

共同研究などの枠組みの下で考えることが必要となっている。

(F 健康危険情報)

G 研究発表

1. 論文発表

Kunihiro Yamagata, Kouichi Hirayama, Kaori Mase, Naoto Yamaguchi, Masaki Kobayashi, Hideto Takahashi, Akio Koyama, Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: A 10-year follow-up study, *Kidney International*, 2007, 71, 159-166.

Enbo Ma, MD, Hideto Takahashi, PhD, Ayako Mizuno, Masafumi Okada, Kazumasa Yamagishi, Hiroyasu Iso, Stratified Age-Period-Cohort Analysis of Stroke Mortality in Japan, 1960 to 2000, *Journal of Stroke and Cardiovascular Diseases*, 2007, 16(3),91-102.

Hideto Takahashi, The relationship in the P-value between Fisher exact Δ test and original Fisher exact test on Odds Ratio, *Medicine and Biology*, 2007,

151(5),170-173.

Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M, and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Joint Working Groups for Guidelines for Prophylaxis, Risk Factors for In-hospital Mortality during Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease, Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease, *Am J Cardiol*,2008,101,114-118.

2. 学会発表

高橋秀人, コホート研究における要因曝露の誤分類の影響について, 日本公衆衛生学会 2007.10.

高橋秀人, 玉田孝幸, 福田洋, 春山康夫, 武藤孝司, レセプト医療費分解により生じる傷病名別年間外来医療費の差異, 日本疫学会 2008.1.

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 2006年、2007年に出版された神経芽腫の臨床研究のサイズと有意性

ID	published year	First Author	sample size	data collection (years)	sample size (per year)	Statistical Test ?	significance?	data collection	multi-center trial
1	2007	Buckley, SE	3			×	×		
2	2007	Nishimura, H	14	10	1.4	×	×	1995-2005	
3	2007	Matthay, KK	164			○	○		○
5	2007	Simon T	40			○	○		
6	2007	Kohler, JA	47	4	11.75	○	?	1999-2002	○
7	2006	Rubie, H	15			?	×		
10	2006	Schmidt M	111			○	○		○
11	2006	Adamson PC	17			×	×		
12	2006	Kushner BJ	124			○	○		○
13	2006	Fenig E	11	4	2.75	?	?	1999-2002	
15	2006	Navarro, S	120	5	24	○	○	1995-1999	○
16	2006	Kushner, BH	66			?	?		

表2 検出できる上積み効果
奏功率(割合)に関する二項検定

	n=40	n=60	n=120
p1=10%	26.0%	20.3%	13.4%
p1=30%	30.7%	25.0%	17.5%
p1=50%	29.5%	24.5%	17.7%
p1=70%	23.8%	20.2%	15.0%
p1=80%	18.9%	16.4%	12.4%

表3 検出できる上積み効果
生存確率に関するlog-rank検定

	n=40	n=60	n=120
S1=10%	39.1%	29.0%	17.9%
S1=30%	47.6%	37.7%	25.3%
S1=50%	44.1%	36.1%	25.5%
S1=70%		28.5%	21.1%
S1=80%			17.0%

斜線部は検出不能
逸脱割合2%(両群共通)

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

分担研究「臨床試験デザインおよびデータマネージメント・再発例の治療」

主任研究者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医長

研究要旨 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」および、当該研究班の第二号試験である「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療法の後期第 II 相臨床試験」の二つの臨床試験について、実際の臨床試験の進捗管理とデータ管理を行った。これらの臨床試験の計画、プロトコル作成、データ管理の経験を基に、来年度以降には再発例に有効な治療法開発に着手する予定である。

A. 研究目的

ヘルシンキ宣言と臨床研究倫理指針を遵守した臨床試験を実施するためには、倫理性の確保と同様に、科学的に証明可能な仮説に基づく臨床試験計画が必須である。データセンターと生物統計家を巻き込んで仮説証明のためのデザインを行うと同時にデータ管理を最適化し、当該臨床試験における倫理性と科学性を最大限に保証することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

以下のふたつの臨床試験について、国立がんセンター内に設置し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と進捗管理を行う。

