

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英 語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名 : (日本語) 小児固形腫瘍とリプログラミングの破綻
: 発がん機構解明から臨床応用へ
(英 語) Childhood cancers and failure of reprogramming
: From elucidation of carcinogenesis to clinical application

研究開発担当者 : (日本語) 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館 理事長 中川原 章
所属 役職 氏名 (英 語) Akira Nakagawara CEO Saga Medical Centrer KOSEIKAN

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分 担 研 究 : (日本語) NCYM による神経芽腫のリプログラミングとその臨床応用
開 発 課 題 名 (英 語) Reprogramming of neuroblastoma by NCYM and its clinical application

研究開発分担者 : (日本語) 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館 理事長 中川原 章
所属 役職 氏名 (英 語) Akira Nakagawara CEO Saga Medical Centrer KOSEIKAN

分 担 研 究 :	(日本語)	小児がん発生と細胞初期化に関する研究
開 発 課 題 名	(英 語)	Role of cellular reprogramming in childhood cancer development
研究開発分担者 :	(日本語)	京都大学 iPS 細胞研究所 教授 山田泰広
所属 役職 氏名	(英 語)	Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Professor, Yasuhiro Yamada
分 担 研 究 :	(日本語)	肝芽腫のエピジェネティックス解析
開 発 課 題 名	(英 語)	Epigenetic analysis in hepatoblastoma
研究開発分担者 :	(日本語)	国立大学法人広島大学 自然科学研究支援開発センター
所属 役職 氏名	(英 語)	教授 榎山 英三 Hiroshima University Natural Science for Basic Research and Development Prof. Eiso Hiyama
分 担 研 究 :	(日本語)	胞巣型横紋筋肉腫細胞における筋最終分化の誘導と治療法の開発
開 発 課 題 名	(英 語)	Therapeutic development for patients with alveolar rhabdomyosarcoma by induction of the terminal muscle differentiation of the tumor cells
研究開発分担者 :	(日本語)	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
所属 役職 氏名	(英 語)	Hosoi Hajime, Professor, Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of Pediatrics
分 担 研 究 :	(日本語)	腎芽腫の発生や進展を制御する標的分子の同定
開 発 課 題 名	(英 語)	Identification of molecular targets regulating development and progression of Wilms tumor
研究開発分担者 :	(日本語)	埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 金子 安比古
所属 役職 氏名	(英 語)	Yasuhiko Kaneko, Adviser, Research Institute for Clinical Oncology, Saitama Cancer Center
分 担 研 究 :	(日本語)	ユーリング肉腫のエピジェネティックス解析と臨床への展開
開 発 課 題 名	(英 語)	Epigenetic analysis of Ewing sarcoma for clinical application
研究開発分担者 :	(日本語)	慶應義塾大学医学部 病理学教室 准教授 大喜多肇
所属 役職 氏名	(英 語)	Hajime Okita, Associate Professor, Department of Pathology, Keio University School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

小児悪性固形腫瘍の発生に、エピジェネティックな異常が関与することが分かり、さらに近年、リプログラミングに失敗した細胞から小児がん様の腫瘍が発生することが明らかになった。そこで我々は、ヒト小児がんにおける遺伝子発現および候補遺伝子の解析から、エピジェネティックな異常やリプログラミングの破綻のメカニズムを解明すると共に、新しい治療法の開発を試み、多くの知見を得た。なかでも、腎芽腫、神経芽腫や一部の肝芽腫において ES 細胞／iPS 細胞で高発現する *LIN28B* が高頻度に発現しことは画期的な発見であった。さらに、*Lin28b* の過剰発現マウスモデルを作製したところ、腎芽腫が誘導された。したがって、多能性ネットワークに関与する *LIN28B* が小児がん治療の新規標的分子となり得ることを示した。また、新規 N-CYM 蛋白質も *OCT4* や *LIN28B* を発現誘導し、MYCN 蛋白質の安定化を通して、小児がんの幹細胞性と悪性化に関与していた。*LIN28B* 及び N-CYM は、小児がん創薬の新規標的分子となり得ると思われた。

