

201438141A

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

消化器神経内分泌 癌 に対する標準治療の確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 森実 千種

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究事業による委託業務として、独立行政法人国立がん研究センターが実施した平成26年度「消化器神経内分泌がんに対する標準治療の確立に関する研究」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)

- 「消化器神経内分泌癌に対する標準治療の確立に関する研究」 1
森実千種 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医員

II. 委託業務成果報告 (業務項目)

1. 「膵原発 NEC の分類における、*K-ras* 変異および Rb 染色性の有用性に関する多施設共同研究」 7
水野伸匡 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科 部・医長
2. 「NEN の新規がん抑制遺伝子 *PHLDA3* を中心としたクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連の解析」
「NET/NEC の細胞株樹立を目指した研究」 10
大木理恵子 国立がん研究センター研究所 難治がん研究分野・分子腫瘍学 主任研究員
3. 「消化管・肝胆膵原発 NEC を対象とした EP 療法と IP 療法のランダム化第 III 相試験 (JCOG1213)」 13
森実千種 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医員
奥坂拓志 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長
古瀬純司 杏林大学医学部 内科学腫瘍内科 教授
石井 浩 がん研究会有明病院消化器内科 化学療法担当副部長
笹子三津留 兵庫医科大学 上部消化管外科 教授
朴 成和 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座 教授
町田 望 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長
北川雄光 慶應義塾大学医学部 外科学 教授
加藤 健 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医長
本間義崇 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医員
池田公史 国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 科長
伊藤鉄英 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 准教授
平岡伸介 国立がん研究センター研究所分子病理分野 ユニット長
谷口浩和 国立がん研究センター中央病院病理科・臨床検査科医員
福島敬宜 自治医科大学医学部・病理学 教授
大池信之 昭和大学藤が丘病院 臨床病理診断科 准教授
岩渕三哉 新潟大学医学部 保健学科 教授
牛久哲男 東京大学 人体病理・病理診断学 准教授
九嶋亮治 滋賀医科大学臨床検査医学講座 教授

(資料) プロトコール JCOG1213

III. 学会等発表実績

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 委託業務成果報告（総括）

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）

委託業務成果報告書（業務項目）

『消化器神経内分泌癌に対する標準治療の確立に関する研究』

担当責任者

森実千種 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医員

研究要旨：

希少がんかつ難治性がんである消化器神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma：NEC）に関しては現在まで十分な治療開発が行われていない。切除不能進行例に対する薬物療法は、肺の小細胞癌の治療に準じたエトポシド+シスプラチン併用療法（EP療法）もしくはイリノテカン+シスプラチン併用療法（IP療法）が行われてきた。しかし、どちらがより有用であるかは不明で、日常診療においては施設・担当医ごとの判断で治療レジメンが選択されているのが現状である。本研究班では、先行研究の多施設共同観察研究に基づき、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の臨床試験として消化管・肝胆膵原発NECを対象としたEP療法とIP療法のランダム化第III相試験（JCOG1213）を計画し、平成26年8月から登録開始した。平成27年3月現在20人が登録されており、重篤な有害事象の報告もなく、進捗は順調である。また、将来の治療開発に向けた基礎的な探索として、NECのゲノム解析を行っている。平成26年度は①NENの新規がん抑制遺伝子 $PHLDA3$ を中心としたクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連の解析、②NET/NECの細胞株樹立を目指した条件検討、③膵原発NECの分類における、 $K-ras$ 変異およびRb染色性の有用性に関する多施設共同研究が進行中である。

【研究チーム】

研究代表

森実千種 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医員

分担研究者

標準治療の確立を目指した臨床試験

JCOG1213本体研究

奥坂拓志 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長

古瀬純司 杏林大学医学部 内科学腫瘍内科 教授

石井 浩 がん研究会有明病院消化器内科 化学療法担当副部長

笹子三津留 兵庫医科大学 上部消化管外科 教授

朴 成和 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 教授
町田 望 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長
北川雄光 慶應義塾大学医学部 外科学 教授
加藤 健 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医長
本間義崇 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医員
池田公史 国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 科長
伊藤 鉄英 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 准教授

