

総 会 午後部

13:15-15:30

13:15

4. 委員会報告など(2)

4-1. リスク分類委員会、低・中間リスク臨床試験WG 家原委員長 15+5分

4-2. 外科療法委員会 田尻委員長 10+5分

13:50

4-3. 化学療法委員会・高リスク神経芽腫プロトコールWG 原委員 10+5分

3-4. 放射線療法委員会 正木委員長 10+5分

3-3. データセンターの移行について他 牧本センター長 10+5分

瀧本次期センター長 7+3分

14:45

5. 臨床試験進捗報告

5-1. 高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験 15+5分

(効果安全性委員会報告の内容を含む) 熊谷研究代表

5-2. 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に遅延させて行う治療計画
の早期第Ⅱ相臨床試験 麦島研究代表, 七野研究事務局長 15+5分

(効果安全性委員会報告の内容を含む)

6. その他

5分

以上

15:30

研究会

15:30-16:30

各演題とも7分間のプレゼンテーション+3分間討論

A. 示唆に富む症例

15:30

座長 小阪 嘉之 兵庫県立こども病院血液腫瘍科

(1) 谷口慎治1、右田昌宏1、卒島真美1、永田裕子1、蔵田洋文1、中島光一郎1、持永将惠1、平井克樹1、村上真紀1、西原重剛1、寺倉宏嗣2、金場俊二2

1. 熊本赤十字病院小児科、2. 同小児外科

「多量の腹水を伴い、大きな嚢胞成分を有した神経芽腫の2歳男児例」

(2) 匹田典克、塩田光隆、吉岡耕平、秦 大資

財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院 小児科

「呼吸窮迫症状をきたした後縦隔原発 dumb-bell 型神経芽腫(NB)の一例」

B. 臨床研究

15:50

座長 堀 浩樹 三重大学医学部附属病院

(3) 半田陽祐、清田晃生、秋吉健介、末延聡一、泉 達郎

大分大学医学部小児科学講座

「乳児期神経芽腫(NB)の認知能の発達」

Cognition development in patients with NB during infancy

(4) 上原秀一郎1、大植孝治1、米田光宏3、草深竹志4、太田秀明2、福澤正洋1

1. 大阪大学大学院外科学講座小児成育外科学、2. 同小児科学、3. 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科、4. 日本大学医学部外科学系小児外科分野

「進行神経芽腫の局所遅延療法における外科手術の安全性について」

C. 基礎研究

16:10

座長 大喜多 肇 (国立成育医療センター研究所)

(5) 宗崎良太、田尻達郎、田中桜、木下義晶、田口智章

九州大学大学院医学研究院小児外科学

「神経芽腫における MYCN gain (FISH) と 2p gain(SNP array)の解析」

(6) 朱育炎1、李元元1、大平美紀1、尾崎俊文1、中村洋子1、中川温子2、荒川博文3、上條岳彦1、中川原章1

1. 千葉県がんセンター研究所、2. 成育医療センター、3. 国立がんセンター

「神経芽腫における新規依存性受容体 UNC5D の発現とその機能的意義」

16:30

第4回 JNBSG研究会 抄録集

2009年1月24日(土)

キャンパスイノベーションセンター 東京

(1) 谷口慎治 1、右田昌宏 1、卒島真美 1、永田裕子 1、蔵田洋文 1、中島光一郎 1、持永將恵 1、平井克樹 1、村上真紀 1、西原重剛 1、寺倉宏嗣 2、金場俊二 2

1. 熊本赤十字病院小児科、2. 同小児外科

「多量の腹水を伴い、大きな嚢胞成分を有した神経芽腫の2歳男児例」

尿量減少と下肢の浮腫を主訴に受診。著名な腹部膨満を認め、LDH 2,111、超音波検査で多量の腹水と、左副腎由来と思われる腫瘍性病変を認めた。CT検査で5.5cm大の石灰化を伴う軟部腫瘍影とその腹側に9cm大の嚢胞性病変を認めた。NSE 280, HVA 54.2 VMA 11.5と上昇し、病理組織より神経芽腫 Stage IVと診断し、JNBSG プロトコールに準じ化学療法を開始した。N-myc 38 コピー。4クール後に外科療法を施行し現在に至る。

