

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

**小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方
及び新規治療開発に関する研究**

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田尻 達郎

平成 26 (2014) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究

田尻 達郎

(資料)

- 資料1. 神経芽腫新規治療開発に関する研究計画書
- 資料2. AML新規治療開発に関する研究計画書
- 資料3. 臨床研究基盤のあり方に関する研究計画書
- 資料4. 平成25年度がん臨床研究成果発表会スライド

II. 分担研究報告

神経芽腫新規治療開発に関する研究

- 1. 神経芽腫新規治療開発に関する研究の統括 田尻 達郎
- 2. 特性解析と遺伝子・神経芽腫研究グループ代表 中川原 章
- 3. 臨床試験(研究)のデータマネジメント 瀧本 哲也
- 4. 神経芽腫の特性解析と病理組織診断に関する研究 大喜多 肇
- 5. 希少難治疾患対象の臨床試験を能率的に実施するための組織構築
福島 敬
- 6. トランスレーショナルリサーチの臨床試験への導入
細井 創
- 7. 低・中間リスク臨床試験(研究) 家原 知子
- 8. 国際共同臨床試験の確立・肝芽腫研究グループ代表
檜山 英三
- 9. JNBSG次期プロトコールサイズ設計に関する考察
高橋 秀人
- 10. 外科療法の確立 米田 光宏
- 11. 倫理面のインフラ整備 小川 淳
- 12. 高リスク神経芽腫に対するJNBSG次期プロトコールの考察
松本 公一
- 13. 高リスク臨床試験 七野 浩之

- | | |
|---------------------------------|-------|
| 14. 新規リスク分類構築への遺伝子解析 | 上條 岳彦 |
| 15. 広報インフラ整備・白血病研究グループ(CCLSG)代表 | 菊田 敦 |
| 16. 放射線療法の確立 | 副島 俊典 |

AML 新規治療開発に関する研究

- | | |
|--|-------------|
| 17. AML 研究の総括 | 足立 壮一 |
| 18. 小児急性骨髄性白血病の遺伝子診断に関する研究 | 堀部 敬三 |
| 19. 形態中央診断システムの構築と運用に関する研究 | 宮地 勇人 |
| 20. 遺伝子診断 | 林 泰秀 |
| 21. 染色体診断 | 滝 智彦 |
| 22. 小児急性骨髄性白血病（AML）に対する標準的治療法の確立 | 富澤 大輔 |
| 23. 小児急性骨髄性白血病（AML）に対する標準的治療法の確立 | 多賀 崇 |
| 24. AML-12 プロトコール作成と移植プロトコールの計画・作成 | 工藤 寿子・高橋 義行 |
| 25. フローサイトメトリー法による微小残存病変（MRD）検出システムの確立 | 岩本 彰太郎 |

臨床研究基盤のあり方に関する研究

- | | |
|-------------------------|-------|
| 26. 臨床研究基盤のあり方に関する研究の総括 | 水谷 修紀 |
| 27. ウィルムス腫瘍研究グループ代表 | 福澤 正洋 |
| 28. 白血病研究グループ（KCLSG）代表 | 河野 嘉文 |
| 29. 白血病研究グループ（TCCSG）代表 | 真部 淳 |
| 30. ユーイング肉腫研究グループ代表 | 麦島 秀雄 |
| 31. 横紋筋肉腫研究グループ代表 | 森川 康英 |
| 32. 白血病研究グループ（JACLS）代表 | 堀 浩樹 |

III. 研究成果の刊行一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究代表者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院小児外科学教授

研究要旨

小児がんの医療提供体制については、診療機能の集約化を目指し、平成25年2月に全国15カ所の小児がん拠点病院が整備された。本研究においては、小児がん拠点病院に指定された2病院を中心に、他の小児がん拠点病院およびその他標準治療を実施することが可能な医療機関とのネットワークを構築し、神経芽腫新規治療開発に関する研究グループ（JNBSG）及びAML新規治療開発に関する研究グループ（JPLSG）において新規治療開発のための多施設共同臨床研究を各リスク群に対して実施した。全国の小児がん拠点病院は、地域の中核を担う病院として機能するだけでなく、臨床試験を実施する地域の医療機関に対して治療相談を含む連携の強化につとめた。

JNBSGにおいては、平成19年から、高リスク群に対する「標準的治療法第II相試験」開始、平成23年に「遅延局所療法試験」は第II相試験へ移行した。中間解析における有効性、安全性ともに問題なく、予定通り平成26年度に登録終了の見込みである。また、低・中間リスク群では「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、低リスク群観察研究は、ほぼ予定通りに登録終了し、中間リスク群は、登録継続中である。

JPLSGにおいては、平成22年から小児AMLに対する標準的治療法の確立を目指して *de novo* AML に対する臨床研究（AML-05）を実施してきた。AML-05 余剰検体を用いた予後因子探索にて新規予後因子が見いだされ、新規臨床試験（AML-12）において、網羅的遺伝子解析や多次元フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変（MRD）解析を遂行することにより、新規治療法開発による治癒率の向上が期待できる。

臨床研究基盤のあり方に関する研究においては、小児がん領域の臨床研究グループの運営を統合したJCCG設立のための準備委員会を4回にわたり、開催した。共通のインフラを効率良く利用した組織図が検討されており、今後、早期の法人化を目指している。

研究分担者氏名 所属機関 職名

神経芽腫新規治療開発に関する研究
中川原 章
千葉県がんセンター
病院長
瀧本 哲也
国立成育医療研究センター臨床研究推進室 室長
大喜多 肇
国立成育医療研究センター
室長
福島 敬
筑波大学医学医療系 臨床医学域
准教授
細井 創
京都府立医科大学小児科
教授
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
檜山英三
広島大学自然科学研究支援開発センター
教授
高橋秀人
筑波大学医学医療系
准教授
米田光宏
大阪府立母子保健総合医療センター
副部長
小川 淳
新潟県立がんセンター新潟病院
部長
松本公一
国立成育医療研究センター
小児がんセンター センター長
七野浩之
公立阿伎留医療センター小児科

部長
上條岳彦
千葉県がんセンター
部長
菊田 敦
福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門
病院教授
副島俊典
兵庫県立がんセンター
部長

< AML 新規治療開発に関する研究 >

足立壮一
京都大学医学研究人間健康科学系
教授
堀部敬三
国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター長
宮地勇人
東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学教授
林 泰秀
群馬県立小児医療センター
院長
滝 智彦
京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態検査医学、分子遺伝学
講師
富澤大輔
東京医科歯科大学小児科、
助教
多賀 崇
滋賀医科大学小児科
講師
工藤寿子
静岡こども病院血液腫瘍科
血液腫瘍科科長
岩本彰太郎
三重大学医学部附属病院小児科
助教
高橋義行
名古屋大学大学院医学系研究科小児科
准教授
< 臨床研究基盤のあり方に関する研究 >
水谷修紀
東京医科歯科大学
教授
福澤正洋
大阪府立母子保健総合医療センター
総長
河野嘉文
鹿児島大学医学部
教授
真部 淳

聖路加国際病院
医長
麦島秀雄
日本大学医学部
研究所教授
森川康英
慶應義塾大学
非常勤講師
堀 浩樹
三重大学
理事、副学長

A . 研究目的

小児がんは年間新規診断例が 2000 ~ 2500 人と少ないものの、小児 (19 歳以下) の病死原因の第 1 位であり、年間 459 名が死亡している (平成 23 年人口動態調査)。小児がんは成人のがんと異なる対策が必要であることから、平成 24 年 6 月に閣議決定された「がん対策推進基本計画」において、今後 5 年間の重点課題として小児がん対策が盛り込まれた。小児がんの医療提供体制については、診療機能の集約化を目指し、平成 25 年 2 月に全国 15 カ所の小児がん拠点病院が整備されたところである。本研究では、今回、小児がん拠点病院に指定された 2 病院を中心に、他の小児がん拠点病院およびその他標準治療を実施することが可能な医療機関とのネットワークを構築し、特に小児がん領域においてこれまで臨床研究の実績があり、かつ喫緊の課題である神経芽腫と AML について新規治療開発のための臨床研究を実施する。全国の小児がん拠点病院は、神経芽腫新規治療開発に関する研究グループ (JNBSG) 及び AML 新規治療開発に関する研究グループ (JPLSG) の両方の登録施設において地域の中核を担う病院として機能するだけでなく、臨床試験を実施する地域の医療機関に対して治療相談を含む連携の強化につとめる。本研究補助金は、各研究グループの臨床試験のランニング費用以外に日本全国における適正な小児がん臨床試験の実施のための小児がん拠点病院間の連携にも使用される。

また、我が国の小児がんの臨床研究は、患者数が少ない上に診療機能が分散している、小児がんを担う医療機関の臨床研究機能が弱い、市場規模が小さく企業にとって開発コストを回収できないなど多くの問題を抱えており、現在小児がんに適応のある薬剤は約 20 種類に過ぎない。小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存のインフラや枠組みを活用し、効率よく中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨

床研究基盤のあり方についても検討する。

B. 研究方法

< 神経芽腫新規治療開発に関する研究 >

(資料 1)

高リスク群の治療開発：2011年5月26日登録開始された「遅延局所療法試験の第II相試験」(七野、麦島(協力者))を予定通り登録終了し、解析結果を前班研究において解析終了した「標準的治療法の第II相試験」の結果と比較し、発表する(松本)。また、「遅延局所療法試験の第II相試験」の中間解析結果と「再発例調査研究の後視的解析」から得られた調査研究に基づき、次期臨床試験である「施設限定のICE療法にブスルファン/メルファラン大量化学療法を組み込んだ第II相試験」の準備を行う(松本)。

低・中間リスク群の臨床研究：「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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」(田尻)は、2010年9月1日登録開始され、本年度中に予定どおり、登録終了予定であり、「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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」(家原)は、2011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。

臨床試験(研究)に付随した腫瘍検体のゲノム解析と病理診断解析による個別化医療に向けたリスク分類に基づく分子標的治療薬の開発と臨床導入：わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク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を行い、分子標的治療薬の開発と臨床導入を検討する(中川原・上條・大喜多・細井)

< AML 新規治療開発に関する研究 >

(資料 2)

小児 de novo AML に対する標準的治療法を確立し、治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法を開発を目指す(総括; 足立)。初発未治療 AML に対する初回寛解導入療法において、ECM(標準アーム)と HD-ECM(大量 Ara-C 療法を含んだ試験アーム)とをランダム化比較することで、寛解導入療法における大量 Ara-C 療法の有効性と安全性について検証するのシームレス第 II-III 相臨床試験(AML-12)を実施する。(足立、富澤、多賀、工藤)有効性については形態診断(宮地)だけでなく、FACS による微小残存病変(MRD)解析(岩本)でも判定する。また、リスク分類には、キメラ遺伝子解析(堀部)染色体診断(滝)も必須の項目である。また、新規予後不良因子の同定による新規治療法を開発を目指して、AML-12 余剰検体を用いて、網羅的遺伝子プロファイリング解析(林、足立)も行う。

AML-12 の移植群は晩期障害の軽減をめざした造血幹細胞移植法の開発も行う(高橋)。また、AML05 プロトコールの患者余剰検体を用いて、キメラ遺伝子解析(堀部)や遺伝子発現プロファイリングの解析(足立、林、滝)も行い、新規予後因子(予後不良因子、予後良好因子)を見出すことにより、予後良好群には治療軽減を、予後不良群には造血幹細胞移植や新規治療薬を併用して治療成績の改善を目指す。

< 臨床研究基盤のあり方に関する研究 >

(資料 3)

現在、多施設臨床研究は、造血器腫瘍に関しては、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を中心として、固形腫瘍に関しては、6つの小児固形腫瘍グループが参画する小児固形がん臨床試験共同機構を中心に実施されている。これらのグループの連携を深め、質の高い臨床研究を進めるため、平成25年5月に日本小児がんグループ(JCCG)設立準備委員会が立ち上げられた。今後、準備委員会において、規約の策定、各種委員会の設置、学会や海外グループとの連携体制の構築、人材育成や研修会の企画、プロトコール審査、モニタリング等のあり方、及び既存の枠組みやインフラを活用した事務局機能、データセンター、中央診断、検体保存等のあり方等を検討し、できるだけ、速やかに JCCG を設立し、各種小児がんの新しい治療法の開発と治療率の向上を目指す。

(倫理面への配慮)

< 神経芽腫新規治療開発に関する研究 >

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。

< AML 新規治療開発に関する研究 >

本研究で行われる臨床試験は、

1. ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。

2. 日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認の後、施設倫理委員会の承認を得て実施する。
3. 患者及び患者家族に対して治療開始時に統一した治療研究の説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について年齢に応じた説明を行う。さらに、疾患の特徴、治療内容、治療経過についてさらに理解を深めてもらうために資料を作成配布し、Web上でもそれらの情報入手を可能とする。
4. 個人情報保護を厳重に行い、臨床試験の効果と安全性について第三者の監視のもとに実施する。
5. 研究目的の検体保存および解析は、研究目的と保存期間を明らかにした上で、他の目的には使用しないこと、プライバシーを保護すること、研究機関を過ぎれば検体を破棄することについて文書で説明し、文書による同意を得て実施する。検体および臨床データは、個人情報を匿名化して取り扱う。

<臨床研究基盤のあり方に関する研究>
特になし。

C. 研究結果

平成25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、それぞれの進捗と結果を示す(資料4)。

「神経芽腫新規治療法の開発に関する研究」
神経芽腫の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。そこで、2006年に日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)を設立し、神経芽腫患者の質の高い予後改善を目指し、トランスレーショナルリサーチを導入した有効かつ安全な治療法の開発を目的として以下の臨床研究を実施した。
高リスク群の治療開発：2011年5月26日に登録開始された「遅延局所療法試験の第Ⅰ相試験」は、2014年1月17日現在、47例が解析対象症例として登録。44例が適格例、3例が不適格例。中間解析を行う適確症例数である30例の自家造血幹細胞移植が終了したので、予定どおり解析中間解析を行った。その結果、造血幹細胞移植実施後のINRC判定において、臨床的奏効例数は30例中18例(60%)。また、安全性モニタリングとして、有害事象の各項目の発生症例数が、全項目とも統計学的に許容範囲内であった。以上の中間解析結果より、本臨床試験の有効性、安全性ともに無効中止と判断する基準には該当せず、予定登録数までの試験登録を行う予定。また、「遅延局所療法試験の第Ⅰ相試験」の経過と「再発例調査研究の後視的解析」から得られた調査研究に基づき、新規プロトコルとして「ICE療法にBU/MEL

大量L¹αを組み込んだ第Ⅰ相試験」の実施計画書の作成が終了。

低・中間リスク群の臨床研究：「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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、2010年9月1日に登録開始され、予定登録数(60例)まであと数例であり、2013年12月に予定の60例の登録が無事終了した。今後、予後追跡とデータ解析を行う予定。「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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Ⅰ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17日現在、21例が解析対象症例として登録。19例が適格例、2例が不適格例。予定の2016年までに登録終了を目指す。

臨床試験(研究)に付随した腫瘍検体のゲノム解析と病理診断解析による個別化医療に向けたリスク分類に基づく分子標的治療薬の開発と臨床導入：わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク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を検討中。

「AML新規治療法の開発に関する研究」

De novo AML 臨床試験 (AML-12)

本邦初の全国スタディーである *De novo* AML 臨床試験「AML-05 研究」は(1)予後良好の CBF-AML、(2)non-CBFAML、(3)乳児 AML、(4)異形成を伴う AML (AML-MLD) の解析を行い、(1)については、*Leukemia* 誌、(3)については *IJH* 誌にすでに報告している。AML-05 は AML-99 と全体での治療成績では有意差はなく、世界トップクラスの成績であったが、治療成績の向上はなかった。低リスク群 (CBF-AML 群) の全生存率は AML-99 と同等であったが、無病生存率は有意に低下し、移植遂行率が上昇した。一方、non-CBF AML 群は移植遂行率を低下させたにもかかわらず、AML-99 と同等の成績を得た。そこで、小児 AML を対象とした初回寛解導入療法におけるシタラビン投与方法についてランダム化検討及び寛解導入後早期の微小残存病変(MRD)に意義を検討する多施設共同シームレス第 II-III 相臨床試験(AML-12)の計画を完成し、症例登録を開始した。AML におけるフローサイトメトリー法を用いた MRD 検出システムはすでに再発 AML プロトコル (AML-R11) で確立しており、寛解導入量にシタラビン大量を加えることにより MRD が低下するかどうかを検証する。AML-05 で新たに予後不良因子として同定された NUP98-NSD1、MLL-AF6 症例は HR とし、無病生存率が AML-99 より低下した CBF-AML 群については、強化療法を AML-99 型に戻すこととし、治療成績の向上を目指す。AML-12 の移植例に対して、KIR ミスマッチ U-CBT を組み

込んだ晩期障害の軽減を目指す臨床試験(AML-RTST13)も計画中である。

AML-05 予後因子解析結果

NUP98-NSD1 症例は AML-12 における多変量解析でも予後不良因子であり、MLL-AF6 は小児 AML 診断治療ガイドライン (Blood 2012 120(16): 3187-205) で、予後不良因子であり、AML-12 では新たに予後不良因子として採用した。CEBPA 変異は double mutation 症例も AML-05 では予後良好因子とならず、t(8;21) 症例における KIT 変異は AML99 同様に AML-12 でも再発率は有意に高く、特に Exon 17 の KIT D816V 変異は再発率が高いことが見いだされ、日本血液学会で口演発表した。

「臨床研究基盤のあり方に関する研究」

2014 年 10 月 14 日に始まる JCCG に向けた発起人会を受けて 2013 年 6 月 22 日に名古屋において第 1 回 JCCG 準備委員会を開催するに至った。本会において委員長、3 名の副委員長を承認した。また、組織、役員の見直し案について検討し、委員長が JCCG 準備委員会委員長就任を受けるにあたり、JPLSG 理事長と兼任しないことが決定された。新たに新任委員を追加承認すると共に新任オブザーバーを選出した。ワーキンググループとして下記を承認し、メンバーを決定した。

1) JCCG の全体構想 WG 2) JCCG 規約 WG 3) 法人化 WG 4) 事務局体制 WG (JCCG 発足前と発足後) 5) 研究費調整 WG

JCCG 全体会議の開催日を検討し、11 月末の小児血液がん学会での集まりを利用して「JCCG 設立準備委員会説明会」を行う事が決まった。これを受け、第 1 回 JCCG 全体構想 WG 会議が平成 25 年 9 月 19 日に開催され、委員長から JCCG 設立に向けた暫定組織案(案)とタイムスケジュール(資料 2)の提示があった。準備委員会が機能するためには、中央事務局(事務連絡センター)が必要。遅くとも、2 年後には正式な JCCG 理事会、法人化を行う。(平成 26 年 6 月に JCCG 暫定理事体制、遅くとも平成 28 年 4 月に JCCG 新理事体制) 準備委員会を暫定理事会体制に移行する案が議論のたたき台として提案された。また、データセンターについては、現状通り、名古屋医療センターと成育医療研究センターの両方に置くことが確認された。

JCCG を法人化するとの(NPO も含めて)方針の確認と各研究グループが既に関与する NPO についての現状を法人化 WG が中心になって情報収集することになった。また、理事会発足までのプロセスについては、準備委員会のまま法人化をすすめることとし、正式な理事会体制への移行時期、方法などについては更に議論することになった。今後の JCCG 準備委員会や WG 活動のための事務的な仕事(JCCG の会議(各 WG)の連絡、会場設定、資料作成、旅費の精算等)について、暫定事務局とし

て NPO 法人臨床研究支援機構(NPO-OSCR)(名古屋)に委託することが、承認された。

D. 考察

小児がんは年間新規診断例が 2000 ~ 2500 人と少ないものの、小児(19 歳以下)の病死原因の第 1 位であり、年間 459 名が死亡している(平成 23 年人口動態調査)。

小児がんの治療については、集学的治療の開発等により、治癒率は改善してきている。しかし、固形腫瘍で最も多い神経芽腫は、年間新規診断例が 150-200 例であるが、半数以上を占める高リスク群の治癒率は未だ生存率 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。また、年間新規診断例が 150-200 例の AML の治癒率は 60% 程度であり、造血器腫瘍全体の治癒率が 80-90% であるのに対して予後不良となっている。

わが国のシステムでは、各施設で診療する症例数が少なく、経験症例の集積に時間がかかることは否めない。当然、治療成績が良くないのではないかという危惧が生じるが、決して海外に引けを取らない実績を挙げたことは特筆すべきであるが、個人的な自助努力と慈善的貢献による極めて崇高な意識に負うところが多かった。また、わが国において、将来に渡って継続・発展可能な臨床実践・臨床研究体制の構築には、専門医療機関相互の情報共有が必須である。地域的集約化によって相対的に多数の医療機関の協力による多施設共同研究体制は、既に構築されているが、将来の発展形として特殊な医療技術については、役割分担が必要になることが推測できる。このような背景から、平成 24 年 6 月に閣議決定された「がん対策推進基本計画」において、今後 5 年間の重点課題として小児がん対策が盛り込まれた。小児がんの医療提供体制については、診療機能の集約化を目指し、平成 25 年 2 月に全国 15 力所の小児がん拠点病院が整備されたところである。

今回の各研究成果の意義と今後の発展性については、以下のとおりである。

「神経芽腫新規治療法の開発に関する研究」

高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法はわが国独自の試みであり、その臨床的、病理学的、分子遺伝学的解析結果から得られる成果は治療法改善に極めて重要である。今後の高リスク群臨床試験のコンセプトとしては、次に ICE を加えた導入化学療法と BU/MEL レジメンによる大量化学療法を行う臨床試験を計画している。欧米で、その有効性が示されている抗 GD-2 抗体に関して、現在、本邦における薬事承認を目指した医師主導試験の研究班が立ち上がっており、将来的には、後治療として抗 GD-2 抗

体療法を加えるシームレスな臨床試験を目指している。また、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(Non high risk 群)に対する臨床試験の計画としては、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検討中である。さらに、新しいリスク分類や予後予測因子の開発、さらに新規薬剤の効果スクリーニング系の開発は、神経芽腫の個別化医療への展開に極めて重要であり、わが国独自の成果が期待される。

「AML 新規治療法の開発に関する研究」

現在、試験開始に向けて最終準備を行っている AML-12 臨床試験は、本邦小児 AML を対象とした初めての第 Ⅲ 相ランダム化比較試験であり、AML 治療の主要薬剤である Ara-C の寛解導入療法における用法について検討する重要な試験である。世界的にも AML の治療判定として広く用いられつつある多次元 FCM 法による MRD 同定システムを本邦でも立ち上げ、平成 24 年度から臨床試験に組み込み検討が開始された。多くの症例で、MRD 同定追跡可能な抗体セットを決定できた。今後、AML 治療層別において、より有用性の高い遺伝子スクリーニング検査項目の選定と方法の改良が必要と考えられた。

「臨床研究基盤のあり方に関する研究」

小児がんは主に造血器腫瘍と固形腫瘍に分類される。造血器腫瘍については日本を統一する形で JPLSG が活動しているが、小児がん全体としてのまとまりに欠けることが従来から指摘されていた。がん対策基本計画の中で小児がんが一つの課題として採択され、それを受けて小児がん拠点病院の整備等が進むとともに、専門医制度の充実/改変を受けた、学会としての専門研修施設の認定が進む中、臨床研究グループの充実が大きな課題としてあった。本研究において JCCG として従来の臨床研究グループをまとめる動きが急速に進み、その準備委員会が立ち上がった。実際には固形腫瘍に見られるように、小児科/小児外科以外の診療科が中心となって診療に当たる分野の疾患(脳腫瘍、骨腫瘍など)も存在し、いろいろな困難も予想されるが、JCCG としての動きに励みがついた事の意義は大変大きく、今後、早期の JCCG 設立を目指して行きたい。

E . 結論

小児がん拠点病院に指定された 2 病院を中心に、他の小児がん拠点病院およびその他標準治療を実施することが可能な医療機関とのネットワークを構築

し、神経芽腫と AML について新規治療開発のための臨床研究を各リスク群に対して実施した。全国の小児がん拠点病院は、神経芽腫新規治療開発に関する研究グループ(JNBSG)及びAML新規治療開発に関する研究グループ(JPLSG)の両方の登録施設において地域の中核を担う病院として機能するだけでなく、臨床試験を実施する地域の医療機関に対して治療相談を含む連携の強化につとめた。小児がん領域の臨床研究グループの運営を統合した JCCG 設立のための準備委員会を 4 回にわたり、開催した。共通のインフラを効率良く利用した組織図が検討されており、今後、早期の法人化を目指している。

F . 健康危険情報

特に重篤な副作用は報告されていない。

G . 研究発表

1. 論文発表

著書

- 1) 足立壮一：急性骨髄性白血病(小児) チーム医療のための血液がんの標準的化学療法、直江知樹、堀部敬三監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル社、東京都、2013 年 10 月 25 日第 1 版発行、279-293 頁
- 2) 足立壮一；小児急性骨髄性白血病、ここまでの白血病/MDS 治療、金倉謙編集、中山書店、東京都、2013 年 10 月 25 日第 1 版発行、233-241 頁
- 3) Yagyū S, Iehara T, Hosoi H. A Novel Diagnostic Tool for Therapy Stratification of Neuroblastoma: Preoperative Analysis of Tumor Biology Using Circulating Tumor-Released DNA in Serum, in Shimada H (eds): NEUROBLASTOMA. Croatia, INTEC, 2013.

雑誌

- 1) Sugimoto T, Gotoh T, Yagyū S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, Nakagawara A. A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines. Cancer Lett 331: 115-21, 2013.
- 2) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T; Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. Int J Clin Oncol 18: 389-95, 2013.
- 3) Nozato M, Kaneko S, Nakagawara A, Komuro H. Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new

- prognostic marker for neuroblastoma. *Int J Oncol* 42: 134-140, 2013.
- 4) Takagi D, Tatsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A. Shf, a novel adaptor protein, interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. *Cancer Sci* 104: 563-572, 2013.
 - 5) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Sugahara S, Fukushima T, Ishikawa H, Nakao T, Hashimoto T, Tsuboi K, Ohkawa H, Kaneko M, Sakurai H. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiation Oncology* 8: 1422-149, 2013.
 - 6) Kojima, M, Hiyama E, Fukuba I, Yamaoka E, Ueda Y, Onitake Y, Kurihara S, Sueda T. Detection of *MYCN* amplification using blood plasma: noninvasive therapy evaluation and prediction of prognosis in neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 29: 1139-1145, 2013.
 - 7) Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. *Brit J Haematol*, *in press*.
 - 8) Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park M, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders *Nature Genet* 2013 Nov; 45(11):1293-9.
 - 9) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer* 2013 Sep; 60(9):1513-9.
 - 10) Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, and Hayashi Y. *NUP98-NSD1* Gene Fusion and its Related Gene Expression Signature are Strongly Associated with a Poor Prognosis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2013 Jul;52(7):683-93
 - 11) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 2013; 27(12): 2413-6
 - 12) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 2013; 98(5): 578-588
2. 学会発表
 - 1) 菱木知郎, 黒田達夫, 田尻達郎, 米田光宏, 常盤和明, 連利博, 杉藤公信, 伊勢一哉, 木下義晶, 上原秀一郎, 松本公一, 熊谷昌明, 副島俊則, 瀧本哲也, 高橋秀人, 上條岳彦, 原純一, 池田均, 中川原章, 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG). 小児固形悪性腫瘍の外科治療高リスク神経芽腫の外科療法はどうあるべきか. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日;福岡.
 - 2) 中川原章, 日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG). 日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG)の現状と今後の戦略. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日;福岡.
 - 3) 家原知子. 神経芽腫の晩期合併症と長期フォローアップ 晩期合併症の軽減をめざした神経芽腫プロトコール作成. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日;福岡.
 - 4) Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, Yoneda A, Tokiwa K, Muraji T, Sugito K, Ise K, Kinoshita Y, Uehara S, Matsumoto K, Kumagai M, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Kamijo T, Makimoto A, Hara J, Ikeda H, Nakagawara A. REVIEW OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS ENROLLED IN THE PHASE II STUDY NB-HR07 FOR ADVANCED NEUROBLASTOMA— A REPORT FROM

- JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG). 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology Hong Kong, China, Sep 25-28, 2013.
- 5) Okita H, Nakazawa A, Tanaka Y, Hojo H, Okamatsu C, Takimoto T, Kamijo T, Fukushima T, Tajiri T, Ikeda H, Nakagawara A. COMPOSITE NEUROBLASTOMA WITH HISTOLOGICALLY AND BIOLOGICALLY DISTINCT COMPONENTS: A REPORT FROM JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG). 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology Hong Kong, China, Sep 25-28, 2013.
 - 6) Shiba N, Yoshida K, Nagata Y, Kon A, Okuno Y, Shiraishi Y, Kato M, Park M-J, Ohki K, Takita J, Kanazawa T, Kudo K, Ito E, Sanada M, Tomizawa D, Tawa A, Adachi S, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome resequencing identifies somatic mutations of BCOR and BCORL1 transcriptional corepressor genes and major cohesin complex component genes in pediatric acute myeloid leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 - 7) Sano H, Ohki K, Park M-J, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. CSF3R gene mutations in myeloid malignancy of childhood. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 - 8) Ohki K, Park M-J, Sano H, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 - 9) Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive fusion gene analysis of pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 - 10) Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Oki K, Hayashi Y, Adachi S. Poor prognosis with different induction rate was observed in children with acute myeloid leukemia and FLT3-ITD according to the ITD/WT allelic ratio: a result from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 - 11) Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Adachi S. Investigation of the clinical significance of CEBPA mutation in child AML; The JPLSG AML-05 study. 第75回日本血液学会総会, 2013年10月11日, 札幌
 - 12) Tokumasu M, Nagao M, Shimada A, Murata C, Ohki K, Hayashi Y, Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Yamaguchi H, Tawa A, Heike T, Adachi S. Prognostic impact of *KIT* mutations in t(8:21) childhood AML: the JPLSG AML-05 trial. 第75回日本血液学会総会, 2013年10月11日, 札幌
 - 13) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(プレナリー・セッション), 福岡.
 - 14) 水谷修紀, JCCG 設立準備委員会. Japan Children's Cancer Group(JCCG)発足の経緯と将来. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日; 福岡.
- 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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 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
研究協力者 文野 誠久 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学講師

神経芽腫新規治療開発に関する研究
-神経芽腫新規治療開発に関する研究の統括-

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。

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。その結果、平成19年から、高リスク群に対する「標準的治療法第II相試験」開始、平成23年に「遅延局所療法試験」は第II相試験へ移行した。中間解析における有効性、安全性ともに問題なく、予定通り平成26年度に登録終了の見込みである。また、低・中間リスク群では「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、低リスク群観察研究は、ほぼ予定通りに登録終了し、中間リスク群は、登録継続中である。

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を検討中であり、平成25年度はトランスレーショナルリサーチの実践による非侵襲的な治療層別化体制を正確、かつ、迅速に行う体制を整備した。新規リスク分類の確立のため、現在、1) ALK経路の解析および新規分子診断への応用、2) 高リスク神経芽腫患者における血液中・骨髄中・自己末梢血幹細胞採取液中の微小残存病変の経時的評価、3) 神経芽腫4S症例において11q LOH解析などが進行中である。

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。したがって、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。そこで、神経芽腫患者の質の高い予後改善を目指し、トランスレーショナルリサーチを導入した有効かつ安全な

治療法の開発を目的とする。

B．研究方法

高リスク群の治療開発：

2011年5月26日から「遅延局所療法試験の第II相試験」に登録開始した。対象は、COG高リスク群で、診断時原発腫瘍切除不適切、かつ180日以上18歳0日以下の患児であり、寛解導入化学療法及び骨髄破壊的大量化学療法を外科療法及び放射線療法より先行して行うことにより、化学療法の時間強度と全体の治療強度を増し、それにより治療成績を向上させることを目的とした。予定登録数は3年間

で66例（適格例59例）と設定した。この解析結果を、前班研究において解析終了した「標準的治療法の第II相試験」の結果と比較し、発表する。また、「遅延局所療法試験の第II相試験」の中間解析結果と「再発例調査研究の後視方的解析」から得られた調査研究に基づき、次期臨床試験である「ICE療法にブスルファン/メルファラン大量化学療法を組み込んだ第 相試験」の準備を行う。

低・中間リスク群の臨床研究：

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。本年度中に予定どおり、登録終了予定であり、さらに「初診時血清診断による乳児神経芽腫の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 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。2011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。

臨床試験（研究）に付随した腫瘍検体のゲノム解析と病理診断解析による個別化医療に向けたリスク分類に基づく分子標的治療薬の開発と臨床導入：

わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク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を行い、分子標的治療薬の開発と臨床導入を検討する。