JCOG1213 担当病理医

平岡伸介 国立がん研究センター研究所 分子病理分野 ユニット長
谷口浩和 国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 医員
福島敬宜 自治医科大学医学部・病理学 教授
大池信之 昭和大学藤が丘病院 臨床病理診断科 准教授
岩渕三哉 新潟大学医学部 保健学科 教授
牛久哲男 東京大学 人体病理・病理診断学 准教授
九嶋亮治 滋賀医科大学 臨床検査医学講座 教授

将来の治療開発に向けた基礎的な探索（ゲノム解析）

大木理恵子 国立がん研究センター研究所 難治がん研究分野・分子腫瘍学 主任研究員
水野伸匡 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科 部・医長
奈良 聡 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科 医員

A. 研究目的

消化器NECに対して、EP療法とIP療法のいずれがより有用かを検証し、標準療法を確立することを目的とする。また、将来の治療開発に向けた基礎的な探索として、ゲノム解析を推進し、NECの新たな治療標的の探索・奏効予測・新しい分類法の確立を目指す。

B. 研究方法

1. 消化管・肝胆膵原発NECを対象としたEP療法とIP療法のランダム化第III相試験（JCOG1213）について

[研究形式]

JCOGの肝胆膵グループ、胃がんグループ、食道がんグループの3グループ共同の多施設共同研究。2群のランダム化第III相試験。Primary endpointは全生存期間。

[対象] 対象は、消化管・肝胆膵原発で病理組織学的にNECと診断された切除不能例または再発例。PS 0または1、年齢が20歳以上75歳以下、骨髄・肝・腎などの主要臓器機能が保持され、十分な説明後に本人より文書で同意の得られた患者。

[登録] JCOGデータセンターによる中央登録方式。

[治療内容]

EP療法（A群）：エトポシドday1, 2, 3 + シスプラチンday1、3週1コース

IP療法（B群）：イリノテカンday1, 8, 15 + シスプラチンday1、4週1コース

[予定登録数と研究期間]

予定登録患者数：140人、登録期間6年、追跡期間は登録終了後1年を予定。劣っている治療群の生存期間中央値

（MST）を8か月と仮定し、優れている治療群のMSTを12か月と見込み、両側 α 0.1、検出力70%とした場合、Schoenfeld & Richterの方法を用いて必要解析対象数を求めると各群62人となる。若干の追跡不能例を考慮し各群70人、両群計140人を予定登録数とした。

[被験者保護・倫理面への配慮]

本試験では適格規準やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、中央モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに試験参加各施設への問題点のフィードバックを行う。また、平成27年4月より施行される「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言を遵守し、JCOGの各種委員会による第三者的監視を受ける。

[病理医による研究支援]

本試験では、登録患者の病理組織を回収し、事後的に病理診断の中央判定を行う。研究期間を通じて、年1回を目安に行う。NECは希少疾患で対象臓器が複数にわたり病理診断の難度が高いため、病理診断支援を目的として施設病理医への情報提供を行う。

[JCOGバイオバンク]

将来のNEC研究に資する目的で、バイオバンクに同意を得られた患者の血液（全血）14 mLを採取。試料搬送・処理業者により血漿分離、血球成分からのDNA抽出を行ったうえでバイオバンク・ジャパン（BBJ）に送付し保存する。

2. 将来の治療開発に向けた基礎的な探索について

[がん抑制遺伝子 *PHLDA3* を中心としたクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連の解析] (国立がん研究センター研究所)

- ・ NEN のゲノムサンプルの収集
- ・ 代表的ながん遺伝子、がん抑制遺伝子遺伝子異常の解析
- ・ *PHLDA3* のクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連を解析

[NET/NEC の細胞株樹立] (国立がん研究センター研究所)

- ・ 免疫不全マウスでの Xenograft 作製
- ・ 培養条件の検討

[NET/NEC の細胞株の解析] (国立がん研究センター研究所)

- ・ 樹立した細胞株を用いた代表的ながん遺伝子、がん抑制遺伝子、*PHLDA3* 遺伝子異常の解析
- ・ 樹立した細胞株を用いた NEN モデル担がんマウスの作製と解析

[膵原発 NEC の分類における、*K-ras* 変異および Rb 染色性の有用性に関する多施設共同研究] (愛知県がんセンター中央病院)