(2) 匹田典克、塩田光隆、吉岡耕平、秦 大資

財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院 小児科

「呼吸窮迫症状をきたした後縦隔原発 dumb-bell 型神経芽腫(NB)の一例」

1歳3ヶ月女児。昨年11月8日に喘鳴強く近医受診。吸入後改善せず9日当院紹介。SaO₂ 85%。胸部CTで右胸腔上部腫瘍による主気管支狭窄と右主気管支閉塞あり。椎間孔(C3~5)に腫瘍浸潤するが神経学的所見なし。開胸生検で小円形細胞腫瘍と判明。MIBGシンチで腫瘍限局の異常集積、尿中VMA・HVAと血中NSE上昇からNB(IHSS stage2B)と診断。血清MYCNは非増幅だが緊急症例としVCR 1.5mg/m² (Day1), GPM 1200mg/m² (Day1), CDDP 12mg/m² (Day1~5) 開始。4日目から気道圧迫症状軽減。以後James療法継続中。

(3) 半田陽祐、清田晃生、秋吉健介、末延聡一、泉 達郎

大分大学医学部小児科学講座

「乳児期神経芽腫(NB)の認知能の発達 Cognition development in patients with NB during infancy」

乳児期NBの退縮やオプソクローヌス・ミオクローヌス症候群(OMS)の発症に神経細胞のアポトーシスの関係が示唆されている。中枢神経系への影響を検討する目的で認知能の発達を検討した。対象は1991-2007年、大分大学小児科に入院、治療した乳児期NB16例、うち2例がOMSを合併。11例中2例で発達遅滞、10例でIQ/DQ \leq 95、WISC-IIIrdでVIQとPIQ

の有意な差異 ($10 \leq$) 7 例。乳児期 NB 退縮機序が、大脳神経細胞、認知能、の発達にも影響を及ぼしている可能性を示唆した。

(4) 上原秀一郎 1、大植孝治 1、米田光宏 3、草深竹志 4、太田秀明 2、福澤正洋 1
1. 大阪大学大学院外科学講座小児成育外科学、2. 同小児科学、3. 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科、4. 日本大学医学部外科学系小児外科学分野

「進行神経芽腫の局所遅延療法における外科手術の安全性について」

造血幹細胞移植を併用した大量化学療法 (HDC) を施行した後の外科手術施行時には様々な問題点が存在する。今回、その問題点と安全性を自験例 14 例で検討した。術前に血小板減少を 11 例、貧血を 5 例に認め、3 例が免疫抑制剤を使用していた。術後は中枢ルート感染 2 例、肺炎 1 例、帯状疱疹 1 例、腸閉塞 4 例、肝機能異常 1 例を認めたが、全例軽快した。術後経口摂取開始時期は平均 16 日であった。今回、これらの詳細について報告する。

(5) 宗崎良太、田尻達郎、田中桜、木下義晶、田口智章
九州大学大学院医学研究院小児外科学

「神経芽腫における MYCN gain (FISH) と 2p gain (SNP array) の解析」

当科で経験した神経芽腫 50 例に対して、SNP array を用いて MYCN 遺伝子が存在する 2 番染色体短腕の変化、特に 2p gain と FISH での MYCN gain について検討した。

FISH は 50 例中 43 例に行われ、うち 6 例は MYCN gain の症例であったが、これらはいずれも、SNP array 解析で 2p gain の症例であった。

このことから、FISH で MYCN gain の細胞は 2p gain の状態を表していることが示唆された。

(6) 朱育炎 1、李元元 1、大平美紀 1、尾崎俊文 1、中村洋子 1、中川温子 2、荒川博文 3、上條岳彦 1、中川原章 1

1. 千葉県がんセンター研究所、2. 成育医療センター、3. 国立がんセンター

「神経芽腫における新規依存性受容体 UNC5D の発現とその機能的意義」

UNC5D は依存性受容体 UNC ファミリーの新規メンバーである。その発現は予後良好群で有意に高値であった (108 例の解析、 $P=0.0032$)。UNC5D は p53 のダイレクトな転写ターゲットであり、UNC5D-null MEF の解析からカスパー 3 が関与したアポトーシス誘導に関ることが示された。

第5回 総会・研究会

プログラム、抄録集

2010年1月31日(日)

