

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

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

(課題番号：H26 - 革新的がん - 一般 - 134)

**平成 26 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 細井 創**

平成 27 (2015) 年 3 月

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

H26 年度厚生労働科学研究委託費（がん対策推進総合研究事業）研究

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

順不同、敬称略

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

## 目 次

### I. 総括研究報告

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

細井 創

### II. 分担研究報告

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

田尻 達郎、家原 知子、米田 光宏、野澤 久美子、前田 美穂、  
中川原 章

2. 神経芽腫低・中間リスク群に対する IDRF に基づく手術時期決定の臨床試験 -神経芽腫全国スタディグループ JNBSG 事務局-

福島 敬

3. 両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験及び分子遺伝学的検討

越永 従道、福澤 正洋、大植 孝治、野崎 美和子、前田 美穂

4. 両側性腎芽腫研究と JWITS3 治療研究の分子遺伝学的検討に関する研究

金子 安比古

5. 標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験シスプラチンの副作用の聴力障害を軽減する薬剤デキサトールの有効性を検証する国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 - SIOPEL6

檜山 英三、菱木 知郎、康 勝好、田中 祐吉、前田 美穂

標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による JPLT3-S 臨床試験

井田 孔明、菱木 知郎、康 勝好、田中 祐吉、前田 美穂

6. 新規臨床試験デザインの開発に関する研究

手良向 聡

7. ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究-ゲノム・病理・血清リスク分類による評価

上條 岳彦

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

### III. 会議記録

### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## ・ 総括研究報告



厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）委託業務  
成果報告

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

研究代表者 京都府立医科大学大学院医学研究科・小児発達医学 教授 細井 創

要旨

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

A．研究目的

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

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

B．研究方法

ノン・ハイリスク群に対する臨床研究の実施

a．プロジェクトの総合推進 わが国独自に開発した低侵襲的な血清遺伝子

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

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

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



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

c . 神経芽腫低・中間リスク群に対する IDRf (Image Defined Risk Factors) に基づく手術時期決定の臨床試験 低リスク試験に関しては、平成 22 年登録開始

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

d . 標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験

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

e . 両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験

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

f . JCCG を基盤とした委員会、プロトコール検討会の実施

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

バイオバンクジャパン (BBJ) との共同研究 a . プロジェクトの総合推進 登録症例の中央診断後の検体は JCCG 検体セン

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

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

c . 次世代シーケンシングによる治療反応性関連遺伝子の解明

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

d . 腫瘍および血液を用いた予後、リスクに関わる miRNA の解析研究

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

## C . 研究結果

ノン・ハイリスク群に対する臨床研究の実施 a . プロジェクトの総合推進 画像診断委員会を立ち上げて、臨床試験症例の画像登録システム、及び、中央画像診断システムの構築を検討中である。

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

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

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

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

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

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

d . 標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験

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

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

e . 両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験

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

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

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

f . JCCG を基盤とした委員会、プロトコル検討会の実施

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

データセンターでは、各研究グループの運営委員会、プロトコル作成委員会、あるいはリスク別委員会などと連携して、研究計画書作成から症例登録・データマネジメントまで一貫した支援を行うこととしている。また、中央病理診断体制の拡充のため、今年度は中央病理診断を

担当する病理医の拡充と若手専門病理医の育成を目指して中央病理診断委員会の刷新を行った。

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

バイオバンクジャパン (BBJ) との共同研究

a . プロジェクトの総合推進 登録症例の中央診断後の検体は JCCG 検体セン

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

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

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

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

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

c . 次世代シーケンシングによる治療反応性関連遺伝子の解明

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

A に含まれるノンハイリスク群は、有意に予後不良であった。

d . 腫瘍および血液を用いた予後、リスクに関わる miRNA の解析研究  
腫瘍および血液からの miRNA の抽出に關しての基礎検討を行い、並行して解析研究のための計画書を作成中である。

## D . 考察

ノン・ハイリスク群に対する臨床研究の実施 a . 神経芽腫臨床試験

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

本邦 (JPLT)、欧州 (SIOPEL)、北米 (COG) 共通のリスク分類に基づいて、標準リスクの肝芽腫に対して、国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3

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

#### e . 腎芽腫臨床試験

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

分子遺伝学的検討では、両側腎芽腫における日本人特有の特徴が明らかとなりつつある。両側性腎芽腫における WT1 異常の頻度は日欧で著しく異なる。日本では両側性腫瘍の 81% に WT1 異常がみられるのに対し、欧米の報告では 27-38% であり、我が国における頻度が著しく高い。我が国の WT1 野性型両側性腎芽腫においては、IGF2-L0I の頻度は低く、B-W 症候群の報告も現在のところない。父由来微小 WT1 変異を受け継いだ子供の腎芽細胞に 11P UPD が生じると、もっとも効率よく腎芽腫が発生すると想定され、それが高い浸透率をもたらしていると考えられる。この仮説の証明には、多数の WT1 変異型家族性腎芽腫家系の解析が必要である。

f . JCCG を基盤とした臨床試験体制の整備 本邦の小児がん研究グループを統合した JCCG の結成によって、今後の本邦における小児がんの

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

#### バイオバンクジャパン (BBJ) との共同研究

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

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

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

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

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

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

#### E . 結論 低・中間リスク (ノン・ハイリスク) 群小児が

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

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

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

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

3. Yoshida H , Miyachi M , Sakamoto K , Ouchi K , Yagyu S , Kikuchi K , Kuwahara Y , Tsuchiya K , Imamura T , Iehara T , Kakazu N , Hojo H , Hosoi H . PAX3-NC0A2 fusion gene has a dual role in promoting the proliferation and inhibiting the myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells . *Oncogene*.33(49):5601-8. 2014
  4. Sakamoto K , Imamura T , Yano M , Yoshida H , Fujiki A , Hirashima Y , Hosoi H . Sensitivity of MLL-rearranged AML cells to all-trans retinoic acid is associated with the level of H3K4me2 in the RAR promoter region . *Blood Cancer J* . Apr 25;4:e205 . 2014 .
  5. 細井 創 . 横紋筋肉腫治療研究の現状 . *日本小児血液・がん学会雑誌* . 51 巻 5 号 ; 439-445 . 2014 .
  6. 樋口恒司 , 木村 修 , 古川泰三 , 文野誠久 , 青井重善 , 坂井宏平 , 土屋邦彦 , 家原知子 , 細井 創 , 田尻達郎 . 胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術【特集 プロが見せる手術シリーズ (4) : 難易度の高い腫瘍の手術】 . *小児外科* . 46 巻 2 号 ; 120-124 . 2014 .
  7. 吉田秀樹 , 今村俊彦 , 矢野未央 , 伊藤育世 , 坂本謙一 , 柴田真弓 , 藤木 敦 , 中島久和 , 小坂喜太郎 , 石田宏之 , 細井 創 . 小児急性リンパ性白血病治療における L-asparaginase 関連高血糖発症のリスク因子の検討 . *日本小児血液がん学会雑誌* 51: 145-152. 2014
- ##### 2 . 学会報告等

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

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

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



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

厚生労働科学研究委託費  
委託業務成果報告

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

担当責任者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科 小児外科学 教授  
担当分担者 家原 知子 京都府立医科大学大学院医学研究科 小児科 准教授  
担当分担者 米田 光宏 大阪市立総合医療センター 小児外科 部長  
担当分担者 野澤 久美子 神奈川県立こども医療センター 医長  
担当分担者 前田 美穂 日本医科大学医学部 小児血液・腫瘍学 教授  
担当分担者 中川原 章 佐賀県医療センター 好生館 理事長

研究要旨

神経芽腫は、小児悪性固形腫瘍の中で最も発生頻度が高く、年間150～200例が発生する。低・中間リスク群（ノン・ハイリスク群）では、治療の軽減、合併症回避を行いながら治療成績の向上を図ることが求められている。

そこで、我々は2006年に全国統一の日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）を設立し、データセンター、中央病理・分子診断、検体センター等の基盤整備を行い、わが国の全神経芽腫を対象に多施設臨床試験を推進してきた。低・中間リスク群では、2010年より「IDRF に基づく治療合併症の軽減を目的とする観察研究（低リスク群）と臨床試験（中間リスク群）」を開始した。低リスク群観察研究は、2013年12月に登録終了し、追跡期間中であり、中間リスク群は、登録継続中である。さらに「血清MYCN遺伝子増幅を用いた無治療経過観察研究」は、研究計画書が完成してIRBに申請中であり、臨床試験の登録を2014年度末までに開始予定である。

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

A．研究目的

2006年に日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）を設立し、データセンター、中央病理・分子診断、検体センター等の基盤整備を行い、わが国の全神経芽腫を対象に多施設臨床試験を行ってきた。神経芽腫の特徴はその生物学的多様性にある。低・中間リスク群ではリスク因子にもとづく治療軽減、合併症回避、そして治療成績の向上を図る必要がある。これらノン・ハイリスク群神経芽腫腫瘍患者を対象に、救命率を低下させることなく、より安全かつ治療中・後のQOLがより保てる新たな標準治療を開発する多施設共同臨床研究の実施を目的とする。

B．研究方法

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

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

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

1年11月1日登録開始され、予定の2016年の登録終了を目指す。

#### (倫理面への配慮)

JNBSGにおける登録や臨床試験の実施、またこれに付随するすべての研究に関しJNBSG内部における倫理審査を実施し、また各参加施設においては倫理委員会または治験審査委員会の承認を必須条件とする。さらに必要な際には第三者機関による倫理審査を実施する。すなわちヘルシンキ宣言やわが国における各種倫理指針を遵守する。すべての患者において登録前に十分な説明を行い、理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。

個々の臨床試験(研究)においては、JNBSGの各療法委員会により治療の質を管理し、効果・安全性評価委員会、研究審査委員会により安全性および倫理性を保証する。すなわち第三者機関による監視システム等により許容し得ない患者不利益や危険性を排除し、患者の人権擁護、個人情報の保護、データベースの機密性等を保証する。またすべての患者由来の検体は、同意のもとに検体センターに保存し、二次利用のための管理を行う。

#### C. 研究結果

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

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

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

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

また、画像診断委員会を立ち上げて、臨床試験

症例の画像登録システム、及び、中央画像診断システムの構築を検討中である。

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報 該当事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 米倉竹夫、田尻達郎、伊勢一哉、小野 滋、大植孝治、佐藤智行、杉藤公信、菱木知郎、平井みさ子、文野誠久、本多昌平、風間理郎、杉山正彦、中田光政、仲谷健吾、脇坂宗親、近藤知史、上原秀一郎、鬼武美幸、木下義晶、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会:小児の外科的悪性腫瘍,2012年登録症例の全国集計結果の報告 日小外会誌 50;114-150,2014
- 2) M Hirakawa,A Nishie,Y Asayama,N Fujita,K Ishigami,T Tajiri,T Taguchi,H Honda.: Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children: Jpn J Radiol 32:529-536,2014.
- 3) K Sakai, O Kimura, T Furukawa,S Fumino, K Higuchi,J Wakao,K Kimura,S Aoi,K Masumoto, T Tajiri: Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of

- nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. : J Pediatr Surg 49:1749-1752,2014.
- 4) 竹内雄毅、樋口恒司、坂井宏平、文野誠久、青井重善、古川泰三、木村修、田尻達郎：腹部腫瘍により発見された Herlyn-Werner-Wunderlich 症候群の 1 例 日本小児外科学雑誌 第 50 巻 第 1 号 76-80,2014
  - 5) 樋口恒司、木村修、古川泰三、文野誠久、青井重善、坂井宏平、土屋邦彦、家原知子、細井創、田尻達郎：胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術 小児外科 46 : 120-124 ,2014
  - 6) 文野誠久、金聖和、坂井宏平、樋口恒司、青井重善、古川泰三、木村修、田尻達郎：腸間膜リンパ管腫切除術 小児外科 46 : 143-147 ,2014
  - 7) 文野誠久、加藤久尚、樋口恒司、出口英一、田尻達郎：胆汁うっ滞 先天性胆道拡張症 周産期医学 44 : 1343-1346,2014
  - 8) 文野誠久、坂井宏平、東真弓、青井重善、古川泰三、田尻達郎：膵・胆管合流異常の診断の最前線：膵・胆管合流異常における DIC-CT の診断意義 胆と膵 35 : 897-900,2014
  - 9) 田尻達郎：第 11 節 小児固形悪性腫瘍における遺伝子解析による悪性度診断と遺伝子治療 遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発 348-353, 2014
  - 10) 田尻達郎：QOL を重視した小児外科医療の進歩 相楽医報 第 151 号 : 18,2014
  - 11) 田尻達郎：小児外科医療の進歩～QOL 向上を目指して～ 京都小児科医会会報 No.58 19-23,2014
  - 12) 米田光宏：38 . 神経芽腫 小児外科診療ハンドブック～実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント～2014
  - 13) Yamazaki F, Nakazawa A, Osumi T, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H. Two Cases of Neuroblastoma Comprising Two Distinct Clones. Pediatric Blood Cancer.;61(4):760-762 2014
  - 14) Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, **Kaneko Y**. RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. Cancer Letters. 348:167-176, 2014.
  - 15) Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, **Takita J**, Ohira M, Nakagawara A et al. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. Cancer Res. 15;74:3790-801, 2014
  - 16) Suenaga Y, Islam SMR, Alagu J, Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Kawana H, Hossain S, Matsumoto D, Yamamoto M, Shoji W, Itami M, Shibata T, Nakamura Y, Ohira M, Haraguchi S, Takatori A, Nakagawara A. NCYM, a cis-antisense gene of MYCN, encodes a de novo evolved protein that inhibits GSK3b resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastoma. PLoS Genet.10(1) , 2014
  - 17) Yu F, Gao W, Yokochi T, Suenaga Y, Ando K, Ohira M, Nakamura Y, Nakagawara A. RUNX3 interacts with MYCN and facilitates protein degradation in neuroblastoma. Oncogene 33:2601-2609, 2014
  - 18) Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Sato S, Hoshino T, Tamura Y, Nakagawara A. Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma. Cancer Med.3(1):25-35, 2014
  - 19) Yamazaki F, Nakazawa A, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H. Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. Pediatr. Blood Cancer.61:760-762, 2014
  - 20) Morgenstern DA, London WA, Stephens D, Volchenboum S, Hero B, Cataldo AD, Nakagawara A, Shimada H, Ambros P, Matthay KK, Cohn SL, Pearson ADJ, Irwin MS. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. J. Clin. Oncol. 32:1228-1235, 2014
  - 21) Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, Nakagawara A, Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. Cancer Res .74:3790-3801, 2014
  - 22) Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, Garaventa A, Berthold F, Nakagawara A, Cohn SL, Pearson ADJ, Park JR. Significance of clinical and biologic features in stage 3 neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. Pediatr. Blood Cancer .61:1932-1939, 2014
  - 23) Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, London WB, Hero B, Ambros PF, Nakagawara A, Miniati D, Wheeler K, Pearson ADJ, Cohn SL, DuBois SG. Clinical, biological, and prognostic

- differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. J. Clin. Oncol. 32: 3169-3176, 2014
- 24) Oberthuer A, Juraeva D, Hero B, Volland R, Carolina S, Schmidt R, Faldum A, Kahlert Y, Engesser A, Asgharzadeh S, Seeger RC, Ohira M, Nakagawara A, Scaruffi P, Tonini GP, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G, Vandesompele J, Speleman F, Noguera R, Piqueras M, Benard J, Valent A, Avigad S, Yaniv I, Grundy RG, Ortmann M, Shao C, Schwab M, Eils R, Simon T, Theissen J, Berthold F, Westermann F, Brors B, Fischer M. Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. Clin. Cancer Res. 2014 [Epub ahead of print]
- 25) Akter J, Takatori A, Islam MS, Nakazawa A, Ozaki T, Nagase H, Nakagawara A. Intracellular fragment of NLRR3 (NLRR3-ICD) stimulates ATRA-dependent neuroblastoma differentiation. Biochem Biophys Res Commun. 453(1):86-93, 2014
- 26) Tatsumi Y, Takano R, Islam MS, Yokochi T, Itami M, Nakamura Y, Nakagawara A. BMCC1, which is an interacting partner of BCL2, attenuates AKT activity, accompanied by apoptosis. Cell Death and Disease 22:1607,2015.
- 27) Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, Nakagawara A, Ambros PF, Monclair T, Cohn SL, Pearson AD, London WB, Matthay KK. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults. A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Pediatr. Blood Cancer. 61(4):627-35, 2014
2. 学会発表
- 1) S Fumino, T Furukawa, S Aoi, K Higuchi, K Sakai, T Iehara, H Hosoi, T Tajiri. Surgical Strategy for Mediastinal Neuroblastic Tumors in Children: a Single Institution Experience. Advances in Neuroblastoma Research. 2014 May 13-16 Koln, Germany.
- 2) K Sakai, O Kimura, T Furukawa, K Higuchi, J Wakao, K Kimura, S Fumino, S Aoi, K Masumoto, T Tajiri. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in rat models of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. 2014 May 24-29, Canada.
- 3) S Fumino, K Kimura, T Iehara, M Nishimura S Nakamura R Souzaki, A Nishie, T Taguchi, H Hosoi, T Tajiri. Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. 2014 Oct 21-26, Tront, Canada.
- 4) A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa. T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara. THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT HAS PROFOUND EFFECTS ON CLINICAL TRIALS WHICH EMPLOYED IMAGE DEFINED RISK FACTORS. Cologne, Germany (Advances in Neuroblastoma Research 2014) May.13-16
- 5) A Yoneda, T Tajiri, T Iehara, M Kitamura, A Nakazawa, H Takahashi, T Takimoto, A Nakagawara. CHARACTERISTICS OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS (IDRFS) IN PATIENTS ENROLLED THE LOW RISK PROTOCOL (JNB-L-10) FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG) Toronto, Canada (SIOP (46th)) Oct/22-25.2014
- 6) 米田光宏, 田尻達郎, 伊勢一哉, 大植孝治, 小野 滋, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間道郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 米倉竹夫, 檜山英三, 家原知子. 神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化 - 小児の外科学的悪性腫瘍登録データの解析より - 広島市 (第41回日本マススクリーニング学会) 8/22-23
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
該当事項なし。
2. 実用新案登録  
該当事項なし。
3. その他  
該当事項なし



平成26年度 厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

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

委託業務成果報告

神経芽腫全国スタディグループJNBSG事務局  
(神経芽腫低・中間リスク群に対するIDRFに基づく手術時期決定の臨床試験)

担当責任者 福島 敬 筑波大学医学医療系准教授（小児科学）

#### 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、更に放射線診断医）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。運営委員会が中心となって、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。また、多施設臨床試験の画像診断をハイレベルに標準化するために画像診断委員会が新たに発足した。JNBSGの基盤、支援システムを利用することで、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、「難病の患者に対する医療等に関する法律」と「児童福祉法の一部を改正する法律」が、揃って平成26年5月30日公布、平成27年1月1日施行に至り、小児がんは小児慢性特定疾病として、新たな制度においても対象となった。自己負担額の上限が以前の3割から2割に軽減されるなどの変更がある一方で、一部には負担増に

なる場合も想定されている。同時に、小児がん拠点病院の整備事業も開始され、小児がん診療病院間の都道府県を越えた役割分担の検討も1つのテーマである。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

