

- Nakanishi M, Yamamoto H, Yoshida K, Todo S, Nakagawara A. NF- κ B regulates the stability and activity of p73 by inducing its proteolytic degradation through a ubiquitin-dependent proteasome pathway. *Oncogene*, 25: 7608-7617, 2006.
- 8) O Tamura A, Ozawa K, Ohya T, Tsuyama N, Eyring EM, Masujima T. Nanokinetics of drug molecule transport into a single cell. *Nanomedicine*, 1(3): 345-350, 2006.
- 9) Shimokuni T, Tanimoto K, Hiyama K, Otani K, Ohtaki M, Hihara J, Yoshida K, Noguchi T, Kawahara K, Natsugoe S, Aikou T, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Sato Y, Todo S, Hiyama E, Nishiyama M. Chemosensitivity prediction in esophageal squamous cell carcinoma: Novel marker genes and efficacy-prediction formulae using their expression data. *International Journal of oncology*, 28(5): 1153-1162, 2006.
- 10) Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, Nakagawara A, Takenaga K. Hypoxia selects for high-metastatic Lewis lung carcinoma cells overexpressing Mcl-1 and exhibiting reduced apoptotic potential in solid tumors. *Oncogene*, 25(6): 917-928, 2006.
- 11) Suita S, Tajiri T, Higashi M, Tanaka S, Kinoshita Y, Takahashi Y, Tatsuta K. Insights into infant neuroblastomas based on an analysis of neuroblastomas detected by mass screening at 6 months of age in Japan. *European Journal of Pediatric Surgery*, 16: 1-6, 2006.
- 12) Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, Nakagawara A, Taniguchi N. High expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis. *FEBS Letters*, 580(2): 627-632, 2006.
- 13) Machida T, Fujita T, Ooo ML, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, Nakagawara A. Increased expression of proapoptotic BMCC1, a novel gene with the BNIP2 and Cdc42GAP homology(BCH)domain, is associated with favorable prognosis human neuroblastomas. *Oncogene*, 25(13): 1931-1942, 2006.
- 14) Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, Nakagawara A. Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan. *Pediatric Blood&Cancer*, 46(3): 285-291, 2006.
- 15) Ishiguro M, Iwasaki H, Takeshita M, Hirose Y, Kaneko Y. A cytogenetic analysis in two cases of malignant peripheral nerve sheath tumor showing hypodiploid karyotype. *Oncology Reports*, 16(2): 225-232, 2006.
- 16) 桑原康通, 杉本 徹. EGFR阻害剤 (gefitinib/イレッサ) の小児固形腫瘍における臨床応用への可能性. *京府医大誌*, 115(10): 739-748, 2006.
- 17) 檜山英三, 家原知子, 米田光宏, 鬼武美幸, 山岡裕明, 澤田 淳, 中山雅弘, 杉本 徹, 林 富, 福澤正洋, 升島 努, 赤澤宏平, 大瀧 慈. 神経芽細胞腫マスキリーニングで得られたエビデンスと今後. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 16(1): 39-47, 2006.
- 18) 中山雅弘. 1歳半神経芽腫マス・スクリーニングの試み. *教育講演*, 8: 29-32, 2006.
- 19) 檜山英三, 山岡裕明. 神経芽細胞腫-マス・スクリーニング休止後の対応と展望-. *小児科臨床*, 59(4): 667-684, 2006.
- 20) 桑原康道, 杉本 徹. 小児固形腫瘍における分子病態: 最近の知見. *がん分子標的治療*, 4(3): 228-233, 2006.
- 21) 石山 洋, 久保田倫子, 中山泰行, 石黒 満, 三間屋純一, 檜山英三. 生後1歳6ヶ月神経芽細胞腫マスキリーニングに対する検査機関の対応および厚生労働科学研究檜山班の実施要綱. 第43回静岡県公衆衛生研究会抄録, 2: 16-18, 2006.
- 22) Kaneko Y. Neuroblastomas that might benefit from mass screening at 6 months of age in Japan. *Pediatric Blood Cancer*, 48: 245-246, 2007.
- 23) Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/

- overexpression to the prognosis of patients with *MYCN*-amplified neuroblastoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 133 (3): 185-192, 2007.
- 24) Abe M, Westermann F, Nakagawara A, Takato T, Schwab M, Ushijima T. Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. *Cancer Letters*, 247(2): 253-258, 2007.
- 25) Sirikatitham S, Yamamoto T, Shimizu M, Hasegawa T, Tsuyama N, Masujima T. Resin-packed nano-electrospray in combination with video and mass spectrometry for the direct and timely molecular analysis of mast cells. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 21(3): 385-390, 2007.
- 26) Salazar G, Masujima T. Computer simulations of a new three rod ion optic (TRIPOLE) with high focusing and mass filtering capabilities. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 18(3): 413-421, 2007.
- 27) 大瀧 慈. 発がんの数理モデル. *数学セミナー*, 46(2): 33-39, 2007.
- 28) 浜崎 豊, 岸本宏志, 田中祐吉, 小林庸次, 中山雅弘, 堀江 弘, 横山繁昭, 秦 順一, 家原知子, 杉本 徹. 神経芽腫の組織学的、生物学的特性 - 年齢的因子との関連 -. *小児がん*, 43 (4): 712-718, 2007.
- 29) Hasegawa T, Hiyama E, Masujima T, et al. Analysis of total catecholamine metabolites by LCMS. *Analytical and Bio-analytical Chemistry*, in press.
- 30) Hiyama E, Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells. *British Journal of Cancer*, in press.
- 31) 檜山英三, 山岡裕明. 神経芽細胞腫スクリーニング. *小児医学*, in press.
- Research, Yokohama, Japan, 12.8-10, 2006.
- 2) Sugimoto T, Gotoh T, Tamura S, et al. *MYCN*-amplified Neuroblastoma Cell line Established from a Patient with Long-term-survival and Serum Levels of *MYCN* DNA during the Clinical Course. *ANR, USA*, 5.17-20, 2006.
- 3) Iehara T, Sugimoto T, Sawada T, et al. Comparison of clinical feature between neuroblastoma in infants detected through mass screening and non-mass screening. *ANR, USA*, 5.17-20, 2006.
- 4) Takeuchi M, Nakayama M. Pathological Assessment of Fetal Death. The 9th SIDS International conference, 横浜市, 6, 2006.
- 5) Iehara T, Sugimoto T, Sawada T, et al. Relapsed neuroblastoma in infants registered in the Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study. *SIOP, Switzerland*, 9.19-21, 2006.
- 6) Yoneda A, Kusafuka T, Fukuzawa M, et al. The Clinical Feature of 12-to 24-months-old Children with Neuroblastoma in 6-months Screening Era in Japan. 39th Pacific Association of Pediatric Surgeons, Taipei, 5.14-18, 2006.
- 7) Hiyama E, Yamaoka H, Kamimatsuse A, Onitake Y, Hiyama K, Nishiyama M, Sueda T. Single nucleotide polymorphism array analysis to predict clinical outcome in neuroblastoma patients. 39th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, Taipei, Taiwan, 5. 14-18, 2006.
- 8) Hiyama E, Hiyama K, Yamaoka H, Nishimura S, Reynolds CP, Sueda T. Comparative genome-wide analyses of gene expression and genetic alteration in neuroblastomas detected by mass screening and clinical symptoms. 97th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington, DC, USA, 4.1-5, 2006.
- 9) Hiyama K, Tsugane M, Tanimoto K, Nishimura Y, Hiyama E, Nishiyama M. Differential regulation of cellular proliferation between transformed and non-transformed immortal cells. 97th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington, DC, USA, 4.