臨床試験 1. 「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」

臨床試験 2. 「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療法の後期第 II 相試験」

臨床試験データ管理については、小児がんデータセンターで定めた業務手順に従い、症例登録毎に以下の業務を行っていく。

- (1) JNBSG 登録：神経芽腫患者が発生した際の症例登録で、これによって JNBSG 番号を発行して中央病理診断への検体送付の際の匿名化を行う。

(2) 臨床試験への症例登録：統計ソフトウェア

の SAS によってプログラムされた症例登録システムを用いて、データマネージャー 2 名の目視チェックとロジカルチェックの併用による正確な適格性チェックを行い、症例を登録する。

(3) 症例登録後に、登録施設へ症例報告書を送付する。これらの症例報告書のタイムリーな送付、回収状況のチェック等の進捗管理ができる進捗管理プログラムを作成した。症例報告書には、患者背景情報、治療内容、実際に投与された薬用量およびスケジュール、有害事象、腫瘍縮小効果、転帰、等、臨床試験のエンドポイントを算出するのに必要な項目が網羅されている。

(4) 症例報告書を回収し、必要に応じて記載内容のチェックや施設への問い合わせによる粗いデータクリーニングを行う。

(5) 6 ヶ月に 1 度、期間内に集積された症例報告書の疑義事項について、電話による問い合わせを行い、適切な修正を依頼する（中央モニタリング）。また、登録症例の追跡調査も同時に行う。この結果を「モニタリングレポート」にまとめ、研究組織へ配布して検討を行うと共に、効果安全性評価委員会の第三者的評価を受ける。

C. 研究結果

臨床試験の現時点での結果は、それぞれの研究代表者である当該研究班の分担研究者（麦島、熊谷）より本報告書内に記載されているので割愛する。以下、データ管理の観点から 2008 年 2 月に行ったモニタリング結果を要約する。

1. 「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」については、予定登録症例数の 68.8%にあたる 11 例を登録した。症例報告書の回収および問い合わせへの回答が遅延した施設が 1 施設あったが、後に対応をいただいた。適格性に関する問題症例として登録手続きに不備のあった症例 1 例、投与量変更規準の不遵守 2 例、評価項目の未検査 6 例、が抽出されたが、事務局の検討においていずれも許容範囲とされた。プロトコル中止規準の違反が 1 例挙げられた。安全性の評価として、重大な医学的事象が 2 例挙げられ、グループ内で情報共有および検討され、いずれも治療との因果関係は否定的と考えられた。その他の有害事象プロファイルは予期される範囲内であった。
2. 「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療法の後期第 II 相試験」については、予定登録症例数の 32.5%にあたる 13 例が登録されたが、症例報告書の回収がやや遅れている事も関係し、特記すべき問題は挙がらなかった。有害事象プロファイルは予期される範囲内であった。

(倫理面への配慮)

本研究では、臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させる。具体的には、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則および臨床研究に関する倫理指針に従って以下を遵守する。

試験プロトコールについては、倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に十分な説明と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。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）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、プロトコー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ールを作成し、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。

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。来年度以降にはこれらの臨床試験の計画、プロトコール作成、データ管理の経験を基に、再発例に有効な治療法開発に着手する予定である。

E. 結論

「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「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療法の後期第 II 相臨床試験」の二つの臨床試験について、実際の臨床試験の進捗管理とデータ管理を行った。

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

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

神経芽腫の分化と増殖のメカニズム解明に関する研究

分担研究者 菱木 知郎 千葉大学医学部附属病院 講師

研究要旨

神経芽腫細胞の分化・増殖・生存に重要な役割を果たすと考えられているsrcが、EGF・BDNFをはじめとする細胞外シグナルの制御にどのように関与するかについて、src阻害剤PP2をもちいて検討をおこなった。予想に反し、下流シグナル分子の活性化と細胞形態の変化の双方において、PP2が各細胞外シグナルにおよぼす影響は最小限にとどまった。