11:00-17:00

キャンパス イノベーションセンター 東京

総会 午前の部

11:00-12:15

1. 会長挨拶 池田均会長 (20分、質疑応答を含む)
 名誉会員について
 会費徴収開始について (資料 p. 18)
2. 運営委員会報告 原純一運営委員長 (15分、質疑応答を含む)
 各委員会のメンバー構成 (資料 p. 21)
 予後因子検討委員会発足について (資料 p. 14)
 プロトコール検討委員会報告 (p. 24)
 来年度 (平成 22 年度) の予定
 - 2-1. ホームページ委員会からのお知らせ 菊田敦委員長 (5分、質疑応答を含む)
3. 臨床試験進捗報告
 - 3-1. 高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験 (資料 p. 32)
熊谷昌明 (15分、質疑応答を含む)
 - 3-2. 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に遅延させて行う治療計画の早期第Ⅱ相臨床試験 (資料 p. 56)
麦島秀雄, 七野浩之 (15分、質疑応答を含む)
 - 3-3. 臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究 (資料 p. 68)
 IRB未承認施設のJNBSG登録と中央診断締切り (3月31日) について
瀧本哲也データセンター長 (10分、質疑応答を含む)

休憩 (昼食)

12:20-13:00

総 会 午後部

13:00-14:40

4. 新規登録開始予定の臨床研究

4-1. 低リスク、中間リスク群神経芽腫に対する臨床研究・臨床試験

家原知子、田尻達郎 (10分、質疑応答を含む)

4-2. 予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の早期第Ⅱ相臨床試験

麦島秀雄、七野浩之 (10分、質疑応答を含む)

5. 計画中の臨床試験

5-1. 高リスク神経芽腫を対象としたパイロット試験

松本公一 (10分、質疑応答を含む)

6. 研究審査中の附随研究

6-1. 神経芽腫患者の治療前血液を用いた、より非侵襲的な生物学的予後因子解析 (資料p.71)

細井創、家原知子 (15分、質疑応答を含む)

6-2. 神経芽腫の分子生物学的データベースの構築とリスク分類への応用

中川原章 (15分、質疑応答を含む)

6-3. 再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究

(資料 p.84)

原純一 (15分、質疑応答を含む)

7. 新たな臨床研究の提案・審査手順について

池田均会長 (福島敬事務局長) (15分、質疑応答を含む)

8. 余剰検体を使用する研究の実施における検体分譲システムについて

中川原章検体センター長 (10分、質疑応答を含む)

休 憩

14:40-14:50

第5回 JNBSG 研究会

2010年1月31日(日) 14:50-17:00

キャンパス イノベーションセンター 東京

各演題とも6分間のプレゼンテーション+4分間討論
会場にはWINDOWS VISTAを1台用意します。

セッション I : 乳児期発症神経芽腫 : 14:50-15:30

座長 : 東京大学附属病院 小児科 菊地 陽先生

1. 東京慈恵会医科大学小児科 秋山政晴先生
新生児神経芽細胞腫 stage1 から stage4s に進展した男児例
2. 秋田大学小児科 矢野道広先生、他
早期に歩行機能の改善が得られた広範囲ダンベル型神経芽腫の乳児例
3. 筑波大学小児科・小児外科他 中尾朋平先生、他
全身状態不良のため生検不可能であったが、血清を用いた定量 PCR で腫瘍組織の MYCN 増幅を予測した生後1か月神経芽腫の男児例
4. 富山大学小児科 大坪慶輔先生、他
右頸部交感神経節原発 ALK 陽性神経芽腫の3か月女児例

セッション II : 難治性・進行神経芽腫 : 15:30-16:20

座長 : 三重大大学小児科 堀 浩樹先生

5. 九州大学小児科・小児外科 古賀友紀先生、他
九州大学病院小児医療センターにおける進行神経芽腫の治療成績
6. 昭和大学藤が丘病院小児科 山本将平先生、他
初期治療反応不良の進行神経芽腫に対し、同種臍帯血移植を施行し寛解を維持している1例

7. 日本大学医学部附属板橋病院 大熊啓嗣先生、他
A3/ICE/CPT-11/IREC/TI 療法および局所放射線療法に反応しない難治性神経芽腫4期の一女児例

8. 金沢大学附属病院核医学診療科 絹谷清剛先生、他
神経芽腫に対する I-131 MIBG 内照射療法の現状

9. 大阪大学大学院 平井 啓先生、他
難治性小児がん患児の家族が経験する課題の探索

セッション III : 基礎研究とトランスレーショナルリサーチ : 16:20-17:00

座長 : 千葉県がんセンター研究局 上條 岳彦先生

10. 三重大学小児科 豊田秀実先生、他
ポリオウィルスを用いた神経芽種の新しい治療

11. 千葉県がんセンター 落合秀匡先生、他
Bmi1 は MYCN の標的遺伝子であり、KIF1Bb と TSLC1 の発現抑制によって神経芽腫の発がんを制御する