2. 学会発表

- 1) Sugimoto T, Gotoh T, Iehara T, et al. Serum level of *MYCN* amplification in neuroblastoma using serum DNA by real-time quantitative PCR, 2nd Congress of Asian Society for Pediatric

- 1-5, 2006.
- 10) Hiyama E, Yamaoka H, Fukuba I, Fukuda E, Sueda T, Onitake Y, Hiyama K. Telomere 3' Single-Strand Overhang Length in Neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research 2006.*, Los Angeles, USA, 5. 17-20, 2006.
- 11) Hiyama E, Yamaoka H, Kamimatsuse A, Onitake Y, Sueda T, Nishiyama M, Hiyama K. Genomewide single nucleotide polymorphism microarray mapping for prediction of outcome of neuroblastoma patients. *42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, Atlanta, Georgia, 6. 2-6, 2006.
- 12) Hiyama E, Hayashi Y, Fukuzawa M, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Tajiri T, Yoneda A, Akazawa K, Ohtaki M. Heterogeneous subgroups in human neuroblastoma for clinically relevant risk stratification. *43th Annual meeting of the Japanese Society of Pediatric Surgeons*, Akita, 6. 7-9, 2006.
- 13) Hiyama E, Yamaoka H, Onitake Y, Yoneda A, Nakayama M, Iehara T, Sugimoto T, Sawada T, Akazawa K, Ohtaki M. Proposal of new beneficial neuroblastoma screening system: Insights into the biology of neuroblastic tumors screened at 6-months of age. *International Society for Neonatal Screening 2006*, Tokushima, Japan, 9. 16-19, 2006.
- 14) Nishi M, Satge D, Haupt R. Mortality of neuroblastoma in Japan, France and Italy. *The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening*, Awaji, Hyogo & Tokushima, Japan, 9. 16-19, 2006.
- 15) Kaneko Y, Haruta M, Ohira M, et al. Epigenetic alterations of the RASSF1A and caspase 8 genes in neuroblastoma found by mass screening. *Advances in neuroblastoma research 12th Conference*, Los Angeles, USA, 5, 2006.
- 16) 長谷川朝美, 植村雅子, 吉田孟史, 久保田耕司, 升島 努, 檜山英三. LC/MSによる神経芽細胞腫診断のための新規マーカーの検索. *日本薬学会第126年会*, 仙台, 3. 28-30, 2006.
- 17) 中山雅弘, 桑江優子, 松岡圭子, 竹島清美, 入江明美, 稲岡一考, 島本太香子, 米田光宏, 井上雅美, 河 敬世. 1歳半神経芽腫スクリーニングで発見された5例. *第56回関西小児病理研究会*, 大阪市, 6, 2006.
- 18) 中山雅弘, 竹島清美, 入江明美, 稲岡一考, 井上雅美, 河 敬世, 島本太香子, 米田光宏. 1歳半神経芽腫マス・スクリーニングの試み. *第22回日本小児がん学会第48回日本小児血液学会第4回日本小児がん看護研究会*, 大阪市, 11. 24-26, 2006.
- 19) 澤田 淳, 中山雅弘, 赤澤宏平, 藤田晃三, 檜山英三. 生後18か月幼児への神経芽腫マスキリーニングの実施について. *第22回日本小児がん学会第48回日本小児血液学会第4回日本小児がん看護学会*, 大阪市, 11. 24-26, 2006.
- 20) 秦 順一, 中山雅弘, 浜崎 豊, 他. 固形腫瘍の生物学的特異性の解明と新たな病理組織分類アトラスの作成. *第22回日本小児がん学会 第48回日本小児血液学会 第4回日本小児がん看護研究会*, 大阪市, 11. 24-26, 2006.
- 21) 家原知子, 杉本 徹, 澤田 淳, 他. 京都府における18か月マス・スクリーニング10年間の最終報告. *第22回小児がん学会*, 大阪, 11. 24-25, 2006.
- 22) 家原知子, 杉本 徹, 檜山英三, 他. 日本における神経芽腫リスク分類の提案 - 全国登録症例の解析より -. *小児がん学会*, 大阪, 11. 24-25, 2006.
- 23) 長谷川朝美, 檜山英三, 升島 努. 生体試料中のカテコールアミン類LC/MS分析のための前処理戦略. *第13回クロマトグラフィーシンポジウム*, 東京, 6. 7-9, 2006.
- 24) 長谷川朝美, 津山尚宏, 前田昌子, 檜山英三, 升島 努. カテコールアミン類及び血清成分のLC/MS/MS解析. *日本分析化学会第55年会*, 名古屋, 9. 20-22, 2006.
- 25) 長谷川朝美, 津山尚宏, 前田昌子, 檜山英三, 升島 努. LC/MS/MSによる新しい神経芽細胞腫マーカーの検索. *日本分析化学会第55年会*, 名古屋, 9. 20-22, 2006.
- 26) 西垣俊太, 長谷川朝美, 津山尚宏, 前田昌子, 檜山英三, 升島 努. LC/MSによる神経芽細

- 胞腫診断のための尿中カテコールアミン代謝物の前処理法及び一斉分析. 第19回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 福岡, 8. 1-3, 2006.
- 27) 長谷川朝美, 津山尚宏, 前田昌子, 檜山英三, 升島 努. LC/MS/MSを用いた新規神経芽細胞腫マーカーの検索. 45回日本薬学会日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 広島, 10. 28-29, 2006.
- 28) 興呂雅彦, 安井昌博, 竹下泰史, 澤田明久, 岡村隆行, 井上雅美, 河 敬世, 桑江優子, 中山雅弘, 米田光宏. 大阪府で行われている1歳6ヶ月マスキリーニングで発見された神経芽腫4例の検討. 第109回日本小児科学会学術集会, 金沢市, 4. 21-23, 2006.
- 29) 中山雅弘, 桑江優子, 松岡圭子, 竹島清美, 入江明美, 稲岡一考, 島本太香子, 米田光宏, 井上雅美, 河 敬世. 1歳半神経芽腫スクリーニングで発見された5例. 第56回関西小児病理研究会, 大阪市, 6. 24, 2006.
- 30) 中山雅弘, 竹島清美, 入江明美, 稲岡一考, 井上雅美, 河敬世, 島本太香子, 米田光宏. 1歳半神経芽腫マスキリーニングの試み. 第22回日本小児がん学会日本小児血液学会, 大阪市, 11. 24-26, 2006.
- 31) 木本哲人, 桑江優子, 井上雅美, 河 敬世, 中山雅弘. 神経芽腫におけるp53蛋白の過剰発現についての臨床病理学的検討. 第22回日本小児がん学会第48回日本小児血液学会, 大阪市, 11. 24-26, 2006.
- 32) 澤田 淳, 中山雅弘, 赤澤宏平, 藤田晃三, 檜山英三. 生後18か月幼児への神経芽腫マスキリーニングの実施について. 第22回日本小児がん学会, 第48回日本小児血液学会第4回日本小児がん看護学会, 大阪市, 11. 24-26, 2006.
- 33) 米田光宏, 福澤正洋, 檜山英三, 他. マスキリーニング施行世代における1歳代神経芽腫の特徴-本邦登録症例と欧米との比較検討. 第22回日本小児がん学会, 大阪, 11. 23-24, 2006.
- 34) 金子安比古, 春田雅之, 大平美紀, 他. マスキリーニングで発見された神経芽腫におけるRASSF1A, CASPASE8, DCR2遺伝子のメチル化異常. 日本人類遺伝学会第51回大会, 米子, 10, 2006.
- 35) 福士大輔, 渡辺直樹, 金子安比古, 他. 神経芽腫のploidy異常の発生に中心体異常は関与するのか? 第22回日本小児がん学会, 大阪, 11, 2006.
- 36) 春田雅之, 大平美紀, 金子安比古, 他. マスキリーニングで発見されたアポトーシス関連遺伝子のメチル化異常. 第22回日本小児がん学会, 大阪, 11, 2006.
- 37) 林 富. 宮城県における神経芽腫18ヶ月二次マスキリーニングの最終報告~進行例発見率の低さと二次マスキリーニング後発症例の存在について~. 第43回 日本小児外科学会総会, 秋田市, 6. 7-9, 2006.
- 38) 杉本 徹, 家原知子, 細井 創, 澤田 淳, 他. 神経芽腫の早期発見・治療と子どものQOL: 休止となった神経芽腫マスキリーニングの成果と問題点. 日本がん検診・診断学会, 7. 21, 2006.
- 39) 石山 洋, 久保田倫子, 澤田 淳, 他. 生後18ヶ月幼児に対する神経芽細胞腫マスキリーニングの実施要綱と検査機関の対応. 平成18年度静岡県公衆衛生研究会, 11, 2006.
- 40) 大谷敬子, 大瀧 慈, 佐藤健一, 島本武嗣, モハammad・ドキ, 檜山桂子, 西山正彦. 各種マイクロアレイデータの統計的特性の比較. 2006年度日本計量生物学会シンポジウム, 埼玉, 5. 25, 2006.
- 41) 大瀧 慈, 佐藤健一, 川崎裕美, 富田哲治, 大谷敬子, 島本武嗣, 中山晃志, 柳原宏和, 山口直人, 加茂憲一, 金子 聡, 吉見逸郎, 片野田耕太, 祖父江友孝. Empirical bayes method for estimating spatial-time distribution of cancer mortality using nonparametric smoothing. 2006年度日本計量生物学会シンポジウム, 埼玉, 5. 25, 2006.
- 42) 大谷敬子, 大瀧 慈, 佐藤健一, 西山正彦, 檜山桂子, 島本武嗣, モハammad・ドキ, 岡崎康司, 各種マイクロアレイデータから得られるシグナルの意味について. 2006年度統計関連学会連合大会, 仙台, 9. 7, 2006.
- 43) 富田哲治, 佐藤健一, 川崎裕美, 島本武嗣, 片野田耕太, 祖父江友孝, 大瀧 慈. 都道府県別

