

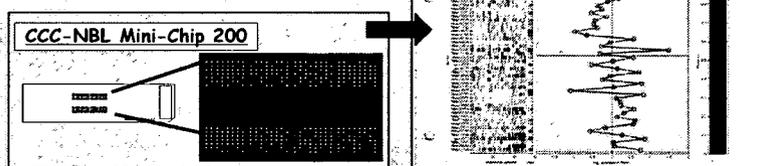
神経芽腫の遺伝子診断によるリスク分類

□ 遺伝子異常とリスク判定

- MYCN増幅、TrkA、1p del, 11q loss, 17q gain, etc.
- Genomic (chromosomal) aberrations (Nakagawara)

□ 「診断用DNAチップ」(中川原):

予後と関連の強い200個の遺伝子の
発現パターンから予後予測
→臨床研究から実用化へ



神経芽腫・小児がんを対象として

- 神経芽腫・小児がん: 希少疾患だが、高度な治療技術を要する
- 医療体制の整備: 集約、高度専門化、均てん化に関する検討
- 臨床試験: 希少疾患を対象としたグループ研究と臨床試験の方法論(効率的な試験デザインやデータマネジメント)の検討、小児がんの生存の質(QOL)評価法の開発研究

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

神経芽腫の新しいリスク分類構築のための遺伝子解析

分担研究者 中川原 章 千葉県がんセンター研究局 局長

研究要旨

小児がんの治癒率が向上するなか、未だに難治性である神経芽腫の根治を目指して日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）が結成され、適切な治療法選択のための新しいリスク分類の開発が緊急の課題となっている。我々は、過去12年におよぶ神経芽腫検体センターとしての実績を踏まえ、神経芽腫の新しいリスク分類構築のための遺伝子解析を展開した。その結果、神経芽腫はゲノム異常のパターンにより発がん機構が異なると思われる3つの大きなグループに分けられ、また、それぞれが1p loss、MYCN増幅、11q loss、17 gainの組み合わせによりサブタイプに分けられた。さらに、それらサブタイプの再構成により、臨床的に応用可能なリスク層別化グループとしてCG1、CG2、CG3を分類した。これに、従来より実用化のための臨床評価を行っている神経芽腫ミニチップ200を用いた発現解析を加えることにより、新しいリスク分類の評価基盤を確立した。今後、新規症例についてこれらを検証するシステムを確立し、それをグループスタディとの連携により臨床的に評価する。

A. 研究目的

神経芽腫は、治療が発達した現在もなお治癒率の極めて低い小児悪性固形腫瘍である。そのため、このような難治性神経芽腫の新しい治療戦略として、網羅的なゲノム情報に基づいたリスク分類の確立と新規治療薬の開発が待たれている。そこで、本プロジェクトでは前者の確立のための方策を展開することを目的とした。

B. 研究方法

神経芽腫ゲノム異常の後方視的解析は243例を対象として、BACアレイによるアレイCGH法を用いて行った。また、神経芽腫の遺伝子発現解析は、我々がすでに開発しSRL社においてカスタム化した神経芽腫予後予測用ミニチップを用いて行った。前方視的解析は、日本神経芽腫スタディグループとの連携に基づいて行った。

（倫理面への配慮）

本研究で行った臨床検体を用いた実験は、関連法規を遵守し、千葉県がんセンター倫理審査委員会の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払っ

て実施した。

C. 研究結果

1) 網羅的ゲノム異常解析による神経芽腫リスクの再層別化

神経芽腫の網羅的ゲノム異常を3つのグループ（GGS, GGP, GGW）に分けた。それぞれはさらに予後の異なるサブグループ（GGS: GGSa, GGSs; GGP: GGP1a, GGP1s, GGP2a, GGP2s, GGP3s, GGP4s; GGW: GGW1s, GGW3s, GGW4s, GGW5s）に分けられたが、予後の類似性からそれらを再編し、臨床的リスク分類に役立つ3つの臨床的ゲノム異常グループ（累積生存率；CG1：86%、CG2：53%、CG3：28%）に再分類した。

2) 具体的検討課題の抽出

最も重要な点は、ほとんどゲノム異常が見られないのにMYCNのみ増幅した群GGSaの予後が極めて悪いことと、MYCN増幅した3つのサブタイプ（GGSa, GGP1a, GGP2a）のうちGGP2aのみで生存例が見られること、の2点であった。それらの原因または理由は不明であるが、今後、症例を増やして詳細に分析する必要があると思われる。

3) 神経芽腫ミニチップによる予後予測シス

テムの評価

我々が開発した予後予測用ミニチップの検査は、現在までに80例以上を対象に行っているが、さらに症例を増やし、長期のフォローアップを行う必要があると思われた。

4) ゲノム異常パターンと遺伝子発現プロファイルの組み合わせによる前方視的解析計画
我々が開発したゲノム異常パターンと遺伝子発現プロファイルによる予後予測を統計学的に検索したところ、多変量解析結果により両者は独立した予後因子であることが明らかになった。したがって、両者の組み合わせによるより精度の高い予後予測が可能であると思われた。