JNBSG規約・細則（資料1）を整備し、必要に応じて改訂している。これに基づいて運営委員会（資料2）と各種委員会（資料3）が活動全体を組織的に統括し、支援した。

### （倫理面への配慮）

外部諮問委員会を組織し、第三者の立場でJNBSGの活動を評価する体制を構築している。

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、臨床試験の附属研究等について審査する体制を完備している。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

臨床試験を担当するJNBSG施設、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4）とによって効率よく臨床試験を遂行することができた。

平成26年度中には、新たに画像診断委員会が発足し、多施設共同臨床試験における画像診断のハイレベルな標準化を目指して活動を開始した。

## D．考察

わが国の小児慢性特定疾病制度によって、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の軽減を受けながら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。

一方で、この度、小児がん拠点病院指定事業によって、小児がんの診療を担当する施設間の役割分担の検討をテーマの一つに挙げることができる。わが国において、将来に渡って継続・発展可能な臨床実践・臨床研究体制を構築するには、専門医療機関相互の情報共有が必須である。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。

補助金または委託事業の多くは、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、希少疾



患の治療成績向上を目的とした臨床試験は、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、このため、競争的研究経費の獲得が非常に困難であった。これを受けて、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、長期間の研究/事業継続が保証されない競争的資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。

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

#### 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、希少疾患でもある小児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（該当せず）

#### G . 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況



平成 26 年度 厚生労働科学研究委託事業「（革新的がん医療実用化研究事業）」  
委託業務成果報告

両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験及び分子遺伝学的検討

研究分担者 越永従道 日本大学医学部 小児外科学 教授  
福澤正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長  
大植孝治 兵庫医科大学 外科学講座 准教授  
前田美穂 日本医科大学 小児科学 教授

研究要旨

【研究目的】

両側性腎芽腫における腎温存を主眼に置いた新しい治療「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」を開発するための研究計画の策定し、腎温存（晚期合併症軽減）を目指した臨床試験を実施する。新たなバイオマーカーを分子遺伝学的検討により確立し、適切に層別化した治療法を開発することにより、治療成績の改善と QOL の向上を図る。

【研究方法】

臨床試験の研究計画を検討、策定するのに、ワーキング委員会を複数回開催し、治療内容の設定。化学療法後病理診断法の確立、中央放射線診断画像評価システムの確立をおこなった。分子遺伝学的検討では、がん抑制遺伝子 RASSF1A のメチル化、がん抑制遺伝子 WTX の欠失および変異、1PLOH および 16QLOH を解析することとした。

【研究結果】

臨床研究の主要目的として、小児両側腎芽腫に対し化学療法を先行させた統一プロトコル治療を行い、両側ともに腎全摘出を回避できた症例の比率（両側腎温存率）を評価して、JWITS - 1、2 の結果と比較検討する。両側腎温存率の評価は、症例登録より 1 年後の時点で算出する。付随研究として、「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のためのプロスペクティブ遺伝子分析研究(RTBL14GP)」も策定し、埼玉県立がんセンター倫理委員会の承認も得られ、研究開始している。

【結論】

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

A. 研究目的

(1) 「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」

両側性腎芽腫は、その生存率はそれほど悪くないものの、治療中に腎不全に陥り、透析や腎移植を必要とする症例が少なからず存在し、腎温存を主眼に置いた新しい治療法の開発が必要である。今回新しい治療研究を開発するための研究計画の策定し、腎温存（晚期合併症軽減）を目指した臨床試験を実施する。

(2) 分子遺伝学的検討

両側性腎芽腫は、いくつかの遺伝子の胚細胞変異により発生する。そのひとつが *WT1* 遺

伝子である。日本の両側性腎芽腫における *WT1* 遺伝子変異の頻度を明らかにする。次に、*WT1* 胚細胞変異を親から受け継いだのか、新生突然変異によるのか、および浸透率を明らかにし、遺伝相談に役立てる。

片側性腎芽腫の生存率は約 90% に達したが、再発例、初診時遠隔転移例、両側性腫瘍例、UNFAVORABLE HISTOLOGY 例の生存率は 70% である。一方、全治療例の 70% になんらかの晚期障害が発生している。新たなバイオマーカーを確立し、適切に層別化した治療プロトコルに基づき患者を治療し、治療成績の改善と QOL の向上を図ることが、研究の目的で

ある。

## B. 研究方法

(1)「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」

臨床試験の研究計画を検討、策定するのに、ワーキング委員会を複数回開催した。

### [治療内容の設定]

JWITS-1、2では最初に手術を行い、腫瘍摘出可能であれば腫瘍を摘出し、摘出困難な場合は生検を行う方針となっていたが、腎温存の観点からは、化学療法を施行して腫瘍の縮小を図ってから腎部分切除にて切除するほうが有利である。そこで JWITS では両側性腎芽腫を従来のプロトコルから切り離し、生命予後を下げずに、腎機能の温存率を増加させることを目的に、化学療法、手術療法、放射線療法を新たに設定した。

### [化学療法後病理診断法の確立]

化学療法を先行させ、腫瘍を縮小させてから摘出し、化学療法後の病理所見に従い術後の化学療法を施行するあらたな治療を設定する。そこで化学療法後に摘出された腫瘍の病理診断基準を新たに設定し、それに従い研究を計画した。これには、米国 COG の病理診断基準を参考にした。

### [中央放射線画像評価システムの確立]

化学療法の効果によって、化学療法を継続するか、摘出術を施行するかを決定する。効果判定を個々の施設で行うと、評価基準が一定しないために、画一的なプロトコルの遂行が不可能となる恐れがある。そのため、画像評価を中央化して同一の基準で正確に腫瘍の縮小効果を評価する必要がある。そこで、登録施設で作成された CT 画像を中央に集めて、同一の基準で評価するための中央画像評価システムの確立を平行して行った。

## (2) 分子遺伝学的検討

両側性腎芽腫に関しては、JWITS-1 および JWITS-2 プロトコルに登録した 31 例、45 腫瘍について、腫瘍の SNP アレイ解析および WT1

変異解析、H19-DMR のメチル化解析を実施した。親から WT1 胚細胞変異解析の承諾の得られた 3 家系 5 人については、末梢血の WT1 変異解析を合わせて実施した。「本邦における両側性腎腫瘍に対する統一プロトコル 腎温存の評価」の附随研究として実施するプロスペクティブ遺伝子研究については、上記と同様な手技で解析を実施する予定である。

ノン・ハイリスク腎芽腫治療研究 JWITS3 の付随研究として、予後因子となるバイオマーカーの開発研究を準備している。これまでの研究結果から、がん抑制遺伝子 RASSF1A のメチル化、がん抑制遺伝子 WTX の欠失および変異、アメリカ小児がん研究グループ(COG)の提唱する 1PLOH および 16QLOH を予後因子として解析することを決めた。この研究では、これまで分析した WT1、CTNNB1、IGF2 や、他研究グループから腎芽腫に多い遺伝子異常として報告されている、FBXW1、NYCN 変異についても同時に分析する予定である。これらの複数の遺伝子変異を効率よく検出するために、ターゲットキャプチャー法を用いる。そのためのプローブ設計を終了した。

### (倫理面への配慮)

両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験としては、「本邦における両側性腎芽腫に対する統一プロトコルによる腎温存の評価(RTBL14)」として研究計画書がすでに、日本小児血液・がん学会、日本大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認済みである。また、分子遺伝子研究については、患者家族より、腫瘍細胞の WT1 変異解析の承諾を得て実施した。次いで、正常末梢血の WT1 変異解析については、研究説明書を渡し、新たな同意を得てから実施した。片側性腎芽腫のがん関連遺伝子研究については、腎芽腫治療研究のプロトコルおよび患者さんへの説明書に明記してある。すべての遺伝子研究について、遺伝子解析施設である、埼玉県立がんセンターの倫理審査委員会の承認を得て実施している。

## C. 研究結果

(1)「両側性腎芽腫に対する術前化学療法に

## による臨床試験」

新規に開発された研究計画の概要は以下の通りである。

### [研究目的]

#### 1. 主要目的

小児両側腎芽腫に対し化学療法を先行させた統一プロトコール治療を行い、両側ともに腎全摘出を回避できた症例の比率（両側腎温存率）を評価して、JWITS - 1、2の結果と比較検討する。両側腎温存率の評価は、症例登録より1年後の時点で算出する。

#### 2. 副次的目的

□ 治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。

□ 化学療法の効果を中央にて評価する中央画像評価システムを構築する。

□ 中央病理診断を行って、化学療法後の病理学的分類と、臨床データと関連を検討する。

### [評価項目]

#### 1. 主要評価項目

両側腎温存率（両側共に全腎摘出を回避できた症例の割合）

#### 2. 副次的評価項目

全生存率、無病生存率、再発率、疾患特異的生存率

治療完遂率

両側腎臓全摘率、片側腎臓全摘率

腎機能障害の発生率、腎不全発生率

有害事象の発生頻度

中央病理診断医による化学療法後の病理診断

中央画像解析による腫瘍の縮小率、有効率

### [研究デザイン]

本研究は、登録された症例に対して行う前向きフォローアップ研究である。病理組織診断と中央画像評価に基づいて治療を行う。病理診断は中央病理診断医に、中央画像評価は中央画像評価医により確定する。登録1年後に調査を行い、計画した治療が完遂できたか、有害事象の有無と予後について調査する。以後1年に1回予後調査を行い、腎機能温存、再発と生命予後について調査する。

### [研究対象集団]

#### 1. 適格基準

□ 18歳未満の両側腎芽腫の症例

□ 本臨床試験への参加に対して説明を行い、代諾者（保護者）から文書による同意が得られた症例

□ 本腫瘍に対し、化学療法あるいは放射線療法を施行したことがない症例

□ 中央病理診断で、腎横紋筋肉腫様腫瘍 (RHABDOID TUMOR OF THE KIDNEY, RTK) や先天性間葉芽腎腫 (CONGENITAL MESOBLASTIC NEPHROMA, CMN)、腎癌等、腎芽腫以外の腎腫瘍と診断された場合には、事後不適格症例として解析対象としない。本研究のプロトコール治療は中止して適切な治療に切り替える。

#### 2. 除外基準

以下の症例は、プロトコールスタディから除外する。

□ 再発症例

□ 活動性の重複癌がある症例（同時性または無病期間が5年以内の異時性重複癌）

□ PERFORMANCE STATUS (ECOG/ZUBROD SCORE) が4 (COMPLETELY DISABLED. CANNOT CARRY ON ANY SELF CARE. TOTALLY CONFINED TO BED OR CHAIR) の症例

□ 重篤な臓器障害（血液、肝、腎、心臓障害）がある症例

白血球数 < 2000/MM3

血小板数 < 100,000/MM3

血清ビリルビン値が正常上限の2.5倍を超える

血清ALT (GPT) 値が正常上限の2.5倍を超える

血清総胆汁酸値が正常上限の2.5倍を超える

血清クレアチニン値が正常上限の1.5倍を超える

治療が必要な心疾患を有する

□ その他本試験のプロトコール治療に耐えられないことが予想される疾患を有する場合または主治医が本試験に適切でないと判断した症例

□ 精神疾患または精神症状を有し、本試験への参加が困難と判断される症例

### [研究の評価と手順]

治療の進行状況と有害事象については CASE REPORT FORM (CRF) で、再発状況、生命予後については、年 2 回のモニタリングで調査する。中央画像解析による腫瘍の縮小率については、プロトコル治療開始前後の規定された時期に、また腎機能の温存状況については症例登録後より 1 年後の時点で評価する。

### [治療法(レジメ)]

本研究に登録するすべての患児は多剤併用化学療法を施行する。

#### 1. 治療計画

□ まず化学療法：REGIMEN DD-4A を 6 週間施行する。

□ 6 週目に CT による中央画像評価を行う。

6 週目の CT にて、いずれかの腫瘍が増大、または 両側の全ての腫瘍が効果なし (SD)、と判定された場合、開腹して両側の腫瘍に対し生検またはできるだけ腎を温存して腫瘍摘出を行い、病理所見に従って、記載した治療方針にて治療を行う。

6 週目の CT にて、上記 以外の場合、さらに化学療法を 12 週まで施行した後、再度画像評価を行う。この時点で腎温存手術が可能であれば、腎をできるだけ温存して腫瘍摘出術を試みる。この時点でも腎温存手術が困難な場合はプロトコル治療を離れて、施設臨床医の判断でその後の治療 (手術、放射線治療、化学療法など) を行う。もし化学療法によるさらなる縮小が期待できる場合は、それ以上縮小が得られなくなるまで 12 週を越えて化学療法を継続し、その時点で腎をできるだけ温存して腫瘍摘出術を試みることを推奨するが、その際は、腫瘍の組織型や化学療法の効果を判定するため、12 週の時点で腫瘍生検 (できれば後腹膜経路で) を推奨する。

□ 手術は、できるだけ腎の温存を目指す。

□ 摘出標本のプレパラートをもとに中央病理診断を行う。

□ 摘出腫瘍の病理所見に従い、術後化学療法や放射線療法を施行する

#### 2. 放射線療法の指針

左右の病変を別々に病期分類し (局所病期)、そのうち高いほうの病期に従って術後

放射線療法を施行する。(病期は JWITS の分類 (COG の分類と同じ) に従って分類する。

放射線療法を施行する場合には原則として術後 14 日以内に開始する。

(照射法)

局所病期 1, 2 : 照射を施行しない。

局所病期 3 : 術後腹部照射を行う。ただし生検により病期 3 になった場合には行わない。

病期 4 : 原発巣が局所病期 3 と同様なら術後腹部照射を行う。転移巣に対して照射を行う。

### [予定登録数と研究期間]

これまでに行われてきた日本ウィルムス腫瘍スタディグループの研究実績から、年間約 50 例が登録され、そのうち両側性腫瘍が約 5~10% として年間 2.5~5 例程度の登録が予測される。

これまでの JWITS1, 2 における温存率 20% に対して、今回、先行化学療法を加えることによって温存率 50% が見込めると仮定し、有意な温存率の増加を示すために必要な症例数を二項分布で計算すると、15 症例となる (片側  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.20$ )。種々の理由による評価可能症例の 10% の脱落を考慮して目標症例数を 17 例と設定する。

上記の年間期待症例数から、目標症例数を達成するための登録期間を 5 年と設定した。登録開始は、日本小児血液・がん学会及び事務局のある日本大学での倫理審査承認後、本プロトコルを JWITS 会員用ホームページに掲載した日からとする。

本研究の主要目的である「両側腎温存率」は、登録開始後 1 年が経過した時点で評価する。したがって観察期間は 1 年とし、総研究期間は 6 年となる。また、この時点で副次的目的である治療遂行率、再発率や全生存率、有害事象の頻度もあわせて評価し、以後の研究を同じ治療法 (レジメ) で継続するかどうかを判断する。

#### (2) 分子遺伝学的検討

本臨床試験の付随研究として、研究プロトコル「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のためのプロスペクティブ遺伝子分析研究

(RTBL14GP)」も策定し、埼玉県立がんセンター倫理委員会の承認も得られ、研究開始している。過去に収集した両側性腎芽腫の WT1 分析の結果、31 例中 25 例(81%) (45 腫瘍中 35 腫瘍)に WT1 異常を検出した。35 腫瘍の WT1 異常を分類すると、31 腫瘍においては、微小 WT1 変異が父由来 11P の UNIPARENTAL DISOMY (11P UPD)によりホモ接合性を示した。4 腫瘍においては、片 WT1 アレルが大欠失、もう片 WT1 アレルに微小変異が生じており、11P はヘテロ接合性を保持していた。WT1 変異型家族性腎芽腫の自験例 2 家系と文献例 12 家系、親由来の報告されている新生突然変異例 8 家系、計 22 家系、WT1 変異保因者 30 例の腎芽腫発生率(浸透率)を調べた。父から微小 WT1 変異を受け継いだ子供(9 例)は、母から微小 WT1 変異を受け継いだ子供や(6 例)、親の性別にかかわらず 11P13 欠失を受け継いだ子供(15 例)より、腎芽腫を発生しやすい傾向を示した(9/9 対 14/21, P=0.057)。

#### D. 考案

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

小児腎腫瘍の内、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)は最も頻度の高い腫瘍である。日本で年間 40-60 例の登録があり(小児がん 41:336-360, 2004、日本小児外科学会雑誌 41:51-82, 2005)、実数はさらに多いものと考えられる。アメリカの NATIONAL WILMS TUMOR STUDY (NWTs)グループで多施設共同研究が行われた結果、アクチノマイシン D、ビンクリスチンの 2 剤あるいはアドリアマイシンを追加した 3 剤併用化学療法に加え病期によって放射線療法を追加するという標準治療(NWTs-5 プロトコル)が確立された。本邦においても 1996 年に日本ウィルムス腫瘍研究グループ(JWITS)が結成され、NWTs 研究を追試する観察研究として、JWITS-1、それに続く JWITS-2 のプロトコルによる全国的な多施設臨床研究が行われた。その一次解析の結果は、2009 年に報告された(PEDIATR SURG INTL 25:923-929, 2009)。腎芽腫の 5 年時における全生存率は 91.1%、無再発生存率は 82.2%で NWTs の結果と遜色はなかった。しかし、両側性腎芽腫に関しては、生存率はそれほど悪くないものの、治療中に腎不全に陥り、透析や腎移植を必要とする

症例が少なからず存在し、腎温存を主眼に置いた新しい治療法の開発が必要と考えられた。

JWITS-1、2 では最初に手術を行い、腫瘍摘出可能であれば腫瘍を摘出し、摘出困難な場合は生検を行う方針となっていたが、腎温存の観点からは、化学療法を施行して腫瘍の縮小を図ってから腎部分切除にて切除するほうが有利である。そこで JWITS では両側性腎芽腫を従来のプロトコルから切り離し、生命予後を下げずに、腎機能の温存率を増加させることを目的に、新しい治療法を開発策定することになった。

新しい治療法では、腎機能を最大限に温存するために、まず全例で化学療法を先行して腫瘍の縮小を図り、そののちに可及的に腎機能を温存しつつ、腫瘍摘出を行う方針とする。化学療法のレジメンは、過去の JWITS の研究で十分な安全性と有効性が確認されたものをそのまま用い、JWITS 1, 2 で集積したデータをヒストリカルコントロールとして用いて腎の温存率が向上したか否かを検討する。

化学療法前に良性腫瘍か悪性腫瘍か判定するために、生検を行うと、腫瘍の SPILLAGEE がおこり、局所病期が 3 になるため放射線治療が必要となる。そのデメリットを考え、化学療法前の生検は原則として行わない方針とする。過去の JWITS に登録された両側性症例 31 例の検討ではすべて腎芽腫 FH 症例であったことから、小児の両側性腎芽腫で良性腫瘍である確率は極めて低く、また米国の病理医の検討で、生検によっても 100% 良性の腎芽腫症と悪性腫瘍との鑑別が難しいとされていることから、化学療法前の生検は必要無いと考えられる。

米国で NWTs の活動を引き継いだ COG ではすでに化学療法を先行させ、腫瘍を縮小させてから摘出し、化学療法後の病理所見に従い術後の化学療法を施行するプロトコルが開始されている。そこでこのプロトコルでも術後の化学療法は、化学療法後に摘出された腫瘍の病理所見に従い施行する方針とした。

このスタディでは、化学療法の効果によって、化学療法を継続するか、摘出術を施行するかを決定しなければならない。効果判定を個々の施設で行うと、評価基準が一定しないために、画一的なプロトコルの遂行が不可能となる恐れがあるため、画像評価を中央化して同一の基準で正確に腫瘍の縮小効果を評価する必要がある

