

(総合研究報告書)

2 1 分指 8-③ 小児、若年成人等の多様な希少がん腫に対する効果的治療開発に関する研究

原 純一 大阪市立総合医療センター

研究の分類・属性

内科系その他

研究の概要

本研究の目的は、適切な治療を施すことで大部分を治癒させうる多様な希少がんよりなる小児・若年成人がん患者に対し、適切な診断を提供し、それに基づく最適な治療を行い、同時に腫瘍検体保存とそれを用いた効果的治療法開発の基盤を整備することである。すべての小児がんを対象とする中央病理診断システムとそれに基づく観察研究、余剰腫瘍検体保存のために、平成20年に6つのがん種別臨床研究グループを取りまとめる形で設立した小児固形腫瘍臨床試験共同機構と日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会とで21年度に研究計画書と手順書を作成した。日本小児がん学会倫理委員会の承認と研究責任者施設でのIRB承認を得て、全国の医療機関を対象としたキックオフを行って平成23年4月に症例登録を開始した。モデルケースとしてこのシステムを利用した頭蓋内胚細胞腫瘍を対象とした2種類の第II相試験を平成21年12月に開始し、現在も症例登録中である。保存検体を用いたトランスレーショナル研究の予備的検討を行った。横紋筋肉腫とユーイング肉腫については臨床試験計画の立案を行った。

これらの事業により、これまで自然発生的に行われていた小児がん種別の研究をひとつのグループに包括し、効率的に臨床試験を遂行することが可能となった。また、すべての小児・若年成人腫瘍を正確に診断することで患者に最適な治療を提供し、さらにわが国の小児がんの疫学研究、トランスレーショナル研究を効率的に遂行することを可能としたことで、わが国の小児・若年成人腫瘍の診療、治療開発に貢献することができた。

研究経費

年度	
平成21年度	15,299千円
平成22年度	15,160千円
平成23年度	8,800千円

研究班の組織

原 純一	大阪市立総合医療センター・副院長	総括・脳腫瘍臨床試験
麦島 秀雄	日本大学医学部、 小児科・教授	ユーイング肉腫臨床試験
森川 康英	慶應義塾大学医学部、 小児外科・講師	横紋筋肉腫臨床試験
藤本 純一郎 (平成23年度)	国立成育医療研究センター・臨床研究 センター長	小児固形がんにおける中央病理診断シ ステムの構築
堀江 弘 (平成21・22年度)	千葉県こども病院 病理科	小児固形がんにおける中央病理診断シ ステムの構築

大平 美紀	千葉県がんセンター研究所、がんゲノム研究室・室長	小児固形がんにおける中央分子診断システムの構築とトランスレーショナル研究の推進
牧本 敦	国立がん研究センター中央病院、小児腫瘍科・科長	小児固形がん診療コンサルトシステムの構築
大喜多 肇	国立成育医療センター・臨床研究センター発生・分化研究部・室長	小児固形がん検体保存システムの構築
瀧本 哲也	国立成育医療センター・臨床研究センター臨床推進研究室、室長	中央診断～登録と観察研究支援

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

希少多がん種よりなる小児・若年成人がん患者に対し、精度の高い中央診断に基づく最適な治療法を提供する体制および希少がんに対する治療開発の基盤の整備

(研究終了時点の実績要点)

