

投与することによる影響も否定できない

4) さらに、CBDCAにより腎障害が進行した状態で投与すれば、L-PAM自体のクリアランスが低下し、そのためにL-PAMの副作用が増強される可能性がある。したがって、L-PAMを先行させることは、クリアランスの面でも有利に働くものと考えられる

また、投与日程の変更に加えて、CBDCAの減量規定をより軽度の腎障害の症例にも適応することで、安全性を高めことができるものと考えた。一方で、L-PAMを他剤と同日に投与することが治療効果の面で勝る可能性があることは否定できない。しかし、有害事象の観点から危険の回避を優先させるべきであると考えた。今回のプロトコル修正が治療効果、危険のバランスがとれた方策であると考えられる。以上よりMECを以下のように変更した。

メルファラン(L-PAM) X X X mg/m<sup>2</sup>/日

第X X 2日 静注 or 点滴静注

エトポシド(VP-16) X X mg/m<sup>2</sup>/日

第X X 4日 点滴静注

カルボプラチン(CBDCA) X X mg/m<sup>2</sup>/日

第X X 4日 24時間持続点滴静注

#### ⑦MEC変更後の有害事象

上記のMEC変更を行った後の標準的試験では2009年8月31日までに9例中8例にL-PAMを先行させるMECを行った。これまでのところこの8例からは重篤な有害事象の報告を受けていない。また標準的試験以外で神経芽腫に2例、Wilms腫瘍に1例、横紋筋肉腫に1例の計4例に対し変更後のMECが行われ4例とも重篤な有害事象を認めない。合計12例で重篤な有害事象は認められておらず、現段階では変更MECの安全性の確保が得られたと判断できる。

#### 2. 本試験の治療レジメンと設定根拠についての再検討

##### 2.1 遅延局所療法概念と根拠

前述したように日米欧のこれまでの臨床研究では、寛解導入率は90%台と非常に高率であるが、

その後の増悪・再発率が高く、最終的に3~5年EFS(PFS)は20~40%台と低下し、満足いく予後が得られていない。EFS低下の要因の一つは増悪・再発であり、一つは合併症による死亡である。高リスク神経芽腫は、寛解導入から強化療法・地固め療法などの化学療法継続中や外科・放射線などの局所療法中などの、治療継続中のどの時期でも増悪を認めている。また、全治療が終了できてもその後の数年で大半が再発を認めている。増悪再発の原因は、単純に考えれば治療強度が弱いからと考えられる。治療強度の弱さという意味には、種々の種類の弱さ・要因が想起できるであろう。しかしながらそれらを我々はまだ科学的にはよく把握できていない。

現在我々が把握できている治療強度の弱さの一つは、使用薬剤の絶対的用量に関するものと、時間あたりの薬剤の使用用量(密度)に関するものであろう。これまでみてきたように、わが国で採用している寛解導入化学療法の強度は、1回の多剤併用化学療法としては相当に強力であり、これ以上の強化は困難であると考えられる。あまりにも用量を増強すれば有害事象の増加につながり、ひいては合併症による死亡からEFSの低下をきたすであろう。JANB98などの登録例を検討すると、1回の化学療法を強化しすぎたことに起因する有害事象(重度の骨髄抑制からくる重症感染症や腎障害など)により予定した治療継続が妨げられ、かえって使用薬剤量の軽減を行わざるをえないことや、骨髄回復遅延による治療間隔の延長がたびたびみられている。なんらかの工夫による化学療法の時間強度と用量強度の総合的な増強が必要と考えられ、またこの点については現状でも対応を行うことが可能と考えられる。

また、局所の外科療法と放射線治療による化学療法の中断期間の存在も治療強度の弱さの一つと考えられる。従来、手術による術後リンパ漏やbacterial translocationによる敗血症などの合併症が起り、引き続いて施行しなければならぬ化学療法の開始が遅れることが報告されてい

る。また、体外照射を行うことによる腸管合併症などの放射線障害により化学療法の継続に支障が出ることもある。一方、前述のように、近年の各臨床研究では寛解導入化学療法の強化と地固め療法としての骨髄破壊的大量化学療法の強化及び局所放射線療法の徹底や13cis RA療法などいわゆる集学的な治療の強化により、局所再発率は非常に減少し、増悪再発の多くは遠隔部位からの増悪再発となってきている。このことは現状の外科及び放射線療法による局所コントロールはかなり成熟した段階に来ていることを示唆していると考えられ、このような状況で局所外科療法による合併症で化学療法が遅延し、遠隔部位の残存腫瘍に対する治療が減弱されることは望ましくないと考えられる。

これらの二つの問題に対し、遅延局所療法、すなわち全ての化学療法を先行させ化学療法完了後に待機的に原発巣を切除する治療法は、時間強度と用量強度の総合的な増強に寄与すると考えられる。

遅延局所療法を採用した場合の予測される利益と不利益に関する問題点は以下のように考える。

1) 診断時に原発腫瘍を全切除することが好ましくない症例あるいは遠隔転移を有する症例を対象とする場合には、外科療法による局所コントロールよりも化学療法による局所腫瘍のコントロールに加えて全身的なコントロールを重視する必要があると考えられる。以前は初期治療としてより早期の外科療法が重要視されていたが、その後の化学療法の成熟最適化により次第にその施行時期を遅らせる傾向にあり、現在では、より安全により確実に外科切除が可能になるまで遅延させる傾向が一般的となってきている。化学療法により原発巣のコントロールが維持されている患者では、局所療法を大量化学療法後に遅延させる悪影響はわずかであると推測される。

一方、大量化学療法後に腫瘍の外科切除を行うように設定した場合には、これまでの標準的治療よりも2~3か月長く体内に原発腫瘍が残存するこ

とになる。このことは、この間に原発部位から遠隔転移をきたし腫瘍の増悪の原因となる可能性は理論的には否定できない。

2) 局所外科療法および局所放射線療法の時期を全化学療法後に行うことにより、その後に引き続き化学療法を早期に再開しなければならないということを考慮する必要が無く、局所コントロールを十全に計画的にかつ安全に行うことができる。このことは患者利益につながる。

3) 遅延局所療法を採用する事は、寛解導入化学療法および大量化学療法を連続して行うことが可能となり、化学療法用量強度と時間強度による総合的な治療強度・治療密度を上げることができ、有効性を高める事につながると考えられる。また、総合的な治療強度の増加のためには、行き過ぎた1回の多剤併用化学療法の用量設定の見直しが必要となり、ひいては化学療法の安全性の増加につながり、合併症の減少からEFSの増加に寄与する可能性があり、患者利益につながる。総合的な治療強度の増強は、有害事象の増加につながる可能性はあり、この点は患者不利益につながる。

