

生存割合、有害事象発生割合、局所療法前における奏効割合

## B 方法

### 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

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

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  $2 \times 10^6/\text{kg}$  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  $2 \times 10^6/\text{kg}$  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)  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$   
第-9、-8 の 2 日 静注 or 点滴静注  
エトポシド (VP-16)  $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$   
第-7~-4 の 4 日 点滴静注  
カルボプラチン (CBDCA)  $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$   
第-7~-4 の 4 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。

このため外科療法ガイドラインを作成した。

### 3. 放射線療法ガイドライン

放射線療法を標準的に行うために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、以下の研究事務局への問い合わせ体制を強化した。

#### 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診療部

線量分布や物理学的疑問の問い合わせ先

## C. 研究結果

### 1. 計画立案、施設参加、IRB承認、登録開始

全国 J N B S G 参加施設に対し周知を行い、臨床試験への参加を要請した。その結果現在までに 33 施設で I R B 承認が得られ、登録が開始された。

### 2. 登録進捗状況

平成 24 年 2 月現在での登録例は予定登録数の 21.2% (14 例) が登録された。

進行神経芽腫は、発見時すでに症状が相当に重篤な症例が少なくないため、臨床試験には登録できず、救命を優先して臨床実践を行わざるを得なかった症例が少なからず認められた。また、I R B 未承認のために臨床試験に登録ができない症例も少なからずみられたため、データセンターと研究事務局が協力し、参加施設に I R B の承認作業を進めるように依頼した。しかしながら現時点では登録の進捗状況は予定どおりの順調な登録がなされている。

### 3. データセンターによる臨床試験運営作業およびモニタリング作業内容

データセンターにおいて実際の症例登録を初めとした臨床試験の運営運用を行った。臨床試験事務局はデータセンターと協力し、個々の問題となる案件について適宜判断を行なった。

#### データセンターにおける業務

- ① モニタリング毎の追跡調査
- ② CRF の回収状況チェック
- ③ 未回収 CRF についての問い合わせ

#### ④ マニュアルチェック

#### ⑤ CRF 不明点・未記入の問い合わせ

#### ⑥ データ入力

#### ⑦ 集計

上記のようにデータセンターと参加施設の努力により遅滞無く CRF が回収されている。研究事務局は CRF レビューを 23 年度は 2 回行なった。

### 4. 治療経過

臨床試験が継続中であり、治療経過についてはまだ公表される状況ではない。

### 5. プロトコール逸脱について

#### ① 治療期間に関するもの

【寛解導入化学療法】該当例なし

【大量化学療法】該当例なし

【外科療法】該当例なし

【放射線療法】該当症例なし

#### ② 投与開始規準の不遵守

該当例なし

#### ③ 投与量の不遵守

2 例。詳細は略す。

#### ④ 投与量変更規準の不遵守

該当なし

#### ⑤ 検査と評価項目に関する不遵守

9 件認められたがいずれも注意喚起と判断した。

### 6. 安全性の評価

#### 1. 重篤な有害事象

1 例で Gr 4 の血清アミラーゼ上昇を認めたが、L-PAM によるものであり、施設から口頭での報告は発生の翌日に受けた。その後の手続きを事務局が失念し参加施設への周知が遅れた。有害事象は

アルケランによる高 Amy 血症で、唾液腺由来である。臨床計画書には記載がないが、添付文書中には高 Amy 血症の記載があるため、予期されたものに含める。施設の適切な一時中断により症状・検査値とも改善している。参加施設には有害事象報告を周知した。検討後、効果安全性評価委員会に報告する。