A. 研究目的

われわれはこれまでに神経芽腫細胞の分化・増殖・細胞死に関わる生物学的特性を決定する重要な因子の一つとしてsrcチロシンキナーゼに注目し解析を行ってきた。一方、さまざまな細胞外シグナルが受容体型チロシンキナーゼの活性化を介して神経芽腫の増殖・生存を促進することが知られている。Srcは、EGF受容体やRetに直接結合することが知られており、その下流のPI3-Kinaseシグナルの活性化に関与するとされています。今回、神経芽腫においてsrcは種々の受容体型チロシンキナーゼによるPI3-K経路の活性化に介在し、細胞の生存と増殖を促進するという仮説をたて、各々のシグナル伝達に及ぼすsrc阻害剤PP2の効果につき検討を行った。

B. 研究方法

材料として神経芽腫細胞株をもちいた。EGFシグナルの検討にSH-SY5Yを、BDNFシグナル解析にはSH-SY5YにTrkBを強制発現させたBR6細胞を、NGFシグナル解析にはSH-SY5YにTrkAを強制発現させたp23A4細胞を用いた。受容体型チロシンキナーゼの下流で重要な二つの経路、MAPキナーゼ経路とPI3キナーゼ経路の特異的な阻害剤を用い、細胞増殖・分化・生存に及ぼす効果と、各シグナルに共通するMAPキナーゼ経路とPI-3キナーゼ・Akt経路の活性化を検討した。増殖・生存解析にはMTTアッセイおよびBrdU取り込みアッセイを用いた。（倫理面への配慮）すべて樹立細胞株を用いた検討であり倫理的な障壁は生じない。

C. 研究結果

EGFによる増殖促進を、EGF処理後48時間における生細胞数で比較すると、EGF処理により増殖促進がみられた。この増殖促進効果は、PI3キナーゼ経路、MAPキナーゼ経路のいずれを阻害しても抑制されるが、PP2添加による影響

はわずかであった。BR6細胞において、BDNFによる増殖促進を検討すると、PI3キナーゼ経路、MAPキナーゼ経路のいずれを阻害してもBDNF増殖効果は抑制されたがPP2添加による影響はごくわずかでした。EGF、BDNFシグナルともにAktとMAPキナーゼの双方をリン酸化するが、PP2の添加によりこれらの分子のリン酸化は抑制されなかった。NGFによるp23A4株の神経分化誘導に関しても、PP2の添加は影響を及ぼさなかった。

D. 考察

結腸癌や膵臓癌ではsrcがEGFによる細胞増殖性シグナルに介在する重要な因子であり、がんの浸潤と転移に大きな役割を果たしていると考えられている。一方、神経芽腫においてはEGFのみならずBDNFも増殖刺激性のシグナルを制御することが知られているが、今回の解析によりこのいずれのシグナルに関してもsrcの制御に明らかにならなかった。この相違には癌腫の違いのみならず、神経組織特有のシグナル制御の存在が寄与している可能性がある。

E. 結論

神経芽腫の分化・増殖・細胞死に関わる細胞外シグナルへのsrcの関与は低い。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

該当なし

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

分担研究者 大喜多 肇 国立成育医療センター 室長

研究要旨 わが国における神経芽腫の多施設共同臨床研究における中央病理診断体制を整備し、順調に稼働させた。原則として2名の中央病理診断医によるコンセンサス診断システムを導入し、中央診断医間で高い診断一致率を得た。また、多施設共同臨床研究における中央病理診断に病理標本を用いた遺伝子検討を加えることができるかどうか検討した。

A. 研究目的

わが国の小児固形腫瘍の中で、脳腫瘍を除くと最も頻度が高い神経芽腫の予後を改善し、標準治療法を開発することを目的として、平成18年に日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）が発足した。その臨床試験を施行するにあたり基盤となる中央診断システムの整備とそのため検体センターを確立することを目的とした。

B. 研究方法

本年度は以下の研究を行った。①JNBSGの臨床試験の基盤となる、中央病理診断システム（以下、中央病理診断）を整備・実施した。

本中央診断システムの概要を以下に記す。①神経芽腫が疑われる患者が発生したとき、患者あるいは代諾者に、所定の書式にてインフォームド・コンセントを行う。②参加施設よりデータセンターへ患者発生を登録し、JNBSG番号の発行をうける。③中央病理診断用のプレパラート（全ての部位のHE染色標本と代表的な部位の未染色プレパラート7枚）をJNBSG第二検体

