

201438065A

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

<研究課題名>

小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 原 純一

平成27 (2015) 年3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業
(革新的がん医療実用化研究事業)による委託業務として、

大阪市病院局長 瀧藤伸英が実施した

平成26年度「小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発」の
成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発

大阪市立総合医療センター

原 純一・・・5

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 介入試験-1

髄芽腫に対する新リスク分類を用いた集学的治療のパイロット試験（髄芽腫試験）
非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍(AT/RT)に対する髄注併用化学療法と遅延局所
放射線治療のパイロット試験（AT/RT 試験）

大阪市立総合医療センター

原 純一・・・11

2. 介入試験-2

小児脳腫瘍を対象としたインターフェロン(IFN) β 併用がんペプチドカクテルワ
クチン療法第I/II相臨床試験(NCCV 試験)

大阪市立総合医療センター

原 純一・・・13

3. 前方視的観察研究 / 小児脳腫瘍観察研究

大阪市立総合医療センター

原 純一・・・15

4. 中央病理診断と検体保存システムの確立に関する研究

国立成育医療研究センター病理診断部

中澤 温子・・・17

5. 中央病理診断と遺伝子解析、検体保存システムの確立

遺伝子解析の確立に関する研究

国立成育医療研究センター小児がんセンター脳神経腫瘍科

寺島 慶太・・・19

6. 後方視的調査研究

東京慈恵会医科大学脳神経外科学

柳澤 隆昭・・・22

III. 学会等発表実績

・・・33

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

I . 委託業務成果報告
總括研究報告書

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)
委託業務成果報告(総括)

小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発

業務主任者 原 純一 大阪市立総合医療センター 副院長

研究要旨 全国を包含する臨床研究グループを立ち上げて、わが国での小児脳腫瘍の診療・治療開発基盤を整備すると同時に治療開発を行うことで、わが国の小児脳腫瘍患者の予後と QOL を改善することを目的として、それぞれ髄芽腫と非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍を対象としたパイロット試験の開始、再発難治小児脳腫瘍に対する NCCV がんペプチドワクチンの臨床試験の準備、中央病理・分子診断を伴った前方視的観察研究、脳幹部グリオーマを対象とした後方視的調査研究の準備、中央病理診断と遺伝子解析、検体保存システムの確立と運用を行った。また、全国を網羅する診療科を超えた小児脳腫瘍研究体制を構築すべく日本小児がん研究グループ脳腫瘍委員会の設置準備を行った。これにより、今年度は、わが国における小児脳腫瘍の正確な診断に基づいた臨床実践と臨床情報の収集、臨床試験とトランスレーショナル研究に支えられた新たな治療開発への道筋をつけることができた。

A. 研究目的

わが国ではこれまで集学的な小児脳腫瘍の診療体制の整備が不十分であり、診療レベルも施設により様々である。このような状況に対し、本研究では全国を包含する臨床研究グループを立ち上げて、わが国での小児脳腫瘍の診療・治療開発基盤を整備すると同時に治療開発を行うことで、わが国の小児脳腫瘍患者の予後と QOL を改善することを目的とする。なお、本研究は日本小児がん研究グループの研究の一環として行う。

試験(介入試験-2)

3. 前方視的観察研究
4. 後方視的調査研究
5. 中央病理診断と遺伝子解析、検体保存システムの確立

(倫理面への配慮)

試験計画は各参加施設での IRB の承認を受ける。症例情報は匿名化し、個人が同定できないようにし、登録番号と実名の変換表は登録施設にて保管する。

B. 研究方法

当該年度は以下の研究を行う。

1. 髄芽腫と非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍(AT/RT)に対するパイロット試験(介入試験-1)
2. 小児脳腫瘍を対象とした NCCV がんペプチドカクテルワクチン療法第 II 相臨床