それ以外の Gr 4 の有害事象は好中球減少症・白血球減少症・血小板減少症だけであり、これは化学療法の投与量から想定内と判断する。その他は特に問題なし。

#### D. 考察

本臨床試験の開始は、日本における進行神経芽腫に対する新規治療の開発を目指すものであり、その意義は以下の4つである。

- 1) 1985 年以来、我が国の地域標準として行われてきた化学療法レジメンを基本としながら、既に分かっている毒性のプロファイルを基に修正を施した 05A1 及び 05A3 レジメンの安全性評価を行い、寛解導入療法の最適化を図る。
- 2) 局所遅延療法という新たな概念を適用する事によって、化学療法の治療強度を上げるといった戦略の有効性を評価する事を目指す。
- 3) 外科療法および放射線療法などの治療方針を可能な限り統一したガイドラインを設定し、施設間の手技格差によるバイアスを最小化するとともに、従来、臨床試験に慣れていなかった当該分野の専門医師の意識を高め、今後の臨床試験の礎とする。
- 4) 欧米諸国と同等レベルの整備された臨床研究体制の確立を行う。

現在まだ臨床試験の登録期間中であり、有効性については結論を出す段階ではない。

安全性についてのモニタリング・情報伝達・解析は逐次実施されており、順調に体制整備がなされていると考えられる。

#### E. 結論

臨床試験の運営は順調に行え、有害事象などの問題点発生時にも順当に運営が行えた。

#### F. 健康危険情報

施設からの有害事象報告で得られた情報は、これまでのところ全て臨床試験企画段階から予期された範囲内のものであり、いずれも効果安全性評価委員会の判断でも、臨床試験継続に問題なしと結論されている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 七野浩之, 谷ヶ崎博, 陳基明, 麦島秀雄: 小児の固形腫瘍. 眼科 53: 909-916, 2011.
2. 七野浩之: 神経芽腫高リスク群に対する J N B S G 臨床試験. 小児外科 43: 1184-1189, 2011.

##### 2. 学会発表

1. 七野浩之, 谷ヶ崎博, 大熊啓嗣, 西川英里, 平井麻衣子, 加藤麻衣子, 鈴木孝, 陳基明, 麦島秀雄: 難治性神経芽腫に対する長期間化学療法の試み. 第 114 回日本小児科学会, 東京, 2011. 8.
2. 七野浩之, 麦島秀雄, 菊地陽, 小阪嘉之, 土屋滋, 浅見恵子, 杉本徹,

金子道夫、瀧本哲也、牧本敦、高橋秀人、中澤温子、秦順一、田尻達郎、正木英一、中川原章、福島敬、原純一、池田均：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。第53回日本小児血液・がん学会，群馬，2011.11.

3. 谷ヶ崎博, 加藤麻衣子, 西川英里, 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄：M I B G 治療後に臍帯血移植を行った再発神経芽腫の1男児例。第53回日本小児血液・がん学会，群馬，2011.11.

#### 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。

主要評価項目:3年全生存割合

副次的評価項目: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。

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。

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+C PA+ CBDCA(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クー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する。

C. 研究結果

低リスク;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)が国際的に提唱されつつある。本研究では、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のみ行い、低用量の抗がん剤を使用する。上記治療法で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観察研究を計画した。

予定登録数:60例、研究期間:6年間、登録期間:3年、追跡期間:3年。

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。

主要評価項目:3年累積無増悪生存率、

副次的評価項目:3年累積全生存率、臨床的奏効割合、組織学的奏効

いずれのプロトコールも登録を開始している。

1月24日現在

低リスク:IRB承認施設:57施設、IRB承認施設中症例登録:12例

中間リスク:IRB承認施設:52施設、IRB承認施設中登録症例:3例

現在のところ重篤な有害事象は生じていない。

#### 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た標準治療の確立ができるものと考えられる。現在IRBの承認を各施設に依頼し、登録率の向上をめざしている。

#### E. 結論

低リスク群標準治療観察研究と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

Iehara T, Hiyama E, Tajiri T, Yoneda A, Hamazaki M, Fukuzawa M, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T. Is the prognosis of stage 4s neuroblastoma in patients 12months of age and older really excellent? Eur J Cancer. 2012(in press)

Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T. Successful treatment of the infants with localized neuroblastoma based on their *MYCN* status. Int J Clin Oncol. 2012 (in press)

Yagyu S, Iehara T, Gotoh T, Miyachi M, Katsumi Y, Kikuchi K, Tsuchiya K, Osone S, Kuroda H, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H. Preoperative analysis of 11q loss using circulating tumor-released DNA in serum: a novel diagnostic tool for therapy stratification of neuroblastoma. Cancer Lett. 2011;309(2):185-9.