る。そこで、登録施設で作成された CT 画像を中央に集めて、同一の基準で評価するための中央画像解析システムの整備を平行して行った。

分子遺伝学的検討では、両側腎芽腫における日本人特有の特徴が明らかとなりつつある。

両側性腎芽腫における WT1 異常の頻度は日欧で著しく異なる。日本では両側性腫瘍の 81% に WT1 異常がみられるのに対し、欧米の報告では 27-38% であり、我が国における頻度が著しく高い。その主な理由として、WT1 以外の遺伝子の胚細胞変異により発生する両側性腎芽腫の頻度が、日本では低いからであると予想される。欧米からの報告によると、WT1 野性型両側性腎芽腫患者の末梢血には、高頻度に IFG2 のインプリント消失 (IFG2-L01) が検出されており、その一部は BECKWITH-WIEDEMANN (B-W) 症候群と診断されている。我が国の WT1 野性型両側性腎芽腫においては、IGF2-L01 の頻度は低く、B-W 症候群の報告も現在のところない。

父由来微小 WT1 変異を受け継いだ子供の腎芽細胞に 11P UPD が生じると、もっとも効率よく腎芽腫が発生すると想定され、それが高い浸透率をもたらしていると考えられる。この仮説の証明には、多数の WT1 変異型家族性腎芽腫家系の解析が必要である。

#### E . 結論

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

#### F . 健康危険情報 なし。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 【越永 従道】

1. Uekusa S, Kawashima H, Sugito K, Yoshizawa S, Shinojima Y, Igarashi J, Ghosh S, Wang X, Fujiwara K, Ikeda T, Koshinaga T, Soma M, Nagase H. Nr4a3, a possible oncogenic factor for neuroblastoma associated with CpGi methylation within the third exon. *Int J Oncol* 44:1669-77. 2014.
2. Oue T, Koshinaga T, Okita H, Kaneko Y, Hinotsu S, Fukuzawa M. Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer* 61:1184-9. 2014.
3. Izumi H, Kaneko Y. Trim32 facilitates degradation of MYCN on spindle poles and induces asymmetric cell division in human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 74:5620-5630, 2014
4. Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Letters*. 348:167-176, 2014.
5. Kumon K, Kaneko Y. Social and biological factors influencing the outcomes of children with Wilms tumors in Kenya and other Sub-Saharan countries. *Transl Pediatr*. 3:42-46, 2014.
6. Kaneko Y, Okita H, Haruta M, Arai Y, Oue T, Tanaka Y, Horie H, Hinotsu S, Koshinaga T, Yoneda A, Ohtsuka Y, Taguchi T, Fujiwara Y. A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan and children with WT1 incidences of epigenetic but not genetic abnormalities germline mutation. *Brit J Cancer*, in press.
7. 金子安比古：Wilms 腫瘍(腎芽腫)の発生に関わるジェネティック・エピジェネティック異常、および遺伝性・両側性 Wilms 腫瘍の原因遺伝子。日小血がん会誌 51: 423-431, 2014
8. Oue T, Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K. Problems during the Long-Term Follow-Up after Surgery for Pediatric Solid Malignancies. *Eur J Pediatr Surg*. 2014.
9. Uehara S, Oue T, Nakahata K, Nara K, Ueno T, Owari M, Usui N, Miyamura T, Hashii Y. Perioperative Management after High-Dose Chemotherapy with Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg*. 2014.
10. Ishizuna K, Ninomiya J, Ogawa T, Tsuji E, Kojima M, Kawashima M, Nozaki M,



Yamagishi H, Ueda Y, Oya M. Efficacy of high-dose toremifene therapy in postmenopausal patients with metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors:a retrospective, single-institution study. *Gan To Kagaku Ryoho* 41:965-70. 2014.

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

## 2. 学会発表

1. Yasuhiko Kaneko, Hajime Okita, Masayuki Haruta, Yasuhito Arai, Takaharu Oue, Tsugumichi Koshinaga, and Masahiro Fukuzawa. Parental Inheritance and *WT1* abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor. *American Society of Human Genetics 64<sup>th</sup> Annual Meeting*. Oct, 2014 San Diego, California, USA
2. 金子安比古、大喜多肇、春田雅之、新井康仁、大植孝治、越永従道、福澤正洋：WT1 遺伝子異常タイプとその親由来が遺伝性 Wilms 腫瘍の浸透率に影響する。日本人類遺伝学会第 59 回大会。2014.11. 東京都
3. Kaneko Y, Okita H, Haruta M, Arai Y, Oue T, Koshinaga T, Yoneda A, Ohtsuka Y, Fujiwara Y. Parental inheritance and *WT1* abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor. 第 56 回日本小児血液・がん学会。2014.11. 岡山市。
4. 越永 従道, 大植 孝治, 大喜多 肇, 大村 素子, 金子 安比古, 桑島 成子, 齋藤 正博, 杉藤 公信, 高安 肇, 瀧本 哲也, 田中 祐吉, 陳 基明, 土屋 邦彦, 中舘 尚也, 野崎 美和子, 春田 雅之, 樋之津 史郎, 福澤 正洋:小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後 日本ウィルムス腫瘍スタディグループの現状と今後. 第 51 回日本小児外科学会学術集会、2014.6 大阪

## H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし



厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告

両側性腎芽腫研究と JWITS3 治療研究の分子遺伝学的検討に関する研究

担当責任者 金子安比古 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所  
金子安比古 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 参与

研究要旨

両側性腎芽腫はいくつかの遺伝子の胚細胞変異により発生すると考えられており、そのひとつが WT1 である。欧米より、両側性腎芽腫の WT1 変異の頻度は 27-38%と報告されていたが、今回の研究で日本の頻度は 81%で著しく高いことがわかった。

A．研究目的

両側性腎芽腫は、主に WT1 遺伝子胚細胞変異により発生する。変異を親から受け継いだのか、新生突然変異によるのか、浸透率を明らかにし、遺伝相談に役立てる。

B．研究方法

JWITS1,2 プロトコールに登録した 31 例、45 腫瘍のアレイ解析、WT1 変異解析、H19-DMR のメチル化解析を実施した。親から WT1 胚細胞変異解析の承諾の得られた 3 家系 5 人については、末梢血の WT1 変異解析を合わせて実施した。

（倫理面への配慮）患者家族より、WT1 変異解析の同意を得てから実施した。

C．研究結果

両側性腎芽腫の 31 例中 81% に WT1 異常を検出した。自験 2 家系と文献 12 家系、新生変異 8 家系、計 22 家系 30 例の浸透率を調べた。父から微小変異を受け継いだ子供は、母から微小変異を受け継いだ子供や、11p13 欠失を受

け継いだ子供より腎芽腫を発生しやすい傾向を示した ( $P=0.057$ )。

D．考察

両側性腎芽腫における WT1 異常の頻度は欧米に比して日本で著しく高い。父由来微小 WT1 変異を受け継いだ子供は最も効率よく腎芽腫を発生すると想定された。

E．結論

日欧間の両側性腎芽腫における WT1 変異の発生頻度の違いを明らかにした。WT1 異常の種類と親由来が浸透率に影響することを示唆するデータを得た。

F．健康危険情報

該当しない。

G．研究発表

1. 論文発表

Kaneko Y, et al. A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan and the penetrance rates in children

with WT1 germinal mutation . Brit J Cancer,  
2015

Feb 17 ahead of print.

## 2. 学会発表

Kaneko Y, et al. Parental Inheritance and WT  
1 abnormality types may affect the penetrance  
rate of hereditary Wilms tumor.

Am Soc Hum Genet 64th Ann Meet Oct, 201  
4 San Diego, CA, 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 なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験  
シスプラチンの副作用の聴力障害を軽減する薬剤デキサトールの有効性を検証する  
国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 - SIOPEL6  
広島大学自然科学研究支援開発センター教授 檜山英三

標準リスク肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法によるJPLT3-S臨床試験  
帝京大学医学部附属溝口病院小児科教授 井田孔明  
千葉県こども病院小児外科主任医長 菱木知郎  
埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科科長兼部長 康 勝好  
神奈川県立こども医療センター臨床研究所・医療局病理診断科部長 田中祐吉  
獨協医科大学越谷病院放射線科教授 野崎久美子  
日本医科大学小児科教授 前田美穂

要旨

わが国における標準リスク肝芽腫患者を対象として、国際小児肝腫瘍戦略グループ（SIOPEL）とともにシスプラチンの内耳毒性軽減のためのチオ硫酸ナトリウム（デキサトール）の有効性を検討する国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 SIOPEL6 を施行し、予定登録数に達し、登録を終了した。また、これと平行して、このリスク群での標準的な治療となっているシスプラチン単剤療法の有効性と安全性を本邦症例にて検討する目的で、平成 25 年 3 月より JPLT3-S 臨床試験「初診時遠隔転移のない小児肝芽腫に対するリスク別多施設共同臨床第 相試験」を開始した。平成 27 年 1 月の時点で 17 症例の患者登録があり、重篤な有害事象はなく臨床試験が進んでいる。

A．研究目的

国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3

SIOPEL6：シスプラチンの内耳毒性軽減のためのチオ硫酸ナトリウム（デキサトール）の有効性を検討する。

JPLT3-S：標準リスク肝芽腫患者に対するシスプラチン単剤療法の有効性と安全性を検討する。

B．研究方法

標準リスク肝芽腫は、次のように定義している。  
すなわち、組織学的に肝芽腫と診断され、

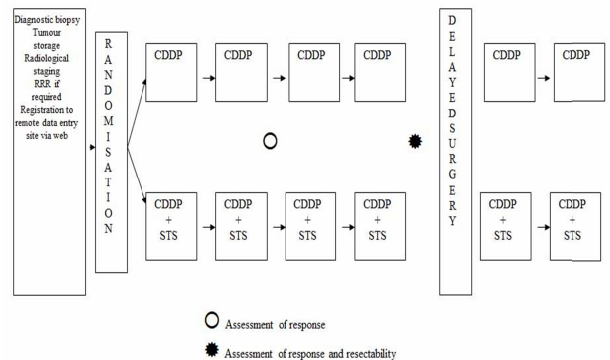


図 1 . SIOPEL6-JPLT3 プロトコル概略図

CDDP：シスプラチン単剤を 2 週間隔で投与する。  
STS:チオ硫酸ナトリウムの有効性は、上記 2 群間で 3.5 歳の聴力検査を行う。

PRETEXT 分類 I, II, III でかつ、PRETEXT の追加因子として、M1, P2, V3, E, H, N 因子のいずれもないもので、血清アルファフェトプロテインが 100 ng/ml 以上の症例としている。

国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 SIOPEL6 は、日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) に属し (JPLT 施設) 施設倫理委員会 (IRB) で本試験の承認を得た施設で行われる国際共同の多施設共同第 相臨床試験で、本邦からは 3 施設が参加した。標準リスクに属する肝芽腫症例で、シスプラチンの内耳障害予防のためにチオ硫酸ナトリウムの併用効果を無作為割付の 2 群で検討する試験である (図 1)。目的は、シスプラチン化学療法によって生じる難聴を軽減する STS の有効性の評価であり、これに関連して、二次的な目的として、

- STS のシスプラチンに対する反応や生存率への潜在的な影響の注意深いモニタリング
- STS とシスプラチンの併用の短期間と長期間の耐用性の評価
- 将来のリスクに適合した管理のために標準リスク肝芽腫の生物学的、画像診断、病理学的形態の評価と判定
- シスプラチン-DNA 化合物の形成に STS が及ぼす作用の検証
- 中毒性難聴および腎毒性の発生に関する潜在的な遺伝因子の分析のための患者の DNA 収集

があげられている。プライマリーエンドポイントは試験期間の終了時あるいは 3.5 才のどちらかの遅い時期での Brock grade 1 の聴力障害の頻度、セカンダリーエンドポイントは、術前化学療法への反応性、完全切除率、完全寛解率、無イベント生存期間(EFS)、全生存率(OS)、CTCAE v 3.0 によるグレード別毒性、長期の腎クリアランスである。目標症例数は年間 35 例で、3.8 年で 115

人 (評価可能 102 人) を予定して 2009 年から開始され、本邦は 2011 年末から参画した。

JPLT3-S 臨床試験は、JPLT に属した JPLT 施設で上記 SIOPEL6 試験を行わず、JPLT3-S 試験の施行について施設倫理委員会 (IRB) の承認を得た施設で行われる多施設共同第 相臨床試験である。肝芽腫のうち、遠隔転移がなく国際共通分類で標準リスクに分類される患者を対象とするシスプラチン単剤の単アームの臨床試験である (図 2)。本研究では、さらに年齢因子をリスクファクターと考え、3 歳未満の症例のみを適格とした。プライマリーエンドポイントは 3 年無増悪生存割合、セカンダリーエンドポイントは、シスプラチン単独療法のプロトコール完遂率、術前化学療法への反応性、完全切除率、手術合併症割合などである。目標症例数は年間 15 例で、登録期間 5 年、追跡期間 3 年の計 8 年間の研究予定である。各施設では、臨床試験を実施する前に、臨床試験に参加することで予想される利益と可能性のある不利益、個人情報保護、遺伝子解析とサンプルの保存などについて明記された同意説明文書 (またはアセント文書) を用いて、ご家族

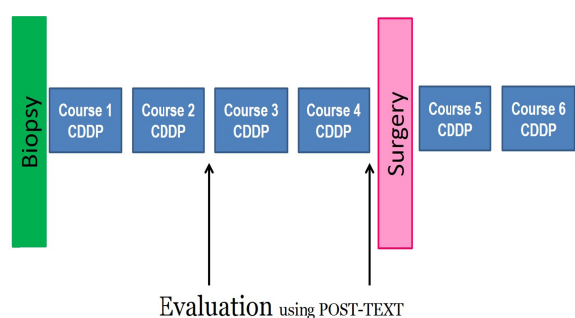


図 2: JPLT3 S プロトコール概略図  
CDDP: シスプラチン単剤を 2 週間隔で投与する。PRETEXT1 の症例は、一期的切除を許容している。その場合は術後に 4 コース施行する。2、4 コースと治療終了時が画像診断を行い、有施行を検証する。

(あるいは患者本人)の臨床研究への参加の同意(またはアセント)を取得する。臨床データは case report form (CRF) によってデータセンターに送られ集計している。

### C. 研究結果

#### 国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3

SIOPEL6 は、予定よりやや遅れたものの平成 26 年 12 月にほぼ目的症例に到達したため、12 月末日をもって症例登録を終了した。本邦から、3 施設計 5 例が登録されたこととなり、ほぼ 5 例共に治療は終了し、現在経過観察中である。5 例共に、現時点では腫瘍なし生存で、1 例が 3 歳半に到達したために聴力検査を施行したところである。

JPLT3-S 試験は、平成 27 年 1 月の時点で、JPLT 施設 119 施設のうち IRB の承認が得られた施設は 34 施設であった。17 例の患者が登録された。年間約 15 例の登録例をも込んでいたがやや下回った登録数であった(図 3)。プロトコール治療中が 4 例、治療完了が 11 例、治療中止が 2 例であった。プロトコール中止の 2 例の内訳は、標準リスクで治療を開始したが中央画像診断で中間リスクと判定されたもの 1 例と、治療途中の画像診断で腫瘍の増悪が認められた 1 例であった。治療関連死や治療終了後 30 日以内の死亡、および CTCAE ver.4 における Grade4 の非血液

毒性などの重篤な有害事象は認められなかった。

### D. 考察

従来、本邦 (JPLT)、欧州 (SIOPEL)、北米 (COG) がそれぞれ独自に多施設共同研究を行ってきたが、2009 年に 3 者が協同して今後の小児肝がんの臨床試験に取り組むためにデータベースを作成することで合意し、その結果に、共通のリスク分類が提唱されるに至った。このリスク分類に基づいて、標準リスクの肝芽腫に対して、初めて日本と欧州が協同で、国際共同ランダム化比較試験 JPLT-3 SIOPEL6 を行ったはじめての試みである。日本が欧州のプロトコールに参画した形となったが、過去 10 年単位で臨床試験を行ってきた経緯を考えると、3 年少しでの症例登録の終了はかなり短縮できたといえる。今後は、日米欧の 3 極がお互いに連携し、効率良く成果を出し、患者に還元できる臨床試験体制の構築が望まれる中、有意義な第一歩となったと考えられた。

また、欧州の SIOPEL3 データを本邦で追跡する形である JPLT3-S 試験は、患者登録数は予想よりも少なめであった。施設倫理委員会の承認数が 34 施設と少ないことがその原因と考えられた。治療はほぼプロトコールにしたが行われおり、重篤な有害事象は発生していなかった。今後も患者登録を継続し、症例数を増やして解析を行うことが必要である。

### E. 結論

SIOPEL6-JPLT3 の国際共同臨床試験は、終了がやや遅れたものの予定症例数に到達し、本年 12 月をもって登録終了とした。また、JPLT3-S 試験では登録患者数は少ないものの、JPLT3-S 臨床試験はおおむね順調に進んでいる。今後も臨床試験を継続する。

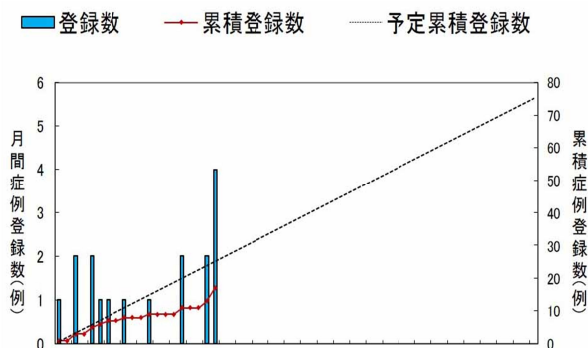


図 3 : JPLT3 S プロトコール症例登録状況

F . 研究発表

1 . 論文発表

1 ) Hiyama E. Pediatric Hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Translational Pediatrics*, in press  
2 ) Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr*. 2014 26:19-28. doi:

10.1097/MOP. 0000000000000046.

2 . 学会報告等

1 ) JPLT3-S 臨床試験の進捗状況について、平

成 27 年 1 月 25 日に行われた JPLT 施設代表者会議で報告した。

2 ) Hiyama E. et al. OUTCOME AND MORBIDITY OF PRIMARY RESECTION OF HEPATOBLASTOMA IN JPLT-1 AND 2 PROTOCOLS. 46th Congress of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Toronto, Canada, October 23. 2014

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし



厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（ノン・ハイリスク群に対する臨床研究の実施）

新規臨床試験デザインの開発に関する研究

担当責任者 手良向 聡 京都府立医科大学 大学院医学研究科生物統計学 教授

研究要旨： 小児がんなどの希少疾病に対する多くの臨床試験は2値エンドポイントを用いた単群試験である。この設定において、私たちはベイズ流適応的デザイン（予測標本サイズ選択デザイン、PSSD: predictive sample size selection design）およびその拡張版を提案した。このデザインは、無益性または安全性による試験の早期中止のための中間解析、標本サイズ選択を許容し、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして特に探索的臨床試験において有用である。

A．研究目的

本研究の目的は、2値エンドポイントを伴う探索的単群臨床試験において、効率的かつ柔軟性の高い臨床試験デザインを提供することである。

B．研究方法

2種類の事前分布（デザイン事前分布、解析事前分布）を用いるベイズ流の方法により、試験開始前に標本サイズを決定する。その際、臨床的デザイン事前分布に加えて、懐疑的デザイン事前分布を用いて、2つの標本サイズ（ $N$ および $N_{max}$ ）を決定する。試験開始後、中間モニタリングを行い、効果発現確率が低い場合は早期中止を行い、必要に応じて標本サイズの選択（ $N$ または $N_{max}$ ）を行う。中間モニタリングおよび標本サイズの選択には、解析事前分布に基づくベイズ流予測確率を用いる。また、有効性に加えて安全性を同時に（より頻回に）モニタリングすることも可能である。

C．研究結果

シミュレーション研究により、頻度論的な動作特性を確認したところ、多くの状況において、第I種、第II種の過誤確率をそれほど増大させることなく、期待標本サイズを減少させることが示された。また、安全性モニタリングを加えた拡張版デザインでは、検出力を大きく低下させることなく、有効性の劣る、または安全性に問題のある治療を早期に中止させることが可能であった。

D．考察

提案したデザインは、標本サイズ決定における不確実性を考慮して、試験途中で標本サイズを見直すという適応型デザインである。今まで提案されたデザインにはない特長を有しており、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして有用と考える。

E．結論

今後、本デザインを実際の臨床試験に適用

し、その有用性について実地で検証していく必要がある。また、本デザインを生存時間エンドポイントを用いた単群試験に拡張していく予定である。

#### G . 研究発表

1. 手良向聡 . 臨床試験デザイン . 京都府立医科大学雑誌 2014;123:769-777.

