したものである(表2)。

表2 プロトコール脱落27症例(16%)の内訳

	要因	症例数
変更・脱落理由	効果不十分	9
	副作用	8
	(腎機能障害)	(6)
	(脳症)	(3)
	治療拒否	3
	治療強度軽減終了	7
合計		27

転帰	腫瘍死	12
	2次がん死	1
	生存	14
合計		27

表2(附) 初期治療による副作用(プロトコール遂行例を含む)

副作用	検索症例数	副作用発生症例数
出血性膀胱炎	103	9
心機能障害	94	5
内耳機能障害	59	15
腎障害	Ccr 40未満	6
	40-70	86
	70-100	23
	100以上	44
その他	肝機能障害	14
	脳症・脳浮腫	106
	肝VOD	3
		1

ほぼプロトコールに従って初期治療が行われたのは141例であった。ただし、初期治療を規定の6クール終了した症例は68例であり、それ以外は現在初期治療中または4ないし5クールで初期治療を終了した。これら141例の治療効果は有効率95%、著効率61%であ

った (表 3)。既に死亡したものが 41 例(29%)で、死因は腫瘍死が 21 例、化学療法関連死が 6 例、移植関連の死亡が 14 例であった。移植関連の死亡のうち、同種骨髄移植によるものが 8 例を占めた。

表 3 治療効果判定 (有効率 95%、著効率 61%)

治療効果	症例数	死因		
		腫瘍死	化学療法	造血幹細胞移植
CR	69			8
VGPR	10			1
PR	19		2	2
NC	5		4	1
PD	2	2		
CR→PD	16	9		2
PR→PD	19	10		
合計	140	21	6	14

stage 3 が 24 例、stage 4 が 139 例で、Kaplan-Meier 法による無増悪生存率を図 1 に示した。無増悪生存率の算出には非腫瘍死は観察打ち切りとした。2 年生存率は stage 3 が 61%、stage 4 が 67%であった (図 1)。年齢別では 1 歳未満が 17 例でこれらはほとんど N-myc 増幅例であるが、2 年生存率は 84%と非常に良好であった。一方、1 歳以上の 151 例では 2 年生存率が 64%、5 年生存率が 39%であった (図 2)。

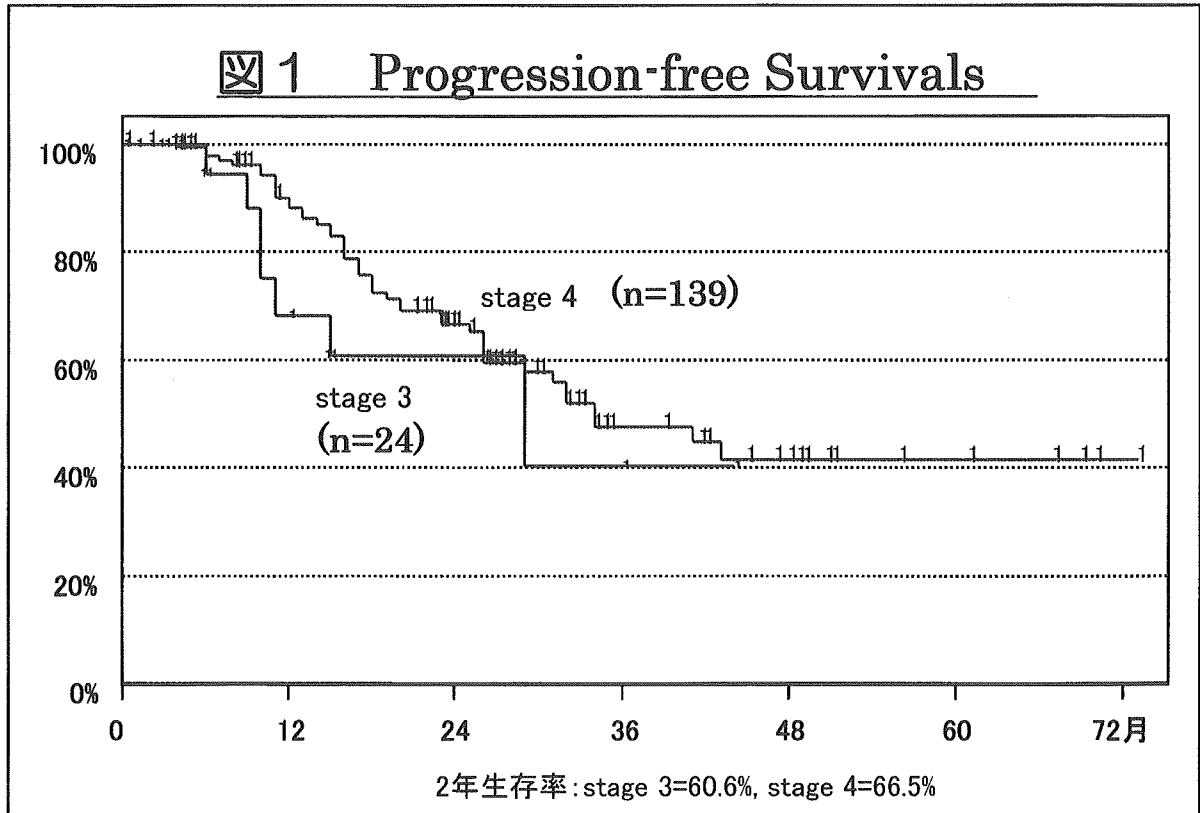
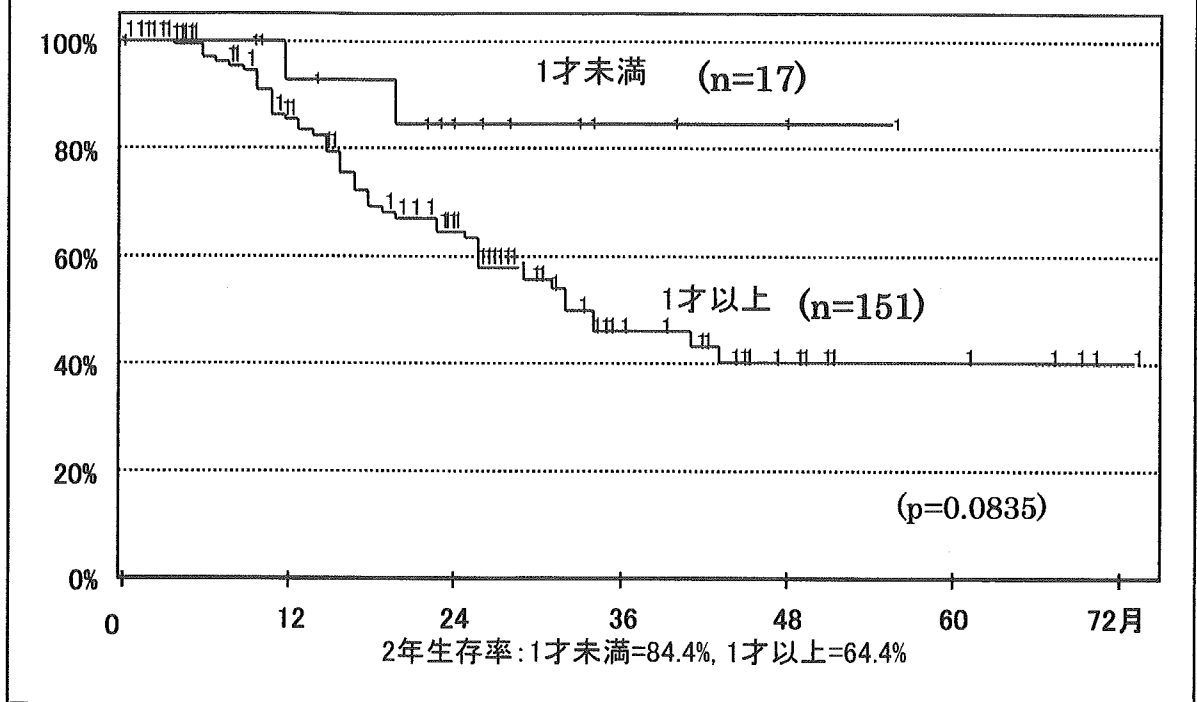