がん死亡危険度の経年変動の統計解析. 2006年度統計関連学会連合大会, 仙台, 9. 7, 2006.

44) 山岡裕明, 鬼武美幸, 家原知子, 杉本 徹, 林 富, 福澤正洋, 佐々木文章, 杉山正彦, 近藤知史, 田尻達郎, 米田光宏, 高原裕夫, 浜崎 豊, 赤澤宏平, 大瀧 慈, 檜山英三. 神経芽腫マスキリーニング試行時期の登録例から得られたエビデンス. 第22回小児がん学会, 大阪, 11. 24-25, 2006.

45) 鬼武美幸, 山岡裕明, 檜山桂子, 末田泰二郎, 檜山英三. マイクロアレイにて抽出した神経芽細胞腫の分化誘導下に発現増強する遺伝子の臨床応用. 日本癌治療学会, 10. 18-20, 2006.

46) 大谷敬子, 大瀧 慈, 佐藤健一, 島本武嗣, モハマッド・ドキ, 檜山桂子, 西山正彦. 各種マイクロアレイデータの統計的特性の比較. 2006年度日本計量生物学会シンポジウム, 埼玉, 5. 25, 2006.

47) 大瀧 慈, 佐藤健一, 川崎裕美, 富田哲治, 大谷敬子, 島本武嗣, 中山晃志, 柳原宏和, 山口直人, 加茂憲一, 金子 聡, 吉見逸郎, 片野田耕太, 祖父江友孝. Empirical bayes method for estimating spatial - time distribution of cancer mortality using nonparametric smoothing. 2006年度日本計量生物学会シンポジウム, 埼玉, 5. 25, 2006.

48) 杉本 徹, 峯 宏, 堀井由博, 他. ヒト神経芽腫は平滑筋細胞に分化し得る. 第109回日本小児科学会学術集会, 4. 21-23, 2006.

49) 西垣俊太, 長谷川朝美, 升島 努, 檜山英三. LC/MS/MSによるカテコールアミン一斉定量法の確立及び尿検体のプロファイリング. フィジカルファーマフォーラム2007, 富山, 3. 27-28, 2007.

50) 長谷川朝美, 芦刈沙織, 豊田祐子, 津山尚宏, 前田昌子, 檜山英三, 升島 努. LC/MS/Mによる神経芽細胞腫診断のための新規マーカー検索. 日本薬学会第127年会, 富山, 3. 28-30, 2007.

51) 西垣俊太, 長谷川朝美, 津山尚宏, 前田昌子, 檜山英三, 升島 努. LC/MS/MSによる尿中カテコールアミン類一斉分析法の確立. 日本薬学会第127年会, 富山, 3. 28-30, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

- 1) NEC, 広島大, JBIC: 順序カテゴリーデータに対する解析手法, 解析システム及び解析プログラム, 特願2004-202712 (2004/7/9出願)
- 2) NEC, 広島大, JBIC: 解析エンジン交換型解析支援システム, プログラム, 及び記録媒体, 特願2004-229532 (2004/8/5出願)
- 3) NEC, 広島大, JBIC: 複数サンプルの遺伝子発現データに関する解析方法, システム及び記録媒体, 特願2005-99284 (2005/3/30出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

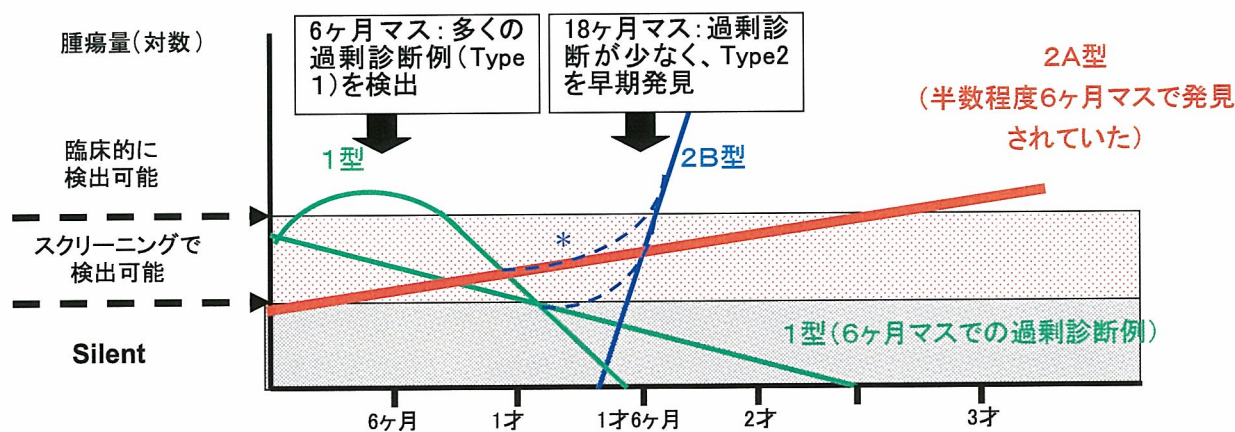
なし

表1：神経芽細胞腫のリスク分類〔案〕 平成18年12月

*：日本のデータから提唱する新たな分類項目

年齢	年齢病期 (INSS)	MYCN 増幅	骨・骨髄転移	病理 (INPC)	リスク
any	1	+	-	any	Low
	2A,2B, 3, 4	+		any	High
	4S	+		any	Intermediate
≥18	3, 4	-	any	any	High
	1, 2A, 2B	-	-	any	Low
<18	4	-	any	any	Intermediate *
	any	-	-	F	Low

INSS：international neuroblastoma staging system, INPC: international neuroblastoma pathological classification、病理分類：UF：unfavorable, F: favorable



*：点線が示すのは、一部の予後良好腫瘍や予後不良な2A型腫瘍の一部はその腫瘍が進展する間にMYCN増幅を獲得し、悪性度の高い2B型になることが推測された経路である。

図5：3つの神経芽腫のサブグループの発生過程

添付資料 1：

マスキューニングの有効性検証のための前向き介入研究（実施要綱） 要約

平成17年10月

1. 目的

神経芽細胞腫の早期発見による治療成績の向上を目的として1980年頃から開始された生後6ヶ月児を対象とする神経芽細胞腫検査事業（神経芽細胞腫マスキューニング、以下マスと略す）は、昭和60年に全国的に展開され、ほぼ20年が経過した。しかし、平成16年度から6ヶ月の乳児を対象としたこの事業は、一旦休止することが決定された。その理由は、マスによって本症の発生率が明らかに増加し治療が不要である予後良好例に対して過剰な診断と治療が行われたことと、予後が不良な例の早期発見による死亡率の減少に一定の見解が得られていなかったこと、によるとされ、その休止の条件として、