The epigenetic abnormality has known to be involved in the genesis of pediatric solid tumors. Particularly, it has recently revealed that the failure of developmental reprogramming may often induces neoplasms similar to human childhood cancer. Therefore, we decided to make clear about the mechanism of epigenetic abnormalities and failure of reprogramming by analyzing genes expression pattern as well as the candidate genes in childhood cancers, that resulted in giving us a lot of novel information. Particularly, we identified that *LIN28B*, a reprogramming-associated gene, is frequently overexpressed in nephroblastoma, neuroblastoma and a part of hepatoblastoma. The *Lin28b*-inducible mice we generated developed Wilms' tumors after induction of *Lin28b*. In addition, N-CYM, a novel de novo evolved gene product, induced expression of *OCT4* and *LIN28B* in neuroblastoma cells and contributed to the cancer stemness and aggressiveness by stabilizing MYCN protein. Thus, *LIN28B* and N-CYM could be good targets for new drug discovery.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 8 件、国際誌 49 件）

○中川原 章

1. Thompson D, Vo KT, London WB, Fischer M, Ambros PF, **Nakagawara A**, Brodeur GM, Matthay KK. Identification of Patient Subgroups with Markedly Disparate Rates of MYCN Amplification in Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project. *Cancer* 122:935-945, 2016
2. Fukuda M, Takatori A, Nakamura Y, Suganami A, Hoshino T, Tamura Y, **Nakagawara A**. Effects of novel small compounds targeting TrkB on neuronal cell survival and depression-like behavior. *Neurochem. International*, 97:42-48, 2016
3. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, Volchenboum SL, Simon T, **Nakagawara A**, Shimada H, Schleiermacher G, Matthay KK, Cohn SL, Pearson AD, Irwin MS. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: A study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Eur. J. Cancer*, 65:1-10, 2016
4. Sheikh A, Takatori A, Hossain MS, Hasan MK, Tagawa M, Nagase H, **Nakagawara A**. Unfavorable neuroblastoma prognostic factor NLRR2 inhibits cell differentiation by transcriptional induction through JNK pathway. *Cancer Sci.* 107:1223-1232, 2016
5. Yagyu S, Iehara T, Tanaka S, Gotoh T, Misawa-Furihata A, Sugimoto T, London WB, Hogarty MD, Teramukai S, **Nakagawara A**, Hiyama E, Maris JM, Hosoi H. Serum-Based Quantification of MYCN Gene Amplification in Young Patients with Neuroblastoma. *PLoS One* 2016 Aug 11;11(8):e0161039. doi: 10.1371
6. Islam MS, Tatsumi Y, Takano R, Yokochi T, Akter J, Ozaki T, Nakamura Y, Ohira M, **Nakagawara A**.

Transcriptional regulation of BMCC1 mediated by E2F1 in neuroblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 478:81-86, 2016

7. Satoh S, Takatori A, Ogura A, Kohashi K, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Hossain MS, Ohira M, Nakamura Y, **Nakagawara A**. Neuronal leucine-rich repeat 1 negatively regulates anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Sci Rep.* 2016 Sep 8;6:32682. doi: 10.1038/srep32682.
8. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, **Nakagawara A**, Mackall CL, Diller L, Weiss WA. NEUROBLASTOMA. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016 Nov 10;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
9. Ho W-L, Hsu W-M, Huang M-C, Kadomatsu K, **Nakagawara A**. Protein glycosylation in cancers and its potential therapeutic applications in neuroblastoma. *J. Hematol. Oncol.* 2016 Sep 29;9(1):100
10. Shimozato O, Waraya M, Nakashima K, Soda H, Takiguchi N, Yamamoto H, Takenobu H, Uehara H, Ikeda E, Matsushita S, Kubo N, **Nakagawara A**, Ozaki T, Kamijo T. Receptor-type protein tyrosine phosphatase κ directly dephosphorylates CD133 and regulates downstream AKT activation. *Oncogene* 34:1949-1960, 2015
11. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, **Nakagawara A**, Berthold F, Schleiermacher G, Park JR, Valteau-Couanet D, Pearson ADJ, Cohn SL. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.* 33:3008-3017, 2015
12. Nakazawa A, Haga C, Ohira M, Okita H, Kamijo T, **Nakagawara A**. Correlation between the International Neuroblastoma Pathology Classification and Genomic Signature in Neuroblastoma. *Cancer Sci.* 106:766-771, 2015
13. Shoji W, Kaneko Y, Islam R, Alague J, Yokoi S, Nio M, **Nakagawara A**. NCYM promotes calpain-mediated Myc-nick production in human MYCN-amplified neuroblastoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 461:501-506, 2015
14. Islam SM, Suenaga Y, Takatori A, Ueda Y, Kaneko Y, Kawana H, Itami M, Ohira M, Yokoi S, **Nakagawara A**. Sendai virus-mediated expression of reprogramming factors promotes plasticity of human neuroblastoma cells. *Cancer Sci.* 106:1351-1361, 2015
15. Kaneko Y, Suenaga Y, Islam SM, Matsumoto D, Nakamura Y, Ohira M, Yokoi S, **Nakagawara A**. Functional interplay between MYCN, NCYM, and OCT4 promotes aggressiveness of human neuroblastomas. *Cancer Sci.* 106:840-847, 2015
16. 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 Dis.*, 2015 Jan 22;6:e1607.
17. 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.* 2014 Jan;10(1):e1003996 doi:n10.1371/journal.pgen.1003996
18. 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
19. 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* 61:627-635, 2014
20. 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.* 3:25-35, 2014
21. 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
22. Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, **Nakagawara A**, Kamijo T. Novel 1p tumor suppressor DMAP1 regulates MYCN/ATM/p53 pathway. *Eur. J. Cancer* 50:1555-1565, 2014

