

201438/33A

厚生労働科学研究費委託費
がん対策推進総合研究事業
(革新的がん医療実用化研究事業)

「ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の
安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法
開発のための多施設共同臨床研究」

(課題番号：H26－革新的がん－一般－134)

平成 26 年度

委託業務成果報告書

研究代表者 細井 創

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の科学研究費委託事業による委託業務として、京都府公立大学法人京都府立医科大学(荒巻禎一) 研究代表者 細井 創が実施した平成 26 年度「ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究」の成果を取りまとめたものです。

H26 年度厚生労働科学研究委託費（がん対策推進総合研究事業）研究

「ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究」班名簿

順不同、敬称略

	氏名	所属・職名
代表	細井 創	京都府立医科大学大学院医学研究科・小児発達医学 教授
分担	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
	手良向 聡	京都府立医科大学大学院医学研究科・生物統計学教室・臨床統計学 教授
	福島 敬	筑波大学医学医療系・小児内科 准教授
	檜山 英三	広島大学自然科学研究支援開発センター・小児腫瘍学 教授
	井田 孔明	帝京大学医学部附属溝口病院・小児科 教授
	越永 従道	日本大学医学部・小児外科学 教授
	中澤 温子	国立成育医療研究センター病理診断部・小児病理学 部長
	瀧本 哲也	国立成育医療研究センター研究所小児がん疫学臨床研究センター・登録データ管理室・小児血液腫瘍学室長
	上條 岳彦	埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所・腫瘍学 所長
	高木 正稔	東京医科歯科大学・小児腫瘍学 講師
	滝田 順子	東京大学医学部附属病院 生殖・発達加齢医学・小児科 小児科学講座 准教授
	中川原 章	佐賀県医療センター好生館医学研究所 所長
	米田光宏	大阪市立総合医療センター・小児外科（大阪市立総合医療センター） 部長
	家原知子	京都府立医科大学大学院医学研究科・小児発達医学 准教授
	福澤 正洋	大阪府立母子保健総合医療センター・小児外科学 総長
	大植 孝治	兵庫医科大学・外科学講座 小児外科学 准教授
	康 勝好	埼玉県立小児医療センター・血液腫瘍科 科長兼部長
	菱木 知郎	千葉県こども病院・小児外科 主任医長
	金子 安比古	埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所・腫瘍遺伝学 参与
	田中 祐吉	神奈川県立こども医療センター臨床研究所・医療局病理診断科 臨床研究所長 兼 病理診断科部長
	北條 洋	福島県立医科大学会津医療センター・臨床医学部門病態診断科 教授
	野澤 久美子	神奈川県立こども医療センター・放射線科 医長
	野崎 美和子	獨協医科大学越谷病院・放射線科 教授
	前田美穂	日本医科大学医学部 小児科学 教授

目次

I. 総括研究報告

- ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究…………… 1
細井 創

II. 分担研究報告

1. ノン・ハイリスク群神経芽腫の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究…………… 11
田尻 達郎、家原 知子、米田 光宏、野澤 久美子、前田 美穂、
中川原 章
2. 神経芽腫低・中間リスク群に対する IDRF に基づく手術時期決定の臨床試験「神経芽腫全国スタディグループ JNBSG 事務局」…………… 18
福島 敬
3. 両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験及び分子遺伝学的検討…………… 21
越永 従道、福澤 正洋、大植 孝治、野崎 美和子、前田 美穂
4. 両側性腎芽腫研究と JWITS3 治療研究の分子遺伝学的検討に関する研究…………… 28
金子 安比古
5. 標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験シスプラチンの副作用の聴力障害を軽減する薬剤デキサトールの有効性を検証する国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3-SIOPEL6…………… 121
檜山 英三、菱木 知郎、康 勝好、田中 祐吉、前田 美穂

標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単独療法による JPLT3-S 臨床試験
井田 孔明、菱木 知郎、康 勝好、田中 祐吉、前田 美穂
6. 新規臨床試験デザインの開発に関する研究…………… 125
手良向 聡
7. ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究-ゲノム・病理・血清リスク分類による評価-…………… 127
上條 岳彦

8. ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後QOLの向上への 新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究-ゲノム・病理・血 清リスク分類による評価-	129
高木 正稔	
9. ノン・ハイリスク神経芽腫の治療反応性関連因子に関する研究	132
滝田 順子	
10. JCCG を基盤とした委員会、プロトコール検討会の実施	139
瀧本 哲也、中澤 温子、北條 洋	
III. 会議記録	143
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	147
V. 代表的論文	165

I . 総括研究報告

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

ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への
新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究

研究代表者 京都府立医科大学大学院医学研究科・小児発達医学 教授 細井 創

要旨

わが国独自に開発した低侵襲的な血清遺伝子診断法と国際的基準に基づいた日本小児がん研究グループ（JCCG）の共通基盤である中央（病理・画像・分子）診断システムとデータセンター、QOL 委員会を用い、低侵襲（安全）で正確かつ迅速な診断とリスク層別化を行い、ノン・ハイリスク群小児がんに対して安全で効果的かつ急性毒性、長期合併症の軽減を目指した標準治療法を開発する臨床試験を計画し、実施した。また、臨床試験登録患者の検体を用い、新規バイオマーカーの検証と同定、次世代の臨床研究に活用できる新たな分子遺伝・病理学的なリスク分類の開発の基盤を構築した。