- (1) 本症の罹患と死亡の正確な把握
- (2) マスの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価
- (3) 本症による死亡の減少をめざした臨床診断と治療の向上のための研究推進と実施体制の確立

の3点について速やかに対応することが示された。一方で、奇しくもこの休止が決定した後に、厚生労働科学研究（黒田班）の分担研究として行われた林邦彦教授（群馬大学）を中心とした神経芽細胞腫検査事業の前向きコホート研究では、マスを受診した群に有意の死亡率が低下したことが報告された。これは、欧米での短期間の神経芽細胞腫のマスの効果が無効であったとの結果とは相対するものであるが、これらの欧米の検討は短期間であっただけでなくその検討方法にも幾つかの重大な欠陥があることが指摘されるに至り、16年度のマス休止の決定が時期早尚であったことも否めない。このマス休止にあたり、マスの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価を検討課題に掲げられたのもこうした背景からとも考えられる。一方で、過剰診療の問題は神経芽細胞腫のマスを休止に導いた大きな原動力であり、過剰診療を最小限とし、かつ有効なマス事業の構築をめざすことが求められている。こうしたマス事業の構築は、とりもなおさず、6ヶ月マスの休

止の条件の2、及び3に対する対応に他ならない。

そこで、本プロジェクトは、休止にあたり掲げられた問題とくに、上述2の問題を解決するために、自治体ごとに実施時期を変更して継続されているマス事業を対象に、罹患率あるいは死亡率だけでなく、患児や家族のQOL、コストベネフィットなど多方面からマスの有用性を推定・評価するためのプロスペクティブスタディを行うことを目的としている。また、今まで本邦で行われてきた6ヶ月マスの結果得られた多くのエビデンスを詳細に解析し、科学的根拠に基づいて計画された。

厚生労働科学研究の檜山研究班では、平成16年度の研究結果として、過剰診療を最小限にし、さらに有効性のあるマス施行時期について1年間かけて多方面からの意見を聴き検討し、マスの時期を1歳6ヶ月時に移行すべきであるといういくつかの科学的根拠を得ている。科学的根拠の詳細は付録を参照されたい。この結果に基づき、マスを1歳6ヶ月に実施した際のマスの有効性を、5歳までの罹患率と死亡率をプライマリーエンドポイントとして評価することを目的としている。

本研究の特徴は以下のとおりである。

- (1) 1歳6ヶ月に実施するマスの死亡率減少効果を評価するプロスペクティブスタディは、本研究が世界で初めてである。
- (2) これまでの日本のマス評価論文は、全乳児がマス受診を義務付けられていた条件下での受診群と未受診群の比較であった。従って、セレクションバイアスの影響を除去できないままのエビデンスに終始していた。本研究では、マス実施地域とそれ以外の未実施地域を比較するので、マスの有効性を評価するための比較可能性が保証される。
- (3) 1歳6ヶ月以降に発見された小児神経芽細胞腫（以下NB）の治療プロトコルは、全国で統一可能である。
- (4) VMA および HVA 検査の精度管理を充実させるとともに、LC/MS の技術を導入することで精度を上げることができる。

2. 研究デザイン

前向き介入試験

マス実施群に対して、比較可能な未実施群を設定してフォローアップ調査する。

全例、治療介入とし、無治療経過観察は行わない。
できれば、JNB SG(日本神経芽細胞腫スタディグループ、平成18年度発足にむけ現在準備中)の提唱する統一プロトコールで治療する。

3. 対象

マス実施群 (マス受診例) :

実施自治体: 京都府(京都市を除く)、大阪府(大阪市を除く)、札幌市、静岡、新潟、熊本、川崎等 有料で実施している地域

マス未実施群 (マス非受診例) :

上述以外で本プロジェクトに協力できる自治体から、本研究班がいくつかの基準に基づき選別した地域 (マス非実施地域) を含めて、非受診例

4. 研究期間

症例集積期間: 平成18年4月から平成22年3月までの4年間 (18ヶ月ですでに開始している京都府、大阪府はそれ以前の群も対象とする。)

フォローアップ期間: 平成27年3月まで

5. 症例数

マス実施群: 4年間での約60万人

マス未実施群: 60万人以上

上のサンプルサイズは以下の条件の下で算出した。

- (1)5年間の累積死亡率が受検地域群 出生10万人対2、非受検地域群 出生10万人対5とする。
- (2)カイ2乗検定による2群の比率の差を、有意水準5%、検出力80%の片側検定により検定するものとする。

6. マスの実施時期

1歳6ヶ月とする。1歳児検診や郵送によってマスの時期を周知させ、1歳6ヶ月を中心に前後1ヶ月間にマス検体を送付するように指導する。

7. マスの検査精度管理

(1)HPLC

今回の前向き研究の神経芽細胞腫スクリーニングの方法は、HPLCによる方法とする。この場合、全国的に同一のカットオフ値で、同一の検査水準でスクリーニングが行われることが不可欠で、まず、事前のスクリーニング実施者の詳細な方法の検討に基づき、この研究班の検査部会でスクリーニングのための検査プロトコールが作られ、全員がそれに従うこととする。更に、同一のプロトコールでも、実際に、高い水準のスクリーニング検査が行われたことを示すために、この研究班でスクリーニングを行うものは、特定の第三者による外部精度管理を受ける。

(2)外部精度管理

①検査水準の評価

②軽度異常でも正しく見出されているか否かの評価

この2点について行われ、不十分な結果がでてくる検査施設に対しては、即座に、問題点の改良を要請する。これらのことが出来る方法としては、1977年以来、日本の新生児スクリーニングに採用された方法が、国際的に見ても、唯一のものとする。

3)新たな精度管理

VMA/HVAなどの基準物質を厳密に測定するために、最近、安定同位体標識のVMA, HVAを用いてタンデムマスを利用して正確に測定する方法が報告されてきているので、現在のHPLCの精度管理を精度管理センターで定期的に行うとともに、タンデムマスのような正確な基準物質測定法の導入も検討する。

8. データセンター

(1)データセンターを設置する。

①小児外科学会と小児がん学会のNB登録システムを利用する。

②JNB SGに以下の作業が可能なセンターを当研究班からプロポーザルとして提出したが、全国的に症例を登録、追跡可能でかつ質の高いデータを集積するデータセンターの設置と稼働を要請する。平成18年度からのスタディをめざしていること、既に京都、大阪では1歳6ヶ月のマスマスクリーニングが

開始されていることから可及的早期の稼働を要請する（成育医療センター）。データセンターの設置された施設には、当研究を倫理委員会に提出し、認可をうる。

- ③小児がん学会、小児外科学会の登録システムと、連携し、整合性のある登録事業を展開し、全数登録から、マスキリーニング陽性例、陰性例、非受診例、対照地域（別表）からの発症例を検討しうるシステムとする。この両学会の倫理委員会（小児がん学会は臨床研究委員会）で、資料の利用許可は得ているが、本研究に施行にあたり、本研究案が決定した時点で、再度研究の承認を得ることとする。
- ④さらに、平成17年度「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」研究班と「子どもの病気に関する包括的データベース（難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む）の構築とその利用に関する研究」研究班を総括する国立成育医療センター成育政策科学研究部の協力を得て、登録システムを構築する。

(2)仕事内容

- ①小児神経芽細胞腫症例の登録
- ②検査事業主体のマスキリーニング対象者リスト、受検者リストと登録症例との照合
- ③住民票照会での転居の確認
- ④人口動態統計（マスキリーニング実施自治体とマスキリーニング未実施自治体の新生児数）の収集ならびに死亡票の調査
- ⑤ステージ分類・組織学的診断結果のレビュー
- ⑥その他、データ収集、集計に関わる業務