- ・ 単施設での予備的検討
- ・ 多施設共同研究
 - a. 未染色プレパラート・臨床情報の収集
 - b. 病理中央判定
 - c. 解析：*K-ras* 変異 (cycleve PCR 法)、Rb 発現 (IHC)
 - d. 病理診断・遺伝子発現情報と臨床情報の解析

C. 研究結果

1. 消化管・肝胆膵原発 NEC を対象とした EP 療法と IP 療法のランダム化第 III 相試験 (JCOG1213) について

[本体研究]

1. 登録状況：平成27年3月現在（7か月経過時点）20人が登録されており、進捗は順調である（予定総登録数140人/6年、1年で23人の計算）。
2. 平成26年後期モニタリングは平成27年年3月末に予定。
3. 有害事象：現時点で試験進捗に問題となる重篤な有害事象の報告はない。

[病理医による研究支援]

1. 中央診断検討会：平成27年度8月前後を目安に第1回中央診断検討会を予定している。
2. 施設病理医への情報提供
診断規準のレクチャースライドとして、NEC病理診断手引き（肝胆膵）、NEC病理診断手引き（消化管）をJCOGホームページに掲載し、参加施設の研究者が常時参照可能な環境とした。また、施設病理医に対する登録前病理診断コンサルテーションを参加施設からの要請に応じて適宜行っている。

[JCOG バイオバンク]

平成27年2月現在6人が登録済み。

2. 将来の治療開発に向けた基礎的な探索について

[がん抑制遺伝子 *PHLDA3* を中心としたクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連の解析]

NEN のゲノムサンプル70人分を収集済み。解析を進めている。

[NET/NECの細胞株樹立]

樹立が難しいと言われるNEN細胞株樹立を目指して、免疫不全マウスでのXenograft作製、3次元培養法なども取り入れて、培養条件の検討を行っている。

[膵原発NECの分類における、*K-ras*変異およびRb染色性の有用性に関する多施設共同研究]

・ 単施設での予備的検討

(1) 11例の膵原発NEC症例を解析した。予備的検討の結果、高分化NECでは認めなかった*K-ras*変異を低分化NECでは高率に認め、小細胞肺癌同様にRbの染色性が低下、といった特徴を認めた。

・ 多施設共同研究

(1) 参加施設数：平成27年1月31日までに18施設の参加があった。

(2) 登録患者数：71例の症例が登録され、現在中央病理診断、遺伝子発現について検討を行っている。

D. 考察

臨床試験 JCOG1213は世界初のNECに対する第III相試験である。本試験では定期モニタリングや中央病理診断により、研究の質の向上のみならずNECの日常診療の質の向上と均てん化が期待され、「がん対策推進基本計画」における「希少がん」に対する取り組むべき施策の推進に貢献する。更に他の希少がんに応用可能な治療開発のモデルにもなり得ると期待される。消化管・肝胆膵原発NECの日常診療で、EP療法とIP療法のいずれを選択するかは施設・担当医ごとの判断に任されてきたが、この臨床試験により、日常診療の現

場に一定の指針が示されることになるため、意義が大きい。さらに、これだけ大規模に多施設共同研究を行った実績は国際的にも例を見ない。そのため本臨床試験が完遂すれば、新薬開発を行う製薬企業などから見た治療薬開発基盤としての日本への関心も高まり、その後のNEC領域の薬物開発において、国際的にイニシアティブが取れる可能性が高まる。本研究班ではその点を視野に入れたうえで、将来の治療薬開発に直結するゲノム解析研究のデザインを検討した。国立がん研究センター研究所を中心に解析を進めているがん抑制遺伝子*PHLDA3*はAkt経路に関与する遺伝子であり、現在臨床応用がすでにされているmTOR阻害剤などの有効性を予測できる可能性が期待される。また、世界的にも成功例が少ないNET/NECの細胞株樹立が成功すれば、候補となる薬剤の感受性試験など、臨床応用への極めて重要な足掛かりとなり得る。愛知県がんセンター中央病院を中心に行っている膵原発NECの分類における、*K-ras*変異およびRb染色性の有用性に関する多施設共同研究では、分子病理学的見地からNECをさらに分類することを目標としている。それにより、例えばNECの中にNeuroendocrine tumor (NET)として治療すべき患者群を示すことができれば、治療選択の最適化により治療成績の向上が期待される。平成27年度はこれらのゲノム解析に加えて、国立がん研究センター研究所を中心にドライバー変異、治療標的の新規発見を目指したNECの網羅的ゲノム解析にも着手する予定である。