該当なし

#### 2. 学会発表

1. 手良向聡 . ベイズ流標本サイズ設定 . 医学統計研究会特定主題シンポジウム2015 「臨床評価におけるBayes流接近法」(東京). 2015.2.7.

#### 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委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
（分担）研究報告

ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後QOLの向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究  
ゲノム・病理・血清リスク分類による評価に関する研究

研究分担者 上條 岳彦 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所長

研究要旨

今年度から埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所は、JNBSG の分子診断・検体センターとして解析をスタートした。2015年2月25日までにJNBSG32症例を受け付け、29例を解析した。分子診断のリスク分類として、MYCN qPCR, MYCN 2-color FISH, DNA 含量解析を行い、さらに11qLOH解析を施行する体制を整備した。

A．研究目的

JNBSG における低・中間リスク神経芽腫プロトコールは、現行のNB-02（中間）およびNB-03（低）プロトコールが進行中であり、次期低リスクプロトコールは「低リスク群神経芽腫に対する無治療経過観察」である。このリスク分類には分子診断として MYCN qPCR, MYCN 2-color FISH, DNA 含量解析、11qLOH 解析が必要となる。本研究ではこの分子診断を円滑に推進し、余剰検体を適切に保管して、臨床研究・付随研究を支援することを目的とする。

B．研究方法

- 1．MYCN qPCR は MYCN 遺伝子を増幅し、FAM-TAMURA プローブでラベルして解析する。NAGK 遺伝子を VIC-TAMURA プローブでラベルして解析し、MYCN 値を NAGK 値で標準化する。
- 2．MYCN 2-color FISH は LLSI N-MYC (2p24)/CEP Dual color ProbeSet を使用して、蛍光顕微鏡で鏡検する。
- 3．DNA 含量解析は、PI 染色後に BD

FACSCalibur™ を用いて解析する。

4．11qLOH 解析は、アジレント社の SureScan マイクロアレイスキャナを用いて解析する。

（倫理面への配慮）

全ての検体は臨床各施設において連結可能匿名化されて埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所に送付され、解析後に結果を匿名化番号にて報告している。研究者の説明に基づき自由意思により研究に参加する者のみを研究対象とする。本研究はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示）」に従って実施する。

本研究計画遂行に当たっては「ヒトゲノム研究に関する基本原則」（科学技術会議生命倫理委員会）を十分に理解し、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省共同告示第1号）（平成16年12月28日全部改正）（平成17年6月29日一部改正）（平成20年12月1日

一部改正)」を遵守して実施する。また、埼玉県立がんセンター倫理審査委員会に該当する研究を包含する研究申請を行い、承認済みである。

#### C．研究結果

2014年11月17日からJNBSGの分子診断・検体センターとして解析をスタートして、2015年2月25日までにJNBSG32症例を受け付け、29例を解析した。解析中が3例である。低・中間リスク該当症例は11/29症例であった。解析結果は、MYCNコピー数等倍11例であった。DNA含量ではdiploidy6 / 11例、Diploidy+Hyperdiploidy4 / 11例、未検査1 / 11例を示した。

#### D．考察

2014年11月17日からJNBSGの分子診断・検体センターとして解析をスタートし、順調に分子診断を行っている。

次期の低リスクプロトコールは「低リスク群神経芽腫に対する無治療経過観察」であり、中間リスクプロトコールは現状のプロトコールの継続が検討されている。いずれにしても、リスク分類にINRG分類を用いて国際標準化を検討することから、11qLOH解析を円滑に行う必要があり、マイクロアレイを使用して他のゲノムリスクの判定と共に行っていくことを検討していく。

今後も神経芽腫低・中間リスク症例の円滑な臨床試験の推進を目指して、ゲノム・病理リスク分類における分子診断を順調に行っていくことを継続したい。

#### E．結論

今年度から埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所は、JNBSGの分子診断・検体センターとして解析をスタートした。2015年2月25日までにJNBSG32症例を受け付け、29例を解析した。

#### F．健康危険情報

特記なし。

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

1-1. Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, Nakagawara A, Kamijo T(corresponding author).

Novel 1p tumour suppressor

Dnmt1-associated protein 1 regulates

MYCN/ataxia telangiectasia mutated/p53 pathway.

Eur J Cancer. 2014、50:1555-65.

1-2. Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, Kaneko Y.

RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients.

Cancer Lett. 2014

##### 2. 学会発表

第56回小児血液・がん学会 「多診療科医師合同シンポジウム 難治性固形腫瘍を考える - 基礎から臨床まで：神経芽腫」

神経芽腫の基礎生物学 Basic Biology of Neuroblastoma

上條岳彦

#### H．知的財産権の出願・登録状況

特記なし。

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

ゲノム・病理・血清リスク分類による評価

研究分担者 高木正稔（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 講師）

**研究要旨：** ノンハイリスクの神経芽腫を同定するための方法について、ゲノム、病理学的観点から検討を行った。神経芽腫病理組織を検討し、ステージI、IIの腫瘍ではDNA損傷応答機構の活性化が起こっていることが明らかとなった。またステージIII、IVではDNA損傷応答機構の活性化が認められない症例が多く、DNA損傷応答機構のキープレーヤーであるATMの欠損が認められる症例があった。これは従来から報告されている神経芽腫における11q欠損例にあたった。MYCN増幅は神経芽腫の予後不良因子であるが、それを同定するための簡便な方法を確立した。

#### A. 研究目的

ノンハイリスクの神経芽腫を同定するための方法について、ゲノム、病理学的観点から検討を行う。で、ATMは毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia Telangiectasia (AT) の責任分子でDNA損傷応答において中心的な役割を持つ分子である。神経芽腫でしばしば欠失が報告されている染色体11qに位置する。神経芽腫のリスクとDNA損傷応答がどのような関係にあるか病理学的な検討を行う。またゲノムレベルでATMの異常について検討する。MYCN増幅は神経芽腫の予後不良因子であることが知られている。MYCN増幅はサザンプロット、FISH法などにより診断されるが、検出方法が煩雑であることが難点である。デジタルPCRをもちいてより簡便なMYCN増幅の検出方法を確立する。

#### B. 研究方法

神経芽腫病理組織を用い ATM のリン酸化を指標に DNA 損傷応答を免疫組織染色により検討した。

腫瘍 DNA を用いて、マイクロサテライト解析

により ATM の欠損を検討した。

デジタル PCR で Evergreen 色素を用いて MYCN 増幅を検出した。

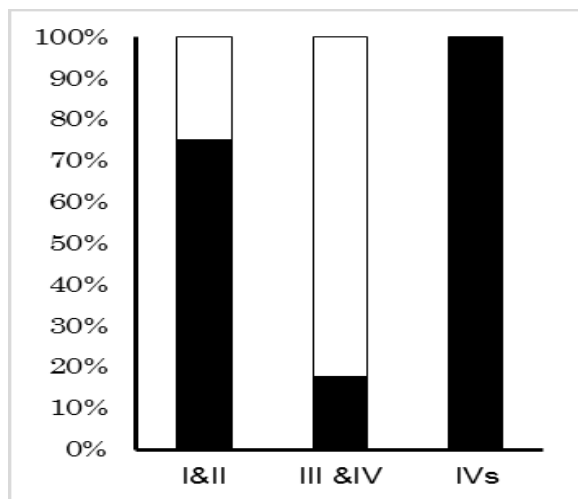
（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守した。

#### C. 研究結果

DNA損傷応答機構が起こると、ATMのリン酸化が起こることが知られている。このATMのリン酸化を指標に、DNA損傷応答の活性化をモニタリングすることができる。25例の神経芽腫由来組織をATMリン酸化特異抗体で免疫組織染色したところ、ステージI、IIの腫瘍ではATMのリン酸化が認められ、DNA損傷応答機構の活性化が起こっていることが明らかとなった。一方ステージIII、IVではATMのリン酸化の認められない例が多く、DNA損傷応答機構の活性化が起こっていない例が多いことが明らかとなった（図1）。また一部の症例でATMの発現量自体も減弱していた。

図1

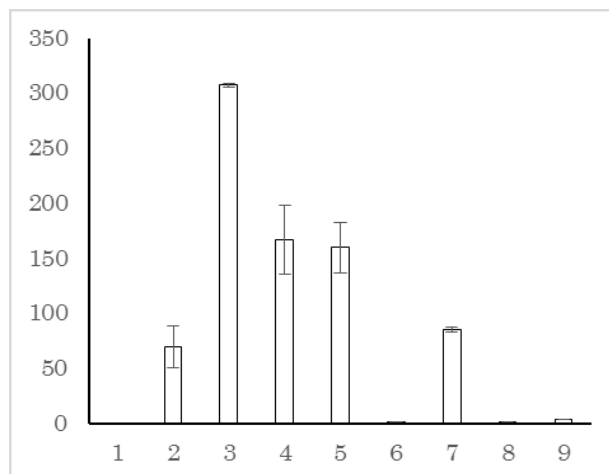


黒色のカラムはATMのリン酸化が起っていた例の割合、白色のカラムはATMのリン酸化が認められなかった例の割合

いくつか神経芽腫細胞株についてFISH法を用いてATM領域の欠失を検討したところ、NMB、SK-N-AS、NGP、SK-N-DZでATM領域の欠失があることが明らかとなった。また78例の神経芽腫検体について、マイクロサテライト解析を用いてATM領域の解析を行った。その結果、14.1%(11/78例)にATM領域の欠失がみられた。そのうち、予後不良とされているステージIII、IVにおいては22.2%(10/45例)と高い割合で欠失していることが明らかとなった。

デジタルPCRを用いて正常人末梢血由来DNAおよび、MYCN増幅が既知の神経芽腫細胞株IMR32、CHP134、SK-N-BE、NMB、SK-N-DZおよび、MYCN増幅のない既知の神経芽腫細胞株SK-N-AS、NB69、NBL由来DNAを用いてMYCN増幅を検討した。既報の結果と同様にMYCN増幅をデジタルPCRで検出することができた(図2)。

図2



1;正常、2; IMR32、3; CHP134、4;SK-N-BE、5;NMB、6;SK-N-AS、7;SK-N-DZ、8;NB69、9;NBL

#### D. 考察

11番染色体上のATM遺伝子が、神経芽腫の進行や予後を決定する上で重要な役割を担っていると考えられる。

神経芽腫の予後推定にはMYCN増幅を検出することが重要である。MYCN増幅はサザンプロット、FISH法などにより診断されるが、検出方法が煩雑であり、結果を得るまでに時間がかかることが難点である。デジタルPCRをもちいてより簡便なMYCN増幅の検出することができた。本方法であれば検体受領から12時間以内に解析結果を得ることができる。また費用も比較的安価で、技術的難な難易度も低い。本方法を発展させ予後不良因子として知られる11q欠損や17q増幅を同時に検出できれば、よりの確なノンハイリスク・ハイリスクの神経芽腫の分子診断が行えると考えられる。

#### E. 結論

ノンハイリスク神経芽腫でDNA損傷応答の活性化がみられた。

11q欠損のあるハイリスク神経芽腫でATMの

欠損が認められた。

MYCNの増幅がデジタルPCRで簡便に検出することができた。

## 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. 根本佳乃, 玉一博之, 西井理菜, 土田里香, 宮本智史, 齋藤正博, 清水俊明, 花田良二, 金子英雄, 深尾敏幸, 小山高敏, 大平美紀, 中川原章, 水谷修紀, 高木正稔. 神経芽細胞腫におけるATMの機能喪失. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会 2014年11月28日 - 11月30日 岡山
2. 根本佳乃, 玉一博之, 西井理菜, 土田里香, 宮本智史, 齋藤正博, 清水俊明, 花田良二, 金子英雄, 深尾敏幸, 小山高敏, 大平美紀, 中川原章, 高木正稔, 水谷修紀. 神経芽腫におけるATMの機能喪失. 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月25日 - 27日 横浜
3. 根本佳乃, 西井理菜, 土田里香, 花田良二, 大平美紀, 中川原章, 水谷修紀, 高木正稔. 神経芽細胞腫におけるATMの機能喪失. 第73回日本癌学会学術総会 2014年9月25日 - 27日 横浜
4. 西井理菜, 根本佳乃, 大平美紀, 中川原章, 水谷修紀, 高木正稔. 神経芽腫における神経分化に關与するC11orf65の機能解析. 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月25日 - 27日 横浜
5. 西井理菜, 根本佳乃, 大平美紀, 中川原章, 水谷修紀, 高木正稔. 神経芽腫における神経分化に關与するC11orf65の機能解析. 第73回日本癌学会学術総会 2014年9月25日 - 27日 横浜

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告

ノンハイリスク神経芽腫の治療反応性関連因子に関する研究

滝田順子 東京大学大学院医学系研究科 小児科 准教授

研究要旨

ノンハイリスク神経芽腫の治療反応性関連因子を同定するために、442例の検体において、既知の神経芽腫関連遺伝子およびゲノムコピー数の情報をもとに genetic landscape の作成を試みた。その結果、MYCN、ALKの異常、はノンハイリスク群の治療の反応性不良と関連する因子である可能性が示された。

A．研究目的

ノンハイリスク神経芽腫の治療反応性関連因子を同定するために日本神経芽腫研究グループに登録された症例を含む442例の大規模検体において神経芽腫関連遺伝子の target sequencingおよびゲノムコピー数の網羅的解析を行う。

B．研究方法

ターゲット遺伝子として、ALK、ATRX、RAS関連遺伝子、PHOX2B、ARID1A/Bの計10個を抽出し、次世代シーケンサー (Illumina HiSeq2000) を用いて、deep sequencingを施行した。網羅的ゲノムコピー数の解析には、SNPアレイCNAG/AsCNARを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究で行った臨床検体を用いた実験は、東京大学の倫理審査委員会で審査され、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2003年3月)」を遵守することを条件に承認された。検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って本研究を実施した。

C．研究結果

366人では何らかのゲノム異常が検出され、このうち91例においては、いずれかの遺伝子変異が認められた。最も頻度の高い遺伝子変異はALK変異であり、約9%であった。ゲノム異常により6つのサブグループ (A:ALK+MYCN、B:Other mutation、C:MYCN+1p LOH、D:11q LOH、E:Hyperplod、F:silent) が検出された。グループA、C、Dにはstage 4が有意に多く、またグループDは年長児が、グループEには年少児が多く含まれた。グループAに含まれるノンハイリスク群は、有意に予後不良であった。

D．考察

従来の報告通り、MYCN、ALKおよび1p LOH、11q LOHは協調して予後不良に関与していることが示されたが、特に、MYCN、ALKの異常は、ノンハイリスク群においても予後不良因子である可能性が示唆された。

E．結論

ノンハイリスク群においてMYCN、ALKの異常は、治療反応不良を示す指標となる可能性が示された。

F．健康危険情報

なし。



(委託業務成果報告(業務項目)には記入せずに、委託業務成果報告(総括)にまとめて記入)

## 1. 論文発表

1) Hoshino A, Nomura K, Hamashima T, Isobe T, Seki M, Hiwatari M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Kanegane H. Aggressive transformation of anaplastic large cell lymphoma with increased number of ALK-translocated chromosomes. *Int J Hematol.* 101:198-202,2015

2) Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, Yabe H, Goto H, Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol.* 168:564-70, 2015

3) Koh K, Tomizawa D, Moriya Saito A, Watanabe T, Miyamura T, Hirayama M, Takahashi Y, Ogawa A, Kato K, Sugita K, Sato T, Deguchi T, Hayashi Y, Takita J, Takeshita Y, Tsurusawa M, Horibe K, Mizutani S, Ishii E. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 29:290-6, 2015

4) Yasudo H, Ando T, Takeuchi M, Nakano H, Itonaga T, Takehara H,

Isojima T, Miura K, Harita Y, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus complicated with liver cirrhosis in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome. *Lupus.* 23:1523-7, 2014

5) Shiozawa Y, Takita J, Kato M, Sotomatsu M, Koh K, Ida K, Hayashi Y. Prognostic significance of leukopenia in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 7:1169-1174, 2014

6) Hangai M, Watanabe K, Shiozawa R, Hiwatari M, Ida K, Takita J. Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia with Unusual Multiple Bone Invasions: A case report. *Oncol Lett.* 7:991-993, 2014

7) Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, Nakagawara A, Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res.* 15:74:3790-801, 2014

8) Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Shimamura T, Sato Y, Nishimura R, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kato K, Kato M, Hanada R, Nomura Y, Park MJ, Ishida T, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. *Cancer Res.* 74:2742-9, 2014

9) Fujishiro J, Sugiyama M, Ishimaru T, Uotani C, Tsuchida S, Takahashi N, Shiozawa R, Takita J, Iwanaka T. Cyclic fluctuation of blood pressure in neonatal neuroblastoma. *Pediatr Int.* 56:934-7,

2014

10) Kawashima-Goto S, Imamura T, Seki M, Kato M, Yoshida K, Sugimoto A, Kaneda D, Fujiki A, Miyachi M, Nakatani T, Osone S, Ishida H, Taki T, Takita J, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hosoi H. Identification of a homozygous JAK3 V674A mutation caused by acquired uniparental disomy in a relapsed early T-cell precursor ALL patient. *Int J Hematol*. 2014 Nov 28. [Epub ahead of print]

11) Takita J, Chen Y, Kato M, Ohki K, Sato Y, Ohta S, Sugita K, Nishimura R, Hoshino N, Seki M, Sanada M, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S. Genome-wide approach to identify second gene targets for malignant rhabdoid tumors using high-density oligonucleotide microarrays. *Cancer Sci*. 105:258-64, 2014

12) Sekine T, Komoda F, Miura K, Takita J, Shimadzu M, Matsuyama T, Ashida A, Igarashi T. Japanese Dent disease has a wider clinical spectrum than Dent disease in Europe/USA: genetic and clinical studies of 86 unrelated patients with low-molecular-weight proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 29:376-84. 2014

13) Kato M, Shiozawa R, Koh K, Nagatoshi Y, Takita J, Ida K, Kikuchi A, Hanada R. The effect of the order of total body irradiation and chemotherapy on graft-versus-host disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 36:e9-12, 2014

