

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 Ⅰ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

- 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
- 24) 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]
- 25) 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
- 26) 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.
- 27) 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 KoIn, 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, 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. 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
- 6) 米田光宏, 田尻達郎, 伊勢一哉, 大植孝治, 小野 滋, 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, 風間道郎, 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, 米倉竹夫, 檜山英三, 家原知子. 神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化 - 小児の外科学的悪性腫瘍登録データの解析より - 広島市 (第41回日本マススクリーニング学会) 8/22-23
- 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