A. 研究目的

救命率は高まったが、治療による副作用や晚期合併症により、社生活上の QOL の低下に悩む低・中間リスク（ノン・ハイリスク）群小児がん患者を対象に、わが国独自に開発した血清遺伝子診断法や臓器副作用評価法、国際共通の画像評価基準らを導入し、より安全で効果的かつ治療後の QOL の向上を目指した標準治療法を開発する。

登録患者の検体を用い、治療有効性の指標となる新規バイオマーカーの検証と同定、副作用の少ない新規薬剤の効果スクリーニング系の構築ならびに次世代の臨床研究に活用できる新たな分子遺伝・病理学的なリスク分類の開発の基盤を作る。

B. 研究方法

①ノン・ハイリスク群に対する臨床研究の実施

a. プロジェクトの総合推進

わが国独自に開発した低侵襲的な血清遺伝子

診断法と国際的基準に基づいた日本小児がん研究グループ（JCCG）の共通基盤である中央（病理・画像・分子）診断システムとデータセンター、QOL 委員会を用い、低侵襲（安全）で正確かつ迅速な診断とリスク層別化を行い、ノン・ハイリスク群小児がんに対して安全で効果的かつ治療後の QOL の向上を目指した臨床試験を行う。なお、臨床試験の実施は、小児がん拠点病院を中心に、日本小児血液・がん学会ならびに日本小児外科学会の専門医研修認定施設と連携して実施し、患者が最適な環境で最良の医療を受けられるようにする。

b. 乳児期神経芽腫患者に対する血清遊離 DNA 診断による治療層別化可能であることの検証

本研究代表者らが開発した「採血した患者血液から患者血清中に遊離した腫瘍 DNA（断片化した核酸）を抽出し、患者の予後因子である、腫瘍の遺伝子異常を検出する」新しい検査法を用い、早期に強力な集学的治療導入が必要な乳児期例

と化学療法、放射線療法を含む積極的な治療の必要のない乳児期神経芽腫例を、手術する前に血液検査で判定可能かを検証する。平成 26 年中の試験開始を目指し、2 年間の登録期間で 45 の登録を予定し、登録後 3 年間の経過観察を行う。

c. 神経芽腫低・中間リスク群に対する IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づく手術時期決定の臨床試験

低リスク試験に関しては、平成 22 年登録開始の臨床研究で目標症例 60 例をすでに集積し、登録期間終了後 3 年間の追跡中である。診断時状況等については解析を開始する。中間リスク試験については、登録を引き続き行う。

d. 標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験

シスプラチンの副作用の聴力障害を軽減する薬剤デキサトールの有効性を検証する国際共同ランダム化比較試験 JPLT3—SIOPEL6 を平成 25 年度開始し、予定症例数 102 例を登録期間 2 年と追跡期間 3 年で結果を解析する。

e. 両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験

平成 26 年度から腎温存（晚期合併症軽減）を目指した臨床試験を実施し、予定症例数 17 例を登録し追跡期間 3 年間で評価する。腎機能を評価指標としての血清シスタチン C を用いて長期的腎合併症を評価する。

f. JCCG を基盤とした委員会、プロトコール検討会の実施

上記の臨床試験の実施のために JCCG の共通基盤である中央（病理・画像・分子）診断システムとデータセンター、QOL 委員会などでの検討およびプロトコール検討委員会を随時行う。

②バイオバンクジャパン (BBJ) との共同研究

a. プロジェクトの総合推進

登録症例の中央診断後の検体は JCCG 検体セン

ターとその半分を BBJ に保存し、災害時等に備えるとともに、ゲノム解析等に利活用する。

b. ゲノム・病理・血清リスク分類による評価
ゲノムリスク分類と病理分類及び血清を用いた遺伝子異常の有無によるリスク分類を組み合わせ、わが国独自の新しい神経芽腫リスク分類を開発する。肝芽腫、腎芽腫においては、予後良好例のゲノム解析からリスクに関連するゲノム異常候補を報告しており、これらをさらに探索する。

c. 次世代シーケンシングによる治療反応性関連遺伝子の解明

本研究に登録されたノン・ハイリスク群症例の腫瘍検体を用いて、大規模なゲノムサーベイを行い、genetics/epigenetics な特性を明らかにすると同時に、エクソーム解析、全ゲノム解析、RNA シークエンス解析を行い、予後予測や治療有効性評価のバイオマーカー同定を行う。

d. 腫瘍および血液を用いた予後、リスクに関わる miRNA の解析研究

本研究に登録されたノン・ハイリスク群症例の腫瘍組織および血清からマイクロ RNA 発現解析を行い、予後予測と治療の有効性に関わる miRNA を同定する。

C. 研究結果

①ノン・ハイリスク群に対する臨床研究の実施

a. プロジェクトの総合推進

画像診断委員会を立ち上げて、臨床試験症例の画像登録システム、及び、中央画像診断システムの構築を検討中である。

さらに、QOL 検討ワーキンググループを立ち上げて、QOL 改善に向けて長期フォローアップシステムの構築を検討中である。

b. 乳児期神経芽腫患者に対する血清遊離 DNA 診断による治療層別化可能であることの検証

本年度は、次期ノン・ハイリスク研究として、「血清 MYCN 遺伝子増幅を用いた無治療経過観察研究」が、研究計画書が完成して、日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会へ申請中であり、承認後に臨床試験の登録を2014年度末までに開始予定である。

c. 神経芽腫低・中間リスク群に対する IDRf (Image Defined Risk Factors) に基づく手術時期決定の臨床試験

低リスクに対する「IDRFに基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」は、2013年12月に予定の60例の登録が終了し、予後追跡中である。