23. 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) predeicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J. Clin. Oncol.* 32:1228-1235, 2014
24. Haruta M, Kamijo T, **Nakagawara A**, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles on neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Letters* 348:167-176, 2014
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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.* 21:1904-1915, 2014
29. 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.* 453:86-93, 2014

○山田 泰広

1. Hashimoto K, Yamada Y, Semi K, Yagi M, Tanaka A, Itakura F, Aoki H, Kunisada T, Woltjen K, Haga H, Sakai Y, Yamamoto T, *Yamada Y. Cellular context-dependent consequences of Apc mutations on gene regulation and cellular behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 114(4):758-763.
2. Taguchi J, *Yamada Y. Unveiling the role of senescence-induced cellular plasticity. *Cell Stem Cell.* 2017 20(3):293-294.
3. Komura S, Semi K, Itakura F, Shibata H, Ohno T, Hotta A, Woltjen K, Yamamoto T, Akiyama H, *Yamada Y. EWS-FLI1-induced osteosarcoma model unveiled a crucial role of impaired osteogenic differentiation on osteosarcoma development. *Stem Cell Reports.* 2016 6(4):592-606.
4. がん細胞におけるエピゲノム制御とがん幹細胞モデルの作製, 柴田 博史、山田 泰広, 大腸がん Perspective, 2016, Vol.2, No.4, 39-45.
5. エピゲノムリプログラミングによるがん研究, 田口純平、山田泰広, 実験医学増刊号 エピゲノム研究-修飾の全体像の理解から先制・個別化医療へ, 2016, Vol.34 No.10 (p1611-1616)

○檜山 英三

1. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Current Opinion in Pediatrics.* 26(1): 19-28, 2014. doi: 10.1097/MOP.0000000000000046.

