
総 説

臨床医の観点からの小児がんにおける トランスレーショナルリサーチ

田 尻 達 郎*

京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学

Translational Research for Pediatric Cancer by the Clinician

Tatsuro Tajiri

*Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine,
Graduate School of Medical Science*

抄 録

小児がんは症例毎にその腫瘍の悪性度が様々であることから、その治療にあたっては、まず腫瘍の生物学的悪性度を判定することが必要不可欠である。主に分子生物学的手法を使ったトランスレーショナルリサーチを実際に小児がんの治療を行う臨床医自身が携わることは、症例毎の高度なテーラーメイド型治療につながる。本稿においては、臨床医の観点に立ってこれまで行ってきた神経芽腫を中心とした悪性度を判定する予後因子解析の内容を紹介し、また、最近、難治性小児がんに対する新規治療法の開発を目指して樹状細胞を用いた免疫遺伝子治療の開発を行っているので併せて紹介する。

キーワード：小児がん、予後因子、トランスレーショナルリサーチ、神経芽腫、免疫治療。

Abstract

Pediatric cancers have the heterogeneity of biology. In order to select the optimal treatment according to the degree of malignancy, it is essential to accurately identify any biology associated with the prognosis. The translational research for pediatric cancer using the method of molecular biology by the clinician will result in the tailor-made treatment. In this manuscript, we will introduce the analysis of prognostic factors in neuroblastomas, and the establishment for Dendritic cell-based immunotherapy for neuroblastomas.

Key Words: Pediatric Cancer, Prognostic factor, Translational Research, Neuroblastoma, Immunotherapy.

平成24年10月1日受付

*連絡先 田尻達郎 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

taji@koto.kpu-m.ac.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

はじめに

小児がんは、神経芽腫をはじめとして症例毎にその腫瘍の悪性度が様々であることから、その治療にあたっては、まず腫瘍の生物学的悪性度を判定することは必要不可欠である。小児がんにとっては、このような悪性度解析がいわゆるトランスレーショナルリサーチと言われる研究の主役であると考えられるが、主に分子生物学的手法を使ったこのトランスレーショナルリサーチを実際に小児がんの治療を主に行う臨床医自身が携わることは、症例毎の高度なテーラーメイド型治療につながると思われる。本稿においては、臨床医の観点に立ってこれまで行ってきた神経芽腫を中心とした悪性度を判定する予後因子解析の内容を紹介し、また、最近、難治性小児がんに対する新規治療法の開発を目指して樹状細胞を用いた免疫遺伝子治療の開発を行っているのを併せて紹介したい。

神経芽腫予後関連遺伝子の 数的変化の高感度解析

神経芽腫は神経堤由来の細胞が腫瘍化したもので副腎髄質、交感神経幹に多く発生する。神経芽腫の生物学的特性は多岐にわたり、予後と関連した臨床的あるいは分子生物学的因子の研究が盛んになされてきた。悪性度の程度に合わせた至適治療を行うため、分子生物学的手法を用いて予後と関連した遺伝学的異常を迅速かつ正確に同定することが重要である。

神経芽腫の臨床的予後因子としては、年齢（1才未満は予後良好）、臨床病期、原発部位（副腎原発は、その他の部位に比較して予後不良）、組織分類（Shimada分類）などがあげられる。生物学的予後因子には、MYCN 遺伝子増幅、DNA ploidy, 1p LOH, 11q LOH, 17q gain などがあげられるが、その中でも最も強力な予後関連遺伝子として、その数的変化の測定が悪性度判定に必要不可欠であったものがMYCN 遺伝子の増幅である¹⁾。1991年以降、日本の進行神経芽腫のスタディーグループではMYCN 増幅の有無（MYCN 増幅が10コピー以上か否か）にも

とづき、2つの化学療法のレジメが用いられてきた²⁾。そのため、MYCN 増幅の状況を迅速かつ正確に判定することが治療上求められる。その解析法は、従来、サザンプロット法による解析が一般的であり、10コピーを境界として悪性度の判定を行っていた。これは腫瘍組織全体の解析法であり、腫瘍内のheterogeneityは評価できない。一方、FISH法（fluorescence in situ hybridization）は個々の神経芽腫細胞のMYCN 増幅の状況を評価できるが定量性に欠く。また、定量的PCRは、FISH法のように個々の細胞における評価はできないが、組織全体における遺伝子数量の測定に関しては、サザンプロット法より簡便に短時間で施行可能で感度が高い手法とされている³⁾。我々は、以前よりFISH法のようにin situで個々の細胞を検索できる手法を併用することにより、腫瘍組織内におけるMYCN 増幅細胞を高感度に把握することができることを報告してきたが⁴⁾、神経芽腫における定量的PCR法によるMYCN 増幅解析の臨床的意義を確定させるために、さらに多数の神経芽腫検体において本法による解析を行い、サザンプロット法、及びFISH法による解析結果と比較検討した。