14) Taketani T, Takita J, Ueyama J, Kanai R, Kumori K, Maruyama R, Hayashi K, Ogawa S, Fukuda S,

Yamaguchi S. Ectopic Neuroblastoma in Monozygotic Twins With Different Ages of Onset: Possible Twin-to-Twin Metastasis In Utero With Distinct Genetic Alterations After Birth. *J Pediatr Hematol Oncol*. 36:166-8,2014

15) 滝田 順子 :【ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム-手術直後から遠隔期の問題点まで】神経芽腫(解説/特集). *小児外科* (0385-6313)46 巻 11 号 Page1159-63(2014.11)

16) 滝田 順子 :小児の臨床検査 小児の遺伝子・染色体検査(解説). *検査と技術* (0301-2611)43 巻 1 号 Page58-62(2015.01)

17) 渡邊 健太郎, 加藤 元博, 田中 淳, 中井 まりえ, 関 正史, 林 泰佑, 塩澤 亮輔, 樋渡 光輝, 吉田 健一, 小川 誠司, 松坂 恵介, 深山 正久, 滝田 順子, 岡 明 .高用量シクロフォスファミドによるHLA一致同胞間骨髓幹細胞移植後に致死的心毒性をきたした一例(原著論文/症例報告) *日本造血細胞移植学会雑誌*3巻4号 Page120-3(2014.10)

18) 滝田 順子 :次世代シーケンサーによる小児血液、腫瘍疾患における研究の進展 小児固形腫瘍における治療標的の探索(解説) *日本小児血液・がん学会雑誌* (2187-011X)51 巻 3 号 Page278-84(2014.09)

19) 滝田 順子 .【小児の治療指針】血液・腫瘍 悪性リンパ腫(解説/特集). *小児科診療* (0386-9806)77 巻増刊 Page486-8(2014.04)

## 2. 学会発表 (海外)

1) Seki M, Kato M, Oyama R, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H,

Arakawa Y, Kishimoto H, Miyano S, Oka A, Hanada R, Ogawa S, Koh K, Takita J. Genome-wide analysis of T cell acute lymphoblastic leukemia with subsequent development of Langerhans cell histiocytosis. International Society of Paediatric Oncology (9th Biennial Childhood Leukemia Symposium), April 28-29, 2014

2) Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kato M, Hiwatari M, Sanada M, Hanada R, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Genetic Landscapes of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Academic Societies and Aisan Society for Pediatric Research (2014), May 3-6, 2014

3) Hiwatari M, Seki M, Kato M, Yoshida K, Ogawa S, Takita J. Analysis for Neuroblastoma Tumors to Reveal Novel Target Using Next-Generation RNA Sequencing, Advances in Neuroblastoma Research (2014), May 13-16, 2014

4) Isobe T, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sato Y, Kato M, Hama A, Tanaka Y, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Oka A, Takita J. Genome-wide approach to identify gene targets of pancreatoblastoma. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, October 22-25, 2014

5) Hoshino N, Seki M, Yoshida K, Kato M, Nishimura R, Miyano S, Hayashi Y, Oka A, Iwanaka T, Ogawa S, Takita J. Integrated analyses of epigenetic regulatory genes in neuroblastoma. 46th Congress of the International Society of

Paediatric Oncology, October 22-25, 2014

6) Seki M, Shimamura T, Yoshida K, Sato Y, Nishimura R, Kato M, Nagae G, Oka A, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Genome-wide epigenetic and copy number analyses in rhabdomyosarcoma. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, October 22-25, 2014

7) Kato M, Hasegawa D, Koh K, Inagaki J, Kato K, Goto H, Takita J, Yabe H, Sawada A, Atsuta Y, Kato K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study from the pediatric all working group of the JSHCT. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, October 22-25, 2014

8) Soejima T, Sato I, Takita J, Koh K, Maeda M, Ida K, Kamibeppu K. The influences of school reentry support on relationships that adolescents with cancer share with peers and teachers. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, October 22-25, 2014

#### **(国内)**

1) 眞下秀明, 塩澤亮輔, 渡邊健太郎, 加藤元博, 樋渡光輝, 藤代準, 滝田順子, 岩中督. APC遺伝子異常を有する肝芽腫再発の1例. 関東甲信越地区小児がん登録研究会, 2014年3月21日, 東京

2) 関正史, 西村力, 吉田健一, 加藤元博, 樋渡光輝, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 岡明. RNAシーケンス解析による横冠筋肉腫における新規転座の検索. 第117回

日本小児科学会, 平成26年4月11日~13日

3) 西村力, 吉田健一, 白石友一, 関正史, 真田昌, 岡 明, 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遺伝子変異全体図. 第117回日本小児科学会, 平成26年4月11日~13日

4) 星野論子, 西村力, 関正史, 加藤元博, 吉田健一, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 岡明, 滝田順子. 全エクソーム解析を用いた肝芽腫における網羅的ゲノム解析. 第117回日本小児科学会, 平成26年4月11日~13日

5) 吉田美沙, 関正史, 星野論子, 樋渡光輝, 加藤元博, 吉田健一, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子, 岡 明. 次世代シーケンサーを用いた神経芽腫における11q領域の責任遺伝子探索. 第117回日本小児科学会, 平成26年4月11日~13日

6) 瓜生久美子, 関正史, 加藤元博, 星野論子, 樋渡光輝, 中川原章, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 岡 明. 神経芽腫120検体におけるゲノム異常と予後解析. 第117回日本小児科学会, 平成26年4月11日~13日

7) 塩澤亮輔, 渡邊健太郎, 樋渡光輝, 加藤元博, 滝田順子, 岡 明. 当院でのテイコブラニン標準投与における血中濃度解析. 第117回日本小児科学会, 平成26年4月11日~13日

8) 樋渡光輝, 渡邊健太郎, 塩澤亮輔, 加藤元博, 滝田順子, 岡 明. 再発を繰り返すランゲルハンス組織球症の1例. 第117回日本小児科学会, 平成26年4月11日~13日

9) 塩澤亮輔, 関正史, 星野論子, 吉田健一, 吉田美沙, 瓜生久美子, 加藤元博, 小川誠司, 滝田順子, 岡 明. 次世代シーケンサーによる小児胚細胞腫瘍の変異解析. 第73回

日本癌学会学術総会, 平成26年9月25日~27日

10) 瓜生久美子, 西村力, 吉田健一, 関正史, 星野論子, 吉田美沙, 加藤元博, 樋渡光輝, 林泰秀, 田尻達郎, 中川原章, 小川誠司, 滝田順子. 神経芽腫大規模検体におけるgenetic landscape と予後解析. 第73回日本癌学会学術総会, 平成26年9月25日~27日

11) 吉田美沙, 関正史, 加藤元博, 瓜生久美子, 星野論子, 西村力, 樋渡光輝, 吉田健一, 岡 明, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子. 神経芽腫における11q領域に関連した責任遺伝子探索. 第73回日本癌学会学術総会, 平成26年9月25日~27日

12) 星野論子, 関正史, 吉田健一, 加藤元博, 白石友一, 佐藤悠佑, 千葉健一, 宮野悟, 林泰秀, 岩中督, 岡明, 小川誠司, 滝田順子. エクソーム解析とトランスクリプトーム解析を用いた肝芽腫における統合解析. 第73回日本癌学会学術総会, 平成26年9月25日~27日

13) 富山新太, 上北尚正, 山口英樹, 上野英明, 滝田順子, 佐々木一樹, 中川原章, 森健太郎, 堺隆一. 新規ALK結合蛋白質であるFlotillin-1は、ALKの細胞膜結合の調整を介してALKシグナルを制御する. 第73回日本癌学会学術総会, 平成26年9月25日~27日

14) 関正史, 吉田健一, 白石友一, 佐藤悠佑, 島村徹平, 千葉健一, 田中洋子, 花田良二, 岡 明, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 胸膜肺芽腫におけるDICER 1 RNase IIIB ドメイン変異のmiRNA産生への影響. 第73回日本癌学会学術総会, 平成26年9月25日~27日

- 15) Hiwatari M, Seki M, Shiozawa R, Kato M, Yoshida K, Ogawa S, Takita J. Transcriptome profiling of neuroblastoma by RNA-Seq. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 16) Hoshino N, Seki M, Yoshida K, Kato M, Sato Y, Kasahara M, Nakazawa A, Miyano S, Hayashi Y, Oka A, Iwanaka T, Takita J. Integrated analysis of clonal evolution in hepatoblastoma with familial adenomatous polyposis. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 17) Shiozawa R, Seki M, Hoshino N, Yoshida K, Yoshida M, Uryu K, Hiwatari M, Kato M, Ogawa S, Oka A, Takita J. Landscape of genomic alteration of pediatric germ cell tumors. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 18) Seki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraishi Y, Sato Y, Hoshino N, Nagae G, Okuno Y, Hosoi H, Tanaka Y, Okita H, Taguchi T, Hanada R, Oka A, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular clusters in rhabdomyosarcoma. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 19) Hoshino N, Seki M, Yoshida K, Kato M, Nishimura R, Sato Y, Miyano S, Nagae G, Hayashi Y, Oka A, Aburatani H, Iwanaka T, Ogawa S, Takita J. The role of epigenetic dysregulation in neuroblastoma. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 20) 渡邊健太郎, 加藤元博, 張田豊, 関口昌央, 塩澤亮輔, 樋渡光輝, 滝田順子, 岡明. 中心静脈カテーテル関連血流感染 (CRBSI) の予防に対する試みとその効果. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 21) 磯部知弥, 関正史, 吉田健一, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 佐藤悠佑, 加藤元博, 井口晶裕, 濱麻人, 田中祐吉, 宮野悟, 小川誠司, 岡明, 滝田順子. 再発腭芽腫のマルチサンプリングによる腫瘍内不均一およびクローン進化の考察. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 22) 関口昌央, 加藤元博, 渡邊健太郎, 塩澤亮輔, 樋渡光輝, 林泰佑, 平田陽一郎, 滝田順子, 岡明. 重篤な慢性心不全を合併した21トリソミー児のAMKLに対する緩和的化学療法. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 23) 瓜生久美子, 西村力, 吉田健一, 関正史, 星野論子, 吉田美沙, 加藤元博, 樋渡光輝, 岡明, 林泰秀, 田尻達郎, 中川原章, 滝田順子. 神経芽腫におけるターゲット遺伝子の深々度シーケンス. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成26年11月28日~30日
- 24) 吉田美沙, 関正史, 加藤元博, 瓜生久美子, 星野論子, 西村力, 樋渡光輝, 吉田健一, 岡明, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子. 神経芽腫におけるATM pathway 関連遺伝子の異常. 第56回日本小児血液・
- 25) 物井綾香, 関正史, 吉田健一, 佐藤悠佑, 加藤元博, 樋渡光輝, 星野論子, 竹谷健, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 神経芽腫再発2例に対する網羅的ゲノム解析.

第56回日本小児血液・がん学会学術集会，  
平成26年11月28日～30日

26) 木本豪，加藤元博，関口昌央，渡邊健太郎，塩澤亮輔，樋渡光輝，阿部浩幸，田中麻理子，武笠晃丈，滝田順子，岡明. 先天性高悪性脳腫瘍の1例．第56回日本小児血液・がん学会学術集会，平成26年11月28日～30日

27) 塩澤亮輔，樋渡光輝，加藤元博，田中淳，滝田順子，岡明. 慢性活動性EBV感染症の1倍検例．第56回日本小児血液・がん学会学術集会，平成26年11月28日～30日

28) 松野良介，大貫裕太，藤田祥央，花村麻衣子，塚田大樹，秋山康介，外山大輔，池田祐一，関正史，加藤元博，樋渡光輝，滝田順子，磯山恵一. ALK陽性思春期神経芽腫に対するクリゾチニブの治療経験．第56回日本小児血液・がん学会学術集会，平成26年11月28日～30日

29) 清水啓道，本多秀俊，大野能之，長瀬幸恵，加藤元博，樋渡光輝，滝田順子，岡明，鈴木洋史. 小児がん化学療法に対する病棟薬剤師の取り組み．第56回日本小児血液・がん学会学術集会，平成26年11月28日～30日

30) 星野顕宏，野村恵子，関正史，樋渡光輝，吉田健一，小川誠司，滝田順子，金兼弘和. 未分化大細胞型リンパ腫におけるALK転座染色体の過剰を伴った急性転化．第56回日本小児血液・がん学会学術集会，平成26年11月28日～30日

31) 藤代準，杉山正彦，新井真理，石丸哲也，吉田真理子，魚谷千都恵，宮川亨平，加藤元博，滝田順子，土田晋也，高橋尚人，岩中督. 腎静脈浸潤を認めた先天性間葉芽腎腫の一例．第56回日本小児血液・がん学

会学術集会，平成26年11月28日～30日

32) 杉津晋平，合井久美子，渡邊敦，犬飼岳史，蓮田憲夫，高野邦夫，近藤哲夫，中澤温子，宮地充，細井創，滝田順子，後藤裕明，杉田莞爾. FGFR-1増幅を伴う治療抵抗性未分化肉腫の1例．第56回日本小児血液・がん学会学術集会，平成26年11月28日～30日

33) 宮川亨平，藤代準，高見尚平，加藤怜子，出家亨一，魚谷千都絵，吉田真理子，石丸哲也，新井真理，杉山正彦，岩中督，加藤元博，渡邊健太郎，滝田順子，柴原順二. Congenital and childhood plexiform (multinodular) cellular schwannoma の1乳児例．第56回日本小児血液・がん学会学術集会，平成26年11月28日～30日

34) 岩崎美和，割田陽子，滝田順子，加藤元博，樋渡光輝，大友英子，宮里由香里. 小児造血細胞移植後フォローアップ外来の取り組みと課題．第56回日本小児血液・がん学会学術集会，平成26年11月28日～30日

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

平成26年度厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告

JCCG を基盤とした委員会、プロトコール検討会の実施

分担研究者	瀧本 哲也	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター データ管理部小児がん登録室長
	中澤 温子	国立成育医療研究センター病理診断部長
	北條 洋	福島県立医科大学会津医療センター臨床医学部門 病態診断科教授

研究要旨

本邦の小児がん研究グループを統合して結成された日本小児がん研究グループ（JCCG）に所属する小児固形腫瘍研究グループのうち、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）が実施する神経芽腫を対象とする低リスク観察研究および中間リスク臨床試験、日本小児肝癌研究グループ（JPLT）が実施する初診時遠隔転移のない小児肝芽腫に対する臨床試験、日本ウィルムス腫瘍研究グループ（JWiTS）が実施する両側性腎芽腫を対象とする臨床試験および JWiTS3 臨床試験について、研究計画作成支援およびデータ管理を実施するとともに、今後増加すると予想される小児固形腫瘍の中央病理診断に対応するため日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の中央病理診断委員会の拡充・刷新をおこなった。これとあわせて、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）のリスク判定・臨床試験登録の新しい手順を作成した。これらの活動は、JCCG を基盤とした小児固形腫瘍研究の確立のために、一定の意義を持つものであると考えている。

A. 研究目的

日本小児がん研究グループ（JCCG）は、これまで独立して活動してきた日本小児がん臨床試験共同機構を構成する本邦の6つの小児固形腫瘍研究グループ、および日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（JPLSG）を統合し、本邦の小児がん研究の基盤の共有を目指して設立された。

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

JCCG に所属する日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）、日本小児肝癌研究グループ（JPLT）、日本ウィルムス腫瘍研究グループ（JWiTS）が実施する臨床試験および観察研究について、研究計画書の作成支援およびデータ管理を行う。また、JCCG を基盤とする小児がんの中央病理診断体制の充実に図るとともに、病理中央診断とデータセンターが連携して日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）の臨床試験の登録に先立つリスク判定および臨床試験登録を行う

手順について検討し、決定することを目的とする。

## B. 研究方法

JNBSG、JPLT、JWiTS の臨床試験のデータ管理については国立成育医療研究センター小児がん登録室の通常の手順に従って実施する。また新規に計画されている臨床試験および観察研究については、当該の研究グループのプロトコル作成委員会や事務局等と協議を行いつつ、作成を支援する。JCCG の中央病理診断体制については日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会中央病理診断委員会で検討を行う。さらに、JRSG のリスク判定と臨床試験登録手順については JRSG の運営委員会、外科療法医委員会、中央病理委員会等の関連部署と協議して決定する。

### (倫理面への配慮)

臨床試験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、および登録患者の同意の確認を徹底する。当データセンターでデータ管理業務を担当する者は個人情報の保護にかかわる教育を受けており、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している。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」、あるいは最近公布された「人を対象とする医学系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する。

## C. 研究結果

### 1. 新規治療法開発支援

JCCG の固形腫瘍部門のデータセンターとして、新規の治療法開発に直結する臨床研究の支援を実施した。本研究班には、JNBSG、JPLT、JWiTS が実施する非高リスク症例に対する臨床試験あるいは観察研究が含まれる。データセンターでは、各研究グループの運営委員会、プロトコル作成委員会、あるいはリスク別委員会などと連携して、研究計画書作成から症例登録・データマネジメントまで一貫した支援を行うこととしている。

JNBSG については、「初診時血清診断による神経芽腫の無治療経過観察研究」について、研究計画書および説明文書の作成支援を行った。本研究は日本小児血液・がん学会の研究審査委員会の審査を経て、平成 27 年 1 月末から開始となった。また、「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」については目標症例数 60 の登録を終了し経過観察中、「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」については現在症例数 28 (目標症例数 73) で登録中である。

JPLT では「初診時遠隔転移のない小児肝芽腫に対するリスク別多施設共同臨床第 Ⅲ 相試験 JPLT3-S、JPLT3-I (JPLT)」が登録中である。現時点の登録症例数は低リスク 17 (目標症例数 75)、中間リスク 11 (目標症例数 25) である。

また JWiTS では「本邦における両側性腎腫瘍に対する統一プロトコル腎機能温



存率と治療の完遂率の評価」研究について研究計画書作成段階から関与し、きわめて希少な疾患ではあるが、平成 26 年 12 月に第 1 例目の登録に至っている（目標症例数 17）。さらに両側性を除く全ての病期の腎芽腫を対象とする時期臨床試験「JWiTS3」について、研究計画書の作成支援を実施している。臨床試験の詳細な内容については、別途報告されるためここではふれない。

## 2 . 中央病理診断体制の拡充

日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の中央病理診断委員会は、藤本純一郎（国立成育医療研究センター）を委員長とし、委員 8 名、外部専門病理医 2 名が小児固形腫瘍研究グループの中央病理診断を行ってきた。事務局は、国立成育医療研究センター病理診断部におき、分担研究者中澤温子が担当している。小児固形腫瘍研究グループの登録症例は、病理検体が事務局に送付され、診断に必要な免疫染色を行い、各中央病理診断担当医の病理診断報告を遺伝子解析結果とともに病理診断報告書としてデータセンターおよび各参加施設に送付している。

このたびの JCCG の結成によって、今後はさらに臨床研究およびその登録症例の増加が予想され、これに対応できる中央病理診断体制の整備は喫緊の問題であることをふまえて、今年度は中央病理診断を担当する病理医の拡充と若手専門病理医の育成を目指して中央病理診断委員会の刷新を行った。昨年度までの体制から、新規に若手病理医を 10 名加え、平成 26 年度第 4 回中央病理診断委員会（平成 27 年 1 月 24 日）で承認した。新規委員を各研究グル