C. 研究結果

1. 介入試験
それぞれ髄芽腫と AT/RT を対象としたパイロット試験を多施設共同試験として症例登録を開始した。また、NCCV ペプチドワクチンの第 II 相試験は計画書を完成し、施設 IRB の承認を受け、現在、登

録開始前の調整をデータセンターと行っているところである。それぞれの試験の概略は以下の通りである。

① 髄芽腫に対する新リスク分類を用いた集学的治療のパイロット試験(髄芽腫試験)

対象:25歳未満の新規髄芽腫、テント上PNET

登録:症例数30例、登録期間1年近年明らかになった予後予測因子を取り入れた新リスク分類を用いて、低、標準、高リスクに分類し、それぞれに応じた治療強度を有する集学的治療を行い以下の項目を評価する。

- 1)大量化学療法の実行可能性
- 2)高リスク群と4歳未満標準リスク群での維持化学療法の実行可能性
- 3)乳幼児における、延長髄腔内化学療法の実行可能性

② 非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍(AT/RT)に対する髄注併用化学療法と遅延局所放射線治療のパイロット試験(AT/RT試験)

対象:18歳未満のAT/RT、INI-1陰性脈絡叢癌

登録:症例数10例、登録期間1年

第II相試験のプロトコール治療開始に先立って新規統一治療法の実行可能性および安全性を検証するためのパイロット試験を行う。以下の項目を評価する。

- 1)プロトコール全体の安全性評価
- 2)放射線治療開始以前にPDとなった症例の割合
- 3)プロトコール治療完遂率
- 4)有効性の評価

各評価項目について検討した上でプロ

トコールを修正し、第II相試験のプロトコールを作成する。

③ 小児脳腫瘍を対象としたがんペプチドカクテルワクチン療法第II相臨床試験(NCCV試験)

対象:1歳以上30歳未満の治癒の見込めない神経膠腫または髄芽腫

登録:症例数40例、登録期間2年

プライマリーエンドポイント:16週での奏効割合

2. 前方視的観察研究

小児固形がん臨床試験共同機構と日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の共同研究である小児固形腫瘍観察研究の一環として小児脳腫瘍の登録を行ってきたが、このほど、Biobank Japanへの腫瘍検体分与と患者末梢血の提供を行うための研究計画書と患者説明書の改正が必要となった。そのため、研究計画書などの変更を行い、平成27年1月に国立成育医療研究センターでのIRB承認を受けた。順次、全国の施設に計画書など一式を送付し、登録を呼びかけて行く。

3. 後方視的調査研究

対象としてその予後が絶対不良であるびまん性内在性橋グリオーマを選択した。現在、欧米でも国際共同研究としても行われているため、データの比較検討が可能ないように、承認を受けて調査票を翻訳した。準備が整い次第、全国の施設に対し、発送する。

4. 中央病理診断と遺伝子解析、検体保存

システムの確立

以下の手順を確立し、運用した。

① 小児固形腫瘍観察研究に一次登録された症例について、中央病理診断事務局(国立成育医療研究センター)で検体を受け付け、組織像を確認した後に、中央病理診断施設(群馬大学医学部附属病院病理部)に送付する。送付検体は、HE染色標本1枚、ホルマリン固定パラフィン切片未染標本10枚、新鮮凍結組織である。

② 中央病理診断施設で必要な免疫組織化学染色、遺伝子解析を施行後、病理診断報告書を作成し中央病理診断事務局に送付する。

③ 中央病理診断事務局は、中央病理診断施設からの報告書に、medulloblastomaにおいてはFISHにて検討したMYC遺伝子増幅の有無を加えて最終報告書を作成し、各施設およびデータセンター(国立成育医療研究センター)に送付する。余剰検体は国立成育医療研究センターにて保存する。