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 306(1):27-33.

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.

London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Berthold F, Nakagawara A, Ladenstein RL, Iehara T, Matthay KK. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3286-92.

#### 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）  
平成23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可能であるTumor Initiating Cellsである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。幹細胞性に重要な意義を持つポリコム群遺伝子BMI1は、神経芽腫発がんに重要な意義を持っている (Ochiai H et al., ONCOGENE)。我々は神経芽腫Tumor sphereにおけるBMI1の意義を検討した。2種の神経芽腫Tumor sphereにおいて、ATRA投与ではTumor sphere形成は阻害されなかったが、BMI1ノックダウンでは顕著に阻害され、BMI1の神経芽腫がん幹細胞での役割が示唆された。

**A. 研究目的**

小児の代表的な固形腫瘍である神経芽腫において、再発は臨床上の大きな問題である。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。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。

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し、新たな治療法開発に役立て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. 神経芽腫細胞株に対する遺伝子ノックダウン：BMI1遺伝子ノックダウンはレンチウイルスベクター系pPLKOを用いて行った。遺伝子ノックダウンは半定量的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の形成

MYCN増幅神経芽腫細胞2株からTumor Sphereを形成した。この神経芽腫Tumor sphere細胞は、接着細胞に比べて高い造腫瘍能を持つことが明らかになった。

#### 2. がん幹細胞性因子ポリコームBMI1のTumor sphere形成に対する影響

がん幹細胞性因子ポリコームBMI1は多くの神経芽腫細胞株で発現していることがRNAレベルで見出された(Ochiai H et al., ONCOGENE)。BMI1をレンチウイルス系によるBMI1 shRNAでノックダウンすると、Tumor sphere形成は阻害された( $p < 0.05$ )。一方、ATRA投与ではTumor sphere形成阻害は有意でなかった。

#### 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330検体、うち平成23年度(H23 4月~H24 1月)の受付け検体数は81検体であった。

### D. 考察

がん幹細胞性因子ポリコームBMI1によるTumor sphere形成機構を明らかにするために、BMI1ノックダウン細胞での遺伝子発現をDNAチップ法を用いて網羅的スクリーニングを行う。

### E. 結論

神経芽腫でTumor sphereの培養法を確立し、脳腫瘍、白血病、神経芽腫などの多くのがんで幹細胞性に重要な意義を持つポリコーム群遺伝子BMI1の神経芽腫Tumor sphereの形成における役割を解析した。神経芽腫細胞ではポリコーム群遺伝子BMI1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(2011年度)

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

CD133 suppresses neuroblastoma cell differentiation via signal pathway-modification

ONCOGENE, 2011 Jan 6;30(1):97-105. PMID:20818439

2. Li X, Isono K, Yamada D, Endo TA, Endoh M, Shinga J, Koseki YM, Otte AP,

Casanova M, Kitamura M, Kamiyo 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. PMID:21059868

3. Yanagisawa R, Matsuda K, Sakashita K, Nakazawa Y, Tanaka M, Saito S, Yoshikawa K, Kamiyo T, Shiohara M, Koike K Disappearance of Minimal Residual Disease After the Early Withdrawal of Immunosuppressants in a Patient With Juvenile Myelomonocytic Leukemia

Pediatr Blood Cancer, 2011 Mar;56(3):501-2. PMID:21225940

4. Kimura M, Takenobu H, Akita N, Nakazawa A, Ochiai H, Shimozato O, Fujimura YI, Koseki H, Yoshino I, Kimura H, Nakagawara A, Kamiyo T (corresponding author).