本試験で対象とする神経芽腫に対する試験治療として、有望な治療方針であると考えられ、またその安全と有効性を検証すべき仮説であると考えられる。

## 2.2 寛解導入化学療法

JNBSG 標準的試験および遅延局所試験と同様に本試験においても05A3を基本的な寛解導入化学療法として採用する。これは98A3でみられた腎障害や骨髄抑制遷延を軽減し、総合的な治療強度を増強するためにCDDPの用量を98A3よりも減量したものであり、JNBSG 臨床試験のこれまでの結果から治療効果に遜色は無いと推測される。また寛解導入化学療法第1コース目は、いまだ化学療法が開始されていない状況であり、腫瘍の病勢が強く、腫瘍量も多く、貧血や血小板減少などの合併や胸水や腹水の合併など全身状態も不良である患者が多いと考えられるため、より有害事象の発生が

少なくかつ治療効果も低くなく骨髄抑制も軽く第2コースの寛解導入化学療法を開始する時期が遷延しにくいと考えられる 05A1 を採用する。治療回数は現在の世界標準と考えられる 5 コースを採用する。

### 2.3 外科療法

本試験治療の遅延局所療法のコセプトは、出来る限りの化学療法を行って最善の効果を得た後に外科手術を行う事である。「2.2.3 外科療法」に述べたように、化学療法の強化によって全体の治療に占める外科手術の比重は小さくなっていると考えられるため、必ずしも完全切除を目指さない手術方法を採用する。

### 2.4 放射線療法

「2.2.4 放射線療法」に記載した標準的な方法を踏襲した。寛解導入化学療法後、大量化学療法前に画像等で評価された病変を基に標的体積を設定し、線量は 1.8 Gy x 11 fractions で合計 19.8 Gy を照射する。肉眼的残存腫瘍または手術不能例に対しては、さらに 10.8 Gy を追加照射する。また、寛解導入化学療法後、大量化学療法前に MIBG シンチグラムにて残存が認められる骨および骨髄転移に対しても、同様に 19.8Gy を照射する。なお、照射のタイミングは、外科療法の終了後とし、この治療終了時をもってプロトコール治療を終了する。

### 2.5 大量化学療法と自家造血幹細胞移植

重篤な晩期障害などを排除する目的で、non-TBI による大量化学療法+自家造血幹細胞移植が望ましいと考えられる。現在世界的にもっとも頻用されている大量化学療法 MEC である。これら3つの薬剤は、05A1 及び 05A3 で用いられる薬剤と重ならず、交差耐性を回避するという点から望ましいと考えられる。

MEC 療法については安全性を重視した変更後の MEC を採用する。

3~4 コースの寛解導入化学療法後に採取した自家造血幹細胞には腫瘍細胞の混入の可能性が少ないことから自家造血幹細胞採取は寛解導入化

学療法 3 回目以降とする。また毒性と治療遂行性を考え骨髄破壊的大量化学療法+自家造血幹細胞移植は 1 回が一般的であり、移植ソースとしては自家末梢血幹細胞移植を行うことが標準的かつ実行可能であると考えられる。ただし、骨髄浸潤のある患者等では自家末梢血幹細胞の採取量が不十分なこともありえるため、自家骨髄採取も可能とする。

### 2.6 後治療

後治療は許容されない。プロトコール治療完了後に転移または再発を認めた場合の後治療は規定しない。

## 3. 試験デザインとエンドポイントの設定根拠の再検討

本試験は、化学療法や外科療法、放射線療法のそれぞれの治療内容は変えず、外科療法を治療の最後に遅延させて行う事により、術前化学療法としての寛解導入化学療法+大量化学療法を連続して治療強度を保ちながら行う事で、治療全体の有効性を高める事が出来るという仮説を証明するための第 II 相試験である。

有効性のエンドポイントは、標準的に使用される代替エンドポイントである 3 年無増悪生存割合を採択し、同時に 3 年全生存割合も算出する。また、セカンダリー エンドポイントとして、外科療法前における奏効割合を設定した。有害事象発生割合は安全性のエンドポイントとして設定し、化学療法のコース毎に評価を行う。

## C. 研究結果

臨床研究計画の再検討を行った結果、以下のような治療計画を立案した。

### 1. 化学療法

CPA/VCR/THP/CDDP からなる寛解導入化学療法を計 5 コース行い、その後に自家造血幹細胞移植を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA からなる骨髄破壊的大量化学療法を行い、さらにその後に外科療法及び放射線療法を行う。

## 1.1 プロトコール治療と取り決め

### プロトコール治療の概要

図のごとく以下の(1)～(6)の順序で行う一連の治療をプロトコール治療と規定する。

- (1) 寛解導入化学療法として 05A1 療法を 1 コース施行する。
- (2) 引き続いて寛解導入化学療法として 05A3 療法を 4 コース繰り返す。
- (3) 寛解導入化学療法第 3～4 コース目が終了した後の骨髄回復期に自家末梢血幹細胞採取を施行する。
- (4) 寛解導入療法終了後、大量化学療法 (MEC 療法) + 自家造血幹細胞移植療法 (自家 SCT) を施行する。
- (5) 大量化学療法後に状態が安定した後、外科療法を施行する。
- (6) 術中放射線照射または外科療法後に局所放射線療法を施行する。

1.2 寛解導入化学療法 (05A1 療法と 05A3 療法)  
以下の薬剤投与計画を 05A1 療法、05A3 療法と名づける寛解導入療法を行う。

4 週 (28 日) ごとに定期的に繰り返す。

初回第 0 週は 05A1 療法を、その後の 4 回 (第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週にそれぞれ開始する) は 05A3 療法を繰り返す。

#### 《05A1 療法》

シクロホスファミド (CPA) 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日  
第 1 日 点滴静注  
ビンクリスチン (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup>/日  
第 1 日 静注 (緩徐に静注)  
ピラルビシン (THP) 40 mg/m<sup>2</sup>/日  
第 3 日 静注 (点滴静注 or 緩徐静注)  
シスプラチン (CDDP) 20 mg/m<sup>2</sup>/日  
第 1-5 日 24 時間持続点滴静注