このシステムを用いて42例の脳腫瘍について中央病理診断を行った。生検時年齢中央値6歳6カ月、男児26例、女児16例であった。

また、分子診断として現時点で必要と思われる検査をリストアップし、それぞれ実施する施設を決定した。

5. 全国を網羅する研究体制の確立

脳腫瘍の研究グループはNPO法人日本小児がんグループの脳腫瘍委員会として活動して行くことが決定されており、現在、その準備作業中である。日本小

児血液・がん学会、日本脳腫瘍学会、日本小児神経外科学会の協力のもと進めていく。この手順を2回の班会議で周知し、班員の合意を概ね得ることができた。

D. 考察

これまで小児脳腫瘍の研究グループはそれぞれ小児科と脳外科を中心としたものに分かれて活動していたが、今回の研究の開始により、両方の診療科がまとまってグループを立ち上げて活動してく機運が生まれ、現在、その作業を行っている段階である。これにより、当研究で予定している介入試験や、観察研究、中央病理診断と腫瘍検体保存システムの確率と利用などが円滑に進むことが期待される。これにより、わが国における小児脳腫瘍の正確な診断に基づいた臨床実践と臨床情報の収集、臨床試験とトランスレーショナル研究に支えられた新たな治療開発が可能となる。

E. 結論

本研究はほぼ予定どおり、進捗することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

① 原 純一:小児脳腫瘍臨床研究体制の新たな幕開け 第56回日本小児血液がん学会学術集会シンポジウム「わが国における小児脳腫瘍の治療体制の実情と

問題点を考える」平成26年11月29日岡山

- ② 西川 亮：我が国における小児脳腫瘍治療体制の実情・問題点・新しい動き第56回日本小児血液がん学会学術集会シンポジウム「わが国における小児脳腫瘍の治療体制の実情と問題点を考える」平成26年11月29日岡山
- ③ 市村幸一：国際的な小児脳腫瘍分子分類の現況、日本の小児脳腫瘍分子解析プロジェクト第56回日本小児血液がん学会学術集会シンポジウム「わが国における小児脳腫瘍の治療体制の実情と問題点を考える」平成26年11月29日岡山
- ④ 柳澤隆昭： Paediatric Neuro-oncology Division設立の将来構想第56回日本小児血液がん学会学術集会シンポジウム「わが国における小児脳腫瘍の治療体制の実情と問題点を考える」平成26年11月29日岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得
該当なし
- 2. 実用新案
該当なし
- 3. その他
該当なし

Ⅱ. 委託業務成果報告

業務項目別研究報告書

介入試験-1

髄芽腫に対する新リスク分類を用いた集学的治療のパイロット試験(髄芽腫試験)

非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍(AT/RT)に対する髄注併用化学療法と遅延局所放射線治療のパイロット試験(AT/RT 試験)

担当責任者 原 純一 大阪市立総合医療センター 副院長

研究要旨 標記の2種類の臨床試験の計画書作成、施設 IRB 承認を経て、症例登録を開始することができた。髄芽腫に対する試験はリスク分類、レジメンの安全性と有効性を含む指標としての実行可能性を検証するものである。リスク分類については、治療開始前に腫瘍検体を国立成育医療研究センターに送って中央病理・分子診断を受ける必要がある。この診断システムの実行可能性の検討も本試験の目的に含まれている。AT/RT に対する臨床試験は治療レジメンの安全性と有効性を探索的に検討するパイロット試験である。これら2種類の試験は早期に結果を得た後、できるだけ速やかに第 II 相試験に進む予定である。

A. 研究目的

小児脳腫瘍の代表的疾患である髄芽腫はこの数年、発がん機序の解明に伴い、新たな予後因子が見出されてきた。これに対応した新たな標準治療の確率が急務である。一方、まれな脳腫瘍である非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍(AT/RT)は近年化学療法が有効であることが知られるようになったが、標準的治療は明らかではない。当研究では標準治療を確立するための準備を行う。

B. 研究方法

1. 小児髄芽腫、AT/RT に対するパイロット試験の試験計画書を作成
2. 施設 IRB での承認を受ける。
3. 多施設共同試験として症例登録を開始する。

(倫理面への配慮)