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

Cancer Sci. 2011 May;102(5):983-990. PMID:21276135

5. Sasaki M, Kawahara K, Nishio M, Mimori K, Kogo R, Hamada K, Itoh B, Wang J, Komatsu Y, Yang YR, Hikasa H, Horie Y, Yamashita T, Kamiyo T, Zhang Y, Zhu Y, Prives C, Nakano T, Mak TW, Sasaki T, Tomohiko Maehama T, Mori M, and Suzuki A. Regulation of the MDM2-P53 Pa

thway and Tumor Growth by PICT1/GLTSCR2 via Nucleolar RPL11

Nat Med. 2011 Jul 31;17(8):944-51. PMID:21804542

6. Kamiyo T. Role of stemness-related molecules in neuroblastoma. Pediatric Research, 2012, In press

7. 上條岳彦, 中川原章、 神経芽腫の遺伝子検査

小児科 Vol.52 No.12 小児医療における診断・治療の進歩、2011/11/01 発売号

## 2. 書籍

1. Takehiko Kamiyo, Neuroblastoma: Role of MYCN/Bmi1 Pathway in Neuroblastoma.

Pediatric Cancer, Volume 1, Neuroblastoma, Springer Science+Business Media B.V. 2012

## 3. 学会発表

1. Masaki Kimura, Hisanori Takenobu, Nobuhiro Akita, Osamu Shimozato, Hideki Kimura, Akira Nakagawara, Takehiko Kamiyo Bmi1 regulates cell fate via tumor suppressor WWOX repression in small cell lung cancer cells. AACR 102nd Annual Meeting 2011, poster presentation

2. Yun Shi, Hisanori Takenobu, Kenji Kurata, Yohko Yamaguchi, Ken-ichi Koike, Akira Nakagawara, Takehiko Kamiyo MDM2 impairs NOXA transcription and affects apoptotic cell death in a p53/p73-dependent manner in neuroblastoma.

The 5th International p63/p73 Workshop

3. 上條岳彦 神経芽腫の生物学 教育講

演 第53回 日本小児血液・がん学会

4. 秋田直洋, 竹信尚典, 落合秀匡, 永瀬  
浩喜, 中川原章, 上條岳彦 BMI1発現抑制  
による難治性神経芽腫の細胞死・分化誘導  
療法の開発 口演 第53回 日本小児血液・  
がん学会

#### 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

## 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
池田 均	小児外科：主に腹部腫瘍の外科療法	堀部敬三	小児がん診療ハンドブック	医薬ジャーナル社	東京	2011	207-211
池田 均、 鈴木 信	小児腫瘍	桑野博行	がん治療レクチャー：最新の手術モダリティー：臓器別外科治療最前線	総合医学社	東京	2011	935-939
池田 均	神経芽腫	高松英夫、 福澤正洋、 上野 滋	標準小児外科（第6版）	医学書院	東京		In press (*)
家原知子	神経芽腫	堀部敬三	小児がん診療ハンドブック	医薬ジャーナル社	東京	2011	441-448

## 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
池田 均	特集「患者・家族の相談に答える：がん診療サポートガイド」、子どものがんでは手術せずに長期生存が期待できますか？	治療	93 (4増刊)	1180-1181	2011
池田 均	神経芽腫における外科的療法の役割	Pharma Medica	29(5)	29-32	2011
日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 田尻達郎、米田光宏、 家原知子、常盤和明、 連 利博、菊田 敦、 菊地 陽、金川公夫、 北村正幸、中川原章、 中澤温子、高橋秀人、 瀧本哲也、福島 敬、 金子道夫、原 純一、 池田 均	神経芽腫低・中間リスク群に対する臨床研究におけるIDRFの評価と外科治療ガイドライン	小児外科	43(11)	1173-1178	2011