D. 考察

網羅的なゲノム異常パターンによる神経芽腫予後の層別化が実現可能になった。また、遺伝子発現プロファイルによる予後予測システムを組み合わせることにより、神経芽腫の個別化医療が現実のものとなってきた。さらに、すでにこの両者を組み合わせて、過去の難治性神経芽腫治療プロトコールに参加した症例の詳細な分析を現在行っている状況である。臨床症例を対象とした前向き臨床試験を遂行することによって、実社会における臨床的評価を行えば、これらの成果を社会還元できるものと期待される。

E. 結論

神経芽腫の新しいリスク分類を提唱した。これにより、発がんの機構解明のアプローチがより鮮烈に描き出され、これから発症する神経芽腫のリスク分類を層別化と個別化に分け、個々の症例に対して行っていくよう努力する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 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 Lett.* 247:253-258, 2007
2. Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K, Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, Nakagawara A. Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins α and β in hepatoblastomas and its prognostic significance. *Oncol. Rep.* 17:341-344, 2007
3. 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. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133:185-192, 2007
4. Antonelli A, Lenzi L, Nakagawara A, Ozaki T, Chiaretti A, Aloe L. Tumor suppressor proteins are differentially affected in human ependymoblastoma and medulloblastoma cells exposed to nerve growth factor. *Cancer Investigation* 25:94-101, 2007
5. Yamamoto H, Ozaki T, Nakanishi M, Kikuchi H, Yoshida K, Horie H, Kuwano H, Nakagawara A. Oxidative stress induces p53-dependent apoptosis in hepatoblastoma cell through its nuclear translocation. *Genes to Cells* 12:461-471, 2007
6. Nakamura Y, Ozaki T, Niizuma H, Ohira M, Kamijo T, Nakagawara A. Functional characterization of a new p53 mutant generated by homozygous deletion in a neuroblastoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354:892-898, 2007
7. Nakanishi H, Ozaki T, Nakamura Y, Hashizume K, Iwanaka T, Nakagawara A. Purification of human primary neuroblastomas by magnetic beads and their in vitro culture. *Oncol. Rep.* 17:1315-1320, 2007
8. Nimura Y, Kawata T, Uzawa K, Okamura J, Liu C, Saito M, Shimada H, Seki N, Nakagawara A, Ito H, Ochiai T, Tanzawa H. Silencing Ku80 using small interfering RNA enhanced radiation sensitivity in vitro and in vivo. *Int. J. Oncol.* 30:1477-1484, 2007
9. Takahashi M, Ozaki T, Takahashi A, Miyauchi M, Ono S, Takada N, Koda T, Todo S, Kamijo T, Nakagawara A. DFF45/ICAD restores cisplatin-induced nuclear fragmentation but not DNA cleavage in DFF45-deficient neuroblastoma cells. *Oncogene* 26:5669-5673, 2007
10. Furuya K, Ozaki T, Hanamoto T, Hosoda M, Hayashi S, Barker PA, Takano K, Matsumoto M, Nakagawara A. Stabilization of p73 by nuclear I κ B kinase- α Mediates Cisplatin-induced Apoptosis. *J. Biol. Chem.* 282:18365-18378, 2007
11. Nakanishi M, Ozaki T, Yamamoto H, Hanamoto T, Kikuchi H, Furuya K, Asaka M, Delia D, Nakagawara A. NFB1/MDC1 associates with p53 and regulates its function at the crossroad between cell survival and

- death in response to DNA damage. *J. Biol. Chem.* 282:22993-23004, 2007
12. Iwao-Koizumi K, Maekawa K, Nakamura Y, Saito S, Kawamoto S, Nakagawara A, Kato K. A novel technique for measuring variations in DNA copy-number: competitive genomic polymerase chain reaction. *BMC Genomics* 8:206, 2007
 13. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A. TAp63-dependent induction of growth differentiation factor 15 (GDF15) plays a critical role in the regulation of keratinocyte differentiation. *Oncogene* 27:409-420, 2008
 14. Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, Nakamura Y, Isogai E, Hirata T, Yoshida Y, Todo S, Kaneko Y, Albertson DG, Pinkel D, Feuerstein BG, Nakagawara A. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene* 27:441-449, 2008
 15. Yoshida K, Ozaki T, Furuya K, Nakanishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Omura K, Nakagawara A. ATM-dependent nuclear accumulation of IKK- α plays an important role in the regulation of p73-mediated apoptosis in response to cisplatin. *Oncogene* 27:1183-1188, 2008
 16. Kurata K, Yanagisawa R, Ohira M, Kitagawa M, Nakagawara A, Kamijo T. Stress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa up-regulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells. *Oncogene* 27:741-754, 2008
 17. Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. Sp1-mediated transcriptional regulation of NFB1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway. *Genes Cells.* 13:53-66, 2008
 18. Okoshi R, Ozaki T, Yamamoto H, Ando K, Koida N, Ono S, Kota T, Kamijo T, Nakagawara A, Kizaki H. Activation of AMP-activated protein kinase induces p53-dependent Apoptotic Cell Death in Response to Energetic Stress. *J. Biol. Chem.* 283:3979-3987, 2008
 19. Arai H, Ozaki T, Niizuma H, Nakamura Y, Ohira M, Sugita K, Nakagawara A. ERAP140/Nbla10993 is a novel favorable prognostic indicator for neuroblastoma and induced in response to retinoic acid. *Oncol. Rep.* (in press)
 20. Li Y, Ozaki T, Kikuchi H, Yamamoto H, Ohira M, Nakagawara A. A novel HECT-type E3 ubiquitin protein ligase NEDL1 enhances the p53-mediated apoptotic cell death in its catalytic activity-independent manner. *Oncogene* (in press)
 21. Koida N, Ozaki T, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Ando K, Okoshi R, Kamijo T, Omura K, Nakagawara A. Inhibitory role of Plk1 in the regulation of p73-dependent apoptosis through physical interaction and phosphorylation. *J. Biol. Chem.* (in press)
 22. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A. DeltaNp63/BMP-7-dependent expression of matrilin-2 is involved in keratinocyte migration in response to wounding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (in press)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