また中間リスクに対する「IDRFに基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による神経芽腫中間リスク群に対する第Ⅱ相臨床試験」は、2011年11月1日に5年間で73例の予定登録数で登録開始され、2014年1月20日現在、28例が解析対象症例として登録された。予定の2016年までに登録終了を目指す。

d. 標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験

国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 は、平成26年12月末日をもって症例登録を終了した。本邦から5例が登録され、予後、聴覚障害に関して経過観察中である。

JPLT3-S 試験は、平成27年1月の時点で、JPLT 施設119施設のうちIRBの承認が得られた施設は34施設であった。17例の患者が登録された。治療関連死や治療終了後30日以内の死亡、およびCTCAE ver. 4におけるGrade4の非血液毒性などの重篤な有害事象は認められなかった。

e. 両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験

これまでに行われてきた日本ウィルムス腫瘍スタディグループの研究実績から、年間2.5

～5例程度の登録が予測される。これまでの JWITS1,2 における温存率20%に対して、先行化学療法を加えることによって温存率50%が見込めると仮定し、有意な温存率の増加を示すために目標症例数を17例と設定した。主要評価項目を登録開始後1年経過時点での両側腎温存率とした。観察期間は1年とし、総研究期間は6年とした。

また、本臨床試験の付随研究として、研究プロトコル「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のためのプロスペクティブ遺伝子分析研究 (RTBL14GP)」も策定し、埼玉県立がんセンター倫理委員会の承認も得られ、研究開始している。過去に収集した両側性腎芽腫のWT1分析の結果、31例中25例(81%) (45腫瘍中35腫瘍)にWT1異常を検出した。さらに35腫瘍のWT1異常を詳細に分類した。

f. JCCGを基盤とした委員会、プロトコル検討会の実施

JCCGの共通基盤である中央(病理・画像・分子)診断システムとデータセンター、QOL委員会などが連携して、上記の臨床試験の実施のために検討およびプロトコル検討委員会を随時行った。

データセンターでは、各研究グループの運営委員会、プロトコル作成委員会、あるいはリスク別委員会などと連携して、研究計画書作成から症例登録・データマネジメントまで一貫した支援を行うこととしている。また、中央病理診断体制の拡充のため、今年度は中央病理診断を担当する病理医の拡充と若手専門病理医の育成を目指して中央病理診断委員会の刷新を行った。

小児がんの臨床試験デザインの検討では、ベイズ流適応的デザインを考案し、シミュレーション研究により、頻度論的な動作特性を確認したところ、多くの状況において、第Ⅰ種、第Ⅱ種の過誤確率をそれほど増大させることなく、期待標本サイズを減少させることが示された。

②バイオバンクジャパン (BBJ) との共同研究

a. プロジェクトの総合推進

登録症例の中央診断後の検体は JCCG 検体センターとその半分を BBJ に保存し、災害時等に備えるとともに、ゲノム解析等に利活用する。

b. ゲノム・病理・血清リスク分類による評価

ゲノムリスク分類と病理分類及び血清を用いた遺伝子異常の有無によるリスク分類を組み合わせた、わが国独自の新しい神経芽腫リスク分類を開発する。肝芽腫、腎芽腫においては、予後良好例のゲノム解析からリスクに関連するゲノム異常候補を報告しており、これらをさらに探索する。

神経芽腫と DNA 損傷応答機構に關与する ATM のリン酸化との關与の検討では、予後良好群の腫瘍では ATM のリン酸化が認められ、DNA 損傷応答機構の活性化が起こっていることが明らかとなった。一方、予後不良群では ATM のリン酸化の認められない例が多く、一部の症例で ATM の発現量自体も減弱していた。

デジタル PCR を用いて、MYCN 増幅をデジタル PCR で検出することができた。

JNBSG の分子診断・検体センターでの解析では、低・中間リスク該当症例は 11 / 29 症例であった。解析結果は、MYCN コピー数等倍 11 例であった。DNA 含量では diploidy 6 / 11 例、Diploidy+Hyperdiploidy 4 / 11 例、未検査 1 / 11 例を示した。

c. 次世代シーケンシングによる治療反応性関連遺伝子の解明

神経芽腫 366 例では何らかのゲノム異常が検出され、このうち 91 例においては、いずれかの遺伝子変異が認められた。最も頻度の高い遺伝子変異は ALK 変異であり、約 9% であった。ゲノム異常により 6 つのサブグループ (A:ALK+MYCN、B:Other mutation、C:MYCN+1p LOH、D:11q LOH、E:Hyperploid、F:silent) が検出され、グループ