その結果、サザンプロットにてMYCNがsingle copyであった54例中内46例はMYCN gene dosage (MYCN/p53)は2.0未満だった。2.0以上を示したのは8例ですべてstage 3, 4症例、そのうち3例は腫瘍死している、また、サザンプロットでMYCNが2コピー以上の12例において定量的PCRでのMYCN gene dosageの値は全て10.0以上で、そのほとんどが、サザンプロットの値より高値を示した。サザンプロットにてsingle copyであった症例で、FISHを用いてMYCN 増幅を検索できた23例のMYCN gene dosageをclinical stage別に見ると、非進行症例（stage 1, 2, 4S）は18例、進行症例（stage 3, 4）は5例で、gene dosageが2.0以上を示したものは進行症例の2例のみで、その2例だけがFISHにてMYCN 増幅細胞を検体中に認めた。Case 1は、検体中の有核細胞の15%、Case 2は29%にそれぞれMYCN 増幅細胞を認め、腫瘍内のheterogeneityが疑われた（図1）。これら

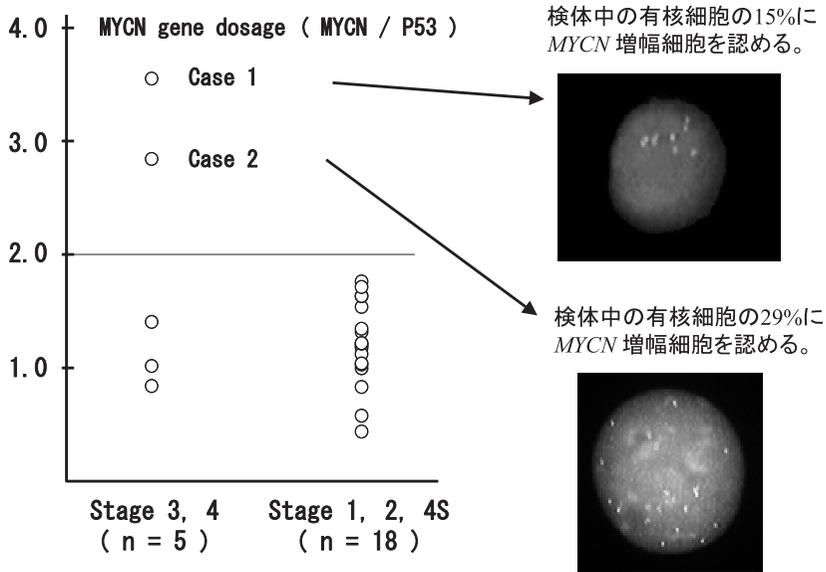


図1 サザンブロット MYCN 1 copy 症例における定量的 PCR と FISH 法による MYCN 遺伝子増幅

の結果から、MYCN 増幅解析は、定量的 PCR と FISH 法の組み合わせが最も高感度であり、治療方針の選択に最も有用であると考えられた⁵⁾⁶⁾⁷⁾。現在、国際的にもこの組み合わせによる判定法が標準的とされている。

また、検体中に MYCN 増幅細胞が部分的に存在する（腫瘍内 heterogeneity）症例をさらに検討するために、定量的 PCR は微量な sample からでも解析可能であるため、マイクロダイゼクション法を用いて顕微鏡下に腫瘍組織の多数の部分から腫瘍細胞を採取し、定量的 PCR にて解析した。その結果、腫瘍組織全体から抽出した DNA による定量的 PCR にて MYCN 遺伝子量の微量増加した症例の中に数か所の MYCN 遺伝子量の増幅した細胞集塊と MYCN 遺伝子量が正常の細胞集塊を認めるような症例も存在していた⁸⁾。今後、検体中に MYCN 増幅細胞が部分的に存在するような症例に対して、どの程度の治療法を選択すべきかを検討するためにさらにマイクロダイゼクションによる解析数を増やす必要があると思われる。