12. 東京大学医学部附属病院他 滝田順子先生、他
神経芽腫における ALK 遺伝子の解析および新規分子診断への応用 (JNBSG 付随研究経過報告)

13. 千葉県がんセンター 大平美紀先生、他
アレイ CGH による神経芽腫の新規リスク分類の開発

以上

第5回 JNBSG 研究会 抄録集

1. 秋山政晴、横井健太郎（東京慈恵会医科大学小児科）

新生児神経芽細胞腫stage1からstage4sに進展した男児例

症例は6ヵ月男児。胎児エコーで腹部腫瘤を指摘され、出生後の血清NSEと尿中VMA/HVAの上昇、I123-MIBGシンチで異常集積を認めた。日齢12に左副腎腫瘍全摘術を施行。病理検査で、神経芽細胞腫（poorly differentiated, Low MKI, Favorable histology, MYCN増幅なし）。神経芽細胞腫（stage1）と診断し経過観察とした。生後3ヵ月に、原発部位の再発と皮下、肝臓への転移を認めた。殿部皮下腫瘤の生検では、初発時の組織と一致していた。stage1からstage4Sに進展したと考え、乳児神経芽種プロトコールに従い、化学療法レジメンC2に変更した。本症例のようなstage1からstage4Sに進展した症例の報告は少なく、文献的考察を加えて提示したい。

2. 矢野道広、深谷博志、蛇口美和、平井大士、高橋勉（秋田大学小児科）

早期に歩行機能の改善が得られた広範囲ダンベル型神経芽腫の乳児例

現在1歳9ヶ月（診断時9ヶ月）の女児。6ヶ月時に右下肢の不全麻痺と便秘を呈したが一時改善。9ヶ月時に左下肢の不全麻痺と排尿排便障害を呈して当院に紹介され、Th10～S2に及ぶ広範囲なダンベル型腫瘤を認めた。遠隔転移無し。尿中VMA/HVAは178.5/72.0 ng/mgCre、NSEは82.4 ng/ml。N-myc遺伝子は非増幅でFavorable Histology、DNA index 1.28。乳児レジメンA〔VCR（1.5mg/m²）とCPM（300mg/m²）の隔週交互〕を開始した。開始後まもなくから下肢の運動能は改善し現在は独歩可能。自排尿はあるが細菌汚染が多くなり導尿併用し、また適宜摘便を要する。治療は20サイクル行い腫瘍は著明に縮小するも脊柱管内に残存し全摘不能。腫瘍マーカーは低下し（直近でVMA/HVAは12.8/18.3、NSEは16.5）、MIBGシンチグラムの集積を認めないことなどから治療を終了し経過観察とした。

3. 中尾朋平、福島 敬、福島紘子、須磨崎 亮、金子道夫（筑波大学小児科・小児外科）

菅野雅人、坂下信悟（同附属病院つくばヒト組織診断センターTHDC）

柳生茂希、家原知子、細井 創（京都府立医科大学小児科）

中川原章、上條岳彦、大平美紀（千葉県がんセンター）

中川温子（国立成育医療センター病理診断科）

全身状態不良のため生検不可能であったが、血清を用いた定量PCRで腫瘍組織のMYCN増幅を予測した生後1か月神経芽腫の男児例

神経芽腫では、MYCN遺伝子の増幅は強力な予後不良因子であり、リスク判定の必須項目である。本症例の原発巣は副腎で、転移巣は肝のみであった。高度の腹部膨満と呼吸障害の急激な進行により、開腹生検の機会がなく、腫瘍組織または腫瘍細胞を直接観察、解析することができなかった。定量PCRで血清MYCN[®]が高値であり、予後判定の参考にした。剖検腫瘍組織ではMYCNの増幅（FISH法で41コピー）を確認した。