A に含まれるノンハイリスク群は、有意に予後不良であった。

d. 腫瘍および血液を用いた予後、リスクに關わる miRNA の解析研究

腫瘍および血液からの miRNA の抽出に關しての基礎検討を行い、並行して解析研究のための計画書を作成中である。

D. 考察

①ノン・ハイリスク群に対する臨床研究の実施 a. 神経芽腫臨床試験

低・中間リスク群腫瘍に対する IDRF に基づいた治療による臨床研究は、世界的に新しい試みである。今後の低中間リスク群 (ノン・ハイリスク群) に対する臨床試験としては、血清診断を用いた無治療経過観察は可能であるか、また、化学療法後の残存腫瘍は、観察可能であるかをコンセプトにして、終了した低リスク群臨床研究を標準治療として、現行の中間リスク群臨床試験を走らせながら、Non high risk 群に対するシームレスな臨床試験を行う予定である。

b. 肝芽腫臨床試験

本邦 (JPLT)、欧州 (SIOPEL)、北米 (COG) 共通のリスク分類に基づいて、標準リスクの肝芽腫に対して、国際共同ランダム化比較試験 JPLT3—SIOPEL6 を行った。日本が欧州のプロトコールに参画した形となったが、症例登録期間はかなり短縮できたといえる。今後は、日米欧の 3 極がお互いに連携し、効率良く成果を出し、患者に還元できる臨床試験体制の構築が望まれる。また、欧州の SIOPEL3 データを本邦で追隨する形である JPLT3-S 試験は、患者登録数は予想よりも少なめであった。施設倫理委員会の承認数が 34 施設と少ないことがその原因と考えられた。今後も患者登録を継続し、症例数を増やして解析を行うことが必要である。

e. 腎芽腫臨床試験

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。両側性腎芽腫に関しては、生存率はそれほど悪くないものの、治療中に腎不全に陥り、透析や腎移植を必要とする症例が少なからず存在し、腎温存を主眼に置いた新しい治療法の開発が必要と考えられた。JWITS-1,2では最初に手術を行い、腫瘍摘出可能であれば腫瘍を摘出し、摘出困難な場合は生検を行う方針となっていた。しかし、腎温存の観点からは、化学療法を施行して腫瘍の縮小を図ってから腎部分切除にて切除するほうが有利であり、生命予後を下げずに、腎機能の温存率を増加させることを目的に、新しい治療法を開発策定することになった。新しい治療法では、腎機能を最大限に温存するために、まず全例で化学療法を先行して腫瘍の縮小を図り、そののちに可及的に腎機能を温存しつつ、腫瘍摘出を行う方針としている。

分子遺伝学的検討では、両側腎芽腫における日本人特有の特徴が明らかとなりつつある。両側性腎芽腫におけるWT1異常の頻度は日欧で著しく異なる。日本では両側性腫瘍の81%にWT1異常がみられるのに対し、欧米の報告では27-38%であり、我が国における頻度が著しく高い。我が国のWT1野性型両側性腎芽腫においては、IGF2-LOIの頻度は低く、B-W症候群の報告も現在のところない。父由来微小WT1変異を受け継いだ子供の腎芽細胞に11P UPDが生じると、もっとも効率よく腎芽腫が発生すると想定され、それが高い浸透率をもたらしていると考えられる。この仮説の証明には、多数のWT1変異型家族性腎芽腫家系の解析が必要である。

f. JCCGを基盤とした臨床試験体制の整備

本邦の小児がん研究グループを統合したJCCGの結成によって、今後の本邦における小児がんの

研究は、JCCGを共通の基盤として実施されるようになることが期待されている。特に、専門的な病理診断を必要とし、化学療法に加えて外科療法、放射線療法等を加えた集学的治療を要する固形腫瘍領域ではそのメリットは大きく、現在、これまでは研究グループごとに存在してきた中央病理診断、化学療法、外科療法、放射線療法等に関連する専門委員会の統合に向けた作業が進行している。新たに放射線画像中央診断の実施や放射線治療方式の統一を検討する専門委員会の設置も計画されている。中央病理診断から臨床試験登録、さらにはそれ以後のデータ管理の整備は、このようなJCCGを基盤とした小児固形腫瘍研究のあり方の確立のために、一定の意義を持つものである。

② バイオバンクジャパン (BBJ) との共同研究

JNBSG、JPLT、JWITSでは、BBJとの共同研究を構築する基盤を構築し、登録例の腫瘍・血液検体の一部がBBJに保存され、研究に活用されるように臨床試験を計画した。

JNBSGの分子診断・検体センターでは、リスク分類にINRG分類を用いて国際標準化を検討することから、11qLOH解析を円滑に行う必要がある、マイクロアレイを使用して他のゲノムリスクの判定と共に行っていくことを検討していく。

神経芽腫検体を用いて施行した分子生物学的予後因子の解析では、特に、MYCN、ALKの異常は、ノン・ハイリスク群においても予後不良因子である可能性が示唆された。

11番染色体上のATM遺伝子が、神経芽腫の進行や予後を決定する上で重要な役割を担っていると考えられた。神経芽腫の予後推定にはMYCN増幅を検出することが重要である。MYCN増幅はサザンブロット、FISH法などにより診断されるが、検出方法が煩雑であり、結果を得るまでに時間がかかることが難点である。デジタルPCRに

より MYCN 増幅の検出することができた。本方法により予後不良因子として知られる 11q 欠損や 17q 増幅を同時に検出できれば、よりの確なノンハイリスク・ハイリスクの神経芽腫の分子診断が行えると考えられる。

今後、BBJ での検体の集積が進めば、BBJ 検体を含めた解析が可能となり、わが国独自の新しい神経芽腫リスク分類や肝芽腫、腎が主においてリスクに関連するゲノム異常候補の探索が進むと考えられる。

