

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者：氏名 京都府公立大学法人京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 教授 細井 創

3. 研究開発の成果

### 1) 神経芽腫関連の治療法開発

「神経芽腫低リスク群に対する血清遊離核酸診断による無治療経過観察の有効性・安全性の検証」は、平成 27 年 2 月に主任研究者（細井）の所属施設の倫理審査委員会と日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、臨床試験登録を開始し、現在までに 2 例が登録され継続中。「神経芽腫低リスク群に対する IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づく手術時期決定の研究」は平成 25 年末に登録を終了し、追跡機間中。「中間リスク群に対する第Ⅱ相臨床試験」は、37 例に登録が到達し、中間解析を行う予定である。

### 2) 肝腫瘍関連の治療開発

「国際共同ランダム化比較試験 JPLT3—SIOPEL6 試験の解析」標準リスク群に対して、平成 26 年度末に症例登録を終了し、聴力検査や治療成績の中間解析を開始した。デキサメタゾンによる治療成績の悪化は現時点では認められなかった。標準リスクに、シスプラチン単剤による術前術後化学療法の有効性を検証する JPLT3-S 臨床試験を続行した。本年当初目的の 20 例には到達し、画像データ等は 17 例から得ている。これまでに重篤な有害事象は認められず、臨床試験を実施している。

### 3) 腎腫瘍関連の治療開発

「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」臨床試験に登録された腎腫瘍 355 例について調査解析を行った。両側腎芽腫は 31 例 (10%) で、両側の腎実質が温存できたのは 9 例 (45%) であった。自己腎での生存率は 10 年で約 80%、腎機能正常での生存率は 63% であった。この結果をもとに、化学療法先行で腎温存を行う両側腎芽腫臨床試験を計画し、平成 27 年 9 月に施設 IRB 承認が得られ、現在登録待ちである。

### 4) JCCG を基盤とした委員会の整備および実施

- ・臨床試験のデータ管理：JCCG の固形腫瘍部門のデータセンターが、神経芽腫委員会 (JNBSG)、肝腫瘍委員会 (JPLT)、腎腫瘍委員会 (JWiTS) が実施する非高リスク症例に対する臨床試験について、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った。
- ・中央病理診断の実施：臨床研究登録症例の中央病理診断と遺伝子解析、検体保存システムを構築し、平成 27 年度は、小児固形腫瘍 360 例 (神経芽腫群腫瘍 118、横紋筋肉腫 44、肝腫瘍 30、腎腫瘍 33、その他 135) の中央病理診断および検体管理・保存を行った。
- ・中央画像診断の実施：手順を定め、来年度から本研究班の対象となる腫瘍に適用できる体制を整備した。
- ・QOL 関連の研究：肝芽腫を中心とした晩期合併症の解析を行った。心毒性が少なかった。二次がん、聴力障害は解析中。

### 5) バイオバンクジャパン (BBJ) との共同研究

- ・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：日本神経芽腫研究グループの登録症例を含む 494 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った。ゲノム異常をもとに 6 つのサブグループが存在することが判明した。ノンハイリスク群では、MYCN および 1p LOH、11q LOH は協調して予後不良に関与している可能性が示された。

- ・腫瘍および血液を用いた予後、リスクに関わる miRNA らの新規バイオマーカーの同定および解析研究

細胞株を用いたデジタル PCR のシステムによる MYCN や 11q 欠損方法を確立した。血清を用いた MYCN の解析を、デジタル PCR を用いて効率的に診断する方法を確立した。