4. 大坪 慶輔、金兼 弘和（富山大学小児科）

右頸部交感神経節原発ALK陽性神経芽腫の3か月女児例

【症例】3か月、女児、【主訴】右頸部腫瘤、【分娩歴、既往歴】特記すべきことなし。

【現病歴】3か月検診(3か月23日)時に右頸部腫瘤を指摘されたため、翌日当院小児外科に紹介。超音波、MRIで充実性病変であり、生検したところ、神経芽腫(undifferentiated histology, high MKI)であった。また免疫染色でALK陽性であり、MYCNとALK遺伝子ともにamplificationを認めた。INSS、病理検査、遺伝子検査からhigh riskとして寛解導入療法を開始した。現在までの治療経過と今後の方針について症例提示する。

5. 古賀友紀、住江愛子、原寿郎（九州大学小児科）

宗崎良太、木下義晶、田尻達郎、田口智章（同小児外科）

九州大学病院小児医療センターにおける進行神経芽腫の治療成績

2000年以降当院に入院した神経芽腫62例（月齢中央値13か月：0～145か月）のうち、病期3以上の31例を解析した。そのうち2000～2005年発症は15例（月齢中央値23か月、男7例、女8例、N-Myc増幅5例、Unfavorable 12例、根治手術施行8例、PBSCT 5例）であり、3年無増悪生存率は40%であった。診療科間の連携の強化および集学的治療の充実を目的として2006年に小児医療センターが開設されたが、それ以降に発症した16症例（月齢中央値26.5か月、男8例、女8例、N-Myc増幅3例、Unfavorable 9例、根治手術施行11例、PBSCT 10例）では、骨髄抑制の少ない化学療法(CPT-11/VCR)を放射線療法に併用し、全例無増悪生存中である。化学療法を中断しない工夫、複数診療科によるTumor Board(がん症例検討会)施行および連携強化が予後向上の一因であることが示唆された。

6. 山本将平、磯山恵一（昭和大学藤が丘病院小児科）

初期治療反応不良の進行神経芽腫に対し、同種臍帯血移植を施行し寛解を維持している1例症例は4歳女児。後縦隔・傍椎体に腫瘤を認め、骨髄浸潤あり。呼吸不全のため腫瘍生検は施行せず、胸水細胞診、尿中VMA、HVA高値から神経芽腫と診断した。INSS stage4、胸水細胞診ではMYCN増幅なし。臨床試験には登録せず、05A1で治療を開始した。腫瘍は著明に縮小したが05A3 3コース終了後もVMA、HVA高値のためICE療法に変更した。ICE療法後に原発巣摘出術を施行しVMA、HVAは正常化した。初期治療反応不能症例であることからTBI12GY、TEPA、VP-16を前処置とした臍帯血移植を施行した。現在移植後1年5か月間無病生存中である。初期治療反応不良例に対し治療変更、自家ではなく同種臍帯血移植を選択し寛解を維持しており意義深い症例と考えここに提示する。

7. 大熊啓嗣、七野浩之、趙麻未、西川英里、平井麻衣子、加藤麻衣子、谷ヶ崎博、陳基明、
麦島秀雄（日本大学小児科）、吉澤信輔、植草省太、川島弘之、古屋武史、大橋研介、
井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道（同小児外科）
齋藤勉、高橋元一郎（同放射線科）

A3/ICE/CPT-11/IREC/TI療法および局所放射線療法に反応しない難治性神経芽腫4期の一女児例

診断時、1歳6か月の女児。左副腎原発の神経芽腫4期(右下顎骨や小脳虫部に突出する腫瘤など多発骨・骨髄転移)の診断でJNBSG高リスク神経芽腫標準的試験に平成20年11月に登録した。Neuroblastoma, poorly differentiated, intermediate MKI, Unfavorable Histology, MYCN増幅なし、diploidy。生検時に原発部位は全摘出された。試験計画に従い05A1・05A3・05A3を施行したが効果なく、右下顎骨転移のサイズが増大しPDと判定したため試験治療を中止した。その後ICE 1コース、CPT-11 2コース、IREC 1コースを施行したが腫瘍の縮小もVMA/HVAの低下もみられなかった。放射線治療を右下顎・左顔面に18Gy、後頭部・頭頂部に24Gy照射した後、TI療法を6コース行ったが改善はみられていない。今後の治療にとても苦慮している。

