

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 消化器神経内分泌癌に対する標準治療の確立に関する研究  
(課題管理番号 15ck0106138h0002)
2. 研究開発代表者： 森実 千種 (国立がん研究センター中央病院)
3. 研究開発の成果

本研究班による研究開発の目的は、希少癌かつ難治性癌である消化管・肝胆膵原発神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma: NEC) に対する有効な治療法を確立することである。研究開発の内容は、切除不能・再発例を対象としたエトポシド+シスプラチン併用療法 (EP 療法) とイリノテカン+シスプラチン併用療法 (IP 療法) のランダム化第 III 相試験 (JCOG1213) を実施し、各治療法の効果を評価する臨床試験部分と、JCOG1213 試験終了後のその先の治療開発の礎として NEC のゲノム解析を行う基礎研究部分からなる。

臨床試験部分として計画された JCOG1213 試験は、平成 26 年 8 月から登録を開始し、本年度も継続して試験を進めた。希少疾患ではあるが様々な臓器に発生する特質から、主たる研究グループである JCOG 肝胆膵グループに加え、胃がんグループ、食道がんグループを含めた 3 グループ共同で研究を実施し、登録の推進を図っている。JCOG1213 試験は平成 26 年 8 月の登録開始から平成 28 年 3 月 31 日までにのべ 49 人 (本年度中に 27 人) が登録されており、登録は予定ペースを上回っている。現在までのところ試験の進行に影響を及ぼす重篤な有害事象の発生は報告されておらず、登録を継続中である。JCOG1213 試験では、同意が得られた患者の血液検体を JCOG バイオバンクに保存するため、本体研究で前向きに収集した臨床情報を用いた高品質なバイオマーカー研究も実施可能である。血液検体のバイオバンク登録数は平成 28 年 2 月現在で 11 人である。病理医による研究支援も行われており、施設病理医への情報提供・診断に関するコンサルテーションは随時受け付けており、病理中央判定も年 1 回行っている。平成 27 年 8 月 22 日に第 1 回病理中央判定会を国立がん研究センター中央病院で実施、29 人の登録患者の病理組織検体について中央判定を行った。臨床試験のデータマネージメントについては定期中央モニタリングが行われており、モニタリングレポートは前期が平成 27 年 8 月 31 日に、後期が平成 28 年 2 月 26 日に提出された。平成 27 年 7 月 4 日、10 月 17 日、平成 28 年 1 月 30 日に試験参加者およびデータセンターが参加する班会議を開催し、登録状況や安全性などについて情報共有を行った。

基礎研究部分として、組織サンプルを用いたゲノム解析に重点的に取り組んだ。研究分担者である谷内田、大木、水野が以下の研究に取り組んでいる。

谷内田は消化器神経内分泌癌 (NEC) の本態解明を目的とした NEC の網羅的ゲノム解析を進めている。大木は、自身が同定した神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor: NET) の新規がん抑制遺伝子 *PHLDA3* を中心としたクリニカルシーケンスの情報と治療経過・予後との関連性の解析を進めている。さらに、NET/NEC の手術後の検体の分与を受け、細胞株樹立を目指した培養条件の検討、Xenograft 作製に向けた組織収集体制の整備を行った。水野は膵 NET/NEC の新たな分子生物学的分類の確立を目的とし、*KRAS* 変異や Rb 免疫染色異常の情報と臨床情報との関連性の解析を進めている。

4. その他

