

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

INRGデータベースの追跡項目に合致した神経芽腫症例データベースの整備

担当責任者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科 小児外科学 教授
担当分担者 中川原 章 佐賀県医療センター 好生館 理事長

研究要旨

神経芽腫は、小児悪性固形腫瘍の中で最も発生頻度が高く、年間150～200例が発生する。しかし、半数以上を占める高リスク群の治療率は未だ生存率20～40%であり、その新規治療法開発が国際的にも喫緊の重要課題となっている。一方、低・中間リスク群では、治療の軽減、合併症回避を行いながら治療成績の向上を図ることが求められ、新規リスク因子や個別化治療法の開発が必要である。

JNBSG（日本神経芽腫スタディグループ）は、2006年に日本全体の神経芽腫を包括してその臨床情報の把握、及び、国際的に発信できる臨床試験の遂行を目的に設立された。また本邦の多くの神経芽腫検体の分子遺伝情報についてはJNBSG設立以前より千葉県がんセンターが中心となり解析を行いデータ管理を行ってきた。JNBSG設立以降のJNBSG施設の症例のデータについては管理の主体をJNBSGデータセンターへ移管しており、非JNBSG施設のデータは千葉県がんセンターで継続的にデータ管理がされている。この両者のデータを統合することが現時点では本邦の神経芽腫のほぼ全症例を網羅したデータベースとなることと考えられるため、2013年11月から、JNBSGデータセンターと千葉県がんセンターより各施設に詳細な臨床情報の再検索依頼を行い、2014年11月末まで各施設から回収を終了した。現在、データをクリーンアップ中であり、2014年度末から分子遺伝情報を併合したデータベースに対して解析を開始し、2015年度中の解析終了を目指している。

A．研究目的

2006年に日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）を設立し、データセンター、中央病理・分子診断、検体センター等の基盤整備を行い、わが国の全神経芽腫を対象に多施設臨床試験を行ってきた。神経芽腫の特徴はその生物学的多様性にある。高リスク群では予後改善のための新規治療戦略が求められ、低・中間リスク群ではリスク因子にもとづく治療軽減、合併症回避、そして治療成績の向上を図る必要がある。また、臨床試験（研究）に付随した腫瘍検体を用いて、わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク分

類（INPC分類）による評価系の確立と次世代シーケンシングによる治療の有効性と抵抗性に関わる遺伝子の同定と分子標的治療薬の開発と臨床導入が必要である。

本邦の多くの神経芽腫検体の分子遺伝情報についてはJNBSG設立以前より千葉県がんセンターが中心となり解析を行い、データ管理を行ってきた。JNBSG設立以降のJNBSG施設の症例のデータについては管理の主体をJNBSGデータセンターへ移管しており、非JNBSG施設のデータは千葉県がんセンターで継続的にデータ管理がされている。この両者のデータを統合し、本邦全体の神経芽腫の臨床情報と分子遺

伝情報を併合したデータベースを作成し、解析することを目的とする。

B．研究方法

2013年度から、臨床情報検索項目フォームを作成し、11月から、順次、データセンターからJBBSG登録施設に再検索依頼を開始し、2014年11月末までに各施設から回収予定である。その後、データクレンジンアップを行い、分子遺伝情報を併合したデータベースを作成して解析を行う。

(倫理面への配慮)

JNBSGにおける登録や臨床試験の実施、またこれに付随するすべての研究に関しJNBSG内部における倫理審査を実施し、また各参加施設においては倫理委員会または治験審査委員会の承認を必須条件とする。さらに必要な際には第三者機関による倫理審査を実施する。すなわちヘルシンキ宣言やわが国における各種倫理指針を遵守する。すべての患者において登録前に十分な説明を行い、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。

個々の臨床試験(研究)においては、JNBSGの各療法委員会により治療の質を管理し、効果・安全性評価委員会、研究審査委員会により安全性および倫理性を保証する。すなわち第三者機関による監視システム等により許容し得ない患者不利益や危険性を排除し、患者の人権擁護、個人情報の保護、データベースの機密性等を保証する。またすべての患者由来の検体は、同意のもとに検体センターに保存し、二次利用のための管理を行う。

C．研究結果

2013年度から、臨床情報検索項目フォームを作成し、11月から、順次、JNBSGデータセンターからJBBSG登録施設に再検索依頼を開始し、2014年11月末までに

各施設から回収を終了した。88施設に調査ファイルを送付し、81施設から回収、対象症例2104例中、1830例が回収可能であった。平成27年2月現在、データクレンジンアップ中である。平成26年度末までに千葉県がんセンターからJNBSG施設以外の施設に依頼し、回収した臨床情報とデータの統合を行い、解析を開始する予定である。