8. 絹谷清剛、萱野大樹、福岡 誠、若林大志、稲木杏吏、中村文音
（金沢大学附属病院核医学診療科）

神経芽腫に対するI-131 MIBG内照射療法の現状

I-131 MIBG内照射療法の対象となる4期の再発または進行性神経芽細胞腫患児の受け入れを行っているのは、現状では金沢大学附属病院のみである。2002年以降、24例（のべ30回、8.5±3.4歳、2-18歳、7.5±3.8 mCi/kg）の治療を経験した。海外文献にある骨髄レスキューを前提にした大投与量による治療(平均13.2 mCi/kg、最大17.7 mCi/kg)は7例で行った。内照射療法はその放射線管理の特殊性から、日常生活の自立していない患児での治療実行は著しく困難である。本講演では、これらの経験を踏まえた現時点における我々の考えをみなさんにお伝えしたい。今後のあり方を考える一助としていただきたい。

9. 平井啓（大阪大学大学院コミュニケーションデザイン・センター）、天野功二（聖隷三方原病院臨床検査部）、吉田沙蘭（東京大学大学院教育学研究科）

難治性小児がん患児の家族が経験する課題の探索

難治性小児がん患児の家族にとって支援の必要な課題を探索することを目的に、小児がん治療に従事する医療者、および家族を対象としたインタビュー調査をおこなった。その結果、家族の艱難として、「意思決定」「死別後悲嘆」「家族間関係」「医療者との関係」等15カテゴリーが、必要な支援として「遺族ケア」「意思決定支援」「きょうだい児ケア」等10カテゴリーが得られた。この調査結果をもとに、課題の重要性および支援ニーズの共通性を軸に、課題を分類し、効率的な支援指針の確立の基盤を得ることを目的として、全国遺族調査（目標対象者数150名）を計画している。昨年度の調査結果および今年度の研究計画を発表する。

10. 豊田秀実^{1,3}、井戸正流^{1,2}、堀 浩樹¹、Jeronimo Cello³、Eckard Wimmer³、
駒田美弘¹

1: 三重大学医学部小児科、2: 三重中央医療センター小児科、3: State University of
New York at Stony Brook, Department of Molecular Genetics and Microbiology

ポリオウィルスを用いた神経芽腫の新しい治療

進行神経芽腫は集学的治療を行っても治療成績は不良であり、新しい治療法の開発が強く望まれている。一方、ポリオウィルス（以下PV）は小児麻痺の原因ウィルスで、ポリオウィルスレセプター（以下CD155）を介して脊髄の前角細胞に感染し、アポトーシスを誘導することにより運動神経麻痺を発症する。これまで我々は、細胞株とマウスを用いた研究でPVは神経芽腫細胞に対して強い抗腫瘍活性を持ち、マウスに移植した腫瘍が消失する事を報告してきた。次のステップとして我々は再発例等の難治例を対象とした第1相臨床試験を三重大学小児科において開始した。今回PVを用いた神経芽腫の新しい治療について紹介する。

11. 落合秀匡^{1,2}、竹信尚典¹、大平美紀¹、中川原章¹、上條岳彦¹

1千葉県がんセンター研究所発がん制御研究部、2千葉大医学部医学研究院小児病態学
Bmi1はMYCNの標的遺伝子であり、KIF1BbとTSLC1の発現抑制によって神経芽腫の発がんを制御する

ポリコームタンパクの1つであるBmi1は様々ながんを発現し、発がん過程に関与している。我々は、神経芽腫細胞においてMYCNがBmi1のプロモーター領域に結合しBmi1の転写を促進することを明らかにした。さらにBmi1は神経芽腫細胞の増殖を促進し、分化を抑制した。Bmi1の標的遺伝子を網羅的に解析したところ、神経芽腫におけるがん抑制遺伝子KIF1BbとTSLC1が見出され、半定量的RT-PCRとChIP法で確認された。MYCN/Bmi1/KIF1Bb & TSLC1経路が神経芽腫発がん重要な意義を持つこと、さらに分子標的治療開発に寄与しうる可能性が示された。

12. 滝田順子^{1,2}、大久保淳²、大木健太郎²、大平美紀³、中川原章³、小川誠司⁴、林泰秀⁵
1東大・無菌治療部、2東大・小児科、3千葉県がんセンター、4東大・がんゲノミクス、
5群馬小児医療センター