図2 Progression-free Survivals (年齢別)



157例で主として Southern blot 法 または dot blot 法にて N-myc 検索が行われた。これらを1コピー、2-9コピー、10コピー以上に分けて無増悪生存率を検索するとこれらのグループ間で治療成績の差は見られなかった(図3)。むしろ、N-myc 10倍以上増幅症例の3年生存率が60%ときわめて良好な結果が得られた。10倍以上増幅例を更に10-49倍、50倍以上に分けて検討しても50倍以上の方がむしろ良好、3年生存率が70.4%と驚異的な数字が得られた。

プロトコール治療症例141例のうち、CRが53例、VGPRが23例、PRが54例で、効果判定別治療成績をみると、CRとVGPRでは2年生存率が81%、77%であったのに対し、PRでは57%、3年生存率では34%に低下した(図4)。

外科治療は部分切除以上の手術が116例に施行され、うち全摘またはほぼ全摘が102例で、部分切除にとどまったものは14例に過ぎなかった。全摘率は88%ときわめて良好であった。9例は幹細胞移植後に手術が施行された。術中照射は10施設で24例に、原発巣およびその局所に対する外部照射は37例に施行された。一方、転移巣に対する照射は、再発に対するものを含め31例に施行された。

図3 Progression-free Survivals

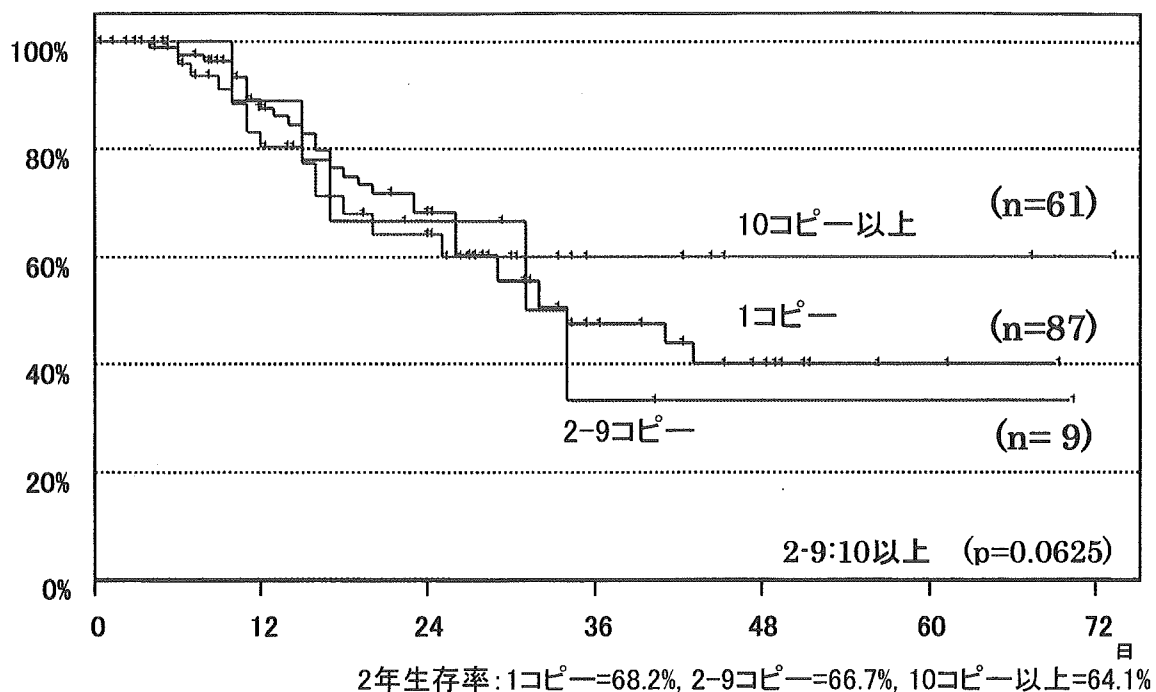
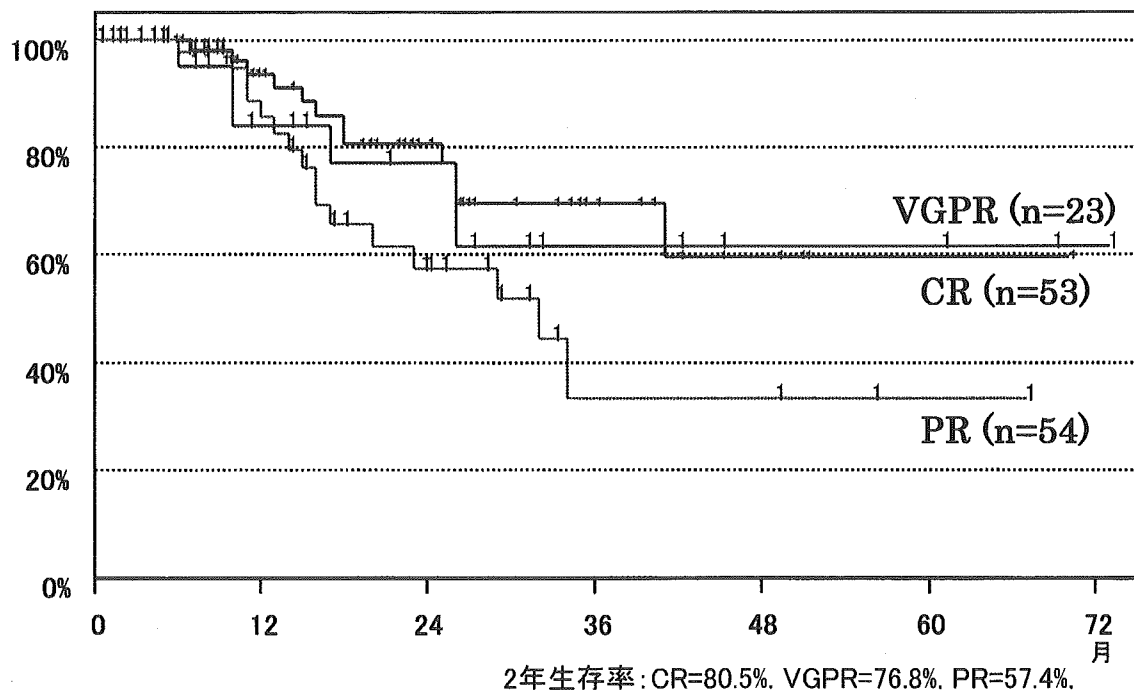
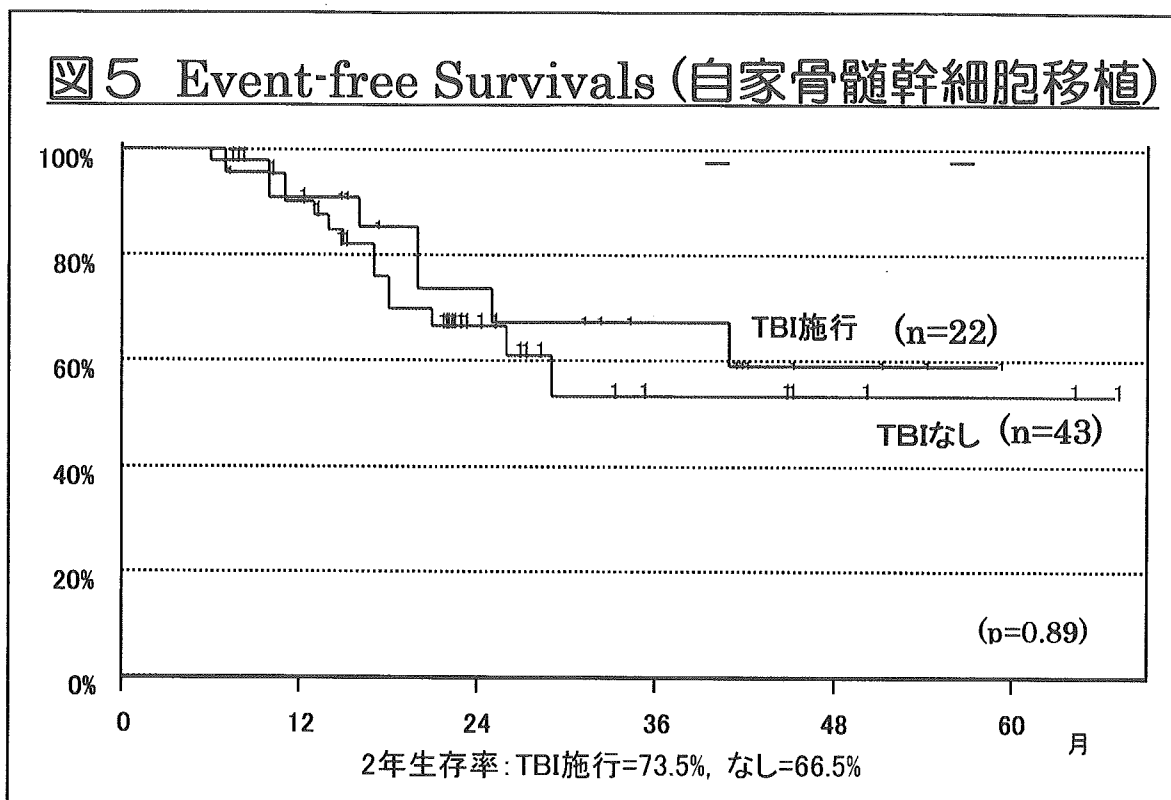