（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

平成25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、それぞれの進捗と結果を示す。

高リスク群の治療開発：

「遅延局所療法試験の第 相試験」は、2014年1月10日現在、予定登録数の80%である47例が解析対象症例として登録され、うち44例が適格例、3例が不適格例であった。不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数（30例）に達した2013年11月時点で有効性（無効中止）の中間解析を実施したところ、造血幹細胞移植実施後のINRC判定において、臨床的奏効例数は30例中18例（60%）あった。また、安全性モニタリングとして、有害事象の各項目の発生症例数が、全項目とも統計学的に許容範囲内であった。以上の中間解析結果より、本臨床試験の有効性、安全性ともに無効中止と判断する基準には該当しないとJNBSG効果安全性評価委員会により判定されたため、予定登録数までの試験登録を継続する予定である。また、「遅延局所療法試験の第 相試験」の経過と「再発例調査研究の後視方的解析」から得られた調査研究に基づき、新規プロトコルとして「ICE療法にBU/MEL大量レジメンを組み込んだ第 相試験」の実施計画書の作成が終了した。コンセプトとしては、ICEを加えた導入化学療法とBU/MELレジメンによる大量化学療法を行う臨床試験を計画している。さらに、欧米でその有効性が示されている抗GD-2抗体に関して、現在、本邦における薬事承認を目指した医師主導治験の研究班が立ち上がっており、将来的には、後治療として抗GD-2抗体療法を加えるシームレスな臨床試験を目指している。

低・中間リスク群の臨床研究：

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。今後は予後追跡と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17日現在、21例が解析対象症例として登録された。そのうち19例が適格例、2例が不適格例であった。予定の2016年までに登録終了を目指す。

今後は、次期Non High Risk研究として、初診時血清診断による乳児神経芽腫の無治療経過観察研究や化学療法後の残存腫瘍に対する観察研究を考案中である。

臨床試験（研究）に付随した腫瘍検体のゲノム解析と病理診断解析による個別化医療に向けたリスク分類に基づく分子標的治療薬の開発と臨床導入：

わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク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を検討中であり、平成25年度はトランスレーショナルリサーチの実践による非侵襲的な治療層別化体制を正確、かつ、迅速に行う体制を整備した。病理診断については、INPC分類に基づいて行い、効果的な臨床研究を実施しているが、神経芽腫では、同一腫瘍内に異なる性質を持つ成分が、別個、あるいは混合して存在することがあり、診断上の問題となることがある。これらの場合、分子遺伝学的解析を病理切片を用いて行う必要があり、ホルマリン固定パラフィン切片を用いたFISH法の開発を行っている。新規リスク分類の確立のため、現在、1) ALK経路の解析および新規分子診断への応用、2) 高リスク神経芽腫患者における血液中・骨髄中・自己末梢血幹細胞採取液中の微小残存病変の経時的評価、3) 神経芽腫4S症例において11q LOH解析などが進行中である。

D．考察

高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法はわが国独自の試みであり、その臨床的、病理学的、分子遺伝学的解析結果から得られる成果は治療法改善に極めて重要である。今後の高リスク群臨床試験のコンセプトとしては、次にICEを加えた導入化学療法とBU/MELレジメンによる大量化学療法を行う臨床試験を計画している。欧米で、その有効性が示されている抗GD-2抗体に関して、現在、本邦における薬事承認を目指した医師主導治験の研究班が立ち上がっており、将来的には、後治療として抗GD-2抗体療法を加えるシームレスな臨床試験を目指している。また、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（Non high risk群）に対する臨床試験の計画とし

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検討中である。さらに、新しいリスク分類や予後予測因子の開発、さらに新規薬剤の効果スクリーニング系の開発は、神経芽腫の個別化医療への展開に極めて重要であり、わが国独自の成果が期待される。

E．結論

高リスク神経芽腫に関しては標準治療の確立から次期プロトコール開発へと進み、さらに新規免疫療法の導入も視野に入っている。低中間リスク群（Non high risk群）に関しては、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。さらにトランスレーショナルリサーチの推進により、わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク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も着実に進行している。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) Yagyu S, Iehara T, Hosoi H. A Novel Diagnostic Tool for Therapy Stratification of Neuroblastoma: Preoperative Analysis of Tumor Biology Using Circulating Tumor-Released DNA in Serum, in Shimada H (eds): NEUROBLASTOMA. Croatia, INTEC, 2013.
- 2) Shum CK, Lau ST, Tsoi LL, ChanLK, Yam JW, Ohira M, Nakagawara A, Tam PK, Ngan ES. Krüppel-like factor 4 (KLF4) suppresses neuroblastoma cell growth and determines non-tumorigenic lineage differentiation. *Oncogene* 32: 4086-4099, 2013.
- 3) Chand D, Yamazaki Y, Ruuth K, Schönherr C, Martinsson T, Kogner P, Attiyeh EF, Maris J, Morozova O, Marra MA, Ohira M, Nakagawara A, SandströmPE, Palmer R, Hallberg B. Cell culture and Drosophila model systems define three classes of anaplastic lymphoma kinase mutations in neuroblastoma. *Dis Model Mech* 6: 373-382, 2013.
- 4) Sugimoto T, Gotoh T, Yagyu S, Kuroda H,

- Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, Nakagawara A. A *MYCN*-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines. *Cancer Lett* 331: 115-21, 2013.
- 5) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T; Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their *MYCN* status. *Int J Clin Oncol* 18: 389-95, 2013.
 - 6) Nozato M, Kaneko S, Nakagawara A, Komuro H. Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new prognostic marker for neuroblastoma. *Int J Oncol* 42: 134-140, 2013.
 - 7) Takagi D, Tatsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A. Shf, a novel adaptor protein, interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. *Cancer Sci* 104: 563-572, 2013.
 - 8) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Sugahara S, Fukushima T, Ishikawa H, Nakao T, Hashimoto T, Tsuboi K, Ohkawa H, Kaneko M, Sakurai H. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiation Oncology* 8: 1422-149, 2013.
 - 9) Kojima, M, Hiyama E, Fukuba I, Yamaoka E, Ueda Y, Onitake Y, Kurihara S, Sueda T. Detection of *MYCN* amplification using blood plasma: noninvasive therapy evaluation and prediction of prognosis in neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 29: 1139-1145, 2013.
 - 10) Asada K, Watanabe N, Nakamura Y, Ohira M, Westermann F, Schwab M, Nakagawara A, Ushijima T. Stronger Prognostic Power of the CpG Island Methylator Phenotype than Methylation of Individual Genes in Neuroblastomas. *Jpn J Clin Oncol* 43: 641-645, 2013.
 - 11) Li Y, Nakagawara A. Apoptotic cell death in neuroblastoma. *Cells* 2: 432-459, 2013.
 - 12) Zhu Y, Li Y, Haraguchi S, Yu M, Ohira M, Ozaki T, Ushijima T, Isogai E, Koseki H, Nakamura Y, Kong C, Mehlen P, Arakawa H, Nakagawara A. Dependence receptor UNC5D mediates nerve growth factor depletion-induced neuroblastoma regression. *J Clin Invest* 123: 2935-2947, 2013.
 - 13) Hasan MK, Nafady A, Takatori A, Kishida S, Ohira M, Suenaga Y, Hossain S, Akter J, Ogura A, Nakamura Y, Kadomatsu K, Nakagawara A. ALK is a *MYCN* target gene and regulates cell migration and invasion in neuroblastoma. *Sci rep* 3: 3450, 2013.
 - 14) 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* 2013, in press.
 - 15) Yamazaki F, Nakazawa A, Osumi T, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H. Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. *Pediatr Blood Cancer* 61: 760-762, 2013.
 - 16) Suenaga Y, SM Rafiqul Islam, 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 GSK3 β Resulting in the Stabilization of *MYCN* in Human Neuroblastomas. *PLOS Genet* 10: e1003996, 2014.
 - 17) Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Satoh S, Hoshino T, Tamura Y, Nakagawara A. Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma. *Cancer Med* 2014, in press.
 - 18) 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* 2014, in press.
2. 学会発表
 - 1) 菱木知郎, 黒田達夫, 田尻達郎, 米田光宏, 常盤和明, 連利博, 杉藤公信, 伊勢一哉, 木下義晶, 上原秀一郎, 松本公一, 熊谷昌明, 副島俊則, 瀧本哲也, 高橋秀人, 上條岳彦, 原純一, 池田均, 中川原章, 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG). 小児固形悪性腫瘍の外科治療高リスク神経芽腫の外科療法はどうあるべきか. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日; 福岡.
 - 2) 中川原章, 日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG). 日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG)の現状と今後の戦略. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日; 福岡.
 - 3) 家原知子. 神経芽腫の晩期合併症と長期フォローアップ 晩期合併症の軽減をめざした神経芽腫プロトコール作成. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日; 福岡.

- 4) Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, Yoneda A,
Tokiwa K, Muraji T, Sugito K, Ise K,
Kinoshita Y, Uehara S, Matsumoto K, Kumagai
M, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Kamijo
T, Makimoto A, Hara J, Ikeda H, Nakagawara
A. REVIEW OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS
ENROLLED IN THE PHASE II STUDY NB-HR07 FOR
ADVANCED NEUROBLASTOMA- A REPORT FROM JAPAN
NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG). 45th
Congress of the International Society of
Paediatric Oncology Hong Kong, China, Sep
25-28, 2013.
- 5) Okita H, Nakazawa A, Tanaka Y, Hojo H,
Okamatsu C, Takimoto T, Kamijo T, Fukushima
T, Tajiri T, Ikeda H, Nakagawara A. COMPOSITE
NEUROBLASTOMA WITH HISTOLOGICALLY AND
BIOLOGICALLY DISTINCT COMPONENTS: A REPORT
FROM JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG).
45th Congress of the International Society
of Paediatric Oncology Hong Kong, China, Sep
25-28, 2013.

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 中川原 章 千葉県がんセンター 病院長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨 日本神経芽腫臨床研究グループ（JNBSG）の代表として、臨床研究およびその付随研究の推進及び開発を統括し、米国 COG や欧州 SIOPEN と連携し、その国際化を進めた。また、わが国の小児がん臨床試験グループを統一するために、日本小児がん臨床研究グループ（仮称；JCCG）の設立準備委員会の一員として、JNBSG の意見をまとめ、積極的に参加、協力すべく活動した。さらに、JNBSG の国際的基盤確立のため、特に神経芽腫国際ゲノムリスク分類を目指す国際神経芽腫リスクグループ（INRG）のコアメンバーとして貢献した。

A. 研究目的

わが国の小児がん治癒率が約 80% に達しているにもかかわらず、神経芽腫は約半数が 4 期進行例であり、その予後は今だ悪い。2006 年に設立された日本神経芽腫臨床研究グループ（JNBSG）は次第にその基盤体制を確立してきたが、運用資金獲得が不安定なままとなっており、更に発展するための大きな障害となっていた。その状況は他の小児血液・がんグループにおいても同じであるため、2012 年 10 月に各臨床試験グループの代表者から構成される世話人会を立ち上げた。本年度は、これを本格的な統一臨床試験グループにするための活動を他のグループリーダーと共に行い、共同で外部資金を獲得するための体制の強化と共通基盤システムの構築を目指し、統一組織としての日本小児がん臨床研究グループ（仮称；JCCG）の設立準備委員会の設立を目指した。

さらに、将来の新規薬剤開発も視野に入れた JNBSG 検体センターとしての分子診断の継続と維持管理を目的とした。

B. 方法

会議等については該当せず。

検体の保存管理は、当センターの倫理審査委員会の承認に基づき、従来の方式で行い、分子診断として DNA ploidy 及び MYCN copy number の測定を FISH 法と PCR 法にて行った。

C. 活動実績

世話人会の代表としてわが国の小児血液・がん臨床試験グループのとりまとめを行い、それを基盤として日本小児がん臨床研究グループ（仮称；JCCG）設立準備委員会への移行に尽

力した。準備委員会設立後は、副会長の一員としてNPO法人化を担当し、作業を進めた。

また、米国COGや欧州SIOPEXとの連携を強化したほか、国際的な神経芽腫リスク分類を確立する目的で結成された国際神経芽腫リスクグループ (INRG) の国際神経芽腫ゲノムリスクグループのコアメンバーとしてシカゴで開催された会議に参加して、今後のわが国の貢献のあり方について議論し、これまでに千葉県がんセンターに登録された神経芽腫症例を対象として、大規模追跡調査を行うこととした。

平成25年の神経芽腫登録検体数は138であり、これらについて DNA ploidy と MYCN copy number を検査し、on-line で各施設の主治医に結果を返送した。

D. 考察

わが国の既存の小児がん臨床試験グループが一つになり、JCCG という形に統一される基盤が見えて来たことは大きな前進であった。JNBSG もそれに積極的に参加し、会員の合意を得、全面的に協力することになったが、完全な統一にはまだ乗り越えなければならない諸問題があり、組織の改革が必要となる。神経芽腫検体センターも新たな国の方針に沿って、将来の形を検討する段階に来ている。

E. 結論

日本の小児がん臨床試験体制が統一される方向性が明らかになり、JNBSGもそれに協力する体制が固まった。欧米の臨床試験グループとの国際的な連携をさらに強化し、新薬開発のための基盤固めがより重要性を増して来た。

F. 健康被害管理

該当せず

G. 研究発表

1. Shum CK, Lau ST, Tsoi LL, Chan LK, Yam

JW, Ohira M, Nakagawara A, Tam PK, Ngan ES. Krüppel-like factor 4 (KLF4) suppresses neuroblastoma cell growth and determines non-tumorigenic lineage differentiation. *Oncogene*. 32:4086-4099. 2013

2. Chand D, Yamazaki Y, Ruuth K, Schönherr C, Martinsson T, Kogner P, Attiyeh EF, Maris J, Morozova O, Marra MA, Ohira M, Nakagawara A, Sandström PE, Palmer R, Hallberg B. Cell culture and Drosophila model systems define three classes of anaplastic lymphoma kinase mutations in neuroblastoma. *Di.s Model. Mech.* 6:373-382. 2013
3. Nozato M, Kaneko S, Nakagawara A, Komuro H. Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new prognostic marker for neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* 42:134-140. 2013
4. Wu D, Ozaki T, Yoshihara Y, Kubo N, Nakagawara A. Runt-related Transcription Factor 1 (RUNX1) Stimulates Tumor Suppressor p53 in Response to DNA Damage Through Complex Formation and Acetylation. *J. Biol. Chem.* 288:1353-1364. 2013
5. Kubo N, Wu D, Yoshihara Y, Sang M, Nakagawara A, Ozaki T. Co-chaperon DnaJC7/TPR2 enhances p53 stability and activity through blocking the complex formation between p53 and MDM2. *Biochem Biophys Res. Commun.* 430: 1034-1039. 2013
6. Sugimoto T, Gotoh T, Yagyu S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, Nakagawara A. A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines. *Cancer Lett.* 331:115-121. 2013
7. Takagi D, Tatsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A. Shf, a novel adaptor protein, interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 104:563-572. 2013
8. Yamaki T, Suenaga Y, Iuchi T, Alagu J, Takatori A, Itami M, Araki A, Ohira M, Inoue M, Kageyama H, Yokoi S, Saeki N, Nakagawara A. Temozolomide suppresses MYC via activation of TAp63 to inhibit

- progression of human glioblastoma. *Sci. Rep.* 2013;3:1160. 2013
9. Ozaki T, Wu D, Sugimoto H, Nagase H, **Nakagawara A**. Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) inhibits p53-dependent apoptosis through the collaboration with HDAC6 in response to DNA damage. *Cell Death Dis.* 4:e610. 2013
 10. Asada K, Watanabe N, Nakamura Y, Ohira M, Westermann F, Schwab M, **Nakagawara A**, Ushijima T. Stronger Prognostic Power of the CpG Island Methylator Phenotype than Methylation of Individual Genes in Neuroblastomas. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 43:641-645. 2013
 11. Li Y, **Nakagawara A**. Apoptotic cell death in neuroblastoma. *Cells* 2:432-459. 2013
 12. Zhu Y, Li Y, Haraguchi S, Yu M, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Ushijima T, Isogai E, Koseki H, Nakamura Y, Kong C, Mehlen P, Arakawa H, **Nakagawara A**. Dependence receptor UNC5D mediates nerve growth factor depletion-induced neuroblastoma regression. *J. Clin. Invest.* 123:2935-2947. 2013
 13. 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* 2013 Jul 15. doi: 10.1038/onc.2013.221. [Epub ahead of print]
 14. Itakura M, Terashima Y, Shingyoji M, Yokoi S, Ohira M, Kageyama H, Matui Y, Yoshida Y, Ashinuma H, Moriya Y, Tamura H, Harigaya K, Matushima K, Iizasa T, **Nakagawara A**, Kimura H. High CC chemokine receptor 7 expression improves postoperative prognosis of lung adenocarcinoma patients. *Br. J. Cancer.* 109:1100-1108. 2013
 15. Ozaki T, **Nakagawara A**, Nagase H. RUNX Family Participates in the Regulation of p53-Dependent DNA Damage Response. *Int J Genomics.* 2013;2013:271347. Epub 2013 Review.
 16. Yamazaki F, Nakazawa A, Osumi T, Shimojima N, Tanaka T, **Nakagawara A**, Shimada H. Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. *Pediatr Blood Cancer.* 61:760-762. 2014
 17. Ando K, Ozaki T, Hirota T, **Nakagawara A**. NFBD1/MDC1 Is Phosphorylated by PLK1 and Controls G2/M Transition through the Regulation of a TOPOII -Mediated Decatenation Checkpoint. *PLoS PLoS One.* 8:e82744. 2013
 18. Hasan MK, Nafady A, Takatori A, Kishida S, Ohira M, Suenaga Y, Hossain S, Akter J, Ogura A, Nakamura Y, Kadomatsu K, **Nakagawara A**. ALK is a MYCN target gene and regulates cell migration and invasion in neuroblastoma. *Sci. Rep.* 2013 3:3450. doi: 10.1038/srep03450. (Accepted)
 19. Suenaga Y, S. M. Rafiqul Islam, Jennifer Alagu, 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 Neuroblastomas. *PLoS Genet.*10:e1003996. 2014.
 20. Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Md. Kamrul Hasan, Yokochi T, Takatori A, Satoh S, Hoshino T, Tamura Y, **Nakagawara A**, Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma. *Cancer Medicine.* doi: 10.1002/cam4.175. [Epub ahead of print] 2014
 21. 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* (Accepted) 2014
 22. 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* (Accepted) 2014
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

分担研究者 瀧本哲也 国立成育医療研究センター研究所社会・臨床研究センター
開発薬事・プロジェクト管理部データ管理室長

研究協力者 三野 素子 国立成育医療研究センターデータ管理室データマネージャー
岡本 彩子 国立成育医療研究センターデータ管理室データマネージャー

神経芽腫新規治療開発に関する研究

臨床試験（研究）のデータマネジメント

研究要旨

国立成育医療研究センター臨床研究推進室は、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の活動を、臨床試験や観察研究のデータ管理面から支援する活動を行っている。平成 26 年 2 月 13 日の時点で臨床試験の登録症例数は、低リスク研究 60 例、中間リスク研究 22 例、高リスク研究 49 例である。このうち低リスク臨床試験については予定登録数に到達したため、平成 25 年 12 月をもって登録を終了した。また、臨床試験に参加しない症例の観察研究累積登録症例数も、神経芽腫のみを対象とする JNBSG 不参加症例研究 91 例、全ての小児固形腫瘍を対象とする小児固形腫瘍観察研究 296 例となった。さらに本年は、神経芽腫の新しい国際的なリスク分類システム（INRG- ）構築のためのデータベース更新への協力も開始した。

A. 研究目的

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）は、神経芽腫の予後向上を目的とした研究活動を行っている全国組織である。国立成育医療研究センターでは JNBSG のデータセンターとして、平成 20 年以降 JNBSG 参加施設からの神経芽腫症例のグループ登録（JNBSG 登録）および臨床試験（研究）のデータ管理に関する業務を行っている。また、臨床試験に参加しない神経芽腫症例についても、観察研究の対象として登録を行

っている。本分担研究では、これまでに続いて JNBSG が実施する臨床試験や観察研究等の支援を行うことを主な目的とする。

B. 研究方法

JNBSG が実施する低・中間・高リスク群神経芽腫に対する臨床試験や観察研究のデータ管理を当センターの通常の手順に従って実施する。また、千葉県がんセンターと連携して、INRG が JNBSG と共同で実施する国際的な神経芽腫データベースのた

めの情報収集を質問紙形式で行う。

(倫理面への配慮)

臨床試験や観察研究への症例登録にあたっては、研究実施計画書の施設 IRB/倫理委員会での承認、および登録患者/代諾者の同意の確認を徹底する。臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理する。

この他の面についても、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」および国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実施した。

C. 研究結果

1. JNBSG 臨床試験 (研究) の支援

JNBSG が実施する初発神経芽腫を対象とした 3 つの臨床試験 (研究)、すなわち「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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」(低リスク研究; 研究代表者 田尻達郎)、「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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」(中間リスク研究; 研究代表者 家原知子)、「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第 相臨床試験」(高リスク研究; 研究代表者 麦島秀雄)について、症例登録およびデータ管理を実施した。平成 26 年 2 月 13 日の時点で、低リスク研究は研究実施計画書の倫理委員会承認施設数 77、登録 60 例、中間リスク研究は倫理委員会承認施設数 76、登録 22

例、高リスク研究は倫理委員会承認施設数 52、登録 49 例である。低リスク臨床試験については予定登録数に到達したため、平成 25 年 12 月をもって登録を終了した。Case Report Form (CRF) の回収状況は良好である。研究の詳細な内容については別項で述べられるためここではふれない。

2. JNBSG 臨床試験不参加の症例について
JNBSG 参加施設から登録される、臨床試験に参加しない神経芽腫症例を対象とした症例登録には、平成 21 年 6 月から JNBSG が単独で実施している JNBSG 不参加症例研究と、JNBSG を含む小児固形がん臨床試験共同機構が日本病理学会と共同で平成 23 年 4 月からすべての小児固形腫瘍を対象として実施している小児固形腫瘍観察研究があり、現在では後者が主体となっている。JNBSG 不参加症例研究については、平成 25 年 12 月 31 日時点で研究実施計画書の施設倫理委員会承認施設数は 80 (昨年より 1 施設増加)、累積登録症例数は 91 例 (昨年より 20 例増加)、小児固形腫瘍観察研究は倫理委員会承認施設 83 (昨年より 11 増加)、神経芽腫の一次登録例数は 296 例 (昨年より 129 例増加)であった。小児固形腫瘍観察研究では一次登録を行って匿名化し、病理や分子生物学的中央診断を行った後、臨床試験か観察研究のどちらかに二次登録される。一次登録例 296 例のうち、臨床試験には 125 例、観察研究には 84 例が登録されている。さらに JNBSG 以外の施設や診断違いの例などを除くと、JNBSG 施設から二次登録のなかった例は 39 例 (13.2%) であり、昨年の 16.2%より減少していたが一層の登録率上昇が望まれる。

3. INRG-based 神経芽腫フォローアップ

国際神経芽腫リスク分類 (INRG) の次期リスク分類システム (INRG-) 構築のために実施されている国際的な神経芽腫フォローアップデータベースの更新に協力するため、JNBSG としてデータセンターと千葉県がんセンターが協力し、1995 年以降に中央診断のために登録された 2104 例について、年齢、性別、病理組織像、Stage、病変部位、MYCN 増幅、DNA ploidy、11q 欠失、1p 欠失の有無、予後、二次がんなどの晩期合併症を含む 52 項目について調査票を作成し、全国の JNBSG 参加 88 施設に配布して調査を開始した。平成 26 年 2 月末の回収を目指している。

以上の活動については、平成 26 年 1 月の JNBSG 運営委員会・総会で報告した。

D. 考察

本分担研究の目的は、JNBSG の活動を、臨床試験や観察研究の研究計画書作成やデータ管理等の面から支援することによって本邦の神経芽腫の多施設共同臨床研究に貢献することである。平成 18 年 5 月に発足した JNBSG の活動は 8 年目に入り、発足以来の JNBSG 登録症例の累積登録数は約 600 例に及んでいる。平成 22 年から開始された低・中間・高リスク群に対する臨床試験の支援についても、登録ペースがやや低かったものの、低リスク群では予定登録数に達して終了する段階に達した。臨床試験不参加の症例を観察研究で把握する体制の構築も順調に進んでいると考えられる。

以上のような活動は、本邦における神経芽腫の治療成績の向上だけでなく、臨床試

験参加例と不参加例の治療成績を比較することによる臨床試験の結果の解釈にも有用と考えられる。本年度はさらに、神経芽腫の新しい国際的なリスク分類システム (INRG-) 構築のためのデータベース更新への協力も開始した。これは INRG データベースの追跡項目に合致した症例データベースの整備による本邦の神経芽腫の実態把握に役立つとともに、世界へ本グループの活動をアピールする基盤づくりとなると考えられる。

E. 結論

本研究を通じて実施している JNBSG の研究活動支援は、臨床試験のデータ管理および臨床試験不参加例の登録をふくめ、順調に進行している。本年度はさらに、神経芽腫の新しい国際的なリスク分類システム構築のためのデータベース更新への協力も開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表等

- ・瀧本 哲也：データセンター報告と検討事項。JNBSG運営委員会。平成25年5月11日 東京。
- ・瀧本 哲也：データセンター報告と検討事項。JNBSG運営委員会。平成25年9月21日 京都。
- ・瀧本 哲也：データセンター報告。JNBSG 総会。平成26年1月24日 東京。

H. 知的所有権の出願・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。

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 国立成育医療研究センター 大喜多 肇

神経芽腫新規治療開発に関する研究

神経芽腫の特性解析と病理組織診断に関する研究

研究要旨

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の臨床研究（高リスク、中間リスク、低リスク）における病理診断を INPC 分類に基づいて行い、効果的な臨床研究の実施に貢献した。神経芽腫では、同一腫瘍内に異なる性質を持つ成分が、別個、あるいは混合して存在することがあり、診断上の問題となることがある。腫瘍内に異なる成分が存在する場合、分子遺伝学的解析を病理切片を用いて行う必要があるため、病理切片を用いた分子遺伝学的解析のより効率的な方法を検討した。

A. 研究目的

神経芽腫群腫瘍は小児の副腎に好発する腫瘍で、国際病理分類である INPC 分類 (International Neuroblastoma Pathology Classification) に従うと Schwann 性間質の量や Neuroblastic foci の有無により Neuroblastoma, Ganglioneuroblastoma, intermixed, Ganglioneuroma に分類される。生物学的に予後良好な腫瘍から予後不良な腫瘍まで存在するが、ときに予後良好な Ganglioneuroma あるいは Ganglioneuroblastoma, intermixed 内に、neuroblastoma の成分が存在することもある (Ganglioneuroblastoma, nodular)。神経芽腫のリスク分類は、年齢、病期、MYCN 増幅等でなされるが、INPC による予後グループも重要な因子である。本研究では、JNBSG の高リスク、中間リスク、低リスクの臨床研究の中で病理診断を実施し、腫瘍の層別化に資するとともに、病理組織検体、特にパラフィン切片を用いた分子遺伝学的解析の効率化を目的とした。

B. 方法

神経芽腫を対象とする 3 つの臨床研究、「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第 II 相臨床試

験」、低リスク神経芽腫に対する「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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」、中間リスク神経芽腫に対する「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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」において病理診断を行った。病理診断は 2 人以上の病理医のコンセンサスとし、神経芽腫群腫瘍の国際病理分類である INPC 分類に則って行った。

ホルマリン固定パラフィン切片を用いた蛍光 in situ hybridization 法 (FISH 法) は、捺印標本を用いた FISH よりも難しく、時に十分な感度を得られないことがある。前処置や、バッファの組成を検討し、その妥当性を自作プローブで検証した。特に、近年、炭酸 エチレンを含有するバッファが良好という報告があり、その検証を行った。(倫理面の配慮)

JNBSG における臨床研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言やわが国における各種倫理指針を遵守し、倫理委員会の承認を得るとともに、検体提供者、すべての患者に対し十分な説明を行い、理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より

文書で得た。

C. 活動実績

神経芽腫を対象とする3つの臨床研究、「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第II相臨床試験」、低リスク神経芽腫に対する「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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」、中間リスク神経芽腫に対する「IDRF (Image Defined Risk Factors) 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」について病理診断を行った。それぞれの内容については、それぞれの研究の項に譲る。

ホルマリン固定パラフィン切片を用いたFISHの条件を検討・検証した。標本に対する前処置は、専用マイクロウェーブオープンによる100-15分の熱処理で良好な結果が得られることが分かっているが、専用装置を使わずとも温浴による熱処理(97℃、20分)でも良好な結果が得られた。オートクレーブでは組織の傷みが強く十分な結果は得られず、免疫染色で用いられる圧力なべでも十分な結果は得られなかった。炭酸エチレンを15%含むハイブリダイゼーションバッファーを用いたところ、従来のホルムアミドを含有するバッファーと比較してより良好で、16時間のハイブリダイゼーションにて良好な結果が得られた。

D. 考察

JNBSGでは神経芽腫群腫瘍の中央病理診断はほぼ確立しており、順調にリスク層別化が行われている。時に一つの腫瘍内に種々の程度のheterogeneityを示すことがあり、診断上、問題となると考えられた。既に300例以上の腫瘍が集積しているが、今後より症例を蓄積することにより、INPC分類とは完全に合致しない病型の抽出や、解析も可能となると考えられる。

パラフィン切片を用いたFISH法は、捺印標本を用いたFISH法と比較して、ホルマリン固定ならびに過程の熱処理による蛋白の変性等の問題があり、感度がどうしても落ちる。また、特別なマイクロウェーブ照射装置を用いたり、2日間ハイブリダイゼーションするなど、施設ごとに様々な工夫がなされてきた。

今回の検討では、通常の温浴による熱処理(97℃、20分)と新たなバッファーにより16時間のハイ

ブリダイゼーションで十分なシグナルを検出することが可能であった。今後、臨床サンプルにも応用できる可能性が示唆された。パラフィン切片では、切片作製の条件が施設ごとに異なるという事情があり、どうしても画一的な条件では行いが、更に検討を重ね、より安定的な結果を得られるよう努力が必要である。

E. 結論

JNBSGの高リスク、中間リスク、低リスク臨床研究の病理診断を行うことにより、効果的に治療の層別化が行われ、臨床研究の円滑な実施に貢献した。神経芽腫は同一腫瘍内でも多様性を示すことがあり、時に、診断上、問題となることがある。多様性を示す腫瘍の場合、分子病理学的解析も重要であり、より感度の高い方法が望まれる。

F. 健康被害管理

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

(1) H. Okita, A. Nakazawa, Y. Tanaka, H. Hojo, C. Okamatsu, T. Takimoto, T. Kamijo, T. Fukushima, T. Tajiri, H. Ikeda, A. Nakagawara. Composite Neuroblastoma with Histologically and Biologically Distinct Components: A Report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, China, September 25th-28th, 2013

(2) 大喜多肇. 小児腎腫瘍の組織像と遺伝子異常. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 11月29日~12月1日, 2013

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 福島 敬 筑波大学医学医療系臨床医学域小児科学准教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究
JNBSGの基盤維持
希少難治疾患対象の臨床試験を能率的に実施するための組織構築

研究要旨

難治希少疾患である神経芽腫を対象として有効性・安全性を検証するための臨床試験には、10年前後の研究期間が必要である。これを実現するための自主組織として日本神経芽腫スタディグループJapan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)が2006年に発足した。造血器腫瘍のグループ研究との大きな相違点は、多診療科の医師（小児科医、外科医、病理診断医、放射線腫瘍医）による協力が必須である点である。本分担研究では、JNBSGのミッションを円滑に実施するためのtrialを実践的に実施した。日本を7地域に区分し、臨床試験を担当する全国113のJNBSG施設の研究責任者の投票によって各地区から選出された運営委員が中心となって、規約の整備、各種委員会活動および臨床試験の計画・実施を支援するための組織運営を行った。低リスク群を対象とした観察研究は、目標症例数に達し、中間リスク群および高リスク群それぞれを対象とした前向き臨床研究を実施中である。附随研究も積極的に実施されている。

JNBSGの基盤を利用することで、本研究班の成果が効率よく集積し普及することが期待される。

A．研究目的

わが国では、小児年齢の死亡原因として不慮の事故に次ぐ順位を占めるのが悪性新生物であり、神経芽腫は固形腫瘍の中では最多である。小児慢性特定疾患治療研究事業によって、全国いずれの地域であっても、小児がんをはじめとする希少小児難病に対して高度専門診療を提供し、同時に臨床研究を実施することが社会的要請である。日本神経芽腫スタディグループJNBSGを通じて、小児がんに対して集学的治療を提供可能な全国の専門施設の協力を得ながら、ハイレベルの共同研究を実施するための基盤を維持・発展させることを目的とする。