神経芽腫に対する標準的外科療法の確立（Imaged Defined Risk Factor の導入）

分担研究者 林 富 東北大学・小児外科 教授

研究要旨

日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）における低・中間リスク WG グループにおける活動を中心に行い、低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、手術前の画像診断によって腫瘍摘出に対する Risk Factor を判定する Image Defined Risk Factors (IDRF) を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指している。

A. 研究目的

JNBSG における・中間リスク群における外科治療ガイドラインの確立と Image Defined Risk Factors (IDRF) を導入した安全な画一した外科手術の確立

B. 研究方法

JNBSG における低・中間リスク WG グループにおける活動において、文献的検索、本邦における過去神経芽腫症例の検討から本邦における IDRF システムの確立、及び、IDRF を導入した外科治療ガイドラインの作成、外科治療報告用紙の作成を試みた。

C. 研究結果

1) IDRF に関して

画像評価（造影 CT または MRI）より以下の項目の有無について判定する。項目のうち一つでも「有」と判断されれば、IDRF 陽性とする。以下、現時点での IDRF 案を示す。

(1) 頸部：

- ① 腫瘍が総頸動脈、あるいは椎骨動脈、あるいは内頸静脈を巻き込んでいる。
- ② 腫瘍が頭蓋底に浸潤している。腫瘍が気管を圧排している。

(2) 頸・胸部接合部：

- ① 腫瘍が腕神経叢を巻き込んでいる。

- ② 腫瘍が鎖骨下静脈、あるいは椎骨動脈、あるいは総頸動脈を巻き込んでいる。
- ③ 腫瘍が気管を圧排している。

(3) 胸部：

- ① 腫瘍が大動脈あるいは主分岐血管を巻き込んでいる。
- ② 腫瘍が気管あるいは主気管支を圧排している。
- ③ T9 と T12 間の横隔膜と椎体の接合部に浸潤している縦隔腫瘍。

(4) 胸腹部：

- ① 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。

(5) 腹部・骨盤部：

- ① 腫瘍が肝門部または肝十二指腸靱帯に浸潤している。
- ② 腫瘍が腸間膜根部での上腸間膜動脈の分枝に浸潤している。
- ③ 腫瘍が腹腔動脈あるいは上腸間膜動脈の根部を巻き込んでいる。
- ④ 腫瘍が腎実質に浸潤している。
- ⑤ 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。
- ⑥ 腫瘍が腸骨血管群を巻き込んでいる。
- ⑦ 骨盤部腫瘍が坐骨切痕を越えて伸展している。

(6) ダンベル型腫瘍：

- ① どの部位であっても神経症状を伴うダンベル型腫瘍であれば IDRF あり。
- ② 症状のないダンベル型腫瘍は記載のみに留め、IDRF とはしない。

(7) 周囲臓器への直接浸潤：

- ① 心嚢、横隔膜、腎、肝、十二指腸、脾、腸間膜。

(8) 以下の項目については、記載されるべきだが、IDRF とは見なさない。

- ① 多中心性腫瘍
- ② 胸水（悪性細胞を含む、含まないに関わらず）
- ③ 腹水（悪性細胞を含む、含まないに関わらず）

2) 低・中間リスク群外科治療ガイドライン

以下に現時点における低・中間リスク群に対する外科治療ガイドライン案を示す。

2 初期手術適応について

(1) 一期的手術

- ① 術前画像評価（造影 CT または MRI）による Image Defined Risk Factors（IDRF）を有しない症例

(2) 生検

- ① 術前画像評価（造影 CT または MRI）による IDRf をひとつでも有する症例

3 一期的初期手術ガイドライン：

原発部位に関わらず、IDRF が陰性であれば、原則として周囲臓器を温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。ただし主要臓器を合併切除しなければならない場合、主要血管を犠牲にしなければならない場合は敢えて全摘を完遂する必要はなく、臓器・血管温存に努める。

(1) 副腎、後腹膜原発

- ① 肝、腎、脾、脾臓を温存して腫瘍を摘出する。

腎動脈の攣縮にはキシロカインに浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を施行し、腎温存に留意する。