D．考察 E．結論

JNBSGデータセンターから、JNBSG施設に調査を依頼し、回収した1830例のデータのデータクレンジンアップにおいては、入力不備の部分もあり、一部のデータについては、再度の施設への調査も検討中である。千葉県がんセンターからJNBSG施設以外の施設に依頼し、回収した臨床情報検索項目フォームと早期の統合と、質の高いデータにするためのデータクレンジンアップが急務である。JNBSGでは、INRGフォローアップ解析WGを平成27年1月に立ち上げ、具体的な解析手法について検討を開始した。平成27年度中の解析終了を目指している。

F．健康危険情報 該当事項なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Janette M, Maeda T, Souzaki R, Mitsui K, Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Nishioka K, Harada R, Aoki S, Kohashi K, Oda Y, Hata K, Saji T, Taguchi T, Tajiri T, Soejima H, Joh K: Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma :BioMed Cancer

- 2014
- 2) 米倉竹夫、田尻達郎、伊勢一哉、小野 滋、大植孝治、佐藤智行、杉藤公信、菱木知郎、平井みさ子、文野誠久、本多昌平、風間理郎、杉山正彦、中田光政、仲谷健吾、脇坂宗親、近藤知史、上原秀一郎、鬼武美幸、木下義晶、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会:小児の外科的悪性腫瘍、2012 年登録症例の全国集計結果の報告 日小外会誌 50;114-150, 2014
 - 3) Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H: Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children: Jpn J Radiol 32:529-536, 2014.
 - 4) Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T: Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. : J Pediatr Surg 49:1749-1752, 2014.
 - 5) 竹内雄毅、樋口恒司、坂井宏平、文野誠久、青井重善、古川泰三、木村修、田尻達郎: 腹部腫瘍により発見された Herlyn-Werner-Wunderlich 症候群の 1 例 日本小児外科学雑誌 第 50 巻 第 1 号 76-80, 2014
 - 6) 樋口恒司、木村修、古川泰三、文野誠久、青井重善、坂井宏平、土屋邦彦、家原知子、細井創、田尻達郎: 胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術 小児外科 46 : 120-124 , 2014
 - 7) 文野誠久、金聖和、坂井宏平、樋口恒司、青井重善、古川泰三、木村修、田尻達郎: 腸間膜リンパ管腫切除術 小児外科 46 : 143-147 , 2014
 - 8) 文野誠久、加藤久尚、樋口恒司、出口英一、田尻達郎: 胆汁うっ滞 先天性胆道拡張症 周産期医学 44 : 1343-1346, 2014
 - 9) 文野誠久、坂井宏平、東真弓、青井重善、古川泰三、田尻達郎: 膵・胆管合流異常の診断の最前線: 膵・胆管合流異常における DIC-CT の診断意義 胆と膵 35 : 897-900, 2014
 - 10) 田尻達郎: 第 11 節 小児固形悪性腫瘍における遺伝子解析による悪性 度 診断と遺伝子治療 遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発 348-353, 2014
 - 11) 田尻達郎: QOL を重視した小児外科医療の進歩 相楽医報 第 151 号 : 18, 2014
 - 12) 田尻達郎: 小児外科医療の進歩～ QOL 向上を目指して～ 京都小児科医学会報 No.58 19-23, 2014
 - 13) F, Nakazawa A, Osumi T, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H. Two Cases of Neuroblastoma Comprising Two Distinct Clones. Pediatric Blood Cancer.;61(4):760-762 2014
 - 14) Haruta M, Kamiyo T, Nakagawara A, **Kaneko Y**. RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. Cancer Letters. 348:167-176, 2014.
 - 15) Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, **Takita J**, Ohira M,