2. López-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, Leuschner I, Malogolowkin M, Meyers R, Ranganathan S, Tanaka Y, Tomlinson G, Fabrè M, Zimmermann A, Finegold MJ; Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Modern Pathology*. 27(3): 472-91 2014. doi: 10.1038/modpathol.2013.80.
3. Honda S, Minato M, Suzuki H, Fujiyoshi M, Miyagi H, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. Clinical prognostic value of DNA methylation in hepatoblastoma: Four novel tumor suppressor candidates. *Cancer Science*. 2016 Jun;107(6):812-9.
4. 上條岳彦, 檜山英三. 肝芽腫の診断と治療. 「最新肝癌学」, 日本臨牀社, 805-812, 2015.
5. 檜山英三, 上田祐華, 栗原 将. 肝芽腫の分子生物学. 小児外科. 47(2): 181-184, 2015.
6. Hiyama E. Pediatric Hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Translational Pediatrics*. 3(4)293-299, 2014. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.09.01
7. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y. Mortality and morbidity in primarily resected hepatoblastomas in Japan: Experience of the JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) trials. *Journal of Pediatric Surgery*. 50(12): 2098-2101, 2015. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.035.
8. Honda S, Minato M, Suzuki H, Fujiyoshi M, Miyagi H, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. Clinical prognostic value of DNA methylation in hepatoblastoma: Four novel tumor suppressor candidates. *Cancer Science*. 2016 Jun;107(6):812-9. doi: 10.1111/cas.12928. Epub 2016 Apr 27.
9. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y. Resectability and tumor response after preoperative chemotherapy in hepatoblastoma treated by the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT)-2 protocol. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016 Dec;51(12):2053-2057.
10. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, Rinaldi E, Feng Y, Aronson D, Malogolowkin M, Yoshimura K, Leuschner I, Lopez-Terrada D, Hishiki T, Perilongo G, von Schweinitz D, Schmid I, Watanabe K, Derosa M, Meyers R. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer*. 2016;52:92-101.
11. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, Häberle B, Krailo M, Rangaswami A, Aronson DC, Malogolowkin MH, Perilongo G, von Schweinitz D, Ansari M, Lopez-Terrada D, Tanaka Y, Alaggio R, Leuschner I, Hishiki T, Schmid I, Watanabe K, Yoshimura K, Feng Y, Rinaldi E, Saraceno D, Derosa M, Czauderna P. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *The Lancet Oncology*, 18(1)122-131, 2017.

○細井 創

1. Otabe O, Kikuchi K, Tsuchiya K, Katsumi Y, Yagyu S, Miyachi M, Iehara T, Hosoi H. MET/ERK2 pathway regulates the motility of human alveolar rhabdomyosarcoma cells. *Oncol Rep*. 2017 Jan;37(1):98-104.
2. Hosoi H. Current status of treatment for pediatric rhabdomyosarcoma in the USA and Japan. *Pediatr Int*.

2016 Feb;58(2):81-7.

3. Seki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraishi Y, Sato Y, Kato M, Chiba K, Tanaka H, Hoshino N, Nagae G, Shiozawa Y, Okuno Y, Hosoi H, Tanaka Y, Okita H, Miyachi M, Souzaki R, Taguchi T, Koh K, Hanada R, Kato K, Nomura Y, Akiyama M, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. Nat Commun. 2015 Jul 3; 6:7557.

○金子 安比古

1. Kaneko Y, Okita H, Haruta M, Arai Y, Oue T, Tanaka Y, Horie H, Hinotsu S, Koshinaga T, Yoneda A, Ohtsuka Y, Taguchi T, Fukuzawa M. A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan, and the penetrance rates in children with WT1 germline mutation. Br J Cancer. 112:1121-1133, 2015.
2. Oue T, Fukuzawa M, Koshinaga T, Okita H, Nozaki M, Chin M, Kaneko Y, Tanaka Y, Haruta M, Tsuchiya K, Kuwajima S, Takimoto T. Management of pediatric renal tumor: Past and future trials of the Japan Wilms Tumor Study Group. Pediatr Int. 57:828-831, 2015.
3. Honda S, Minato M, Suzuki H, Masato F, Miyagi H, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka K, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. Clinical prognostic value of aberrant methylation of four novel tumor suppressor candidates in hepatoblastoma. Cancer Sci 2016; 107(6):812-9.
4. Oue T, Koshinaga T, Takimoto T, Okita H, Tanaka Y, Nozaki M, Haruta M, Kaneko Y, Fukuzawa M; Renal Tumor Committee of the Japanese Children's Cancer Group. Anaplastic histology Wilms' tumors registered to the Japan Wilms' Tumor Study Group are less aggressive than that in the National Wilms' Tumor Study 5. Pediatr Surg Int. 2016; 32(9):851-5.
5. 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.
6. 金子安比古：小児固形腫瘍の分子生物学（その 4）次世代シーケンサーの時代 小児外科 47巻 2号（2015年2号）Wilms 腫瘍（腎芽腫）の分子生物学 165-170, 2015.
7. 金子安比古：日本臨床：2015年8月増刊号 家族性腫瘍学：家族性腫瘍の最新研究動向 2. 原因遺伝子(26) WT1 394-400.
8. 金子安比古：日本臨床：2015年8月増刊号 家族性腫瘍学：家族性腫瘍の最新研究動向 3. 臓器・領域別家族性腫瘍の臨床 (22) 小児科腫瘍 534-538.