臨床試験計画は各参加施設での IRB の承認

を受ける。症例情報は匿名化し、個人が同定できないようにし、登録番号と実名の変換表は登録施設にて保管する。

C. 研究結果

1. 髄芽腫に対する新リスク分類を用いた集学的治療のパイロット試験(髄芽腫試験)

- ① 新規レジメンの実行可能性
- ② 新リスク分類に必要な中央病理分子診断の実行可能性

などを検証するパイロット試験として計画を作成した。予定症例数 30 例、登録 2 年、観察 1 年を予定している。

本試験については、平成 26 年 12 月に症例登録を開始した。

2. AT/RT に対する髄注併用化学療法と遅延局所放射線治療のパイロット試験(AT/RT 試験)

おもに計画された治療法の実行可能性、

安全性を検証することを目的としている。

予定登録症例数 10 例、登録期間 2 年、
観察期間 1 年を予定している。

本試験については、平成 26 年 12 月に
症例登録を開始した。

D. 考察

髄芽腫はこの数年の間に発症機序の解明
が急速に進み、分子遺伝学的特徴が予後に
大きく影響することが明らかとなった。従って、
治療開始前にそれぞれの症例で解析を行っ
て、予後予測をし、それぞれの再発リスクに応
じた治療を提供する必要がある。今回の髄芽
腫に対する試験は、その安全性と有効性を検
証することがおもな目的ではあるが、手術摘
出したサンプルを国立成育医療研究センター
に送って中央病理・分子診断を治療開始前
に得られるかについての検証も含まれている。
今後、標準的リスク分類と治療が確立し、実地
臨床として行われるようになったとしても、この
ようなインフラの整備が必須である。

AT/RT はこの数年の間に、これまで極めて
難治とされていたのが、強化化学療法によ
り、治癒可能な疾患と考えられるようになった。
しかし、まだ、標準的と考えられる治療法は欧
米も含めて確立していない。今回の試みはわ
が国では初めての臨床試験であり、その成果
に期待している。

これら 2 疾患に対する臨床試験はパイロット
試験として実施し、その結果をもって早期に
第 II 相試験へと進む予定である。

E. 結論

本研究は予定どおり、今年度中に症例登録
を開始することができた。今後は症例集積が
課題となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

3. その他

該当なし

介入試験-2

小児脳腫瘍を対象とした NCCV がんペプチドカクテルワクチン療法第 II 相臨床試験(NCCV 試験)

担当責任者 原 純一 大阪市立総合医療センター 副院長

研究要旨 小児難治性固形腫瘍(脳腫瘍を除く)を対象とした第 I 相試験で至適投与量と安全性が確認された3種類の合成ペプチドの混合ワクチンである NCCV ペプチドカクテルワクチンの小児脳腫瘍に対する有効性を検証するための第II相試験の計画書の作成を行い施設 IRB の承認を受けた。現在データセンターなどの最終準備を行っており、これらが完了し次第症例登録を開始する予定である。本試験で一定の有効性が観察されれば、企業または医師主導治験を引き続き行い薬剤開発につなげる予定である。

A. 研究目的

再発小児腫瘍と一部の初回診断脳腫瘍(内在性橋グリオーマ[DIPG])は、ほぼ例外なく死の転帰をとる。このような疾患に対し、現有の化学療法剤や放射線治療は無効であり、他の治療法の開発は急務である。本研究では小児難治性固形腫瘍(脳腫瘍を除く)を対象とした第 I 相試験で至適投与量と安全性が確認された3種類の合成ペプチドの混合ワクチンである NCCV ペプチドカクテルワクチンの小児脳腫瘍に対する有効性を検証する。

B. 研究方法

1. 再発小児脳腫瘍と初発 DIPG に対する第 II 相臨床試験の試験計画書を作成
2. 施設 IRB での承認を受ける。
3. 多施設共同試験として症例登録を開始する。

(倫理面への配慮)