(3)マスキリーニング対象者リスト、受検リストの電子媒体での収集

各実施地域あるいは検査センターで収集し、電子媒体として保存する

(4)登録症例がマスキリーニング対象者受検リストマスキリーニング地域者かどうかの確認作業

- ①マスキリーニング実施月齢前の発症の場合、その症例はマスキリーニング未実施である。
- ②マスキリーニング実施月齢後の発症の場合、施行自治体の

検査センターでのマスキリーニング対象者リスト、受検者リストとマッチングを図る。キー項目は氏名、性別、1歳6ヶ月時の住所、生年月日である。

- ③②でのマッチング件数が0の場合、マスキリーニング未受検者とする。
- ④②でのマッチング件数が2件以上ある場合、登録情報を精査の上、住所等でマスキリーニング受検者であることを特定する。
- ⑤登録情報で「マスキリーニングあり」のある場合には、その記載の信頼性を精査した上で採用する。

(5)神経芽細胞腫の死亡の同定

神経芽細胞腫の全数登録する登録センターに依頼

日本小児外科学会

日本小児がん学会

小児慢性特定疾患の追跡

国立成育医療センター成育政策科学研究部

平成17年度「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」研究班と「子どもの病気に関する包括的データベース（難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む）の構築とその利用に関する研究」研究班を総括する国立成育医療センター成育政策科学研究部の協力を得て、登録システムを構築する。

死亡票の閲覧：厚生労働省の統計局に使用認可を申請中

(6)疫学検査の倫理指針、個人情報保護法への対応

上記のデータは、原則として、登録時に代諾者のインフォームドコンセントを得て登録する。個人情報に関しては、マスキリーニング受診の有無を判定するために必要であることを、可能であればマスキリーニング受診時に全例治療介入することも含めてインフォームドコンセントを得ておくが、個々の自治体によりその場に適した対応とする。

9. マスキリーニングの検査実施方法

インフォームドコンセントで同意が得られた親から検体を提出してもらう。同意の取得方法は各

自治体に任せるが、必要事項については統一して採取する。

10. マス未実施群へのインフォームドコンセント

学会ホームページなどで小児神経芽細胞腫の説明ページを用意し、マス実施群と同程度の知識を持ってもらう。

11. 全国の病院での症例登録の義務化（全数登録システムの構築）

（この際、マスキリーニングを受診したか否かを記載）

専門医制度とリンクさせること、小児慢性特定疾患のデータと照合することなどにより、効率のよい全数登録システムをめざす。

関連学会などを通して、小児慢性特定疾患治療研究事業への申請を推奨する作業にて効率の良い登録システムを推進する。

プロトコルに記載すべきこととその他のインフラで要求すべきことを分ける。

12. 収集されるべきデータ項目

- (1)月齢、性別、生年月日、現住所などの基本情報
- (2)I N S S（国際神経芽細胞腫病期分類）基準での病期分類、I N R G（国際神経芽細胞腫リスク分類）基準でのリスク分類*
- (3)MYCN増幅、DNA ploidy、1 p の欠失、カテコラミン代謝*
- (4)生物学的データ（リスク分類）に基づく治療プロトコル*

((2)から(4)はJ N B S Gから入手する)

13. 統計学的な解析

- (1)10万人対標準化死亡率比
- (2)10万人対標準化罹患率比

添付資料 2：

神経芽細胞腫の腫瘍検体の管理と使用についての規定（要約）

1. 腫瘍バンクの意義とその解析法の基本方針

神経芽細胞腫の腫瘍特性を解析するためには、治療に直結しない項目については、「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」（厚生科学審議会答申）（<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>）をクリアしていることが必要となり、さらにゲノム解析を行う場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示）をクリアしていることが必要となる。

神経芽細胞腫の腫瘍特性と関連する因子として、MYCN増幅、DNAプロイディ、1p loss, 11q loss, 14q loss, 17q gain, neurotrophin関連遺伝子発現、テロメラーゼ活性と関連遺伝子の発現、末梢血中の腫瘍細胞の存在などがあげられ、これらについて多くの症例でのデータ解析を行うことが望まれている。一方で、これらの因子を全て患児で行うためには、独立した予後予測因子であることが実証される必要があるため、まずは、患児のリスク分類に必要な必須項目（診断時年齢、病期 I N S S、組織型、MYCN増幅、DNAプロイディ）について登録された全例で検討する。その他の項目や新たな因子については、必須項目との関連をパイロット研究として研究し、解析結果を検討したうえで、独立した因子であり、リスク分類に必須であることが確認された時点で母集団を大きくして取り組む研究として位置づける。

これらの多くの研究を有効かつ円滑に行うためには、凍結組織、パラフィンブロック、腫瘍のDNA、RNA、蛋白、患者の血清、尿、正常組織由来のDNAなどを別個に維持し、詳細に管理するシステムの構築が重要となる。

2. 腫瘍バンクの維持と管理

(1)保存検体の登録

検体の種類とその残量を登録し、管理する。

① 凍結腫瘍検体

1. 原発巣
2. 転移巣
3. 再発巣

4. 治療後切除標本

- ② 凍結切片
- ③ 抽出核酸
- ④ 抽出蛋白
- ⑤ 血清
- ⑥ 尿
- ⑦ 初代培養細胞
- ⑧ カルノア固定細胞
- ⑨ 樹立細胞株
- ⑩ 他

(2)保存検体の使用について

登録された検体に関しては、それを使用する際には、研究計画をあらかじめ審査委員会に提出し、審査後に必要サンプルを各施設から供与することとする。審査委員会は、供与サンプルを提供した主要施設の代表者による委員会が暫定的に行い、今後、施設が増える場合は協議にて審査委員を追加決定する。さらに、外部審査委員をロサンゼルス小児病院の Prof. Hiroyuki Shimada先生と Prof. C. Patrick Reynolds先生にお願いする。

(3)保存検体の登録と使用の基本方針

検体の種類と残量を登録する。腫瘍バンクのデータベースは、以下の様々な検体の質、採取部位、採取方法と貯蔵方法、品質の維持に関する情報を保持する。これらの材料全ては、採取したJNBSGメンバー全ての共有財産であり、研究への使用、特にマイクロアレイやティッシュアレイなどを含めた重点研究への使用はガイドラインに沿って行い、遺伝子診断小委員会によって検討の上認可されたものを、メンバー会議にて承認することとする。

(4)研究申請に必要な項目

- ① 研究題目
- ② 研究者
- ③ 仮説、目的、対象
- ④ 申請する研究の独創性
- ⑤ 論理性（文献および予備実験のデータな

ど) とする。

- ⑥ 研究方法
- ⑦ 研究の実現性
- ⑧ 研究資金とその保証

(5)審査委員会は、保存検体の使用に対する申請を評価するガイドラインを作成する。委員会のメンバーは、保存検体使用申請を行った研究の審査を行う。研究の承認は、段階的審査により行い、これらは申請された研究の規模に依存するものとする。

①少量サンプルによる迅速承認システム：20検体を限度とし、10 g 以上バンクされている腫瘍検体を用いた研究は、委員会全体の承認なく、委員長と2名程度の委員の承認があれば、認可しうるものとし、仮説の迅速な研究を促進する。

②20 - 100検体を使用する研究は、委員会全体の承認を要する。

③100検体以上、あるいは希少な検体を5検体以上必要とする研究は、委員会のみならず、外部評価委員の意見と、JNBSGの運営委員会の承認を必要とするものとする。

④マイクロアレイ、プロテオーム、組織アレイ解析などの網羅的解析に関しては、それぞれのデータを比較検討し、データを共有し、公開する規定を構築する。

(6)研究成果の報告と成果発表

①研究成果は、審査委員会に報告し、成果の論文報告には研究申請時の共同研究者によって報告することを原則とするが、その報告には必ず、審査委員会の許可を要する。

②研究成果が研究期間内に得られなかった場合は、それまでの研究成果を審査委員会に報告し、研究の継続と中止を判定する。

③研究成果から、新たに研究を行う場合や、対象症例を増やすためには、審査委員会に報告し、研究申請の変更の認可をえることを原則

Ⅲ. 研究班平成18年度経過報告

研究班平成18年度経過報告

平成18年度第一回班会議議事録

日時：平成18年6月30日(金)10：30～16：30

場所：広島大学医学部広仁会館 大会議室

住所：〒734-8551 広島市南区霞1丁目2-3

TEL：082-257-5098

出席者：檜山英三、赤澤宏平、金子安比古、澤田淳、杉本徹、中山雅弘、浜崎豊、福澤正洋、升島努、中川原章、佐藤健一(大瀧慈代理)、佐藤智行(林富代理)、石山洋、田中丈夫、西基、杉山正彦、家原知子、田尻達郎、米田光宏、山岡裕明、竹島清美、鈴木恵美子、中田幸之介、三間屋純一、田崎隆二、佐野秀樹、津山尚宏、長谷川朝美、鬼武美幸(以上29名 敬称略)