(2) 縦隔

- ① ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、神経損傷を避ける。
- ② また、椎弓切除は原則的には行わない。（後腹膜原発の場合も同様とする）
- ③ ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間（通常 72 時間以内）で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。

(3) 頸部

- ① 頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けて腫瘍の切除を行う。

(4) 仙骨前

- ① 内外腸骨動脈などの主要血管の損傷をさけて腫瘍の切除を行う。
- ② 神経根の温存に留意する。

(5) リンパ節の郭清

- ① 原則として系統的リンパ節郭清は行わず、staging のためのサンプリングのみを行う。
- ② 転移リンパ節と思われる 2.0 cm 以上のリンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上で active な腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。

4 生検ガイドライン：

- (1) 組織学的診断と同時に、腫瘍の生物学的特性の評価や遺伝子検索のための検体も確保できるよう、可能な限り十分量の組織の採取を行う。
- (2) すなわち少なくとも 1cm 角相当の腫瘍を採取することが望ましく、針生検による腫瘍採取は本ガイドラインでは推奨しない。
- (3) 生検部位としては原発巣が望ましいが、明らかに転移を有する大きなリンパ節からでも良い。
- (4) 腫瘍塊をみて肉眼的に性状が異なる（白色部と

赤色部)と判断される場合には、両者から生検を行う。

(5) 中心壊死している場合があるので、被膜直下の部を出来るだけ鋭的に(腫瘍挫滅を避けるため)採取する。

(6) これらの作業は鏡視下で行える場合は、その侵襲度の軽減というメリットから鏡視下生検を考慮してもよいが、現時点では腹腔鏡下生検術は、推奨できる証拠がない。また、内視鏡下生検は保険診療範囲外となる。

5 Second look operation 適応について

所定の化学療法が終了し、腫瘍が小さくなり Surgical Risk Factor が減少すれば切除の適応となる。

(1) 切除

① 原発巣の摘出：原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。

(a) 副腎、後腹膜原発

➢肝、腎に浸潤がある場合で、生物学的予後不良因子を有する場合は surgical margin を十分にとり、必要ならば一部合併切除を行う。

➢機能のある腎は温存する。腎血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合、血管外膜を残して、腎血管を温存し、腎合併切除を極力避ける。

➢腎動脈の攣縮にはキシロカインまたはパパベリンを使用し、攣縮を軽減しつつ手術を続行し、腎温存に努める。

➢広範な腎実質浸潤がある場合、術中凍結切片にて viable tumor cells による浸潤ならば腎合併切除をする。腎合併切除を行っても、腫瘍全摘出困難な場合

は、腎を温存して、可及的に腫瘍切除を行う。

➢腹腔動脈や上腸間膜動脈などの腹部大動脈からの主要な血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合は、腫瘍被膜内切除にて(血管外膜は損傷しない範囲で)血管を温存してできるだけ腫瘍を切除するものとする。

➢脾臓への直接浸潤、あるいは、脾動静脈を巻き込んでいる場合でも、脾温存によるできるかぎりの腫瘍切除とする(特に5才未満の症例)。

(b) 縦隔

➢ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、神経損傷を避ける。また、椎弓切除は原則的には行わない。(後腹膜原発の場合も同様とする)。

➢横隔膜は、できるだけ温存するが、viable tumor cells による浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(c) 頸部

➢頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けてできるだけ腫瘍の切除を行う。

➢気管形成を必要とするような腫瘍切除は行わない。甲状腺に浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(d) 仙骨前

➢内外腸骨動脈などの主要血管の損傷をさけてできるだけ腫瘍の切除を行う。神経根の温存にできるだけ留意する。

② リンパ節の郭清

(a) 原則として系統的リンパ節郭清は行わないものとする。

(b) 転移リンパ節と思われる 2.0 cm 以上のリ

リンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上で active な腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。

(c) 2.0 cm 以上のリンパ節の腫大したリンパ節が手術時にない場合、治療前に転移の見られた部位のリンパ節サンプリングを行う。

(2) 生検あるいは部分切除

① 所定の化学療法が終了しても、十分な腫瘍の縮小が得られず、IDRF も陰性化していない場合は、腫瘍生検または部分切除を推奨する。腫瘍が分化している可能性があるためである。

(a) この際、腫瘍内 heterogeneity がしばしば存在するので、画像上または肉眼上腫瘍の性状が異なる部分はそれぞれ病理組織の確認を行う。

(b) 病理組織像を参考にして、後の治療方針を決定する。

(3) 手術なし

① 所定の化学療法後、画像上腫瘍が認められず、生検する対象が認められない場合は、手術は行わない。

D. 考察

上記に示した現在の IDRF システム案、及び、外科治療ガイドライン案が、実施可能であるのかに対して、過去の本邦の神経芽腫症例に関して検討の必要があると思われる。また、JNBSG の外科療法委員会として以下の項目に関して、今後、活動を予定している。

1. 低・中間リスク群の臨床試験に組み込まれた外科治療ガイドラインの確立。
2. IDRF システムの確立、及び IDRF 記載用紙の作成。
3. IDRF の判定に関するコンサルトシステムを放射線科医と検討する。
4. IDRF の記載形式、コンサルトシステムに関して、高リスク群の治療にも活用することの意義に関し