臨床試験計画は各参加施設での IRB の承認を受ける。症例情報は匿名化し、個人が同定できないようにし、登録番号と実名の変換表は登録施設にて保管する。

C. 研究結果

プライマリーエンドポイントを 16 週での奏効割合とし、登録予定症例数を 40 例とし、登録期間を 2 年、追跡期間を 2 年とする計画書を作成し、施設 IRB の承認を受けた。現在、予定していたデータセンターでの業務が困難となっており、調整中である。

D. 考察

本臨床試験の対象疾患のうち、インターフェロン β に対して保険適応を有している髄芽腫、神経膠腫に対しては、本試験で増悪をきたした場合は、インターフェロン β を併用投与する第 I/II 相臨床試験を計画している。インターフェロン β はペプチドワクチンの抗腫瘍効果の前提となる腫瘍細胞での HLA の発現を増強

することが知られている。ペプチドワクチンの抗腫瘍効果の増強作用が明らかとなることが期待される。これについては現在計画書の作成中である。これら臨床試験で一定の有効性が観察されれば、企業または医師主導治験を引き続き行い薬剤開発につなげる予定である。

E. 結論

本研究はほぼ予定どおり、進捗することができた。平成 27 年 3 月中にデータセンターが確定し、症例登録を開始する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

3. その他

該当なし

前方視的観察研究

小児脳腫瘍観察研究

担当責任者 原 純一 大阪市立総合医療センター 副院長

研究要旨 小児脳腫瘍の病理診断の正診率は6割程度とも言われており、わが国における正確に診断された小児脳腫瘍の疫学情報を得ることはがん対策状も極めて重要である。同時に希少疾患の集合体である小児脳腫瘍の基礎研究の発展のためには腫瘍検体のバンキングも重要な課題である。中央病理・分子診断を行った症例の改正観察研究計画書を作成し、国立成育医療研究センターの施設 IRB の承認を得た。これから全国の施設で計画書の IRB の承認を受け、改正計画書に基づく症例登録を開始する。なお、これまでのところ、旧計画書に基づいて 265 例が一次登録され、うち 50 の腫瘍検体の保存が行われた。

A. 研究目的

小児脳腫瘍の病理診断の正診率は6割程度とも言われており、わが国における正確に診断された小児脳腫瘍の疫学情報を得ることはがん対策状も極めて重要である。同時に希少疾患の集合体である小児脳腫瘍の基礎研究の発展のためには腫瘍検体のバンキングも重要な課題である。本研究ではこれらの課題を解決することを目指す。

する。

(倫理面への配慮)

試験計画は各参加施設での IRB の承認を受ける。症例情報は匿名化し、個人が同定できないようにし、登録番号と実名の変換表は登録施設にて保管する。

B. 研究方法

1. 小児固形がん臨床試験共同機構と日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の共同研究である小児固形腫瘍観察研究の一環として小児脳腫瘍の登録を実施する。
2. Biobank Japan への腫瘍検体分与と患者末梢血の提供を行うための研究計画書と患者説明書の改正を行う。
3. 施設 IRB での承認を受ける。
4. 多施設共同試験として症例登録を開始

C. 研究結果

本研究は当該研究班の開始前の 2011 年から実施されており、2014 年 12 月時点で全国 104 施設で施設 IRB 承認が得られており、これまでに 265 例が一次登録されている。このうち、190 例が臨床試験または観察研究登録に登録された。疾患別症例数は多い順に胚細胞腫 79 例、髄芽腫 56 例、星細胞系腫瘍 50 例、上衣腫 16 例などである。余剰検体の研究使用の同意が得られた保存凍結検体は 50 件である。

平成 27 年 1 月に研究計画書の改正が完了し、国立成育医療研究センターの施設 IRB の

承認を受けた。

3. その他

該当なし

D. 考察

改正計画書を各施設に配布し、現行のものからの切り替えを進めてく。28年度にこれまでの疫学データの集計を行い、転帰などを明らかにする予定である。また、保存検体についても、他の分担研究者によるトランスレーショナル研究に資する。