E. 結論

低・中間リスク（ノン・ハイリスク）群小児がん患者を対象に、より安全で効果的かつ急性毒性、長期合併症の軽減を目指した標準治療法を開発する臨床試験を計画、実施した。また、臨床試験登録患者の検体を用い、新規バイオマーカーの検証と同定、次世代の臨床研究に活用できる新たな分子遺伝・病理学的なリスク分類の開発の基盤を構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyachi M, Watanabe E, Watanabe N, Tsuma Y, Kawashima-Goto S, Tamura S, Imamura T, Ishida H, Hosoi H. MRD detection of leukemia relapse using HLA typing by FACS in combination with FISH after mismatched allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. Aug;18(5):E180-4. 2014.
2. Yoshida H, Miyachi M, Ouchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. Identification of COL3A1 and RAB2A as novel translocation partner genes of PLAG1 in lipoblastoma.

Genes Chromosomes Cancer. Jul;53(7):606-11. 2014.

3. Yoshida H, Miyachi M, Sakamoto K, Ouchi K, Yagyu S, Kikuchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Imamura T, Iehara T, Kakazu N, Hojo H, Hosoi H. PAX3-NCOA2 fusion gene has a dual role in promoting the proliferation and inhibiting the myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells. *Oncogene*. 33(49):5601-8. 2014
4. Sakamoto K, Imamura T, Yano M, Yoshida H, Fujiki A, Hirashima Y, Hosoi H. Sensitivity of MLL-rearranged AML cells to all-trans retinoic acid is associated with the level of H3K4me2 in the RAR α promoter region. *Blood Cancer J*. Apr 25;4:e205. 2014.
5. 細井 創. 横紋筋肉腫治療研究の現状. 日本小児血液・がん学会雑誌. 51 巻 5 号 ; 439-445. 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【特集 プロが見せる手術シリーズ(4): 難易度の高い腫瘍の手術】. *小児外科*. 46 巻 2 号 ; 120-124. 2014.
7. 吉田秀樹, 今村俊彦, 矢野未央, 伊藤育世, 坂本謙一, 柴田真弓, 藤木 敦, 中島久和, 小坂喜太郎, 石田宏之, 細井 創. 小児急性リンパ性白血病治療における L-asparaginase 関連高血糖発症のリスク因子の検討. *日本小児血液がん学会雑誌* 51: 145-152. 2014
2. 学会報告等

1. Hosoi H. The Japan Rhabdomyosarcoma Study Group(JRSG):Preliminary Results from the JRS-1 Study and Background for the Next JRS-2 Treatment Protocols. International Society of Pediatric Oncology 8th SIOP Asia Congress SEOUL. 2014年4月17-19日; Seoul, Korea
2. H. Hosoi, H. Hojo, H. Okita, J. Hata, H. Masaki, M. Nozaki, T. Soejima, H. Ikeda, K. Horibe, S. Ohta, J. Hara, T. Takimoto, M. Miyachi, K. Tsuchiya, S. Teramukai, Y. Morikawa. RESULTS OF THE JAPAN RHABDOMYOSARCOMA STUDY GROUP JRS-I LRA0401 PROTOCOL, USING VINCRISTINE, DACTINOMYCIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE AND RADIATION THERAPY, FOR LOW-RISK EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. 2014年10月22-25日; Toronto, Canada.
3. Fumino S, Furukawa T, Aoi S, Higuchi K, Sakai K, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T. Surgical Intervention Strategies for Mediastinal Neuroblastic Tumors in Children. Advances in neuroblastoma research ANR Congress 2014. 2014年5月13-16日; Cologne, Germany.
4. S. Fumino, K. Kimura, T. Iehara, N. Motoki, N. Satoaki, R. Souzaki, A. Nishie, T. Taguchi, H. Hosoi, T. 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, Tronto Canad. October 22-25, 2014
5. Iehara T, Tsuchiya K, Yagyu S, Ouchi K, Katsumi Y, Kuwahara Y, Fumino S, Tajiri T, Hosoi H. Is Additional Treatment Necessary for a Residual Tumor in Cases of Intermediate-Risk Neuroblastoma?. Advances in neuroblastoma research ANR Congress 2014. 2014年5月13-16日; Cologne, Germany.
6. T. Iehara, K. Tsuchiya, K. Ouchi, M. Miyachi, Y. Kuwahara, S. Fumino, T. Tajiri, H. Hosoi. CLINICAL FINDINGS OF ONCOLOGIC EMERGENCY AT DIAGNOSIS. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Tronto Canad. October 22-25, 2014
7. Miyachi M, Tsuchiya K, Ohuchi K, Yoshida H, Kuwahara Y, Iehara T, Hosoi H. Circulating microRNA expression profiles identify patients with metastatic rhabdomyosarcoma. 2014 Annual meeting of connective tissue oncology society. 2014年10月15-18日 Berlin, Germany.
8. Yoshida H, Miyachi M, Sakamoto K, Ouchi K, Yagyu S, Kikuchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Imamura T, Iehara T, Kakazu N, Hojo H, Hosoi H. Deciphering the mechanism of PAX3-NCOA2 tumorigenes is in rhabdomyosarcoma. 2014 CTOS Annual Meeting. Oct 15-18, Berlin, Germany
9. 細井 創. 教育セッション. 小児がん. 第52回日本癌治療学会学術集会, 2014年8月28日~30日; 横浜.
10. 細井 創. 特別講演. 小児悪性固形腫瘍の課題と展望. 第3回せとうち小児がんセミナー, 2014年9月20日; 岡山.
11. 細井 創. 特別講演. 我が国の小児がん診療