センターへ送付する。④必要に応じ、免疫染色等（tyrosine hydroxylase, PGP9.5等）を行う。

⑤中央病理診断医が、International Neuroblastoma Pathology Classification（INPC）に従った診断を下す。⑥原則として、3名の中央病理診断医のうち、少なくとも2名の合意をもって、診断とする。⑦診断結果を参加施設へ連絡する。

また、病理組織標本を用いた遺伝子解析の実行可能性についても検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験に当たってはあらかじめ参加者あるいは代諾者に対し、インフォームド・コンセントを実施した。JNBSGの中央病理診断整備・実施に当たっては、国立成育医療センターの倫理委員会に申請し、承認を得た。

C. 研究結果

2008年1月までに、中央病理診断に登録された症例は合計33例であった。そのうち、32例が神経芽腫と診断され、1例は、壊死のみであったため、診断不可能とされた。32例のうち、

INPC の Favorable histology が 6 例、Unfavorable histology が 24 例であった。2 例はクラッシュアーチクトが強い等の理由により組織学的所見が十分に得られず、免疫染色等により神経芽腫と診断はできるものの INPC 分類は不可能であった。なお、32 例中、INPC 分類による Neuroblastoma は 24 例、Ganglioneuroblastoma, intermixed は 2 例、Ganglioneuroma は 1 例、Ganglioneuroblastoma, nodular は 5 例であった。また、mitosis-karyorrhexis index は、high が 7 例、intermediate が 5 例、low が 8 例であった。

また、神経芽腫のリスク分類のためには MYCN 遺伝子の増幅の有無の情報が必要とされる。これらは、通常、捺印標本を用いて解析されるが、通常の病理診断で用いられるホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて判定することが可能かどうか、また、臨床試験に組み入れることが可能かどうかを検討した。

ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて Fluorescence in situ hybridization (FISH)を行ったところ、パラフィン包埋切片では 7 例中 5 例でシグナルを得ることができた。しかしながら、ホルマリン固定パラフィン切片では、捺印標本と比較し背景の蛍光が増強した。また、MYCN のシグナルは十分な強度で得られたが、コントロールとして用いた 2 番染色体短腕近傍のプロブはシグナルが低い傾向にあった。

D. 考察

JNBSG における中央病理診断システムは、順調に運用され、臨床試験遂行に必要な情報を十分発信した。また、中央病理診断医間の診断一致率も高く、コンセンサス診断が可能であった。一部では、クラッシュアーチファクト等のため、INPC ができない症例も存在した。临床上、少数

の症例において、このような状況になることはやむを得ない側面があり、症例毎に対応が必要と考えられた。

INPC は神経芽腫専門病理医間での診断一致度は比較的高いが、一般病理医間における診断一致度は、十分高くない可能性が考えられ、今後は、診断の標準化に向け施設病理医とのより密接な関連を構築する必要性が考えられた。

また、ホルマリン固定パラフィン切片を用いた FISH 法は、腫瘍捺印標本を用いた FISH 法と比較して、感度の低下、背景シグナルの増加は否めないものの、多くの症例で実行可能であった。MYCN 遺伝子増幅判定は、腫瘍捺印標本を用いて行うべきであるが、必要に応じてホルマリン固定パラフィン切片を用いた FISH も臨床試験に組み入れることも可能と考えられた。

E. 結論

JNBSG における、中央病理診断システムはほぼ順調に機能し、臨床試験遂行に必要な情報を十分発信した。これにより精度の高い臨床試験が可能となると考えられた。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Maeda M, Tsuda A, Yamanishi S, Uchikoba Y, Fukunaga Y, Okita H, Hata J Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney in a child *Pediatric Blood and Cancer*, 2008 Jan;50(1):180-3.

2) Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M,

Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J-I, UmezawaA, Kiyokawa N. Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells., Mol Cell Biol, in press

3) 小児腫瘍・胚細胞腫瘍における癌幹細胞. 大喜多肇, 秦順一, 清河信敬. 病理と臨床, 25(4), 352-356, 2007

4) Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の分子生物学. 大喜多肇. 小児外科, 39(11): 1344-1347, 2007

2. 学会発表

1) 中島英規, 宮川世志幸, 大喜多肇, 梅澤明弘, 清河信敬, 藤本純一郎: 間葉系幹細胞株 UET-13 の Ewing 肉腫原因融合遺伝子 EWS-Flil1 誘導による発現糖鎖の変化: 第 27 回日本糖質学会年会, 福岡. 8 月, 2007.