○大喜多 肇

1. Kitagawa T, Okita H, Baron B, Tokuda K, Nakamura M, Wang Y, Akada J, Hoshida H, Akada R,

Kuramitsu Y, Nakamura K. Mutant screening for oncogenes of Ewing's sarcoma using yeast. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(16):6737-44.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

○山田 泰広

1. **Yamada Y, DISSECTING CANCER BIOLOGY WITH iPSC TECHNOLOGY, *The 41st NAITO Conference*, 2016/7/7, 国内**
2. **Yamada Y, Dissecting the cancer biology with iPS cell technology, *The 9th Guangzhou International Conference on Stem Cell and Regenerative Medicine*, 2016/12/21, Guangzhou**

○檜山 英三

1. 本多昌平, 湊 雅嗣, 鈴木 拓, 春田雅之, 金子安比古, 檜山英三, 武富紹信. DNA メチル化解析による肝芽腫の新規予後予測マーカーの確立. 第73回日本癌学会学術集会. 2014年9月25日. 横浜市
2. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Ichihara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S. Outcome and morbidity of primary resection of hepatoblastoma in JPLT-1 and 2 protocols. SIOP2014. October22-25, 2014, Toronto, Canada.
3. Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y, Sueda T, Ohta E, Morihara N, Hirano S, Irisuna F, Hiyama E. Circulating free DNA as non-invasive diagnostic biomarker for childhood solid tumors. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. May 17-21, 2015. Jeju, South Kore. (一般口演 5/19)
4. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Ichihara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y. Mortality and morbidity in primarily resected hepatoblastomas in Japan: experience of JPLT (Japanese study group for pediatric liver tumor) trials. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. May 17-21, 2015. Jeju, South Kore. (一般口演 5/21)
5. 湊 雅嗣, 本多 昌平, 小林 希, 三次 早香, 鈴木 拓, 岡田 忠雄, 宮城 久之, 檜山 英三, 武富 紹信. *OCIAD2* は DNA メチル化により制御される肝芽腫の新規癌抑制遺伝子である. 第52回日本小児外科学会学術集会. 2015年5月28~30日. 兵庫県神戸市. (要望演題 5/28)
6. 菅木 知郎, 家原 知子, 井田 孔明, 大植 孝治, 康 勝好, 田中 祐吉, 星野 健, 矢野 道広, 渡邊 健一郎, 檜山 英三, 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT). 小児期発症肝細胞がんの現状と切除不能例に対する治療戦略の展望～JPLT2 登録症例の後方視的解析を通して. 第52回日本小児外科学会学術集会. 2015年5月28~30日. 兵庫県神戸市. (要望演題 5/29)
7. Hiyama E, Hishiki T, Ida K, Watanabe K, Oue T, Yano M, Hoshino K, Ichihara T, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y. Prediction of prognosis by preoperative chemotherapy response in hepatoblastoma patients treated by JPLT-2 protocol. SIOP 2015, October 8-11, 2015. Cape Town, South Africa. (10/9 SIOP award session)
8. Hiyama E, Kurihara S, Onitake Y, Ueda Y, Morihara N, Fukuda I, Komatsu R. Integrated exome analysis in childhood hepatoblastoma: Biological approach for molecular targeting. SIOP 2015, October 8-11, 2015. Cape Town, South Africa. (10/10 Free papers)
9. Watanabe K, Hishiki T, Ida K, Oue T, Yano M, Hoshino K, Ichihara T, Koh K, Tanaka Y, Hiyama E. Congenital hepatoblastoma in JPLT-2 study. SIOP 2015, October 8-11, 2015. Cape Town, South Africa. (10/9 Poster discussion)