1. 「班会議開催の挨拶」 主任研究者：檜山 英三
(広島大学自然科学研究支援開発センター)
2. 「平成17年度までに研究経過報告と、平成18年度の研究について」
檜山 英三
(広島大学自然科学研究支援開発センター)

本研究班の目的と現状についての概略と問題点が説明された。

背景：生後6ヶ月児の神経芽細胞腫検査事業の休止

神経芽細胞腫マススクリーニング検査は過剰診断と死亡率の有意な低下のエビデンスがないことから、以下の対応をできるだけ速やかに行うことを条件に、一旦休止することが適切である(神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会報告書、平成15年7月)

神経芽細胞腫検査事業の休止における対応

- (1) 神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握
➢ 後向き研究：小児外科学会悪性腫瘍委員会登録等の登録例の検討
- (2) 神経芽細胞腫マススクリーニングの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価

➢ 前向き研究：神経芽細胞腫検査事業を継続、継続予定の地域を対象

(3) 神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立

➢ 腫瘍特性解析：リスク分類のガイドライン作成と血中・尿中の新規マーカー探索

1) 後向き研究－神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握－

① 対象：1981－1998年診断症例で5年後の追跡調査が完了した3,646例

(マススクリーニング発見例 2,086例を含む)

➢ 小児外科学会神経芽腫群腫瘍登録例を中心とした登録データ

➢ 小児がん学会神経芽腫マススクリーニング登録例と照合してデータを集積

② 方法と結果：

1. モンテカルロ数理モデル：発症モデル. 正常では、神経芽細胞の一部は分化し、一部は退縮し、正常の神経節を形成する。この途中で分化退縮のスイッチがOFFになると、分裂を続け腫瘍を形成するが、そのうち細胞分裂が停止し分化・退縮する予後良好腫瘍である (I)。これに対し、癌遺伝子の活性化と癌抑制遺伝子の不活化が加わると悪性度の高い腫瘍が形成されるというモデルである (図1)。

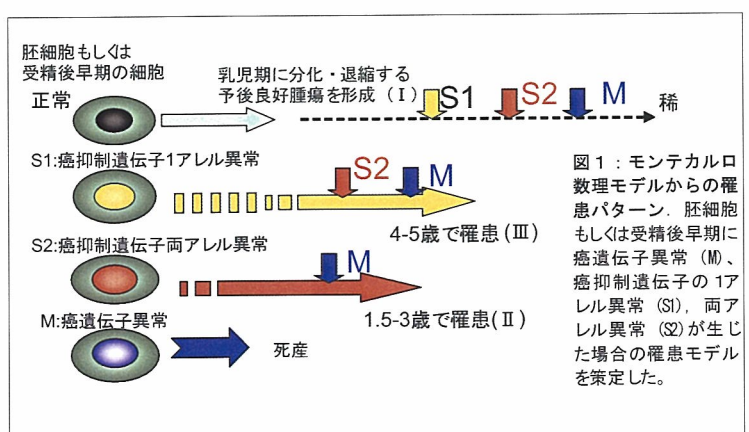


図1：モンテカルロ数理モデルからの罹患パターン。胚細胞もしくは受精後早期に癌遺伝子異常 (M)、癌抑制遺伝子の1アレル異常 (S1)、両アレル異常 (S2) が生じた場合の罹患モデルを策定した。

2. 神経芽細胞腫の罹患年齢とその分布（3,464例）

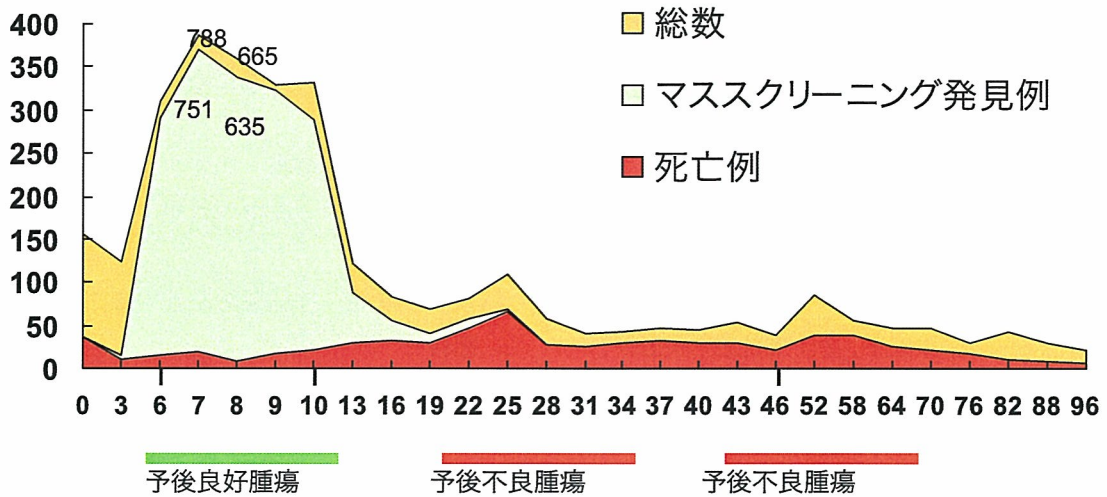


図2：神経芽細胞腫の罹患年齢

1981 - 1998年診断症例で5年後の追跡調査が完了した3,646例の罹患年齢の分布から、6 - 10ヶ月の間に発見された多くの腫瘍は予後良好腫瘍であった。死亡例の分布をみると、1才以下にも数%にみられたが、生後22 - 25ヶ月ころと生後52ヶ月頃にピークがみられ、予後不良例は2峰性の分布を示した。

イドを収集し、専門病理医による中央病理診断にて診断し、悪性度を分別した。（評価可能症例：1,203例）

4. 後向き研究における神経芽細胞腫死亡に対するリスクファクターの検討：Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析
- 性別・治療開始月齢・治療開始月齢の折れ線関数（Age12、Age13、Age14、Age15、Age16、

3. 神経芽細胞腫の病理所見：切除標本の病理スラ

表1：神経芽細胞腫病理所見の悪性度別の年齢分布
病理組織分類（INPC国際分類）：1,203例の検討（ ）：マスキング発見例

手術時年齢	予後良好型	予後不良型	計
6ヶ月以下	35 (18)	6 (1)	41 (19)
7-12ヶ月	354 (336)	58 (19)	412 (355)
13-18ヶ月	126 (111)	73 (25)	199 (136)
19-24ヶ月	80 (62)	154 (11)	234 (73)
25-30ヶ月	16 (13)	42	58 (13)
31-36ヶ月	13 (10)	33	46 (10)
37-42ヶ月	12 (9)	30	42 (9)
43-48ヶ月	11 (8)	23	34 (8)
49-54ヶ月	8 (6)	55	63 (6)
55-60ヶ月	5 (4)	36	41 (4)
61-72ヶ月	4	11	15
72-84ヶ月	2	6	8
85-96ヶ月	4	6	10
計	670 (594)	533 (56)	1203 (650)

予後良好型のピークは1歳以下にあるが、予後不良型は19-24ヶ月に大きなピークと、49-54ヶ月に小さなピークを認める二峰性の分布であった。

Age17、Age18、Age19、Age20)・発見経路・マス結果・本邦組織分類・本邦組織細分類・本邦組織細分類・局所進展度・リンパ節転移・骨転移・眼窩転移・骨髄転移・肝転移・皮膚転移・他臓器転移・本邦病期分類・INSS病期・原発部位・原発左右・亜鈴型・尿中VMA値・尿中HVA値・血清NSE値・血清LDH値・腫瘍MYCN増幅