2) 宮川世志幸, 大喜多肇, 中島英規, 片桐洋子, 藤本純一郎, 秦順一, 梅澤明弘, 清河信敬: Regulation of Dickkopf family protein expression by EWS/ETS: 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 10 月, 2007

3) 宮川世志幸, 大喜多肇, 梅澤明弘, 藤本純一郎, 清河信敬: ヒト間葉系前駆細胞における Ewing 腫瘍特異的融合遺伝子 EWS/ETS 発現は Ewing 腫瘍様形質を誘導する. 第 30 回日本分

子生物学会第 80 回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12 月, 2007.

4) 大喜多肇, 金子安比古, 秦順一, 堀江弘, 樋之津史郎, 越永従道, 春田雅之, 大植孝治, 北野良博, 斉藤正博, 陳基明, 中館尚也, 野崎美和子, 麦島秀雄, 福澤正洋: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループにおけるウィルムス腫瘍の WT1 遺伝子解析. 第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催, 仙台, 12 月, 2007.

5) 宮川世志幸, 大喜多肇, 中島英規, 梅澤明弘, 藤本純一郎, 清河信敬: Ewing family tumor 特異的融合遺伝子 EWS/ETS による Wnt シグナル関連因子 Dickkopf family の発現制御: 第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催, 仙台, 12 月, 2007.

H. 知的財産件の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

* : 別刷り添付なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ikeda H, Tsuchida Y	Germ cell tumors	Gupta DK, Carachi R	Pediatric Oncology	Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd	New Dehli	2007	271-286
Tsuchida Y, Ikeda H, Hatakeyama S	Neuroblastoma	Gupta DK, Carachi R	Pediatric Oncology	Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd	New Dehli	2007	143-158
池田 均	悪性リンパ腫	岡田 正、伊藤泰雄、高松英夫、福澤正洋	標準小児外科 (第5版)	医学書院	東京	2007	245-247
池田 均	血管腫	岡田 正、伊藤泰雄、高松英夫、福澤正洋	標準小児外科 (第5版)	医学書院	東京	2007	247-250
池田 均	リンパ管腫	岡田 正、伊藤泰雄、高松英夫、福澤正洋	標準小児外科 (第5版)	医学書院	東京	2007	250-253
池田 均	胚細胞腫瘍 (奇形腫群腫瘍)		MyMed	(株) マイメド	東京	2007	http://www.mymed.jp/di/n43.html (*)
Ikeda H	Nephroblastoma	Schwab M	Encyclopedia of Cancer				in press (*)
金子道夫	神経芽腫	別所文雄、杉本 徹	新小児がんの診断と治療	診断と治療社	東京	2007	262-269
金子道夫	神経芽腫	山口 徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2008年版	医学書院	東京	2008	1018 (*)
正木英一	放射線治療 (重粒子線も含めて)	別所文雄、杉本 徹、横森欣司	新小児がんの診断と治療	診断と治療社	東京	2007	75-78
正木英一、北村正幸、宮寄 治	K. 小児腫瘍 1. 白血病、Wilms 腫瘍、神経芽腫、横紋筋肉腫	渋谷 均、晴山雅人、平岡真寛	エビデンス放射線治療	中外医学社	東京	2007	429-437
菊田 敦	顆粒球減少症	五十嵐 隆	小児科診療ガイドライン	総合医学社	東京	2007	211-215 (*)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大谷祐之、畑中政博、 田原和典、石丸由紀、 池田 均	胃粘膜下腫瘍として発見された 胃平滑筋肉腫の1例	小児外科	39	69-73	2007
畑中政博、山岸純子、 石丸由紀、田原和典、 大谷祐之、中井秀郎、 野崎美和子、池田 均	両側性巨大腎芽腫における術前 化学療法と画像所見	日本小児放 射線学会誌	23	39-44	2007
池田 均	小児の肝腫瘍	肝胆膵	55	285-290	2007
池田 均	腹部固形腫瘍	小児科診療	71	669-674	2008
鈴木 信、池田 均、 小川誠司、林 泰秀	肝芽腫の分子生物学	小児外科	39	1364-1368	2007
設楽利二、丸山健一、 鈴木則夫、小川哲史、 池田 均	Denys-Drash 症候群の2例	群馬医学	86	51-54	2007
Suzuki M, Kato M, Yuyan C, Takita J, Sanada M, Nannya Y, Yamamoto G, Takahashi A, Ikeda H, Kuwano H, Ogawa S, Hayashi Y	Whole genomic profiling of chro- mosomal aberrations in hepatoblas- toma using high-density single nu- cleotide polymorphism genotyping microarrays	Cancer Sci	99	564-570	2008
Kaneko S, Ohira M, Na- kamura Y, Isogai E, Na- kagawara 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
Abe M, Westermann F, Nakagawara A, Takato T, Schwab M, Ushijima T	Marked and independent prognostic significance of the CpG island me- thylator phenotype in neuroblas- tomas	Cancer Lett	247	253-258	2007
Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K, Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, Nakaga- wara A.	Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins α and β in hepatoblastomas and its prognostic significance	Oncol Rep	17	341-344	2007
Antonelli A, Lenzi L, Nakagawara A, Ozaki T, Chiaretti A, Aloe L	Tumor suppressor proteins are dif- ferentially affected in human ependymoblastoma and medul- loblastoma cells exposed to nerve growth factor	Cancer Invest	25	94-101	2007 (*)
Yamamoto H, Ozaki T, Nakanishi M, Kikuchi H, Yoshida K, Horie H, Kuwano H, Nakagawara A	Oxidative stress induces p53- dependent apoptosis in hepatoblas- toma cell through its nuclear trans- location	Genes to Cells	12	461-471	2007
Nakamura Y, Ozaki T, Niizuma H, Ohira M, Kamijo T, Nakagawara A	Functional characterization of a new p53 mutant generated by homozy- gous deletion in a neuroblastoma cell line	Biochem Bio- phys Res Commun	354	892-898	2007