E. 結論

平成26年度の本分担研究の実施により、臨床試験JCOG1213を開始・運用することができた。試験の進捗は順調である。定

期モニタリング、班会議による情報共有、中央病理診断、登録前病理診断コンサルテーションを実施していく。また、基礎分野では、治療薬開発に直結するゲノム解析研究を進めている。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

日本語論文

2. 学会発表

・ III. 学会等発表実績 を参照。

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

II. 委託業務成果報告（業務項目）

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）

委託業務成果報告書（業務項目）

『消化器神経内分泌癌に対する標準治療の確立に関する研究』

「膵原発NECの分類における、*K-ras*変異およびRb染色性の

有用性に関する多施設共同研究」

担当責任者 水野 伸匡 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科 部・医長

研究要旨：WHO2010分類における膵原発NECを高分化NEC（所謂NET G3）と低分化NECの分類における、*K-ras*変異およびRb染色性の有用性について多施設共同研究を行っている。WHO2010分類でNECと診断した症例の未染色プレパラートを臨床情報とともに愛知県がんセンター中央病院に収集し、*K-ras*変異はcycleve PCR法で、Rb発現はIHCで検討中する。平成27年1月末現在、71例を集積し検討中である。

A. 研究目的

WHO2010分類では神経内分泌腫瘍（neuroendocrine neoplasms: NEN）は核分裂像、あるいはKi-67指数に基づきNET G1、NET G2、NEC G3に分類される。進行したNET G1およびG2では分子標的薬が有効である一方、NEC G3では毒性の強いプラチナベースの全身化学療法が推奨される。最近の研究でNECをKi-67指数（55%をcut-off）で分類したとき、予後および治療反応性が異なることが報告されている。しかしKi-67指数は免疫組織化学染色（IHC）で評価するため信頼性に欠ける。

WHO2010分類のNECでは単にKi-67指数の多寡で分類しており、WHO2000分類における高分化内分泌癌に相当するサブグループ（高分化NEC：以下WDNEC）と低分化内分泌癌に相当するサブグループ（低分化NEC：以下PDNEC）が存在する可能性がある。

これまでに我々は膵腫瘍に対する超音波

内視鏡下穿刺吸引生検（EUS-FNA）で得られた微小検体を用い、従来のdirect sequence法と比較してより高感度な検出法であるcycleve PCR法で*K-ras*変異を検討したところ、膵管癌では既報と比較してより高率に*K-ras*変異を認めること、またNENの一部にも*K-ras*変異を認める症例があることを報告してきた（文献1）。NENは内分泌組織由来と考えられてきたが、NECについては近年膵管上皮由来あるいは膵管癌から派生するとも考えられている（文献2）。以上より、WHO2010分類におけるNECには分子生物学的特性の異なるサブグループが存在する可能性がある。

これまでに自験11例のNECを対象として臨床病理学的な予備な検討を行い、PDNEC（SCNECあるいはLCNEC）ではWDNECに比較して、1）造影CTで乏血性、2）Ki-67指数が高い、3）予後不良といった特徴に加え、4）高分化NECでは認めなかった*K-ras*変異を低分化NECでは高率に認

め、小細胞肺癌同様にRbの染色性が低下、といった特徴を認めた。しかし11例とごく少数例での検討であり、*K-ras*変異の有無が分子生物学的特性に基づいたNECの細分類において本当に有用か否かは不明である。

本研究では、*K-ras*変異およびRb染色性が膵原発のWDNECとPDNECの分類における有用性を多施設で検証することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 単施設での予備的検討：

愛知県がんセンター中央病院で膵原発NECと診断された症例において予備的検討を行う。

(2) 多施設共同研究：

JCOG 肝胆膵グループ参加施設と全国のNEN症例を多く診療している病院を中心にWHO2010分類でNECと診断した膵原発NENの症例の未染色プレパラートを臨床情報とともに愛知県がんセンター中央病院に収集する。