日本小児血液がん学会登録などから推定される小児脳腫瘍の年間発生数は約 350 例と推定され、現在の当研究への登録率とは大きく乖離している。本研究は腫瘍検体を送付するのが前提となっているのがその理由の一つであるが、今後、国内の小児脳腫瘍を扱う施設全体に広く呼びかけ、少しでも多くの症例の登録と検体保存を得る努力を行う。

E. 結論

本研究はほぼ予定どおり、進捗することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

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）
委託業務成果報告（業務項目）

中央病理診断と検体保存システムの確立に関する研究

担当責任者

中澤 温子 国立成育医療研究センター 病理診断部 部長

研究要旨：小児固形腫瘍観察研究に一次登録された症例について、中央病理診断事務局（国立成育医療研究センター）、中央診断施設（群馬大学医学部附属病院病理部）、検体保存施設（国立成育医療研究センター）からなる中央病理診断および検体保存システムを構築し、42例の小児脳腫瘍の中央病理診断、遺伝子解析を行った。臨床研究の基盤として、中央病理診断は不可欠である。

A. 研究目的

脳腫瘍臨床研究における中央病理診断と検体保存システムを確立する。

（倫理面への配慮）

本研究における病理診断は、関連法規を遵守し、倫理委員会の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って実施した。

B. 研究方法

小児固形腫瘍観察研究に一次登録された症例について、中央病理診断事務局（国立成育医療研究センター）で検体を受け付け、組織像を確認した後に、中央病理診断施設（群馬大学医学部附属病院病理部）に送付する。送付検体は、HE染色標本1枚、ホルマリン固定パラフィン切片未染標本10枚、新鮮凍結組織である。中央病理診断施設で必要な免疫組織化学染色、遺伝子解析を施行後、病理診断報告書を作成し中央病理診断事務局に送付する。中央病理診断事務局は、中央病理診断施設からの報告書に、medulloblastomaにおいてはFISHにて検討したMYC遺伝子増幅の有無を加えて最終報告書を作成し、各施設およびデータセンター（国立成育医療研究センター）に送付する。余剰検体は国立成育医療研究センターにて保存する。

C. 研究結果

平成26年は42例の脳腫瘍について中央病理診断を行った。生検時年齢中央値6歳6カ月、男児26例、女児16例。組織型は、medulloblastoma16例（classic 11, with extensive neuronal differentiation 2, large cell/anaplastic 1, anaplastic 2）、CNS PNET 1例、medulloepithelioma 1例、ependymoma 1例、anaplastic ependymoma 1例、germinoma 1例、mixed germ cell tumor (embryonal carcinoma+mature teratoma) 1例、mature teratoma 1例、embryonal tumor with multilayered rosettes 等 3例、pineoblastoma 1例、pilocytic astrocytoma 5例、desmoplastic infantile ganglioglioma 2例、diffuse astrocytoma 1例、

fibrous meningioma 1 例、glioblastoma 3 例であった。Medulloblastoma で MYC 遺伝子増幅を認めた症例はなかった。

D. 考察

小児脳腫瘍は多数の組織型があり、適切な免疫組織化学染色や遺伝子解析が鑑別診断に不可欠であるが、これらの免疫組織化学染色に用いる抗体や遺伝子解析は各診療施設では備えていないものもある。中央病理診断は小児脳腫瘍の経験が豊富な病理医により、適切なこれらの補助診断を加えて行われ、効率的に正確な病理診断、リスク分類を可能にすると考えられた。さらに、診断に必要な免疫組織化学染色のパネルや遺伝子解析について検討していきたい。