B．研究方法

1．参加施設

臨床試験を担当するJNBSG施設（資料1）、中央診断・データセンター業務等において臨床試験の計画・実施を支援するJNBSG協力施設および個人会員（資料2）とに区分される。

2．規約の整備（資料3）

JNBSG規約・細則を整備し、必要の応じて改訂している。

3．運営委員会の構成（資料4）と委員会（資料5）および委員会規約（資料6）

運営委員の選出においては、選挙規定（資料7）に則り、JNBSG施設の研究責任者が選挙権を有し、北海道、東北、関東甲信越、東海北陸、近畿、中国四国、九州の7地区から運営委員を選出した。平成24年度（2010年度）は、JNBSG発足以来第3回目の選挙が実施され

た。

初回運営委員会においては、会長および幹事、運営委員長を互選し、各委員会の委員長および監事の指名、研究実施体制を構築した。

検体センター、データセンターおよびグループ事務局は平成23年度以前の体制が引継がれた。

（倫理面への配慮）

外部諮問委員会を組織し、第3者の立場でJNBSGの活動を評価する体制を構築した。

同時に、外部委員を含む倫理審査委員会を作り、提案される観察研究、余剰検体を利用する研究、臨床試験の附随研究等について審査した。介入を伴う臨床試験は、日本小児血液・がん学会の研究審査委員会による審査を受けることになっている。更に、各臨床研究に参加する医療機関は、各施設において研究審査委員会または倫理審査委員会の承認を得ることを必須条件としている。

C．研究結果

以下1～3の研究を実施中であり、症例登録が行われている（資料8-1, 2, 3）。

1．IDRF（Image Defined Risk Factors）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

2．IDRF（Image Defined Risk Factors）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Ⅲ相臨床試験

3．高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第Ⅲ相臨床試験

一方で、上記の観察研究または臨床試験に参加しない症例の受け皿として、

4．臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断によるリスク判定および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究を併走させている。

更に、附随研究として以下5-7を実施中である。余剰検体の分譲は、規約（資料9）に則って行われている。

5．神経芽腫の分子生物学的データベースの構築とリスク分類への応用

6．神経芽腫におけるALK経路の解析および新規分子診断への応用

7．高リスク神経芽腫患者における、血液中・

骨髄中・自己末梢血幹細胞採取液中の微小残存病変の経時的評価

研究成果の発表について、規約（資料10）を定めて、学会および論文発表の際の手順、研究者のpriorityの優先順位を明記した。

D．考察

わが国の小児慢性特定疾患治療研究事業によって、国内のいずれの地域においても、この手続きをとることによって、患者家族は経済的負担なく該当疾患の診療を受けることができる。医療機関側は、この要請と期待に応じるべく、小児がんの診療を専門とする小児科医、小児外科医が在籍する医療機関において、放射線治療医や病理診断医の協力を得ながら、先進的医療を提供する体制を構築してきた。国家政策による集約化ではなく、地域ごとの種々医療機関と医療者の自発的調整機能に基づく、自主的地域的集約化によって、それほど遠くない通院距離の範囲において、診療を受けることが可能なシステムが構築されることとなった。一方、海外においては、小児がんのをはじめとする希少難病は、まず政策的集約化によって施設数を限定し、施設毎の患者数を増やすことによって効率よく臨床実践や臨床研究を実施する体制をとっていることが多い。それぞれに長短があるが、わが国のシステムでは、各施設で診療する症例数が少なく、経験症例の集積に時間がかかることは否めない。当然、治療成績が良くないのではないかという危惧が生じるが、決して海外に引けを取らない実績を挙げてきたことは特筆すべきであるが、個人的な自助努力と慈善的貢献による極めて崇高な意識に負うところが多かった。

わが国において、将来に渡って継続・発展可能な臨床実践・臨床研究体制の構築には、専門医療機関相互の情報共有が必須である。地域的集約化によって相対的に多数の医療機関の協力による多施設共同研究体制は、既に構築されているが、将来の発展形として特殊な医療技術については、役割分担が必要になることが推測できる。ある症例の集学的治療に、特殊な医療技術を組み込むためには、治療期間中に転院が必要である。高い治療密度を維持しながらこれを達成するには、お互い

の医療機関同士、お互いの診療チーム同士の共同作業が必須である。この全国的実現にはさらに工夫が必要である。

厚生労働科学研究費補助金による班研究は、多くの場合に、3年毎に区切られる。一方で、成長の要素を有する小児を対象として、神経芽腫をはじめとする希少疾患の治療成績向上を目的とする臨床試験は、10年以上の研究期間が必要である。追跡中は、具体的な研究実績が生じない期間があり、この期間には研究経費の獲得が非常に困難であった。JNBSG施設から納入される年会費および自主研究資金を提供し合うことによって最小限の研究継続のための経費を捻出できるようになった。即ち、政権交代、国家財政の余裕の有無、大災害による研究費緊縮化等の影響によって、長期間の継続が保証されない厚生労働科学研究費補助金を補完するという点で大きな功績を期待できる、。小児領域に留まらず、成人領域の種々希少疾患を対象とした臨床研究のモデルともなり得ることを想定すると、国民への貢献度は非常に大きいと判断されるものである。

E . 結論

神経芽腫のより効果的な治療を開発するために必要な自主組織としてJNBSGを運営し、厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究が効率よく実施され、将来に向けた継続・発展の支援が可能になった。

F . 健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表
該当事項なし。
2. 学会発表
該当事項なし。

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 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

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

わが国独自に開発した神経芽腫のゲノム・病理リスク分類による評価系の確立、次期臨床試験での導入は急務である。我々は、トランスレーショナルリサーチの実践による非侵襲的な治療層別化体制を正確、かつ、迅速に行う体制を整備した。

A. 研究目的

わが国独自に開発した神経芽腫のゲノム・病理リスク分類による評価系の確立を行い次期臨床試験での導入を検討する。

B. 研究方法

神経芽腫の治療層別化を非侵襲的に、かつ、迅速に行う体制を整備する。

（倫理面への配慮）

すべての研究に関し倫理審査を実施し、また各参加施設においては倫理委員会の承認を必須条件とする。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。

C. 研究結果

非侵襲的な神経芽腫診断として、血清を用いたMYCN、11qLOH診断を行い、リスクに応じた治療層別化を行う体制について、血清からの核酸抽出、PCR手技の共通化、簡素

化を行った。その他神経芽腫の基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを推進している。手技に習熟した人員を増員し、臨床試験に導入された際に、検体処理から結果報告を迅速に行えるように整備した。

D. 考察

本体制の整備により次期臨床試験において適切な治療層別化が行われ、高リスク患者に対しては予後の改善、低リスク患者に対しては晩期合併症の軽減が期待される。

E. 結論

神経芽腫に対する次期臨床試験において、非侵襲的な治療層別化を行う体制を確立した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T; Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. Int J Clin Oncol, 18(3), 389-395, 2013

2. 学会発表

家原知子, 他. 晩期合併症の軽減を目指した神経芽腫プロトコール作成. 第 55 回日

本小児血液・がん学会学術集会, 2013 年 11 月 29 日 ~ 12 月 1 日; 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 家原 知子 京都府立医科大学大学院大学小児発達医学 准教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

低・中間リスク神経芽腫に対して、低リスク群標準治療観察研究と中間リスク群標準治療第 相臨床試験を開始し、登録を行っている。次期の Non High Risk 研究について計画を行っている。

A. 研究目的

低・中間リスク神経芽腫に対する副作用を最小限に抑えた標準治療を確立することを目的とする。現臨床試験終了後、更なる治療軽減が可能かを検討する。

B. 研究方法

IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づいた低リスク群標準治療観察 研究(通称;低リスクプロトコール)と IDRF に基づいた中間リスク群標準治療第 相臨床試験(通称;中間リスクプロトコール)を実施している。さらに、次期 Non High Risk 研究を計画している。

(倫理面への配慮)

全ての臨床研究に関して、書面での同意を取得している。

C. 研究結果

低リスク試験:2013年12月18日に登録期間を終了し60例が解析対象として登録された。現在観察期間中で、症例については解析中である。JNBSG参加施設中IRB承認施設は77施設であ

た。中間リスク試験:2014年1月17日現在、21例が解析対象症例として登録。19例が適格例、2例が不適格例であった。JNBSG参加施設中IRB承認施設は76施設であり、症例登録中である。次期Non High Risk研究として、無治療経過観察や化学療法後の残存腫瘍に対する観察研究を考案中である。

D. 考察

現行の治療プロトコール実践および、次期試験によって、治療合併症の軽減が図れている。

E. 結論

低リスクは研究登録を終了し、中間リスク試験は登録中である。更なる治療軽減を目指した次期 Non High Risk 研究を考案中である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y,

Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T;

Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. Int J Clin Oncol. 2013 Jun;18(3):389-95.

2. 学会発表

「神経芽腫の晩期合併症と長期フォローアップ
晩期合併症の軽減をめざした神経芽腫プロトコ
ール作成」日本小児血液・がん学会学術集会・
日本小児がん看護学会・公益財団法人がんの

子どもを守る会公開シンポジウムプログラム総
会号55回・11回・18回 Page180(2013.11)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 檜山 英三 広島大学自然科学研究支援開発センター 教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨 日本小児肝がん研究グループ（JPLT）の代表としてから、我が国の小児がん研究組織の統合を目指して活動を行い、設立準備委員会を組織して JCCG(日本小児がん研究グループ、仮称)の設立を行いつつある。その中で、本邦における国際共同研究の確立を目指して、JCCG のあり方や組織について検討して提言した。

A. 研究目的

1) 日本小児がん研究グループ（JCCG）の発足に向けた活動

希少がんの代表である小児がんの臨床研究を推進するためには、造血器、固形、脳腫瘍など多種存在する小児がんを全国レベルで統一した研究グループのもとに、小児拠点病院機能と連携し、診療機能と連結した臨床研究や効率化、研究課題の財政支援が可能な研究基盤が求められている。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究は、腫瘍ごとのグループで運営されてきたが、これを統合し、既存のインフラや枠組みを効率よく活用し、特に中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコール審査、効果安全性評価、施設管理、監査等を実施するために必要な小児がん臨床研究基盤のあり方について検討した。さらに、国際共同臨床試験の確立をめざした基盤整備について検討を加えた。

2) 神経芽腫の新規治療法開発にむけて：

血漿由来DNAによるMYCN増幅の検討

神経芽腫の新規治療法の開発において、「初診時血清診断による乳児神経芽腫の無治療経過観察研究」が想定されている。そこで、本研究においては、当科ですでに腫瘍の MYCN 遺伝子増幅が検討された腫瘍の症例で、治療前に血漿が保存されていた症例の血漿由来 DNA での MYCN コピー数の検討を行った。さらに、手術にて摘出後したのちの術後血漿についても検討を加えた

B. 方法

1) 該当せず

2) 当科で治療を行った神経芽腫 50 症例の腫瘍組織、末梢血血漿を使用した。腫瘍組織はすべて手術検体で、-80 度で凍結保存されていた。末梢血は治療前のものを用い、遠心分離を行い、血漿を分離した後、-20 度で保存されていた。次に DNA 抽出を行

った。腫瘍組織からのDNAは0.5g程度の凍結された手術検体より、プロテアーゼ K 処理、フェノール・クロロフォルム抽出、エタノール沈殿を経て抽出した。末梢血血漿からのDNAはQIAamp DNA Blood Mini Kitを用いて、プロトコールに従い抽出した。次に、得られたDNAを用いて定量的リアルタイムPCR反応を行った。今回はTaqmanプローブを用いた定量的リアルタイムPCR法により、1サンプルにつき、MYCN遺伝子、NAGK遺伝子(リファレンス遺伝子; 2番染色体上でMYCNと離れた部位にある遺伝子)のDNA量を算出し、MYCN、NAGK遺伝子のDNA量を比較することでMYCNコピー数を求めた。

C. 活動実績

1) 日本小児がん研究グループ(JCCG)の発足に向けた活動

日本小児がん研究グループ(JCCG)の発足に向けた準備委員会と規約委員会に関わり、法人化に伴う制度について検討した。特に、SIOP(欧州小児がんグループ)やCOG(北米小児がんグループ)の組織、規則さらに委員会などの情報を収集し、日本での小児がんグループとしてのJCCGの規約や委員会構成について検討した。また、現在の造血器腫瘍やその他の固形各腫瘍のグループと共有できるインフラなどを検討し、JCCGのあり方を提言した。

一方、日本小児肝がん研究グループ(JPLT)の代表として、準備委員会において、今後の臨床研究の在り方、さらに国際共同研究への体制整備、アジア地区との連携体制の構築などについて検討し、JCCG設立への体制整備と小児拠点病院の

機能との連携について検討した。現状では、既存の研究グループの活動や施行中の臨床研究および国際共同研究体制を尊重しつつ、可能な基盤を共有して効率的に運用することから開始することが現実的であり、受け入れられるものと考えられた。

2) 神経芽腫の新規治療法開発にむけて：血漿由来DNAによるMYCN増幅の検討

神経芽腫50症例の組織検体、末梢血血漿でのMYCNコピー数を測定した結果、34例が非増幅、16例が増幅であった。まず、非増幅症例34例の組織検体でのMYCNコピー数は約0.4から約1.4までの値をとり、平均は約1.0、標準偏差は約0.2であった(図1)。このMYCN非増幅症例34例の末梢血血漿においても同様に、MYCNコピー数を検出した結果、値は0.6から1.7の値をとり、平均は約1.0、標準偏差は約0.3で非増幅であった。

次に、増幅症例16例での組織検体のMYCNコピー数は約12から約111の値であった。この

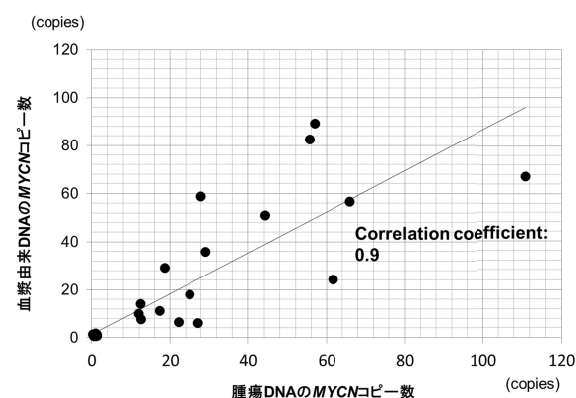


図1：腫瘍のMYCN増幅例と非増幅例の血漿由来DNAのMYCNコピー数

MYCN増幅症例16例の末梢血血漿においても同様に、MYCNコピー数を検出した結果、値は6.1から89の値をとり、増幅であった。腫瘍組織でのMYCNコピー数と末梢血血漿でのMYCNコピー数の相関係数は0.9であった(図2)。

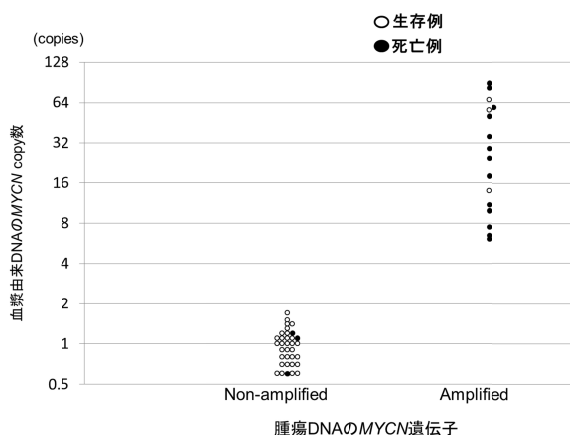


図2：腫瘍のMYCNコピー数と非増幅例の血漿由来DNAのMYCNコピー数の相関

増幅症例2例の術後の末梢血血漿中DNAのコピー数は、5例とも術前に比べ低値で、全摘症例では術後5日までにほぼ1コピーとなったが、遠隔転移巣が残存した症例、亜全摘症例では術後7日でも数コピーを示していた。

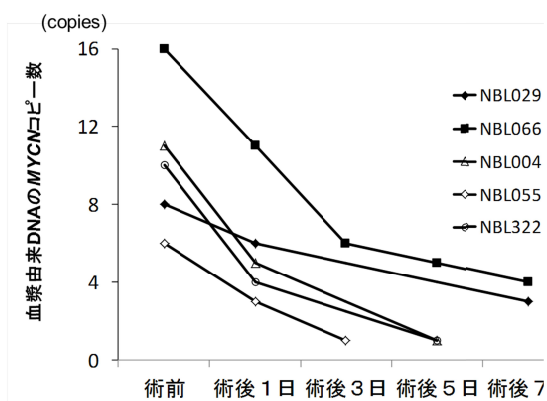


図3：MYCN増幅例の血漿由来DNAの原発巣腫瘍切除後の変化

NBL29は亜全摘症例、NBL066は肝転移巣あ残存した症例、他の3例は全摘症例

D. 考察

1) 既存の小児がん各研究グループの研究成果や活動、臨床研究体制を尊重しつつ、国際的に共同研究が受け入れやすい形の体制づくりをめざして、JCCGの設立と運用を進めることが肝要と考えられた。

2) 神経芽腫において、血漿由来DNAによっても十分に腫瘍のMYCN増幅の判定は可能であり、コピー数も有意に腫瘍のコピー数と相関し、MYCN増幅を術前に把握するには、リアルタイムPCR法による判定法は有用と考えられた。また、手術で全摘できた患者の血清中のMYCNコピー数は術後5日までの低下し、これらは、転移や残存病変があるときは1まで低下せず、増幅例では、手術による切除効果を反映していると考えられた。再発症例などにおいても血漿由来DNAのMYCNコピー数は、MYCN増幅例では有用なマーカーとなり得ることが示唆された。

E. 結論

JCCG発足に向け準備委員会で準備中である。これらは、造血器や固形腫瘍研究グループの合意のもとに行われていることが確認され、将来的には国際共同臨床試験を円滑に運用できる体制づくりが必要であると結論した。

また、神経芽腫の新規治療法としての「初診時血清診断による乳児神経芽腫の無治療経過観察研究」においては、血清でなくとも血漿由来のDNAで充分対応可能と考えられた。また、MYCN増幅例での血漿由来D

NAのMYCNコピー数は、手術を含めて治療効果や再発判定に有用なバイオマーカーと考えられた。

F. 健康被害管理
該当せず

G. 研究発表

Kojima, M., Hiyama, E., Fukuba, I., Yamaoka, E., Ueda, Y., Onitake, Y., Kurihara, S., and Sueda, T. Detection of *MYCN* amplification using blood plasma: noninvasive therapy evaluation and

prediction of prognosis in neuroblastoma. *Pediatr Surg Int*, 29: 1139-1145, 2013.

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

分担研究者 筑波大学医学医療系CREILセンター生物統計室 高橋秀人 准教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究
-JNBSG次期プロトコールサイズ設計に関する考察-

研究要旨：【はじめに】神経芽細胞腫患者の治療効果の更なる改良のために、様々な治療法が考案されている。しかし本疾患は希少であるがゆえに、臨床試験において設計されるサイズが実現可能であるかどうか重要である。報告は検討中である高リスク、中間リスク治療における評価項目の候補である累積生存率のサイズ設計に用いられるlogrank検定について、有意性検定と非劣性検定でのサイズ設計を提示し、今後のサイズ設計のための基礎資料をすることを目的とする。【方法】サイズは、通常第一種過誤，第二種過誤を設定して設計する。第二相試験のように小集団で実施する場合は、信頼区間から導出する場合もある（第一種過誤のみを用いての設計）。本報告は後者の方法でサイズ設計した場合にどの程度、必要サイズ数が変化するか、有意性検定および非劣性検定についてそれぞれ提示する。【結果】 $S_1(t)=0.95, 0.90, 0.85, 0.80, 0.75$ のそれぞれについて、 $S_2(t)=S_1(t)-0.05, S_1(t)-0.10, \dots, 0.40$ について、有意性検定と非劣性検定のそれぞれについて、必要サイズ(片群)を表にまとめた

A. 研究目的

神経芽細胞腫患者の治療効果の更なる改良のために、様々な治療法が考案されている。しかし本疾患は希少であるがゆえに、臨床試験において設計されるサイズが実現可能であるかどうか重要である。報告は検討中である高リスク、中間リスク治療における評価項目の候補である累積生存率のサイズ設計に用いられるlogrank検定について、有意性検定と非劣性検定でのサイズの変化を提示し、今後のサイズ設計のための基礎資料とすることを目的とする。

B. 研究方法

サイズは、通常第一種過誤，第二種過誤を設定して設計する。第二相試験のように小集団で実施する場合は、信頼区間から導出する場合もある（第一種過誤のみを用いての設計）。本報告は後者の方法でサイズ設計した場合にどの程度、必要サイズ数が変化するか、logrank検定の有意性検定および非劣性検定についてそれぞれ提示する。

(1) 有意性検定:

$$n = \frac{\left(\frac{\theta+1}{\theta-1}\right)^2 (z_0 + z_1)^2}{(1-S_1(t)) + (1-S_2(t))}$$

であり、両群での必要サイズは $\frac{2n}{1-d}$ となる。
ただし

帰無仮説 $H_0: \theta=1$

対立仮説 $H_0: \theta \neq 1$

有意水準 $\alpha=0.05$

検出力 $1-\beta=0.80$

介入群のサイズ: n

対照群のサイズ: n

$z_0=1.960$

$z_1=0.842$

$S_1(t)$: 時刻 t における介入群の生存確率

$S_2(t)$: 時刻 t における対照群の生存確率

(2) 非劣性検定:

$$n = \frac{\left(\frac{2+\Delta}{\Delta}\right)^2 (z_0 + z_1)^2}{2(1-S_2(t))}$$

であり、両群での必要サイズは $\frac{2n}{1-d}$ となる。
ただし

帰無仮説 $H_0 : S_1(t) = S_2(t) - \Delta$

対立仮説 $H_0 : S_1(t) > S_2(t) - \Delta$

有意水準 $\alpha = 0.05$

検出力 $1 - \beta = 0.80$

介入群のサイズ : n

対照群のサイズ : n

$z_0 = 1.960$

$z_1 = 0.842$

C. 研究結果(数値実験)

$S_1(t)=0.95, 0.90, 0.85, 0.80, 0.75$ のそれぞれについて, $S_2(t)=S_1(t)-0.05, S_1(t)-0.10, \dots, 0.40$ について, 有意性検定と非劣性検定のそれぞれについて, 必要サイズ(片群)を表にまとめた

D. 考察

サイズ設計式からわかるように, logrank 検定においては, 有意性検定と, 非劣性検定で異なるのは本質的には分母であり, 予後の良い累積死亡率で除す「(1-累積生存率)で除す」ことから, 非劣性検定のサイズが, 有意性検定のサイズよりも大きくなる傾向があることがわかる.

E. 結論

累積生存率を評価指標と考えた場合, JNB SGでは, 介入群0.85, 0.80, 0.75に対して非劣性マージン0.40程度を考えないと, 非劣性検定は難しいことがわかる.

F. 健康被害管理

なし

G. 研究発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当事項なし。

表 logrank検定におけるサイズ設計				
S_1	S_2	有意性検定	非劣性検定	
0.95	0.90	439	659	
	0.85	146	291	
	0.80	81	200	
	0.75	54	162	
	0.70	41	141	
	0.65	32	127	
	0.60	27	118	
	0.55	23	111	
	0.50	20	106	
	0.45	17	102	
0.40	16	99		
0.90	0.85	690	862	
	0.80	204	306	
	0.75	105	183	
	0.70	67	133	
	0.65	48	107	
	0.60	37	91	
	0.55	30	81	
	0.50	25	73	
	0.45	21	67	
	0.40	18	63	
0.85	0.80	908	1059	
	0.75	254	339	
	0.70	125	188	
	0.65	77	128	
	0.60	54	98	
	0.55	40	80	
	0.50	32	69	
	0.45	26	60	
	0.40	22	54	
	0.80	0.75	1093	1230
0.70		296	370	
0.65		142	195	
0.60		86	128	
0.55		58	95	
0.50		43	75	
0.45		33	62	
0.40		27	54	
0.75		0.70	1245	1370
		0.65	330	396
	0.60	155	202	
	0.55	92	128	
	0.50	62	92	
	0.45	45	71	
	0.40	34	58	

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 米田 光宏 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 副部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

局所性神経芽腫の手術リスクを予測する Image Defined Risk Factor (IDRF) 判定方法について、2011 年に新ガイドライン (NG) が発表された。この中で腎動静脈が腫瘍に接した状態 (contact) を IDRF 陽性と判定することが提唱されたが、これにより多くの症例において IDRF の判定結果が陽性化することが予測される。IDRF は本邦の神経芽腫低中間リスクプロトコールにおいて、手術を選択するかどうかを決定する基準として用いられているため、NG を適用した場合、手術非施行例が大幅に増加すると思われる。そこで実際に NG を適用した場合のシミュレーションとして、自施設で治療した 84 例の限局性神経芽腫を対象として NG に従って IDRF 再判定を行った。その結果、NG 適用により IDRF 陽性率は、32% から 70% と著明に増加した。その結果、手術による腎合併症予測に対する IDRF の感度は 50% から 100% に上昇し、特異度は 71% から 27% に低下した。NG を導入すれば、IDRF 陰性例は確実に安全な手術が可能となるが、84 例中 32 例 (38%) の症例において初期治療が手術から化学療法に変更されることが判明した。また、NG 導入を行って primary operation を回避した IDRF 陽性例において、化学療法後の手術に起因する腎合併症発生リスクが高いことも明らかとなった。国際標準である IDRF の判定基準が大きく変化することは、IDRF を用いている臨床試験の結果に大きく影響することになるため、NG の導入については慎重に検討を行う必要がある。

A. 研究目的

Image Defined Risk Factor (IDRF) は局所性神経芽腫の手術リスク評価目的に開発され、2009 年 International Neuroblastoma Risk Group (INRG) による国際術前病期分類に取り入れられた¹⁾。その後、2011 年に IDRF 判定方法について詳細な新ガイドライン (NG) が提唱された²⁾。この中で、腎動静脈に関しては、それまで IDRF 陰性と判定されていた「腫瘍と接して

いる状態 (contact)」も IDRF 陽性と判断することとなった。

IDRF は日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) における低中間リスクプロトコール^{3, 4)}において摘出術を行うかどうかの治療方針決定基準として用いられている。したがって、NG を適用した場合、初期治療として手術を行う症例が大幅に減少すると思われる。低中間リスクプロトコールでは、初期治療で手術による全摘出が

行えた場合、化学療法を行うことなく治療を終了することができる。ところが NG により IDRf が陰性から陽性と判定変更される症例においては、これまで行われていなかった化学療法が施行されることになり、不利益を被る可能性がある。

そこで、NG 導入によるシミュレーションを行い、IDRF 判定がどのように変化するかを検討し、NG 導入のメリットとデメリットを考察した。

B. 方法

自施設で治療を行った 84 例の限局性神経芽腫を対象として NG に従って IDRf 再判定を行った。なお 84 例中 NG 導入前の IDRf 陽性例は 27 例 (32%) であった。

IDRF の陽性率の変化、陰性から陽性に変化した症例の特徴、NG 導入前後の手術における腎合併症の発生率について検討を行った。

C. 活動実績

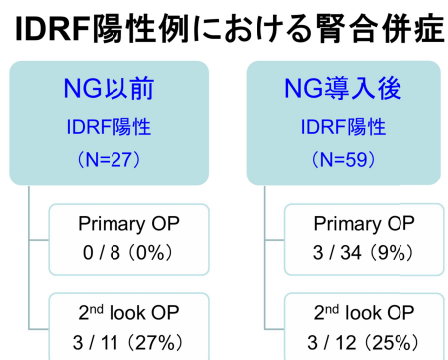
NG を導入すると、84 例中 59 例 (70%) が IDRf 陽性となった。したがって NG により IDRf 陰性から陽性に判定変更されたのは 32 例であった。これを副腎または後腹膜原発 64 例に絞って検討すると、IDRF 陽性例は、NG 導入しない場合 16 例 (25%)、NG 導入後は 48 例 (75%) となり、副腎または後腹膜原発例の半数の症例において IDRf が陰性から陽性と変化する事となる。

IDRF が陰性から陽性となった 32 例の月齢は、12 ヶ月未満が 30 例で、他は 18 ヶ月、22 ヶ月であった。原発巣は副腎 21 例、後腹膜 11 例で左右差はなかった。International Neuroblastoma Staging System (INSS) による病期では、stage 1:19 例、stage 2A:3 例、stage 2B:7 例、stage 3:3 例であった。32 例中 primary operation が行われたのは 27 例で、うち 3 例 (11%) に腎合併症が認められた。また、2nd

look operation が行われたのは 1 例のみで、腎合併症は生じなかった。なお、他の 5 例においては無治療経過観察⁵⁾が施行され、いずれも腫瘍縮小が得られている。

手術施行例に注目して NG 導入の影響を検討してみると、NG 導入による IDRf 陽性 59 例中 34 例に primary operation が施行され、うち 3 例 (9%) に腎合併症が認められた。NG を導入しない場合の IDRf 陽性 27 例中、primary operation を行った 8 例においては腎合併症を認めなかった。NG 導入後 IDRf 陽性例中化学療法後の手術 (2nd look op) が行われたのは 11 例で、このうち 3 例 (27%) に腎合併症を認め、NG を導入しない場合の IDRf 陽性例中 12 例に 2nd look op が行われ、3 例 (25%) に腎合併症を認めた (図 1)。

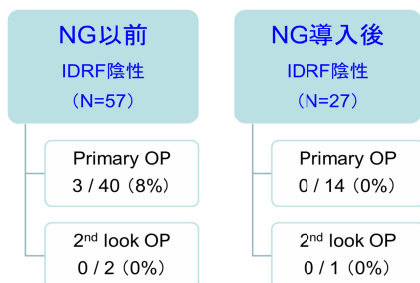
図 1



NG 導入後も IDRf 陰性と判定された 27 例中 primary operation が行われた 14 例全例において腎合併症は認めず、NG 導入前の IDRf 陰性 57 例中 primary operation が行われた 40 例中 3 例 (8%) において腎合併症が認められた。NG 導入後 IDRf 陰性例中化学療法後の手術 (2nd look operation) が行われたのは 1 例、NG を導入しない場合の IDRf 陰性例中 2 例に 2nd look operation が行われ、いずれも腎合併症を認めなかった (図 2)。

図 2

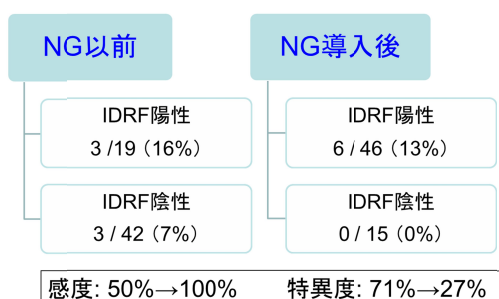
IDRF陰性例における腎合併症



したがって、NG 導入シミュレーションの結果を総合すると、NG 導入前は、IDRF 陽性 19 例中 3 例 (16%)、IDRF 陰性 42 例中 3 例 (7%) に腎合併症を認めたのに対し、NG 導入により IDRF 陽性 46 例中 6 例 (13%) に腎合併症を認めたと、IDRF 陰性 15 例には腎合併症は生じなかった。したがって、NG 導入により、腎合併症に対する IDRF の感度は 50%から 100%に上昇するが、特異度は 71%から 27%に低下することが判明した (図 3)。

図 3

腎合併症



* 自然退縮または化学療法による縮小のため、23例には摘出術を施行せず。

D. 考察

NG 導入により局所性神経芽腫の IDRF 陽性率は、32%から 70%と著明に増加した。これを副腎または後腹膜原発 64 例に絞って検討すると、NG 導入しない場合 IDRF 陽性は 16 例 (25%)、NG 導入後は 48 例 (75%) で、副腎または後腹膜原発例の半数の症例が IDRF 陰性から陽性に変化することとなる。遠隔転移のない神経芽腫の多くは低または中間リスクに分類されると予想されるため^{3,4)}、副腎又は後腹膜原発の局所性神経芽腫のほぼ半数において、初期治療が

手術から化学療法に変更されることになる。これは臨床試験を施行する上で極めて重大な問題である。

NG 導入により腎合併症のリスクがどの程度低下するかを検討するために、IDRF が陽性化した 32 例に注目して後方視的に解析を加えた。Primary operation が行われたのは 27 例で、このうち 3 例 (11%) に腎合併症が認められた。また、2nd look operation が行われたのは 1 例のみでこの症例において腎合併症は生じなかった。したがって、NG を導入することにより、3 例の腎合併症を回避できる可能性がある。しかしながら、NG を導入しなければ手術のみで治療を終了でき、かつ腎合併症が生じなかった 24 例においては、NG 導入により化学療法が行われることになる。なお今回の検討症例は現在の低中間リスクプロトコール施行以前の症例であるため、この 24 例中 9 例に対しては、術後に化学療法が行われている。したがって後方視的検討においては化学療法なしで全治療を終了できたのは 15 例となる。なお、手術を行わなかった 5 例においては無治療経過観察が施行され、いずれも腫瘍縮小が得られている。このように低中間リスク症例においては、無治療経過観察⁵⁾を効果的に導入することにより、治療合併症を最小限に抑えるという考え方も重要と思われる。

IDRF 陽性かつ手術施行例における検討(図 1)では、NG 導入による IDRF 陽性例中 primary operation を行った 34 例中 3 例 (9%) に腎合併症が認められた。NG を導入しない場合の IDRF 陽性 primary operation 施行 8 例において腎合併症を認めなかったことから、この 3 例において NG 導入により腎合併症が回避される可能性が考えられる。しかしながら、化学療法後の手術に注目すると、NG 導入により 11 例中 3 例 (27%)、NG を導入しない場合 12 例中 3 例 (25%) に腎合併症を認めた。つまり、NG を導入して初期治療において手術リスクを

回避できたとしても、化学療法後の手術において合併症が生じるリスクが高いという結果であった。

次に IDRF 陰性かつ摘出術を行った症例に注目すると(図2)、NG 導入後も IDRF 陰性と判定され、かつ primary operation を施行した14例において腎合併症を認めなかった。これに対し NG 導入しない場合に IDRF 陰性かつ primary operation 施行例40例中3例(8%)に腎合併症が生じており、NG 導入後に IDRF 陰性例の手術リスク予想が改善することになる。

以上より、摘出術を施行した症例に注目して腎合併症の予測能を検討すると(図3)、NG 導入により感度は50%から100%に上昇し、特異度は71%から27%に低下する結果となった。NG 導入後 IDRF 陰性例は確実に安全に手術可能となるが、初期治療が手術から化学療法に変更となる症例が大幅に増加することが判明した。また、NG 導入を行って primary operation を回避した IDRF 陽性例において、化学療法後の手術に起因する腎合併症発生率が25%と高率であったことから、NG を導入してもこれらの症例の手術リスクは必ずしも減少しないと予想される。

いずれにしても、手術リスクを予想するための国際標準である IDRF の判定基準が大きく変化することは、IDRF を用いている臨床試験の結果に大きく影響することになるため、NG の導入については慎重に検討を行う必要がある。現行の低中間リスクプロトコールは当面、NG 導入以前の判定基準で臨床試験を進めていく方針であるが、新規プロトコールにおける NG の導入については、現行のプロトコール登録症例を詳細に検討することにより判断するべきであると考えられる。

C. 結論

NG 導入により局所性神経芽腫の IDRF 陽性率は、32%から70%と著明に増加した。

IDRF の腎合併症予測能の検討では、NG 導入により感度は50%から100%に上昇し、特異度は71%から27%に低下することが判明した。

NG 導入後 IDRF 陰性例は確実に安全に手術可能となるが、初期治療が手術から化学療法に変更となる症例が大幅に増加する。

しかしながら、NG 導入を行って primary operation を回避した IDRF 陽性例において、化学療法後の手術に起因する腎合併症発生リスクが高いことも明らかとなった。

国際標準である IDRF の判定基準が大きく変化することは、IDRF を用いている臨床試験の結果に大きく影響することになるため、NG の導入については慎重に検討を行う必要がある。

参考文献

- 1) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27:298-303, 2009
- 2) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al: Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 261:243-257, 2011
- 3) 家原知子, 菊田敦, 菊地陽, 他: 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗 神経芽腫低リスク群・中間リスク群. *小児外科* 43:1179-1183, 2011
- 4) 田尻達郎, 米田光宏, 家原知子, 他: 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗 神経芽腫低・中間リスク群に対する臨床研究における IDRF の評価と外科治療ガイドライン. *小児外科* 43:1173-1178, 2011
- 5) Yoneda A, Oue T, Imura K, et al: Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol* 36:160-162., 2001

F. 健康被害管理

なし

G. 研究発表

1) Akihiro Yoneda, Masanori Nishikawa, Masami Inoue, Akio Kubota, Hisayoshi Kawahara, Yuko Tazuke, Gakuto Tani, Tomohiro Ishii, Taro Goda, Satoshi Umeda, Katsuhisa Hirano, Masahiro Nakayama, Keisei Kawa, Masahiro Fukuzawa.

