

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 難治性小児悪性固形腫瘍における診断バイオマーカーの同定と新規治療法の開発に関する研究
2. 研究開発代表者： 檜山 英三（国立大学法人広島大学 自然科学研究支援開発センター）
3. 研究開発の成果

本研究班は、小児腫瘍に対し全国統一の日本小児がん研究グループ（JCCG）が設立され、その中で小児に特有な固形腫瘍のうち難治性腫瘍である神経芽腫高リスク群、腎ラブドイド腫瘍、肝腫瘍では切除不能な肝芽腫（高リスク）および転移性肝芽腫（超高リスク）の臨床試験を ICH-GCP 基準で遂行することを主要な研究項目とし、その基盤整備とバイオマーカーの検索、さらに追加項目として胚細胞性腫瘍（頭蓋内を除く）の臨床試験体制の構築を加えた研究として施行した。神経芽腫高リスク群に対して「ICE 療法に BU/MEL 大量レジメンを組み込んだ第Ⅱ相試験（JNBSG-NBHR15）」、高、超高リスク肝芽腫は国際共同研究に向けての「PLADO 療法と肝移植を含めた適切な外科療法による臨床試験（JPLT3-I）」と「用量増大シスプラチン療法と外科療法の安全性を検討する多施設共同臨床試験（JPLT3-H）」を当初の予定通り開始あるいは継続して症例登録し、2015 年度末迄にそれぞれ 3 例、18 例、6 例の腫瘍登録を行うことができた。しかし、予後不良腎腫瘍は「悪性ラブドイド腫瘍（RTK）に対する新規治療法による臨床試験（VDC 療法）」プロトコールは、年度内に倫理審査承認が得られず、症例集積、試験デザインの再検討を行い、来年度早々には承認を得て、各施設の IRB 承認後に臨床試験を実施する。また、JCCG の外部監査と相互モニタリングシステムを導入の予定で準備を行ったが年度内の実施に至らなかった。

胚細胞性腫瘍は小児から壮年に発症する腫瘍で、現在まで本邦では臨床試験はないまま治療され、その治療成績や晩期合併症が問題となっている。そこで、今回、米国側からの試験参加依頼を受けて、本研究班で小児固形がんの国際共同臨床研究体制に取り組んでいる状況下で、成人領域のグループと連携した小児がん特に AYA 世代を含む新たな臨床試験体制構築を目指して検討した。JCCG 内に成人領域のメンバーを含めた胚腫瘍委員会を設立し、各所属施設（11 施設、13 診療科）での過去 5 年に臨床例計 485 例について検討した。その結果、小児期と思春期、成人期は組織型、転移率、部位なども様相を異にしており、これらの背景から 11 歳未満と 11 歳以上の分類は正当と判断した。さらに、晩期障害予防のため、シスプラチンをカルボプラチンに変更する臨床試験 AGCT1531 が提案されているが、カルボプラチン投与量などの再検討を提案してプロトコールの改変を協議しつつ、参加施設を募り現在 15 施設で施設要件などの対応を開始したが、全国を網羅するためにさらに施設を追加する予定である。

小児腫瘍に対し全国統一の JCCG 設立をうけて、データセンター、中央病理／分子診断、治療効果判定システム等の基盤整備を統一し、全国レベルで多施設臨床試験を推進し、上記 3 腫瘍の高リスクの臨床試験と次期胚細胞腫瘍の試験を JCCG 研究として位置づけた。特に、中央診断システムと腫瘍バンキングの整備を行い、特に匿名化した DICOM データをクラウドに保管して中央画像診断や外科治療検討に用いるシステムを導入して運用を開始した。さらに、小児肝腫瘍に関しては、肝細胞癌も含めた形の次期グローバルな臨床試験の骨子が完成し、現在、詳細を協議中であり、胚細胞腫瘍に関しては骨子を作成し、現在その詳細を協議中である。また、貴重な検体からの分子診断可能な研究体制で、神経芽腫は新規リスクマーカーとしての 11 番染色体異常の検出システムを構築し、肝芽腫では、腫瘍の RNA 発現検討からの疾患に悪性度に関連した遺伝子発現の検討、腎ラブドイド腫瘍の遺伝子異常の検討を行い、これらから、新たな分子診断マーカーやリスク分類マーカー候補が見出され、一定の成果が得られた。来年度に向けて、候補の絞込みと分子マーカーの臨床応用について検討を行う予定である。