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
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
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
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
Nakanishi M, Ozaki T, Yamamoto H, Hanamoto T, Kikuchi H, Furuya K, Asaka M, Delia D, Nakagawara A	NFBD1/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
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 (*)
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 (*)
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 (*)
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 (*)
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 (*)

Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, Nakagawara A, Ozaki T	Sp1-mediated transcriptional regulation of NFBD1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway	Genes Cells	13	53-66	2008 (*)
Okoshi R, Ozaki T, Yamamoto H, Ando K, Koida N, Ono S, Koda 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 (*)
Arai H, Ozaki T, Nii-zuma 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 (*)
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 (*)
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 (*)
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 (*)
Suita S, Tajiri T, Kaneko M, Hirai M, Mugishima H, Sugimoto T, Tsuchida Y	Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy	J Pediatr Surg	42	489-493	2007
中尾朋平、福島 敬、清水崇史、松永真紀、齊藤貴志、宮田大揮、菊地 斉、齊藤 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	725-729	2007
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 Sci			in press (*)
Kato M, Masuda K, Kakugawa K, Kawamoto H, Mugishima H, Katsura Y.	Quantification of progenitors capable of generating T cells in human cord blood	Eur J Haematol	80	151-159	2007
Tahira Y, Fukuda N, Endo M, Ueno T, Matsuda H, Saito S, Matsumoto K, Mugishima H.	Chimeric DNA-RNA hammerhead ribozyme targeting transforming growth factor-beta1 mRNA ameliorates renal injury in hypertensive rats	J Hypert	25	671-678	2007