(3) 多施設共同研究では病理中央判定を再度実施し、適格症例（WHO2010分類でNEC）を抽出する。

(4) *K-ras*変異はcycleve PCR法で、Rb発現はIHCで検討する。

(5) 病理診断、遺伝子発現を臨床情報とともに解析する。

C. 研究結果

単施設での予備的検討

(1) 11例の膵原発NEC症例を解析した。予備的検討の結果、PDNEC (SCNECあるいはLCNEC) ではWDNECに比較して、1) 造影CTで乏血性、2) Ki-67指数が高い、3) 予後不良といった特徴に加え、4) 高分化NECでは認めなかった*K-ras*変異を低分

化NECでは高率に認め、小細胞肺癌同様にRbの染色性が低下、といった特徴を認めた。

多施設共同研究

(2) 参加施設数：平成27年1月31日までに18施設の参加があった。

(3) 登録患者数：71例の症例が登録され、現在中央病理診断、遺伝子発現について検討を行っている。

D. 考察

11例での予備的検討において、WDNECとPDNECの鑑別に*K-ras*変異とRbの染色性が有用である可能性が示唆された。臨床的にはPDNECでは造影CTで乏血性が多いなど、典型的なNENの画像所見とは異なる可能性が示唆された。

しかし11例で非常に少数例での検討であり、*K-ras*変異とRbの染色性がWDNECとPDNECの鑑別あるいは新たな分子生物学的分類に有用かどうかは結論づけられない。

平成27年1月末現在、多施設共同研究でより71例を集積して順次解析を行っているが、ある一定の割合で不適格症例（腺房細胞癌などの診断）が予想される。本研究にて予備的検討結果の外的妥当性を検証し、JCOG1213試験の付随研究として適用可能かどうかを今後判断していく。

E. 結論

予備的検討において、WDNECとPDNECの鑑別に*K-ras*変異とRbの染色性が有用である可能性が示唆された。

引用論文

1. Hosoda W, Takagi T, Mizuno N, et al. Diagnostic approach to pancreatic tumors with the

specimens of endoscopic
ultrasound-guided fine needle
aspiration. *Pathol Int*
2010;60:358-64.

2. Yachida S, Vakiani E, White CM,
et al. Small cell and large cell
neuroendocrine carcinomas of the
pancreas are genetically similar
and distinct from well-
differentiated pancreatic
neuroendocrine tumors. *Am J Surg
Pathol* 2012;36:173-84.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

Hijioka S, Hosoda W, Mizuno N, et
al. Does the WHO 2010 classification
of pancreatic neuroendocrine
neoplasms accurately characterize
pancreatic neuroendocrine
carcinomas? *J Gastroenterol* 2014
(Epub ahead of print).

日本語論文

なし。

2. 学会発表

膵神経内分泌腫瘍の遠隔転移に関連する
因子の臨床病理学的検討。堤 英治、脇
岡 範、水野伸匡。ワークショップ16-
7、第56回日本消化器病学会大会（JDDW
2014）、2014年10月23日-26日。於：神
戸市

膵神経内分泌腫瘍診断におけるピットフ
ォールと超音波内視鏡下穿刺吸引法
(EUS-FNA)の位置づけ。水野伸匡、脇岡

範、原和夫、今岡大、清水泰博、細田和
喜、谷田部恭、山雄健次。ワークショップ
16-1、第2回日本神経内分泌腫瘍研究会
学術集会、2014年9月20日。於：東京都
文京。

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。

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）

委託業務成果報告書（業務項目）

『消化器神経内分泌癌に対する標準治療の確立に関する研究』

「NENの新規がん抑制遺伝子*PHLDA3*を中心としたクリニカルシーケンスの

情報と治療経過・予後との関連の解析」

「NET/NECの細胞株樹立を目指した研究」

担当責任者 大木理恵子 国立がん研究センター研究所

研究要旨：大木らが同定したNENの新規がん抑制遺伝子*PHLDA3*を中心としたクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連の解析を進めている。さらに、NET/NECの細胞株樹立を目指し、条件検討を進めている。これまでに非常に希少ながんであるNENのサンプルを計70サンプル収集することに成功しており、今後詳細に解析することで、NENの個別化医療に資する成果が期待される。

A. 研究目的

大木らが同定したNENの新規がん抑制遺伝子*PHLDA3*を中心としたクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連を解析する。さらに、NET/NECの細胞株樹立を目指す。これらの研究によりNENの個別化医療に資する成果が期待される。