1. 小児固形腫瘍臨床試験共同機構の整備
疫学情報の利用と公表方法、保存腫瘍検体の利用法などを、観察研究の取り決めとして策定した。
これまでがん種別臨床試験グループごとに開催されていた研究会、総会などを小児固形腫瘍臨床試験共同機構総会として一本化して実施した。
2. 小児固形がん臨床試験共同機構観察研究の開始 (症例登録、中央診断、検体保存)
現時点 (平成23年11月28日) で21施設で IRB 承認が得られた。症例登録、中央診断、余剰腫瘍検体保存、観察研究が開始された。
3. 保存検体を用いたトランスレーショナル研究
マイクロ RNA などの低分子 RNA の発現レベルを網羅的に解析するシステムを構築した。
代表的な2つのマイクロ RNA について、リアルタイム RT-PCR 法により定量的に検証を行う系を整備した。
4. 臨床試験プロトコルの作成とオペレーション業務の支援
日本横紋筋肉腫研究グループの横紋筋肉腫中間リスク群と高リスク群を対象とした臨床試験コンセプトの作成支援
ユースイング肉腫ファミリー腫瘍限局例および遠隔転移例それぞれを対象とする臨床試験コンセプトの日本ユースイング肉腫研究グループ作業部会での作成支援
5. 小児固形腫瘍臨床試験共同機構の基盤を利用した小児頭蓋内胚細胞腫瘍を対象とした臨床試験の実施
症例登録の継続
6. 治療医を対象とした診療相談と一般向けの中央セカンドオピニオンの提供
NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) と協力して構築した小児固形がん診療のコンサルタンツシステム「小児がん医療相談」の継続運用

研究方法

希少なものも含むすべての小児・若年成人固形がんを対象として以下の事業を実施する。当面は小児固形がん臨床試験共同機構の構成グループ内で、これまでの登録や中央診断などの方法との整合を図り、協力できるグループが共同して手順を統一する。その後はこの手順を用いて、対象疾患を広げるとともに、小児固形がん臨床試験共同機構参加施設外の施設にも協力を呼びかけて全国規模に拡大していく。

1. 疾患登録とそれに続く中央病理診断、分子遺伝学的診断を含む中央診断
2. 治療医を対象とした治療のコンサルテーション
3. 中央診断された症例を対象とした観察研究
4. 病理診断および分子遺伝学的診断後の余剰検体の検体保存

5. 保存検体を用いたトランスレーショナル研究
6. 臨床試験プロトコルの作成とオペレーション業務の支援
 - ①横紋筋肉腫
 - ②ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
7. 臨床試験の実施
 - 小児頭蓋内胚細胞腫瘍に対する臨床試験

研究成果と考察

研究成果

研究終了時点

1. 小児固形腫瘍臨床試験共同機構の整備

下記に示す観察研究から得られる疫学情報の利用と公表方法、保存腫瘍検体の利用法などを、平成23年8月4日に共同機構の第5回運営委員会を開催し、小児固形がん臨床試験共同機構改訂規約、観察研究の取り決めを策定した。

これまでがん種別臨床試験グループごとに開催されていた研究会、総会などを一本化し、平成24年1月27-29日に実施することが決定した。これにより、小児固形がんグループの相互の情報交換および統合へ向けての第一歩となる。
2. 小児固形がん臨床試験共同機構観察研究の開始（症例登録、中央診断、検体保存）

21施設で IRB 承認が得られた。現時点（平成23年11月28日）で80例の登録が行われ、41例で中央病理診断が行われた。患者同意の得られた検体保存数は21検体である。中央診断された疾患は、神経芽腫群腫瘍20例、胚細胞腫瘍7例、横紋筋肉腫4例、などである。観察研究登録は現在5例である。
3. 保存検体を用いたトランスレーショナル研究

マイクロ RNA などの低分子 RNA の発現レベルを網羅的に解析するシステムを構築した。

小児腹部腫瘍の一つ、神経芽腫の典型的な予後不良群と予後良好群由来の微量 RNA を用いてマイクロ RNA の網羅的発現解析のパイロット実験を行い、両群間で発現レベルが有意差を示したマイクロ RNA を抽出した。さらに、代表的な2つのマイクロ RNA について、リアルタイム RT-PCR 法により定量的に検証を行う系を整備した。
4. 臨床試験プロトコルの作成とオペレーション業務の支援