Revised Evaluation of Image Defined Risk Factors for Localized Neuroblastoma According to the New Guideline from International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project.

45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, Sept25-28, 2013

2) Tomoro Hishiki, Tatsuo Kuroda, Tatsuro Tajiri, Akihiro Yoneda, Kazuaki Tokiwa, Toshihiro Muraji, Kiminobu Sugito, Kimikazu Matsumoto, Masaaki Kumagai, Toshinori Soejima, Tetsuya Takimoto, Hideto Takahashi,

Atsushi Matsumoto, Junichi Hara, Hitoshi Ikeda, Akira Nakagawara

Japanese Neuroblastoma Study Group

Review of surgical treatment in patients enrolled in the JNBSG high-risk neuroblastoma clinical trial (A phase II study of multidisciplinary approach to establish standard treatment for advanced neuroblastoma) - A report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)

45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, Sept25-28, 2013

米田光宏、西川正則、井上雅美、田附裕子、山中宏晃、石井智浩、松浦 玲、出口幸一、竹内真、中山雅弘、河 敬世、福澤正洋

新ガイドライン導入による神経芽腫 Image Defined Risk Factor (IDRF) 判定の変化

第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、福岡市、平成 25 年 11 月 30 日-12 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨 JNBSG 倫理審査委員会は JNBSG (Japan Neuroblastoma Study Group) : 日本神経芽腫研究グループにおける付随研究、検体利用研究、疫学研究等の研究審査に際し、主に倫理審査に関する業務を行い、研究実施の妥当性を審査する目的で設置されている。本年度は審査案件を持たなかった。

A. 研究目的

JNBSG 倫理審査委員会は JNBSG における付随研究、検体利用研究、疫学研究等の研究審査に際し、主に倫理審査に関する検討を行い、研究実施の妥当性を審査する目的で設置されている。

B. 方法

委員会規約を以下に記す。

（名称）

第1条 本委員会の名称は日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）倫理審査委員会（以下、委員会）とする。

（目的）

第2条 委員会はJNBSG における付随研究、検体利用研究、疫学調査等の研究審査に際し、主に倫理審査に関する業務を行う。

（業務）

第3条 運営委員会および委員会が必要と定める以下の業務を行う。

1) 研究計画の倫理性を主に評価し、研究実施の妥当性を審査する。

（組織および召集等）

第4条 委員会は委員長および委員若干名をもって構成する。

2. 委員長は幹事会が推薦し、運営委員会の承認を得る。

3. 委員長は委員を選任し、運営委員会の承認を得る。

4. 委員長は随時、委員会を召集および開催し、業務を遂行また総括する。

（任期）

第5条 委員長の任期は3年間とし、連続再任は1回までとする。委員の任期は特に定めない。

（細則）

第6条 委員会の業務を遂行するにあたって必要な細則または内規を別途定めることができる。

（規程の改廃）

第7条 この規程は運営委員会の承認をもって改廃することができる。

附則

この規程は平成22年5月8日から施行する。

現在の構成委員

石田裕二（静岡県立がんセンター小児科）

滝田順子（東京大学医学部無菌治療部・小児科）

青木一教（国立がん研究センター研究所）

山中竹春（国立がん研究センター東病院）

栗原千絵子（（独）放射線医学総合研究所）

張光陽（がんのこどもを守る会）

小川淳（新潟県立がんセンター新潟病院小児科）

C. 活動実績

平成25年度には審査案件は無かった。

平成24年度は2件「高リスク神経芽腫患者における、血液中・骨髄中・自己末梢血幹細胞採取液中の微小残存病変の経時的評価」と「神経芽腫におけるALK経路の解析および新規分子診断への応用」の審査を行い修正の

上承認している。

D. 考察

既に委員会規則に則った審査実績もあり特に問題無く審査が行われている。

E. 結論

本委員会設立の主旨は実現されている。

F. 健康被害管理

該当なし

G. 研究発表

該当なし

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

分担研究者 松本 公一 国立成育医療研究センター小児がんセンター長

神経芽腫新規治療開発に関する研究
- 高リスク神経芽腫に対する JNBSG 次期プロトコールの考察

[研究要旨] 日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) による初の全国プロトコールである高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験 (JNBSG NBHR07) の成績を報告するとともに、次期プロトコールについて考察した。

JNBSG NBHR07 は、1 歳以上の COG 分類高リスク患者を対象に行った研究であり、2007 年 3 月から 2009 年 2 月までに、全国 32 施設から 50 例の症例登録があった。3 年全生存率 (OS) は $69.5\% \pm 6.6\%$ 、3 年無増悪生存率 (PFS) は $30.5\% \pm 7.9\%$ であった。

次期プロトコールの治療骨格としては、寛解導入療法に ICE 療法を組み込み、大量化学療法として、BU+LPAM を用いることとした。サルベージ療法として、反応性が不良な症例に対して、大量療法前に Topo などを用いることを計画している。今後、抗 GD2 抗体の導入などが可能な状態となれば、免疫療法として抗 GD2 抗体を組み込むことが出来ると考えられる。

A . 研究目的

JNBSG による初の全国プロトコールである高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験 (JNBSG NBHR07) の成績を報告し、次期プロトコールについて検討することを目的とする。

B . 研究方法

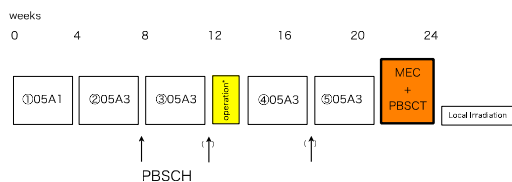


図1 JNBSG NBHR07プロトコール概要

JNBSG NBHR07 の概要を図 1 に示す。寛解導入療法には、従来から用いられている 05A1 療法、05A3 療法を基本骨格とする 3 コースのブロック治療の後に手術を行い、腫瘍を全摘出する。さらに 2 コースの 05A3 療法を行い、超大量化学療法である MEC 療法を施行し、自家末梢血幹細胞救援療法を行う。転移巣、原発巣に対して放射線療法を行い、プロトコールを完了する。

2007 年 3 月から 2009 年 2 月までに、全国 32 施設から 50 例の症例登録があった。症例の概要を表 1 に示す。

観察期間中央値は 43 ヶ月 (36-55 ヶ月)

生存解析はKaplan-Meier法により行い、2群間の比較はLog-rank testによりEFS(無イベント生存率)、OS(粗生存率)を求めた。イベントの定義は、再発、いかなる原因の死亡とした。

表1 Patients Characteristics

	All patients n=50	%
Gender(F/M)	25/25	
median age at diagnosis (mo)	38	
(range)	(13-174)	
below 18-month old	3	6
INSS stage		
2B	1	2
3	6	12
4	43	86
primary site		
adrenal	37	74
retroperitoneal	8	16
mediastinum	4	8
unknown	1	2
pathology		
neuroblastoma	46	92
ganglioneuroblastoma, nodular	4	8
MYCN status		
amplified	20	40
not amplified	30	60
DNA index		
Diploid	28	56
Hyperdiploid	10	20
Unknown	12	24
NSE at diagnosis (mg/dl)	353.8	
(range)	(16.3-2075)	
VMA at diagnosis (mg/μg Cr)	40	
(range)	(3.3-564)	
HVA at diagnosis (mg/μg Cr)	100	
(range)	(5.6-1190)	

C. 研究結果および考察

1) JNBSG NBHR07の結果

3年全生存率(OS)は69.5%±6.6%、3年無増悪生存率(PFS)は30.5%±7.9%であった。プロトコール治療完了は39例で、11例が治療中止となった。中止理由(複数回答)は6例が効果不十分、6例が患者家族の希望、3例がPBSC採取困難、2例が合併症のため遂行困難であった。MEC大量療法前に増悪しプロトコール中止した症例は4例、大量療法は33例で施行可能であった。

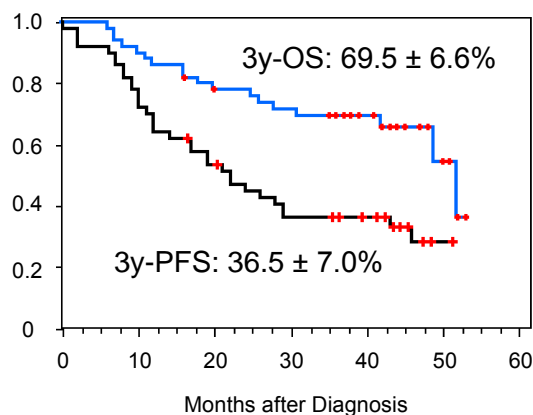


図2 3年無増悪生存率、粗生存率

2) 大量化学療法

JNBSG NBHR07において、2009年3月までに治療された16例中3例が大量MEC療法後に、Capillary Leak Syndromeを併発して死亡した。このことから、2009年4月に改訂MEC療法として、Melphalanを先行投与した後に、Carboplatin, Etoposideを使用することとした(図2)。この改正後は、Capillary Leak Syndromeの発症は認めなかった。

2011年ASCO総会でLadensteinらにより、SIOPENによるMEC療法とBU+LPAM療法のランダム化の結果が発表された。これによれば、MEC療法群282例の3年EFSは33±3%、BU+LPAM療法281例の3年EFSは49±3%であり、P<0.001で有意にBU+LPAM療法が良好であった。この成績の差は、病期に関わらず同様の傾向があり、BU+LPAM療法群で有意に再発率が低い(47% vs 60%, P=0.001)ことに関連していた。また、副作用としてBu使用によるVODの発症が危惧されたが、Grade3の発症率が5%と許容範囲と報告された。

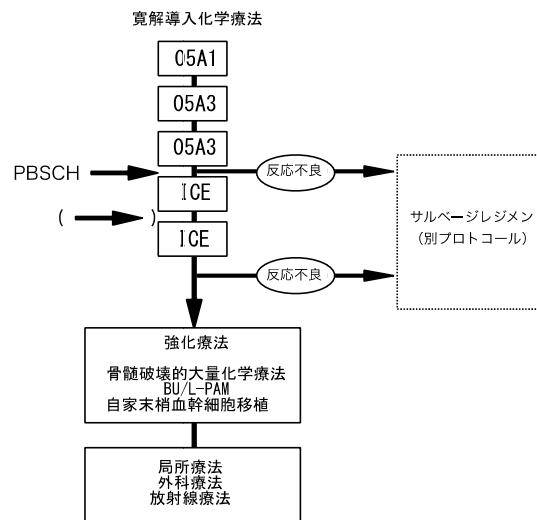
以上の結果を踏まえ、わが国でもBU+LPAM療法を導入する動きが高まり、次期プロトコールでは、大量化学療法としてBU+LPAM療法を採用することとなった。

3) 寛解導入療法の検討

寛解導入療法に関して、JNBSG NBHR07 の特徴は、アントラサイクリンとして、THP-ADR を使用していることと、寛解導入療法にVP16 を用いていないことにあった。これは、続く大量 MEC 療法が、より効果的となることを意図した治療戦略であった。今回、従来の寛解導入療法を継続した上で、大量 MEC 療法の代わりに BU+LPAM 療法を導入した場合、表に示すように、CBDCA や VP16 といった、神経芽腫に有効であると考えられる薬剤が入らないことになる。欧米の標準的寛解導入療法は、神経芽腫に効果があると考えられるほとんど全ての薬剤のコンビネーションで構成されており、その意味でバランスの悪さは否めない。

	SIOPEN (CEM)	SIOPEN (BU/MEL)	JNBSG	JNBSG (BU/MEL)	JNBSG (ICE)
CPM	4200	4200	10800	10800	6000
IFO	-	-	-	-	18000
DXR	90	90	-	-	-
THP-ADR	-	-	200	200	120
VCR	16	16	7.5	7.5	4.5
CBDCA	3200	1500	1600	-	1600
CDDP	320	320	500	500	300
VP16	2752	1400	1000	-	900
TOPO	15	15	-	-	-
MEL	210	140	200	180	180
BU	-	16mg/kg	-	16mg/kg	16mg/kg

ICE 療法は、東海地区の高リスク神経芽腫治療に用いられてきた治療法であり、海外でも神経芽腫治療の併用療法として評価が高い。次期プロトコルでは、従来の 05A3 療法の 2 コースをこの ICE 療法に変えることで、CBDCA や VP16 を寛解導入療法に組み込み、寛解導入率の向上に寄与できることを目指した。この導入によって、プラチナ系抗がん剤の使用量は SIOPEN とほぼ同様となり、VP16 の使用量も以前の大量 MEC 療法を用いた場合と遜色のないレベルにすることが可能となった。



4) サルベージプロトコルの検討

JNBSG NBHR07 では、50 例の登録中、プロトコル治療完了は 39 例で、11 例が治療中止となった。6 例が効果不十分であったため治療中止となっている。そのため、次期プロトコルでは、治療中止例を出来る限り減らすことを目的として、サルベージプロトコルを導入することを考えた。SIOPEN の NBL1.5 プロトコルでも、反応性が良くなかった症例を対象として、TVD (Topo+VCR+DXR) 療法を施行している。SIOPEN では、反応性の判断を寛解導入療法後の転移巣の制御によって規定して、転移巣の寛解が得られていない症例を対象に 2 コースの TVD 療法を追加している。

サルベージプロトコルの使用薬剤、プロトコルに入るための治療効果判定基準については、今後の検討が必要である。

5) 今後の治療プロトコル

抗 GD2 抗体に関して、臨床試験が行われているが、現在の所、対象症例は再発難治症例に限られているため、今回の次期プロトコルに組み込むことは、時期尚早と考えられる。しかし、今後、対象症例が初発例に拡大された場合、抗 GD2 抗体を大量療法後の免疫療法

として、新規プロトコルに組み込む必要があるものと考えられる。

ALK mutation に関しては、近年予後不良因子の一つであることが示されている。F1174L 変異は予後が悪く、R1275Q 変異の予後は、F1174L 変異と比較して、それほど悪くない。ALK inhibitor の有効性に関しては、その変異パターンによって大きく異なることが報告されつつある。R1275Q 変異に対しては、既存のALK inhibitor が有効である可能性があり、今後の研究に期待したい。

E . 結論

JNBSG NBHR07 を、次期プロトコルの対象群として、臨床研究を行うこととした。治療骨格としては、寛解導入療法にICE 療法を組み込み、大量化学療法として、BU+LPAM を用いることとした。サルベージ療法として、反応性が不良な症例に対して、大量療法前にTopo などを用いることを計画している。今後、抗GD2 抗体の導入などが可能な状態となれば、免疫療法として抗GD2 抗体を組み込むことが出来ると考えられる。

F . 健康危険情報

なし

G . 学会発表・論文発表

1) Miki Ohira, Takehiko Kamijo, Yohko Nakamura, Kimikazu Matsumoto, Masa-aki Kumagai, Atsuko Nakazawa, Tetsuya Takimoto, Takashi Fukushima, Tatsuro Tajiri, Hitoshi Ikeda, Akira Nakagawara

RISK CLASSIFICATION OF NEUROBLASTOMA BASED ON GENOMIC PROFILES: FOR FUTURE TAILOR-MADE THERAPEUTIC STRATEGIES IN JAPAN

45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, Sept25-28, 2013

2) Tomoro Hishiki, Tatsuo Kuroda, Tatsuro Tajiri, Akihiro Yoneda, Kazuaki Tokiwa, Toshihiro Muraji, Kiminobu Sugito, Kimikazu Matsumoto, Masaaki Kumagai, Toshinori Soejima, Tetsuya Takimoto, Hideto Takahashi, Atsushi Matsumoto, Junichi Hara, Hitoshi Ikeda, Akira Nakagawara

Japanese Neuroblastoma Study Group

Review of surgical treatment in patients enrolled in the JNBSG high-risk neuroblastoma clinical trial (A phase II study of multidisciplinary approach to establish standard treatment for advanced neuroblastoma) - A report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)

45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, Sept25-28, 2013

H . 知的財産権の出願・登録状況

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 七野 浩之 公立阿伎留医療センター小児科部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

我々日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）は、神経芽腫高リスク群に対する新規治療法を開発することを目的に平成23年度から「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第 相臨床試験」を行っている。第1例目の登録は平成23年5月26日に行われ、以降平成26年1月10日現在で、予定登録数の80%（47例）が解析対象症例として登録された。そのうちの44例が適格例、3例が不適格例であった。不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数（30例）に達した平成25年11月時点で有効性（無効中止）の中間解析を実施し、JNBSG 効果安全性評価委員会により無効中止の必要はないと判定された。

これまでのところ本臨床研究計画に関連した治療関連死も治療期間中または治療終了後30日以内の死亡例もない。重篤な有害事象としてのgrade4の非血液毒性は15例が認められたが、いずれも改善している。今後引き続き詳細な安全性評価を行っていく。

A. 研究目的

目的

アメリカ Children's Oncology Group (COG) リスク分類で高リスクと判定されかつ診断時原発腫瘍を切除することが不適格であると判断される180日以上18歳0日以下の神経芽腫患者の予後を改善するための治療計画、すなわち寛解導入化学療法及び骨髄破壊的大量化学療法（自家造血幹細胞移植を併用）を外科療法及び放射線療法より先行して行うことにより化学療法の時間強度と全体の治療強度を増す治療計画の安全性と有効性を評価することを目的とする。

プライマリー エンドポイント：3年無増悪

生存割合

セカンダリー エンドポイント：3年全生存割合、有害事象発生割合、局所療法前における奏効割合

背景

神経芽腫は、脳腫瘍を除く小児悪性固形腫瘍の中では最も多く発生する。その生命予後は世界で最も良好な3年無増悪生存割合でも40%台に過ぎず、またその急性毒性や晩期障害も重篤である。より有効性の高くより安全性の高い最適な治療法が求められている。

B. 研究方法

1) 化学療法

シクロホスファミド (CPA) / ビンクリスチン (VCR) / ピラルピシン (THP) / シスプラチン (CDDP) からなる寛解導入化学療法を計 5 コース行い、その後自家造血幹細胞移植を併用したメルファラン (L-PAM) / エトポシド (VP-16) / カルボプラチン (CBDCA) からなる骨髄破壊的大量化学療法を行い、さらにその後外科療法及び放射線療法を行う。

2) プロトコール治療と取り決め

2)-1 プロトコール治療の概要

以下の(1)~(6)の順序で行う一連の治療をプロトコール治療と規定する。

(1) 寛解導入化学療法として 05A1 療を 1 コース施行する。

(2) 引き続いて寛解導入化学療法と 05A3 療法を 4 コース繰り返す。

(3) 寛解導入化学療法第 3~4 コース目が終了した後の骨髄回復期に自家末梢血幹細胞採取を施行する。

(4) 寛解導入療法終了後、大量化学療法 (MEC 療法) + 自家造血幹細胞移植療法 (自家 SCT) を施行する。

(5) 大量化学療法後に状態が安定した後、外科療法を施行する。

(6) 術中放射線照射または外科療法後に局所放射線療法を施行する。

2)-2 寛解導入化学療法 (05A1 療法と 05A3 療法)

以下の薬剤投与計画を 05A1 療法、05A3 療法と名づける寛解導入療法を行う。

4 週 (28 日) ごとに定期的に繰り返す。

初回第 0 週は 05A1 療法を、その後の 4 回 (第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週にそれぞれ開始する) は 05A3 療法を繰り返す。

05A1 療法

CPA1,200 mg/m²/日、第 1 日、点滴静注

VCR1.5 mg/m²/日、第 1 日、静注 (緩徐に静注)

THP、40mg/m²/日、第 3 日、静注 (点滴静注 or 緩徐静注)

CDDP20mg/m²/日、第 1-5 日、24 時間持続点滴静注

05A3 療法

CPA1,200mg/m²/日、第 1,2 日、点滴静注

VCR) 1.5mg/m²/日、第 1 日、静注 (緩徐に静注)

THP40mg/m²/日、第 3 日、静注 (点滴静注 or 緩徐静注)

CDDP20mg/m²/日、第 1-5 日 24 時間持続点滴静注

3) 末梢血幹細胞または自家骨髄の採取

採取時期と末梢血幹細胞動員

上記寛解導入化学療法第 3 コース目または第 4 コース目などの化学療法終了後または好中球減少期から、造血幹細胞の末梢血中への動員のための用法用量で規定された方法で

G-CSF (レノグラスチム: 10 µg/kg/日またはフィルグラスチム: 400 µg/m²/日) の連日皮下注射 (乳幼児または出血傾向のため皮下注射が困難な場合、静脈注射も可) により末梢血幹細胞動員を行い、血球回復期に末梢血幹細胞採取を行う。

4) 末梢血幹細胞採取が不十分な場合の対応

末梢血幹細胞採取にて、CD34 陽性細胞数が 2x10⁶/kg 患者体重に満たない場合は、さらに 05A3 療法 1 コースを施行後に同様に末梢血幹細胞の動員を行い採取する。

CD34 陽性細胞数の合計が 2 × 10⁶/kg 患者体重に満たない場合は、第 20 週までに自家骨髄を追加採取して併用するか、あるいは自家骨髄単独に切り替えるなど、試験担当医師の判断と施設の状況によって最も適切と思われる方法で対処を行う。

5)大量化学療法および自家造血幹細胞救援療法

MEC療法と造血幹細胞輸注

以下の薬剤投与計画を 09MEC療法と名づける。このレジメンで骨髄破壊的大量化学療法を行った後の day 0 に、既に採取・凍結保存しておいた自家造血幹細胞を用いて救援療法を施行する。幹細胞輸注手技及びその後の支持療法に関しては、施設の取り決めに従って施行する。

09MEC療法

L-PAM100mg/m²/日、第-9、-8の2日、静注 or 点滴静注

VP-16 200mg/m²/日、第-7~-4の4日 点滴静注

CBDC400 mg/m²/日、第-7~-4の4日 24時間持続点滴静注

6)原発巣の摘出

大量化学療法後の原発巣摘出手術を安全に施行するためには、外科療法開始基準を満たすまで患児の全身状態が改善していることが重要である。加えて、患児の全身状態を慎重に評価し、安全な外科治療を心がけることが必要である。

また、大量化学療法後の外科治療は、小児腫瘍手術に精通した外科医が、外科チームのリーダーシップをとって手術および周術期管理を行うことが望ましい。

原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。腫瘍切除範囲に関して判断に迷う場合は外科治療委員会にコンサルトする必要がある。このため外科療法ガイドラインを作成した。

7)放射線療法ガイドライン

放射線療法を標準的に行うためにガイドラインを作成した。(詳細は省略)

8)治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合には、研究事務局への問い合わせ体制を強化した。

C. 研究結果

1)計画立案、施設参加、IRB承認、登録開始
全国JNB SG参加施設に対し周知を行い、臨床試験への参加を要請した。その結果現在までに52施設でIRB承認が得られ、登録が開始された。

予定登録数は3年間で66例、と規定した。なお3年間の登録数が66例に満たない場合は、66例に達するまで症例登録を継続することとする。

登録期間:3年。観察期間:3年。総研究期間:6年。

有効性の中間解析については、登録途中で、予想よりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合には登録を中止する(無効中止する)目的で、登録期間中に1回の中間解析を行う。ただし、有効中止はしない。中間解析は不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数(30例)に達した時点で行う。

セカンダリー エンドポイントの一つである「自家造血幹細胞移植後(外科療法前)における奏効割合」を用いて、試験中止の判断を行うための解析を行う。また、「自家造血幹細胞移植後(外科療法前)までのプロトコール治療中止症例割合」も試験中止の判断に用いる。自家造血幹細胞移植後(すなわち局所療法まで)のプロトコール治療中止の主な理由は進行病変のためと予測され、これは有効性を反映すると考えるためである。

2)倫理的事項

患者の保護

本臨床試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本臨床試験を実施する。

プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

健康被害補償

本臨床試験は厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」に規定された介入研究に該当する。平成21年4月1日から見直された臨床研究に関する倫理指針によると、介入研究においては、過失責任がない場合でも、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするための補償措置を行うかどうかを規定するように求められている。一般に、臨床試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合、医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償されることがある。本試験は通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものであるが、対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑みた場合、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される一方、本試験で用いられる抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品である。

すなわち本臨床試験は、重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤を多数使用するものであり、元来、補償保険の概念に馴染まないと考えられる。また、現時点では、損害賠償保険会社では抗がん剤や血液製剤あるいは免疫抑制剤等を使用した場合の損害については支払いの対象とならないとしており、実際の運用上も補償保険の契約を結ぶことはできない状況である。

このような場合には、過失責任がない場合の被験者保護については、実際の医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完することが可能と考えられると厚生労働省指針でも解説されており、本試験でもこの考え方を採択する。

すなわち、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段として講じることとし、薬剤による健康被害や過失責任が無い健康被害に対する金銭的な補償は行わない。なお、本試験では金銭的な医療費の補助や報酬は無い。

本試験の実施に伴い、各医療機関における試験責任医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、各自が医師賠償責任保険に加入することが望ましい。

3)登録進捗状況

平成26年1月現在での登録例は予定登録数の80.0% (47例) が登録された。

進行神経芽腫は、発見時すでに症状が相当に重篤な症例が少なくないため、臨床試験には登録できず、救命を優先して臨床実践を行わざるを得なかった症例が少なからず認められた。また、IRB未承認のために臨床試験に登録できない症例も少なからずみられたため、データセンターと研究事務局が協力し、参加施設にIRBの承認作業を進めるように依頼した。その結果現時点では登録の進捗状況は予定よりやや遅延しているがほぼ予定どおりの登録がなされている。

4)データセンターによる臨床試験運営作業およびモニタリング作業内容

データセンターにおいて実際の症例登録を初めとした臨床試験の運営運用を行った。臨床

試験事務局はデータセンターと協力し、個々の問題となる案件について適宜判断を行なった。

データセンターにおける業務

モニタリング毎の追跡調査

CRF の回収状況チェック

未回収 CRF についての問い合わせ

マニュアルチェック

CRF 不明点・未記入の問い合わせ

データ入力

集計

上記のようにデータセンターと参加施設の努力により遅滞無く CRF が回収されている。研究事務局は CRF レビューを 25 年度は 2 回行なった。

5)治療経過

臨床試験が継続中であり、治療経過についてはまだ公表される状況ではない。

登録 47 例中臨床試験治療中が 3 例、治療完了が 30 例、治療中止が 14 例である。

5)-1 プロトコール逸脱について

治療期間に関するもの

寛解導入化学療法：該当例なし

大量化学療法：1 例。開始予定気管内に急性副鼻腔炎となり治療開始を延期した。安全性を優先した適切な判断と評価する。

外科療法：1 例。外科療法開始が大量化学療法後の有害事象からの回復を待ち遅延した。

安全性を優先した適切な判断と評価する。

放射線療法：2 例。1 例は放射線療法開始が大量化学療法後の有害事象からの回復を待ち遅延した。安全性を優先した適切な判断と評価する。もう 1 例は外科治療の開始が遅れたためこの影響で放射線治療の予約待ちで遅れた。外科治療を安全に施行するための判断のため適切な判断と評価する。

5)-2 不遵守

投与開始規準の不遵守

該当例なし

投与日の不遵守

4 例。感染症および有害事象からの回復を待ち遅延した。適切な判断である。

投与量および投与量変更規準の不遵守

27 件。詳細は省略する。

検査と評価項目に関する不遵守

少なくない件数に認められた。いずれも注意喚起と判断した。さらに周知を行う。

5)-3 安全性の評価

重篤な有害事象

治療関連死と報告された症例：該当症例なし

治療期間中または治療終了 30 日以内の死亡：該当症例なし

Grade4 の非血液毒性：15 例

その他重大な医学的事象：1 例

D. 考察

本臨床試験の開始は、日本における進行神経芽腫に対する新規治療の開発を目指すものであり、その意義は以下の 4 つである。1985 年以来、我が国の地域標準として行われてきた化学療法レジメンを基本としながら、既に分かっている毒性のプロファイルを基に修正を施した 05A1 及び 05A3 レジメンの安全性評価を行い、寛解導入療法の最適化を図る。局所遅延療法という新たな概念を適用する事によって、化学療法の治療強度を上げるといふ戦略の有効性を評価する事を目指す。外科療法および放射線療法などの治療方針を可能な限り統一したガイドラインを設定し、施設間の手技格差によるバイアスを最小化するとともに、従来、臨床試験に慣れていなかった当該分野の専門医師の意識を高め、今後

の臨床試験の礎とする。

該当なし

欧米諸国と同等レベルの整備された臨床研究体制の確立を行う。

2. 学会発表

該当なし

現在まだ臨床試験の登録期間中であり、有効性については結論を出す段階ではない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

安全性についてのモニタリング・情報伝達・解析は逐次実施されており、順調に体制整備がなされていると考えられる。

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

E. 結論

臨床試験の運営は順調に行え、有害事象などの問題点発生時にも順当に運営が行えた。

F. 健康危険情報

施設からの有害事象報告で得られた情報は、これまでのところ全て臨床試験企画段階から予期された範囲内のものであり、いずれも効果安全性評価委員会の判断でも、臨床試験継続に問題なしと結論されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 上條 岳彦 千葉県がんセンター 部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

神経芽腫の新規リスク分類構築へ向けて、神経芽腫検体の網羅的遺伝子解析を行った。日本の神経芽腫 4S 症例において 11q LOH が重要な予後因子である可能性を見出した。

A. 研究目的

現在次期神経芽腫治療プロトコルの作成に向けて、現行のリスク分類の改定が検討されている。次期のリスク分類では既に欧米で導入されている INRG 分類が導入される予定であるが、このためには染色体 11q LOH の臨床的意義を明らかにする必要があり、過去の解析結果からこれを検討する。

B. 研究方法

千葉県がんセンター神経芽腫症例のアレイ CGH 解析を行い、特に病期 4S 症例において生存とゲノムパターン (11q) の関連を検討する。

(倫理面への配慮)

千葉県がんセンター倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言、臨床研究指針に則って実施された。

C. 研究結果

病期 4s のゲノム解析 (1p, 11q, 17q, MYCN, ALK) を JNBSG 登録症例 15 例、千葉がん登

録症例 27 例について行った。千葉がん登録症例中、2 例において 11qLOH が認められ、2 例とも死亡していた。JNBSG 登録症例中 2 例において 11qLOH が認められ、このうち 1 例で増悪が見られた。

D. 考察

症例数が少数であり、有意差は得られなかったが、病期 4S の神経芽腫症例では 11qLOH が重要な予後因子である可能性があり、病期 4S でゲノムパターンで P2S または P3S の症例では注意が必要であると思われた。

E. 結論

次期神経芽腫治療プロトコルの作成においては、世界各国に合わせてリスク分類の改定が必要であり、ゲノム情報特に 11q LOH の解析を行う必要があると認識された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takagi D, Kamijo T他. Shf, a novel adaptor protein, interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. Cancer Sci.