#### 《05A3 療法》

シクロホスファミド (CPA) 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日  
第 1,2 日 点滴静注  
ビンクリスチン (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup>/日  
第 1 日 静注 (緩徐に静注)

ピラルビシン (THP) 40 mg/m<sup>2</sup>/日  
第 3 日 静注 (点滴静注 or 緩徐静注)

シスプラチン (CDDP) 20 mg/m<sup>2</sup>/日  
第 1-5 日 24 時間持続点滴静注

末梢血幹細胞または自家骨髄の採取  
採取時期と末梢血幹細胞動員

上記寛解導入化学療法第 3 コースめまたは第 4 コースめなどの化学療法終了後または好中球減少期から、造血幹細胞の末梢血中への動員のための用法用量で規定された方法で G-CSF (レノグラスチム:10 μg/kg/日またはフィルグラスチム:400 μg/m<sup>2</sup>/日) の連日皮下注射 (乳幼児または出血傾向のため皮下注射が困難な場合、静脈注射も可) により末梢血幹細胞動員を行い、血球回復期に末梢血幹細胞採取を行う。

末梢血幹細胞採取が不十分な場合の対応

末梢血幹細胞採取にて、CD34 陽性細胞数が 2x10<sup>6</sup>/kg 患者体重に満たない場合は、さらに 05A3 療法 1 コースを施行後に同様に末梢血幹細胞の動員を行い採取する。

CD34 陽性細胞数の合計が 2×10<sup>6</sup>/kg 患者体重に満たない場合は、第 20 週までに自家骨髄を追加採取して併用するか、あるいは自家骨髄単独に切り替えるなど、試験担当医師の判断と施設の状況によって最も適切と思われる方法で対処を行う。

1.3 大量化学療法および自家造血幹細胞救援療法  
MEC 療法と造血幹細胞輸注

以下の薬剤投与計画を 09MEC 療法と名づける。詳細な投与量と投与方法は「7.4.3 薬剤の投与量・投与方法」を参照すること。このレジメンで骨髄破壊的大量化学療法を行った後の day 0 に、既に採取・凍結保存しておいた自家造血幹細胞を用いて救援療法を施行する。幹細胞輸注手技及びその後の支持療法に関しては、施設の取り決めに従って施行する。

#### 《09MEC 療法》

メルファラン (L-PAM) XXmg/m<sup>2</sup>/日  
第 XX 日 静注 or 点滴静注  
エトポシド (VP-16) XXmg/m<sup>2</sup>/日

## 第 XXXX 日 点滴静注

カルボプラチン (CBDCA) XXmg/m<sup>2</sup>/日

## 第 XXXX 日 24 時間持続点滴静注

### 2. 原発巣の摘出

大量化学療法後の原発巣摘出手術を安全に施行するためには、外科療法開始基準を満たすまで患児の全身状態が改善していることが重要である。加えて、患児の全身状態を慎重に評価し、安全な外科治療を心がけることが必要である。

また、大量化学療法後の外科治療は、小児腫瘍手術に精通した外科医が、外科チームのリーダーシップをとって手術および周術期管理を行うことが望ましい。

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。腫瘍切除範囲に関して判断に迷う場合は外科治療委員会にコンサルトする必要がある。

#### (1) 副腎、後腹膜原発

- ① 肝、腎に関しては、手術時に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。
- ② 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、腫瘍被膜内切除にて腎血管を温存し、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に浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を続行し、腎温存に努める。
- ③ 広範な腎実質浸潤がある場合には、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、できるだけ腫瘍切除を行う。
- ④ 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を温存してできるだけ腫瘍を切除するものとする。
- ⑤ 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、5才以上の症例では、脾合併切除による腫瘍摘出を行ってもよいが、5才未満の症例では、脾温存によるできるかぎりの腫瘍切除とする。

#### (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、合併症を避ける。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)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。

② 横隔膜は、できるだけ温存するが、active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

#### (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できるだけ腫瘍の切除を行う。

② 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 active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

#### (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。

#### 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ないものとする。

(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。

(3) 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。

### 3. 放射線療法ガイドライン

ガイドラインを作成した。

### 4. 治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合には、以下の研究事務局に問い合わせること。

研究事務局

(プロトコール全般、寛解導入化学療法、大量化学療法・自家造血幹細胞採取)

七野浩之 日本大学医学部小児科

外科療法研究事務局(外科療法)

田尻 達郎 九州大学病院小児外科  
放射線療法研究事務局（放射線療法）

正木 英一 国立成育医療センター放射線  
療法部

線量分布や物理学的疑問の問い合わせ先

國枝 悦夫 慶応義塾放射線科学教室

## 5. 統計学的事項

予定登録数・登録期間・追跡期間

日本では、2006年時点でのCOGリスク分類で高リスクに分類される1歳以上の神経芽腫患者は年間30～50人発生していると推測される。一方1歳未満のMYCN増幅患者は年間に1人程度と推測される。このうちの7割の患者が本試験に登録が見込めると仮定すると、年間21～35人の計算となり、このことから、3年間では63～105例の登録が可能であると考えられる。

以上より、予定登録数は3年間で最低60例、最大90例と規定する。なお3年間の登録数が60例に満たない場合は、60例に達するまで症例登録を継続することとする。

登録期間：3年。観察期間：3年。総研究期間：6年。

有効性の中間解析については、登録途中で、予想よりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合には登録を中止する（無効中止する）目的で、登録期間中に1回の中間解析を行う。ただし、有効中止はしない。中間解析は不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数（30例）に達した時点で行う。

セカンダリーエンドポイントの一つである「自家造血幹細胞移植後（外科療法前）における奏効割合」を用いて、試験中止の判断を行うための解析を行う。また、「自家造血幹細胞移植後（外科療法前）までのプロトコール治療中止症例割合」も試験中止の判断に用いる。自家造血幹細胞移植後（すなわち局所療法まで）のプロトコール治療中止の主な理由は進行病変のためと予測され、これは有効性を反映すると考えるためである。

## 6. 倫理的事項

### 1) 患者の保護

本臨床試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本臨床試験を実施する。

### 2) プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

### 3) 健康被害補償

本臨床試験は厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」に規定された介入研究に該当する。平成21年4月1日から見直された臨床研究に関する倫理指針によると、介入研究においては、過失責任がない場合でも、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするための補償措置を行うかどうかを規定するように求められている。

一般に、臨床試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合、医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償されることがある。本試験は通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものであるが、対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑みた場合、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される一方、本試験で用いられる抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品である。