ての検討。

E. 結論

JNBSG における低・中間リスク WG グループにおける活動を中心に行い、低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、IDRF を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指している。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願、登録状況

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

「標準的治療の確立」

分担研究者 金子道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科小児外科学
(筑波大学附属病院副院長)

研究要旨

わが国の小児死亡原因として、不慮の事故に次ぐ順位を占めるのが小児がんである。小児がんは造血器腫瘍、脳腫瘍および固形腫瘍の3群に分けられるが、固形腫瘍の中で最も多いのが神経芽腫であり、小児がん全体の約10%を占める。一方で、国内での年間発生数が150-200例程度の希少疾患である神経芽腫の研究にあたっては、多施設共同研究が必須である。神経芽腫の臨床研究の分野においては、進行神経芽腫に対するシスプラチンの計画的使用、または乳児の尿を用いたマスキングなど、わが国発のアイデアが、世界的なインパクトを与えてきた。これらの財産を引き継ぎ、将来の神経芽腫の治療成績を更に向上させることが、われわれの責務である。

臨床研究を全国的規模で行うことを目的として、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）が組織された。平成18年5月に正式に発足し、各参加施設の代表者の投票によって、初代会長として金子道夫が選出された。国内に小児がんのグループ研究組織は複数あるが、JNBSGではこのような民主的手続きが採られたことは特筆すべきであり、公的研究費の利用にあたって、より望ましい体制が構築されたことになる。

神経芽腫の中央診断、および国際レベルに合致した臨床試験体制の基盤整備および臨床試験の実施、中央診断で使用した検体の余剰分を2次利用するための体制の構築として、小児がんデータセンター兼コントロールセンター（分担研究者 牧本敦）、第1検体センター（分担研究者 中川原章）、中央病理診断・第2検体センター（分担研究者 藤本純一郎）、JNBSG事務局（研究協力者 福島敬、筑波大学小児科）など、能率的役割分担の上、トランスレーショナルリサーチおよび臨床研究が実現され、今後の発展と研究成果の全国的・国際的な還元が期待されるものである。

A. 研究の背景

従来の神経芽腫の臨床研究は、公的補助金を獲得して、その研究費申請の責任者（主任研究者または研究代表者）が中心となって実施されてきた。すなわち初めから定められた責任者がリーダーシップを発揮する体制として実績をあげてきたが、参加者の増加と、組織の成長・成熟に伴い、研究実施体制の改善が必要になった。また多くの公的補助金は単年度毎に評価され、継続の可否検討・次年度配分額の調整がなされるという手続きがとられてきたため、研究の継続性が必ずしも保証されていなかった。小児がんの臨床試験のように、少なくとも3-4年以上にわたる中・長期研究計画の実現には、従来の班研究とは異なる体制が必要であった。

B. 研究目的

神経芽腫の治療成績を、標準治療の確立と新規治療の開発を通して、将来にわたって向上させ続けるために、臨床試験を基盤とした研究を継続的・効率的・民主的に行うための体制を構築することを目的とする。

C. 研究方法

わが国の小児がんの診療および研究を専門とする医師・研究者を対象として、神経芽腫の研究を目的とした新たな全国組織の結成を提案し、参加・協力者を募り、強固な体制を構築する。

D. 研究成果・考察

数年間の準備期間を経て平成18年5月に発足した日本神経芽腫スタディグループ JNBSG は、(1) 国内で神経芽腫の臨床試験

を実施するための施設（JNBSG 施設）、(2) 神経芽腫の中央診断・検体保存などを行い臨床試験およびトランスレーショナルリサーチの遂行を支援する施設（JNBSG 協力施設）が中心となり、(3) 上記2つの施設区分以外の医療機関または研究・教育機関に所属し、個人的に参加する医師・研究者（C 会員）をくわえたメンバー構成からなる。発足に当たり、各 JNBSG 施設代表者の投票によって、金子道夫が初代会長に選出された。平成20年2月までに、JNBSG 施設は107、JNBSG 協力施設は7、C 会員が12に達した。特に JNBSG 施設は、2 県を除く全ての都道府県に分布し、小児がん診療の均てん化という意味では、それを実現するための基盤となるものと考えられる。一方で、より高度の医療の実施、新規の先進的治療法の開発という意味においては、人的資源と試験参加者の集約化が必須であり、今後の検討課題である。

JNBSG の議決機関は運営委員会である。各地域代表の運営委員は、JNBSG 施設代表者の投票によって選出されたものであり、幹事および運営委員長を互選するという民主的手続きがとられていることは、従来の小児がんグループ研究や班研究とは全く異なる点である。国民の税金に由来する補助金を、透明性を高めた手続きをもとに、将来にわたって民主的に活用し、社会に還元するための体制が構築されたといつて良い。

JNBSG 研究の実行・支援体制として、各恒常委員会、各専門委員会、事務局、データセンター・コントロールセンター、中央診断センター・検体センターなど、臨床試験及びトランスレーショナルリサーチを支援するための基盤となる体制が整備された。