- Nakagawara A et al. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res.* *Cancer Res.* 15;74:3790-801, 2014
- 16) Suenaga Y, Islam SMR, Alagu J, Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Kawana H, Hossain S, Matsumoto D, Yamamoto M, Shoji W, Itami M, Shibata T, Nakamura Y, Ohira M, Haraguchi S, Takatori A, Nakagawara A. NCYM, a cis-antisense gene of MYCN, encodes a de novo evolved protein that inhibits GSK3b resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastoma. *PLoS Genet.*10(1) , 2014
- 17) Yu F, Gao W, Yokochi T, Suenaga Y, Ando K, Ohira M, Nakamura Y, Nakagawara A. RUNX3 interacts with MYCN and facilitates protein degradation in neuroblastoma. *Oncogene* 33:2601-2609, 2014
- 18) Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Sato S, Hoshino T, Tamura Y, Nakagawara A. Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma. *Cancer Med.*3(1):25-35, 2014
- 19) Yamazaki F, Nakazawa A, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H. Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. *Pediatr. Blood Cancer.*61:760-762, 2014
- 20) Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, Nakagawara A, Kamijo T. Novel 1p tumor suppressor DMAP1 regulates MYCN/ATM/p53 pathway. *Eu. J. Cancer.*50:1555-1565, 2014
- 21) Morgenstern DA, London WA, Stephens D, Volchenboum S, Hero B, Cataldo AD, Nakagawara A, Shimada H, Ambros P, Matthay KK, Cohn SL, Pearson ADJ, Irwin MS. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J. Clin. Oncol.* 32:1228-1235, 2014
- 22) Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles on neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Letters.* 348:167-176, 2014
- 23) Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, Nakagawara A, Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res.* 74:3790-3801, 2014
- 24) Shimozato O, Waraya M, Nakashima K, Soda H, Takiguchi N, Yamamoto H, Takenobu H, Uehara H, Ikeda E, Matsushita S, Kubo N, Nakagawara A, Ozaki T, Kamijo T. Receptor-type protein tyrosine phosphatase directly dephosphorylates CD133 and regulates downstream AKT activation. *Oncogene*, 2014[Epub ahead of print]
- 25) Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, Garaventa A, Berthold F, Nakagawara

- A, Cohn SL, Peason ADJ, Park JR. Significance of clinical and biologic features in stage 3 neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr. Blood Cancer* .61:1932-1939, 2014
- 26) Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, London WB, Hero B, Ambros PF, Nakagawara A, Miniati D, Wheeler K, Pearson ADJ, Cohn SL, DuBois SG. Clinical, biological, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J. Clin. Oncol* .32: 3169-3176, 2014
- 27) Oberthuer A, Juraeva D, Hero B, Volland R, Carolina S, Schmidt R, Faldum A, Kahlert Y, Engesser A, Asgharzadeh S, Seeger RC, Ohira M, Nakagawara A, Scaruffi P, Tonini GP, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G, Vandesompele J, Speleman F, Noguera R, Piqueras M, Benard J, Valent A, Avigad S, Yaniv I, Grundy RG, Ortmann M, Shao C, Schwab M, Eils R, Simon T, Theissen J, Berthold F, Westermann F, Brors B, Fischer M. Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. *Clin. Cancer Res*. 2014 [Epub ahead of print]
- 28) Akter J, Takatori A, Islam MS, Nakazawa A, Ozaki T, Nagase H, Nakagawara A. Intracellular fragment of NLRR3 (NLRR3-ICD) stimulates ATRA-dependent neuroblastoma differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 453(1):86-93, 2014
- 29) Tatsumi Y, Takano R, Islam MS, Yokochi T, Itami M, Nakamura Y, Nakagawara A. BMCC1, which is an interacting partner of BCL2, attenuates AKT activity, accompanied by apoptosis. *Cell Death and Disease* 22:1607,2015.
- 30) Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, Nakagawara A, Ambros PF, Monclair T, Cohn SL, Pearson AD, London WB, Matthay KK. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults. A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Pediatr. Blood Cancer*. 61(4):627-35, 2014
2. 学会発表
- 1) S Fumino, T Furukawa, S Aoi, K Higuchi, K Sakai, T Iehara, H Hosoi, T Tajiri. Surgical Strategy for Mediastinal Neuroblastic Tumors in Children: a Single Institution Experience. *Advances in Neuroblastoma Research*. 2014 May 13-16 Koln, Germany.
- 2) K Sakai, O Kimura, T Furukawa, K Higuchi, J Wakao, K Kimura, S Fumino, S Aoi, K Masumoto, T Tajiri. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in rat models of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons*. 2014 May 24-29, Canada.

- 3) S Fumino, K Kimura, T Iehara, M Nishimura S Nakamura R Souzaki, A Nishie, T Taguchi, H Hosoi, Tatsuro Tajiri. Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. 2014 Oct 21-26, Tront, Canada.
- 4) A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa. T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara. THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT HAS PROFOUND EFFECTS ON CLINICAL TRIALS WHICH EMPLOYED IMAGE DEFINED RISK FACTORS. Cologne, Germany (Advances in Neuroblastoma Research 2014) May.13-16
- 5) A Yoneda, T Tajiri, T Iehara, M Kitamura, A Nakazawa, H Takahashi, T Takimoto, A Nakagawara. CHARACTERISTICS OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS (IDRFS) IN PATIENTS ENROLLED THE LOW RISK PROTOCOL (JNB-L-10) FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG) Toronto, Canada (SIOP (46th)) Oct/22-25.2014

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当事項なし。
2. 実用新案登録
該当事項なし。
3. その他
該当事項なし。