図4 Progression-free Survivals (初期治療効果)



自家幹細胞移植が既に施行された患者は65例で、このうち22例(34%)に全身放射線照射が前処置して施行された。その治療成績を2年生存率で見ると、TBI施行群で74%、

非施行群では 67%で、TBI 施行群の生存率が上回っていたが、両群に有意差は見られなかった($p=0.89$) (図 5)。



考察

98プロトコルによる進行神経芽腫の治療研究に登録された患者数は年間28-40例で、我が国の発生予想数60-70例の1/2から1/3と推定された。登録症例うち、87%が98プロトコルで治療されたと判定された症例であった。

治療成績を概観すると、初期治療の有効率は95%、著効率は61%で、91プロトコルとほぼ同様であった。CRとVGPRではその後の治療成績に殆ど差はないが、PRでは有意に治療成績が不良である。CRの率を示す著効率よりも、両者を併せた奏効率の向上が期待できかつ有害事象の少ない治療の開発が必要である。有効率は95%で、この中にはPD症例も見られるが、治療の継続ができない、あるいは初期治療1回目で死亡する症例が含まれるので、今後は状態の悪い患者の選別とそれらに対する適切な治療の選択が必要である。また、PRであっても予後絶対不良ではなく、N-myc非増幅例で化学療法に対して縮小率が小さい症例も少なくない。ただし、この患者群は治療終了後再発・再燃する例がN-myc増幅例より明らかに多く、今後難治例として有効な治療法が開発が望まれる患者群になると思われる。

病期別では病期3の治療成績が前のプロトコルに比べ悪くなっており、stage 4とあまり差がなかった。この患者群では治療をプロトコルから逸脱して不当に軽くしたり、患者が治療を拒否する症例が見られたのも一因と考えられる。厳密にはこれらの症例はプロトコル違反症例として除外すべきであり、そうすることにより stage 3の治療成績はこ

の報告よりよくなるが、あえて警鐘を鳴らす意味でここではきわめて大きな違反でなければ解析症例に含めた。この臨床研究の質を判定する上での問題点の一つである。Stage 4の2年生存率は64%、5年生存率は39%と比較的良好である。5年を経過する症例は少なく、今後さらに追跡が必要であるが、stage 4の治療成績が40%というのは優れた成績とすべきである。これをさらに厳密な臨床試験で確認することは非常に重要といえよう。

このスタディの結果で特筆すべきは N-myc 増幅と治療成績の関係である。欧米の治療成績では進行例においても N-myc 増幅は有力な予後因子で、stage 4で N-myc 増幅と非増幅では明らかに前者の治療成績が不良である。しかし、我が国での治療成績は91プロトコルでもそうであるが、1歳以上の stage 4では両者の治療成績は僅かに N-myc 増幅群が悪いものの近接しており、有意差はなかった。この解析では N-myc の増幅・非増幅では治療成績に差がなく、逆に N-myc 増幅例の方が治療成績がやや良好である。特に50倍以上の高度増幅例では3年生存率70%と驚異的な数字が出た。強力な初期治療を短気に集中して行う98プロトコルでは、後に述べるように有害事象が大きな問題であるが N-myc 増幅例のような増殖の早い腫瘍には有効性の高い治療法であることが示唆された。これは欧米の治療成績と大きく異なり、結果を疑問視しこの臨床研究に疑問を呈するのは当然であろう。それ故に、この初期治療の完遂可能性を高め、有害事象を減らした初期治療による厳密な臨床試験を行って、この結果を確認することは、我々に課せられた大きな課題である。

これまで我々は N-myc 増幅を10コピー以上としてきた。しかし、解析法の進歩と共にグレイゾーンとされた2-9倍の症例での検討が進んだ。これらの患者群の多くは FISH や定量 PCR で見ると増幅症例で、特に4コピー以上症例はほとんど N-myc 増幅している。実際91プロトコルでの分析結果も、N-myc 2-9倍例の治療成績は不良である。98プロトコルでは非増幅例の治療成績が増幅例に比べてむしろ良くないので、この点の確証は得られていないが、今後は4倍以上は N-myc 増幅例とすべきであろう。少なくとも2-9倍という結果が得られた腫瘍には FISH や定量 PCR での確認が必要である。