104:563-572, 2013

2. Honda S, Kamijo T他 RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients. Pediatr Surg Int.

t. 2013 29:1147-52.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 菊田 敦 福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児腫瘍部門病院教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨 日本全体の小児がん研究の統合に向けた日本小児がん研究グループ(JCCG)構想に対して、日本小児がん・白血病研究グループ(CCLSG)の運営委員長として準備委員会に参加し、今後の研究グループとしての在り方、方向性に関して意見を述べ、組織の構築に向け進行中である。

- A. 研究目的
国内の造血器腫瘍と各固形腫瘍の臨床研究基盤を統一し、効率的に標準治療を開発し、海外との共同研究を進めながら、新規薬剤の開発、小児がんの基礎研究を推進し、小児がんの治療成績向上に貢献することである。
- B. 方法
造血器腫瘍に対する臨床研究グループである JPLSG (TCCSG, CCLSG, JACLS, KYCCSG 統合組織) と各固形腫瘍研究グループ代表を中心とする準備委員会を結成し、在り方、方向性、タイムスケジュールを決定する。
- C. 活動実績
これまで 4 回の設立準備委員会に参加し、JCCG の全体構想、法人化、研究体制、研究費獲得等について意見を述べた。これらの経緯、今後の方向性に関して CCLSG 内で報告し、グループ内の意見調整を行った。
- D. 考察
- E. 結論
CCLSG としては JCCG 全体構想には賛成であり、引き続き準備委員会に協力していくことが確認された。また、できるだけ議論の内容に関して透明性を持って公開してほしいという要望が出された。
- F. 健康被害管理
該当なし。
- G. 研究発表
該当なし。
- 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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 副島俊典 兵庫県立がんセンター放射線部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

JNBSG HR10 試験の放射線治療の品質管理を行った。その結果、概ねプロトコールに準じた治療法で治療されていることが確認された。

A. 研究目的

多施設共同試験において放射線治療を適切に行なわれているかどうかの品質保証検証は重要である。海外においてもInternational Society of Paediatric Oncology (Europe) Neuroblastoma Group (SIOPEN) の検討で、48%の症例で適切な放射線治療が行われていなかったという報告もある。日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) での放射線治療の品質管理を現在登録集積中のJNBSG HR10試験について行うとともに、今後の放射線治療プロトコールについて検討した。

B. 研究方法

今回JNBSG HR10試験に登録された症例のうち14例の放射線治療品質保証を行っている。

（倫理面への配慮）

JNBSGにおける臨床試験に関してはJNBSGにて倫理審査を実施し、各参加施設においては倫理委員会もしくは治験審査委員会の承認を受けている。また、放射線治療に関する資料の提

出にあたっては ID、氏名などの個人情報はマスクして提出してもらった。

C. 研究結果

放射線治療の品質保証にて5例は遵守、9例は判定不能であったが、2次元的には大きな違反はないと考えられた。

D. 考察

今回の検討では放射線治療に関して概ねプロトコールに準じた治療を行っていると判断した。しかし、現在大部分の放射線治療施設では3次元の放射線治療が施行されており、今後は腫瘍体積などの画像を提出していただき、放射線治療の品質保証を行うことが重要であると考えられた。

E. 結論

JNBSG HR10 試験の放射線治療の品質管理を行った。その結果、概ねプロトコールに準じた治療法で治療されていることが確認された。

F. 健康危険情報

分担研究報告書につき不記載(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 足立壮一 京都大学人間健康科学系専攻 教授

AML 新規治療開発に関する研究

AML 研究の総括

研究要旨 平成 22 年度から、小児 AML に対する標準的治療法の確立を目指して、全国の施設から登録が見込め、かつ質の高い臨床研究が可能である日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとに *de novo* AML に対する臨床研究 (AML-05) を実施してきた。AML-05 の治療成績はすでに論文報告し、世界トップレベルの治療成績を維持しているが、依然として他の造血器腫瘍疾患に比べて治癒率が低い。現在 AML-05 余剰検体を用いた新規予後因子探索を行っているが、新規臨床試験 (AML-12) において、網羅的遺伝子解析や多次元フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変 (MRD) 解析を遂行することにより、新規治療法開発による治癒率の向上が期待できる。

A . 研究目的

網羅的遺伝子解析や多次元フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変 (MRD) 解析を遂行することにより、小児急性骨髄性白血病 (*de novo* AML) に対する標準的治療法を確立し、治療成績の向上を図る。

B . 研究方法

1. *De novo* AML に対する新規臨床試験の立案及び遂行

本邦初の小児 AML ナショナルスタディ AML-05 臨床試験では、2006 年 11 月～2010 年 12 月の間に計 485 例 (適格 443 例) の症例が登録され、2012 年 5 月にデータの固定を行い、解析を実施した。その結果 3 年 EFS 54.2%、3 年 OS 73.1%と、AML99 と遜色のない治療成績が得られた。このように、AML99、AML-05 と発展させてきた小児 AML に対する治療戦略を踏襲した上で、更なる治療成績の向上を図るべく、小児急性骨髄性白血病を対象とした初

回寛解導入療法におけるシタラビン投与方法についてランダム化比較検討、および寛解導入後早期の微小残存病変の意義を検討する多施設共同シームレス第 Ⅱ 相臨床試験:AML-12」を計画した。AML-12 では、初回寛解導入療法において、Ara-C の持続静注法とミトキサントロン (MIT)、VP-16 を組み合わせた標準的レジメン (ECM) に対して、大量 Ara-C 療法と MIT、VP-16 を組み合わせた試験レジメン (HD-ECM) のランダム化比較試験を実施し、小児 AML に対する初回寛解導入療法における大量 Ara-C 療法の意義を検証する。また、初回寛解導入療法後の多次元フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変 (MRD) が小児 AML において最も強力な予後因子であることが明らかになったことを受けて、AML-12 臨床試験でも、MRD 検査システムを整備し、その臨床的意義についても検証することにした。AML-12 の主たるエンドポイントは、3 年 EFS と初回寛解導入療法後の MRD 陽性率である。

2. 多次元フローサイトメトリー法を用いた MRD 検出システムの確立

AML-D11, 再発 AML 観察研究における MRD 中央診断施設として、三重大学と協力して、AML-D11 登録症例及び、京大関連病院施設の de novo AML 症例の初診時及び寛解導入終了後の MRD 測定を多次元フローサイトメトリー (FACS) 法にて測定した。

3. AML-05 余剰検体による新規予後因子の同定

AML-12 の次期プロトコール作成時の治療層別化の指標となる予後因子の同定及び、de novo AML の WHO 第 4 版診断確定のため、以下の遺伝子解析を遂行した。(1)CEBPA 変異 (2)CBF-AML 症例における c-kit 変異 (3)MLL-AML 症例における Evi-1 発現量

C. 研究結果

1. De novo AML に対する新規臨床試験の立案及び遂行

AML-05臨床試験の解析により得られた5つの知見 1)予後良好のCore-binding factor (CBF)群のEFSがAML99と比較して低下したが、アントラサイクリン系抗がん剤の過度な減量が原因と考えられたこと、2)非CBF群ではAML99と比較して治療コース数および移植適応を減らしたにも関わらず同等の治療成績が得られたこと、3)乳児例では寛解導入療法中の合併症が多く、投薬量の調節が必要であること、4)骨髄異形性症候群 (MDS) 関連の異常を有するAMLは予後不良であること、5) FLT3-ITD陽性AMLでは寛解導入例の予後は第1寛解期における同種造血幹細胞移植により良好であったが寛解導入率自体が不良であったため陽性例全体の治療成績向上は得られなかったこと、について国際学会において報告を行った。更に1)および3)についてはそれぞれLeukemia誌と International Journal of Hematology誌に論文発表を行った。2), 4), 5)についても現在論文

作成中である。

次期AML-12臨床試験について、2012年12月17日にAML-12実施計画書第1版を完成させた。日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の審査を経て2014年1月6日に承認された。今後、各参加施設のIRB審査を経て、2014年春の試験開始を予定している。

2. 多次元フローサイトメトリー法を用いた MRD 検出システムの確立

京都大学医学部附属病院及び京都大学人間健康科学系専攻の研究室において、AML-D11 登録症例及び de novo AML 症例の初発時及び寛解導入療法後の検体を用いて、多次元 FACS 法にて全例、解析可能であった。

3. AML-05 余剰検体による新規予後因子の同定

1)CEBPA 変異 ; AML-05 症例で解析可能であった 317 例中、変異なし 270 例、single 変異 26 例、double 変異 21 例であった。変異症例は正常核型に多く、FAB 分類で M1, M2 症例に多く見られた。Double 変異症例では、初診時白血球数が有意に高値であった。予後良好の CBF-AML 群を除くと多変量解析で、EFS, OS 共に変異群は有意に予後良好であった。

2)C-kit 変異 ; AML-05 登録 t(8;21)症例 122 例中、106 例が解析可能であり、direct sequence 法で変異陽性例は 49 例(46%)で、約半数が exon 17 変異例で、2 か所に変異を有する症例が、5 例であった。変異感度が 1% まで測定可能であった allele-specific PCR 法と上記の direct sequence 法の双方で変異可能であった 73 例で exon 17 の変異解析を施行した。Direct sequence 法では 10 例のみ変異陽性であったが、allele-specific PCR 法では 27 例が変異陽性例であり、allele-specific PCR 法のみで変異陽性であった症例は芽球の割合が低値であった。D816V, D816H, N822K 変異陽性例は、変異院生例と比較して有意に再発率が高く、D816V 変異例は

N822K 変異例と比較して再発率が高い傾向であった。以上より、c-kit 変異解析は、測定方法により、変異陽性率が異なり、また、変異部位により、再発率に差があることが示唆された。

3)Evi-1 発現量；AML-05 登録 MLL-AML 症例中 50 例が解析可能であった。高発現 18 例、低発現 32 例で、予後中間群で最も症例数の多い MLL-AF9 は 29 例で、高発現 11 例、低発現 18 例であった。多変量解析で MLL-AML 症例全体 MLL-AF9 症例共に、無病生存率($p<0.01$)が有意に不良であった。

D . 考察

現在，試験開始に向けて最終準備を行っている AML-12 臨床試験は 本邦小児 AML を対象とした初めての第 Ⅲ 相ランダム化比較試験であり，AML 治療の主要薬剤である Ara-C の寛解導入療法における使用法について検討する重要な試験である。更に，本試験では，小児 AML における最も重要な予後因子となる可能性の高い多次元 FACS 法を用いた微小残存病変(MRD)の意義についても検証が行われ、すでに解析系は検証済みである。今後、網羅的遺伝子解析を含む予後因子解析も精力的に行うことにより、小児 *de novo* AML に対する標準的治療法の確立および更なる治療成績向上に結び付くことが期待される。

E . 結論

AML-12 臨床試験の実施及び AML-05 余剰検体を用いた遺伝子解析、多次元 FACS 法による MRD 解析により，小児 *de novo* AML に対する標準的治療法の確立および治療成績の向上が期待される。

F . 健康危険情報

特に重篤な副作用は報告されていない。

G . 研究発表

1 . 論文発表

著書

1) 足立壮一：急性骨髄性白血病（小児）チーム医療のための血液がんの標準的化学療法、直江知樹、堀部敬三監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル社、東京都、2013 年 10 月 25 日第 1 版発行、279-293 頁

2) 足立壮一；小児急性骨髄性白血病、ここまできた白血病/MDS 治療、金倉讓編集、中山書店、東京都、2013 年 10 月 25 日第 1 版発行、233-241 頁

雑誌

1) Damgaard Sandahl J, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, Adachi S, Auvrignon A, H Beverloo HB, Cayuela JM, Chilton L, Fornerod M, de Haas V, Harrison CJ, Inaba H, Kaspers GJL, Liang DC, Locatelli F, Masetti R, Perot C, Raimondi S, Reinhardt K, Tomizawa D, von Neuhoff N, Zecca M, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, and Haslet H. (6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214 rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study on 62 patients. *Haematologica in press*

2) Daifu, T, Kato I, Kozuki K, Umeda K, Hiramatsu H, Watanabe K, Kamiya I, Taki T, Nakahata T, Heike T, Adachi S. The significance of genetic testing for t(8;16)(p11;p13) in congenital acute myeloid leukemia. *Ped Hematol Oncol in press*

3) Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y,

- Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer in press*
- 4) Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. *Brit J Haematol in press*
 - 5) Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park M, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders *Nature Genet* 2013 Nov; 45(11):1293-9.
 - 6) Sano H, Shimada A, Tabuchi K, Taki T, Murata C, Park MJ, Ohki K, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. WT1 mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 2013 Oct; 98(4):437-45.
 - 7) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer* 2013 Sep; 60(9):1513-9.
 - 8) Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, and Hayashi Y. *NUP98-NSD1* Gene Fusion and its Related Gene Expression Signature are Strongly Associated with a Poor Prognosis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2013 Jul; 52(7):683-93
 - 9) 高橋浩之, 盛武浩, 照井君典, 井上彰子, 落合秀匡, 金井理恵, 豊田秀実, 松野良介, 塩原正明, 中尾朋平, 富澤大輔, 多賀崇, 多和昭雄, 足立壮一. 小児急性前骨髄球性白血病に対する三酸化ヒ素による治療. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2013; 50(1): 32-37.
 - 10) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 2013; 27(12): 2413-6

- 11) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 2013; 98(5): 578-588
2. 学会発表
- 6) Shiba N, Yoshida K, Nagata Y, Kon A, Okuno Y, Shiraishi Y, Kato M, Park M-J, Ohki K, Takita J, Kanazawa T, Kudo K, Ito E, Sanada M, Tomizawa D, Tawa A, Adachi S, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome resequencing identifies somatic mutations of BCOR and BCORL1 transcriptional corepressor genes and major cohesin complex component genes in pediatric acute myeloid leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
- 7) Sano H, Ohki K, Park M-J, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. CSF3R gene mutations in myeloid malignancy of childhood. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
- 8) Ohki K, Park M-J, Sano H, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
- 9) Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive fusion gene analysis of pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
- 10) Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Oki K, Hayashi Y, Adachi S. Poor prognosis with different induction rate was observed in children with acute myeloid leukemia and FLT3-ITD according to the ITD/WT allelic ratio: a result from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
- 11) 富澤大輔, 多和昭雄, 渡辺智之, 齋藤明子, 康勝好, 気賀沢寿人, 小阪嘉之, 堀部敬三, 中畑龍俊, 足立壮一. 小児急性骨髄性白血病の治療成績: JPLSG AML-05

- 臨床試験より．第 116 回日本小児科学会
学術集会，2013 年 4 月 20 日，広島
- 12) 長谷川大一郎、工藤寿子、多和昭雄、照
井君典、岩本彰太郎、木下明俊、高橋浩
之、中山秀樹、齋藤明子、足立壮一；小
児急性骨髄性白血病寛解導入療法にお
いて支持療法が有害事象に与える影響
第 116 回日本小児科学会学術集会 広島
(2013.4.19～21)
- 13) 柴 徳生、朴 明子、舩戸道德、小林正
夫、木下明俊、足立壮一、荒川浩一、多
和昭雄、月本一郎、林 泰秀；小児骨髄
性白血病における GATA2 遺伝子変異の解
析 第 116 回日本小児科学会学術集会 広
島 (2013.4.19～21)
- 14) 原 勇介、柴 徳生、嶋田 明、工藤寿
子、富澤大輔、多賀 崇、多和昭雄、荒
川浩一、足立壮一、林 泰秀；NUP98-NSD1
融合遺伝子陽性例は小児急性骨髄背白
血病において予後不良である 第 116 回
日本小児科学会学術集会 広島
(2013.4.19～21)
- 15) Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D,
Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J,
Horibe K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama
H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki
T, Adachi S. Investigation of the
clinical significance of CEBPA
mutation in child AML; The JPLSG
AML-05 study. 第 75 回日本血液学会総
会，2013 年 10 月 11 日，札幌
- 16) Tokumasu M, Nagao M, Shimada A, Murata
C, Ohki K, Hayashi Y, Saito A, Fujimoto
J, Horibe K, Itoh H, Nakayama H,
Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T,
Yamaguchi H, Tawa A, Heike T, Adachi
S. Prognostic impact of *KIT*
mutations in t(8;21) childhood AML:
the JPLSG AML-05 trial. 第 75 回日本
血液学会総会，2013 年 10 月 11 日，札幌
- 17) Hara Y, Shiba N, Ichikawa H, Taki T,
Shimada A, Kudo K, Tomizawa D, Taga T,
Adachi S, Arakawa H, Tawa T, Hayashi
Y. *NUP98-NSD1* gene fusion is a strong
poor prognostic factor in pediatric
AML. 第 75 回日本血液学会総会，2013
年 10 月 11 日，札幌
- 18) Takahashi H, Matsushita H, Kinoshita
A, Taki T, Deguchi T, Kiyokawa N,
Hashii Y, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga
T, Tawa A, Adachi S, Yabe M, Miyachi
H. A diversity of cases in AML with
promyelocytic differentiation; A
report from JPLSG. 第 75 回日本血液
学会総会，2013 年 10 月 11 日，札幌
- 19) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D,
Terui K, Moritake H, Kinoshita A,
Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H,
Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H,
Koh K, Adachi S. Clinical
characteristics and outcome of
refractory/relapsed myeloid leukemia
in children with Down syndrome. 第
55 回日本小児血液・がん学会学術集会，
2013 年 11 月 29 日(プレナリー・セッシ
ョン)，福岡
- 20) Ohki K, Sano H, Park M-J, Hara Y, Shiba
N, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T,
Saito A, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K,
Adachi S, Hayashi Y. Low frequency
and poor prognosis of MLL-partial
tandem duplications in pediatric
acute myeloid leukemia using MLPA
method: the Japanese Pediatric
Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)
AML-05 trial. 第 55 回日本小児血液・

- がん学会学術集会 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
- 21) Yabe M, Matsushita H, Kinoshita A, Tokumasu M, Shimada A, Taki T, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Adachi S, Miyachi H. Detection of the KIT mutation and treatment response of acute myeloid leukemia associated with mastocytosis: A retrospective study of JPLSG-AML05. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
- 22) Kurosawa H, Sato Y, Okuya M, Fukushima K, Arisaka O, Park M-J, Matsui H, Inaba T, Inukai T, Fujimoto J, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Hayashi Y. Inhibitor of apoptosis proteins family genes expression in childhood AML. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
- 23) Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Arakawa H, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive fusion gene analysis of non-Down syndrome acute

- megakaryoblastic leukemia. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
- 24) 佐野弘純、嶋田 明、田淵 健、滝 智彦、村田知里、朴 明子、大木健太郎、外松 学、足立壮一、多和昭雄、小林良二、堀部敬三、土田昌宏、花田良二、月本一郎、林 泰秀; 急性骨髄性白血病における WT1 遺伝子変異の解析 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡市(2013.11.29-12.1)
- 25) 佐野仁志、大木健太郎、朴 明子、柴 徳生、原 勇介、外松 学、足立壮一、堀部敬三、多和昭雄、花田良二、月本一郎、林 泰秀; 小児骨髄性造血器腫瘍における *CSF3R* 遺伝子異常の解析 第55回日本小児血液・がん学会学術集会(福岡市)(2013.11.29-12.1)

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
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 堀部敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
センター長

AML 新規治療開発に関する研究
小児急性骨髄性白血病の遺伝子診断に関する研究

研究要旨 小児急性骨髄性白血病(AML)にみられる染色体異常で生じる8種類のキメラ遺伝子について、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)疫学研究に登録されたAML患者284例において診断時スクリーニング検査を実施した。うち4例は、*PML-RAR α* のみ検査した。284例中114(40.1%)でいずれかの遺伝子が同定された。内訳は、*AML1-ETO* 67例、*CBFB-MYH11* 17例、*MLL-AF9* 16例、*MLL-ELL* 3例、*MLL-AF6* 2例、*TLS/FUS-ERG* 1例、*PML-RAR α* 8例、*NUP98-HOXA9* 0例であった。また、FLT3-ITD解析をAML-05 536例、AML-P05 32例、AML-D05 77例、JPLSG疫学研究のDown症を伴わないAML登録の286例とDown症に伴うAML 10例、そして、AML-R11登録例8例の合計949例に行った。合計85例(9.0%)が陽性であった。AML-05においてFLT3-ITD/WTのアレル比と全生存率や無イベント生存率に有意差は認めなかったが、アレル比の低い群(ratio; <0.4)では高い群に比べ有意に寛解導入率が高かった。これらの結果を基に次期研究の遺伝子診断パネルを検討した。

研究協力者

嶋田 明 岡山大学小児科 講師
山下友加 名古屋医療センター 流動研究員
山田美穂 名古屋医療センター 研究助手

AML-05、AML-P05、および臨床試験登録終了後にJPLSG疫学研究に登録予定されたAML患者である。また、FLT3-ITDは、AML-D05以降のDown症に伴うAMLやAML-R11登録例も対象とした。

A．研究目的

小児急性骨髄性白血病(AML)におけるキメラ遺伝子スクリーニングおよびFLT3 Internal Tandem Duplication (ITD)の有無とFLT3-ITD/WTアレル比診断の臨床的有用性を検討する。

方法は、診断時の骨髄液あるいは末梢血の有核細胞からRNAを抽出し、定量的RT-PCR法によってAMLに代表的な8種類のキメラ遺伝子、*AML1-ETO*、*CBFB-MYH11*、*MLL-AF6*、*MLL-AF9*、*MLL-ELL*、*TLS/FUS-ERG*、*PML-RAR α* 、*NUP98-HOXA9*の測定を行った。

B．研究方法

対象は、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)で実施された臨床試験

FLT3-ITD検査は、清井らの方法(Kiyoi H, et al. Methods Mol Med. 2006;125:189-97.)に従って実施した。初発時骨髄検体からgenomic

DNAを抽出し、PCRを行い、陽性例をダイレクトシーケンスで確認した。*FLT3*-ITD/WT allelic ratioの解析は、10ngのDNAを鋳型として、蛍光色素が修飾されたprimerを用いてPCRを行い、*FLT3*-ITD部位を含む領域を増幅する。このPCR産物をフラグメント解析することにより、*FLT3*-WTとITDのフラグメントのピークの比より、アレル比を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、名古屋医療センターの臨床研究審査委員会およびJPLSGの研究審査委員会の承認を得て実施した。また、本研究は、臨床試験 AML-05、AML-D05、AML-P05、AML-R11 および JPLSG 疫学研究の一部であり、これらの臨床試験、疫学研究は日本小児血液学会臨床研究審査委員会、および参加施設の倫理審査委員会の承認を得て行った。すべての検体は、文書によるインフォームドコンセントを得た後に収集された。また、検体提出、収集においてすべて匿名化を行い、検体提供者の個人情報を適切に保護して実施した。

C . 研究結果

2011年1月から2014年1月までの間にJPLSG疫学研究に登録されたAML患者284例において診断時に8種類のキメラ遺伝子スクリーニング検査を実施した。うち4例は、*PML-RAR α* のみ検査した。284例中114(40.1%)でいずれかの遺伝子が同定された。内訳は、*AML1-ETO* 67例(23.6%)、*CBFB-MYH11* 17例(6.0%)、*MLL-AF9* 16例(5.6%)、*MLL-ELL* 3例(1.1%)、*MLL-AF6* 2例(0.7%)、*TLS/FUS-ERG* 1例(0.4%)、*PML-RAR α* 8例(2.8%)であった。一方、APL疑いと施設診断された4例のうち*PML-RAR α* 陽性例は2例のみであった。

FLT3-ITD 解析を AML-05 536 例、

AML-P05 32 例、AML-D05 77 例、JPLSG 疫学研究の Down 症を伴わない AML 登録の 286 例と Down 症に伴う AML 10 例、そして、AML-R11 登録例 8 例の合計 949 例に行った。合計 85 例(9.0%)が陽性であった。内訳は、AML-05 で実施した、536 例中 56 例が陽性、478 例が陰性、2 例が判定不能であった。AML-P05 では、32 例中 4 例が陽性、28 例が陰性であった。JPLSG 疫学研究では、Down 症を伴わない AML 登録の 286 例中、陽性例は 24 例で、261 例が陰性、1 例が判定不能であった。Down 症に伴う AML では、AML-D05 登録例と疫学研究登録例を合わせた 87 例中、陽性例は 1 例のみで、86 例は陰性であった。AML-R11 登録例 8 例は、すべて陰性であった。

AML-05 の *FLT3*-ITD 陽性例 44 中 38 例について、*FLT3*-WT と ITD のアレル比の測定を行ったところ、アレル比(ITD/WT)の中央値(範囲)は、0.63(0.11-4.47)で、2種類以上の ITD のフラグメントが 3 例で検出された。臨床的意義については、予後不良とされている 0.4 以上 28 例とそれ未満の 10 例において、全生存率や無イベント生存率に有意差は認められなかったが、寛解導入率はアレル比 0.4 未満の群では 91.7%に対し、0.4 以上の群では 53.1%と有意に低かった($p=0.018$)。

D . 考察

2014年1月までの1年間のキメラスクリーニング、*FLT3*-ITD スクリーニング実施例は 99 例であり前年とほぼ同等であった。キメラ遺伝子陽性例の比率は全体の結果とほぼ同じであった。これまでにスクリーニングを行った 949 例において、*NUP98-HOXA9* は一例も検出されなかったことから、次期研究からはスクリーニングに加えなかったこととした。また、次期治療研究に向けたキメラ遺伝子スクリーニングのパネルの検討において、新規

予後因子として、*NUP98-NSD1* を導入することとし、real-time PCR の検出系の立ち上げを行った。*NUP98-NSD1* では NUP98 の exon 12 で再構成を起こす頻度が高いが、他に本邦のグループで exon 11, exon 13 で再構成を起こす例も報告されており、これらに対応した multiplex real-time PCR の系を作成し、陽性患者より作成したプラスミドを用いて、EAC の基準に準じた測定系の立ち上げを行った。

FLT3-ITD 陽性率も例年と同等であった。昨年 FLT3-ITD/WT のアレル比を測定した 44 例について、アレル比の臨床的意義を検討したが、カットオフ値を 0.4 とした際には、寛解導入率に差が認められたが、予後に有意差は認められなかった。今後更に症例数を増やして、カットオフ値等についても検討する必要があると考える。

E . 結論

小児 AML において 8 つのキメラ遺伝子と FLT3-ITD のスクリーニング検査を実施し、FLT3-ITD について WT とのアレル比を検討した。今後、AML 治療層別において、より有用性の高い遺伝子スクリーニング検査項目の選定と方法の改良が必要と考えられた。

F . 健康危険情報

本研究による直接的な健康被害はない。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2013 Sep 14.

doi: 10.1111/bjh.12559. [Epub ahead of print]

2. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 2013 Nov;98(5):578-88.
3. Sano H, Shimada A, Tabuchi K, Taki T, Murata C, Park MJ, Ohki K, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. WT1 mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol*. 2013 Oct;98(4):437-45. _
4. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol*. 2013 Jul;98(1):74-88.
5. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S.

Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children.

Leukemia. 2013 Dec;27(12):2413-6.

6. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013 Jul;52(7):683-93.

2. 学会発表

1. 佐野仁志、大木健太郎、朴 明子、柴 徳生、原 勇介、外松 学、足立壮一、堀部敬三、多和昭雄、花田良二、月本一郎、林 泰秀 小児骨髄性造血器腫瘍におけるCSF3R遺伝子異常の解析 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.12.1 福岡
2. 佐藤弘純、嶋田 明、田渕 健、滝 智彦、村田知里、朴 明子、大木健太郎、外松 学、足立壮一、多和昭雄、小林良二、堀部敬三、土田昌宏、花田良二、月本一郎、林 泰秀 急性骨髄性白血病におけるWT1遺伝子変異の解析 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013.11.29 福岡
3. Hara Y, Shiba N, Funato M, Oki K, Park Mj, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y GATA2 mutations are found in pediatric AML but not in other leukemias including JMML 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.12 札幌
4. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T,

Tawa A, Taki T, Adachi S Investigation of the clinical significance of CEBPA mutation in child AML: The JPLSG AML-05 study 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11 札幌

5. Tokumasu M, Nagao M, Shimada A, Murata C, Ohki K, Hayashi Y, Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Yamaguchi H, Tawa A, Heike T, Adachi S Prognostic impact of KIT mutations in t(8;21) childhood AML: The JPLSG AML-05 trial 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11 札幌
6. Akira Shimada, Yuka Yamashita, Daisuke Tomizawa, Akio Tawa, Tomoyuki Watanabe, Toshiya Yokozawa, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hiroaki Goto, Yoshiyuki Kosaka, Akiko Moriya Saito, Junichiro Fujimoto, Keizo Horibe, Kentaro Oki, Yasuhide Hayashi, and Souichi Adachi. Poor Prognosis With Different Induction Rate Was Observed In Children With Acute Myeloid Leukemia and *FLT3*-ITD According To The ITD/WT Allelic Ratio: A Result From The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 5th ASH Annual Meeting, New Orleans 2013 Annual Meeting Abstracts Poster Sessions *Blood* 2013 122:3891.