横紋筋肉腫およびユーイング肉腫ファミリー腫瘍を対象とした臨床試験のオペレーション業務を支援した。

横紋筋肉腫中間リスク群と高リスク群を対象とした新臨床試験のプロトコルコンセプトを日本横紋筋肉腫研究グループの作業部会で作成した。中間リスク群では、これまでユーイング肉腫で用いられて来た VDC/IE 療法と減量 VAC 療法のランダム化第 II 相試験である。高リスク群では、適応外薬であるトポテカンを高度医療評価制度のもとで使用する。この部分についてはユーイング肉腫転移例を対象とした臨床試験と共通とすることとした。

一方、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対しては限局例および遠隔転移例それぞれを対象とする臨床試験コンセプトが日本ユーイング肉腫研究グループ作業部会で作成された。

限局例：2週毎の VDC-IE と試験治療の VDC-TI 療法のランダム化第 II 相試験。

転移例：術前化学療法と局所治療後に TPO とシクロフォスファミド(CY)併用療法 (TC 療法) 用いて末梢血幹細胞採取した後に、末梢血幹細胞救援併用 TPO、CY、メルファラン併用大量化学療法の第 I - II 相臨床試験。
5. 上記のシステムを利用した小児頭蓋内胚細胞腫瘍を対象とした臨床試験の実施

21施設で施設 IRB 承認が得られ、頭蓋内ジャーミノーマ（低/中間リスク胚細胞腫瘍）に対する強化化学療法の第 II 相臨床試験と頭蓋内非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍（高リスク胚細胞腫）に対する強化化学療法の第 II 相臨床試験に平成21年12月以来、それぞれ14例と7例が登録された。
6. 治療医を対象とした診療相談と一般向けの中央セカンドオピニオンの提供

小児がん診療レベルの向上のために全国の小児がん担当医師および患者・患者家族を対象として NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) と協力して構築した小児固形がん診療のコンサルタントシステム「小児がん医療相談」の運用を昨年度に引き続き行った。

全期間（研究終了時点）

1. 小児固形腫瘍臨床試験共同機構の整備

小児固形がん研究の基盤整備のために平成20年に6つのがん腫別臨床試験グループ(神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、肝腫瘍、脳腫瘍)をネットワーク化した「小児固形がん臨床試験共同機構」(以下、共同機構)を結成した。本研究では事務局やデータセンターの設置など共同機構に必要な基盤整備および規約策定、運営機構の整備などを行い、最終的には、各グループの研究会などを一本化して共同機構総会として3日間連続で実施することができた。

2. 小児固形がん臨床試験共同機構観察研究の実施(症例登録、中央診断、検体保存)

すべてのがん腫の一次登録を行った後、中央病理診断を含む中央診断および分子遺伝学的診断を行って正確な診断が得られた後に、これらの症例の転帰を追跡する観察研究を開始した。同時に治療開発に繋がるトランスレーショナルリサーチの基盤とするために診断後の余剰検体の保存を行うシステムを構築した。これらの登録業務などのためにデータベースセンター、検体保存センター、中央診断センターを国立成育医療研究センターに設置した。これに基づき、平成23年4月より登録を開始し、現時点で112例の症例登録と96例の中央診断(ほかに診断中のものあり)、91件の余剰腫瘍検体保存が行われた。

3. 保存検体を用いたトランスレーショナル研究

生検検体やホルマリン固定パラフィン包埋標本由来のより少量の核酸を用いた網羅的ゲノムコピー数異常解析、遺伝子発現解析の実験系の構築、小児脳腫瘍の今後の分子プロファイル解析実施に向けての基盤形成、マイクロRNAなどの低分子RNAの発現レベルを網羅的に解析するシステム構築などを行った。また、アレイCGHにより得られた染色体領域の増減の頻度の腫瘍サブタイプ間の比較から、ゲノムプロファイルの特徴的なパターンをマーカーとして用いることで、がん種を分類できる可能性が示唆された。