ープ幹事会、運営委員会で承認してもらうこと、また、JCCG の病理診断委員会としての基盤を形成していくということで意見の一致をみた。

## 3 . 病理中央診断とデータセンターが連携して実施する横紋筋肉腫リスク判定システム

JRSG では現在、横紋筋肉腫の病理学的分類をこれまでの ICR 分類から CAP protocol 分類に変更するとともに、myogenin、HMGA2、NOS-1 染色の結果を加味して胎児型、胞巣型横紋筋肉腫の histology を決定し、これと臨床的な Stage、Group 分類の結果をあわせてリスクを判定し、これに応じた臨床試験に登録する、という流れの新しい臨床試験登録手順を構築している。このうち病理診断については中央病理診断委員会を介してデータセンターに、また Stage、Group 分類は外科治療報告用紙に記載されて医療機関からデータセンターに送付されるが、進行の速い疾患であることもあって、通常は施設病理診断と Stage、Group 分類の結果に基づいて施設でリスク判定を行い、該当する臨床試験に急いで登録せざるを得ない場合も多い。そのため、後日判明した中央病理診断の結果によってはリスクが変更されることがある。これまでの臨床試験では、このような例はすべて「リスク違い」症例として解析対象外としていた。これはもちろん、バイアスとなり得る。

今回、データセンターと関係部署との協議の結果、臨床試験の登録は施設病理診断に基づくことを許容するが、外科治療報告用紙と中央病理診断結果がそろった時点

でデータセンターにおいて最終的なリスク判定を行い、リスクが変更される場合には医療機関で新しいリスクの臨床試験参加の同意を取得したうえで臨床試験登録を再度行う手順とした。ただし、通常はすでに化学療法が開始されているため、別治療施行のため解析対象外となることを避ける目的で、新規の JRSG 臨床試験では、すべてのリスクで第 1 コースの治療レジメンを同一とすることとなった。

#### D. 考察

本邦の小児がん研究グループを統合した JCCG の結成によって、今後の本邦における小児がんの研究は、JCCG を共通の基盤として実施されるようになることが期待されている。特に、専門的な病理診断を必要とし、化学療法に加えて外科療法、放射線療法等を加えた集学的治療を要する固形腫瘍領域ではそのメリットは大きく、現在、これまでは研究グループごとに存在してきた中央病理診断、化学療法、外科療法、放射線療法等に関連する専門委員会の統合に向けた作業が進行しているところである。データセンターについては JCCG 結成前から小児固形腫瘍については国立成育医療研究センター内に置かれていたが、今後は臨床情報が集積してくるという特性を生かして、JCCG のこれらの専門委員会と有機的な連携を行っていくことが求められている。さらに、JCCG の結成と合わせて、新たに放射線画像中央診断の実施や放射線治療方式の統一を検討する専門委員会の設置も計画されている。

本分担研究で実施した作業は、中央病理診断から臨床試験登録、さらにはそれ以後

のデータ管理において、このような JCCG を基盤とした小児固形腫瘍研究のあり方の確立のために、一定の意義を持つものであると考えている。

#### E. 結論

JCCG における小児がん研究の一環として JCCG に所属する JNBSG、JPLT、JWiTS が実施する臨床試験および観察研究の研究計画作成支援およびデータ管理を実施するとともに、中央病理診断委員会の拡充・刷新、さらに JRSG のリスク判定・臨床試験登録の新しい手順作成を行った。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

該当なし

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

該当なし

**平成26年度 厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業**  
**「ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究」第一回会議**

(研究代表者) 細井 創

(分担研究者) 井田孔明、大植孝治、金子安比古、上條岳彦、越永從道、康 勝好、高木正稔、滝田順子、瀧本哲也、田尻達郎、田中祐吉、手良向 聡、中川原 章、中澤温子、野崎美和子、野澤久美子、菱木知郎、檜山英三、福島 敬、福澤正洋、北條 洋、前田美穂、米田光宏、家原知子(敬称略)

日時：12月6日土曜日 16:00~18:00

会場：コンベンションルーム AP 品川 E ルーム

(東京都港区高輪 3-25-23 京急第2ビル TEL 03-5798-3109)

会議次第

1. 本班会議の概要説明 (細井)
2. 分担各領域の平成26年度計画、進捗状況報告
  - 1) 低・中間リスク群神経芽腫に対する IDRF に基づく臨床試験(田尻)
  - 2) 低リスク群神経芽腫に対する無治療経過観察(細井)
  - 3) 標準、中間リスク肝芽腫に対する臨床試験(JPLT3-S, JPLT3-I)の進捗状況(井田)
  - 4) 標準リスク群肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による国際共同臨床試験(檜山)
  - 5) 腎温存を目的とした両側性腎芽腫に対する新臨床試験(越永)
  - 6) JWITS における生物学的研究について(仮題)(金子)
  - 7) 次世代シーケンシングによる標的分子の解析(仮題)(滝田)
  - 8) JCCG の進捗状況(福澤)
  - 9) 中央病理診断とデータ管理(瀧本)
  - 10) 中央病理診断と検体バンキングおよび BBJ との連携について(中澤)
3. 事務連絡

**平成 26 年度 厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業**  
**「ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究」第二回会議**

(研究代表者) 細井 創

(分担研究者) 井田孔明、大植孝治、金子安比古、上條岳彦、越永從道、康 勝好、高木正稔、滝田順子、瀧本哲也、田尻達郎、田中祐吉、手良向 聡、中川原 章、中澤温子、野崎美和子、野澤久美子、菱木知郎、檜山英三、福島 敬、福澤正洋、北條 洋、前田美穂、米田光宏、家原知子(敬称略)

日時：平成 27 年 1 月 24 日(土) 12:00~13:00

会場：慶應義塾大学医学部新教育研究棟 4 階講堂

会議次第

1. 班長あいさつ (細井)(3分)
2. 各疾患グループ対象臨床試験の進捗状況報告(各試験5分)  
\* 各疾患グループの発表代表者は、平成 26 年度の成果発表もしくは進捗状況をご発表ください。
  - 1) JWITS(越永先生)  
(1) 両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験
  - 2) JPLT(井田先生)  
(1) 標準リスク群肝芽腫に対するシスプラチン単剤療法による JPLT3-S 臨床試験
  - 3) JNBSG(田尻先生)  
(1) 低リスク群神経芽腫に対する無治療経過観察  
(2) 低・中間リスク群神経芽腫に対する IDRF に基づく臨床試験
3. 共通部分(各5分)
  - 1) 中央病理診断システム(北條先生)
  - 2) 画像診断システム(野澤先生)
  - 3) データ管理(瀧本先生)
  - 4) フォローアップ(前田先生)
4. JCCG について(福澤先生)
5. その他

**平成 26 年度 厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業**  
**「ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後 QOL の向上への新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究」第三回会議**

(研究代表者) 細井 創

(分担研究者) 井田孔明、大植孝治、金子安比古、上條岳彦、越永從道、康 勝好、高木正稔、滝田順子、瀧本哲也、田尻達郎、田中祐吉、手良向 聡、中川原 章、中澤温子、野崎美和子、野澤久美子、菱木知郎、檜山英三、福島 敬、福澤正洋、北條 洋、前田美穂、米田光宏、家原知子 (敬称略)

日時：平成 27 年 2 月 28 日 (土) 12:00~13:00

会場：グランキューブ大阪 11 階 1102 室

〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島 5 丁目 3 - 5 1

Tel:06-4803-5555

会議次第

1. 班長あいさつ (細井) (3分)
2. BBJ 関連および各基礎研究部門の進捗状況報告 (各 8 分)
  - 1) バイオバンクジャパン (BBJ) との共同研究  
瀧本先生
  - 2) ゲノム・病理・血清リスク分類による評価  
上條先生  
高木先生
  - 3) 次世代シーケンシングによる治療反応性関連遺伝子の解明  
滝田先生
  - 4) 腫瘍および血液を用いた予後、リスクに関わる miRNA の解析  
研究  
細井
3. その他

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Surgical Strategy for Mediastinal Neuroblastic Tumors in Children: a Single Institution Experience. (ポスター)	S Fumino, T Furukawa, S Aoi, K Higuchi, K Sakai, <u>T Iehara</u> , <u>H Hosoi</u> , <u>T Tajiri</u> .	Germany. (Advances in Neuroblastoma Research.)	2014 May 13-16 Koln,	国外
Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in rat models of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. (口頭)	K Sakai, O Kimura, T Furukawa, K Higuchi, J Wakao, K Kimura, S Fumino, S Aoi, K Masumoto, <u>T Tajiri</u> .	Canada. (The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons.)	2014 May 24-29	国外
Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan (ポスター)	S Fumino, K Kimura, <u>T Iehara</u> , M Nishimura, S Nakamura, R Souzaki, A Nishie, T Taguchi, <u>H Hosoi</u> , <u>T Tajiri</u> .	Tront,Canada. (46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology.)	2014 Oct 21-26	国外
THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT HAS PROFOUND EFFECTS ON CLINICAL TRIALS WHICH EMPLOYED IMAGE DEFINED RISK FACTORS (ポスター)	A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, <u>M Fukuzawa</u> , <u>T Tajiri</u> , <u>T Iehara</u> , A Nakagawara.	Cologne, Germany (Advances in Neuroblastoma Research 2014)	5/13-16	国外
CHARACTERISTICS OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS (IDRFs) IN PATIENTS ENROLLED THE LOW RISK PROTOCOL (JNB-L-10) FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG) (ポスター)	A. Yoneda, <u>T. Tajiri</u> , <u>T. Iehara</u> , <u>M. Kitamura</u> , <u>A. Nakazawa</u> , H. Takahashi, <u>T. Takimoto</u> , <u>A. Nakagawara</u> .	Toronto, Canada (SIOP (46th))	10/22-25	国外
神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化 - 小児の外科的悪性腫瘍登録データの解析より - (口頭)	米田光宏, <u>田尻達郎</u> , 伊勢一哉, 大植孝治, 小野 滋, 佐藤智行, 杉藤公信, <u>菱木知郎</u> , 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間道郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 米倉竹夫, <u>檜山英三</u> , 家原知子	広島市 (第41回日本マススクリーニング学会)	8/22-23	国内
Clinical findings of oncologic emergency at diagnosis. (poster)	<u>T. Iehara</u> , K. Tsuchiya, K. Ouchi, M. Miyachi, Y. Kuwahara, S. Fumino, <u>T. Tajiri</u> , <u>H. Hosoi</u> .	Tronto Cancad(46 <sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology)	October 22-25,2014	国外

Characteristics of image defined risk factors (IDRFS) in patients enrolled in the low risk protocol(JNB-L-10)from the Japanese neuroblastoma study group (JNBSG) .(poster)	A. Yoneda, <u>T. Tajiri</u> , <u>T. Iehara</u> , M. Kitamura, <u>A. Nakazawa</u> , H. Takahashi, <u>T. Takimoto</u> , <u>A. Nakagawara</u> .	Tronto Cancad(46 <sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology)	October 22-25,2014	国外
Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan (poster)	S Fumino, K Kimura, <u>T Iehara</u> , M Nishimura, S Nakamura, R Souzaki, A Nishie, T Taguchi, <u>H Hosoi</u> , <u>T Tajiri</u> .	Tront,Canada. ( 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. )	October 22-25,2014	国外
The New Guideline from the International Neuroblastoma Risk Group (Inrg) Project Has Profound Effects on Clinical Trials Which Employed Image Defined Risk Factors. (poster)	A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa. T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara.	Cologne, Germany ( Advances in Neuroblastoma Research 2014 )	May 13-16.2014	国外
Is Additional Treatment Necessary for a Residual Tumor in Cases of Intermediate-Risk Neuroblastoma? (oral)	<u>T. Iehara</u> , K. Tsuchiya, S. Yagyū, K. Ouchi, Y. Katsumi, Y. Kuwahara, S. Fumino, <u>T. Tajiri</u> , <u>H. Hosoi</u> .	Cologne, Germany ( Advances in Neuroblastoma Research 2014 )	May 13-16.2014	国外
神経芽腫マスキングを考へる 患者血清による腫瘍遺伝子診断を活用した乳児神経芽腫の治療	細井 創, 柳生茂希, 家原知子, 後藤高弘, 杉本 徹, 澤田 淳,	広島 ( 第41 回日本マス・スクリーニング学会 )	2014 年8 月22 - 23 日	国内
Parental Inheritance and WT1 abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor.	<u>Yasuhiko Kaneko</u> , Hajime Okita, Masayuki Haruta, Yasuhito Arai, <u>Takaharu Oue</u> , <u>Tsugumichi Koshinaga</u> , and <u>Masahiro Fukuzawa</u> .	American Society of Human Genetics 64th Annual Meeting. San Diego, California, USA	Oct, 2014	国外
WT1 遺伝子異常タイプとその親由来が遺伝性Wilms 腫瘍の浸透率に影響する。 / Parental Inheritance and WT1 Abnormality Types May Affect the Penetrance Rate of HereditaryWilms Tumor.	<u>金子安比古</u> , 大喜多肇, 春田雅之, 新井康仁, 大植孝治, 越永従道, 福澤正洋	日本人類遺伝学会第59 回大会。 東京都	2014.11.	国内
Parental inheritance and WT1 abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor.	<u>Kaneko Y</u> , Okita H, Haruta M, Arai Y, <u>Oue T</u> , <u>Koshinaga T</u> , Yoneda A, Ohtsuka Y, Fujiwara Y.	第56 回日本小児血液・がん学会。 岡山市。	2014.11.	国内
小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後 日本ウィルムス腫瘍スタディグループの現状と今後。	越永従道, 大植孝治, 大喜多肇, 大村素子, 金子安比古, 桑島成子, 齋藤正博, 杉藤公信, 高安肇, 瀧本哲也, 田中祐吉, 陳基明, 土屋邦彦, 中館尚也, 野崎美和子, 春田雅之, 樋之津史郎, 福澤正洋	第51 回日本小児外科学会学術集会。大阪	2014.6	国内

Parental Inheritance and WT1 abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor.	<u>Kaneko Y</u> , Okita H, Haruta M, Arai Y, <u>Que T</u> , <u>Koshinaga T</u> , and Fujiwara Y.	American Society of Human Genetics, 64 <sup>th</sup> Annual Meeting. San Diego, California, USA	Oct, 2014	国外
小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後（口頭）	<u>檜山英三</u>	大阪（第51回日本小児外科学会学術集会）	2014年5月9日	国内
OUTCOME AND MORBIDITY OF PRIMARY RESECTION OF HEPATOBLASTOMA IN JPLT-1 AND 2 PROTOCOLS（口頭）	<u>檜山英三</u>	Toronto, Canada (46th Congress of the International Society of Pediatric Oncology)	October 23, 2014	国外
標準リスクプロトコールの進捗状況	<u>井田孔明</u>	JPLT 施設代表者会議	平成27年1月25日	国内
TUMOR HISTOLOGY FOLLOWING INDUCTION CHEMOTHERAPY AND / OR HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND ITS IMPACT ON THE OUTCOME OF PATIENTS WITH HIGH-RISK NEUROBLASTOMA（ポスター）	<u>Tomoro Hishiki</u> , Hiroshi Horie, Yasuyuki Higashimoto, Katsumi Yotsumoto, Shugo Komatsu, Yuri Okimoto, Harumi Kakuda, Yuichi Taneyama, Takeshi Saito, Keita Terui, Tetsuya Mitsunaga, Mitsuyuki Nakata, Hidemasa Ochiai, Moeko Hino, Kumiko Ando, Hideo Yoshida, and Jun Iwai	46th annual congress of SIOP	2014/10/22-25	国外
進行神経芽腫原発巣の出時の標本における病理組織像の検討（口演）	<u>菱木知郎</u> 、堀江 弘、東本恭幸、四本克己、小松秀吾、岩井 潤、吉田英生	第51回日本小児外科学会学術集会	2014/5/8-10	国内
半定量的 MIBG スコアによる転移性神経芽腫治療反応性の判定と初期反応不良例の臨床的生物学的特徴（口演）	<u>Tomoro Hishiki</u> , Yasuyuki Higashimoto, Katsumi Yotsumoto, Shugo Komatsu, Yuri Okimoto, Harumi Kakuda, Yuichi Taneyama, Kazuki Furudate, Takeshi Saito, Keita Terui, Tetsuya Mitsunaga, Mitsuyuki Nakata, Hidemasa Ochiai, Moeko Koshino, Kumiko Ando, Hideo Yoshida, and Jun Iwai.	第52回日本小児血液・がん学会学術集会	2014/11/28-30	国内
腎後性腎不全を呈した Alport 症候群合併膀胱原発ぶどう肉腫型横紋筋肉腫の一例、ポスター発表	青木孝浩、 <u>康勝好</u> 、小山千草、池田勇八、久保田泰央、磯部清孝、大山亮、森麻希子、荒川ゆうき、出家亮一、多田実、川嶋寛、藤永周一郎、小熊英二、岸本宏志、花田良二	第56回日本小児血液・がん学会学術集会	2014年11月	国内
Cushing 症候群の症状で発症した骨盤内 Ewing sarcoma family tumor の1例	田中水緒、吉田真理子、吉田美沙、井尻理恵子、福田邦夫、後藤裕明、安達昌功、町田治郎、 <u>田中祐吉</u>	第103回日本病理学会	2014年4月	国内
二次がんとして成人に発生した AT/RT (atypical teratoid/rhabdoid tumor) の一例	吉田美沙、吉田真理子、田中水緒、伊藤進、後藤裕明、安達昌功、 <u>田中祐吉</u>	第103回日本病理学会	2014年4月	国内



先天性嚢胞性肺疾患の組織学的再分類の試み 胎児診断例を用いて	田中水緒, 吉田真理子, 吉田美沙, 井尻理恵子, 野沢久美子, 相田典子, 新開真人, 川滝元義, 大山牧子, 猪谷康文, 田中祐吉	第103回日本病理学会	2014年4月	国内
多臓器不全で死亡した新生児 myofibromatosis の1例	宮城久之, 北河徳彦, 新開真人, 武浩志, 望月響子, 臼井秀仁, 中村香織, 後藤裕明, 野澤久美子, 田中水緒, 田中祐吉, 奈良昇乃助, 齋藤純一	第56回日本小児血液・がん学会	2014年11月	国内
胸腔内温熱化学療法を施行した再発 desmoplastic small round cell tumor(DSRCT) の1例	浜之上聡, 北河徳彦, 宮川直将, 関水匡大, 横須賀とも子, 福田邦夫, 岩崎史記, 塩味正栄, 後藤晶子, 田中水緒, 田中祐吉, 野澤久美子, 相田典子, 後藤裕明	第56回日本小児血液・がん学会	2014年11月	国内
徹底的な肺転移巣切除でも制御不能な再発を繰り返す肝芽腫症例の検討	北河徳彦, 新開真人, 望月響子, 臼井秀仁, 宮城久之, 中村香織, 田中祐吉, 田中水緒, 後藤裕明	第56回日本小児血液・がん学会	2014年11月	国内
ICG 蛍光法を用い切除を行った肝芽腫肺転移巣の組織学的検討	田中水緒, 吉田美沙, 武山絵里子, 北河徳彦, 新開真人, 後藤裕明, 田中祐吉	第56回日本小児血液・がん学会	2014年11月	国内
再発膵芽種のマルチサンプリングによる腫瘍内不均一およびクローン進化の考察 (Intratumor heterogeneity and clonal evolution in recurrent pancreaticoblastoma by multiregional analysis of genomic alterations)	磯部知弥, 関正史, 吉田健一, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 佐藤悠佑, 加藤元博, 井口晶裕, 濱麻人, 田中祐吉, 宮野悟, 小川誠司, 岡明, 滝田順子	第56回日本小児血液・がん学会	2014年11月	国内
Marriage and fertility in the survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. A retrospective study of two cohorts: TCCSG and Niigata Cancer Center Hospital.	Shoko Goto, <u>Miho Maeda</u> , Yuki Aoki, Eizaburo Ishii, Yasushi Ishida, Yoko Kato, Chikako Kiyotani, Sachi Sakaguchi, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Naoya Nakadate, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara, Keiko Asami.	8th SIOP Asia Korea	2014年4月17-19日	国外
Establishment of Japanese guideline of long-term follow-up care for survivors of childhood cancer.	<u>Miho Maeda</u> , Hiroki Hori, Naoko Maeda, Akira Hayakawa, Chikako Kiyotani, Yasushi Ishid, Member of Long-term follow-up committee, JPLSG	10th ASPR, Vancouver	2014年5月2-6日	国外
Secondary cancers after cancer diagnosis in childhood: A hospital-based retrospective cohort study in Japan.	Y.Ishida, D.Qiu, <u>M Maeda</u> , J Fujimoto, H.Kigasawa, R.Kobayashi, M Sato, J Okamura, S.Yoshinaga, T.Rikiishi, H.Shichino, C.Kiyotani, K.Kudo, K.Asami, H.Hori, H.Kawaguchi, H.Inada, Adachi, A.Manabe, T.Kuroda.	46t Congress of the International Society of Paediatric Oncology	2014年10月22-25日	国外