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
なし
3. その他
なし

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 宮地 勇人 東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学 教授

AML新規治療開発に関する研究

形態中央診断システムの構築と運用に関する研究

研究要旨

小児急性骨髄性白血病（AML）に対する標準的治療法の確立を目指すための多施設共同臨床試験の実施において形態中央診断システムの構築は重要である。本研究の目的は、小児AMLの多施設共同臨床試験において構築した形態中央診断システムを継続的に運用し、WHO分類における形態診断の意義を検討することとした。多施設共同臨床試験のプロトコールは、24年度にAML-R11「小児急性骨髄性白血病(AML)初回骨髄再発例および寛解導入不能例に対するFludarabineを寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同後期第II相臨床試験」である。形態中央診断はプロトコールに従い、骨髄再発例および寛解導入不能例の治療前BMA-R1、寛解導入療法1後のBMA-R2の骨髄および末梢血塗抹標本にて実施した。25年度の形態中央診断件数はAML-R11が2件(内、BMA-R2の依頼が2件)であった。また、AML観察研究において、診断困難(初発)例について25年度9件の形態中央診断を行った。病型診断はFAB分類に加え、形態検査所見で該当するWHO分類を併記した。以上、小児AMLの形態中央診断のシステムは、小児AML多施設共同臨床試験において我が国で初めて導入後、良好な運営を継続的に行うことが出来た。小児AMLの形態中央診断を通して、WHO分類における形態診断の意義を明確化するとともに、細胞表面マーカー検査と染色体検査所見との相互関係から、形態検査の有用性ととも限界や課題が明らかとなった。

A. 研究目的

本研究では、小児急性骨髄性白血病（AML）に対する標準的治療法の確立を目指す多施設共同臨床試験において構築した形態中央診断システムを継続的に運用すること、AML観察研究における診断困難例の中央診断による診断支援を継続すること、およびWHO分類における形態診断

の意義を検討することを目的とした。

B. 研究方法

AMLの形態中央診断は、東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学(責任者:宮地勇人)に於いて行った。25年度における多施設共同臨床試験は、「小児急性骨髄性白血病(AML)初回骨髄再発例および寛解導入不能例に対するFludarabine

を寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同後期第 II 相臨床試験」(AML-R11)である。

対象患者は、再発または寛解導入不能の小児 AML で、形態中央診断の対象は、再発・寛解導入不能診断(BMA-R1)と本試験治療 (FLAG + IDA)後の寛解判定 (BMA-R2) 時の骨髄および末梢血塗抹標本にて実施した。完全寛解、骨髄再発の定義は、プロトコールにしたがった。

AML 観察研究において、個々の病院では診断が難しい症例に絞った中央診断による診断支援は、平成 23 年 1 月から開始し、平成 25 年度も継続して実施した。診断困難例の形態中央診断は、各施設からの事務局への要請と事務局での対象症例としての確認に基づき、実施した。病型診断は FAB 分類に加え、形態検査所見で該当する WHO 分類 (第 4 版、WHO-4) を併記した。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本小児血液学会及び日本小児白血病リンパ腫研究グループの倫理委員会の提唱するガイドラインに沿って、施設の倫理委員会で承認された臨床試験として行った。検体使用や取扱いは、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ保存検体の収集・保存と分譲に関する規約」にしたがった。ヘルシンキ宣言を遵守し、検体は個人情報保護のため連結不可能匿名化を図った。

C. 研究結果

形態中央診断の実施は、各施設から実施施設に送付された既染の末梢血および骨髄塗抹標本 (メイ・ギムザ/ライト・ギムザ、ペロキシダーゼ、エステラーゼ) について、臨床検査技師による細胞カウントを行った。続いて、検査専門医/血液専門医による形態診断と報告書作成を行った。

AML-R11 の臨床試験における 25 年度の形態中央診断件数は AML-R11 が 2 件 (内、BMA-R2 の依頼が 2 件) であった。

診断困難 (初発) 例について 25 年度 9 件の形態中央診断を行った。最終診断は、AML 診断小委員会にて、形態中央診断を踏まえて、染色体検査、キメラ遺伝子検査、細胞表面マーカー検査などの他の検査所見を総合して検討、議論の上で確定した。25 年度診断困難例 9 件の内訳は、AML with inv(16)(p13q22); (CBF /MYH11) 1 例、AML with MLL-AF9 / Mixed phenotype of Acute leukemia 1 例、AML with myelodysplasia-related changes (MRC) 3 例、Acute megakaryoblastic leukemia 1 例、Mixed phenotype of Acute leukemia 1 例、Transient abnormal myelopoiesis 1 例、Chronic myelomonocytic leukemia-2 1 例であった。POX 陰性白血病と形態診断した 4 例 (弱陽性を含む) は、形態にて AML with MRC 1 例、細胞表面マーカー所見にて、Acute megakaryoblastic leukemia 1 例、Mixed phenotype of Acute leukemia (MPAL) 1 例、Transient abnormal myelopoiesis 1 例と最終診断された。

D. 結論

小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する標準的治療法の確立を目指す多施設共同臨床試験において形態中央診断システムは初めて導入した後、継続的かつ円滑に運用することに成功した。多施設共同臨床試験「小児急性骨髄性白血病 (AML) 初回骨髄再発例および寛解導入不能例に対する Fludarabine を寛解導入療法の有効性と安全性を検討する多施設共同後期第 II 相臨床試験」(AML-R11)において形態中央診断システムを継続して運用した。さらに、観察研究において、個々の病院では診断が難しい症例に絞って中央

診断による診断支援を継続した。初発時の病型診断は FAB 分類に加え、形態検査所見で該当する WHO 分類を併記した。最終診断は、AML 診断小委員会にて、形態中央診断を踏まえて、染色体検査、キメラ遺伝子検査、細胞表面マーカー検査などの他の検査所見を総合して検討、議論の上確定した。

新 WHO 分類における形態診断の意義として、24 年度までの研究成果は、以下のごとく整理され、本研究でも確認が出来た。1) 病型に特異的な染色体・遺伝子異常 (recurrent cytogenetic abnormalities) と特徴的な形態所見があり、その総合的な評価によって染色体・遺伝子異常を推定可能な場合が多い。2) 細胞異形成の定量的評価が重要である。

3) 基本的な病型 (AML, not otherwise specified) は FAB 分類を踏襲している。

一方、形態診断においては、POX 陰性急性白血病、芽球比率 20%未満 (low percentage) 白血病、細胞異形成に乏しい MRC における限界があり、染色体・遺伝子異常や細胞表面マーカーの所見が最終診断の決め手となる。

E. 考察

WHO 分類は、治療予後を反映する病型情報を提供するものの、迅速性や簡便性等の点で必ずしも実用的でない。初発未治療の形態中央診断は、免疫形質、染色体検査やキメラ遺伝子検査の結果が不明の段階であり、WHO 分類の病型は暫定的である。形態中央診断は、WHO 分類における血液形態検査の意義を認識した上で行った。AML の新 WHO 分類は、分子病態の解明と臨床的意義の明確化を踏まえ、2008 年に第 4 版 (WHO-4) が公表された。WHO 分類は、形態、免疫形質とともに染色体・遺伝子異常に基づき体系化されている。すなわち、芽球 20%以上の症例におい

て、病型診断は定型的な染色体異常、細胞異形成および形態所見により序列化している。形態診断に基づく FAB 分類にない病型として、以下があり、これらは白血病細胞の形態診断に優先する。染色体・遺伝子異常、細胞異形成、

先行 MDS (WHO-4 で追加)、先行化学療法 (WHO-4 では治療薬で細分類しない)、ダウン症候群関連 (WHO-4 で追加)。

病型に特異的な染色体・遺伝子異常 (recurrent cytogenetic abnormalities) と特徴的な形態所見があり、その総合的な評価によって染色体・遺伝子異常を推定可能な場合が多い。診断困難例において、AML with t(8;21)(q22;q22); (RUNX1/RUNX1T1) や AML with inv(16)(p13q22); (CBF /MYH11) が相当する。一方、芽球が POX 陰性の白血病の場合、および芽球比率 20%未満 (low percentage) 白血病の場合は、形態診断は難渋する場合が多い。POX 陰性白血病は、形態診断における限界で、診断困難例 9 例中 3 例 (弱陽性を含めると 4 例) と多い。POX 陰性白血病と形態診断した 4 例は、形態にて AML with MRC 1 例、細胞表面マーカー所見にて、Acute megakaryoblastic leukemia 1 例、Mixed phenotype of acute leukemia 1 例、臨床所見 (0 歳児、ダウン症候群) を踏まえて Transient abnormal myelopoiesis 1 例と最終診断された。芽球比率 20%未満 (low percentage) 白血病では、Chronic myelomonocytic leukemia-2 1 例を認めた。骨髓低形成と骨髓標本不良であったが、芽球比率によっては、AML-M4/AML-MRC が考えられた。

AML with multilineage dysplasia (WHO-3) の病型診断の基準は、芽球 20%以上 (骨髓または末梢血)、2 系統以上の細胞異形成 (各系統 50%以上) で、予後不良因子とされる。第 4 版では、AML with MRC と名称変更され、基準として、MDS

既往、関連する染色体異常が追加された。診断困難例において、形態所見から AML-MRC と診断された 1 例を認めた一方、2 例は、2 系統の細胞異形成 50%未満のため、MRC 関連染色体異常(複雑型)より、AML-MRC と最終診断された。細胞異形成 50%未満、巨核球少なく観察できない場合の形態診断での限界がある。末梢血の血小板形態の異常の診断意義について検討が必要である。

以上、小児 AML の形態中央診断のシステムは、小児 AML 多施設共同臨床試験において我が国で初めて導入後、継続的に良好な運営を行うことが出来た。小児 AML の形態中央診断を通して、WHO 分類における形態診断の意義を明確化するとともに、細胞表面マーカー検査と染色体検査所見との相互関係から、その診断における有用性とともに、形態検査の限界や課題が確認された。小児 AML の形態中央診断は、その実施継続とともに、明らかとなった課題への取組みが必要となる。

G. 研究発表

1. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita1 A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in, higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid, leukemia in children. Leukemia 27, 2013; 2413-16.
2. Tanaka Y, Matsushita H, Tanaka Y, Maruki Y, Hayashi F, Kondo T, Asai S, Miyachi H. Elimination of interference by lipids in the low WBC mode in the automated

hematology analyzer XN-2000. Intern J Lab Hematol(2014, in press)

3. Tanaka Y, Matsushita H, Tanaka Y, Maruki Y, Kondo T, Asai S, Miyachi H. Evaluation of the body fluid mode of automated hematology analyzer XN-Series for extremely low peripheral White Blood Cell Counts. Intern J Lab Hematol (2014, in press).

4. Tanaka Y, Tanaka Y, Gondo K, Maruki Y, Kondo T, Asai S, Matsushita H, Miyachi H. Performance evaluation of platelet counting by novel fluorescent dye staining in the automated hematology analyzers XN-series. J Clin Lab Analysis (2014, in press)

5. Asai S, Okami K, Nakamura N, Shiraishi S, Sugimoto R, Damdinsuren A, Sato S, Matsushita H, Suzuki Y. Miyachi H. Localized or diffuse lesions of the submandibular glands in IgG4-related disease in association with differential organ involvement. J Ultrasound Med 2013;32 : 731-736.

H 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
予定なし
2. 実用新案登録
予定なし
3. その他
予定なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 林 泰秀 群馬県立小児医療センター院長

AML新規治療開発に関する研究
遺伝子診断

研究要旨：小児急性骨髄性白血病(AML)の発生には癌関連遺伝子、細胞増殖関連遺伝子の異常が AML の発症や進展と関連することが報告されている。遺伝子異常と臨床情報を比較検討することにより、予後因子となる遺伝子異常を抽出することができ、新薬開発の基盤の確立と治療成績の向上および副作用の軽減につながる。我々はこれまで AML99 と AML-05 登録症例を対象に癌関連遺伝子の解析を行い、*FLT3-ITD*、*MLL-PTD*、*KIT*、*CEBPA*、*NPM1*、*DNMT3A*、*CBL*、*GATA2* 遺伝子異常および *NUP98-NSD1* 融合遺伝子と臨床像の相関について報告してきた。非 Down 症候群の急性巨核芽球性白血病(non-DS-AMKL)は既知の融合遺伝子として t(1;22)の *OTT-MAL* や 11q23 転座の *MLL* fusion があるが、近年 RNA sequence 等により *CBFA2T3-GLIS2*、*NUP98-JARID1A* 等の新規融合遺伝子が報告された。今年度は AML99 及び AML05 研究に登録された。non-DS-AMKL の 43 例で *CBFA2T3-GLIS2*、*NUP98-JARID1A*、*OTT-MAL*、*MLL-AF9*、*MLL-AF10* 融合遺伝子の検索を行い、*CBFA2T3-GLIS2* を 12 例(27.9%)、*NUP98-JARID1A* を 4 例(9.3%)、*OTT-MAL* を 10 例(23.6%)、*MLL-AF9* を 2 例(4.7%)、*MLL-AF10* を 1 例(2.3%)で認め、臨床像の検討では、*CBFA23-GLIS2*、*NUP98-JARID1A* は予後不良、*OTT-MAL* は予後良好であった。各融合遺伝子を有する症例で *FLT3-ITD*、*KIT*、*RAS*、*WT1* の各変異は比較的稀であった。

さらに AML19 例で次世代シーケンサーによる全エクソン解析を行い、*RAD21* や *STAG2* などのコヒーシオン関連遺伝子や *BCOR/BCORL1* などの新規の原因遺伝子変異を同定した。これまでの既知の知られた遺伝子についても Targetting (deep sequencing)を行っているところである。

A. 研究目的

近年、小児急性骨髄性白血病(AML)はチロシンキナーゼに関連する遺伝子の活性化変異と予後との関連が報告されている。我々はこれまで小児 AML 共同治療研究会で行われた AML99 プロトコルにより治療された 157 症例の遺伝子異常 (*FLT3-ITD*、*KIT*、*MLL-PTD*、*NPM1*、*CEBPA*、*DNMT3A*、*CBL*、*GATA2* 遺伝子) および *NUP9-NSD1* 融合遺伝子と臨床像の相関を明らかにしてきた。

近年、成人の AML では正常核型を中心に次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析により、*DNMT3A*、*TET2* や *IDH1/2* といった遺伝子変異と臨床の関係が徐々に明らかにされているが、小児ではこれらの頻度はまれであり、分子生物学的な背景は不明な点が多い。我々はさらに

JPLSG の AML-05 登録例についても遺伝子異常 (*FLT3*、*KIT*、*MLL*、*RAS*、*NPM1*、*CEBPA*、*WT1*、*GATA2* 遺伝子)と予後との相関を検討している。

非 Down 症候群の急性巨核芽球性白血病(non-DS-AMKL)は既知の融合遺伝子として t(1;22)の *OTT-MAL* や 11q23 転座の *MLL* fusion があるが、近年 RNA sequence 等により *CBFA2T3-GLIS2*、*NUP98-JARID1A* 等の新規融合遺伝子が報告された(図1)。今年度は AML99 及び AML05 研究に登録された non-DS-AMKL の 43 例で *CBFA2T3-GLIS2*、*NUP98-JARID1A*、*OTT-MAL*、*MLL-AF9*、*MLL-AF10* の検索を行った。また AML 19 例で次世代シーケンサーによる全エクソン解析を行い、新規原因遺伝子の探索を行った。

B. 研究方法

対象は AML99 及び AML-05 研究に登録した non-DS-AMKL の 43 例で RNA を用いて cDNA を作成し、*CBFA2T3-GLIS2*、*NUP98-JARID1A*、*OTT-MAL*、*MLL-AF9*、*MLL-AF10* の融合遺伝子それぞれにプライマーを設定し、RT-PCR 法にて増幅後、電気泳動でバンドを確認した後、直接塩基決定法で解析した。また、次世代シーケンサーを用いて、AML19 例で全エクソン解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究事業で行われる臨床試験は、JPLSGの臨床研究審査委員会の承認と、各施設の倫理委員会の承認を得て実施している。本研究で行う遺伝子解析は、政府の定める各種倫理指針に準拠し、参加研究

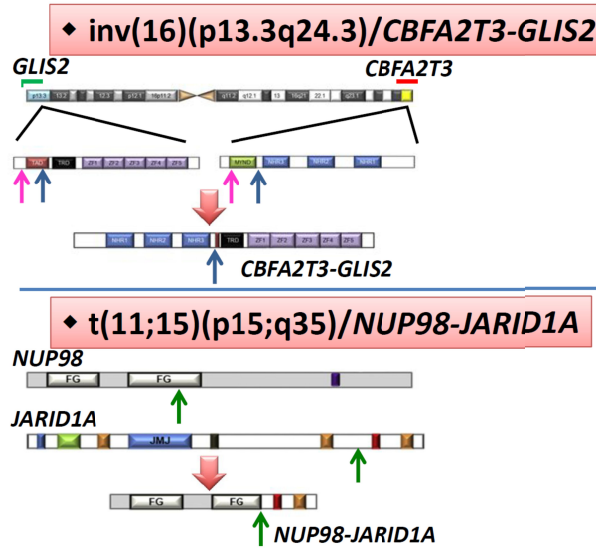


図1 新規融合蛋白模式図

施設の倫理委員会の審査・承認を得て行われた。

またJPLSGのもとで行なわれる観察研究は、文書による説明同意を行い、同意の得られた症例のみが観察研究の対象とした。また、連結可能匿名化により、症例の登録・追跡調査を行うことにより、対象症例の個人情報外部に流出する危険を限りなくゼロにする配慮をした。また、研究の安全性を担保するため、本研究は介入試験における効果安全性評価委員会の役割をもつものとしてJPLSGの倫理委員会の監視の下に行われた。

C. 研究結果

融合遺伝子の解析では、non-DS-AMKL43 例中 *CBFA2T3-GLIS2* を 12 例(27.9%)、*NUP98-JARID1A* を 4例(9.3%)、*OTT-MAL* を 10 例(23.6%)、

MLL-AF9 を 2例(4.7%)、*MLL-AF10* を 1例(2.3%) 認め (図2)、*CBFA23-GLIS2*、*NUP98-JARID1A* は予後不良、*OTT-MAL* は予後良好であった。これらの症例における *FLT3-ITD*、*KIT*、*RAS*、*WT1* の各変異は比較的稀であった。

次世代シーケンサーによる解析を AML19 例で行い、*RAD21* や *STAG2* などのコヒーシ関連遺伝子や *BCOR/BCORL1* などの新規の原因遺伝子変異を同定した。さらに Targetting によりこれまで AML で報告されている遺伝子の詳細な解析を行っている。

D. 考察

Non-DS-AMKL は染色体転座が 43 例中 29 例(67.4%)と多く、他の遺伝子変異の合併が少ないため、oncogenic な染色体転座単独またはごく少数の遺伝子異常の付加で発症する可能性が高いと思われ、固有のグループであることが示唆された。

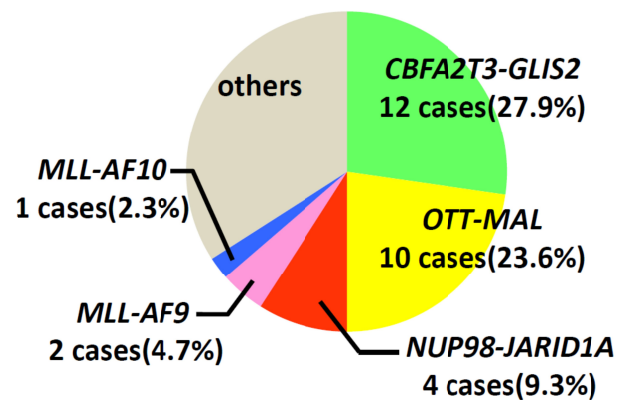


図2 non-DS-AMKL における融合遺伝子

CBFA23-GLIS2、*NUP98-JARID1A* は予後不良、*OTT-MAL* は予後良好であった。*FLT3-ITD*、*KIT*、*RAS*、*WT1* の各変異は稀にみられた。これまで正常核型が多かった小児 non-DS-AMKL の半数以上に融合遺伝子がみられ、また予後との相関がみられることは興味深く思われた。さらに多数例で各融合遺伝子陽性例の臨床像及び予後について検討を進め、分子生物学に基づいたより詳細な治療層別化を行い、小児 AML の治療成績の向上に寄与したい。

次世代シーケンサーによる解析では、新規遺伝子が同定され、今後詳細な予後との相関等の検討を行う予定である。

E. 結論

小児 non-DS-AMKL の 65%以上に融合遺伝子

がみられ、*CBFA2T3-GLIS2*、*NUP98-JARIDIA* 融合遺伝子を有する症例は予後不良であることが示唆された。また次世代シーケンサーにより、新規遺伝子変異がみい出された。今後予後との関係が明らかになり、治療成績の向上に役立つことが期待される。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Kudo K, Ito E, Sako M, Arakawa H, Hayashi Y. SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome but not in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2013(in press).
2. Park MJ, Sotomatsu M, Ohki K, Arai K, Maruyama K, Kobayashi T, Nishi A, Sameshima K, Takagi T, Hayashi Y. Liver disease is frequently observed in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. *Int J Hematol* (in press)
3. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sanada M, Park M, Terui K, Kon A, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E and Seishi Ogawa S. Landscape of gene mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nature Genet* 45: 1293–1299, 2013
4. Toki T, Kanezaki R, Kobayashi E, Kaneko H, Suzuki M, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Yamamoto M, Shimizu R, Ito E. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Blood* 121 : 3181-3184, 2013
5. Sano H, Shimada A, Tabuchi K, Taki T, Murata C, Park MJ, Ohki K, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. WT1 mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J*

Hematol 98: 437-445, 2013

6. Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 164 : 142-159, 2014
7. Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S. Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Sci* 104 : 856-864, 2013
8. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 52 : 683-693, 2013
9. Shiraishi Y, Sato Y, Chiba K, Okuno Y, Nagata Y, Yoshida K, Shiba N, Hayashi Y, Kume H, Homma Y, Sanada M, Ogawa S, Miyano S. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 41 : e89, 2013
10. Wakai K, Sano H, Shimada A, Shiozawa Y, Park MJ, Sotomatsu M, Yanagisawa R, Koike K, Kozawa K, Ryo A, Tsukagoshi H, Kimura H, Hayashi Y. Cytomegalovirus retinitis during maintenance therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 35 : 162-163, 2013

2. 学会発表

1. 原 勇介, 柴 徳生, 嶋田 明, 工藤寿子, 富澤大輔, 多賀 崇, 多和昭雄, 荒川浩一, 足立壮一, 林 泰秀. NUP98-NSD1 融合遺伝子陽性例は小児急性骨髄性白血病において予後不良である. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19-21
2. 柴 徳生, 朴 明子, 船戸道徳, 小林正夫, 木下明俊, 足立壮一, 荒川浩一, 多和昭雄, 月本一郎, 林 泰秀. 小児急性骨髄性白血病における GATA2 遺伝子変異の解析. 第 116

- 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19-21
3. 西村 力, 吉田健一, 白石友一, 奥野友介, 真田 昌, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川誠司, 滝田順子. 次世代シーケンサを用いた横紋筋肉腫の標的分子の探索. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19-21
 4. 星野諭子, 西村 力, 関 正史, 奥野友介, 吉田健一, 白石友一, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川誠司, 滝田順子. 神経芽腫におけるエピジェネティック関連遺伝子の網羅的ゲノム解析. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19-21
 5. 大木健太郎, 朴 明子, 柴 徳生, 清河信敬, 康 勝好, 花田良二, 真部 淳, 菊地 陽, 小原 明, 林 泰秀. 小児 B 型前駆細胞型 ALL における CRLF2 高発現例の特徴: TCCSG-ALL 研究. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19-21
 6. 朴 明子, 大木健太郎, 新井 心, 外松 学, 林 泰秀. 染色体異常を伴ったダウン症合併 TAM と AMKL の遺伝子解析. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19-21
 7. 関 正史, 西村 力, 星野諭子, 奥野友介, 白石友一, 吉田健一, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 再発 T 細胞性 ALL における網羅的ゲノム解析. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19-21
 8. Hara Y, Shiba N, Shimada A, Kudo K, Tomizawa D, Taga T, Horibe K, Adachi S, Arakawa H, Tawa A, Hayashi Y. NUP98-MSD1 gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML. 45th Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Hong Kong, 2013.9.25-28
 9. Seki M, Nishimura R, Hoshino H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. 45th Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Hong Kong, 2013.9.25-28
 10. 三谷幸代, 坂本裕美, 柴 徳生, 林 泰秀, 吉田輝彦, 市川 仁. RNA シークエンシングによる小児 AML の融合遺伝子探索. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013.10.3-5
 11. 星野諭子, 西村 力, 関 正史, 奥野友介, 白石友一, 佐藤祐介, 吉田健一, 宮野 悟, 林 泰秀, 岩中 督, 小川誠司, 滝田順子. 次世代シーケンサーを用いた肝芽腫の全エクソーム解析. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013.10.3-5
 12. 関 正史, 西村 力, 星野諭子, 吉田健一, 佐藤悠佑, 奥野雄介, 白石悠一, 加藤元博, 康 勝好, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013.10.3-5
 13. 原 勇介, 柴 徳生, 大木健太郎, 朴 明子, 富澤大輔, 多賀 崇, 足立壮一, 荒川浩一, 多和昭雄, 堀部敬三, 林 泰秀. 小児 non-Down 急性巨核芽球性白血病における遺伝子解析. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013.10.3-5
 14. 大木健太郎, 柴 徳生, 朴 明子, 富澤大輔, 多賀 崇, 堀部敬三, 多和昭雄, 足立壮一, 林 泰秀. JPLSG AML05 臨床試験登録症例において MLPA 法による MLL-PTD の頻度はこれまでの報告より少なく予後不良である. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013.10.3-5
 15. Yoshida K, Toki T, Park MJ, Okuno Y, Shiraishi Y, Sanada M, Kon A, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Sato Y, Wang RN, Terui K, Kanazaki R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kojima S, Israeli S, Miyano S, Hayashi Y, Ito E, Ogawa S. Genetic basis of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. 第75回日本血液学会学術集会(2013年10月11日-13日, 札幌)
 16. Takahashi H, Matsushita H, Kinoshita A, Taki T, Taki T, Deguchi T, Kiyokawa N, Hashii Y, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Adachi S, Tabe M, Miyachi H. A diversity of cases in AML with promyelocytic differentiation; A report from JPLSG. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 17. Tokumasu M, Nagao M, Shimada A, Murata C, Ohki K, Hayashi Y, Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Ito H, Nakayama H, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Yamaguchi H, Tawa A, Heike T, Adachi S. Prognostic impact of KIT mutaton in t(8;21) childhood AML: The JPLSG AML-05 trial. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 18. Hara Y, Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Shimada A, Kudo K, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Arakawa H, Tawa A, Hayashi Y. MUP98-NSD1 gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML. The 75th Annual Meeting of the

- Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
19. Ohki K, Kama Y, Shiba N, Arai K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y. Clonal architecture in a case of acute myeloid leukemia with trisomy 8 and MLL-AF9. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 20. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sanada M, Park MJ, Terui K, Kon A, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S. Genetic basis of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 21. Iijima K, Kiyokawa N, Yoshihara H, Osumi T, Kato M, Kobayashi K, Okita H, Fujimoto J, Hanada R, Tsuchida M, Shimada H, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Hayashi Y, Ohara A. Gene expression profile in childhood BCP-ALL without common chimeric genes. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 22. Seki M, Hoshino N, Nishimura R, Okuno Y, Shiraishi Y, Yoshida K, Kato M, Kho K, Hanada R, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 23. 朴 明子, 吉田健一, 大木健太郎, 新井心, 外松 学, 伊藤悦朗, 小川誠司, 林 泰秀. 13q 欠失を伴ったダウン症合併 TAM と AMKL の遺伝子解析. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 24. Hara Y, Shiba N, Funato M, Oki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Gata2 mutations are found in pediatric AML but not in other leukemias including JMML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 25. Shiba N, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Nagata Y, Kon A, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kato M, Terui K, Park MJ, Kanazawa T, Takita J, Kudo K, Arakawa H, Ito E, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome resequencing reveals novel pathogenetic gene mutations in pediatric AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 26. Kiyokawa N, Iijima K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Yoshida H, Osumi T, Kato M, Kobayashi K, Okita H, Fujimoto J, Sakamoto H, Hata K, Matsumoto K, Yoshida T, Saito H, Mori T, Fukushima T, Kinoshita A, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Hayashi Y, Ohara A. Identification of chimeric genes expressed in Ph-like ALL in childhood by transcriptome sequencing. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 27. Shiba N, Hara Y, Park MJ, Ohki K, Fukushima K, Sako M, Kudo K, Arakawa H, Ito E, Hayashi Y. Recurrent SETBP1 mutation in juvenile myelomonocytic leukemia and myelodysplastic syndrome. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013.10.11-13
 28. 大木健太郎, 朴 明子, 原 勇介, 柴 徳生, 大喜多 肇, 小林健一郎, 外松 学, 福島敬, 康 勝好, 花田良二, 真部 淳, 菊地陽, 土田昌宏, 小原 明, 清河信敬, 林 泰秀. 小児 B 前駆細胞型 ALL における EBF1-PDGFRB 融合遺伝子の解析: TCCSG-ALL 研究. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1
 29. 関 正史, 吉田健一, 白石友一, 佐藤悠佑, 千葉健一, 田中陽子, 加藤元博, 花田良二, 岡 明, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 網羅的ゲノム解析による小児 T-ALL 再発例, 非再発例の検討. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1 29
 30. 林 泰秀. 小児血液・腫瘍の染色体・分子遺伝学入門とその臨床応用. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会(meet the expert), 福岡, 2013.11.29-12.1
 31. 柴 徳生, 林 泰秀. 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規原因遺伝子の同定. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム), 福岡, 2013.11.29-12.1
 32. 柴 徳生, 大木健太郎, 朴 明子, 工藤寿子, 福島啓太郎, 伊藤悦朗, 迫 正廣, 多和昭雄, 荒川浩一, 林 泰秀. 小児白血病における SETBP1 遺伝子変異の解析. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡,

- 2013.11.29-12.1
33. 佐野弘純, 嶋田 明, 田淵 健, 滝 智彦, 村田知里, 朴 明子, 大木健太郎, 外松 学, 足立壮一, 多和昭雄, 小林良二, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 林 泰秀. 急性骨髄性白血病における WT1 遺伝子変異の解析. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1
 34. 瓜生久美子, 西村 力, 吉田健一, 関 正史, 佐藤悠佑, 佐藤亜以子, 吉田美沙, 加藤元博, 星野諭子, 樋渡光輝, 岡 明, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 神経芽腫大規模検体における Genetic landscape. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1
 35. 吉田美沙, 吉田健一, 佐藤悠佑, 佐藤亜以子, 関 正史, 西村 力, 瓜生久美子, 星野諭子, 樋渡光輝, 加藤元博, 岡 明, 小川誠司, 林 泰秀, 滝田順子. 次世代シーケンサーを用いた, 神経芽腫における 11qLOH の責任遺伝子のターゲットキャプチャー. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1
 36. 星野諭子, 西村 力, 関 正史, 奥野友介, 吉田健一, 白石友一, 加藤元博, 宮野 悟, 岡 明, 林 泰秀, 岩中 督, 小川誠司, 滝田順子. 全エクソーム解析による肝芽腫における網羅的ゲノム解析. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1
 37. 関 正史, 吉田健一, 白石友一, 佐藤悠佑, 西村 力, 奥野友介, 千葉健一, 田中陽子, 加藤啓輔, 加藤元博, 花田良二, 野村優子, 朴 明子, 石田敏章, 岡 明, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 散発性胸膜肺芽腫における DICER1 の両アレル変異. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1
 38. 佐野仁志, 大木健太郎, 朴 明子, 柴 徳生, 原 勇介, 外松 学, 足立壮一, 堀部敬三, 多和昭雄, 花田良二, 月本一郎, 林 泰秀. 小児骨髄造血器腫瘍における CSF3R 遺伝子異常の解析. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1
 39. 朴 明子, 大木健太郎, 佐野仁志, 新井心, 土岐文彰, 西 明, 金澤 崇, 外松 学, 林 泰秀. Cushing 症候群により発見された両側副腎腫大の女兒. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.11.29-12.1
 40. Shiba N, Ohki K, Nagata Y, Kon A, Okuno Y, Shiraishi Y, Kato M, Park MJ, Ohki K, Takita J, Kanazawa T, Kudo K, Ito E, Sanada M, Tomizawa D, Tawa A, Adachi S, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-Exome Resequencing Identifies Somatic Mutations Of *BCOR* and *BCORL1* Transcriptional Corepressor Genes and Major Cohesin Complex Component Genes In Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
 41. Ohki K, Park MJ, Sano H, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Moriya Saito A, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low Frequency and Poor Prognosis Of *MLL*-Partial Tandem Duplications In Pediatric Acute Myeloid Leukemia Using MLPA Method: The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
 42. Yoshida K, Shiba N, Shiraishi Y, Shimada A, Terui K, Kato M, Okuno Y, Nagata Y, Kon A, Yoshizato T, Matsunawa, M, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Miyano S, Ito E, Hayashi Y, Ogawa S. Whole Exome Sequencing Reveals Clonal Evolution Pattern and Driver Mutations Of Relapsed Pediatric AML. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
 43. Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Moriya Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Oki K, Hayashi Y, Adachi S. Poor Prognosis With Different Induction Rate Was Observed In Children With Acute Myeloid Leukemia and *FLT3*-ITD According To The ITD/WT Allelic Ratio: A Result From The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
 44. Hara Y, Shiba n, Ohki K, Park MJ, Tomizawa D, Taga T, Saito A, Fujimoto J, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive Fusion Gene Analysis Of Pediatric Non-Down Syndrome Acute Megakaryoblastic Leukemia. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013

- Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
45. Kiyokawa N, Iijima K, Yoshihara H, Ohki K, Kato M, Fukushima T, Kikuchi A, Fujimoto J, Hayashi Y, Koh K, Manabe A, Ohara A. An Analysis Of Ph-Like ALL In Japanese Patients. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
46. Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kato M, Hiwatari M, Koh K, Hanada R, Sanada M, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Genetic Landscapes Of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
47. Yoshimi A, Toya T, Nakagawa M, Kawazu M, Nannya Y, Ichikawa M, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Mano H, Kurokawa M. The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C

- Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
48. Sano H, Ohki K, Park MJ, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Moriya Saito A, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. *CSF3R* Gene Mutations In Myeloid Malignancy Of Childhood. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 滝 智彦 京都府立医科大学大学院医学研究科 講師