すなわち本臨床試験は、重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤を多数使用するものであり、元来、補償保険の概念に馴染まないと考えられる。また、現時点では、損害賠償保険会社では抗がん剤や血液製剤あるいは免疫抑制剤等を使用した場合の損害については支払いの対象とならないとしており、実際の運用上も補償保険の契約を結ぶことはできない状況である。

このような場合には、過失責任がない場合の被験者保護については、実際の医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完することが可能と考えられると厚生労働省指針でも解説されてお

り、本試験でもこの考え方を採択する。

すなわち、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段として講じることとし、薬剤による健康被害や過失責任が無い健康被害に対する金銭的な補償は行わない。なお、本試験では金銭的な医療費の補助や報酬は無い。

本試験の実施に伴い、各医療機関における試験責任医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、各自が医師賠償責任保険に加入することが望ましい。

## 7. 研究協力者

### 1) 研究グループ

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
「神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究」池田均班

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）

### 2) グループ代表者・事務局長

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

主任研究者：池田均

独協医科大学越谷病院小児外科

JNBSG 会長：池田均

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

JNBSG 運営委員長：原純一

大阪市立総合医療センター小児医療センター血液腫瘍科

JNBSG 事務局長： 福島 敬

筑波大学大学院疾患制御医学専攻小児科

### 3) 本臨床試験の研究代表者と研究事務局

研究代表者：麦島秀雄

日本大学医学部小児科

研究事務局長：七野浩之

日本大学医学部小児科

### 4) 放射線療法研究事務局

正木 英一

国立成育医療センター 放射線診療部

### 5) 外科療法研究事務局

田尻 達郎

九州大学病院小児外科

### 6) 中央病理診断事務局

藤本 純一郎

国立成育医療センター研究所 副所長

中澤 温子

国立成育医療センター 臨床検査部病理診断科

### 7) 中央病理診断委員

中澤 温子：国立成育医療センター

田中 祐吉：神奈川県立こども医療センター

北條 洋：福島県立医科大学

### 8) 中央分子生物学的診断事務局

中川原 章

千葉県がんセンター研究所

### 9) 統計解析

高橋 秀人

筑波大学大学院総合科学研究科 生命システム

医学専攻疫学分野

### 10) データセンター

JNBSG データセンター

データセンター長： 瀧本 哲也

成育医療臨床研究センター多施設臨床研究支援部門

8. 日本小児がん学会臨床研究審査委員会審査  
日本小児がん学会臨床研究審査委員会に申請し審査を受け、多施設共同研究として臨床研究を行うことの承認を23年1月26日に得た。これを受け全国の参加希望施設に周知し、各施設における臨床研究審査を開始するように依頼した。現時点では3施設で施設倫理審査委員会の承認が得られた。今後約100施設程の施設で承認を得、臨床試験を行う計画である。

## D. 考察

種々のデータをもとに慎重に検討を重ね、より安全性を確保できる臨床研究計画書の起草を行い、日本小児がん学会の臨床研究審査委員会の承認を得ることができた。

## E. 結論

今後臨床研究の進行に伴い、各種データを集積し、高リスク神経芽腫の予後改善を図ることができる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄: 神経芽腫に対する集学的治療法 化学療法を中心に. 小児がん 47: 46-52, 2010.

### 2. 学会発表

1. 七野浩之: 高リスク神経芽腫の克服に向けて. 平成 21 年度厚生労働科学研究「がん臨床研究事業」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 研究成果発表会「一般向け」小児がんと闘うこどもたちのために, 東京, 2010.
2. 七野浩之, 熊谷昌明, 家原知子, 上條岳彦, 高橋秀人, 瀧本哲也, 小川淳, 笠井千晴: 小児がんと闘うこどもたちのために～神経芽腫の治療開発研究と日本の小児がん医療のこれから～. 平成 21 年度厚生労働科学研究「がん臨床研究事業」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 研究成果発表会「一般向け」小児がんと闘うこどもたちのために, 東京, 2010.
3. Hiroyuki Shichino, Motoaki Chin, Hirotugu Okuma, Eri Nishikawa, Maiko Hirai, Maiko Kato, Hiroshi Yagasaki, Tatsuhiko Urakami, Naokata Sumitomo, Yasuji Inamo, Hideo Mugishima: Follow-up study of survivors of childhood neuroblastoma - Report from a

single institute in Japan. Advanced in Neuroblastoma Resarch 2010, Stockholm, 2010. 6. 21-24

4. 中島園子, 平井麻衣子, 加藤麻衣子, 谷ヶ崎博, 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄: 造血幹細胞移植後のノロウイルス腸炎, 第 52 回日本小児血液学会, 大阪, 2010. 12. 18

## 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

神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究

研究分担者 家原 知子 京都府立医科大学小児発達医学 講師

研究要旨：日本における低・中間リスク神経芽腫に対して、標準治療を確立することを目的として低リスク群標準治療観察研究中間リスク群標準治療第Ⅱ相臨床試験を作成し、臨床研究を開始した。

A. 研究目的

低・中間リスク神経芽腫に対する標準治療を確立することを目的とする。

B. 研究方法

IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づいた低リスク群標準治療観察研究（通称；低リスクプロトコール）とIDRFに基づいた中間リスク群標準治療第Ⅱ相臨床試験（通称；中間リスクプロトコール）を作成した。

C. 研究結果

低リスク；

低リスク神経芽腫の基本的な治療は手術摘出である。初期手術は摘出とするか生検を行うのかを画像所見から手術リスクを推定し、判定するための評価項目として Image Defined Risk Factors (IDRF) という概念が国際的に提唱されつつある。本研究においても、IDRF に基づいて初期手術の適応を判定することを推奨とした。

化学療法は、初期手術摘出不能例に対して行い、低用量の抗がん剤を使用し、治療反応性により段階的に増量し治療強度を上げる。

以上より、これまで本邦で施行されてきた化学療法に加えて、IDRF に基づく手術適応決定の判断基準を推奨しつつ、本邦における低リスク群の治療成績を見ることを目的とするため、観察研究とする。予定登録数：60 例、研究期間：6 年間、登録期間：3 年間、追跡期間：3 年間とし、主要評価項目は 3 年全生存割合、副次的評価項目を有害事象発生割合・手術関連合併症の発生割合・3 年無増悪生存割合とした。