4. 臨床試験プロトコルの作成とオペレーション業務の支援

横紋筋肉腫およびユーイング肉腫ファミリー腫瘍を対象とした臨床試験の立案を支援した。具体的には前項で述べた内容の試験である。

5. 上記のシステムを利用した小児頭蓋内胚細胞腫瘍を対象とした臨床試験の実施

21施設で施設IRB承認が得られ、頭蓋内ジャーミノーマ(低/中間リスク胚細胞腫瘍)に対する強化化学療法の第II相臨床試験と頭蓋内非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍(高リスク胚細胞腫)に対する強化化学療法の第II相臨床試験に平成21年12月以来、それぞれ14例と7例が登録された。現在までのところ、2例で重篤な有害事象が報告された。

6. 治療医を対象とした診療相談と一般向けの中央セカンドオピニオンの提供

小児がん診療レベルの向上のために全国の小児がん担当医師および患者・患者家族を対象としてNPO法人小児がん治療開発サポート(SUCCESS)と協力して構築した小児固形がん診療のコンサルタントシステム「小児がん医療相談」を構築した。本研究班の分担研究者を含む7名の医師を「メディカルコンサルタント」に指名し、メーリングリスト形式で、相談回答作成のための議論を行う事とした。NPO法人SUCCESSのホームページ内に「小児がん医療相談」の説明ページ(<http://www.nposuccess.jp/consulting/index.html>)を設け、利用者への周知を図ると共に、関連患者会を通じて広く広報を行った。合計12件の相談を行った。

考察

小児・若年成人腫瘍は希少疾患の集団であるため、これまで誤った診断に基づく治療が行われることはまれではなかった。また、治療開発のための臨床試験も、自然発生的に結成された疾患別グループごとに小規模に行われているため、基盤が不十分で非効率であり、かつ試験の質も高いとは言えない状況であった。本研究はこのような状況の改善に大きく貢献することができたと思われる。しかし、今回の試みはわが国の包括的小児がん診療・研究体制整備の第一段階に過ぎず、今後関係者が継続的な努力を続けていくことで、真に有益なものとして定着していくものと考えられる。

倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則並びにわが国の臨床研究の倫理指針、疫学研究の倫理指針に則り実施する。症例登録に先立ち、登録、臨床試験への参加、余剰検体の保存と利用などについて十分な説明と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。データの取り扱い上、患者氏名など直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。なお、倫理審査委員会の承諾が得られた施設からのみ症例登録を受け付ける。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

1. 大喜多肇, 瀧本哲也, 中澤温子, 藤本純一郎, 原純一:小児固形腫瘍観察研究 小児外科, 2011; 43(11): 1238-1242.
2. 原純一, 瀧本哲也, 大喜多肇:小児固形がん臨床試験共同機構 小児外科, 2011; 43(11): 1149-1153.
3. 大喜多肇, 瀧本哲也, 中澤温子, 藤本純一郎, 原純一:小児固形腫瘍観察研究 小児外科, 2011; 43(11): 1238-1242.
4. 瀧本哲也: 臨床試験と観察研究のデータマネジメント. 小児外科 43, 1154-1158, 2011.
5. 大平美紀, 中川原章. 神経芽腫のゲノム解析と遺伝子発現解析. Pharma Medica, 2011年5月号

(学会発表)

1. 大平美紀, 磯貝恵理子, 中村洋子, 上條岳彦, 中川原章. 神経芽腫の予後に強く相関する miRNA 発現プロファイルの検索. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 10月3日-5日, 2011.
2. 大平美紀, 磯貝恵理子, 中村洋子, 上條岳彦, 中川原章. 神経芽腫の予後に相関するマイクロ RNA 発現パターンの検索. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11月25日-27日, 2011.
3. 牧本 敦: Therapeutic development in pediatric oncology in Japan – year in review –JSCO University 第49回日本癌治療学会学術集会 2011年10月 名古屋