Ootsuka S, Asami S, Sasaki T, Yoshida Y, Nemoto N, Shichino H, Chin M, Mugishima H, Suzuki T	Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients	Biol Pharm Bull	30	2294-2299	2007
Mugishima H, Chin M, Suga M, Shichino H, Ryo N, Nakamura M, Harada K	Hypercalcemia induced by 13-cis-retinoic acid in patients with neuroblastoma	Pediatr Int	50		in press (*)
Parsons SK, Saiki-Craighill S, Mayer DK, Sullivan AM, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, Nakagawa K, Iwata Y, Hara J, Grier HE, Block S	Telling children and adolescents about their cancer diagnosis: Cross-cultural comparisons between pediatric oncologists in the US and Japan	Psychooncology	16	60-68	2007 (*)
Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M.	Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups	Int J Hematol	85	36-40	2007 (*)
Yoshimoto A, Hashii Y, Kashiwagi H, Koizumi M, Tokimasa S, Fujisaki H, Ohta H, Hanai N, Ozono K, Hara J.	Successful allogeneic stem cell transplant for leukocyte adhesion deficiency using an adjusted busulfan-containing regimen	Pediatr Transplant	11	453-455	2007 (*)
Matsumoto M, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y, et al.	Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels	Bone Marrow Transplant	40	251-259	2007 (*)
Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara J, et al.	A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan	Int J Clin Oncol.	12	137-145	2007 (*)
梅田雄嗣、原 純一、他 17 名	小児急性リンパ性白血病治療における中枢神経系合併症：JACLS ALL-02 研究	日臨血誌	44	55-59	2007 (*)
井上 健、久保勇記、斐 英洙、小林庸次、田中千賀、大杉夕子、岡田恵子、朴 永東、原 純一	造血幹細胞移植後に形質細胞腫様リンパ増殖性疾患を発症した一例	小児がん	44	55-59	2007 (*)
Yoshihara T, Okada K, Kikuta A, et al.	Outcome of non-T-cell-depleted HLA-haploidentical hematopoietical stem cell transplantation from family donors in children and adolescents	Int J Hematol	85	246-255	2007 (*)

Mochizuki K, Kikuta A, Ohto H, et al.	Extended storage of granulocyte concentrates mobilized by G-CSF with/without dexamethasone and collection by bag separation method	Transfusion Med	17	296-303	2007 (*)
Sugawara W, Haruta M, Kikuta A, et al.	Promotor hypermethylation of the RASSF1A gene predicts the poor outcome of patients with hepatoblastoma	Pediatr Blood Cancer	49	240-249	2007 (*)
Kawakami Y, Oyama N, Kikuta A, et al.	Psoriasiform eruption associated with graft-versus-host disease	Acta Derm Venereol	87	436-438	2007 (*)
Hakozaki M, Hojo H, Kikuta A, et al.	Periosteal Ewing sarcoma family of tumors of the femur confirmed by molecular detection of EWS-FLI1 fusion gene transcripts	J Pediatr Hematol Oncol	29	561-565	2007 (*)
伊勢一哉、山下方俊、菊田 敦、他	後腹膜腫瘍に対する腹膜前腔アプローチの検討	小児がん	44	130-134	2007 (*)
菊田 敦	小児白血病リンパ腫治療の背景とエビデンス - 再発例の標準的治療は開発されているのですか？	小児内科	39	2200-2204	2007 (*)
菊田 敦, 大戸 斉	特集：合成ステロイド	移植免疫	66	148-155	2008 (*)
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	Eur J Pediatr Surg	17	23-28	2007
Tajiri T, Higashi M, Souzaki R, Tatsuta K, Kinoshita Y, Taguchi T	Classification of neuroblastomas based on an analysis of the expression of genes related to the prognosis	J Pediatr Surg	42	2046-2049	2007
Higashi M, Tajiri T, Kinoshita Y, Tatsuta K, Souzaki R, Maehara Y, Suita S, Taguchi T	High expressions of neuronatin isoforms in favorable neuroblastoma	J Pediatr Hematol Oncol	29	551-556	2007
七野浩之	神経芽腫	小児内科	38 増刊号	568-570	2006
福島敬, 七野浩之, 熊谷昌明	神経芽腫 - 難治希少疾患への挑戦 -	癌と化学療法	34	167-174	2007
七野浩之	臨床試験の基礎Q & A<臨床試験に参加しよう> ガイドライン診療と臨床試験は何が違うのですか？	小児内科	39	2121-2123	2007
七野浩之	臨床試験の基礎Q & A<臨床試験に参加しよう> 標準治療とはなんですか？	小児内科	39	2124-2125	2007