中間リスク；

限局例と遠隔転移を持つ症例に分類される。いずれも、生検後に化学療法にて腫瘍の縮小を図り、その後に原発巣の二期的摘出を試みる。限局例に関しては、年長児の症例が入ることなどから、低

リスク群治療よりも治療強度を上げてVCR+CPA+CBDA (LI-C) の治療を初期治療に用いることとした。そして治療反応性によりCPAの増量とTHP、CDDPを併用したVCR+CPM+THP+CDDP (LI-D) を行い、治療強度を上げて治療成績向上を図ることとした。また、遠隔転移例に対しては、生検後にLI-Dレジメンを総計5ないし6クルの治療を行う中で遠隔転移が制御され、摘出可能となった時期に手術摘出を行う方針とした。反応が不良である場合には高リスク群治療の寛解導入レジメンと同様のLI-E治療を行う。

中間リスク群については第二相臨床試験とし、予定登録数73例、登録期間5年、観察期間3年、研究期間8年の試験とした。主要評価項目を3年累積無増悪生存率、副次的評価項目として、3年累積全生存率、臨床的奏効割合、組織学的奏効割合とした。

いずれのプロトコールも臨床試験審査委員会にて承諾を受け、登録を開始している。JNBSGの各施設においては施設倫理審査委員会にて承認された後に登録可能となる。1月14日現在で施設倫理審査委員会承認施設は、低リスクで18施設、中間リスクで4施設である。低リスクでは2例の登録が行われている。

D. 考察

低リスク群においては、国際的なコンセンサスとなりつつあるIDRFを諸外国に先駆けて導入することにより、手術による治療合併症を最小限に抑えた治療法で治療成績を損なわない成績が得られるものと期待される。

中間リスク群においては、低用量または中等量の抗がん剤の組み合わせで導入化学療法を施行し、反応性に応じて、薬剤投与量及び薬剤の強度を増し、治療効果を上げる手法をとることにより、重篤な副作用の発生を抑えることが可能と考えた。中間リスクに対しては、我が国で

今まで治療法が確立していなかったが、この試験によって諸外国の成績と同等の成果が得られることで、標準治療の確立ができるものと考えられる。

#### E. 結論

IDRFに基づいた低リスク群標準治療観察研究とIDRFに基づいた中間リスク群標準治療第Ⅱ相臨床試験を作成し、臨床研究を開始した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kyo Y, Tanaka T, Hayashi K, Iehara T, et al.

Identification of therapy-sensitive and therapy-resistant neuroblastoma subtypes in stages III, IVs and IV. Cancer Lett. 2011 in press

Moroz V, Machin D, Faldum A, Iehara T, et al. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Eur J Cancer. 2011, 47(4):561-71

Kimoto T, Inoue M, Tokimasa S, Iehara T, et al. Detection of MYCN DNA in the cerebrospinal fluid for diagnosing isolated central nervous system relapse in neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2011 56(5):865-7.

Miyachi M, Tsuchiya K, Yoshida H, Yagyu S, Kikuchi K, Misawa A, Iehara T, Hosoi H. Circulating muscle-specific microRNA, miR-206, as a potential diagnostic marker for rhabdomyosarcoma. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 400(1):89-93.

Tazoe J, Okuyama C, Iehara T, et al. Unusual fatty metamorphosis observed in diffuse liver metastases of stage 4S neuroblastoma. Pediatr Radiol. 2010, 40(5):777-80.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

階層構造のあるクラスターモデルにおけるクラスター効果について

分担研究者 高橋秀人 筑波大学大学院人間総合科学研究科(医学) 准教授

研究要旨

【目的】クラスターランダム化比較試験において、2種のクラスター(上位, 下位)が存在し、上位クラスターで割り付けを実施するような階層構造のあるクラスターランダム化比較試験におけるクラスター効果を明らかにすることを目的とする。

【方法】単構造クラスターの解析としてよく用いられる分散分析を拡張し、階層構造のあるクラスターモデルを適応させる

【結果】上位クラスター内の下位クラスターの変動が上位クラスターに依存せずに一定であること、下位クラスターサイズが上位クラスター内で一定であること、下位クラスター内の対象者サイズがほぼ等しいことを仮定すると、クラスター効果は $Deff = 1 + \rho_2(L - 1) + \rho_1\rho_2L(K - 1)$ となる。ここで $\rho_1$ は上位下位双方の変量効果の和に対する上位クラスターの変量効果の比、 $\rho_2$ は全変動に対する両クラスターによる変量効果の比、 $K$ は上位クラスター数、 $L$ は下位クラスター数となる。

【結論】クラスターランダム化比較試験におけるクラスター効果は、上位クラスター内の下位クラスターの変動が上位クラスターに依存せずに一定であること、および各上位クラスターのサイズおよび下位クラスターのサイズがそれぞれほぼ等しいことを仮定すると、単構造クラスターモデルのクラスター効果と、下位クラスターのクラスター効果との和として表現できることが明らかになった。

【目的】

新しい健康増進プログラムの効果を従来法と比較する場合に、医療施設などのクラスターを単位として介入/対照をランダムに割り付ける、クラスターランダム化比較試験がしばしば実施されている。これらの研究では調査対象地域の中でクラスターとなる医療施設内の患者を対象とし、クラスターの影響を考慮しながらサイズ設計や解析を実施している。このようなデータには、介入効果を表す母数効果とクラスターの影

響を表す変量効果、および個体差を表すランダム誤差を用いた階層構造をもつ分散分析モデルを当てはめることが可能である。このとき介入群あるいは対照群における標本平均の分散について、クラスターの影響を考慮した場合と考慮しなかった場合の比をクラスター効果の一つの指標と考えることが自然である。

さて、調査対象地域の中で医療施設などのクラスター(上位クラスター)の中に、かかりつけ医などのサブクラスター(下位ク

ラスター)を設定し、上位クラスターを単位にランダム化を実施するような階層構造のあるクラスターランダム化デザインを考えた場合のクラスター効果を明らかにすることを目的とする。