リスク因子 (参照群)	相対リスク	相対リスクの 95%信頼区間
本邦病期分類 (病期分類 I)		
病期分類 II	3.29	(0.55 - 19.86)
病期分類 III	10.93	(2.40 - 49.87)
病期分類 IVA	14.08	(3.16 - 62.72)
病期分類 IVB	5.32	(0.99 - 28.51)
病期分類 IVS	4.91	(0.85 - 28.46)
N - myc 増幅 (増幅なし)		
増幅あり	3.35	(2.18 - 5.16)
発見経路 (VMAマス)		
健診	2.86	(0.34 - 24.28)
出生前診断	8.20	(2.58 - 26.13)
医療機関	7.72	(3.17 - 8.81)
骨髄転移 (転移なし)		
転移あり	2.28	(1.32 - 3.94)

<解釈>

本邦病期分類、N-myc増幅、発見経路、骨髄転移、治療開始月齢の5因子が、生存予後に有意な影響を与えるリスク因子として選択された。

治療開始月齢については、12ヶ月から20ヶ月までの間にハザード(瞬間死亡率)が大きく変化する月はなかったが、臨床発見例のみの解析では20ヶ月でリスク上昇を認めた。

本邦病期分類は、Cox解析の結果、相対リスクが高いのはIII、IVA、IVBの順であり、かつ、本邦独自分類であるIVBはI期と有意差がないことが示唆された。逐次変数増減法の解析結果を詳細に分析すると、骨髄転移の有無と本邦病期分類には何らかの交絡があることが示唆された。

③後向き研究の結果：

神経芽細胞腫は、発生年齢の分布と、中央病理診

断による多検体病理診断から3つのサブグループが存在することが判明した

3つのサブグループ：

- I. 乳児期罹患予後良好型
- II. 1.5 - 3才罹患予後不良型
- III. 4 - 55才罹患予後不良型

これらは、

1. リスク分類作成へのエビデンス、治療ガイドラインの基盤となる。
2. これらを規定する癌遺伝子、癌抑制遺伝子等の特性解析をすることで、診断、治療に応用可能となる。
3. 生後20ヶ月以降に悪性度の高い腫瘍が発症してくることは、新たなマススクリーニングの施行時期への有用な示唆となる。
4. 従来のマススクリーニング発見症例の悪性度評価から、効果の再検討が可能となる。

2)前向き研究 - 神経芽細胞腫マススクリーニングの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価 - マススクリーニングの有効性検証のための前向き介入研究実施要綱(平成17年10月作成)

目次

1. 目的：生後18ヶ月児を対象としたマススクリーニングの有効性検討
2. 研究デザイン：前向き観察研究
3. 対象：札幌市、新潟、京都、大阪、川崎などのマススクリーニング継続地域とし、対象は非実施地域
4. 研究期間：3 - 4年間施行。5才までの発症と死亡率を調査
5. 症例数：50 - 60万人
6. マスの実施時期：18ヶ月(16 - 20ヶ月)
7. マスの検査精度管理：精度管理センター
8. データセンター：JNBSG(日本神経芽細胞腫研究スタディグループ)に依頼
9. マスの検査実施方法：HPLC法、精度管理センターで精度管理
10. インフォームドコンセント：下記の様式を使用
11. 全国の病院での症例登録の義務化

(全数登録システムの構築)

中央病理診断、リスク分類と治療法の統一

全国の日本神経芽細胞腫スタディグループ (JNBSG) と連携

12. 収集されるべきデータ項目

13. 統計学的な解析

付録1：1歳6ヶ月マスの妥当性を示唆する科学的根拠

付録2：JNBSG について

3) 腫瘍特性解析－神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立－

①対象：マス施行により悪性度の低いものから高いものまで蓄積された多くの検体

②方法：

A. 腫瘍特性の集積と解析：解析済みデータの評価

1. 中央病理診断：病理分類 I N P C（国際分類）の再評価：約1,200標本（表1）

2. 腫瘍、血清、尿のバンク化：既存の予後関連因子データの解析と再評価

既に1,296例のデータ、1,025凍結腫瘍を登録

バンキングシステムの構築：腫瘍検体の管理と使用規定の作成

腫瘍の解析とその解析法の基本方針

<腫瘍バンクの維持と管理>

①保存検体の登録

②保存検体の使用の基本方針：保存検体の使用に対する申請を評価するガイドライン

③保存検体の使用について：研究計画書の審査（審査委員会）と外部評価委員

④研究申請に必要な項目（研究題目、研究者、仮説・目的・対象、申請する研究の独創性、論理性（文献・予備実験のデータなど）、方法、研究の実現性、研究資金とその保証等）

3. 有用な予後関連因子の抽出と判定基準の確立
リスク分類作成：後向き解析から本邦のリスク分類を提唱（表2）

INRG (International Neuroblastoma Risk Grouping) への提言

リスク分類に基づいた治療のガイドライン作成
Molecular Marker を導入したリスク分類の作成

B. 新たな予後不良因子、腫瘍マーカー探索：

1. 遺伝子解析網羅的解析：

① S N P s アレイの応用 (Current Genomics 6: 319-332, 2005)

② マイクロアレイによる遺伝子発現解析 (Pediatr. Surg. Int. 20:33-38, 2004)

③ 予後予測を目的とした簡易チップ開発 (Cancer Cell 7:337-350, 2005)

2. 血清診断：血清中の MYCN 遺伝子定量法 (J. Clin. Oncol. 23: 5205-5210, 2005)

3. 尿中・血中の新規マーカー探索へのプロテオームの導入

表2：神経芽細胞腫のリスク分類〔案〕平成17年12月

*：日本のデータから提唱する新たな分類項目

年齢	病期 (INSS)	MYCN 増幅	骨髄転移	病理 (INPC)	リスク
any	any	+	any	any	High
≥18	4	-	any	any	High
	3	-	-	UF	High
	3	-	-	F	Intermediate
	1, 2A, 2B	-	-	UF	Intermediate *
	1, 2A, 2B	-	-	F	Low
<18	4	-	+	any	High *
	any	-	-	any	Low

INSS : international neuroblastoma staging system, INPC : international neuroblastoma pathological classification、病理分類：UF: unfavorable, F: favorable

- ① LC/MSによるカテコラミン代謝産物を中心とした成分分析法の開発 (Analytical and Bioanalytical Chemistry, in press)
- ② MALDI-TOF質量分析法による高分子タンパク質検出法の確立

到達目標

- (1)6ヶ月マススクリーニング (マス) の正しい効果判定
 - ①後向き調査での結果
 - 神経芽細胞腫のサブグループ毎の罹患と死亡の正確な把握
 - マス休止前後の比較検討
 - ②マス休止後の神経芽細胞腫発生状況の推定
- (2)マスの再開の是非、再開するとすれば適切なマス施行年齢、施行法さらにその評価法を示唆するエビデンスを示す
 - ①後向き調査から得られたエビデンスを基にした前向き研究の策定
 - ②前向き研究の臨床研究としてのプロポーザルを示す
 - 倫理性
 - 研究として妥当性、蓋然性

(3)腫瘍特性解析

- ①リスク分類 (腫瘍悪性度分類) の作成
 - 分化退縮する腫瘍の層別化
 - 分子生物学的因子を導入した新たなリスク分類
 - リスク分類に基づいた治療のガイドライン策定
- ②新規腫瘍マーカーの探索
 - 予後不良例の早期発見法 (治療法) の開発

神経芽細胞腫全体の治療成績向上をめざし、本邦のみならず、世界に結果を公表する。

研究成果の学術的・社会的意義について

- 1) 神経芽細胞腫の自然歴解明：神経芽細胞腫検査事業で予後の良い腫瘍から悪い腫瘍までほとんどが把握された (本邦のみにある貴重な財産)
 - 3つの異なるグループがある
 - 特性を解析し、診断と治療に応用する
 - それぞれの発生を規定する因子を明らかにする
- 2) 有効なマススクリーニングの構築

- 予後不良な腫瘍の早期診断法の確立
- 3つの異なるグループがある
 - 有効性が実証されたスクリーニング法への探索が必要
 - コストベネフィットの高いスクリーニング法の確立