< A M L 新規治療開発に関する研究 >
染色体診断

研究要旨 JPLSG の臨床試験における中央診断を通じて染色体・遺伝子異常を詳細に解析することにより、正確なリスク診断システムの確立と未知の病態解明を行う。

A . 研究目的

AML の初診時の診断の中で染色体および遺伝子異常を正確に診断することは重要である。染色体・遺伝子異常はリスク分類において重要であるだけでなく、病態解明にもつながる。中央診断を通じて染色体・遺伝子異常を詳細に解析することにより、正確な診断システムを確立する。

B . 研究方法

AML-D11 登録症例 24 例と AML の診断困難例 13 例の染色体および遺伝子検査結果を検討した。また、急性リンパ性白血病(ALL)-B12 登録症例で最終的に急性巨核芽球性白血病(AMKL)と診断された 1 例を検討した。
(倫理面への配慮)

JPLSG 登録および各臨床試験への登録の際にインフォームドコンセントを得た。

C . 研究結果

AML-D11 登録症例の 1 歳 6 カ月女児の $der(11)t(1;11)(q21;q23)$ では *MLL-AF1q* キメラ遺伝子の可能性が考えられた。AMKL およびダウン症候群関連 AML における 11q23 異常の報告例は少ないものの、*MLL* 遺伝子の関与を常に考慮すべきであると思われた。

診断困難例として相談された4歳女児の $t(1;12)(q21;p13)$ からは、T細胞型ALLで少数例の報告がある*ETV6-ARNT*の可能性が考えられ

た。また、10歳女児での5番を含む複雑な染色体異常では、mFISHにより $der(7)t(7;21)$ が判明し、さらに*AML1 (RUNX1)*遺伝子再構成も判明した。このことからAMLの0.8%に報告がある*RUNX1-USP42*キメラ遺伝子の関与の可能性が示唆された。報告例とは5番異常も一致しており、特異的な疾患群を形成する可能性があると考えられた。

ALL-B12に登録された1歳4カ月女児では、 $t(1;22)(p13;q13)$ が手掛かりとなって最終的にAMKLの診断に至った。

D . 考察

AML の多様な染色体・遺伝子異常を正確に診断することは難しい。中央診断を行うことにより、稀な染色体異常の中から多くの病型特異的な染色体・遺伝子異常を同定することが可能になる。そのことが適切な治療による患者の治療成績の向上につながり、未知の病態解明の手がかりとなる。

E . 結論

AML の適切な治療による予後の向上と病態解明のために、染色体・遺伝子異常の正確な診断が重要である。

F . 健康危険情報 該当せず

G . 研究発表 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 富澤大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 助教

< A M L 新規治療開発に関する研究 >

小児急性骨髄性白血病(AML)に対する標準的治療法の確立

研究要旨 本研究では、小児急性骨髄性白血病(de novo AML)を対象に、これまで我が国で行われてきた全国規模の臨床試験の流れを継承し、標準的治療法の確立および更なる治療成績の向上を目指す。de novo AML に対しては本邦初の第 相ランダム化比較試験となる AML-12 が計画され、実施計画書を作成、現在試験開始に向けて最終準備中である。本試験ではシームレス第 相-第 相臨床試験デザインを用い、初回寛解導入療法における大量シタラピン療法およびフローサイトメトリー法による微小残存病変(MRD)の意義を検証する。

A．研究目的

小児急性骨髄性白血病(de novo AML)に対する標準的治療法を確立し、治療成績の向上を図る。

B．研究方法

1999年～2001年に小児AML共同治療研究会によるAML99臨床試験が実施され、治療反応性および診断時AML細胞の核型異常に基づく層別化治療が行われた。その結果、寛解導入率94%、5年無イベント生存率(EFS)61%、5年全生存率(OS)75%と世界でもトップレベルの治療成績が得られた。2003年に日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が設立され、AML99試験に参加していなかった小児がん白血病研究グループ(CCLSG)も加わり、本邦初の小児AMLナショナルスタディAML-05臨床試験が行われた。AML-05では、AML99におけるリスク分類に加えて、予後不良なFLT3-ITD陽性例を高リスク群に加えて第一寛解期における同種造血幹細胞移植の適応と

した。一方、低リスク群と中間リスク群に対しては、総治療コース数を5とAML99の6コースから減らし、特に低リスク群では心毒性を有するアントラサイクリン系抗がん剤および二次性白血病のリスクを有するエトポシド(VP-16)の総投与量を減じた。中間リスク群に対しては、第一寛解期における移植適応の一切を外した。すなわち、AML99で得られた良好な治療成績を保ちつつ、治療後の晩期合併症リスクを減らすことを試みた。2006年11月～2010年12月の間に計485例(適格443例)の症例が登録され、2012年5月にデータの固定を行い、解析を実施した。その結果3年EFS54.2%、3年OS73.1%と、AML99と遜色のない治療成績が得られた。

このように、AML99、AML-05と発展させてきた小児AMLに対する治療戦略を踏襲した上で、更なる治療成績の向上を図るべく、「小児急性骨髄性白血病を対象とした初回寛解導入療法におけるシタラピン投与方法についてランダム化比較検討、および寛解導入後早期の微

小残存病変の意義を検討する多施設共同シームレス第 Ⅰ 相臨床試験:AML-12」を計画した。我々は、これまで心毒性を有するアントラサイクリン系抗がん剤の投与量は最小限に抑えつつ、強化療法を大量シタラビン(Ara-C)療法で強化してきたが、AML-12では、初回寛解導入療法において、Ara-Cの持続静注法とミトキサントロン(MIT)、VP-16を組み合わせた標準的レジメン(ECM)に対して、大量Ara-C療法とMIT、VP-16を組み合わせた試験レジメン(HD-ECM)のランダム化比較試験を実施し、小児AMLに対する初回寛解導入療法における大量Ara-C療法の意義を検証する。ただし、HD-ECMは今回初めて実施するレジメンであることから、同レジメンの安全性を施設限定で検証する第Ⅰ相試験(安全性検証相)を経てから、第Ⅱ相試験(有効性検証相)に移行する、「シームレス第Ⅰ相-第Ⅱ相試験」デザインを採用した。

また、2010年にLancet Oncology誌に報告された米国St. Jude小児研究病院のAML02試験の結果、初回寛解導入療法後のフローサイトメトリー法を用いた微小残存病変(MRD)が、小児AMLにおいて最も強力な予後因子であることが明らかになった。これを受けて、AML-12臨床試験でも、MRD検査システムを整備し、その臨床的意義についても検証することにした。その他、小児AMLにおける予後不良因子であることが明らかになった、*NUP98-NSD1*および*MLL-AF6*について診断時に全例でスクリーニングを行い、陽性例については高リスク群に割付けを行い治療成績の向上を図る。AML-12の主たるエンドポイントは、3年EFSと初回寛解導入療法後のMRD陽性率である。

C. 研究結果

AML-05臨床試験の解析により得られた5つの知見、すなわち、1)Core-binding factor (CBF)群のEFSがAML99と比較して低下したが、アント

ラサイクリン系抗がん剤の過度な減量が原因と考えられたこと、2)非CBF群ではAML99と比較して治療コース数および移植適応を減らしたにも関わらず同等の治療成績が得られたこと、3)乳児例では寛解導入療法中の合併症が多く、投薬量の調節が必要であること、4)骨髄異形性症候群(MDS)関連の異常を有するAMLは予後不良であること、5)*FLT3-ITD*陽性AMLでは寛解導入例の予後は第Ⅰ寛解期における同種造血幹細胞移植により良好であったが寛解導入率自体が不良であったため陽性例全体の治療成績向上は得られなかったこと、について各々1)~4)は2012年米国血液学会において、5)は2013年米国血液学科において報告を行った。更に1)および3)についてはそれぞれLeukemia誌とInternational Journal of Hematology誌に論文発表を行った。2)、4)、5)についても現在論文作成中である。

次期AML-12臨床試験について、JPLSG AML委員会においてプロトコール・コンセプトを作成し、JPLSGプロトコールレビュー・ワーキンググループの審査を経て、2012年12月17日にAML-12実施計画書第1版が完成させた。日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の審査を経て2014年1月6日に承認された。今後、各参加施設のIRB審査を経て、2014年春の試験開始を予定している。

D. 考察

現在、試験開始に向けて最終準備を行っているAML-12臨床試験は、本邦小児AMLを対象とした初めての第Ⅱ相ランダム化比較試験であり、AML治療の主要薬剤であるAra-Cの寛解導入療法における使用法について検討する重要な試験である。更に、本試験では、小児AMLにおける最も重要な予後因子となる可能性の高いフローサイトメトリー法を用いた微小残存病変(MRD)の意義についても検証が行われる。いずれも、小児AMLに対する標準的

治療法の確立および更なる治療成績向上に結び付くことが期待される。

E . 結論

AML-12臨床試験の実施により、小児 de novo AML に対する標準的治療法の確立および治療成績の向上が期待される。

F . 健康危険情報

特に重篤な副作用は報告されていない。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 高橋浩之, 盛武浩, 照井君典, 井上彰子, 落合秀匡, 金井理恵, 豊田秀実, 松野良介, 塩原正明, 中尾朋平, 富澤大輔, 多賀崇, 多和昭雄, 足立壮一. 小児急性前骨髄球性白血病に対する三酸化ヒ素による治療. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2013; 50(1): 32-37.
2. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 2013; 27(12): 2413-6
3. Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, Mihál V, De Moerloose B, Jeison M, Rubnitz JE, Tomizawa D, Johnston D, Alonzo TA, Hasle H, Auvrignon A, Dworzak M, Pession A, van der Velden VH, Swansbury J, Wong KF, Terui K, Savasan

S, Winstanley M, Vaitekeviciene G, Zimmermann M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Pediatric Acute Myeloid Leukemia with t(8;16)(p11;p13): a distinct clinical and biological entity, a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Münster AML-study group. *Blood* 2013; 122(15): 2704-13

4. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 2013; 98(5): 578-588
5. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(12): 1690-4

2 . 学会発表

1. Shiba N, Yoshida K, Nagata Y, Kon A, Okuno Y, Shiraiishi Y, Kato M, Park M-J, Ohki K, Takita J, Kanazawa T, Kudo K,

- Ito E, Sanada M, Tomizawa D, Tawa A, Adachi S, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome resequencing identifies somatic mutations of BCOR and BCORL1 transcriptional corepressor genes and major cohesin complex component genes in pediatric acute myeloid leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
2. Sano H, Ohki K, Park M-J, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. CSF3R gene mutations in myeloid malignancy of childhood. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 3. Ohki K, Park M-J, Sano H, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 4. Keino D, Kinoshita A, Tomizawa D, Takahashi H, Ida K, Kurosawa H, Koike K, Ota S, Iwasaki N, Fujimura J, Yuza Y, Kiyotani C, Yamamoto S, Osumi T, Ueda T, Mochizuki S, Isoyama K, Hanada R, Tawa A, Kikuchi A, Manabe A, Ohara A. Significance of minimal residual disease detected by multi-color flow cytometry in childhood acute myeloid leukemia with the intermediate-risk cytogenetics and negative FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication: A report of the Tokyo Children's Cancer Study Group. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 5. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive fusion gene analysis of pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 6. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
 7. Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Oki K, Hayashi Y, Adachi S. Poor prognosis with different induction rate was observed in children with acute myeloid leukemia and FLT3-ITD

- according to the ITD/WT allelic ratio: a result from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
8. 村松秀城, 坂口大俊, 富澤大輔, 岡本康裕, 井上雅美, 稲垣二郎, 気賀沢寿人, 加藤剛二, 矢部晋正, 河敬世, 熱田由子, 工藤寿子. t(8;21)および inv(16)を有する小児急性骨髄性白血病 175 例に対する造血幹細胞移植の成績. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会, 2013 年 3 月 8 日, 金沢
 9. 富澤大輔, 多和昭雄, 渡辺智之, 齋藤明子, 康勝好, 気賀沢寿人, 小阪嘉之, 堀部敬三, 中畑龍俊, 足立壮一. 小児急性骨髄性白血病の治療成績: JPLSG AML-05 臨床試験より. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 2013 年 4 月 20 日, 広島
 10. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Adachi S. Investigation of the clinical significance of CEBPA mutation in child AML; The JPLSG AML-05 study. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 11. Tokumasu M, Nagao M, Shimada A, Murata C, Ohki K, Hayashi Y, Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Yamaguchi H, Tawa A, Heike T, Adachi S. Prognostic impact of *KIT* mutations in t(8;21) childhood AML: the JPLSG AML-05 trial. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 12. Hara Y, Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Shimada A, Kudo K, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Arakawa H, Tawa T, Hayashi Y. *NUP98-NSD1* gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 13. Keino D, Kinoshita A, Tomizawa D, Takahashi H, Ida K, Kurosawa H, Koike K, Ota S, Yamamoto S, Kiyotani C, Yuza Y, Fujimura J, Iwasaki N, Osumi T, Ueda T, Mochizuki S, Isoyama K, Hanada R, Tawa A, Kikuchi A, Ohara A. Minimal residual disease in pediatric acute myeloid leukemia by multidimensional flow cytometry. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 14. Takahashi H, Matsushita H, Kinoshita A, Taki T, Deguchi T, Kiyokawa N, Hashii Y, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Adachi S, Yabe M, Miyachi H. A diversity of cases in AML with promyelocytic differentiation; A report from JPLSG. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 11 日, 札幌
 15. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in transplantation for pediatric acute leukemia. 第 75 回日本血液学会総会, 2013 年 10 月 13 日, 札幌
 16. Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical

- characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(プレナリー・セッション), 福岡
17. Ohki K, Sano H, Park M-J, Hara Y, Shiba N, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Saito A, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 trial. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
18. Yabe M, Matsushita H, Kinoshita A, Tokumasu M, Shimada A, Taki T, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Adachi S, Miyachi H. Detection of the KIT mutation and treatment response of acute myeloid leukemia associated with mastocytosis: A retrospective study of JPLSG-AML05. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
19. Kurosawa H, Sato Y, Okuya M, Fukushima K, Arisaka O, Park M-J, Matsui H, Inaba T, Inukai T, Fujimoto J, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Hayashi Y. Inhibitor of apoptosis proteins family genes expression in childhood AML. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
20. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Arakawa H, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive fusion gene analysis of non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日(ワークショップ), 福岡
- 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
なし
- 3 . その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 多賀 崇 滋賀医科大学 小児科 講師

AML 新規治療開発に関する研究 小児急性骨髄性白血病(AML)に対する標準的治療法の確立

研究要旨： 初発未治療de novo AMLに対する初回寛解導入療法において、ECM（標準アーム）とHD-ECM（大量Ara-C療法を含んだ試験アーム）とをランダム化比較することで、寛解導入療法における大量Ara-C療法の有効性と安全性について検証するシームレス第II-III相臨床試験（AML-12）を立案、作成した。また、ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病の微小残存病変探索の実施可能性とその有用性を探索するパイロット試験（AML D11）を継続遂行した。これらにより、小児AMLに対する標準的治療法の確立と治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発を目指す。

A．研究目的

小児AMLに対する標準的治療法を確立し、治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発を目指す。

1. 初発未治療de novo AMLに対する初回寛解導入療法において、ECM（標準アーム）とHD-ECM（大量Ara-C療法を含んだ試験アーム）とをランダム化比較することで、寛解導入療法における大量Ara-C療法の有効性と安全性について検証するシームレス第II-III相臨床試験（AML-12）を実施する。
2. 2012年から行われているダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対する治療研究（AML-D11）を継続する。これにより、小児AML治療における微小残存病変（MRD）探索の実施可能性とその有用性を探索する。

B．研究方法

1. 日本小児白血病リンパ腫研究グループ

(JPLSG)AML委員会の立案のもと行われたDe novo AMLを対象としたAML-05研究とこれまでに国内外でおこなわれてきた治療研究を参考に、初発未治療AMLに対する初回寛解導入療法において、本邦で長年行われてきたECMを標準アームとし、HD-ECM（大量Ara-C療法を含んだ試験アーム）とランダム化し、寛解導入療法における大量Ara-C療法の有効性と安全性について検証するシームレス第II-III相臨床試験（JPLSG AML-12）を作成した。

2. JPLSG AML委員会により立案実施されているダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対する治療研究（AML-D11）を継続遂行した。

C．研究結果

1. AML-12: プロトコール骨子の作成後、詳細についての加筆修正、説明同意文書やCRF

の作成を JPLSG AML 委員の協力のもと、おこなった。近々に日本小児血液がん学会の承認が得られる予定で、今春には試験登録が開始される予定である。

2. AML-D11: 2013 年 10 月現在、40 例余りの新規登録例があり、試験中止に至るような問題はなく、順調に遂行されている。

しかし、本研究の最大の目的である MRD の評価が検査方法の模索などから不十分であり、さらなる症例登録が必要と判断、1 年間の試験延長をすることになった。

D . 考察

1. AML-12研究：本邦に小児の急性骨髄性白血病に対する本邦初のランダム化比較試験であり、本邦で20年余り行われてきた寛解導入療法ECMの評価が可能になり、最適な寛解導入療法確立が目指せる。さらに、FCMを用いた微小残存病変の研究を行うことで、より適切な治療層別化が可能になることも期待される。これにより、治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発が期待できる。
2. AML-D11研究：ダウン症候群に発症した急性骨髄性白血病(AML-DS)に対する全国統一の前向き臨床研究であり、全例にMRD検索を行い、その有用性、治療層別化への実現可能性を模索している。この結果は、AML-DS児のみならず、非AML-DS児にも応用でき、本邦のすべての小児AMLの治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発が可能になると思われる。

E . 結論

本邦における小児の急性骨髄性白血病のさらなる治療成績の改善のため、今後も全国規模の臨床試験の継続が必要である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, **Taga T**, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia*. 2013 [Epub ahead of print]
- 2) Blink M, Zimmermann M, Neuhoff CV, Reinhardt D, Haas VD, Hasle H, O' Brien MM, Stark B, Tandonnet J, Pession A, Tousovska K, Cheuk DK, Kudo K, **Taga T**, Rubnitz JE, Haltrich I, Balwierz W, Pieters R, Forestier E, Johansson B, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. Normal karyotype is a poor prognostic factor in Myeloid Leukemia of Down Syndrome: a retrospective international study. *Haematologica*. 2013 Aug 9. [Epub ahead of print]
- 3) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, **Taga T**, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 2013; 98(5):578-88

- 4) Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K, Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Dec 2. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) Takashi Taga, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo, Daisuke Tomizawa, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita, Shotaro Iwamoto, Hideki Nakayama, Hiroyuki Takahashi, Akio Tawa, Akira Shimada, Tomohiko Taki, Hisato Kigawasa, Katsuyoshi Koh, and Souichi Adachi, Clinical Characteristics and Outcome of Refractory/Relapsed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome, 第55回日本小児血液・がん学会学術集会、平成25年11月29日 12月1日(福岡)
- 2) Yusuke Hara, Norio Shiba, Kentaro Ohki Myoung-ja Park, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Akiko Moriya Saito, Junichiro Fujimoto, Hirokazu Arakawa, Akio Tawa, Keizo Horibe, Soichi Adachi, and Yasuhide Hayashi, Comprehensive analysis of recurrent fusion genes in pediatric acute megakaryoblastic leukemia without Down syndrome, 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)
- 3) Kentaro Ohki, Myoung-ja Park, Hitoshi Sano, Yusuke Hara, Norio Shiba, Akiko Moriya Saito, Daisuke Tomizawa, Junichiro Fujimoto, Takashi Taga, Soichi Adachi, Akio Tawa, Keizo Horibe, and Yasuhide Hayashi, Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial, 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)
- 4) Mayu Tokumasu, Miho Nagao, Akira Shimada, Chisato Murata, Kentaro Ohki, Yasuhide Hayashi, Akiko Moriya Saito, Jun-ichiro Fujimoto, Keizo Horibe, Hiroshi Itoh, Hideki Nakayama, Akitoshi Kinoshita, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Hiroki Yamaguchi, Akio Tawa, Toshio Heike, Souichi Adachi, *KIT* Exon 17 Mutations in t(8;21) Childhood Acute Myeloid Leukemia (AML) are Associated with Impaired Prognosis: the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial, 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)
- 5) Akira Shimada, Yuka Yamashita, Daisuke Tomizawa, Akio Tawa, Tomoyuki Watanabe, Toshiya Yokozawa, Kazuko Kudo, Takashi Taga, Shotaro Iwamoto, Kiminori Terui, Hiroshi Moritake, Akitoshi Kinoshita,

Hiroyuki Takahashi, Hideki Nakayama, Katsuyoshi Koh, Hiroaki Goto, Yoshiyuki Kosaka, Akiko Saito, Junichiro Fujimoto, Keizo Horibe, Kentaro Oki, Yasuhide Hayashi, Souichi Adachi, Poor prognosis with different induction rate was observed in children with acute myeloid leukemia and *FLT3*-ITD according to the ITD/WT allelic ratio: a result from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)

- 6) Hidemasa Matsuo, Mio Kajihara, Daisuke Tomizawa, Tomoyuki Watanabe, Akiko Moriya Saito, Junichiro Fujimoto, Keizo Horibe, Mayu Tokumasu, Hiroshi Itoh, Hideki Nakayama, Akitoshi Kinoshita,

Takashi Taga, Akio Tawa, Tomohiko Taki, Souichi Adachi, Double *CEBPA* mutations are not associated with favorable clinical outcome in pediatric AML: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), 55th Annual meeting of American Society of Hematology, Dec 7-10, 2013 (New Orleans, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
(H25-がん臨床-指定-002)

研究分担者 工藤 寿子 静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長
高橋 義行 名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学 准教授

AML 新規治療開発に関する研究
AML-12 プロトコール作成と移植プロトコールの計画・作成

研究要旨：第1・第2寛解期小児急性骨髄性白血病、高リスク骨髄異形成症候群を対象とした骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植の安全性・有効性についての臨床試験を立案する。

A. 研究の目的

本研究では強力な前処置による晩期合併症の軽減のため、第1寛解(1CR)を維持している高リスク(HR)群の小児急性骨髄性白血病(AML)症例の低微小残存病変(MRD)群と、第2寛解(2CR)を維持しているAML症例、およびHR-骨髄異形成症候群(MDS)に対する初回移植として骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植(Reduced toxicity stem cell transplantation; RTST)を行い、その安全性と有効性を検討する。

B. 研究方法

1CR/2CR期の小児AML、HR-MDSに対してFludarabine(Flu)+melphalan(Mel)+cytarabine(AraC)+低線量全身放射線照射(total body irradiation, TBI)からなるRTSTを計画した。また、造血幹細胞移植における同種反応性NK細胞のGVL効果を期待してKIRリガンド不一致臍帯血移植を治療選択肢の一つとして、移植後の同種反応性NK細胞分画の推移を解析す

る。

(倫理面への配慮)

患者及び患者家族に対して治療開始時に統一した治療研究の説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について年齢に応じた説明を行う。さらに、疾患の特徴、治療内容、治療経過についてさらに理解を深めてもらうために資料を作成配布し、Web上でもそれらの情報入手を可能とする。

C. 研究結果

2013年6月23日にプロトコール・コンセプト第1版を作成して審議を重ね、9月8日にWG会議を開催し詳細に検討した。11月16日日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)合同班会議において進捗状況を報告した。現在日本小児血液・がん学会の臨床研究審査委員会に提出するフルプロトコールを作成中である。

D. 考察

これまでの骨髄破壊的前処置を用いた移植 (Myeloablative stem cell transplantation; MAST) により予後不良と言われてきた小児 AML においても無病生存率の向上が得られてきているが、長期生存者は晩期合併症の発症リスクが高く、今後の小児移植領域における大きな課題の一つとなっている。前処置軽減に伴い移植関連合併症率は減少し、長期的には成長障害・性腺障害・甲状腺機能障害などの内分泌障害、歯牙発育障害、二次がんなどの晩期合併症の軽減が期待できると考えられる。

E. 結論

臨床研究開始に向けて順調なペースでプロトコール作成が進行中である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Kudo K, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Kojima S. Correlation of CYP2C19 Phenotype With Voriconazole Plasma Concentration in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*.2013.120(9). e219-23.
- 2) Blink M, Zimmermann M, Neuhoﬀ CV, Reinhardt D, Haas VD, Hasle H, O'Brien MM, Stark B, Tandonnet J, Pession A, Tousovska K, Cheuk DK, Kudo K, Taga T, Rubnitz JE, Haltrich I, Balwierz W, Pieters R, Forestier E,

Johansson B, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. Normal karyotype is a poor prognostic factor in Myeloid Leukemia of Down Syndrome: a retrospective international study. *Haematologica*.2013 Aug 9.

- 3) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 2013.98(5).578-88.
- 4) Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Kudo K, Ito E, Sako M, Arakawa H, Hayashi Y. SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome but not in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2013 Oct 14. doi: 10.1111/bjh.12595.
- 5) Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*.

- 2013.19(12).1690-4.
- 6) Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. Dec 2. doi: 10.1002/pbc.24883. 2013.
- 7) 竹内秀輔、鈴木涼子、福島敬、福島紘子、岩淵敦、中尾朋平、山口玲子、工藤寿子、杉田真太郎、稲留征典、佐藤豊実、櫻井英幸、金子道夫、須磨崎亮 進行期卵巣小細胞癌に対して集学的治療を施行した女児例. *小児血液・がん学会雑誌*. 50(2).269-273.2013
- 8) Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H and Kojima S. Long-Term Parvovirus B19 Infections With Genetic Drift After Cord Blood Transplantation Complicated by Persistent CD4+ Lymphocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Jan;36(1):e65-8.
- 9) Lundqvist A, Smith AL, Takahashi Y, Wong S, Bahceci E, Cook L, Ramos C, Tawab A, McCoy JP Jr, Read EJ, Khuu HM, Bolan CD, Joo J, Geller N, Leitman SF, Calandra G, Dunbar C, Kurlander R, Childs RW. Differences in the Phenotype, Cytokine Gene Expression Profiles, and In Vivo Alloreactivity of T Cells Mobilized with Plerixafor Compared with G-CSF. *J Immunol*. 2013 Dec 15 ;191(12):6241-9.
- 10) Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*. 2013 Aug;45(8):937-941.
- 11) Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S and Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2013 Jan 31;121(5):862-863.

2. 学会発表

- 1) 原 勇介、柴徳生、市川仁、滝智彦、嶋田明、工藤寿子、富澤大輔、多賀崇、足立壮一、荒川浩一、多和昭雄、林泰秀 . NUP98-NSD1 gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML . 第75回日本血液学会学術集会 . 平成25年10月11日 . さっぽろ芸文館 .
- 2) 王 汝南、吉田健一、奥野友介、佐藤亜以子、土岐力、工藤寿子、金崎里香、白石友一、千葉健一、照井君典、佐藤知彦、入部雄司、大賀正一、倉光球、浜口功、

- 小原明、上牧勇、原純一、杉田完爾、松原康策、小池健一、石黒精、河野嘉文、菅野仁、小島勢二、澤田尚史、上地球代、剣持直哉、宮野悟、小川誠司、伊藤悦朗。 Identification of a novel causative gene, RPL27, in Diamond-Blackfan Anemia . 第75回日本血液学会学術集会 . 平成25年10月12日 . さっぽろ芸文館 .
- 3) 柴徳生、吉田健一、奥野友介、白石友一、永田安伸、崑彩奈、千葉健一、田中洋子、大木健一郎、加藤元博、照井君典、朴明子、金澤崇、滝田順子、工藤寿子、荒川浩一、伊藤悦朗、真田昌、宮野悟、小川誠司、林泰秀 . Whole-exome resequencing reveals novel pathogenetic gene mutations in pediatric AML .第75回日本血液学会学術集会 . 平成25年10月12日 .さっぽろ芸文館 .
- 4) 富井敏宏、松岡明希菜、北澤宏展、伊藤理恵子、小倉妙美、岡田雅行、堀越泰雄、土岐力、伊藤悦朗、工藤寿子 . Clinical course of six cases with Diamond-Blackfan Anemia in single institute .第75回日本血液学会学術集会 . 平成25年10月12日 . さっぽろ芸文館 .
- 5) 加藤元博、高橋義行、富澤大輔、岡本康裕、稲垣二郎、康勝好、小川淳、岡田恵子、坂巻壽、矢部晋正、河敬世、鈴木律朗、工藤寿子、加藤剛二 . Comparison of intravenous with oral busulfan in transplantation for pediatric acute leukemia .
- 6) 柴徳生、原勇介、朴明子、大木健一郎、福島啓太郎、迫正廣、工藤寿子、荒川浩一、伊藤悦朗、林泰秀 . Recurrent SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia and myelodysplastic syndrome . 第75回日本血液学会学術集会 . 平成25年10月13日 . さっぽろ芸文館 .
- 7) 高橋義行、骨髓由来間葉系幹細胞、ウイルス特異的CTLを用いた造血幹細胞移植療法の改善、第21回 信州先端血液研究会、2013年2月23日.松本 .
- 8) 高橋義行、移植後難治性サイトメガロウイルス感染に対するウイルス抗原特異的細胞障害性T細胞 (CTL) 療法、ワークショップ、第35回日本造血細胞移植学会、2013.3.8.金沢 .
- 9) 高橋 義行、川島 希、成田 敦、坂口 大俊、土居崎 小夜子、村松 秀城、中西 康詞、濱 麻人、小島 勢二 . HLA haploidentical SCT with the options of donor's virus specific CTLs and mesenchymal stem cells. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月13日. 札幌.
- 10) Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Muramatsu H, Hama A, Kojima S. Unmanipulated HLA Haploidentical Bone Marrow Transplantation Combined With PBSC With The Options Of Donor Virus Specific CTLs and Mesenchymal Stem Cells Infusion. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec.7, 2013. New Orleans, USA.