・免疫不全マウスでのXenograft作製

・培養条件の検討

(3) NET/NECの細胞株の解析

・樹立した細胞株を用いた代表的ながん遺伝子、がん抑制遺伝子、*PHLDA3*遺伝子異常の解析

・樹立した細胞株を用いたNENモデル担がんマウスの作製と解析

B. 研究方法

(1) がん抑制遺伝子*PHLDA3*を中心としたクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連の解析

・NENのゲノムサンプルの収集

・代表的ながん遺伝子、がん抑制遺伝子遺伝子異常の解析

・*PHLDA3*のクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連を解析

(2) NET/NECの細胞株樹立

C. 研究結果

(1) これまでに、NENのゲノムサンプルの収集を進め、計70例をこれまでに得る事ができた。現在は代表的ながん遺伝子、がん抑制遺伝子遺伝子異常が認められるか解析を進めている。

(2) 樹立が難しいと言われるNEN細胞株樹立を目指して、免疫不全マウスでのXenograft作製、3次元培養法なども取り

入れて、培養条件の検討を行っている。

D. 考察

現在、NENのゲノムを精製し、様々な遺伝子の異常の有無を解析しており、結果により、重要な情報を得ることができると考えられる。

E. 結論

これまでに非常に希少ながんであるNENのサンプルを計70サンプル収集することに成功しており、今後詳細に解析することで、NENの個別化医療に資する成果が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

Rieko Ohki (corresponding author), Kozue Saito, Yu Chen, Tatsuya Kawase³, Yukie Aita, Nobuyoshi Hiraoka, Raira Saigawa, Maiko Minegishi, Goichi Yanai, Hiroko Shimizu, Shinichi Yachida, Naoaki Sakata, Akihiko Yokoyama, Ryuichiro Doi, Tomoo Kosuge, Kazuaki Shimada, Benjamin Tycko, Toshihiko Tsukada, Yae Kanai, Shoichiro Sumi, Hideo Namiki, Yoichi Taya, Tatsuhiro Shibata and Hitoshi Nakagama. PHLDA3 is a novel tumor suppressor of neuroendocrine tumors. *PNAS*, 111 (23), E2404-E2413, 2014.

日本語論文

山口 陽子, 斉藤 梢, 陳 ヨ, 大木 理恵子. 新規がん抑制遺伝子 $PHLDA3$ によるAkt経路の制御機構と治療への展開 - 膵神経内分泌腫瘍の個別化医療開発を目指し

て-: 実験医学, 2014年7月増刊号: 135-143.

2. 学会発表

1. Aktの新規抑制因子をコードする

PHLDA3遺伝子は神経内分泌腫瘍のがん抑制遺伝子である. ポスター 基礎研究P1-1大木理恵子 第2回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会. 2014年9月20日. 於: 東京都文京区 国内

2. PH domain-only protein PHLDA3 is a novel p53-regulated repressor of Akt and a novel tumor suppressor of neuroendocrine tumors. シンポジウム発表 SS-6 大木理恵子 日本癌学会年会 2014年9月27日. 於: 神奈川県横浜市 国内

3. PHLDA3は膵神経内分泌腫瘍の新規がん抑制遺伝子である. ポスター発表 P-3295山口 陽子、陳 ヨ、西川 雷羅、峯岸 舞子、大木理恵子 日本癌学会年会 2014年9月27日. 於: 神奈川県横浜市 国内

4. Aktの新規抑制因子をコードする

PHLDA3遺伝子は神経内分泌腫瘍のがん抑制遺伝子である 口頭発表 大木理恵子 アステラス病態代謝研究会 2014年10月18日. 於: 東京都中央区 国内

5. PH domain-only protein PHLDA3 is a novel p53-regulated repressor of Akt and a novel tumor suppressor of neuroendocrine tumors 口頭発表 大木理恵子 日独がんワークショップ 2014年11月15日. 於: ドイツベルリン 国外

6. PH domain-only protein PHLDA3 is a novel p53-regulated repressor of Akt and a novel tumor suppressor of neuroendocrine tumors 口頭発表 大

木理恵子 日韓がんワークショップ
2014年11月29日．於：韓国濟州島 国
外

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当せず
2. 実用新案登録
該当せず
3. その他
該当せず