七野浩之	臨床試験の基礎Q&A<臨床試験に参加しよう> 治療ガイドライン、プロトコール、レジユメの違いはなんですか？	小児内科	39	2126-2127	2007
七野浩之	臨床試験の基礎Q&A<臨床試験に参加しよう> 臨床試験から脱落した症例はどうしたらよいでしょうか？	小児内科	39	2128	2007
Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, Kobayashi M, Takahashi H, Koyama A	Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: A 10-year follow-up study	Kidney Int	71	159-166	2007 (*)
Enbo M, Takahashi H, Mizuno A, Okada M, Yamagishi K, Iso H	Stratified age-period-cohort analysis of stroke mortality in Japan, 1960 to 2000	J Stroke Cardio Dis	16	91-102	2007 (*)
Takahashi H	The relationship in the p-value between Fisher exact Δ test and original Fisher exact test on odds ratio	Med Biol	151	170-173	2007 (*)
Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M, and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Joint Working Groups for guidelines for prophylaxis, diagnosis and management of infective endocarditis in patients with congenital heart disease	Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease	Am J Cardiol	101	114-118	2008 (*)
Maeda M, Tsuda A, Yamanishi S, Uchikoba Y, Fukunaga Y, Okita H, Hata J	Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney in a child	Pediatr Blood Cancer	50	180-183	2008
Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J-I, Umezawa A, Kiyokawa N	Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells	Mol Cell Biol			in press
大喜多肇, 秦順一, 清河信敬	小児腫瘍・胚細胞腫瘍における癌幹細胞	病理と臨床	25	352-356	2007
大喜多肇	Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の分子生物学	小児外科	39	1344-1347	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Germ Cell Tumors

Germ cell tumors in children are a disparate group of tumors comprising mature and immature teratomas, germinomas, embryonal carcinomas, yolk sac tumors, and choriocarcinomas. These germ cell tumors arise in the gonads or in extragonadal sites including the brain, face, neck, mediastinum, retroperitoneum, and sacrococcygeal region. The origin of extragonadal germ

cell tumors is considered to be due to primordial germ cells that have aberrantly migrated.¹ Although a number of classifications for germ cell tumors and non-germ cell tumors of the gonads exist, that based on the WHO classification is widely accepted (Table 27.1).² Currently these classifications are highly influenced by Teilum's concept of the genesis of embryonic and extra-embryonic germ cell tumors with inclusion of the term "endodermal sinus tumor" or "yolk sac tumor" (Table 27.2).³ In this chapter, the various germ cell tumors are discussed below.

Table 27.1: Histological classification of germ cell tumors and non-germ cell tumors of the gonads

- A. Germ cell tumors
 1. Pure form
 - a. Dysgerminoma/germinoma/seminoma
 - b. Embryonal carcinoma
 - c. Yolk sac tumor/infantile embryonal carcinoma
 - d. Choriocarcinoma
 - e. Polyembryoma
 - f. Teratomas
 - Mature teratoma
 - Immature teratoma
 2. Combined form
 - a. Embryonal carcinoma + teratoma (teratocarcinoma)
 - b. Embryonal carcinoma + yolk sac tumor
 - c. Others
- B. Sex-cord stromal tumors
 1. Granulosa cell tumor (common type, juvenile type)
 2. Sertoli cell tumor
 3. Leydig cell tumors
 4. Combined form
- C. Tumor-like lesions
 1. Gonadoblastoma
 2. Others

TERATOMA

In 1869, Virchow described a tumor originating in the sacrococcygeal region using the term "teratoma," derived from the Greek "teraton" meaning "a monster".⁴ Currently, teratomas are defined as neoplasms composed of one or more of the three embryonic germ cell layers: endoderm; mesoderm; and ectoderm. Tumors are often gonadal in origin but may be found anywhere in the body along the midline. Histologically, teratomas are classified into three types: mature

Table 27.2: Histological classification of germ cell tumors according to Teilum³

- Embryonic structure [Teratoma]
- Tumor of totipotential cell [Embryonal carcinoma]
- Extraembryonic structure [Choriocarcinoma] [yolk sac tumor]
- Germ cell [Dysgerminoma/germinoma/seminoma]