既に2つの臨床試験が開始された。1つは「高リスク群神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第2相臨床試験」、他方が「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の早期第2相臨床試験」であり、平成20年2月時点で、前者では51施設、後者では10施設が、各々の施設審査などの手続きを完了した。更に自家造血幹細胞移植の前処置として、わが国独自のレジメンを検証するための高リスク群対象の臨床試験、中間リスク群・低リスク群に対する臨床試験を、プロトコル検討委員会において、来年度の開始を目標に準備中である。一方で、臨床試験に参加しない症例についても、その臨床情報や中央診断検体の2次利用は、何にも替え難い医学情報・財産となるため、観察研究が主体の臨床試験として、既にプロトコル案の作成が終了した。臨床試験プロトコル案は、JNBSG 恒常委員会の1つである研究審査委員会による評価・修正の後、全 JNBSG 施設に配布され、それぞれの施設倫理審査・施設研究審査委員会による承認を得た JNBSG 施設から順次、開始される。

JNBSG に関する下記の資料を添付する。

- 1) JNBSG 規約（総則・細則）
- 2) 参加申請書書式
- 3) 参加施設一覧
- 4) 運営委員会構成員一覧
- 5) 各委員会構成員一覧
- 6) 第3回 JNBSG 総会・研究会議事
- 7) 第3回 JNBSG 研究会抄録集

E. 結論

従来の公的補助金と直結した従来の班研究体制を改革して、民主的運営、資金活用の透明性、および研究体制の継続性を保証できる組織として日本神経芽腫スタディグループ JNBSG が、実質上の活動を開始した。今後の大きな発展が期待される。

F. 健康危機情報

分担研究報告書につき不記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 金子道夫：神経芽腫
別所文雄、杉本 徹編：新小児がんの診断と治療 pp262-269, 診断と治療社（東京）2007
- 2) 金子道夫：神経芽腫
山口徹、北原光夫、福井次矢編：今日の治療指針 2008 年版 pp1018, 医学書院（東京）2008
- 3) 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. J Cancer Res Clin Oncol. 133:185-92, 2007
- 4) Suita S, Tajiri T, Kaneko M, Hirai M, Mugishima H, Sugimoto T, Tsukuchida Y. Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. J Pediatr Surg : 42:489-493, 2007

5) 中尾朋平、福島 敬、清水崇史、松永真紀、斉藤貴志、宮田大揮、菊地 斉、斉藤誠、吉松昌司、一戸美佳、杉浦正俊、金子道夫、松井 陽. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 動員ヒドロキシエチルでんぷん(HES) 非使用採取法による同種顆粒球輸血の安全性と有効性について. 小児がん. 43(4):725-729, 2007

6) Kaneko S, Kaneko M, Ishibashi M. Vascular Endothelial Growth Factor Expression is Closely Related to Irinotecan-mediated Inhibition of Tumor Growth and Angiogenesis in Neuroblastoma Xenografts. Cancer Science (accepted)

2. 学会発表

1) 工藤寿美、小室広昭、金子道夫、堀哲夫、楯川幸弘、瓜田泰久、井上成一朗、渡邊美穂. 頸部縦隔神経芽腫術後横隔神経麻痺に対して胸腔鏡下横隔膜縫縮術を施行した1乳児例. 第14回北関東機能温存手術研究会(東京) 2007. 2. 24

2) Komuro H, Saihara R, Shinya M, Takita J, Kaneko S, Kaneko M, Hayashi Y. Identification of side population cells(stem-like cell population) in pediatric solid tumor cell lines. 40th annual meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, Queenstown, New Zealand 2007. 4. 15-19

3) Kaneko M, Watanabe M, Hori T, Komuro H, Hirai M. Prolonged Airway Obstruction Due

to Cervico-mediastinal Neuroblastoma in Neonates and Infants. How to Manage? 40th annual meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, Queenstown, New Zealand 2007. 4. 15-19

4) 中尾朋平、福島 敬、清水崇史、金子節子、長澤俊郎、金子道夫、小野寺雅史、松井 陽. 神経芽腫浸潤と造血障害—第1報:マウス神経芽腫細胞株の HSV-TK 遺伝子導入と GCV 感受性. 第110回日本小児科学会(京都) 2007. 4. 20-22

5) 金子節子、村田 逸、金子道夫. ヒト神経芽腫移植ヌードマウス腫瘍に対する 5-methylselenocysteine の CPT-11 作用増強の検討. 第44回日本小児外科学会(東京) 2007. 5. 31-6. 2

6) 金子道夫. 進行神経芽腫に対する術中照射併用 delayed surgery の意義. 第44回日本小児外科学会(東京) 2007. 5. 31-6. 2

7) 神保教宏、堀 哲夫、金子道夫、小室広昭、楯川幸弘、井上成一朗、瓜田泰久、工藤寿美、松原正樹. 成人期に達した Peutz-Jeghers 症候群の1例. 第215回茨城外科学会(水戸) 2007. 7. 7

8) Nakamura Y, Ohira M, Takenobu H, Fujimoto S, Kaneko M, Kamijo T, Nakagawara A. Molecular diagnosis of neuroblastoma; the nation-wide on-line report system. 第66回日本癌学会(横浜) 2007. 10. 3-5