1歳未満では N-myc 増幅や骨転移例の難治性と考えられる患者群であっても、85%近い治療成績が得られてた。1歳未満の乳児例では現在でも月齢に応じて治療が減量されているが、今後、有害事象や後障害を極力抑えた治療が望まれる。また、この群でのリスクグループの判定基準が早急に求められよう。

手術は(Ⅱ)全摘率が88%で、初期治療の効果はこの数字にも表れている。9例で幹細胞移植後最後に手術が行われており、その治療成績は良好であったが更なる確証が必要である。術中照射が施行されている施設は10施設と少なかった。61例に原発巣に対する照射が行われた。転移巣の照射に関してはプロトコルで特に定めはなく、各施設の判断となっており、今回の解析結果から新たな所見は得られなかった。

初期治療による副作用を表4にまとめた。心機能障害が10%に認められたことは91プロトコルまでにはなかった高い率である。また、一過性のものも含めて腎機能障害が30%に上ったことは、看過できない問題で、04プロトコルでは CDDP の減量など、腎機能障害の低減化による脱落症例の減少と遂行可能性の向上が必要である。これら副作用については別の報告にまとめた。

初期治療1回目で非腫瘍死した患者が5名報告されたことも大きな課題であった。この

うち少なくとも2例は治療の前の Performance Status が悪く、entry すべきでない患者であった。91プロトコールでは第1クールの治療が91A3より dose intensity の少ない91A1レジメンであったことから、第1クールでの非腫瘍死例はなかった。この点98A3を第1クールとしてすべての患者に投与することにはもっと慎重であるべきであったと結論づけられた。

幹細胞移植を伴う大量化学療法 (HDC) は95例に施行された。このうち64例では1回、31例では2回のHDCが行われた。1回のHDCを行った患者の移植前の腫瘍の状態はCR 35例、VGPR 8例、PR16例、NC 2例、PD 1例、VGPR後PDが1例であった。1回目のHDCとしてはhiMECが36例、SCT-1が5例、その他の前処置法が21例に行われた。2回目のHDCの前処置法としては9例がhiMEC、その他が13例であった。推奨された2つの前処置法以外の前処置例が36例と多く、HDCの効果を統一的に判定することはできなかった。全身照射TBIは22例に施行された。

自家幹細胞移植の3年生存率が60%というのはCOGなど欧米の成績を凌駕するもので、この点でも98プロトコールの結果を臨床試験で科学的に検証することは我々に課された重要な課題であり、前進するためのステップであろう。

27例に対し同種骨髄移植が施行された。同種となった理由は自家造血幹細胞が得られなかった、再発症例であった、GVT効果を期待したなどで、各々の症例数は把握できていない。27例のEvent-free 3年生存率は34%で、自家1回施行52例、自家2回施行14例と比較して明らかに治療成績は悪かった。同種骨髄移植例の8例が骨髄移植関連死を遂げており、同種骨髄移植を進行神経芽腫の治療プロトコールとして採用すべき根拠は見あたらない。今後とも、症例を限定して施行すべきである。

TBIの是非はきわめて議論の多い点であり、我々の結果ではTBIの有無で治療成績に差はなかった。症例を増やせばあるいはTBIの有用性がいえるかもしれないが、現時点では $p=0.89$ と差はきわめて僅かであった。理論的にTBIで治療成績が下がるとは考えにくいですが、後障害を上回る有用性を証明することは困難であろう。COGの臨床試験ではTBIの有用性がいわれたが、その後の臨床試験でTBIが採用されなかったのも、後障害を上回る有用性が考えられなかったためである。

まとめ

1. 98プロトコールによる治療成績
stage 4では2年生存率が65%、5年生存率が50%であった。また、MYCN 10倍以上増幅例でも4年生存率が59%と良好であった。
2. 腎機能障害は、クール数が多くなると共に頻度が高くなり初期治療のクール数を少なくしたり、CDDPの量の逡減が必要である。
3. HDCではいかに安全に施行するかが重要なポイントである。移植へと進む基準を明確化して、有用性と安全性を担保する必要がある。
4. 98プロトコールを基により洗練されたプロトコールでの厳密な臨床試験を行って、今回得られた特筆すべき結果を再評価する必要がある。

進行神経芽腫に対する標準的治療確立および新規治療開発のための研究
HLA 不適合ドナーからの造血幹細胞移植を安全に行うための遺伝子治療の確立

金子班研究協力者

小野寺 雅史、福島 敬（筑波大学大学院 人間総合科学研究科）

研究要旨 造血幹細胞移植における深刻なドナー不足解消のため、HLA 不適合ドナーからの安全な幹細胞移植法の確立を目指す。方法は、母子間あるいは兄弟間の HLA 半一致ドナーから造血前駆細胞である CD34 陽性細胞を移植を必要とする患者に投与し、その後重症のウイルス感染症ならびに原病の再発予防のためヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子を導入したドナーリンパ球を追加投与する TK add-back 法である。これに先立ち、筑波大学附属病院では「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対する HSV-TK 導入ドナー T リンパ球輸注療法（TK-DLI）」の遺伝子治療臨床試験を実施中である。詳細は添付の別刷りを参照されたい。この結果を基に TK add-back の臨床研究を開始する。