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）

委託業務成果報告書（業務項目）

『消化器神経内分泌癌に対する標準治療の確立に関する研究』

「消化管・肝胆膵原発NECを対象としたEP療法とIP療法の

ランダム化第III相試験（JCOG1213）」

担当責任者

森実千種	国立がん研究センター中央病院	肝胆膵内科	医員
奥坂拓志	国立がん研究センター中央病院	肝胆膵内科	科長
古瀬純司	杏林大学医学部	内科学腫瘍内科	教授
石井 浩	がん研究会有明病院	消化器内科	化学療法担当副部長
笹子三津留	兵庫医科大学	上部消化管外科	教授
朴 成和	聖マリアンナ医科大学	臨床腫瘍学講座	教授
町田 望	静岡県立静岡がんセンター	消化器内科	医長
北川雄光	慶應義塾大学医学部	外科学	教授
加藤 健	国立がん研究センター中央病院	消化管内科	医長
本間義崇	国立がん研究センター中央病院	消化管内科	医員
池田公史	国立がん研究センター東病院	肝胆膵内科	科長
伊藤鉄英	九州大学大学院医学研究院	病態制御内科学	准教授
平岡伸介	国立がん研究センター研究所	分子病理分野	ユニット長
谷口浩和	国立がん研究センター中央病院	病理科・臨床検査科	医員
福嶋敬宜	自治医科大学医学部	病理学	教授
大池信之	昭和大学藤が丘病院	臨床病理診断科	准教授
岩渕三哉	新潟大学医学部	保健学科	教授

牛久哲男 東京大学 人体病理・病理診断学 准教授

九嶋亮治 滋賀医科大学臨床検査医学講座 教授

研究要旨：

消化器神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma: NEC) は、人口10万人当たり3人程度と推定されている神経内分泌新生物 (neuroendocrine neoplasm: NEN) の約13%を占めるとされており、極めて稀な疾患である。また、全身化学療法を行った消化器NECの予後は生存期間中央値10-11カ月程度とされている。このように、希少がんかつ難治性がんであるNECに関しては現在まで十分な治療開発が行われていない。切除不能進行例に対する薬物療法は、肺の小細胞癌の治療に準じたエトポシド+シスプラチン併用療法 (EP療法) もしくはイリノテカン+シスプラチン併用療法 (IP療法) が行われてきた。しかし、どちらがより有用であるかは不明で、日常診療においては個々の臨床医の判断で治療レジメンが選択されているのが現状である。本研究班では、先行研究の多施設共同観察研究に基づき、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の臨床試験として消化管・肝胆膵原発NECを対象としたEP療法とIP療法のランダム化第III相試験 (JCOG1213) を計画し、平成26年8月から登録開始した。平成27年3月現在20人が登録されており、重篤な有害事象の報告もなく、進捗は順調である。本試験は中央病理診断・施設病理医への情報提供、といった担当病理医による研究支援も実施されている。また、JCOG1213では、同意が得られた患者の血液検体をJCOGバイオバンクに保存するため、本体研究で前向きに収集した臨床情報を用いた高品質なバイオマーカー研究も実施可能である。

A. 研究目的

消化器NECに対して、EP療法とIP療法のいずれがより有用かを検証し、標準療法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

先行研究として行った消化器NECの多施設共同観察研究 (Yamaguchi T, et al. Cancer Sci. 2014 Sep;105(9):1176-81.) の知見をもとに研究デザインを検討した。

[研究形式]

JCOGの肝胆膵グループ、胃がんグループ、食道がんグループの3グループ共同の多施設共同研究。2群のランダム化第III相試験。Primary endpointは全生存期間。

[対象] 対象は、消化管・肝胆膵原発で病理組織学的にNECと診断された切除不能例または再発例。PS 0または1、年齢が20歳以上75歳以下、骨髄・肝・腎などの主要臓器機能が保持され、十分な説明後に本人より文書で同意の得られた患者。

[登録] JCOGデータセンターによる中央登録方式とする。

[治療内容]

EP療法 (A群) : エトポシドday1, 2, 3+シスプラチンday1、3週1コース
IP療法 (B群) : イリノテカンday1, 8, 15+シスプラチンday1、4週1コース

[予定登録数と研究期間]

予定登録患者数: 140人、登録期間6年、