9) 金子道夫、金子節子. ヒト神経芽腫移植
ヌードマウス腫瘍に対するセレン化合物
Se-methylselenocysteine の CPT-11 作用
増強効果. 第 66 回日本癌学会 (横浜)
2007. 10. 3-5

10) Kaneko M, Kaneko S. Modulation of the
therapeutic efficacy of irinotecan by
5-methylselenocysteine against human
neuroblastoma xenografts.
SIOP 2007, (Mumbai, India) 2007. 11. 2

11) 金子節子、鈴木健之、金子道夫. ヒト神
経芽腫移植ヌードマウス腫瘍に対するセレ
ン化合物 Se-(methyl)selenocysteine の
CPT-11 作用増強効果. 第 23 回日本小児が
ん学会 (仙台) 2007. 12. 15-16

12) 村田 逸、金子節子、金子道夫. 小児
横紋筋肉腫に対する Irinotecan 及び
Cyclophosphamide の効果的投与法. 第 23 回
日本小児がん学会 (仙台) 2007. 12. 15-16

13) 牧本 敦、石田裕二、井田孔明、熊谷
昌明、多賀 崇、永利義久、麦島秀雄、木
村利美、金子道夫. 医師主導治験「難治性
小児悪性腫瘍に対する塩酸イリノテカン
(CPT-11) の第 1-11 相臨床試験」の進捗報
告. 第 23 回日本小児がん学会 (仙台)
2007. 12. 15-16

14) 家原知子、細井創、浜崎豊、田中丈夫、
金子道夫、黒岩実、麦島秀雄、中川原章、
田尻達郎、河野嘉文、澤田淳、杉本徹.
神経芽腫病期4Sの臨床的検討—乳児神経芽
腫登録例から— 第23回日本小児がん学会

(仙台) 2007. 12. 15-16

15) 小室広昭、渡邊美穂、金子道夫、堀哲
夫、楯川幸弘、工藤寿美、瓜田泰久、南 学、
菅野雅人. 極めて稀な Presacral cystic
neuroblastoma の 1 例. 第 23 回日本小児
がん学会 (仙台) 2007. 12. 15-16

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項なし。

JNBSG 規約改正案 ー運営委員長の記載についてー

総則

(役員)

第6条

JNBSG には以下の役員をおく。役員 の任期と選出方法は細則で定める。

- | | |
|----------------------|--------------|
| 1) 会長 | 1名 |
| 2) 副会長 | 1名 |
| 3) 幹事 | 6名(副会長1名を含む) |
| 4) <u>運営委員長</u> | 1名 |
| 4)5) <u>運営委員</u> | 20-30名 |
| 5)6) <u>監事</u> | 2名 |
| 6)7) <u>事務局長</u> | 1名 |
| 7)8) <u>データセンター長</u> | 1名 |
| 8)9) <u>検体センター長</u> | 1名 |

書式変更：箇条書きと段落番号

(役員 の職務)

第7条

1. 会長は、JNBSG を代表する。幹事会、運営委員会を招集する。幹事会では議長を担当する。
2. 副会長は会長を補佐する。
3. 幹事は JNBSG の活動を企画・立案し、予算案を提出する。
4. 運営委員長は、運営委員会の責任者として議長を担当し、運営委員の意見の調整と取りまとめを行う。
- 4-5. 運営委員は運営委員会を構成し、JNBSG の活動を審議し、執行する。
- 5-6. 監事は、JNBSG の会計を監査する。
- 6-7. 事務局長は、事務局を統括する。年に1回運営委員会にて会計報告を行う。
- 7-8. データセンター長は、データセンターを統括する。
- 8-9. 検体センター長は、検体センターを統括する。

書式変更：箇条書きと段落番号

細則

(役員を選出方法および任期等)

第3条

1. 会長は運営委員会で運営委員の中から別途定める手順に基づく選挙により選出する。任期は3年、再任は1回までとする。
2. 副会長は会長が幹事の中から指名する。任期は3年、再任は1回までとする。会長・副会長は、委員会の委員長は兼任できない。
3. 委員会の委員長は幹事会で推薦し、運営委員会で決定する。委員会の委員は委員長が指名し、運営委員会で承認する。任期は3年、再任は1回までとする。
4. 運営委員は20名以上30名以内とする。任期は3年で再任を妨げない。JNBSG 会員の中から別途定める手順に基づく選挙により選出する。人数は地域性を考慮し、北海道1、東北2、関東甲信越10、東海北陸3、近畿4、中四国2、九州3とする。会長は会の運営に必要な運営委員を別途に若干名指名することができる。
5. 運営委員長は、運営委員の互選にて選任する。任期は3年、再任は1回までとする。運営委員長は、会長、副会長、または幹事との兼任を可能とする。
- 5-6. 幹事会は、会長、と副会長、および運営委員長を含む7名以内の委員から構成される。幹事は運営委員の中から運営委員の互選で選任する。任期は3年、再任は1回までとする。
- 6-7. 監事は、運営委員以外の JNBSG 会員から運営委員会で選任する。監事は運営委員会に出席できるが、議決権はない。監事の任期は3年とし、再任を認めない。
- 7-8. データセンター長および検体センター長は、それぞれ運営委員会において承認されたデータセンターおよび検体センターから選出され、幹事会がこれを承認する。事務局長は、会長が任命し、幹事会がこれを承認する。データセンター長、検体センター長および事務局長は、運営委員会に出席する。