研究成果

- 1) 平成 15 年 10 月 2 日に厚生労働省ならびに文部科学省より実施の承認を得、筑波大学病院ではドナーのリンパ球採取から細胞培養、遺伝子導入ならびに患者投与までの全て細胞プロセッシング過程を「Bag to Bag」で行う方法を確立した。これにより 1×10^{10} 個を超える細胞を無菌的に扱うことが可能となった。
- 2) 上記、遺伝子導入法を用いて現在まで複数症例において遺伝子導入が行われ、安全性の確認された HSV-TK 導入ドナーリンパ球が用意されている。これらリンパ球は白血病再発に対して免疫療法をおこなうべく保存中である。
- 3) このうち急性骨髄性白血病の移植

後再発例に対し、平成 16 年 11 月 2 日体重あたり 7.7×10^7 個の HSV-TK 導入ドナーリンパ球が投与された。投与後は発熱などの有害事象も認めず、また、一時上昇傾向にあった末梢血中の芽球の増殖も抑えられた。ただ、投与後 2 週目以降に GVHD と思われる皮膚の発疹や肝機能障害が認められ、3 週目にビリルビン値が 3mg/ml を超えたので、プロコールに従いガンシクロビルを体重あたり 5mg、日 2 回、7 日間投与した。これにより速やかにビリルビン値は低下したが、その一方で急激に末梢血の芽球数が増加し、患者は最終的に治療後 40 日目に死亡した。

- 4) 上記の第 1 例目に続いて平成 18 年 3 月までに合計 5 症例にのべ 7 回の

TK-DLI が実施され、詳細な経過観察がなされているが、短期的な安全性は確認された。

- 5) 次世代の遺伝子細胞治療として、HER2 遺伝子を導入した樹状細胞による養子免疫遺伝子細胞治療の準備も進んでいる。下記に概要を述べる。

腫瘍抗原を発現するよう工夫された樹状細胞 (DC) は、自らの細胞内で腫瘍抗原をプロセッシングすることで安定して腫瘍ペプチドを MHC 上で提示し、また、異なるエピトープをプロセッシングすることで複数の細胞傷害性 T 細胞を誘導し、さらには DC より分泌された腫瘍抗原が周囲の抗原提示細胞に貪食され、MHC class II 上で提示されることで腫瘍特異的 CD4+T 細胞も誘導できるため、新しいがんワクチンとして有用なツールと成り得る。しかし、実際には DC の遺伝子改変は困難で、ウイルスベクターを用いても遺伝子導入効率の低さやウイルスの毒性、さらには導入した遺伝子の発現が時間の経過とともに低下する gene silencing により遺伝子改変 DC によるがんワクチンの臨床応用はなされていない。これに対し、小野寺らは gene silencing 抵抗性レトロウイルスベクター GCDNsap を開発し、これらベクターを用いて OVA を発現させた DC が通常の腫瘍ペプチドを用いたワクチ

ンの約 10 倍の抗腫瘍効果を発揮することを示してきた。また、マウス体内に OVA に対する抗体産生も認められたことから、遺伝子改変 DC が腫瘍特異的 CD8+ T 細胞のみならず、CD4+T 細胞も誘導することが示された。これら遺伝子改変 DC の臨床応用を鑑み、腫瘍抗原として細胞内領域を欠失した HER2 (tHER2) を発現する DC を作製し、HER2 発現腫瘍担がんマウスに免疫したところ抗原特異的に腫瘍を拒絶し、また、乳がんを自然発症する HER2 トランスジェニックマウスにおいても対照群と比較し有意に腫瘍径や個数の減少、発症時期の遅延をもたらした。現在、ヒト細胞を維持できる NOD/SCID マウスにヒト乳ガン細胞を接種し、in vivo においても遺伝子改変 DC が腫瘍細胞を拒絶できるかどうかを検討している。

Nabekura T, Otsu M, Nagasawa T, Nakauchi H, Onodera M: Potent vaccine therapy with dendritic cells genetically modified by the retroviral vector GCDNsap. *Molecular Therapy* 13: 301-309, 2006.

日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) 発足に向けて

以下の経過で準備作業が進められ、平成 17 年度に参加施設正式募集を開始した。

関連会議一覧

暫定幹事会 (コアメンバー会議)

- 第 1 回 2004 年 7 月 26 日 (月) 19:00 東京ステーションホテル
金子、中川原、秦 幹事
神経芽腫の全国グループを設立するべきであるとの意見一致
- 第 2 回 2004 年 8 月 27 日 (金) 京都府立医科大学
杉本幹事の参加。グループ設立への合意
- 第 3 回 2004 年 12 月 5 日 (日) 10:00 慶應義塾大学医学部
麦島、原 両幹事の参加
JNBSG におけるコア会議 (幹事会)、運営委員会、委員会の位置づけ
金子班との関係 (それぞれ独立したものであること)
- 第 4 回 2004 年 12 月 11 日 (土) 15:30 日本大学会館
JNBSG の規約案、組織構成案の提示と意見交換
- 第 5 回 2004 年 12 月 25 日 (土) 16:00 慶応大学医学部
暫定運営委員、分科会、データセンターについての候補検討
- 第 6 回 2005 年 1 月 21 日 (金) 17:00 日本大学会館
データセンター候補としての国立がんセンターの状況 (牧本)
検体センター候補としての国立成育医療センターの状況 (大喜多)
- 第 7 回 2005 年 2 月 11 日 (金) 13:00 慶応大学医学部東校舎
広島大学 檜山教授の研究班との協力関係について意見交換
- 第 8 回 2005 年 3 月 6 日 (金) 10:00 慶応大学医学部東校舎
同日の暫定運営委員会に先立って総則案の確認
- 第 9 回 2005 年 3 月 19 日 (土) 13:00 慶應義塾大学医学部東校舎
- 第 10 回 2005 年 4 月 24 日 (日) 慶應義塾大学医学部東校舎
JNBSG のメンバーシップ案の提示
委員会活動の早期発足
- 拡大幹事会 2005 年 5 月 21 日 (土) 13:00 慶應義塾大学医学部東校舎
CHLA 嶋田、暫定運営委員の一部を交えて討議
メンバーシップについて引続き討論
檜山班との協力形態
JNBSG 臨床試験体制の早期構築のための委員会活動を早期に発足