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 家原知子、菊田 敦、 菊地 陽、田尻達郎、 米田光宏、常盤和明、 連 利博、金川公夫、 北村正幸、柳生茂希、 中川原章、中澤温子、 高橋秀人、瀧本哲也、 福島 敬、金子道夫、 原 純一、池田 均	神経芽腫低リスク群・ 中間リスク群	小児外科	43(11)	1179-1183	2011
Takenobu H, Shimozato O, Nakamura T, Ochiai H, Yamaguchi Y, Ohira M, Nakagawara A, Kamijo T	CD133 suppresses neuroblastoma cell differentiation via signal pathway modification	Oncogene	30	97-105	2011
Isogai E, Ohira M, Ozaki T, Oba S, Nakamura Y, Nakagawara A	Oncogenic LMO3 collaborates with HEN2 to enhance neuroblastoma cell growth through transactivation of Mash1	PLoS ONE	6(5)	e19297	2011
London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Berthold F, Nakagawara A, Ladenstein RL, Iehara T, Matthay KK	Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project	J Clin Oncol	29(24)	3286-3292	2011
Shih YY, Lee H, Nakagawara A, Juan HF, Jeng YM, Tsay YG, LinDT, Hsieh FJ, Pan CY, Hsu WM, Liao YF	Nuclear GRP75 binds retinoic acid receptors to promote neuronal differentiation of neuroblastoma	PLoS One	6(10)	e26236	2011
Taggart DR, London WB, Schmidt ML, Dubois SG, Monclair TF, Nakagawara A, De Bernardi B, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Matthay KK	Prognostic value of the stage 4S metastatic pattern and tumor biology in pients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age.	J Clin Oncol	29(33)	4358-4364	2011

Akter J, Takatori A, Hossain MS, Ozaki T, Nakagawa A, Ohira M, Suenaga Y, Nakagawara	Expression of NLRR3 orphan receptor gene is negatively regulated by MYCN and Miz-1, and its downregulation is associated with unfavorable outcome in neuroblastoma	Clin Cancer Res	17(21)	6681-6692	2011
七野浩之、谷ヶ崎博、陳基明、麦島秀雄	小児の固形腫瘍	眼科	53(7)	909-916	2011
Sugito K, Furuya T, Kaneda H, Masuko T, Ohashi K, Inoue M, Ikeda T, Koshinaga T, Yagasaki H, Mugishima H, Maebayashi T	Application of high-dose rate 60Co remote after loading system for local recurrent neuroblastoma	J Ped Surg	46	E25-E28	2011
Mochizuki K, Kikuta A, Ito M, Sano H, Akaihata M, Kobayashi S, Ohto H, Hosoya M	Feasibility of tacrolimus, methotrexate, and prednisolone as a graft-versus-host disease prophylaxis in non-T-cell-deplete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children	Clin Trasplant	25	892-897	2011
Iehara T, Hiyama E, Tajiri T, Yoneda A, Hamazaki M, Fukuzawa M, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T	Is the prognosis of stage 4s neuroblastoma in patients 12 months of age and older really excellent?	Eur J Cancer			In press
Nakagawa A, Matsuoka K, Okita H, Iwafuchi H, Hori H, Kumagai M	Neuroblastoma with discordant genotype-phenotype relationship: Report of four cases with MYCN amplification and favorable histology	Pediatr Devel Pathol	14(2)	87-92	2011
中野夏子, 中澤温子	【病理診断に役立つ分子生物学】(第2部)病理診断医になじみのある疾患関連分子 Myc family 解説編	病理と臨床	29 臨時増刊	341-343	2011