E. 結論

中央病理診断システムは、稀少な小児脳腫瘍に対して、効率的に質の高い病理診断を行うことができ、臨床研究の基盤として不可欠である。

F. 研究発表

学会発表

清谷知賀子, 塩田曜子, 山崎文登, 増澤亜紀, 吉田仁典, 宮澤永尚, 二神良治, 萩原英樹, 師田信人, 金森豊, 北村正幸, 藤浩, 宮寄治, 中澤温子, 寺島慶太, 松本公一: 頭蓋内高悪性度胚細胞腫瘍の 4 例. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会, 岡山, 2014. 11. 28

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

- 無し
- 2. 実用新案登録
無し
- 3. その他
無し

平成 26 年度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）

委託業務成果報告（業務項目）

中央病理診断と遺伝子解析、検体保存システムの確立

遺伝子解析の確立

担当責任者 寺島 慶太 国立成育医療研究センター小児がんセンター脳神経腫瘍科

研究要旨 小児脳腫瘍の臨床試験と診療レベルの向上を目的に、中央遺伝子・分子生物学的診断・分類体制の整備に着手した。H27/1/24 に第 1 回の「原班小児脳腫瘍の遺伝子・分子診断ワーキンググループ」を開催し、小児脳腫瘍群において現時点で中央診断・分類として行うべき遺伝子・分子検査を決定し、実際に検査を行う国内の複数の検査室を指定した。

A：研究目的

小児脳腫瘍の診療・治療開発基盤を整備すると同時に治療開発を行うことで、わが国の小児脳腫瘍患者の予後と QOL を改善することを目的に、厚生労働科学研究費委託費（革新的がん医療実用化研究事業）「小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発（原班）」が H26 年度よりスタートした。本研究班における主要な研究計画のひとつが小児脳腫瘍の中央診断であるが、従来の病理・画像診断に加え、最新の遺伝・分子生物学的知見を応用した、より正確な診断・分類の実施が求められている。また、次年度より原班において新たに、治療法の開発を目指した保存腫瘍検体を用いたトランスレーショナル研究の計画が追加される予定である。

本研究の目的は、小児脳腫瘍の遺伝・分子生物学的レベルの診断・分類を多施設共同の中央診断システムの中に取り入れて、日本全国の小児脳腫瘍診断・分類の正確性ひいては、最適な治療の提供を通じて、治

療成績の向上を図ることである。

B：研究方法

上記の計画を実現するため、第 1 回班会議（H26/8/30）において、各分野の専門家からなる「遺伝子・分子診断ワーキンググループ」を立ち上げることが提案された。H27/1/24 に第 1 回の「原班小児脳腫瘍の遺伝子・分子診断ワーキンググループ」が東京信濃町において開催された。ワーキンググループの発足時メンバーは以下のとおりである

市村 幸一	（国立がん研究センター）
香川 尚己	（大阪大学）
金村 米博	（国立病院機構大阪医療センター）
瀧本 哲也	（国立成育医療研究センター）
寺島 慶太	（国立成育医療研究センター）
中澤 温子	（国立成育医療研究センター）
信澤 純人	（群馬大学）
平戸 純子	（群馬大学）

C：研究結果

ワーキンググループの目的は以下のように定められた。

1. 腫瘍特異的な遺伝子・分子異常を、小児脳腫瘍の中央診断・分類に応用できる体制を整備する。
2. 次世代臨床試験の層別化や結果の解釈に必要な検査を国内で安定して行えるようにする。
3. 臨床試験または前向き観察試験登録症例の検体を中央診断の対象とする。

現時点で、各小児脳腫瘍群において特異的に発生すると考えられる、遺伝子・分子異常のリストアップとレベル分けが以下のように行われた。

1. 現時点で不可欠と思われる検査
(real-time 検査) (例：INI1・BRG1 免疫染色 for AT/RT、CTNNB1 mutation for MB など)
2. 近い将来必要になることが予測される検査 (real-time パイロット) (例：Nano-String expression profiling for MB、BRAF mutation/fusion for LGG など)
3. まだ探索的検査であるが臨床応用の可能性がある検査 (前向き観察) (例：H3.3 27K 34R mutation for HGG、KIT/RAS mutation for GCT など)