- における小児がん拠点病院の役割について。南大阪小児がんセミナー，2014年3月28日；大阪。
12. 細井 創. シンポジウム. 成人期に発症する『小児がん』とわが国のAYA世代がんの現況. 第52回日本癌治療学会学術集会，2014年8月28日～30日；横浜.
 13. 細井 創. Meet in PAL. 小児がん. 第52回日本癌治療学会学術集会，2014年8月28日～30日；横浜.
 14. 細井 創, 柳生茂希, 家原知子, 後藤高弘, 杉本 徹, 澤田 淳. パネルディスカッション. 神経芽腫マスキリーニングを考える 患者血清による腫瘍遺伝子診断を活用した乳児神経芽腫の治療. 第41回マスキリーニング学会学術集会. 2014年8月22日；広島
 15. 杉本篤哉, 金田大介, 大内一孝, 宮地 充, 栗原康通, 土屋邦彦, 家原知子, 細井 創, 納谷佳男, 中村晃和, 大石正勝, 三木恒治, 小西英一. 青年期発症の腎原発肉腫の1例. 平成25年度日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)研究会, 2014年1月26日；東京.
 16. 文野誠久, 坂井宏平, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 岡島英明, 西村元喜, 土屋邦彦, 家原知子, 細井 創, 田尻達郎. Cancer boardを活用した集学治療によって寛解に至った、門脈閉塞および肺転移を合併したPRETEXT IV肝芽腫の一例. 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)研究会2014, 2014年1月26日；東京.
 17. 文野誠久, 坂井宏平, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 岡島英明, 西村元喜, 土屋邦彦, 家原知子, 細井 創, 田尻達郎. 門脈閉塞および肺転移を合併したPRETEXT IV肝芽腫の一寛解例—cancer boardを活用した集学治療—. 第36回近畿小児がん研究会, 2014年2月15日；滋賀.
 18. 田中智子, 東 真弓, 文野誠久, 古川泰三, 宮地 充, 家原知子, 細井 創, 寺内 竜, 白井寿治, 西村元喜, 小西英一, 佐和貞治, 田尻達郎. 年長児胸壁原発間葉性過誤腫に対する関連診療科連携による低侵襲ハイブリッド手術. 第47回サルコクラブ, 2014年10月17日；京都.
 19. 田中智子, 古川泰三, 青井重善, 坂井宏平, 樋口恒司, 文野誠久, 木村 修, 宮地 充, 家原知子, 細井 創, 田尻達郎. 腹腔鏡下に全摘しえた幼児巨大大網脂肪芽腫の1例. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日；岡山.
 20. 木村幸積, 文野誠久, 古川泰三, 家原知子, 阪上順一, 中西正芳, 細井 創, 田尻達郎. サーベイランス内視鏡で早期発見された潰瘍性大腸炎関連大腸がんの14歳女児例 (A 14-year-old girl with ulcerative colitis-associated colorectal cancer early detected by surveillance colonoscopy). 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日；岡山.
 21. 木村幸積, 文野誠久, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎, 家原知子, 細井 創, 西村 元喜. 局所神経芽腫におけるImage Defined Risk Factor (IDRF) に対する新ガイドラインの手術リスク評価の妥当性. 第51回日本小児外科学会学術集会. 2014年5月8-10日；大阪.
 22. 文野誠久, 坂井宏平, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 家原知子, 細井 創, 田尻達郎. リスク分類に基づく縦隔原発神経芽腫群腫瘍に対する外科的治療戦略. 第51回日