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 なし
- 3 . その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 岩本彰太郎 三重大学小児科 助教
AML 新規治療開発に関する研究
フローサイトメトリー法による微小残存病変（MRD）検出システムの確立

研究要旨

AML におけるフローサイトメトリー法による微小残存病変（MRD）検出システムの確立と臨床への応用が期待される。

A. 研究目的

本研究では免疫学的手法（多次元フローサイトメトリー法 FCM）を用いて従来の顕微鏡による形態学的判定では同定できないレベル（0.1%）の微小残存白血病細胞（MRD）を同定する検査方法を開発し、小児急性骨髄性白血病(AML)の臨床に応用することを目指した。

B. 研究方法

ベクトン・デッキンソン会社の測定機器を用い、FCM法で行う。8種類の標識が異なる抗体セットを駆使し、白血病細胞を正常細胞と区別できる抗体の組み合わせを症例ごとに決定し、追跡検査する。本法にてMRD結果と予後との相関を前方視的に検討するJPLSG臨床試験（AML-D11、AML-R11）を三重大学及び京都大学で開始した。（倫理面への配慮）JPLSG倫理委員会が提唱するガイドラインに沿って、施設の倫理委員会で承認された臨床試験として行った。ヘルシンキ宣言を遵守し、個人情報保護のため、血液検体は連結不可能匿名化を図る。

C. 研究結果

AML臨床試験（AML-D11,AML-R11）において治療反応性を検証する本邦初の試みを開始したが、後者は治療薬の課題で今年度途中で中止となった。AML-D11は現在も進行中で、解析を継続実施している。

また、診断後、追跡可能な症例は、登録例の95%以上と良好である。但し、予後との相関を評価するには2年間を必要とするため、本結果には反映できなかった。

D. 考察

世界的にもAMLの治療判定として広く用いられつつある多次元FCM法によるMRD同定システムを本邦でも立ち上げ、平成24年度から臨床試験に組込み検討が開始された。多くの症例で、MRD同定追跡可能な抗体セットを決定できた。

E. 結論

本検出法が、本邦小児AMLの新規予後因子と成り得るかの判定には今しばらく時間を要するが、そうした結果が得られれば治療介入臨床試験とし

て組み込みことで、治療成績の向上、不必要な治療の削減・晩期障がい軽減につながることを期待される。そのためには、本検出法の検出感度の向上、追跡可能な症例数の増加、費用削減を図り、継続可能な検査として普及することも重要な課題である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

該当せず

2. 学会発表

第55回日本小児血液・がん学会総会ポスター発表：福岡 平成25年12月1日FCM法でMRDモニタリングできた再発AMLの2例. 岩本彰太郎 他

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 水谷 修紀 東京医科歯科大学小児科教授

臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

日本を統一する小児がん研究グループ(JCCG)設立の動きが順調に進行しており、臨床、基礎面での研究の加速が期待される。

A．研究目的

小児がんの臨床研究を推進するために
は、診療機能の集約や、個別研究課題の
財政支援のみならず、臨床研究をより効率的
に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、
小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運
営を統合することが検討されていることを踏まえ、
既存 中央診断やデータセンターの運営・管理、
プロトコール審査、安全性の評価等を実施するた
めに必要な小児がん臨床研究基盤のあり方につ
いても検討する。

B．研究方法

該当せず

C．研究結果

2014年10月14日に始まるJCCGに向けた発起人会
を受けて2013年6月22日に第1回JCCG 準備委員
会を開催するに至った。そのためには既存の研究
グループ間の協力が必要である。東京小児がんグ
ループ(TCCSG)では、2013年2月の冬の定例会議、
5月の総会、7月の夏の定例会議、10月の秋の
定例会議において、JCCGの理念を説明し、質疑を
行い、意見ならびに疑問点をJCCGの準備委員会に
持ち上げて討論した。

また、JCCG会において委員長、3名の副委員長を
選任した。ワーキンググループとして下記を承認
し、メンバーを決定した。

- 1) JCCG の全体構想WG
- 2) JCCG 規約WG
- 3) 法人化WG
- 4) 事務局体制WG
- 5) 研究費調整WG

JCCG 全体会議の開催日を検討し、11月に「JCCG
設立準備委員会説明会」を行った。これを受け、
第1回JCCG全体構想WG会議が平成25年9月19日に
開催され、委員長からJCCG設立に向けた暫定
組織案（案）とタイムスケジュールを提示した。

準備委員会が機能するためには、中央事務所が必
要との認識が確認された。2年後には正式なJCC
Gとして法人化を行う。準備委員会を暫定理事会
体制に移行する案が議論のたたき台として提案さ
れた。また、データセンターについては、現状通
り、名古屋医療センターと成育医療研究センター
の両方に置くことが確認された。法人化を進める
にあたって規約の作成がまず必要であり、定款案
については、現在作成中である。

D．考察

既存の各グループの意向を尊重しつつ計画を進め
る事の重要性が認識された。

E．結論

JCCG発足に向け順調なペースで計画が進行中であ
る。

F．健康危険情報

該当せず

G．研究発表

1. 論文発表

該当事項なし。

2. 学会発表

第55回小児血液・がん学会総会シンポジウム
1（口演）福岡 平成25年11月29日JCCG 発
足の経緯と将来 水谷修紀

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

日本を統一する小児がん研究グループ(JCCG)設立の動きが順調に進行しており、臨床、基礎面での研究の加速が期待される。

A．研究目的

小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存のインフラや枠組みを活用し、効率よく中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨床研究基盤のあり方についても検討する。

B．研究方法

該当せず

C．研究結果

2014年10月14日に始まるJCCGに向けた発起人会を受けて2013年6月22日に第1回JCCG準備委員会を開催するに至った。本会において委員長、3名の副委員長を選任された。ワーキンググループとして下記を承認し、メンバーを決定した。

- 1) JCCG の全体構想WG
- 2) JCCG 規約WG
- 3) 法人化WG
- 4) 事務局体制WG
- 5) 研究費調整WG

JCCG 全体会議の開催日を検討し、11月に「JCCG 設立準備委員会説明会」を行った。これを受け、第1回JCCG全体構想WG会議が平成25年9月19日に開催され、委員長からJCCG設立に向けた暫定組織案（案）とタイムスケジュールを提示した。準備委員会が機能するためには、中央事務局が必要との認識が

確認された。2年後には正式なJCCGとして法人化を行う。準備委員会を暫定理事会体制に移行する案が議論のたたき台として提案された。また、データセンターについては、現状通り、名古屋医療センターと成育医療研究センターの両方に置くことが確認された。法人化を進めるにあたって規約の作成がまず必要であり、定款案については、現在作成中である。また、定款施行細則の作成作業を開始した。

D．考察

既存の各グループの意向を尊重しつつ計画を進める事の重要性が認識された。

E．結論

JCCG発足に向け順調なペースで計画が進行中である。

F．健康危険情報

該当せず

G．研究発表

1. 論文発表
該当事項なし。
2. 学会発表
該当事項なし。

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 河野嘉文 鹿児島大学医歯学総合研究科 教授
臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

日本の小児がん臨床研究の統一組織である小児がん研究グループ(JCCG)設立準備が進み、臨床、基礎面での研究の加速が期待される。そのためには既存の研究グループとの連携が必須である。

A．研究目的

小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存のインフラや枠組みを活用し、効率よく中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨床研究基盤のあり方についても検討する。

B．研究方法

該当せず

C．研究結果

2014年10月からのJCCGに向けた発起人会を受けて2013年6月22日に第1回JCCG準備委員会を開催した。そのためには既存の研究グループ間の協力が必要である。九州山口小児がんグループ(KYCCSG)では、2013年4月、8月、11月定例会議でJCCGの理念を説明し、質疑を行い、意見ならびに疑問点をJCCGの準備委員会に持ち上げて討論した。その結果、KYCCSGとしてJCCG設立に協力することになっ

た。

D．考察

JCCGの推進には、既存の各グループの意向を尊重しつつ計画を進める事の重要性が認識された。

E．結論

既存の各治療研究グループの合意によりJCCG発足に向け順調なペースで計画が進行中である。これにより、今後の治療研究の一層の発展が期待できる。

F．健康危険情報

該当せず

G．研究発表

1. 論文発表

該当事項なし。

2. 学会発表

該当事項なし。

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 日本大学 研究所教授 麦島秀雄 教授

臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨 Ewing sarcoma family 腫瘍(ESFT)は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが、わが国では一定の治療法が確立されていなかった。しかし、日本ユースティング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)の JESS04 研究により標準治療が確立された。今回の臨床研究では、これまでの3週間間隔治療から2週間隔へと治療間隔の短縮を図ることにより治療成績の向上を目的とした治療研究を行う。さらに次期研究では、イソメラーゼ 阻害薬のエトポシドによる二次がんの発症を軽減するためイソメラーゼ 阻害薬であるトポテカンを用いた臨床研究を予定している。

A. 研究目的

Ewing sarcoma family 腫瘍(ESFT)は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立していない。

このため、今回、日本ユースティング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)を設立し、欧米で標準的治療法とされている治療法を用いて、外科療法、放射線療法を併用した集学的治療による「限局性ユースティング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 相臨床試験 (JESS04)」を行い、2011年の最終解析においては、5年無増悪生存率が69.5%であり¹⁴⁾、VDC+IE療法が本邦の標準治療と位置付けられた。

一方、米国では、米国COG AEWS0031試験(第 相ランダム化比較試験)において、VDC-IE標準3週間隔治療群とVDC-IE2週間隔治療群の比較が行われ、5年無病生存率で65% vs 73%

p=0.04と有意差をもって治療間隔短縮VDC-IE群の成績が良好であることが示され、毒性の増加も認められなかった。以上から、エビデンスレベルの高い米国COG AEWS0031試験の結果を踏まえると、治療期間短縮スケジュールによりDose Densityを高めたbiweekly VDC-IE療法は、現時点で標準的治療と考えると問題ないと思われる。したがって、本研究においては、新たな試験的治療介入は行わずに、標準治療であるbiweekly VDC-IE療法の有効性を把握することを目的とした。

B. 方法

1. 目的とエンドポイント

限局性初発ユースティング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対して前方視的観察研究を行い、局所療法を詳細に規定したうえで限局性ESFTの標準治療であるVDC-IE療法をG-CSFサポート下で2週間隔行う治療(bi-weekly VDC-IE療法)の有効性を把握する。また、3週間隔のVDC-IEを用いたJESS04研究のヒス

トリカルコホートと治療成績を比較する。

primary endpoint : 3年無増悪生存率

secondary endpoints :

寛解導入療法完遂割合、

治療開始 16 週間以内に VDC-IE が G-support 下で 6 コース実施できた症例割合

レジメン毎 (VDC、IE) の 1 コースの治療日数、

寛解導入療法の奏効割合

有害事象プロファイル (寛解導入療法、手術、放射線化学療法期間、維持化学療法)

3 年全生存率

手術例での病理学的奏効割合

2 . 治療

プロトコールは寛解導入療法、局所コントロール、強化療法から構成される。すべての患者は試験登録ののち、計 14 サイクルの化学療法を行う。寛解導入は 6 サイクル(12 週)からなり、局所コントロールの前に行われる。その後行われる強化療法は 8 サイクル(16 週)である。

局所療法前に VDC(vincristine 1.5mg/m² iv d1,d7、Doxorubicin 30mg/m²/1h d1,d2、Cyclophosphamide 1200mg/m²/1-2h d1) と IE(Ifosfamide1800mg/m²/1h d1-5、Etoposide100mg/m²/1-2h d1-5) の 2 レジメンを予防的 G-CSF 連日投与 (休日は休止可) を併用して、各 3 コース、計 6 コース実施する。

放射線照射時に併用する化学療法は、放射線照射開始前に doxorubicin 投与が終了する様に VDC で開始し、VDC 以後の照射期間中は doxorubicin を含まない IE、VC を行う。

C. 活動実績

現在、この臨床試験は、日本ユーイング肉腫研究グループ内で検討されており、まもなく開始予定である。

D. 考察

「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第 相臨床試験(JESS04)」では、53 例の登録例の内 3 例が二次がんとして発症した。2 例は、白血病で 1 例は骨髄異形性症候群であった。いずれも抗がん剤の影響により二次がんが発生したと考えられる。特にイソメラーゼ 阻害薬のエトポシドによる事が考えられる。今回、VDC-IE 療法を G-CSF サポート下で 2 週間隔行う治療 (bi-weekly VDC-IE 療法) の有効性を把握する。

今回の臨床研究から、次回の臨床研究の予定としては、イソメラーゼ 阻害薬であるトポテカンとエトポシドの比較研究を予定している。つまり、「VDC-TI」と「VDC-IE」のランダム化比較試験を行いトポテカンの有効性を検討する予定である。これら臨床研究により抗がん剤による二次がんの発症を出来るだけ少なくするというような新規治療計画を予定している。

E. 結論

Ewing sarcoma family 腫瘍(ESFT)は小児および若年成人に高頻度に発生する軟部組織肉腫であるが発生数が少ないため、わが国では一定の治療法が確立されていなかった。しかし、日本ユーイング肉腫研究グループ Japan Ewing Sarcoma Study Group (JESS)の JESS04 研究により標準治療が確立された。今回の臨床研究では、これまでの 3 週間間隔治療から 2 週間隔へと治療間隔の短縮を図ることにより治療成績の向上を目的とした治療研究を行う。

さらに次期研究では、イソメラーゼ 阻害薬のエトポシドによる二次がんの発症を軽減するためイソメラーゼ 阻害薬であるトポテカンを用いた臨床研究を予定している。

F. 健康被害管理

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 真部 淳 聖路加国際病院小児科医長
臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

日本を統一する小児がん研究グループ(JCCG)設立の動きが順調に進行しており、臨床、基礎面での研究の加速が期待される。そのためには既存の研究グループの協力が必須である。

A．研究目的

小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存のインフラや枠組みを活用し、効率よく中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨床研究基盤のあり方についても検討する。

B．研究方法

該当せず

C．研究結果

2014年10月14日に始まるJCCGに向けた発起人会を受けて2013年6月22日に第1回JCCG準備委員会を開催するに至った。そのためには既存の研究グループ間の協力が必要である。東京小児がんグループ(TCCSG)では、2013年2月の冬の定例会議、5月の総会、7月の夏の定例会議、10月の秋の定例会議において、JCCGの理念を説明し、質疑を行い、意見ならびに疑問点をJCCGの準備委員会に持ち上げて討論した。また、JCCG会において委員長、3名の副委員長を選任した。ワーキンググループとして下記を承認し、メンバーを決定した。

- 1) JCCGの全体構想WG
- 2) JCCG規約WG

3) 法人化WG

4) 事務局体制WG

5) 研究費調整WG

また、JCCGの準備委員会の議事録を、TCCSGのメーリングに公開し、TCCSG全会員の意見を吸い上げることができた。

D．考察

JCCGの推進には、既存の各グループの意向を尊重しつつ計画を進める事の重要性が認識された。

E．結論

JCCG発足に向け順調なペースで計画が進行中である。またそれが、TCCSGなどの既存の研究グループの合意のもとに行われていることが確認された。

F．健康危険情報

該当せず

G．研究発表

1. 論文発表
該当事項なし。
2. 学会発表
該当事項なし。

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 森川康英 国際医療福祉大学病院小児外科 教授
臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

日本横紋筋肉種研究グループ（JRSG）の立場から、我が国の小児がん研究組織の統合を目指して活動を行い、準備委員会を組織してJSSG(仮称)の設立を行いつつある。

A．研究目的

小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存のインフラや枠組みを活用し、効率よく中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨床研究基盤のあり方についても検討する。

B．研究方法

該当せず

C．研究結果

2014年10月14日に始まるJCCGに向けた発起人会を受けて2013年6月22日に第1回JCCG準備委員会を開催するに至った。この間、JRSGの立場から他の固形腫瘍研究グループと小児固形腫瘍臨床試験共同機構の場で検討を重ね、JCCG設立に向けて協力、準備を進めることとなった。新たに設立されるJCCGは既存の研究グループのこれまでの基盤を尊重、利用して臨床試験基盤の強化をおこない、研究支援体制、経済基盤等の脆弱性を補強して、我が国の小児がん臨床試験体制の効率的運営を図ることを確認した。これまでに規約、定款、運営機構、事務局体制などに該当なし

関する討議を行い、法人化への準備が行われるに至っている。

D．考察

既存の小児がん各研究グループの意向を尊重しつつ計画を進める事の重要性が認識された。

E．結論

JCCG発足に向け順調なペースで計画が進行中である。またそれが、JRSGなどの既存の固形腫瘍研究グループの合意のもとに行われていることが確認された

F．健康危険情報

該当せず

G．研究発表

1. 論文発表
該当事項なし。
2. 学会発表
該当事項なし。

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究
（H25-がん臨床-指定-002）

研究分担者 堀 浩樹 三重大学理事・副学長
臨床研究基盤のあり方に関する研究

研究要旨

研究要旨：全国規模の小児がん多施設共同研究を推進する研究グループ(JCCG)の設立準備に白血病研究の地域連合体である小児白血病研究会(JACLS)の代表として参画した。また、小児がん拠点病院所属の研究者として拠点病院のあり方について検討した。

A．研究目的

小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能や人材育成機能の集約と連携とともに国際レベルでのリーダーシップ、体制整備が必要である。現在、疾患や地域により独立している小児がん領域多施設共同臨床研究の体制を再構築し、欧米に比肩する研究を実施するためには、小児がん領域の臨床研究基盤のあり方について検討する必要がある。さらに小児がん診療の拠点化を目指す「小児がん拠点病院」の全国多施設共同研究における役割も検討すべき課題となっている。

B．研究方法

JACLS、およびJACLSが参加する白血病研究のためのinter-groupであるJPLSGのJCCGへの参加について、JACLSとしての参加のあり方について運営会議等で検討した。

海外、とくにアジア諸国における多施設共同研究と小児がん診療の現状、国際連携の可能性について調査した。

小児がん拠点病院の多施設共同研究における役割について検討した。

C．研究結果

JCCG発起人会、設立準備委員会から示されたJCCGの組織概要、運営方針案に対する意見、助言をJACLS構成員より収集し、JCCG設立準備委員会に提言することができた。また、JCCG会において委員長、3名の副委員長を選任した。ワーキンググループとして下記を承認し、メンバーを決定した。

シンガポール、香港、台湾の研究者と意見交換を行い、各国とも全国規模の多施設共同研究（シンガポールにおいては、マレーシアの国際共同研究）が実施されている状況が確認できた。また、シンガポールはASEAN諸国に

対して積極的に連携している状況が確認できた。

三重大学医学部附属病院場合、同一地域内の拠点病院である名古屋大学と連携、機能分担を行い、これまでの実績を活かして

- 1) 白血病免疫診断センターとしての機能、
- 2) 小児がん経験者の晩期合併症研究の実施とその成果の新しい治療研究への反映、
- 3) 地域内での後期研修医受入れによる人材育成に取り組むことで、小児がん拠点病院として多施設共同臨床研究へ貢献できると考えられた。

D．考察

JCCGの推進には、既存の疾患別治療研究グループの意向を尊重し、また、小児がん拠点病院を中心にした地域連携を有効に活用しながら進めることが重要であると考えられた。また、全国規模の共同研究を実施することで、海外の研究グループとの共同研究や試験結果の比較が可能になると思われた。

E．結論

JCCGの発足、臨床研究支援体制の整備、小児がん拠点病院の機能活性化等を通じて、本邦における小児がん診療の向上、国際通用性のある成果の公表、新薬開発などの科学技術の発展が期待される。

F．健康危険情報

該当せず

G．研究発表

1. 論文発表
該当事項なし。
2. 学会発表
該当事項なし。

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。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
足立壮一	急性骨髄性白血病（小児）	直江知樹、堀部敬三	チーム医療のための血液がんの標準的化学療法	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京都	2013	279-293
足立壮一	小児急性骨髄性白血病	金倉譲	ここまでの白血病/MDS治療	中山書店	東京都	2013	233-241
Shigeki Yagyū, Tomoko Ichihara and Hajime Hosoi	A Novel Diagnostic Tool for Therapy Stratification of Neuroblastoma: Preoperative Analysis of Tumor Biology Using Circulating Tumor-Released DNA in Serum	Hiroyuki Shimada	Neuroblastoma	INTECH	Croatia	2013	On line
工藤寿子	重症先天性好中球減少症	田村和夫	日本臨床別冊血液症候群 II	日本臨床社	大阪市	2013年	41-45
工藤寿子	Shwachman 症候群	田村和夫	日本臨床別冊血液症候群 II	日本臨床社	大阪市	2013年	46-49
堀 浩樹	フォローアップレベル	前田美穂	小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン	医薬ジャーナル社	東京	2013	12-16
堀 浩樹	急性骨髄性白血病	前田美穂	小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン	医薬ジャーナル社	東京	2013	29-32

堀 浩樹	肝芽腫	前田美穂	小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン	医薬ジャーナル社	東京	2013	104-108
堀 浩樹	横紋筋肉腫	前田美穂	小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン	医薬ジャーナル社	東京	2013	130-145
堀 浩樹	骨・筋・軟部組織・皮膚の合併症	前田美穂	小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン	医薬ジャーナル社	東京	2013	251-254
堀 浩樹	予防接種ガイドライン	前田美穂	小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン	医薬ジャーナル社	東京	2013	312-316

雑誌

(* 別刷り添付あり)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shum CK, Lau S T, Tsoi LL, Chan LK, Yam JW, Ohira M, Nakagawara A, Tam PK, Ngan ES.	Krüppel-like factor 4 (KLF4) suppresses neuroblastoma cell growth and determines non-tumorigenic lineage differentiation.	Oncogene	32	4086-4099	2013
Chand D, Yamazaki Y, Ruuth K, Schönherr C, Martinsson T, Kognier P, Attiyeh EF, Maris J, Morozova O, Marra MA, Ohira M, Nakagawara A, Sandström PE, Palmer R, Hallberg B.	Cell culture and Drosophila model systems define three classes of anaplastic lymphoma kinase mutations in neuroblastoma.	Dis Model Mech	6	373-382	2013
Nozato M, Kaneko S, Nakagawara A, Komuro H.	Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new prognostic marker for neuroblastoma.	Int J Oncol	42	134-140	2013(*)

Wu D, Ozaki T, Yoshihara Y, Kubo N, Nakagawara A.	Runt-related Transcription Factor 1 (RUNX1) Stimulates Tumor Suppressor p53 in Response to DNA Damage Through Complex Formation and Acetylation.	J Biol Chem	288	1353-1364	2013(*)
Kubo N, Wu D, Yoshihara Y, Sang M, Nakagawara A, Ozaki T.	Co-chaperon DnaJC7/TPR2 enhances p53 stability and activity through blocking the complex formation between p53 and MDM2.	Biochem Biophys Res Commun	430	1034-1039	2013
Sugimoto T, Gotoh T, Yagyu S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohnata S, Ohira M, Nakagawara A.	A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines.	Cancer Lett	331	115-121	2013(*)
Takagi D, Tsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohhira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A.	Novel adaptor protein Shf interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream	Cancer Sci	104	563-572	2013(*)
Yamaki T, Suenaga Y, Iuchi T, Aitagu J, Takatori A, Itami M, Araki A, Ohira M, Inoue M, Kageyama H, Yokoi S, Sasaki N, Nakagawara A.	Temozolomide suppresses MYC via activation of TAp63 to inhibit progression of human glioblastoma.	Sci Rep	3	1160	2013
Ozaki T, Wu D, Sugimoto H, Nakagawara A.	Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) inhibits p53-dependent apoptosis through the collaboration with HDAC6 in response to DNA damage.	Cell Death Dis	4	e610	2013
Asada K, Watanabe N, Nakamura Y, Ohira M, Westermann F, Schwab M, Nakagawara A, Ushijima T.	Stronger Prognostic Power of the CpG Island Methylator Phenotype than Methylation of Individual Genes in Neuroblastomas.	Jpn J Clin Oncol	43	641-645	2013
Li Y, Nakagawara A.	Apoptotic cell death in neuroblastoma.	Cells	2	432-459	2013

Zhu Y, Li Y, Haraguchi S, Yu M, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Ushijima T, Isogai E, Koseki H, Nakamura Y, Kong C, Mehlen P, Arakawa H, Nakagawara A.	Dependence receptor UNC5D mediates nerve growth factor deletion-induced neuroblastoma regression.	J Clin Invest	123	2935-2947	2013
Itakura M, Terashima Y, Shingyoji M, Yokoi S, Ohira M, Kageyama H, Matui Y, Yoshida Y, Ashinuma H, Moriya Y, Tamura H, Harigaya K, Matushima K, Iizasa T, Nakagawara A, Kimura H.	High CC chemokine receptor 7 expression improves postoperative prognosis of lung adenocarcinoma patients.	Br J Cancer	109	1100-1108	2013
Ozaki T, Nakagawara A, Nagase H.	RUNX Family Participates in the Regulation of p53-Dependent DNA Damage Response.	Int J Genomics	2013	271347	2013
Hasan MK, Nafady A, Takatori A, Kishida S, Ohira M, Suenaga Y, Hossain S, Akter J, Ogura A, Nakamura Y, Kadomatsu K, Nakagawara A.	ALK is a MYCN target gene and regulates cell migration and invasion in neuroblastoma.	Sci Rep	3	3450	2013(*)
Ando K, Ozaki T, Hirota T, Nakagawara A.	NFBD1/MDC1 Is Phosphorylated by PLK1 and Controls G2/M Transition through the Regulation of a TOP2 α -Mediated Decatenation Checkpoint.	PLoS One	8	e82744	2013
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		Accepted	2013

Yamazaki F, Nakazawa A, Osumi T, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H.	Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones.	Pediatr Blood Cancer	61	760-762	2014
Suenaga Y, S. M. Rafiqul Islam, Jennifer Alagu, 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 <i>MYCN</i> , Encodes a De Novo Evolved Protein that Inhibits GSK3 β Resulting in the Stabilization of <i>MYCN</i> in Human Neuroblastomas.	PLOS Genet	10	e1003996	2014
Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Satoh S, Hoshino T, Tamura Y, Nakagawara A.	Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma.	Cancer Med		in press	2014
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		in press	2014
Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, Nakagawara A.	Novel 1p tumor suppressor DMAP1 regulates <i>MYCN</i> /ATM/p53 pathway.	Eu J Cancer		in press	2014

Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Sugahara S, Fukushima T, Ishikawa H, Nakao T, Hashimoto T, Tsuboi K, Ohkawa H, Kaneko M and Sakurai H.	Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma.	Radiation Onco logy	8	142 - 149	2013(*)
大城佳子、水本齊 志、石川仁、奥村 敏之、坪井康次、 榮武二、福島敬、 須磨崎亮、増本幸 二、金子道夫、櫻 井英幸	第54回日本小児血 液・がん学会学術集 会シンポジウム4 固 形腫瘍の治療の進歩 小児固形がんに対す る陽子線治療	日本小児血 液・がん学会雑 誌	50(3)	331 - 335	2013
Iehara T, Hamaz aki M, Tajiri T, Kawano Y, Kane ko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimo to T, Sawada T; Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Stud y Group .	Successful treatment of infants with locali zed neuroblastoma b ased on their <i>MYCN</i> status .	Int J Clin Onc ol	18(3)	389-95	2013(*)
Sugimoto T , Got oh T , Yagyu S , Kuroda H , Iehara T , Hosoi H , O hta S , Ohira M , Nakagawara A .	A <i>MYCN</i> -amplified c ell line derived from a long-term event-fr ee survivor among o ur sixteen established neuroblastoma cell l ines .	Cancer Lett	331(1)	115-21	2013
Yoshida H , Miya chi M , Sakamoto K , Ouchi K , Y agyu S , Kikuchi K , Kuwahara Y , Tsuchiya K , Ima mura T , Iehara T , Kakazu N , H ojo H , Hosoi H .	PAX3-NCOA2 fusio n gene has a dual r ole in promoting the proliferation and in hibiting the myogeni c differentiation of r habdomyosarcoma ce lls .	Oncogene		in press	2013

Yoshida H , Ima mura T , Sakamoto K , Asai D , N akatani T , Mori moto A , Hosoi H .	Dyskeratosis Congeni ta Complicated by H epatic Fibrosis With Hepatic Vein Throm bosis .	J Pediatr Hem atol Oncol		in press	2013
Damgaard Sandahl J, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, Adachi S, Auvrignon A, H Beverloo HB, Cayuela JM, Chilton L, Fornerod M, de Haas V, Harrison CJ, Inaba H, Kaspers GJL, Liang DC, Locatelli F, Masetti R, Perot C, Raimondi S, Reinhardt K, Tomizawa D, von Neuhoff N, Zecca M, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, and Haslet H.	(6;9)(p22;q34)/DEK- NUP214 rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study on 62 patients	Haematologica		in press	2014
Kojima, M., Hiyama, E., Fukuba, I., Yamaoka, E., Ueda, Y., Onitake, Y., Kurihara, S., and Sueda, T.	Detection of <i>MYCN</i> amplification using blood plasma: noninvasive therapy evaluation and prediction of prognosis in neuroblastoma.	Pediatr Surg Int	29	1139-1145	2013(*)

Daifu, T, Kato I, Kozuki K, Umeda K, Hiramatsu H, Watanabe K, Kamiya I, Taki T, Nakahata T, Heike T, Adachi S	The significance of genetic testing for t(8;16)(p11;p13) in congenital acute myeloid leukemia.	Ped Hematol Oncol		in press	
Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K.	Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome.	Pediatr Blood Cancer		in press	
Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S.	Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Int J Hematol	98(5)	578-588	2013(*)

<p>Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y.</p>	<p>Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia.</p>	<p>Brit J Haematol</p>	<p>164</p>	<p>142-159</p>	<p>2014(*)</p>
<p>Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park M, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S.</p>	<p>The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders</p>	<p>Nature Genet</p>	<p>45(11)</p>	<p>1293-1299</p>	<p>2013(*)</p>

Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, and Hayashi Y.	<i>NUP98-NSD1</i> Gene Fusion and its Related Gene Expression Signature are Strongly Associated with a Poor Prognosis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia.	Genes, Chromosomes & Cancer	52(7)	683-693	2013(*)
Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S.	PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor.	Pediatr Blood Cancer	60(9)	1513-1519	2013(*)
Sano H, Shimada A, Tabuchi K, Taki T, Murata C, Park MJ, Ohki K, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y.	WT1 mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.	Int J Hematol	98(4)	437-445	2013(*)

Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S.	Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children.	Leukemia	27(12)	2413-6	2013(*)
高橋浩之, 盛武浩, 照井君典, 井上彰子, 落合秀匡, 金井理恵, 豊田秀実, 松野良介, 塩原正明, 中尾朋平, 富澤大輔, 多賀崇, 多和昭雄, 足立壮一	小児急性前骨髄球性白血病に対する三酸化ヒ素による治療.	日本小児血液・がん学会雑誌	50(1)	32-37	2013
Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S.	Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology.	Int J Hematol	98(1)	74-88	2013(*)

Tanaka Y, Matsushita H, Tanaka Y, Maruki Y, Kondo T, Asai S, Miyachi H.	Evaluation of the body fluid mode of automated hematology analyzer XN-Series for extremely low peripheral White Blood Cell Counts.	Intern J Lab Hematol	36	1-6	2014
Asai S, Okami K, Nakamura N, Shiraishi S, Sugimoto R, Anar D, Sato S, Matsushita H, Suzuki Y, Miyachi H.	Localized or diffuse lesions of the submandibular glands in IgG4-related disease in association with differential organ involvement .	J Ultrasound Med	32	731-736	2013
Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Kudo K, Ito E, Sako M, Arakawa H, Hayashi Y.	SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome but not in paediatric acute myeloid leukaemia.	Br J Haematol		in press	
Park MJ, Sotomatsu M, Ohki K, Arai K, Maruyama K, Kobayashi T, Nishi A, Sameshima K, Takagi T, Hayashi Y.	Liver disease is frequently observed in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis.	Int J Hematol		in press	

Toki T, Kanezaki R, Kobayashi E, Kaneko H, Suzuki M, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Yamamoto M, Shimizu R, Ito E.	Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome.	Blood	121	3181-3184	2013(*)
Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S.	Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array.	Cancer Sci	104	856-864	2013
Shiraishi Y, Sato Y, Chiba K, Okuno Y, Nagata Y, Yoshida K, Shiba N, Hayashi Y, Kume H, Homma Y, Sanada M, Ogawa S, Miyano S.	An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data.	Nucleic Acids Res	41	e89	2013
Wakai K, Sano H, Shimada A, Shiozawa Y, Park MJ, Sotomatsu M, Yanagisawa R, Koike K, Kozawa K, Ryo A, Tsukagoshi H, Kimura H, Hayashi Y.	Cytomegalovirus retinitis during maintenance therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia.	J Pediatr Hematol Oncol	35	162-163	2013

<p>Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K.</p>	<p>Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia.</p>	<p>Biol Blood Marrow Transplant</p>	<p>19(12)</p>	<p>1690-1694</p>	<p>2013</p>
<p>Blink M, Zimmermann M, Neuhoff CV, Reinhardt D, Haas VD, Hasle H, O' Brien MM, Stark B, Tandonnet J, Pession A, Tousovska K, Cheuk DK, Kudo K, Taga T, Rubnitz JE, Haltrich I, Balwierz W, Pieters R, Forestier E, Johansson B, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM.</p>	<p>Normal karyotype is a poor prognostic factor in Myeloid Leukemia of Down Syndrome: a retrospective international study.</p>	<p>Haematologica</p>	<p>99</p>	<p>299-307</p>	<p>2013</p>

Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Kudo K, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Kojima S.	Correlation of CYP2C19 Phenotype With Voriconazole Plasma Concentration in Children.	J Pediatr Hematol Oncol	120(9)	e219-23	2013
Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H and Kojima S.	Long-Term Parvovirus B19 Infections With Genetic Drift After Cord Blood Transplantation Complicated by Persistent CD4+ Lymphocytopenia.	J Pediatr Hematol Oncol	36(1)	e65-8	2013
Lundqvist A, Smith AL, Takahashi Y, Wong S, Bahceci E, Cook L, Ramos C, Tawab A, McCoy JP Jr, Read EJ, Khuu HM, Bolan CD, Joo J, Geller N, Leitman SF, Calandra G, Dunbar C, Kurlander R, Childs RW.	Differences in the Phenotype, Cytokine Gene Expression Profiles, and In Vivo Alloreactivity of T Cells Mobilized with Plerixafor Compared with G-CSF.	J Immunol	191(12)	6241-6249	2013

<p>Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S.</p>	<p>Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia.</p>	<p>Nat Genet</p>	<p>45(8)</p>	<p>937-941</p>	<p>2013(*)</p>
<p>Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S and Japan Childhood Aplastic Anemia Study G.</p>	<p>Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia.</p>	<p>Blood</p>	<p>121(5)</p>	<p>862-863</p>	<p>2013(*)</p>

竹内秀輔、鈴木涼子、福島敬、福島紘子、岩淵敦、中尾朋平、山口玲子、工藤寿子、杉田真太郎、稲留征典、佐藤豊実、櫻井英幸、金子道夫、須磨崎亮	進行期卵巣小細胞癌に対して集学的治療を施行した女児例	小児血液・がん学会雑誌	50(2)	269-273	2013
Yeoh AE, Tan D, Li CK, Hori H, Tse E, Pui CH.	Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013.	Lancet Oncol	14 (12)	508-23	2013(＊)
堀 浩樹	小児血液・腫瘍領域での国際協力 - 日本からアジア・アフリカに向けての Outreach Program -.	日本小児血液・がん学会雑誌	50(1)	18-25	2013
Winstanley M, Vaitekeviciene G, Zimmermann M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM.	Pediatric Acute Myeloid Leukemia with t(8;16)(p11;p13): a distinct clinical and biological entity, a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Münster AML-study group.	Blood	122 (15)	2704-13	2013