10. 檜山 英三. 小児肝がんに対するゲノム解析と国際共同臨床試験へのアプローチ. 第 53 回日本癌治療学会学術集会. 2015 年 10 月 29~31 日. 京都市. (一般口演 10/30)
11. 本多昌平, 渕 雅嗣, 宮城久之, 檜山英三, 武富紹信. 肝芽腫の化学療法抵抗性に関わる DNA メチル化異常解析. 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2016 年 11 月 27~29 日. 山梨県甲府市. (11/27 一般口演)
12. 本多 昌平, 宮城 久之, 檜山 英三, 武富 紹信. 肝芽腫において異常メチル化で発現抑制される PARP6 の機能解析. 第 116 回日本外科学会定期学術集会. 2016 年 4 月 14~16 日. 大阪国際会議場 (大阪市), 国内.
13. 村上 義昭, 上村 健一郎, 橋本 泰司, 近藤 成, 中川 直哉, 末田 泰二郎, 檜山 英三. 脳癌患者における circulating tumor DNA の検出と予後. 第 116 回日本外科学会定期学術集会. 2016 年 4 月 14~16 日. 大阪国際会議場 (大阪市), 国内.
14. 檜山 英三. 小児肝腫瘍国際共同試験への歩み. 第 96 回京滋小児悪性腫瘍懇話会. 2016 年 5 月 20 日. LAQUE (ラクエ) 四条烏丸ビル 6 階(京都市), 国内.
15. Penelope Rachel Brock PR, Childs M, Rajput K, Maibach R, Roebuck D, Sullivan MJ, Laithier V, Ronghe M, Dall'Igna P, Hiyama E, Brichard B, Skeen J, Mateos ME, Fabre M, Perilongo G, Czauderna P, Morland B, Edward A. Two-year results of clinical efficacy of cisplatin in combination with sodium thiosulfate (STS) vs cisplatin alone in a randomized phase III trial for standard risk hepatoblastoma (SR-HB): SIOPEL 6. 2016 ASCO Annual Meeting. June 3-7, Chicago, Illinois, USA, 国外.
16. Hiyama E, Kawashima M, Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y, Hiyama K. Telomere biology in neuroblastoma: focusing on alteration of TERT promoter lesion. Advances in Neuroblastoma Research Congress (ANR) 2016, June 19~23, 2016, Cairns Convention Centre (Queensland, Australia), 国外.
17. Brock P, Childs M, Rajput K, Maibach R, Brugieres L, Roebuck D, Sullivan M, Laithier V, Rhonge M, dall'Igna P, Hiyama E, Brichard B, Skeen J, Mateos M. E, Capra M, Fabre M, Perilongo G, Czauderna P, Morland B, Neuwelt E. Two Year Results of a Randomised Phase III Trial for Standard Risk Hepatoblastoma (SR-HB) SIOPEL 6; Cisplatin and Sodium Thiosulfate (STS) Vs Cisplatin Alone. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). October 19-22, 2016. Dublin, Ireland (The Convention Centre Dublin), 国外.
18. Hiyama E, Hishiki T, Oue T, Hoshino K, Kurihara S, Kawashima M, Ueda Y. Surgical Resectability and Tumour Response to Preoperative Chemotherapy in Hepatoblastoma Patients Treated by the Japanese Study Group for Paediatric Liver Tumour (JPLT)-2 Protocol. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). October 19-22, 2016. Dublin, Ireland (The Convention Centre Dublin), 国外.
19. Watanabe K, Hishiki T, Ida K, Oue T, Yano M, Hoshino K, Ichihara T, Koh K, Tanaka Y, Hiyama E. Congenital Abnormalities and Genetic Backgrounds Associated with Paediatric Malignant Liver Tumour in the Japanese Study Group for Paediatric Liver Tumour. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). October 19-22, 2016. Dublin, Ireland (The Convention Centre Dublin), 国外.
20. Fuji H, Soejima T, Nozaki M, Masaki H, Nozawa K, Miyazaki O, Kitamura M, Tajiri T, Koshinaga T, Hosoi H, Hiyama E, Takimoto T, Fukuzawa M, Kiyokawa N, Hara J. Radiotherapy Quality Management System for Conducting Nationwide Clinical Trials: An Instrument Established by the Japan Children's

Cancer Group. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). October 19-22, 2016. Dublin, Ireland (The Convention Centre Dublin), 国外.