- 本小児外科学会学術集会. 2014年5月8-10日;大阪.
23. 桑原康通, 宮地 充, 柳生茂希, 土屋邦彦, 家原智子, 細井 創. 小児腫瘍患者に対するイリノテカンによる有害事象発現とUGT1A1遺伝子多型の関連性. . 第117回日本小児科学会学術集会. 2014年4月11日-13日;名古屋
24. Kuwahara Y, Iehara T, Hosoi H. Regulating SWI/SNF Subunit Levels by SNF5/INI1 In Malignant Rhabdoid Tumor. 第73回日本癌学会学術集会. 2014年9月27日;横浜.
25. 桑原康通, 宮地 充, 柳生茂希, 土屋邦彦, 家原知子, 細井 創. 小児腫瘍患者におけるCPT-11による好中球減少症 (Neutropenia due to CPT-11 treatment in Pediatric cancer patients: Association with a bilirubin level and UGT1A1 polymorphism) . 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日;岡山
26. Kuwahara Y, Wai D, Major B.M, Weissman B.E, Hosoi H. SNF5 regulates SWI/SNF complex stability in MRT. 第51回日本小児血液・がん学会学術集会. 2014年11月28日-30日;岡山.
27. 宮地 充, 土屋邦彦, 大内一孝, 吉田秀樹, 勝見良樹, 栗原康通, 家原知子, 細井 創, 相部則博, 小林加奈, 中村聡明, 山田 恵, 安田 誠, 中野 宏, 中井 茂, 久 育男, 奥沢康太郎, 浅井 純, 野見山朋子, 加藤則人. 頭頸部、傍髄膜横紋筋肉腫9例のまとめ. 日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) 第14回JRSG研究会, 2014年1月25日;東京.
28. Miyachi M, Tsuchiya K, Nitta Y, Ohuchi K, Yoshida H, Kuwahara Y, Iehara T, Hosoi H. High serum miR-206 expression level predicts poor prognosis in rhabdomyosarcoma. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28-30日;岡山.
29. 吉田秀樹 (京都府立医科大学 大学院医学研究科小児発達医学), 宮地 充, 大内一孝, 桑原康通, 土屋邦彦, 家原知子, 小西英一, 柳澤昭夫, 細井 創. 脂肪芽腫診断におけるPLAG1を用いた細胞遺伝的手法の重要性 (Importance of the cytogenetic approach using PLAG1 in diagnosis of lipoblastoma. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28-30日;岡山.
30. 吉田秀樹、宮地 充、大内一孝、栗原康道、土屋邦彦、家原知子、小西英一、柳澤 昭夫、細井 創. 脂肪芽腫における新規融合遺伝子COL3A1-PLAG1およびRAB2A-PLAG1の同定. 第73回日本癌学会学術集会. 2014年9月25日-9月27日;横浜.
31. Kikuchi K, Hettmer S, Aslam M.I, Michalek J.E, Laub W, Wilky B.A, Loeb D.M, Rubin B.P, Wagers A.J, Keller C, Hosoi H. Cell-Cycle Dependent Expression of a Translocation-Mediated Fusion Oncogene Mediates Checkpoint Adaptation in Rhabdomyosarcoma. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会. 2014年11月28日-11月30日;岡山.
32. 辻 桂嗣, 家原知子, 柳生茂希, 勝見良樹, 田村真一, 杉本 徹, 細井 創. レチノイン酸関連遺伝子発現比による神経芽腫患者予後予測 (Expression of retinoid acid related genes in neuroblastoma can

- predict the patient prognosis) . 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日; 岡山.
33. 大内一孝, 宮地 充, 桑原康通, 土屋邦彦, 家原知子, 細井 創. 融合遺伝子陰性横紋筋肉腫におけるHMGA2の機能解析とnetropsinの抗腫瘍効果の検討 (Functional analysis of HMGA2 in fusion-negative rhabdomyosarcoma and examination of the antitumor effect of netropsin) . 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日; 岡山.
34. 新田義宏 (京都府立医科大学附属病院 小児科), 吉田秀樹, 宮地 充, 土屋邦彦, 大内一孝, 勝見良樹, 桑原康通, 家原知子, 中村聡明, 山田 恵, 中野 宏, 久 育男, 浅井 純, 加藤則人, 細井 創. 当院で経験した頭頸部・傍髄膜原発横紋筋肉腫の9例に関する検討 (Treatment outcome of rhabdomyosarcoma in the head and neck region: Clinical analysis of 9 cases) . 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日; 岡山.
35. 堂 淳子, 宮地 充, 桑原康通, 家原知子, 細井 創, 中野 宏, 中村聡明, 黒田啓史, 大津修二. 化学療法とIMRT (強度変調放射線治療) の集学的治療が奏功した小児上咽頭癌の一例. 第36回近畿小児がん研究会, 2014年2月15日; 滋賀.
36. 都間佑介, 大内一孝, 宮地 充, 土屋邦彦, 家原知子, 内藤泰行, 河内明宏, 三木恒治, 小西英一, 柳澤昭夫, 細井 創. COX-2阻害薬は膀胱原発inflammatory myofibroblastic tumorの膀胱温存手術に寄与する (Neoadjuvant treatment with COX-2 inhibitor allows bladder-conserving surgery in IMT of the bladder) . 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日; 岡山.
37. 富井敏宏 (京都府立医科大学 大学院医学研究科小児発達医学), 近藤博章, 宮垣知史, 宮地 充, 桑原康通, 土屋邦彦, 家原知子, 辻川敬裕, 中野 宏, 久 育男, 小西英一, 柳澤昭夫, 細井 創. 小児進行舌癌に対するCetuximabの使用経験 (Clinical efficacy of cetuximab in a case of squamous cell carcinoma of tongue) . 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日; 岡山.
38. 平本梨花, 新田義宏, 吉田秀樹, 宮地 充, 桑原康通, 土屋邦彦, 家原知子, 鎗田響子, 亀井克彦, 細井 創. 血清からの真菌DNAの検出が可能であった致死的Cunninghamella bertholletiae感染症の一例 (PCR detection of circulating fungal DNA in a fatal case of Cunninghamella bertholletiae infection) . 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月28日-30日; 岡山.
39. G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし.