神経芽腫におけるALK遺伝子の解析および新規分子診断への応用（JNBSG付随研究経過報告）

網羅的ゲノム解析によりALKが神経芽腫の標的分子の一つであることが判明したが、その臨床的意義は不明である。そこで、神経芽腫におけるALK遺伝子変異の臨床的意義を解明する目的で、JNBSG高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第II相臨床試験の付随研究として臨床検体の解析を進めている。現在、登録症例34例のALK変異解析、ゲノム解析を行っているが、これまでに解析した神経芽腫215例の解析結果も含めてALK変異、既知のゲノム異常との関連性の有無などの結果につき報告する。

13. 大平美紀1、大羽成征2、中村洋子3、小島俊男4、丹羽崇史4、滝田順子5、加藤元博5、小川誠司5、石井信2、上條岳彦6、中川原 章

1千葉がんセ・研・がんゲノム、2京大・院・情報学・論理生命、3千葉がんセ・研・がん先進治療開発、4理研・基幹研・応用システムバイオロジー、5東大・医・がんゲノミクス、6千葉がんセ・研・発がん制御

アレイCGHによる神経芽腫の新規リスク分類の開発

【目的】我々はこれまでに網羅的ゲノム異常パターンにより、神経芽腫のリスク分類が可能であることを示した。今回新規症例を加え計343例の臨床発見例についてアレイCGHによるリスク分類の再現性とALK遺伝子異常の予後への寄与について検討した【結果】各ゲノムグループの予後は高い再現性が確認された。すなわち、MYCN 非増幅のsilent群、whole gain/loss群は生存率 80%以上と予後良好であり、MYCN 増幅を伴うsilent 群や、1pと11qが欠失したpartial gain/loss群は非常に予後不良であった（生存率 16%以下）。ALK遺伝子異常は6%に見られ、異常の種類により予後に与える影響は多様であった。よるリスク分類の再現性とALK遺伝子異常の予後への寄与について検討した。【結論】さらに前向き研究が必要だが、以上の結果から、ゲノムサブグループとALK異常の組み合わせで、さらに高精度なリスク分類が実用化できると期待される。

資料8 「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的
治療の後期第 II 相臨床試験」(2008 年 6 月改訂)
(概要のみ)

日本神経芽腫研究グループ

高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の
後期第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

熊谷昌明 〔国立成育医療センター血液科〕

研究事務局

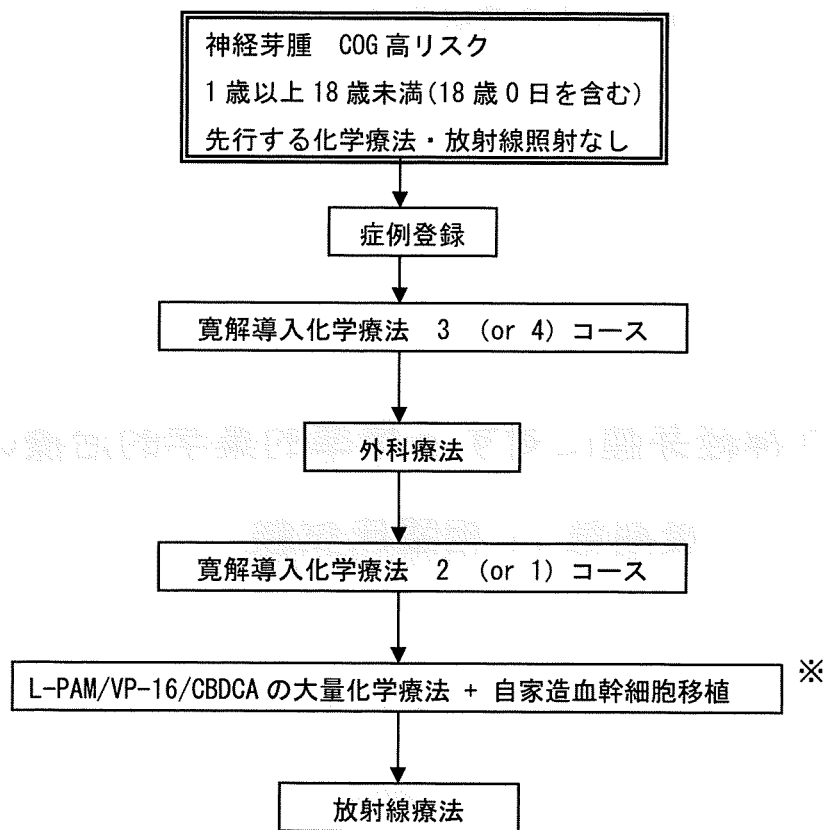
熊谷昌明 〔国立成育医療センター血液科〕

第1.0版 平成18年12月 1日

第2.0版 平成20年 6月25日

0. 概要

0.1 シェーマ



※ ただし、ステージ3、日齢547日以上、MYCN増幅なし、予後不良組織型のサブグループに関しては、大量化学療法+自家造血幹細胞移植を行わず、代わりに寛解導入化学療法と同じレジメンを1コース強化療法として追加して施行する。