### 【方法】

階層構造のないクラスターモデルにおけるクラスター効果を基に、階層構造を導入することにより、そのクラスター効果を明らかにする。

### 【結果】

[1] 階層構造のないクラスターモデルにおけるクラスター効果

$X_{ijkl}$ を介入/対照群(それぞれ*i*=1,2)における医療施設(*j*=1,...,*J<sub>i</sub>*)におけるプログラム参加者(*l*=1,...,*n<sub>ij</sub>*)とする。このとき参加者個人単位のデータについては、よく知られているように以下のような分散分析モデルを考えることができる。

$$X_{ijl} = \mu + \alpha_i + \gamma_{ij} + \epsilon_{ijl} \quad (1)$$

ここで $\alpha_i$ はプログラム*i*の母数効果、 $\gamma_{ij}$ はプログラム*i*を割り付けられたクラスター*j*の変量効果で $N(0, \sigma_B^2)$ に従う確率変数、 $\epsilon_{ijl}$ は個人の測定に伴うランダム誤差(クラスター内誤差)で $N(0, \sigma_w^2)$ に従う確率変数を表す。このときプログラム*i*に属する対象者の平均値 $\bar{X}_{i..}$ の分散は、各クラスターのサイズ $n_{ij}$ がほぼ等しいとき( $n_{ij} = n_i$ )に以下のように表現される(簡単のため*i*に関するインデックスを省略する( $X_{i..} \rightarrow X_{..}$ ))。

$$\text{Var}[\bar{X}_{..}] = \frac{\sigma^2}{N} \times \text{Deff} \quad (2)$$

ただし $\sigma^2 = \sigma_B^2 + \sigma_w^2$ 、 $N = \sum_{j=1}^J n_j = n$ なので、

$$\rho = \frac{\sigma_B^2}{\sigma^2} = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_B^2 + \sigma_w^2} \quad \text{とおく(クラスター内相関係数)}$$

$$\text{Deff} = 1 + \rho(n-1) \quad (3)$$

となり、クラスターを考えないデザインと比較するとDeff倍分散が変化することが示され、これはクラスター効果を示す一つの指標として考えられている。

[2] 階層構造のあるクラスターモデルにおけるクラスター効果

$X_{ijkl}$ を介入/対照群(それぞれ*i*=1,2)における医療施設(*j*=1,...,*J<sub>i</sub>*)内のかかりつけ医(*k*=1,...,*K<sub>ij</sub>*)におけるプログラム参加者(*l*=1,...,*L<sub>ijk</sub>*)とする。上位クラスターが医療施設で、下位クラスターがかかりつけ医である。このとき参加者個人単位のデータについて以下のような階層構造をもつ分散分析モデルを考えることができる。

$$X_{ijkl} = \mu + \alpha_i + \gamma_{ij} + \omega_{ijk} + \epsilon_{ijkl} \quad (4)$$

ここで $\alpha_i$ はプログラム*i*の母数効果、 $\gamma_{ij}$ はプログラム*i*を割り付けられた上位クラスター*j*の変量効果で $N(0, \sigma_{(1)}^2)$ に従う確率変数、 $\omega_{ijk}$ はプログラム*i*を割り付けられた上位クラスター*j*内の下位クラスター*jk*の変量効果で $N(0, \sigma_{(2)j}^2)$ に従う確率変数、 $\epsilon_{ijkl}$ は個人の測定に伴うランダム誤差(クラスター内誤差)で $N(0, \sigma_w^2)$ に従う確率変数とする。簡単のために上位クラスターと下位クラスターの変動は独立と仮定する(以降簡単のため*i*に関するインデックスを省略する( $X_{ijkl} \rightarrow X_{jkl}$ ))。

このとき次式が成立する。

$$\text{Var}[\bar{X}_{...}] = \frac{\sigma_{(1)}^2}{J} + \frac{\sum_{j=1}^J K_j \sigma_{(2)j}^2}{(\sum_{j=1}^J K_j)^2} + \frac{\sigma_w^2}{\sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^{K_j} L_{jk}} \quad (5)$$

ここで、上位クラスター内の下位クラスターの変動 $\sigma_{(2)j}^2$ が上位クラスターに依存せず

に一定であること、および各上位クラスターのサイズおよび下位クラスターのサイズがそれぞれほぼ等しいことを仮定すると (即ち $\sigma_{(2)j}^2 = \sigma_{(2)}^2$ ,  $L_{jk} = L, K_j = K$ ),

$$\text{Var}[\bar{X}_{...}] = \frac{\sigma^2}{N} \times \text{Deff} \quad (6)$$

$$\text{Deff} = 1 + \rho_2(L-1) + \rho_1\rho_2L(K-1) \quad (7)$$

となる。ただし  $\rho_1 = \frac{\sigma_{(1)}^2}{\sigma_{(1)}^2 + \sigma_{(2)}^2} = \frac{\sigma_{(1)}^2}{\sigma_B^2}$ ,

$$\rho_2 = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_B^2 + \sigma_w^2} = \frac{\sigma_B^2}{\sigma^2} \text{とおく。}$$

$\rho_1$ は上位下位双方の変量効果の和に対する上位クラスターの変量効果の比、 $\rho_2$ は全変動に対する両クラスターによる変量効果の比として理解される。

#### 【結論】

クラスターランダム化比較試験におけるクラスター効果は、上位クラスター内の下位クラスターの変動が上位クラスターに依存せずに一定であること、および各上位クラスターのサイズおよび下位クラスターのサイズがそれぞれほぼ等しいことを仮定すると、単構造クラスターモデルのクラスター効果と、下位クラスターのクラスター効果との和として表現できることが明らかになった。

#### 【参考文献】

1. 丹後俊郎他編, 臨床試験ハンドブック—デザインと統計解析—, 朝倉書店, 2006.

#### 【研究発表】

1. 著書

加納克己, 高橋秀人., 基礎医学統計学, 南江堂, 2011.

#### 2. 論文発表

1. Takahashi H, Kurishima K, Ishikawa H, Kagohashi K, Kawaguchi M, Satoh H., Optimal cutoff points of CYFRA21-1 for survival in non-small cell lung cancer patients based on running statistical analysis, Anticancer Res, 2010, 30, (9),3833-3837.
2. Tadokoro N, Shinomiya M, Yoshinaga M, Takahashi H, Matsuoka K, Miyashita Y, Nakamura M, Kuribayashi N. Visceral fat accumulation in Japanese high school students and related atherosclerotic risk factors. J Atheroscler Thromb, 2010, 17, (6),546-557.
3. Akihiro Nishi, Nanako Tamiya, Masayo Kashiwagi, Hideto Takahashi, Mikiya Sato, Ichiro Kawachi., Mothers and daughters-in-law: a prospective study of informal care-giving arrangements and survival in Japan.,BMC Geriatrics, 2010,10, 61-68.
4. Reiko Tajima, Masahide Kondo, Hirayasu Kai, Chie Saito, Masafumi Okada, Hideto Takahashi, Mariko Doi, Shuichi Tsuruoka, Kunihiro Yamagata., Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease

- in Japan with EuroQol (EQ-5D), Clin Exp Nephrol,2010,14, 340-348.
5. Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, Tanaka K, Yoshinaga ,M.,Determinants of Blood Rheology in Healthy Adults and Children Using the Microchannel Array Flow Analyzer.,Clin Appl Thromb Hemost,2010,16(4),414-421.
  6. Masao Yoshinaga, Hideto Takahashi, Masaki Shinomiya, Ayumi Miyazaki, Nobuichi Kuribayashi and Fukuko Ichida., Impact of having Cardiovascular Risk Factor on Other Cardiovascular Risk Factor Levels in Adolescents. Atheroscler Thromb,2010,17(11),1167-1175.
  7. Daisuke Hazeki, Masao Yoshinaga, Hideto Takahashi, Yuji Tanaka, Yasue Haraguchi, Mayumi Abe, Masashi Koga, Toshiro Fukusuge, Masami Nagashima, Cut-Offs for Screening Prolonged QT Intervals From Fridericia's formula in Children and Adolescents Circulation Journal, 2010,74,1663-1669.
  8. Shin Hidaka, Chiaki Ikejima, Chiine Kodama, Mayumi Nose, Fumio Yamashita, Megumi Sasaki, Toru Kinoshita, Satoshi Tanimukai, Katsuyoshi Mizukami, Hideto Takahashi, Tatsuyuki Kakuma, Shiro Tanaka and Takashi Asada, Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression.,Int J Geriatric Psychiatry 2011 (Published online in Wiley Online Library).
  9. Masahiro TANAKA, Enbo MA, Hideo TANAKA, Akiko IOKA, Toshitaka NAKAHARA, Hideto TAKAHASHI.,Trends of stomach cancer mortality in Eastern Asia in 1950-2004: Comparative study of Japan, Hong Kong and Singapore using age, period and cohort analysis.,Int J Cancer,2011, Mar 21(Epub).

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
平成22年度分担研究報告書

神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究

分担研究者 上條岳彦 千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部長

**研究要旨**

神経芽腫におけるがん幹細胞を規定するマーカーは未だに知られておらず、無血清・bFGF/EGF培地でのTumor sphere細胞が非常に少数でのマウス移植腫瘍形成を行うTumor Initiating Cellsをもたらすことが知られている（Hansford et al., Cancer Res. 2007）。我々はこの神経芽腫Tumor sphereの培養法を確立した。神経芽腫Tumor sphereはMYCN増幅腫瘍から樹立しやすい傾向にあった。Tumor sphereでの遺伝子発現を検討したところ、多くのがんにおけるがん幹細胞マーカーCD133がSphere形成によって転写レベルで発現が増加することを見出した。さらに、CD133発現は神経芽腫細胞のTumor sphere形成を促進した。

**A. 研究目的**

がん幹細胞は1. 自己複製、2. 分化能、3. 高い造腫瘍能、4. 薬剤耐性などの性質を持ち、がん幹細胞の存在が再発・難治化に深く関わっていると考えられている。小児の代表的な固形腫瘍である神経芽腫でもこの再発は臨床上の大きな問題であり、神経芽腫での5年生存率はStage III, IVの進行例では30~50%と未だに小児腫瘍としては難治であり、その主な原因は再発にある。

神経芽腫におけるTumor sphere形成とはがん細胞の初代培養を無血清DMEM:F12 (1:1) 培地にEGF, FGFなどを添加した培養系で行うものである。培養細胞は細胞集塊を形成して増殖し、神経芽腫で高い腫瘍形成能を示すTumor initiating cells; がん幹細胞を得ることが可能になる。このSphere形成によって自己複製能・分化能・造腫瘍能が亢進した細胞が得られる分子機構は未解明であり、神経芽腫でのSphere細胞で

の特有の表面マーカーも同定されていない。

我々は神経芽腫におけるTumor sphere培養の確立を本研究で行い、その分子機構を明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

1. 神経芽腫細胞におけるTumor sphereアッセイ：初代培養神経芽腫細胞および細胞株をDMEM / F12 (1:1); F12 supplement (1 x , Gibco); EGF (20 ng/ml, Sigma); bFGF (20 ng/ml, Sigma)を用いて培養した。

2. 神経芽腫Tumor sphereにおける細胞死判定：Tumor sphereをPipettingによって単細胞に分離し、Trypan blue染色で細胞死を判定した。

3. 神経芽腫細胞株に対する遺伝子導入：CD133遺伝子導入はレンチウイルスベクター系CSII-CMV-MCS-IRES2-Bsdを用いて行った。導入は半定量的RT-PCR, qPCR, およびウェスタンブロッティングで確認した。

(倫理面への配慮) 本研究計画は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が定めるB群試料等に相当する腫瘍組織を用いるため、「ヒトゲノム研究に関する基本原則」(科学技術会議生命倫理委員会)を十分に理解し、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省共同告示第1号)(平成16年12月28日全部改正)(平成17年6月29日一部改正)」を遵守して実施する。千葉県がんセンター倫理審査委員会において課題番号18-13として承認を受けている。

動物実験は動物委員会の定める動物実験倫理規定に従って、動物愛護の観点から動物の生命の尊重と苦痛をとまなう実験への十分な配慮のもとに、慎重に進めている。

### C. 研究結果

#### 1. 神経芽腫Tumor sphereの樹立

MYCN増幅骨髄転移腫瘍から5株のTumor Sphereを、MYCN増幅原発腫瘍から1株のTumor Sphereを樹立した。MYCN非増幅細胞からは3株のTumor Sphereを樹立した。

#### 2. がん幹細胞マーカーCD133のTumor sphere形成に対する影響

がん幹細胞マーカーCD133は多くの神経芽腫細胞株で発現していることがRNAレベルで見出され、さらにCD133の発現がSphere形成で亢進すること、レンチウイルスベクターによる神経芽腫細胞でのCD133発現が、Sphere形成を促進し、Sphereにおける細胞死を抑制していることを見出した(Takenobu H et al., ONCOGENE, 2011)。