- 3) 腫瘍特性解析：多くの腫瘍の特性がすでに解析済みである
 - 腫瘍特性からのリスク分類策定と治療のガイドライン作成
 - 治療法の選択、テーラード医療への応用
 - 腫瘍のバンク化
 - 基礎的研究
 - 新たな腫瘍マーカー探索
 - 有効な診断法、治療法の開発

悪性度の低い腫瘍から高い腫瘍までのバンク化し、これらを対象に研究できるシステムづくりは、多くの研究の推進と実施体制を確立する基盤整備となり、本邦のみで可能な有意義な成果が数多く得られる。

本年度の検討項目と研究成果報告への方針

A：後向き研究として行うべき項目：

- 1. 6ヶ月マススクリーニングの効果：死亡率の低下はすでに黒田班の林先生がまとめられている。
- 2. 対象は 現在集計済みの3,500例あまり (マス発見例 2,000例)：
 - 信頼性のあるデータのみとして解析することも必要
 - 全体
 - マス発見例
 - マス発見例を除いたもの
 - 有症状例
 - マス開始以前 (1985年以前出生例) 約800例との比較
 - マス対象年代の症例

- 3. 検討項目：年齢、病期 (日本小児外科分類、INSS：病期4Sの定義)、転移部位、病理分類：別項、尿中マーカー、血中マーカー、腫瘍特性 (MYCN、DNA Ploidy、NTRK1 等)、腫瘍径

4. 検討方法

- 1) 単因子解析
- 2) 多変量解析
- 3) 重みづけ
- 4) リスクの予測

5. 国際リスク分類（International Neuroblastoma Risk Grouping, INRG）への提言、要望

6. マスキリング休止後のシミュレーション

7. 病理データの解析

乳児神経芽細胞腫グループスタディとの連携
小児病院での集計データとの照合
既に照合されているので、嶋田教授の招聘時に病理データをまとめて報告する。

B. 前向き研究として行うべき検討項目：

前向き研究を開始するにあたり解決すべき問題点
研究プロトコルの作成

①マスキリング施行時期：生後18ヶ月

- 過剰診断を最小限にする
- 予後不良な症例を早期に発見する

②研究期間：平成18年度以降開始し、3-4年間施行。5才までの発症と死亡率を調査

③対象人口と対象地域：

国際的に通用するデータ：50万人を対象とした北米のデータと同等

年間の出生数はおおよそ100万人：日本を2つに割って行うか？

④データの収集とインフォームドコンセントの方法を確立

⑤中央病理診断、リスク分類と治療法の統一

- 全国の神経芽細胞腫スタディグループ（JNBSG）と連携

⑥コストベネフィットからの解析も必要

⑦各自治体との連携が必須

- 運営資金の調達：公費または私費

スタディとしての正当性、科学性、倫理性の評価が重要

全国衛生部長会

全国保健所長会

での説明が先決。

- 保健所、保健婦への説明

- 一旦休止したものを、また行うことの現場での混乱

- 対処法は何かありますか？

- 地域の連絡協議会

- 医師側の協力

- 新たなマーカー探索

C. 腫瘍解析研究として行うべき項目：

A. 腫瘍特性の集積と解析：解析済みデータの評価

1. 中央病理診断：病理分類 INPC（国際分類）の再評価

2. 腫瘍のバンク化：既存の予後関連因子データの解析と再評価

- 既に1,296例のデータ、1,025凍結腫瘍が登録済み（全国主要2施設）

- 様々な予後関連因子の評価：MYCN増幅、1p loss, DNA ploidy, 17q gain等

3. 有用な予後関連因子の抽出と判定基準の確立

- 網羅的解析：マイクロアレイ、SNPsアレイの応用

- リスク分類のガイドライン作成
腫瘍特性を判定する最小限の因子の選定
同一判定基準での評価法の確立

B. 新たな予後不良例のマーカー探索：プロテオームの導入

- LC-MSを用いた尿中・血中カテコールアミン代謝物の一斉分析法の確立

内面逆相カラムによる低分子物質の分離法による血中カテコラミン測定法

OASIS MCXによる尿中カテコールアミン代謝物類の一斉捕集

- MALDI-TOF質量分析法による高分子タンパク質検出法の確立

3. 「質量分析法によるマーカー探索法の準備状況」

升島 努（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）

共同発表：津山尚宏、長谷川朝美

血清、尿の新規マーカー探索として、その解析法、

分析法が紹介された。血清においては、内面逆相カラムー内面陽イオン交換を利用した前処理法によるカテコラミン一斉分析法、生尿においては逆相一陽イオン交換ミックスモード樹脂を利用した前処理法が紹介された。また、濾紙尿はそのままLC/MSへ応用可能であるので、これらからLC/MS/MS分析法にて新規マーカー探索を開始することが提示され、多くの臨床サンプルを解析することとした。

討 論：

- 1)カテコラミンの再現性は2-5%であり、VMAも一つのピークで検出され、極めて良好な検出系である。
- 2)血清、尿ともに可能な体制であり、健常児、予後良好例、不良例の3群を年齢別に分けて検討したい。
- 3)更に、感度の良いタンデムマスを導入するのでさらに検討する。
- 4)低分子が安定しており、これらを中心に解析する予定である。

4. 「登録症例における1歳代神経芽腫の臨床像」

福澤 正洋

米田 光宏

(大阪大学小児成育外科学)

1歳代に臨床発見された神経芽腫に注目し、日本小児外科学会悪性腫瘍登録例における臨床像を検討する目的で、日本小児外科学会登録神経芽腫1,867例(1990-2000)のうち、6ヶ月マススクリーニング施行世代で1歳代(12ヶ月以上24ヶ月未満)に臨床発見された5年後の予後調査が行われている症例80例を対象に検討した。生存44例(60%、腫瘍なし35例、腫瘍あり3例、不明6例)と死亡29例(腫瘍死17例、治療関連死7例、2次癌1例、他因死1例)であった。18ヶ月前後での比較で分けると生存例は12-18ヶ月が23例(58%)、18-24ヶ月が21例(63%)であった。61%がINSS4で遠隔転移を有していたため、INSS4に限って検討する12-18ヶ月が10例(42%)、18-24ヶ月が9例(56%)で差を認めなかった。NSE、LDHが著明な高値を示す症例が多く、52%の症例がNSE 100 ng/ml以上、58%の症例がLDH 1000U/L以上を示していた。58%が

MYCN増幅を示し、特に18ヶ月以上の症例は71%が増幅症例であった

海外の症例との比較では、INSS4の割合、MYCN増幅例の割合が有意に高く、一方、生存率は有意差はないもののやや低値であった。

マススクリーニング休止後に18ヶ月未満で予後の良い症例が増加する可能性があり、今後注意深く観察し、慎重に治療方針を決定する必要があると考えられた。

討 論：

- 1)6ヶ月マススクリーニング施行時には、1才代の予後不良な症例が像介しており、これは予後良好なものを青田買いしていることによると考えられる。
- 2)しかし、予後に有意差がないことは、6ヶ月マススクリーニングの有効性を示している可能性が示唆されさらなる詳細な解析を行う必要がある。
- 3)病期4の治療成績が良好であるが、5年の生存率で検討していることが問題である。
- 4)マススクリーニング非受診の15%を対象に検討することについては、17例と少ないので、かなり困難である。
- 5)VMA, HVA が考えられるより低い傾向にある
- 6)INSS病期分類がさかのぼって行われていることに問題が幾分あるが、病期4は転移例なので変わっていないはずである。
- 7)欧米では、12-18ヶ月の症例として中間群の存在があるが、日本にはほとんどない。これは、6ヶ月マススクリーニングで検出し治療したためである。このあたりをバイオロジーで証明する方法を考えることが必要。
- 8)マススクリーニング休止後の2004-2005年の症例が集積されつつあるのでこれを比較対象として検討することも必要である。

5. 「宮城県18ヶ月マススクリーニングの最終報告」

佐藤 智行(林 富 代理)

(宮城県立こども病院外科)

1992年5月～2002年3月に施行された仙台市を除く宮城県の18ヶ月マススクリーニングにて見い