The influences of school reentry support on relationships that adolescents with cancer share with peers and teachers.	T.Soejima, I.Sato, J.Takita, K.Koh, <u>M.Maeda</u> , K.Ida, K.Kamibeppu.	46t Congress of the International Society of Paediatric Oncology	2014年10月22-25日	国外
入院中の高校生学習支援に関する現状調査.	川村眞智子、 <u>前田美穂</u> 、足立壮一	第56回日本小児血液・がん学会. 岡山	2014年11月28日-30日	国内
当院で経験した二次がん11例.	<u>板橋寿和</u> 、 <u>前田美穂</u> 、 <u>内村僚一</u> 、 <u>牛腸義宏</u> 、 <u>山西末穂</u> 、 <u>小林史子</u> 、 <u>海津聖彦</u> 、 <u>早川潤</u> 、 <u>植田高弘</u> 、 <u>右田真</u> 、 <u>浅野健</u> 、 <u>伊藤保彦</u> 、 <u>板橋寿和</u> 、	第56回日本小児血液・がん学会. 岡山	2014年11月28日-30日	国内
ベイズ流標本サイズ設定(口頭発表)	<u>手良向聡</u>	医学統計研究会特定主題シンポジウム2015「臨床評価におけるBayes流接近法」	2015年2月	国内
「多診療科医師合同シンポジウム 難治性固形腫瘍を考える - 基礎から臨床まで: 神経芽腫」 神経芽腫の基礎生物学 Basic Biology of Neuroblastoma (口頭)	<u>上條岳彦</u>	第56回小児血液・がん学会	2014年11月	国内
Tumor sphere specific transcription factor CDX1 regulates stem cell-related gene expression and aggressiveness in neuroblastoma (ポスター)	Hisanori Takenobu, <u>Takehiko Kamijo</u> 他	Advances of Neuroblastoma 2014	2014	国外 (ドイツ)
Novel 1p tumor suppressor DMAP1 regulates MYCN/ATM/p53 pathway (ポスター)	Yohko Yamaguchi, Hisanori Takenobu, <u>Takehiko Kamijo</u> 他	Advances of Neuroblastoma 2014	2014	国外 (ドイツ)
口頭	根本佳乃, 西井理菜, 土田里香, 花田良二, 大平美紀, <u>中川原章</u> , 水谷修紀, <u>高木正稔</u>	横浜(日本癌学会学術総会)	2014年9月25日	国内
口頭	西井理菜, 根本佳乃, 大平美紀, <u>中川原章</u> , 水谷修紀, <u>高木正稔</u>	横浜(日本癌学会学術総会)	2014年9月25日	国内
ポスター	根本佳乃, 玉一博之, 西井理菜, 土田里香, 宮本智史, 齋藤正博, 清水俊明, 花田良二, 金子英雄, 深尾敏幸, 小山高敏, 大平美紀, <u>中川原章</u> , <u>高木正稔</u> , 水谷修紀	横浜(日本分子生物学会年会)	2014年9月25日	国内
ポスター	西井理菜, 根本佳乃, 大平美紀, <u>中川原章</u> , 水谷修紀, <u>高木正稔</u>	横浜(日本分子生物学会年会)	2014年11月25日	国内
口頭	根本佳乃, 玉一博之, 西井理菜, 土田里香, 宮本智史, 齋藤正博, 清水俊明, 花田良二, 金子英雄, 深尾敏幸, 小山高敏, 大平美紀, <u>中川原章</u> , 水谷修紀, <u>高木正稔</u>	岡山(日本小児血液・がん学会学術集会)	2014年11月28日	国内

Genome-wide analysis of T cell acute lymphoblastic leukemia with subsequent development of Langerhans cell histiocytosis. (ポスター)	Seki M, Kato M, Oyama R, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Arakawa Y, Kishimoto H, Miyano S, Oka A, Hanada R, Ogawa S, <u>Koh K</u> , <u>Takita J</u>	International Society of Paediatric Oncology (9th Biennial Childhood Leukemia Symposium)	April 28-29, 2014	国外
Genetic Landscapes of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. (口頭)	Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kato M, Hiwatari M, Sanada M, Hanada R, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, <u>Takita J</u>	Pediatric Academic Societies and Aisan Society for Pediatric Research (2014)	May 3-6, 2014	国外
Analysis for Neuroblastoma Tumors to Reveal Novel Target Using Next-Generation RNA Sequencing. (ポスター)	Hiwatari M, Seki M, Kato M, Yoshida K, Ogawa S, <u>Takita J</u> .	Advances in Neuroblastoma Research (2014),	May 13-16, 2014	国外
Genome-wide approach to identify gene targets of pancreatoblastoma. (ポスター)	Isobe T, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sato Y, Kato M, Hama A, <u>Tanaka Y</u> , Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Oka A, <u>Takita J</u> .	46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology	October 22-25, 2014	国外
Integrated analyses of epigenetic regulatory genes in neuroblastoma. (口頭)	Hoshino N, Seki M, Yoshida K, Kato M, Nishimura R, Miyano S, Hayashi Y, Oka A, Iwanaka T, Ogawa S, <u>Takita J</u> .	46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology	October 22-25, 2014	国外
Genome-wide epigenetic and copy number analyses in rhabdomyosarcoma. (ポスター)	Seki M, Shimamura T, Yoshida K, Sato Y, Nishimura R, Kato M, Nagae G, Oka A, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, <u>Takita J</u> .	46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology	October 22-25, 2014	国外
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study from the pediatric all working group of the JSHCT. (ポスター)	Kato M, Hasegawa D, <u>Koh K</u> , Inagaki J, Kato K, Goto H, <u>Takita J</u> , Yabe H, Sawada A, Atsuta Y, Kato K.	46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology	October 22-25, 2014	国外
The influences of school reentry support on relationships that adolescents with cancer share with peers and teachers. (ポスター)	Soejima T, Sato I, <u>Takita J</u> , <u>Koh K</u> , <u>Maeda M</u> , <u>Ida K</u> , Kamibeppu K.	46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology	October 22-25, 2014	国外
APC 遺伝子異常を有する肝芽腫再発の1例。(口頭)	眞下秀明, 塩澤亮輔, 渡邊健太郎, 加藤元博, 樋渡光輝, 藤代準, 滝田順子, 岩中督.	関東甲信越地区小児がん登録研究会	2014年3月21日	国内
RNA シーケンス解析による横紋筋肉腫における新規転座の検索。(口頭)	関正史, 西村力, 吉田健一, 加藤元博, 樋渡光輝, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 岡明.	第117回日本小児科学会	平成26年4月11日~13日	国内
次世代シーケンサを用いた横紋筋肉腫の遺伝子変異全体図。(口頭)	西村力, 吉田健一, 白石友一, 関正史, 眞田昌, 岡明, 林泰秀, 宮野悟, 小川誠司, 滝田順子.	第117回日本小児科学会	平成26年4月11日~13日	国内

全エクソーム解析を用いた肝芽腫における網羅的ゲノム解析。(口頭)	星野諭子, 西村力, 関正史, 加藤元博, 吉田健一, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 岡明, 滝田順子	第117回日本小児科学会	平成26年4月11日~13日	国内
次世代シーケンサーを用いた神経芽腫における11q領域の責任遺伝子探索。(口頭)	吉田美沙, 関正史, 星野諭子, 樋渡光輝, 加藤元博, 吉田健一, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子, 岡明.	第117回日本小児科学会	平成26年4月11日~13日	国内
神経芽腫120検体におけるゲノム異常と予後解析。(口頭)	瓜生久美子, 関正史, 加藤元博, 星野諭子, 樋渡光輝, 中川原章, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 岡明	第117回日本小児科学会	平成26年4月11日~13日	国内
当院でのテイコプラニン標準投与における血中濃度解析。(ポスター)	塩澤亮輔, 渡邊健太郎, 樋渡光輝, 加藤元博, 滝田順子, 岡明.	第117回日本小児科学会	平成26年4月11日~13日	国内
再発を繰り返すランゲルハンス組織球症の1例。(ポスター)	樋渡光輝, 渡邊健太郎, 塩澤亮輔, 加藤元博, 滝田順子, 岡明.	第117回日本小児科学会	平成26年4月11日~13日	国内
次世代シーケンサーによる小児胚細胞腫瘍の変異解析。(口頭)	塩澤亮輔, 関正史, 星野諭子, 吉田健一, 吉田美沙, 瓜生久美子, 加藤元博, 小川誠司, 滝田順子, 岡明.	第73回日本癌学会学術総会,	平成26年9月25日~27日	国内
神経芽腫大規模検体におけるgenetic landscapeと予後解析。(口頭)	瓜生久美子, 西村力, 吉田健一, 関正史, 星野諭子, 吉田美沙, 加藤元博, 樋渡光輝, 林泰秀, 田尻達郎, 中川原章, 小川誠司, 滝田順子.	第73回日本癌学会学術総会,	平成26年9月25日~27日	国内
神経芽腫における11q領域に関連した責任遺伝子探索。(ポスター)	吉田美沙, 関正史, 加藤元博, 瓜生久美子, 星野諭子, 西村力, 樋渡光輝, 吉田健一, 岡明, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子.	第73回日本癌学会学術総会,	平成26年9月25日~27日	国内
エクソーム解析とトランスクリプトーム解析を用いた肝芽腫における統合解析。(口頭)	星野諭子, 関正史, 吉田健一, 加藤元博, 白石友一, 佐藤悠佑, 千葉健一, 宮野悟, 林泰秀, 岩中督, 岡明, 小川誠司, 滝田順子.	第73回日本癌学会学術総会,	平成26年9月25日~27日	国内
新規ALK結合蛋白質であるFlotillin-1は、ALKの細胞膜結合の調整を介してALKシグナルを制御する(口頭)	富山新太, 上北尚正, 山口英樹, 上野英明, 滝田順子, 佐々木一樹, 中川原章, 森健太郎, 堺隆一.	第73回日本癌学会学術総会,	平成26年9月25日~27日	国内
胸膜肺芽腫におけるDICER1 RNase IIIB ドメイン変異のmiRNA産生への影響。(ポスター)	関正史, 吉田健一, 白石友一, 佐藤悠佑, 島村徹平, 千葉健一, 田中洋子, 花田良二, 岡明, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子.	第73回日本癌学会学術総会,	平成26年9月25日~27日	国内
Transcriptome profiling of neuroblastoma by RNA-Seq.(口頭)	Hiwatari M, Seki M, Shiozawa R, Kato M, Yoshida K, Ogawa S, Takita J.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成26年11月28日~30日	国内
Integrated analysis of clonal evolution in hepatoblastoma with familial adenomatous polyposis.(口頭)	Hoshino N, Seki M, Yoshida K, Kato M, Sato Y, Kasahara M, Nakazawa A, Miyano S, Hayashi Y, Oka A, Iwanaka T, Takita J.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成26年11月28日~30日	国内

Landscape of genomic alteration of pediatric germ cell tumors. (口頭)	Shiozawa R, Seki M, Hoshino N, Yoshida K, Yoshida M, Uryu K, Hiwatari M, Kato M, Ogawa S, Oka A, <u>Takita J.</u>	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular clusters in rhabdomyosarcoma. (口頭)	Seki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraishi Y, Sato Y, Hoshino N, Nagae G, Okuno Y, Hosoi H, Tanaka Y, Okita H, Taguchi T, Hanada R, Oka A, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, <u>Takita J.</u>	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
The role of epigenetic dysregulation in neuroblastoma. (口頭)	Hoshino N, Seki M, Yoshida K, Kato M, Nishimura R, Sato Y, Miyano S, Nagae G, Hayashi Y, Oka A, Aburatani H, Iwanaka T, Ogawa S, <u>Takita J.</u>	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
中心静脈カテーテル関連血流感染 (CRBSI) の予防に対する試みとその効果。(口頭)	渡邊健太郎, 加藤元博, 張田豊, 関口昌央, 塩澤亮輔, 樋渡光輝, 滝田順子, 岡明.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
再発膀胱腫瘍のマルチサンプリングによる腫瘍内不均一およびクローン進化の考察。(口頭)	磯部知弥, 関正史, 吉田健一, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 佐藤悠佑, 加藤元博, 井口晶裕, 濱麻人, 田中祐吉, 宮野悟, 小川誠司, 岡明, 滝田順子.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
重篤な慢性心不全を合併した 21 トリソミー児の AMKL に対する緩和的化学療法。(口頭)	関口昌央, 加藤元博, 渡邊健太郎, 塩澤亮輔, 樋渡光輝, 林泰佑, 平田陽一郎, 滝田順子, 岡明.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
神経芽腫におけるターゲット遺伝子の深々度シークエンス。(口頭)	瓜生久美子, 西村力, 吉田健一, 関正史, 星野論子, 吉田美沙, 加藤元博, 樋渡光輝, 岡明, 林泰秀, 田尻達郎, 中川原章, 滝田順子.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
神経芽腫における ATM pathway 関連遺伝子の異常。(口頭)	吉田美沙, 関正史, 加藤元博, 瓜生久美子, 星野論子, 西村力, 樋渡光輝, 吉田健一, 岡明, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
神経芽腫再発 2 例に対する網羅的ゲノム解析。(口頭)	物井綾香, 関正史, 吉田健一, 佐藤悠佑, 加藤元博, 樋渡光輝, 星野論子, 竹谷健, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
先天性高悪性脳腫瘍の 1 例。(口頭)	木本豪, 加藤元博, 関口昌央, 渡邊健太郎, 塩澤亮輔, 樋渡光輝, 阿部浩幸, 田中麻理子, 武笠晃文, 滝田順子, 岡明.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
慢性活動性EBV 感染症の 1 倍検例。(ポスター)	塩澤亮輔, 樋渡光輝, 加藤元博, 田中淳, 滝田順子, 岡明.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内

ALK 陽性思春期神経芽腫に対するクリゾチニブの治療経験。(ポスター)	松野良介, 大貫裕太, 藤田祥央, 花村麻衣子, 塚田大樹, 秋山康介, 外山大輔, 池田祐一, 関正史, 加藤元博, 樋渡光輝, 滝田順子, 磯山恵一.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
小児がん化学療法に対する病棟薬剤師の取り組み。(ポスター)	清水啓道, 本多秀俊, 大野能之, 長瀬幸恵, 加藤元博, 樋渡光輝, 滝田順子, 岡明, 鈴木洋史.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
未分化大細胞型リンパ腫におけるALK 転座染色体の過剰を伴った急性転化。(ポスター)	星野顕宏, 野村恵子, 関正史, 樋渡光輝, 吉田健一, 小川誠司, 滝田順子, 金兼弘和.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
腎静脈浸潤を認めた先天性間葉芽腎腫の一例。(ポスター)	藤代準, 杉山正彦, 新井真理, 石丸哲也, 吉田真理子, 魚谷千都恵, 宮川亨平, 加藤元博, 滝田順子, 土田晋也, 高橋尚人, 岩中督.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
FGFR-1 増幅を伴う治療抵抗性未分化肉腫の1例。(ポスター)	杉津晋平, 合井久美子, 渡邊敦, 犬飼岳史, 蓮田憲夫, 高野邦夫, 近藤哲夫, 中澤温子, 宮地充, 細井創, 滝田順子, 後藤裕明, 杉田莞爾.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
Congenital and childhood plexiform (multinodular) cellular schwannoma の1乳児例。(ポスター)	宮川亨平, 藤代準, 高見尚平, 加藤怜子, 出家亨一, 魚谷千都恵, 吉田真理子, 石丸哲也, 新井真理, 杉山正彦, 岩中督, 加藤元博, 渡邊健太郎, 滝田順子, 柴原順二.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内
小児造血細胞移植後フォローアップ外来の取り組みと課題。(口頭)	岩崎美和, 割田陽子, 滝田順子, 加藤元博, 樋渡光輝, 大友英子, 宮里由香里.	第56回日本小児血液・がん学会学術集会,	平成 26 年 11 月 28 日 ~ 30 日	国内

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児の外科的悪性腫瘍, 2012年登録症例の全国集計結果の報告	米倉竹夫, 田尻達郎, 伊勢一哉, 小野滋, 大植孝治, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間理郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶,	日小外会誌	2014	国内
Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children	M Hirakawa, A Nishie, Y Asayama, N Fujita, K Ishigami, T Tajiri, T Taguchi, H Honda.	Jpn J Radiol	2014	国外

Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia.	K Sakai, O Kimura, T Furukawa, S Fumino, K Higuchi, J Wakao, K Kimura, S Aoi, K Masumoto, <u>T Tajiri</u>	J Pediatr Surg	2014	国外
腹部腫瘍により発見された Herlyn-Werner-Wunderlich 症候群の 1 例	竹内雄毅、樋口恒司、坂井宏平、文野誠久、青井重善、古川泰三、木村修、 <u>田尻達郎</u>	日本小児外科学雑誌	2014	国内
胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術	樋口恒司、木村修、古川泰三、文野誠久、青井重善、坂井宏平、土屋邦彦、 <u>家原知子</u> 、 <u>細井創</u> 、 <u>田尻達郎</u>	小児外科	2014	国内
腸間膜リンパ管腫切除術	文野誠久、金聖和、坂井宏平、樋口恒司、青井重善、古川泰三、木村修、 <u>田尻達郎</u>	小児外科	2014	国内
胆汁うっ滞 先天性胆道拡張症	文野誠久、加藤久尚、樋口恒司、出口英一、 <u>田尻達郎</u>	周産期医学	2014	国内
膵・胆管合流異常の診断の最前線：膵・胆管合流異常における DIC-CT の診断意義	文野誠久、坂井宏平、東真弓、青井重善、古川泰三、 <u>田尻達郎</u>	胆と膵	2014	国内
第 11 節 小児固形悪性腫瘍における遺伝子解析による悪性度診断と遺伝子治療 遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発	<u>田尻達郎</u>	遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発	2014	国内
QOL を重視した小児外科医療の進歩	<u>田尻達郎</u>	京都小児科医会会報	2014	国内
PAX3-NCOA2 fusion gene has a dual role in promoting the proliferation and inhibiting the myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells.	Yoshida H, Miyachi M, Sakamoto K, Ouchi K, Yagyu S, Kikuchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Imamura T, <u>Iehara T</u> , Kakazu N, <u>Hojo H</u> , <u>Hosoi H</u> .	Oncogene.	2014 Dec 4	国外
Identification of COL3A1 and RAB2A as novel translocation partner genes of PLAG1 in lipoblastoma.	Yoshida H, Miyachi M, Ouchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, <u>Iehara T</u> , Konishi E, Yanagisawa A, <u>Hosoi H</u> .	Genes Chromosomes Cancer.	2014 Apr 4	国外
A novel fusion partner of ALK in an inflammatory myofibroblastic tumor.	Ouchi K, Miyachi M, Tsuma Y, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Yanagisawa A, <u>Hosoi H</u> .	Pediatr Blood Cancer.	2015 Feb 14	国外
38 . 神経芽腫	<u>米田光宏</u>	小児外科診療ハンドブック～実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント～	2014・2・10	国内