- 第 11 回 2005 年 8 月 13 日（土）14:00 慶應義塾大学医学部東校舎会議室
メンバーシップの承認、メンバー募集開始の宣言
委員会委員長、データセンター・検体センターの承認
- 第 12 回 2006 年 3 月 18 日（土）10:00 国立がんセンター管理棟第 1 会議室
第 4 回暫定運営委員会への準備
JNBSG 正式発足への必要事項整理

暫定運営委員会

- 第 1 回 2005 年 3 月 6 日（日） 13:00 慶應義塾大学医学部附属病院 11 階大会議室
- 第 2 回 2005 年 4 月 24 日（日） 13:30 慶應義塾大学医学部附属病院 11 階大会議室
規約総則についての議論、会員、総会、役員、委員会など
議論を継続して規約を確定する（その後、メールによって総則案承認）
症例登録（一次）の手順案提示
- 第 3 回 2005 年 10 月 2 日（日） 13:00 慶應義塾大学医学部東校舎セミナールーム
グループ運営は個人単位、臨床試験は施設単位で行うことの合意
メンバーシップについて、修正案をメールで議論し決定、その後承認
運営委員選出方法について大枠合意、幹事会へ付託
データセンターを国立がんセンターに設置することを承認

JNBSG 説明会

2005 年 8 月 27 日（土）慶應義塾大学医学部東校舎
メンバーシップについて説明、募集開始

暫定 JNBSG 研究会

2005 年 3 月 5 日 9:00 国立がんセンター中央病院、神経芽腫基礎研究会と合同

暫定 JNBSG 研究会

日時：平成18年3月5日（日）午前9時～午後5時
場所：国立がんセンター中央病院 管理棟1階特別会議室

一般演題抄録集

Translational Research (11:10-12:10) 座長：杉本 徹

1) 「神経芽腫における WT1 遺伝子発現の検討」

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学¹、生態情報科学²、
機能診断科学³
米田光宏¹、草深竹志¹、奈良啓悟¹、Surasak Sangkhathat¹、田中夏美¹、尾路祐介²、
杉山治夫³、福澤正洋¹

現在、種々の悪性腫瘍において発現亢進している WT1 を標的とした免疫療法が開発され、成人患者において臨床試験が進行中である。そこで今回、神経芽腫に対する WT1 免疫療法の可能性を探る目的で、神経芽腫切除症例 18 例を対象とし、腫瘍組織における WT1 遺伝子発現を Real time RT-PCR を用いて検討したので報告する。

2) 「神経芽腫におけるカスパーゼ 8 の不活化機構の解析」

広島大学病院小児外科
檜山英三、上松瀬新、山岡裕明

神経芽腫の発生と進展にカスパーゼ 8 の不活化が関与している。そこで、カスパーゼ 8 のプロモーター領域のメチル化部位を検出する簡易アレイを作成した。これを用いて、ベッドサイドで容易にメチル化を検出することが可能となり、神経芽腫のカスパーゼ 8 の不活化に関与するメチル化部位を同定したので報告する。

3) 「神経芽腫に対するセンダイウィルスベクター導入樹状細胞を用いた免疫遺伝子治療の開発」

九州大学大学院医学研究院小児外科¹、九州大学大学院医学研究院病理病態学²、
ディナベック株式会社³
竜田恭介¹、田尻達郎¹、木下義晶¹、岡野慎士²、柴田智子²、井上誠³、長谷川護³、米満吉和²、居石克夫²、田口智章¹

センダイウィルスベクター (Sev) によって活性化された樹状細胞 (DC) を用いた抗腫瘍免疫療法の可能性についてマウス神経芽腫を用いて検討した。Sev を用いた免疫療法は DC を強力かつ安定に活性化し、マウス神経芽腫に対して抗腫瘍効果を認めた。今後、更に導入する遺伝子の検討を含め、サルによる安全性試験を経た臨床応用へ向けて研究を進める予定である。

4) 「超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた神経芽腫の網羅的ゲノム解析」

東京大学無菌治療部¹、東京大学小児科²、東京大学造血再生医療³、 科技団 CREST⁴、群馬県立小児医療センター⁵

滝田順子^{1,2}、南谷泰仁³、真田昌³、陳玉彦²、小川誠司^{3,4}、井田孔明²、康勝好²、林泰秀⁵

神経芽腫(NB)の発症・進展の分子機序を解明することを目的として、100k および 500k array(Affymetrix)を用いて、NB ゲノムにおける増幅・欠失および LOH の網羅的解析を行った。その結果、NB で最も共通して認められるゲノム変異は *MYCN* 領域の増幅であったが、近傍にはこれまでに報告のない複数の増幅領域が検出された。また従来より報告のある 17q の gain や 1p36 以外にも LOH およびホモ欠失が多数検出された。