書式変更：箇条書きと段落番号

Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)

「JNBSG 施設」(A 会員を含む) 参加申請書

申請日 20 年 月 日

以下の通り、「JNBSG 施設」として、JNBSG の研究活動に参加致したく、ここに申請いたします。

【施設情報】

申請施設名 (公式フルネームで記載して下さい)		
施設所在地	(〒)	
施設研究責任者氏名	所属・職名	専門領域
電話 (内線)	FAX	E-mail address
()		
実務担当者氏名	所属・職名	専門領域
電話 (内線)	FAX	E-mail address
()		

- 各施設での自主臨床試験やその他の臨床研究の計画書(プロトコール)を審査する委員会について
 - 自主臨床試験の審査を行う委員会の名称を記載して下さい ()
 - その開催頻度を記載して下さい ()
 - 基礎的研究・疫学研究等、臨床試験以外の審査を行う委員会の名称を記載して下さい〔上記と同じ場合は「同上」として下さい〕 ()
 - 遺伝子研究の審査を行う委員会の名称を記載して下さい ()

- 最近の新規発症神経芽腫患者数について

2002年(1-12月)	2003年(1-12月)	2004年(1-12月)	2005年(1月以降)
人	人	人	人

- JNBSG メンバーシップに関する規約内容について

- 〔同意する・同意しない〕いずれかに○を付けて下さい
- 御意見がございましたら裏面の備考欄に御記載下さい

【裏面に続きます】

【続き】

- 集学的治療を行うチーム構成について

各専門科 1~4 は、最低 1 名の協力が必要です。裏面に記載された施設研究責任者と実務担当者は重複記載する必要はありません。これらの先生方には、施設研究責任者または実務担当者を通して御連絡をいただくこととなります。ただし、JNBSG 会員登録希望の方には、JNBSG から直接御連絡できる体制をつくりたい。紙面が足りない場合は、別紙に記載して御送付下さい。

専門領域	医師名	所属・職名 (施設外の医師の場合は施設情報も記載のこと)	JNBSG 会員登録の希望 (○×で記載)
1. 小児内科			
2. 小児外科			
3. 放射線科			
4. 病理診断科			
5. その他			

以上の記載に相違ありません。

申請責任者 (自署) _____ 20 年 月 日

備考

(J N B S G 事務局 受取日 20 年 月 日 : 担当者自署)

送付先 : J N B S G 事務局

〒305 - 8575

つくば市天王台 1 - 1 - 1

筑波大学小児科

福島 敬 宛

電話 : 029 - 853 - 3210、3525

FAX : 029 - 853 - 3164

Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)

「JNBSG 協力施設」(B 会員を含む) 参加申請書

申請日 20 年 月 日

以下の通り、「JNBSG 協力施設」として、JNBSG の研究活動に参加致したく、ここに申請いたします。

【施設情報】

申請施設名 (公式フルネームで記載して下さい)		
施設所在地	(〒)	
施設研究責任者氏名	所属・職名	専門領域
電話 (内線)	FAX	E-mail address
()		
実務担当者氏名	所属・職名	専門領域
電話 (内線)	FAX	E-mail address
()		

5. 各施設での自主臨床試験やその他の臨床研究の計画書(プロトコール)を審査する委員会について
 - (1) 自主臨床試験の審査を行う委員会の名称を記載して下さい ()
 - (2) その開催頻度を記載して下さい ()
 - (3) 基礎的研究・疫学研究等、臨床試験以外の審査を行う委員会の名称を記載して下さい〔上記と同じ場合は「同上」として下さい〕 ()
 - (4) 遺伝子研究の審査を行う委員会の名称を記載して下さい ()

6. JNBSG メンバーシップに関する規約内容について
 - (1) 〔同意する・同意しない〕いずれかに○を付けて下さい
 - (2) 御意見がございましたら裏面の備考欄に御記載下さい

【裏面に続きます】

【続き】

7. JNBSG 協力施設として貢献しうる内容について（自由記載）

--

8. 施設研究責任者・実務担当者以外の会員・研究協力者について

裏面に記載された施設研究責任者と実務担当者は重複記載する必要はありません。これらの先生方には、施設研究責任者または実務担当者を通して御連絡をいただくこととなります。ただし、JNBSG 会員登録希望の方には、JNBSG から直接御連絡できる体制をつくります。紙面が足りない場合は、別紙に記載して御送付下さい。

専門領域	医師・研究者名	所属・職名	JNBSG 会員登録の希望 (○×で記載)

以上の記載に相違ありません。

申請責任者（自署） _____ 20 年 月 日

備考

--

(J N B S G 事務局 受取日 20 年 月 日 : 担当者自署)

送付先：J N B S G 事務局

〒305 - 8575

つくば市天王台1 - 1 - 1

筑波大学小児科

福島 敬 宛

電話：029 - 853 - 3210、3525

FAX：029 - 853 - 3164