21. Hiyama E, Hishiki T, Ida K, Watanabe K, Oue T, Yano M, Hoshino K, Iehara T, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Kawashima M, Ueda Y. Genetic Risk Factors of Chemotherapy-Related Ototoxicity and Cardiotoxicity in Hepatoblastoma. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). October 19-22, 2016. Dublin, Ireland (The Convention Centre Dublin), 国外.
22. 宮寄 治, 小熊 栄二, 西川 正則, 田波 穂, 北見 昌広, 細川 崇洋, 渡邊 健一郎, 菅木 知郎, 井田 孔明, 檜山 英三. 肝芽腫の肺結節—JCCG 肝芽腫症例における PRETEXT 肺転移診断基準の妥当性の検討. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2016 年 12 月 15 日～17 日. 品川プリンスホテル（東京都品川区）, 国内.

○細井 創

1. Miyachi M, Hosoi H. The treatment of RMS:the strategy of the Japanese Group. EpSSG MEETING. 2016 年 5 月 10-11 日, Barcelona, España.
2. Kikuchi K, Otabe O, Tsuchiya K, Katsumi Y, Yagyu S, Miyachi M, Iehara T, Hosoi H. MET/ERK2 PATHWAY REGULATES THE MOTILITY OF HUMAN ALVEOLAR RHABDOMYOSARCOMA CELLS. SIOP 2016. 2016 年 10 月 19-22 日, Dublin, Ireland.
3. Hara J, Okada K, Ikeda H, Masaki H, Morita S, Kihara M, Hosoi H. INTENSIFIED INDUCTION CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY FOR CHILDREN WITH GROUP 3 ALVEOLAR RMS AND GROUP 4 RMS. SIOP 2016. 2016 年 10 月 19-22 日, Dublin, Ireland.
4. Okita H, Hojo H, Nakazawa A, Hata J.I, Ishida T, Oda Y, Hamazaki M, Fujimoto J, Kiyokawa N, Takimoto T, Teramukai S, Miyachi M, Tsuchiya K, Hara J, Kuroda T, Morikawa Y, Hosoi H. PROGNOSTIC IMPACT OF PATHOLOGICAL CLASSIFICATION AND FUSION GENE STATUS IN PAEDIATRIC RHABDOMYOSARCOMA FROM THE JAPAN RHABDOMYOSARCOMA STUDY GROUP (JRSG). SIOP 2016. 2016 年 10 月 19-22 日, Dublin, Ireland.
5. Fuji H, Soejima T, Nozaki M, Masaki H, Nozawa K, Miyazaki O, Kitamura M, Tajiri T, Koshinaga T, Hosoi H, Hiyama E, Takimoto T, Fukuzawa M, Kiyokawa N, Junichi H. PROGNOSTIC IMPACT OF PATHOLOGICAL CLASSIFICATION AND FUSION GENE STATUS IN PAEDIATRIC RHABDOMYOSARCOMA FROM THE JAPAN RHABDOMYOSARCOMA STUDY GROUP (JRSG). SIOP 2016. 2016 年 10 月 19-22 日, Dublin, Ireland.

○金子 安比古

1. 春田雅之、大島淳二郎、新井康仁、大喜多肇、大植孝治、田中祐吉、野崎美和子、瀧本哲也、越永徳道、福澤正洋、上條岳彦、金子安比古：日本人腎芽腫における遺伝子・染色体異常と予後。日本小児血液・がん学会学術集会、口頭発表、2015 年 11 月、甲府
2. 金子安比古、春田雅之、上條岳彦、新井康仁、大喜多肇、陳基明、大植孝治、越永徳道、福澤正洋: 22q uniparental disomy を伴うSMARCB1遺伝子変異の頻度は欧米人の腎または脳ラブドイド腫瘍より日本人の腎ラブドイド腫瘍に高い。第75回日本癌学会総会、ポスター、2016年10月、横浜

3. 春田雅之、金子安比古：SIX1/2,DROSHA および DGCR8 遺伝子変異でなく WTX 遺伝子変異は WILMS 腫瘍の予後因子である。第 74 回日本癌学会学術総会、口頭発表、2015 年 10 月、名古屋

○大喜多 肇

1. Genetic abnormalities in pediatric renal tumors, 口頭, 大喜多肇, 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会、2015 年 11 月 27 日, 国内
2. TRISOMY 12 OCCURS BEFORE ALTERATION OF IGF2 EXPRESSION AND PREDICTS FAVORABLE OUTCOME IN PATIENTS WITH WILMS TUMORS., ポスター, Kaneko Y, Haruta M, Kamijo T, Arai Y, Okita H, Tanaka Y, Tetsuya T, Nakadate H, Oue T, Nozaki M, Chin M, Koshinaga T, Fukuzawa M. The 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Oct 19-22, 2016 Dublin, Ireland, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