臨床研究 (14:45-15:30) 座長 麦島秀雄

1 0) 「本院における進行性神経芽細胞種に対する TEPA, LPAM を用いた大量化学療法の有効性と問題点」

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科¹、大阪市立総合医療センター小児外科²
大杉夕子¹、東 孝²、中村哲郎²、田中千賀¹、岡田恵子¹、朴 永東¹、原 純一¹

2002-2006 年に経験した stage IVa および難治性神経芽細胞種 6 例に対し CDDP を中心とした化学療法を行い、TEPA, LAPM を前処置に用いて末梢血幹細胞を併用し大量化学療法(HDC)を行った。腫瘍摘出術は HDC 後に行い、放射線治療は行わなかった。1 例が HDC 前に中枢神経再発、残り 5 例中 2 例が再発。1 例は局所とリンパ節、1 例は局所と骨髄に再発した。1 例では摘出標本に腫瘍は見られなかった。本治療の問題点を検討した。

1 1) 「難治性進行神経芽腫に対する HLA ハプロタイプ不一致移植を含む 2 回移植法の経験」

大阪府立母子保健総合医療センター小児内科
坂田顕文、井上雅美、岡村隆行、安井昌博、澤田明久、竹下泰史、興梶雅彦、河敬世

難治性進行神経芽腫に対する計画的な HLA 不一致親をドナーとした CD34(+)PBSCT を含む 2 回移植法について報告する。症例数は 6 例で、3 例は自家一同種 (CD34(+)PBSCT)、3 例は同種一同種 (うち 2 例は double CD34(+)PBSCT、1 例は CD34(+)PBSCT-未処理 PBSCT) であった。治療関連死亡なく 6 例中 5 例が生存 (観察期間 445-2889 日: 中央値 1012 日) しており、難治症例に対して試みるべき治療法のひとつと考えられる。

1 2) 「東海地区における進行神経芽腫の治療」

名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科名鉄病院小児科¹、名鉄病院小児科²
松本公一¹、福田 稔² (東海小児がん研究会神経芽腫小委員会)

東海地区では、・98A3 に ICE 療法の追加を行い、薬剤耐性の獲得を防ぐ。・手術療法はできる限り早期に行い、10 Gy の術中照射を行う。・全化学療法コース数は 4-5 コースとして、

LPAM+TBI 12Gy を前処置とした自家末梢血幹細胞移植を早期に行う。以上を基本に 2003 年から 13 例に治療を行った。1 例で感染症死を認め、治療拒否の 1 例は再発死亡し、その他 2 例も再発死亡した。生存率は現在のところ 54% である。

臨床研究（紙上発表）：資料配布

1 3) 「マスキリングより 8 年後に発見された ganglioneuroblastoma nodular (GNBn), Stage 1 の一例」

川崎医科大学小児外科¹、岡山大学小児科²、
中岡達雄¹、植村貞繁¹、中川賀清¹、小田慈²

症例は 8 歳 11 ヶ月女児。生後 6 ヶ月時の神経芽腫 MS で陽性であったが、腫瘍は発見されず経過観察された。今回たまたま撮られた腹部 CT で後腹膜に腫瘍を指摘され手術を行った。病理では神経節腫のなかに nodular NB (unfavorable) が見付き、GNBn と診断した (Stage 1)。追加治療は行っていない。乳児期の CT をよく見ると同部位に腫瘍影を認め、一度退縮した後に再発した可能性がある。

1 4) 「寛解導入化学療法に抵抗性の NMYC 高度増幅 Stage4 神経芽腫に対する救済療法—自家造血幹細胞移植が有効であった 2 症例」

筑波大学小児科¹、筑波大学小児外科²、茨城県立こども病院小児科³、筑波大学放射線腫瘍科⁴
室伏 航¹、福島 敬¹、清水崇史¹、中嶋玲子¹、中尾朋平¹、宮田大揮¹、榎本有希¹、松井 陽¹、大原 潔⁴、小林千恵³、小池和俊³、平井みさ子²、金子道夫²

症例 1 は、1 歳男児で、肝・多発肺転移、MYCN>150 倍。症例 2 は、5 歳男児で、高度骨髄浸潤、多発骨転移・肝浸潤あり。それぞれ寛解導入として改変 98A3 を 5 コース、または 98A3 レジメンを 6 コース施行したが、原発巣・転移巣とも、症例 1 では progressive disease、症例 2 では stable disease に陥った。自家 PBSCT の効果が得られ、症例 1 は更に治療中、症例 2 は追加治療を終了し、発症後 35 ヶ月間無増悪生存中である。

IV. 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
(遅延局所療法 delayed local treatment) の早期第Ⅱ相臨床試験
プロトコール

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究（金子道夫班長）」

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
(遅延局所療法 delayed local treatment)の
早期第 II 相臨床試験

グループ代表者

金子道夫 〔筑波大学臨床医学系小児外科〕

研究代表者

麦島秀雄 〔日本大学医学部小児科〕

研究事務局

七野浩之 〔日本大学医学部小児科〕

第 1 版 作成日 平成 17 年 11 月 18 日