Ⅱ . 分担研究報告

厚生労働科学研究委託費
委託業務成果報告

ノン・ハイリスク群神経芽腫の安全性と治療後QOLの向上への
新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究

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 家原 知子 京都府立医科大学大学院医学研究科 小児科 准教授
担当分担者 米田 光宏 大阪市立総合医療センター 小児外科 部長
担当分担者 野澤 久美子 神奈川県立こども医療センター 医長
担当分担者 前田 美穂 日本医科大学医学部 小児血液・腫瘍学 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。低・中間リスク群（ノン・ハイリスク群）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ている。

そこで、我々は2006年に全国統一の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推進してきた。低・中間リスク群では、2010年より「IDRF に基づく治療合併症の軽減を目的とする観察研究（低リスク群）と臨床試験（中間リスク群）」を開始した。低リスク群観察研究は、2013年12月に登録終了し、追跡期間中であり、中間リスク群は、登録継続中である。さらに「血清MYCN遺伝子増幅を用いた無治療経過観察研究」は、研究計画書が完成してIRBに申請中であり、臨床試験の登録を2014年度末までに開始予定である。

このようにJNBSGを研究基盤としたグループ研究により、本格的にわが国の特色を活用した新たな治療技術の開発が進んでおり、神経芽腫患者の予後とQOLの改善に大きく貢献するものと思われる。

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。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。これらノン・ハイリスク群神経芽腫腫瘍患者を対象に、救命率を低下させることなく、より安全かつ治療中・後のQOLがより保てる新たな標準治療を開発する多施設共同臨床研究の実施を目的とする。

B. 研究方法

低リスク群に関しては、これまで本邦で施行されてきた化学療法に加え、IDRF（Image Defined Risk Factors）に基づく手術適応決定の判断規準を

推奨する治療を実施し、治療合併症の軽減を図りつつ、本邦における低リスク群の治療成績を前方視的に観察することを目的とする臨床研究「IDRF に基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」を2010年9月1日から登録開始している。これは、診断時の術前画像に基づいて、手術合併症のリスクを判定し、腫瘍摘出するか否かを判断するIDRFという概念に基づいている。2013年末に予定どおり、登録終了、現在、追跡期間中である。本年度、さらに「血清MYCN遺伝子増幅を用いた無治療経過観察研究」に移行していく。

中間リスク群に関しては、「IDRFに基づく手術時期の決定を行う中間リスク群に対する第Ⅱ相臨床試験」を継続中である。この目的は、化学療法と手術療法の併用による治療を施行し、有害事象を含む治療成績を評価するとともに、IDRFに基づく手術時期の決定により、治療合併症の軽減と治療期間の軽減を図ることも目指すものである。201

1年11月1日登録開始され、予定の2016年の登録終了を目指す。

(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

2014年度の研究内容に進捗については、概ね予定どおりに進行した。以下、進捗と結果を示す。

低リスクに対する「IDRFに基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究」は、2013年12月に予定の60例の登録が無事終了した。治療期間中/治療終了30日以内の死亡なし、Grade4の非血液毒性3例である。現在、予後追跡中であり、登録時のデータ解析を行う予定である。

また中間リスクに対する「IDRFに基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による神経芽腫中間リスク群に対する第Ⅱ相臨床試験」は、2011年11月1日に5年間で73例の予定登録数で登録開始され、2014年1月20日現在、28例が解析対象症例として登録された。そのうち26例が適格例、2例が不適格例であった。治療期間中/治療終了30日以内の死亡1例、Grade4の非血液毒性3例であり、効果安全評価委員会への報告を経て、臨床試験続行に支障がないことの承認を得ている。予定の2016年までに登録終了を目指す。

本年度は、次期Non High Risk研究として、「血清MYCN遺伝子増幅を用いた無治療経過観察研究」が、研究計画書が完成して、日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会へ申請中であり、承認後に臨床試験の登録を2014年度末までに開始予定である。

また、画像診断委員会を立ち上げて、臨床試験

症例の画像登録システム、及び、中央画像診断システムの構築を検討中である。

さらに、QOL検討ワーキンググループを立ち上げて、QOL改善に向けて長期フォローアップシステムの構築を検討中である。

D. 考察

低・中間リスク群腫瘍に対するIDRFに基づいた治療による臨床研究は、世界的に新しい試みである。今後の低中間リスク群(ノン・ハイリスク群)に対する臨床試験としては、血清診断を用いた無治療経過観察は可能であるか、また、化学療法後の残存腫瘍は、観察可能であるかをコンセプトにして、終了した低リスク群臨床研究を標準治療として、現行の中間リスク群臨床試験を走らせながら、Non high risk群に対するシームレスな臨床試験を行う予定である。

E. 結論

低中間リスク群(ノン・ハイリスク群)に関して、無治療経過観察などのより低侵襲治療(観察)を目指している。このようにJNBSGを研究基盤としたグループ研究により、本格的にわが国の特色を活用した新たな治療技術の開発が進んでおり、神経芽腫患者の予後とQOLの改善に大きく貢献するものと思われる。

F. 健康危険情報 該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) M Hirakawa, A Nishie, Y Asayama, N Fujita, K Ishigami, T Tajiri, T Taguchi, H Honda.: Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children: Jpn J Radiol 32:529-536, 2014.
- 3) K Sakai, O Kimura, T Furukawa, S Fumino, K Higuchi, J Wakao, K Kimura, S Aoi, K Masumoto, T Tajiri: 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.
- 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 田尻達郎：小児外科医療の進歩～QOL 向上を目指して～ 京都小児科医会会報 No. 58 19-23, 2014
 - 12) 米田光宏：38. 神経芽腫 小児外科診療ハンドブック～実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント～2014
 - 13) Yamazaki 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, Kamijo 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. 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) 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
 - 21) 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
 - 22) Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, Garaventa A, Berthold F, Nakagawara A, Cohn SL, Pearson 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
 - 23) 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