次に具体的な検査を行う実験室の指定が以下のように行われた。

群馬大病理：髄芽腫-beta catenin 発現 (免疫染色)、胎児性腫瘍-19q13.42 増幅 (FISH 法)、AT/RT-INI1/BRG1 発現 (免疫染色)

大阪医療センター：髄芽腫-遺伝子発現 4 型分類 (Nano-string 法)

国立がん研究センター：毛様細胞性神経膠腫-BRAF 関連融合遺伝子 (FISH 法)、BRAF mutation (DNA sequencing)、胚細胞腫瘍-KIT/RAS/mTOR 変異 (DNA sequencing)
高悪性度神経膠腫における H3 ヒストン蛋白遺伝子の点突然変異 (DNA sequencing) については、検査室を調整中である。

D：考察

小児脳腫瘍の診療・臨床試験において正確な診断と分類が不可欠なのは言うまでもない。今回、本委託研究班を通じて、これまでの形態中央診断に加えて、国内複数の検査室が共同して行われる中央遺伝子・分子中央診断体制は、過去にない画期的なことである。正確な中央診断の元に行われることによって臨床試験の質の向上に寄与することにとどまらず、臨床試験に参加しない国内の多くの患者の診療成績の向上にもつながる研究といえる。

今後継続が予定されている本研究班において、トランスレーショナル研究が予定されているが、その内容は本分担研究の延長線上に位置している。大きく分けて 2 種類の研究計画を策定中である。ひとつは、上記の今後前向きに中央診断を行っていく項目について、現在小児固形腫瘍臨床試験中央機構に保存されている小児脳腫瘍検体について、後ろ向きに解析をおこなうことであり、もうひとつは今後、臨床診断・分類に応用が期待される遺伝子・分子生物学的検査について、その妥当性を検証していくことである。その候補として以下のような項目が挙げられる：

髄芽腫：遺伝子発現 4 型分類 (免疫染色、

microRNA profiling)、TP53/PTCH1/SMO mutation (DNA sequencing) など
脳幹グリオーマ: H3 ヒストン蛋白遺伝子の点突然変異 (免疫染色)
上衣腫: C11orf95-RELA 融合遺伝子 (FISH 法・RT-PCR 法)、CpG アイランドメチル化形質 (DNA メチル化解析) など

寺島慶太 「網羅的 DNA メチル化解析により H3.3 遺伝子変異を有する神経膠腫の診断に至った一例」 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会 11/30/2014

寺島慶太 「髄芽腫と頭蓋内胚細胞腫瘍の臨床試験の現状と課題」 JPBTC 研究会 1/25/2015 東京

E: 結論

小児脳腫瘍の臨床試験と診療レベルの向上を目的に、中央遺伝子・分子生物学的診断・分類体制の整備に着手した。今後、各検査室での実際の検査の質を評価し、実際の臨床症例において、診断・分類を行う体制を構築していく予定である。

G: 研究発表

水澤 英洋, 他 編著

師田信人、荻原英樹、寺島慶太、分担執筆 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 28 神経症候群 III (第 2 版)、VI. 腫瘍性疾患 10. (1) 脳幹部腫瘍 (第四脳室を除く) 医学評論社 6/20/2014 発行

Keita Terashima "Genomic landscape in CNS germ cell tumors" Asian CNS GCT Conference 12/20/2014, Tokyo

寺島慶太 「世界の臨床試験の動向: COG と SIOP を中心に」 第 1 回小児脳腫瘍研究会, 大阪, 3/29/2014

寺島慶太 「中枢神経胚細胞腫瘍のゲノミクス・バイオマーカー研究」 小児脳腫瘍治療研究会 6/14/2014 大阪

寺島慶太 臓器別シンポジウム 13. 中枢神経系悪性腫瘍治療戦略の Up to Date 「頭蓋内胚細胞腫瘍系腫瘍の新知見」, 第 52 回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 8/28/2014