○山田 泰広

1. iPS 細胞作製技術を用いたがんエピゲノム研究, 山田泰広, 名古屋市立大学オープンカレッジ, 2016/11/18, 国内
2. iPS 細胞を使ってがんを知る, 山田泰広, 日本がん分子標的治療学会学術集会 20 回記念 特別企画 市民公開講座, 2016/6/1, 国内

○檜山 英三

1. 檜山英三. 小児がん. がん政策サミット 2014. 2014 年 5 月 17 日. 東京都

(4) 特許出願

なし

(様式 10)

【16ck0106068j0103】

平成 29 年 4 月 28 日

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

(革新的がん医療実用化研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英 語) Practical Research for Innovative Cancer Control

補助事業課題名 : (日本語) 小児固形腫瘍とリプログラミングの破錠：発がん機構解明から臨床応用へ
(英 語) Childhood cancers and failure of reprogramming
: From elucidation of carcinogenesis to clinical application

補助事業担当者 (日本語) 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 金子 安比古
所属 役職 氏名 : (英 語) Yasuhiko Kaneko, Adviser, Research Institute for Clinical Oncology,
Saitama Cancer Center

実 施 期 間: 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

- 補助事業代表者：地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館 理事長 中川原 章

腎芽腫患者の5年生存率は90%であるが、20%は再発し10%は死亡する。難治例の対策とともに、生存率の高さから晚期障害の克服が課題であり、副作用の少ない分子標的治療薬の開発が必要である。127例の腎芽腫を対象に、aCGHによる染色体解析と、腎芽腫関連遺伝子の変異解析を実施し、WT1異常群、silent群など4群に分類した。京都大学山田泰広教授の協力により、腎芽腫の発現解析を実施し、分子標的候補を同定した。腫瘍に16q-, 11q-, 20q gainを示す患者の予後は、それを持たない患者に比して不良であり、腫瘍に+12を示す患者の予後は、+12をもたない患者に比して良好であった。16q-の欠失領域には、insulator proteinであるCTCFが位置している。16q-型腎芽腫4例のCTCF発現レベルは、16q-をもたない腎芽腫23例に比して低かった(P=0.007)。白血病細胞株を用いた実験でCTCFやCTCF結合部位の欠失は、エンハンサー異常ににより癌遺伝子の活性化をもたらすと報告された。16q-型腎芽腫でも同様な機構が働いていると予想される。一方、+12型腎芽腫患者の予後は良好であった。12q14には細胞周期制御にかかわるCDK4が位置しており、+12型腫瘍は、非+12型腫瘍に比して、CDK4発現レベルが高かった(P=0.033)。+12型腎芽腫患者の予後が良好である理由として、CDK4高発現腫瘍は化学療法の感受性が高いことが、考えられる。CDK4阻害剤が乳がんの治療に導入されている。細胞障害性抗癌剤の代わりにCDK4阻害剤を腎芽腫治療に導入し、晚期障害の軽減をはかりたい。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Honda S, Minato M, Suzuki H, Masato F, Miyagi H, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka K, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. Clinical prognostic value of aberrant methylation of four novel tumor suppressor candidates in hepatoblastoma. Cancer Sci 2016; 107(6):812-9.
2. Oue T, Koshinaga T, Takimoto T, Okita H, Tanaka Y, Nozaki M, Haruta M, Kaneko Y, Fukuzawa M; Renal Tumor Committee of the Japanese Children's Cancer Group. Anaplastic histology Wilms' tumors registered to the Japan Wilms' Tumor Study Group are less aggressive than that in the National Wilms' Tumor Study 5. Pediatr Surg Int. 2016; 32(9):851-5.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 金子安比古、春田雅之、上條岳彦、新井康仁、大喜多肇、陳基明、大植孝治、越永徳道、福澤正洋: 22q uniparental disomyを伴うSMARCB1遺伝子変異の頻度は欧米人の腎または脳ラブドイド腫瘍より日本人の腎ラブドイド腫瘍に高い。第75回日本癌学会総会、ポスター、2016年10月、横浜

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
発表なし

(4) 特許出願
なし