Two Cases of Neuroblastoma Comprising Two Distinct Clones.	Yamazaki F, <u>Nakazawa A</u> , Osumi T, Shimojima N, Tanaka T, <u>Nakagawara A</u> , Shimada H.	Pediatric Blood Cancer	2014	国外
RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients.	Haruta M, Kamiyo T, <u>Nakagawara A</u> , <u>Kaneko Y</u> .	Cancer Letters.	2014	国外
Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association.	Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, <u>Takita J</u> , Ohira M, <u>Nakagawara A</u> et al.	Cancer Res.	2014	国外
NCYM, a cis-antisense gene of MYCN, encodes a de novo evolved protein that inhibits GSK3b resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastoma.	Suenaga Y, Islam SMR, Alagu J, <u>Kaneko Y</u> , Kato M, <u>Tanaka Y</u> , Kawana H, Hossain S, Matsumoto D, Yamamoto M, Shoji W, Itami M, Shibata T, Nakamura Y, Ohira M, Haraguchi S, Takatori A, <u>Nakagawara A</u> .	PLoS Genet.	2014	国外
RUNX3 interacts with MYCN and facilitates protein degradation in neuroblastoma.	Yu F, Gao W, Yokochi T, Suenaga Y, Ando K, Ohira M, Nakamura Y, <u>Nakagawara A</u> .	Oncogene	2014	国外
Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma.	Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Sato S, Hoshino T, Tamura Y, <u>Nakagawara A</u> .	Cancer Med.	2014	国外
Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. Pediatr.	Yamazaki F, Nakazawa A, Shimojima N, Tanaka T, <u>Nakagawara A</u> , Shimada H.	Blood Cancer.	2014	国外
Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database.	Morgenstern DA, London WA, Stephens D, Volchenboum S, Hero B, Cataldo AD, <u>Nakagawara A</u> , Shimada H, Ambros P, Matthay KK, Cohn SL, Peason ADJ, Irwin MS.	J. Clin. Oncol	2014	国外
Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association.	Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, <u>Takita J</u> , Ohira M, <u>Nakagawara A</u> , Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R.	Cancer Res	2014	国外
Significance of clinical and biologic features in stage 3 neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project.	Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, Garaventa A, Berthold F, <u>Nakagawara A</u> , Cohn SL, Peason ADJ, Park JR.	Pediatr. Blood Cancer .	2014	国外



Clinical, biological, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project.	Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, London WB, Hero B, Ambros PF, <u>Nakagawara A</u> , Miniati D, Wheeler K, Pearson ADJ, Cohn SL, DuBois SG.	J. Clin. Oncol	2014	国外
Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers.	Oberthuer A, Juraeva D, Hero B, Volland R, Carolina S, Schmidt R, Faldum A, Kahlert Y, Engesser A, Asgharzadeh S, Seeger RC, Ohira M, <u>Nakagawara A</u> , Scaruffi P, Tonini GP, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G, Vandesompele J, Speleman F, Noguera R, Piqueras M, Benard J, Valent A, Avigad S, Yaniv I, Grundy RG, Ortmann M, Shao C, Schwab M, Eils R, Simon T, Theissen J, Berthold F, Westermann F, Brors B, Fischer M.	Clin. Cancer Res.	2014 [Epub ahead of print]	国外
Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults. A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project.	Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, <u>Nakagawara A</u> , Ambros PF, Monclair T, Cohn SL, Pearson AD, London WB, Matthay KK.	Pediatr. Blood Cancer.	2014	国外
Nr4a3, a possible oncogenic factor for neuroblastoma associated with CpGi methylation within the third exon.	Uekusa S, Kawashima H, Sugito K, Yoshizawa S, Shinojima Y, Igarashi J, Ghosh S, Wang X, Fujiwara K, Ikeda T, <u>Koshinaga T</u> , Soma M, Nagase H.	Int J Oncol 44:1669-77.	2014	国外
Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol.	<u>Que T</u> , <u>Koshinaga T</u> , Okita H, <u>Kaneko Y</u> , Hinotsu S, <u>Fukuzawa M</u> .	Pediatr Blood Cancer 61:1184-9. 2014.	2014	国外
Trim32 facilitates degradation of MYCN on spindle poles and induces asymmetric cell division in human neuroblastoma cells.	Izumi H, <u>Kaneko Y</u> .	Cancer Res 74:5620-5630, 2014	2014	国外
RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients.	Haruta M, <u>Kamijo T</u> , <u>Nakagawara A</u> , <u>Kaneko Y</u> .	Cancer Letters. 348:167-176, 2014.	2014	国外

Social and biological factors influencing the outcomes of children with Wilms tumors in Kenya and other Sub-Saharan countries.	Kumon K, <u>Kaneko Y.</u>	Transl Pediatr. 3:42-46, 2014.	2014	国外
A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan and children with WT1 incidences of epigenetic but not genetic abnormalities germline mutation.	<u>Kaneko Y.</u> , Okita H, Haruta M, Arai Y, <u>Que T.</u> , Tanaka Y, Horie H, Hinotsu S, <u>Koshinaga T.</u> , Yoneda A, Ohtsuka Y, Taguchi T, Fujiwara Y.	Brit J Cancer, in press.	2014	国外
Wilms 腫瘍(腎芽腫)の発生に関わるジェネティック・エピジェネティック異常、および遺伝性・両側性Wilms 腫瘍の原因遺伝子。	<u>金子安比古</u>	日小血がん会誌 51: 423-431, 2014	2014	国外
Problems during the Long-Term Follow-Up after Surgery for Pediatric Solid Malignancies.	<u>Que T.</u> , Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K.	Eur J Pediatr Surg. 2014.	2014	国外
Efficacy of high-dose toremifene therapy in postmenopausal patients with metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors:a retrospective, single-institution study.	Ishizuna K, Ninomiya J, Ogawa T, Tsuji E, Kojima M, Kawashima M, <u>Nozaki M.</u> , Yamagishi H, Ueda Y, Oya M.	Gan To Kagaku Ryoho 41:965-70. 2014.	2014	国外
Perioperative Management after High-Dose Chemotherapy with Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Solid Tumors.	Uehara S, <u>Que T.</u> , Nakahata K, Nara K, Ueno T, Owari M, Usui N, Miyamura T, Hashii Y.	Eur J Pediatr Surg. 2014.	2014	国内
Social and biological factors influencing the outcomes of children with Wilms tumors in Kenya and other Sub-Saharan countries.	Kumon K, <u>Kaneko Y.</u>	Transl Pediatr	3:42-46, 2014	国外
Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol.	<u>Que T.</u> , <u>Koshinaga T.</u> , Okita H, <u>Kaneko Y.</u> , Hinotsu S, <u>Fukuzawa M.</u>	Pediatr Blood Cancer	61:1184-1189, 2014. doi: 10.1002/pbc.24979. Epub 2014 Feb 12.	国外

RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients.	Haruta M, <u>Kamijo T</u> , <u>Nakagawara A</u> , <u>Kaneko Y</u> .	Cancer Letters	348: 167-176, 2014. doi: 10.1016/j.canlet.2014.03.022. Epub 2014 Mar 26.	国外
Trim32 facilitates degradation of MYCN on spindle poles and induces asymmetric cell division in human neuroblastoma cells.	Izumi H, <u>Kaneko Y</u> .	Cancer Res	74:5620-5630, 2014. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0169. Epub 2014 Aug 6.	国外
A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan and children with WT1 incidences of epigenetic but not genetic abnormalities germline mutation.	<u>Kaneko Y</u> , Okita H, Haruta M, Arai Y, <u>Oue T</u> , <u>Tanaka Y</u> , Horie H, Hinotsu S, <u>Koshinaga T</u> , <u>Yoneda A</u> , Ohtsuka Y, Taguchi T, Fujiwara Y.	Brit J Cancer	2015. Feb 17, doi: 10.1038/bjc.2015.13.	国外
Wilms 腫瘍(腎芽腫)の発生に関わるジェネティック・エピジェネティック異常、および遺伝性・両側性Wilms 腫瘍の原因遺伝子。	<u>金子安比古</u>	日本小児血液がん学会雑誌	51: 423-431, 2014.	国内
Wilms 腫瘍(腎芽腫)の分子生物学	<u>金子安比古</u>	小児外科	47:165-170, 2015	国内
Pediatric Hepatoblastoma: diagnosis and treatment.	<u>Hiyama E</u>	Translational Pediatrics,	inpress	国外
Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy	Czauderna P, Haeberle B, <u>Hiyama E</u> , et al.	Curr Opin Pediatr, 26: 19-28, 2014.	2014 年	国外
Histological features of primary tumors after induction or high-dose chemotherapy in high-risk neuroblastoma.	<u>Hishiki T</u> , Horie H, Higashimoto Y, Yotsumoto K, Komatsu S, Okimoto Y, Kakuda H, Taneyama Y, Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Ochiai H, Hino M, Ando K, Yoshida H, Iwai J.	Pediatr Surg Int.30:919-926,2014	2014 年	国外
Coexistence of neuroblastoma detected on staging of Langerhans cell histiocytosis.	Shiohama T, Ochiai H, <u>Hishiki T</u> , Yoshida H, Kohno Y.	Pediatr Int.56:608-610, 2014. doi: 10.1111/ped.12292.	2014 年	国外
Prognostic significance of Aminopeptidase-N (CD13) in hepatoblastoma.	Saida S, Watanabe KI, Kato I, Fujino H, Umeda K, Okamoto S, Uemoto S, <u>Hishiki T</u> , Yoshida H, Tanaka S, Adachi S, Niwa A, Nakahata T, Heike T.	Pediatr Int.(in press) doi: 10.1111/ped.12597.	2015 年	国外
Cisplatin-induced Hearing Loss: The Need for a Long-term Evaluating System.	Yasui N, Adachi N, Kato M, <u>Koh K</u> , Asanuma S, Sakata H, Hanada R	J Pediatr Hematol Oncol	2014 年 5 月	国外

Long-Term Follow-Up Results of the Observation Program for Neuroblastoma Detected at 6-Month Mass Screening.	Arakawa A, Oguma E, Aihara T, Kishimoto H, Kikuchi A, Hanada R, <u>Koh K.</u>	J Pediatr.	2014年10月	国外
腹部コンパートメント症候群を呈し腎代替療法を要した神経芽腫の1女児例	漆原康子, 原 太一, 山田哲史, 藤永周一郎, 内田広夫, <u>康 勝好</u>	日本小児腎不全学会雑誌	2014年7月	国内
No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as earlyintensification with intermediate-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: Results of Randomized Trial TCCSG study L99-15	Motohiro Kato, Katsuyoshi Koh, Atsushi Manabe, Tomohiro Saito, DaisukeHasegawa, Keiichi Isoyama, Akitoshi Kinoshita, <u>Miho Maeda</u> , Yuri Okimoto, Michiko Kajiwara, Takashi Kaneko, Kanji Sugita, Akira Kikuchi, MasahiroTsuchida, and Akira Ohara.	Br J Haematol 164(3):376-83	2014	国外
Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study.	Yasushi Ishida, <u>Miho Maeda</u> , Kevin Y Urayama, Chikako Kiyotani, Yuki Aoki, Yoko, Kato, shoko Goto, Sachi Sakaguti, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Eizaburo Ishii, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara.	Br J Haematol. 164:101-112	2014	国外
Amoeboid neutrophils with few granules in childhood acute precursor B cell leukemia.	Takeshi Asano, Kiyohiko Kaizu, Miho Maeda.	J Nippon Med Sch 81:78-83	2014	国内
Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in padiatric cancer patients	Yoko Kato, Miho Maeda, Yuki Aoki, Eizaburo Ishii, Ysushi Ishida, Chikako Kiyotani, Shoko Goto, Sachi Sakaguchi, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Akira Kikuchi), Masahiro Tuchida, Akira	Pediat International 56:354-9	2014	国内
臨床試験デザイン	<u>手良向聡</u>	京都府立医科大学雑誌	2014年11月	国内
Novel 1p tumour suppressor Dnmt1-associated protein 1 regulates MYCN/ataxia telangiectasia mutated/p53 pathway.	Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, <u>Nakazawa A</u> , Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, <u>Nakagawara A</u> , <u>Kamijo T</u> (corresponding author).	Eur J Cancer.	2014	国外
RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients.	Haruta M, <u>Kamijo T</u> , <u>Nakagawara A</u> , <u>Kaneko Y</u> .	Cancer Lett.	2014	国外

Aggressive transformation of anaplastic large cell lymphoma with increased number of ALK-translocated chromosomes.	Hoshino A, Nomura K, Hamashima T, Isobe T, Seki M, Hiwatari M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, <u>Takita J</u> , Kanegane H.	Int J Hematol. 101:198-202	2015	国外
Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia.	<u>Koh K</u> , Tomizawa D, Moriya Saito A, Watanabe T, Miyamura T, Hirayama M, Takahashi Y, Ogawa A, Kato K, Sugita K, Sato T, Deguchi T, Hayashi Y, <u>Takita J</u> , Takeshita Y, Tsurusawa M, Horibe K, Mizutani S, Ishii E.	Leukemia. 29:290-6	2015	国外
Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation.	Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, Yabe H, Goto H, Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K.	Br J Haematol. 168:564-70.	2015	国外
Identification of a homozygous JAK3 V674A mutation caused by acquired uniparental disomy in a relapsed early T-cell precursor ALL patient.	Kawashima-Goto S, Imamura T, Seki M, Kato M, Yoshida K, Sugimoto A, Kaneda D, Fujiki A, Miyachi M, Nakatani T, Osone S, Ishida H, Taki T, <u>Takita J</u> , Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, <u>Hosoi H</u> .	Int J Hematol.	2014 Nov 28. [Epub ahead of print]	国外
Cyclic fluctuation of blood pressure in neonatal neuroblastoma.	Fujishiro J, Sugiyama M, Ishimaru T, Uotani C, Tsuchida S, Takahashi N, Shiozawa R, <u>Takita J</u> , Iwanaka T.	Pediatr Int. 56:934-7	2014	国外
Systemic lupus erythematosus complicated with liver cirrhosis in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome.	Yasudo H, Ando T, Takeuchi M, Nakano H, Itonaga T, Takehara H, Isojima T, Miura K, Harita Y, <u>Takita J</u> , Oka A.	Lupus. 23:1523-7	2014	国外
Prognostic significance of leukopenia in childhood acute lymphoblastic leukemia.	Shiozawa Y, <u>Takita J</u> , Kato M, Sotomatsu M, <u>Koh K</u> , <u>Ida K</u> , Hayashi Y.	Oncol Lett. 7:1169-74	2014	国外
Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia with Unusual Multiple Bone Invasions: A case report.	Hangai M, Watanabe K, Shiozawa R, Hiwatari M, <u>Ida K</u> , <u>Takita J</u> .	Oncol Lett. 7:991-3	2014	国外
Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association.	Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, <u>Takita J</u> , Ohira M, <u>Nakagawara A</u> , Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R.	Cancer Res. 15:74:3790-801	2014	国外

Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma.	Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Shimamura T, Sato Y, Nishimura R, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kato K, Kato M, Hanada R, Nomura Y, Park MJ, Ishida T, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, <u>Takita J</u> .	Cancer Res. 74:2742-9	2014	国外
Genome-wide approach to identify second gene targets for malignant rhabdoid tumors using high-density oligonucleotide microarrays.	<u>Takita J</u> , Chen Y, Kato M, Ohki K, Sato Y, Ohta S, Sugita K, Nishimura R, Hoshino N, Seki M, Sanada M, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S.	Cancer Sci. 105:258-64	2014	国外
Japanese Dent disease has a wider clinical spectrum than Dent disease in Europe/USA: genetic and clinical studies of 86 unrelated patients with low-molecular-weight proteinuria.	Sekine T, Komoda F, Miura K, <u>Takita J</u> , Shimadzu M, Matsuyama T, Ashida A, Igarashi T.	Nephrol Dial Transplant. 29:376-84.	2014	国外
The effect of the order of total body irradiation and chemotherapy on graft-versus-host disease.	Kato M, Shiozawa R, <u>Koh K</u> , Nagatoshi Y, <u>Takita J</u> , <u>Ida K</u> , Kikuchi A, Hanada R.	J Pediatr Hematol Oncol. 36:e9-12	2014	国外
Ectopic Neuroblastoma in Monozygotic Twins With Different Ages of Onset: Possible Twin-to-Twin Metastasis In Utero With Distinct Genetic Alterations After Birth.	Taketani T, <u>Takita J</u> , Ueyama J, Kanai R, Kumori K, Maruyama R, Hayashi K, Ogawa S, Fukuda S, Yamaguchi S.	J Pediatr Hematol Oncol. 36:166-8	2014	国外
小児の臨床検査 小児の遺伝子・染色体検査(解説)	<u>滝田順子</u>	検査と技術(0301-2611)43巻1号 Page58-62	2015	国内
【ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム・手術直後から遠隔期の問題点まで】神経芽腫(解説/特集)	<u>滝田順子</u>	小児外科(0385-6313)46巻11号 Page1159-63	2014	国内
高用量シクロフォスファミドによるHLA一致同胞間骨髓幹細胞移植後に致死的心毒性をきたした一例(原著論文/症例報告)	渡邊健太郎, 加藤元博, 田中 淳, 中井まりえ, 関 正史, 林 泰佑, 塩澤亮輔, 樋渡光輝, 吉田健一, 小川誠司, 松坂恵介, 深山正久, <u>滝田順子</u> , 岡 明.	日本造血細胞移植学会雑誌 3 巻 4 号 Page120-3	2014	国内
次世代シーケンサーによる小児血液、腫瘍疾患における研究の進展 小児固形腫瘍における治療標的の探索(解説)	<u>滝田順子</u>	日本小児血液・がん学会雑誌 (2187-011X)51巻3号 Page278-84	2014	国内
【小児の治療指針】血液・腫瘍悪性リンパ腫(解説/特集).	<u>滝田順子</u>	小児科診療(0386-9806)77巻増刊 Page486-8	2014	国内

【急性リンパ性白血病 (ALL)】 小児 ALL の予後因子と治療 (解説/特集)	<u>滝田順子</u>	血液内科(2185- 582X)68 巻2号 Page203-9	2014	国内
---	-------------	--	------	----