0.2 目的

Children's Oncology Group リスク分類にて高リスクと判定される1歳以上、18歳未満の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法と外科療法、自家造血幹細胞救済療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法、及び放射線療法を施行することの安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint

3年無増悪生存割合

Secondary endpoints

3年全生存割合、有害事象発生割合

0.3 対象

Children's Oncology Group (COG) リスク分類(4.4)にて高リスクと判定される1歳以上、18歳未満の神経芽腫

0.4 治療

シェーマの通り、寛解導入化学療法として、CPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを 3 or 4 コースの投与の後、外科療法を行い、寛解導入療法を 2 or 1 コース追加した後、自家造血幹細胞救援を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA の大量化学療法及び放射線療法を施行する。ただし、ステージ 3、日齢 547 日以上、MYCN 増幅なし、予後不良組織型のサブグループに関しては、大量化学療法+自家造血幹細胞移植を行わず、代わりに寛解導入化学療法と同じレジメンを 1 コース強化療法として追加して施行する。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録症例数：40 例、または 2 年以内に 40 例を超えた場合には 2 年間で登録可能な症例数

目標最大登録症例数：60 例

登録期間：2 年。観察期間：3 年。総研究期間：5 年

0.6 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準、臨床的判断を要するもの：研究事務局 (17.3)

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入等：データセンター (17.11)

有害事象報告：研究事務局

資料9 「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」（2008年6月改訂）（概要のみ）

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

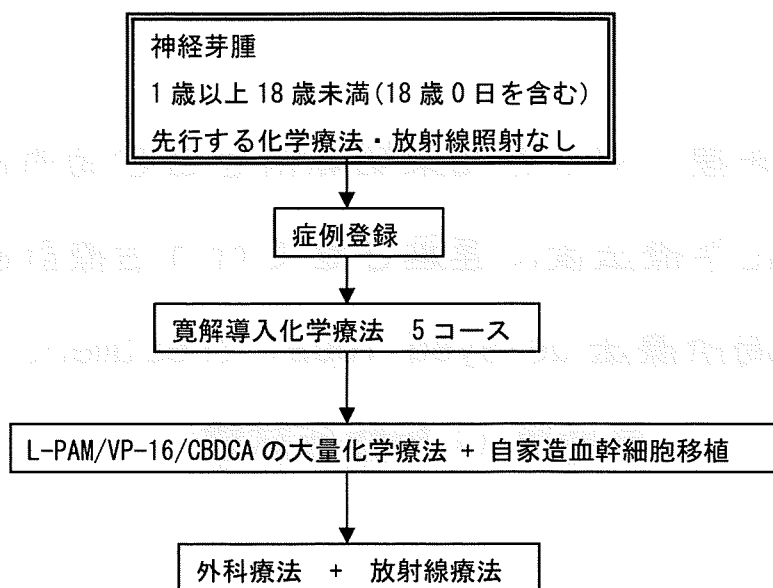
七野浩之 〔日本大学医学部小児科〕

第 1 版 作成日 平成 17 年 11 月 18 日

第 2 版 作成日 平成 20 年 6 月 25 日

0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

遠隔臓器転移を有する（INSS ステージ 4）1歳以上の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法及び自家造血幹細胞救援療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法を先行させ、局所療法としての外科療法及び放射線療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療（遅延局所療法 [delayed local therapy] と呼ぶ）の安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint

治療第12週を起点とした1年無増悪生存割合

Secondary endpoints

2年無増悪生存割合および全生存割合、治療第12週および外科療法前における奏効割合、有害事象発生割合、

0.3 対象

遠隔臓器転移を有する（INSS ステージ 4）1歳以上の神経芽腫患者。

0.4 治療

寛解導入化学療法として、GPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを計5コースの投与と、自家造血幹細胞救援を併用したL-PAM/VP-16/CBDCAの大量化学療法のあとに、外科療法及び放射線療法を施行する。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録数：16例

登録期間：2年。観察期間：15か月。総研究期間：3年3か月