中野夏子, 中澤温子	【病理診断に役立つ分子生物学】(第2部)病理診断医になじみのある疾患関連分子 Myc family 診断編	病理と臨床	29 臨時増刊	344-347	2011
米田光宏、井上雅美、大植孝治、井深奏司、合田太郎、奈良啓悟、中井 弘、川原央好、窪田昭男、西川正則、桑江優子、中山雅弘、河 敬世	遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の治療-再発形式からみた局所治療と全身治療の役割	小児外科	43(5)	488-492	2011
米田光宏	術前画像診断に基づいた神経芽腫外科治療	小児がん	48(3)	212-217	2011
小川 淳、新小田雄一、川上 清、河野嘉文	我が国の小児固形がん診療施設の現状	小児がん	48(2)	112 - 118	2011
Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, Kinoshita Y, Yosue R, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T	Correlation between the number of segmental chromosome aberrations and the age at diagnosis of diploid neuroblastomas without MYCN amplification	J Pediatr Surg	46	2228-2232	2011
Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Taguchi T	Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: 20-year experience of a single institution	Surg Today			In press
田尻達郎、宗崎良太、木下義晶、代居良太、田口智章	小児固形悪性腫瘍長期生存例における局所治療関連障害	小児外科	43(5)	545-549	2011
田尻達郎、米満吉和、竜田恭介、田中 桜、代居良太、宗崎良太、木下義晶、田口智章	センダイウィルス導入樹状細胞を用いた神経芽腫の免疫療法	Pharma Media	29(5)	57-65	2011
七野浩之	神経芽腫高リスク群に対するJNBSG臨床試験	小児外科	43(11)	1184 - 1189	2011

Iehara T, et al	Successful treatment of the infants with localized neuroblastoma based on their <i>MYCN</i> status	Int J Clin Oncol			In press(*)
Moroz V, Machin D, Faldum A, Hero B, Iehara T, Mosseri V, Ladenstein R, De Bernardi B, Rubie H, Berthold F, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Pearson ADJ, Cohn SL, London WB	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	47(4)	561-571	2011
Kimoto T, Inoue M, Tokimasa S, Shigeki Y, Iehara T, Hosoi H, Kawa K	Detection of MYCN DNA in the cerebrospinal fluid for diagnosing isolated central nervous system relapse in neuroblastoma	Pediatr Blood Cancer	56(5)	865-867	2011
Kyo Y, Tanaka T, Hayashi K, Iehara T, Kaneko M, Hosoi H, Sugimoto T, Hamasaki M, Kobayashi M, Sawada T	Identification of therapy-sensitive and therapy-resistant neuroblastoma subtypes in stages III, IVs and IV	Cancer Lett	306(1)	27-33	2011
Yagyu S, Iehara T, Gotoh T, Miyachi M, Katsumi Y, Kikuchi K, Tsuchiya K, Osone S, Kuroda H, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H	Preoperative analysis of 11q loss using circulating tumor-released DNA in serum: a novel diagnostic tool for therapy stratification of neuroblastoma	Cancer Lett	309(2)	185-189	2011

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## Ⅲ章 治療的アプローチ

### ③ 外科治療

# 1. 小児外科：主に腹部腫瘍の外科治療

## はじめに

小児がんの治療成績は化学療法の進歩により大きく向上した。しかし治療は手術，化学療法，放射線療法の組み合わせによる集学的治療が原則で，各療法が的確に実施されることが，治癒率の向上のために，また治療中や晩期の合併症を回避して良好な QOL (quality of life：生活の質) を確保するために極めて重要である。

## ◇ 1 基本的な外科手技

### 1. 中心静脈ルートの確保

治療開始時に，静脈栄養，薬剤投与，採血などを目的とする中心静脈カテーテルを挿入する。鎖骨下静脈や外頸静脈などを挿入ルートとし，挿入法は穿刺またはカットダウンによる。カフ付きカテーテル，皮下埋め込み型ポートのいずれを用いてもよいが，乳幼児の場合にはカフ付きカテーテルを用いることが多い。

### 2. 生 検

診断やリスク（悪性度）判定，治療方針の決定には組織型，遺伝子変化，生物学的特性などの診断が必須である。したがって，神経芽腫の無治療経過観察例や腎芽腫の腎温存手術例などの一部の例外を除いて，治療の開始時に腫瘍生検を行う。生検法には針生検，切除生検 (incisional biopsy)，摘出生検 (excisional biopsy) があるが，腫瘍特性の検索や検体保存を目的に十分量の検体を