#### 3. JNBSG登録検体に対する検査

千葉県がんセンター神経芽腫検体セ

ンターには約16年間で、全国の小児がん治療病院から総計2900検体が寄せられ、国際的にも優れたバイオバンクとなっている。

また、JNBSGは2006年に発足したが、千葉県がんセンターでのこれまでのJNBSG登録検体数は237、うち平成22年度の受け付け検体数は63であった。

### D. 考察

今後はTumor sphere形成機構を明らかにするために、Tumor sphereでの遺伝子発現をDNAチップ法を用いて網羅的スクリーニングを試みる。

### E. 結論

神経芽腫でTumor sphereの培養法を確立し、脳腫瘍、白血病、大腸がん、肝臓がん、すい臓がんなどの多くのがんでがん幹細胞マーカーとして同定されたCD133の神経芽腫細胞における役割を解析した。神経芽腫細胞ではCD133はTumor sphere形成を促進することを見出した。

### F. 健康危険情報 (特記なし)

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表(2010年度)

1. Kimura M, Takenobu H, Akita N, Nakazawa A, Ochiai H, Shimozato O, Fujimura Y, Koseki H, Yoshino I, Kimura H, Nakagawara A, Kamijo T (corresponding author)

Bmi1 regulates cell fate via tumor suppressor WWOX repression in small cell lung cancer cells.

**Cancer Sci.** 2011, In press



2. Takenobu H, Shimozato O, Nakamura T, Ochiai H, Yamaguchi Y, Ohira M, Nakagawara A, Kamijo T (corresponding author)

CD133 suppresses neuroblastoma cell differentiation via signal pathway modification

**ONCOGENE**, 2011 Jan 6;30(1):97-105.

3. Li X, Isono K, Yamada D, Endo TA, Endoh M, Shinga J, Koseki YM, Otte AP, Casanova M, Kitamura M, Kamijo T, Sharif J, Ohara O, Toyada T, Bernstein BE, Brockdorff N and Koseki H  
Mammalian Polycomblike Pcl2/Mtf2 is a novel regulatory component of PRC2 that can differentially modulate Polycomb activity at both the Hox gene cluster and at Cdkn2a genes.

**Mol Cell Biol**. 2011 Jan;31(2):351-64.

4. Hishiki T, Saito T, Terui K, Sato Y, Takenouchi A, Yahata E, Ono S, Nakagawara A, Kamijo T, Nakamura Y, Matsunaga T, Yoshida H. Reevaluation of trkA expression as a biological marker of neuroblastoma by high-sensitivity expression analysis—a study of 106 primary neuroblastomas treated in a single institute.

**J Pediatr Surg**. 2010 Dec;45(12):2293-8.

5. Shi Y, Takenobu H, Kurata K, Yamaguchi Y, Yanagisawa R, Ohira M, Koike K, Nakagawara A, Jiang LL, Kamijo T. (corresponding author)

HDM2 impairs Noxa transcription and affects apoptotic cell death in a p53/p73-dependent manner in

neuroblastoma

**European J of Cancer**, 2010

Aug;46(12):2324-34.

6. Iwata S, Takenobu H, Kageyama H, Koseki H, Ishii T, Nakazawa A, Tatezaki SI, Nakagawara A, Kamijo T (corresponding author).

Polycomb group molecule PHC3 regulates polycomb complex composition and prognosis of osteosarcoma.

**Cancer Sci**. 2010 Jul;101(7):1646-52.

7. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura K, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamijo T (corresponding author). Bmi1 is a MYCN target gene and regulates tumorigenesis via repression of KIF1B $\beta$  and TSLC1 in neuroblastoma.

**ONCOGENE**, 2010 May 6;29(18):2681-90.

## 2. 書籍

1. 上條岳彦、中村洋子、大平美紀、中川原章 「がん組織バンクとその応用研究」 千葉県がんセンター／監修、癌診療ハンドブック改訂第2版、永井書店、130-132頁、2010

2. 上條岳彦、青山敏文「VLCAD欠損症」総編集 五十嵐隆 専門編集 高柳正樹、小児科診療ピクシス23 見逃せない先天代謝異常、中山書店 258-259頁、2010

## 3. 学会発表

1.Parallel Session, Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis

through repression of KIF1B and  
TSLC1 in neuroblastoma

H Ochiai, H Takenobu, A Nakagawa, Y  
Yamaguchi, M Kimura, M Ohira, Y  
Okimoto, H Koseki, A Nakagawara, T  
Kamijo, 14th Advances in Neuroblastoma  
Research, 2010年, oral presentation

2. CD133 regulates signal transduction  
pathways and prevents differentiation  
via RET suppression in neuroblastoma  
cells

Hisanori Takenobu, Osamu Shimozato,  
Hidemasa Ochiai, Yohko Yamaguchi,  
Miki Ohira, Akira Nakagawara, Takehiko  
Kamijo, 14th Advances in Neuroblastoma  
Research, 2010年, poster presentation

3. 下里修、上條岳彦他 第69回日本癌学会  
学術総会 口演

4. 竹信尚典、上條岳彦他 第69回日本癌学  
会学術集会 口演

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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レイアウト

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
家原知子	神経芽腫	勝沼俊雄	小児の治療指針	診断と治療社	東京都	2010	467-470
加納克己、高橋秀人			基礎医学統計学	南江堂	東京	2011	(*)
上條岳彦、他	がん組織バンクとその応用研究	千葉県がんセンター(監修)	癌診療ハンドブック改訂第2版	永井書店	東京	2010	130-132(*)
上條岳彦、他	VLCAD欠損症	五十嵐隆(総編集)、高柳正樹(専門編集)	小児科診療ピクシス23:見逃せない先天代謝異常	中山書店	東京	2010	258-259(*)

雑誌

\* : 別刷り添付なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
七野浩之、麦島秀雄、他	神経芽腫に対する集学的治療法: 化学療法を中心に	小児がん	47(1)	46-52	2010
Mochizuki K, Kikuta A, et al	Feasibility of tacrolimus, methotrexate, and prednisolone as a graft-versus-host disease prophylaxis in non-T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children	Clin Transplant			2010 (Epub ahead of print)
佐野秀樹、菊田 敦、他	Ganglioneuroblastoma nodularと考えられた進行病期神経芽腫群腫瘍の2症例: 臨床研究における問題点	小児がん	47(2)	281-286	2010
大原信一郎、菊田 敦、他	中枢神経再発後、長期生存しているstage 4神経芽腫の1例	小児がん	48(1)	17-22	2011
Kamei N, Hiyama E, et al	Clinical feature of ALK mutated neuroblastoma	J Pediatr Surg			in press (*)