発現量変化による神経芽腫新規予後関連遺伝子の検討

発現量が神経芽腫の予後に関与する遺伝子としては、神経成長因子受容体ファミリーの TrkA (Tropomyosin-Related Kinase A) 遺伝子が最も知られているが、我々は新規予後関連遺伝子の検討として、c-MYC 蛋白に結合してアポトーシスを誘導する蛋白として同定されていた BIN1 (Bridging integrator 1) 遺伝子の神経芽腫における役割に注目した。BIN1 は神経組織において高発現しており、c-MYC の BIN1 結合部位 (MB1) は、MYCN と 100% のホモロジーがあり、また、MYCN が増幅した神経芽腫細胞株において発現が低下していることがわかっていた。これらの背景から、神経芽腫において BIN1 蛋白は MYCN 蛋白と協調してアポトーシスを誘導していると予想されたので、我々は、まず、神経芽腫 56 検体における BIN1 遺伝子発現を定量的 PCR にて解析した。その結果、BIN1 遺伝子発現は、神経芽腫の既知の複数の予後良好因子群において有意に高発現であり、神経芽腫細胞株における強制発現の結果、

MYCN 蛋白と協調してアポトーシスを誘導することが明らかになった⁹⁾.

次に、我々は、マイクロアレイシステムを用いて新規予後関連遺伝子の検討を行った。既知の予後因子が全て予後良好である神経芽腫検体 3 検体と全て予後不良である神経芽腫検体 3 検体からそれぞれ、mRNA をプールし、cDNA マイクロアレイにて両群間の遺伝子発現差異を解析した。その結果、予後不良群に優位に発現している遺伝子群を約 400 抽出し、また、予後良好群に優位に発現している遺伝子を約 40 抽出した。その中で、胎生期の脳神経系に特異的に発現している Neuronatin (Nnat) 遺伝子に注目した。Nnat は 1994 年にはじめて哺乳動物の新生児の脳からクローンされた。哺乳動物種で高度に保存されており、発生途上の哺乳類の神経系で認められる。マウスを用いた研究にて、Nnat の発現はまず胎生 8.5 日に後脳に認められ、その後、中枢神経から末梢神経へと広がっていき、出生後に徐々に消失する。交感神経系、副腎にも、マウスの胎生 15 日目に認められている。この遺伝子は 20 番染色体長腕 11.2-12

に存在しており、3973 鎖長である。3つのエクソンと2つのイントロンを含み、スプライシングバリエーションとして2つの発現型 Nnat α , β がある。 α フォームは3つのすべてのエクソンを含み、 β フォームは α フォームの中央のエクソンを除く2つのエクソンを含む。神経発生における Nnat の機能はまだ明らかではない。神経芽腫 70 検体にてその発現量を定量的 PCR にて測定した結果、Nnat α , β のいずれのアイソフォームにおいても、BIN1 遺伝子と同様に既知の複数の予後良好因子群においてに高発現であり、特に Nnat β は、既知の予後良好因子群、全てにおいて有意に高発現であった(表1)。これらの結果から神経芽腫における新規予後関連遺伝子の可能性が示唆された¹⁰⁾。Neuronatin 遺伝子の神経芽腫における機能は、まだ、不明であるが、神経芽腫細胞株 (IMR32) において強制発現させると神経突起の延長が認められることから、神経芽腫の成熟・分化に関与していることが予想され、今後、その機能についてさらなる解析を行う予定である。

表1 70 神経芽腫検体における Nnat β 発現量と予後因子

分類		Nnat β /18s rRNA (%TILE 50%)	P value (Mann-Whitney U test)
年齢	1才未満	1.72	P < 0.01
	1才以上	0.36	
病期	stage 1, 2, 4S	1.11	P < 0.01
	stage 3, 4,	0.36	
DNA ploidy	aneuploid	0.96	P < 0.05
	diploid	0.33	
Shimada分類	Favorable	1.79	P < 0.01
	Unfavorable	0.14	
MYCN 増幅	なし	1.01	P < 0.01
	あり	0.06	
転帰	生存	1.01	P < 0.01
	死亡	0.37	

神経芽腫予後関連遺伝子解析の 組み合わせによる悪性度判定システム

FISH法と定量的PCRを用いた遺伝子数的解析(MYCN増幅)と、定量的RT-PCRを用いた遺伝子発現量解析(既知予後因子のTrkA, 新規予後因子のBIN1, Neuronatin β (Nnat β))を組み合わせることによる悪性度判定システムの確立を検討した。その結果, TrkA, BIN1, Nnat β 発現量の3因子の組み合わせと臨床病期及び

転帰との解析の結果, 3不良因子は神経芽腫の悪性度と有意に相関していた(図2)¹¹⁾¹²⁾。さらにこの3因子にMYCN増幅の高感度解析を加えた4因子の組み合わせ解析の結果, 不良因子を0~4個有する症例のそれぞれの5年生存率は, 92%, 88%, 78%, 40%, 0% ($P < 0.001$, trend test by Kruskal-Wallis exact test)であり, この分類にて神経芽腫悪性度に関して5群の層別化が可能であった(表2)。このシステムにおけるExtremely high risk群(4不良因子)には新規

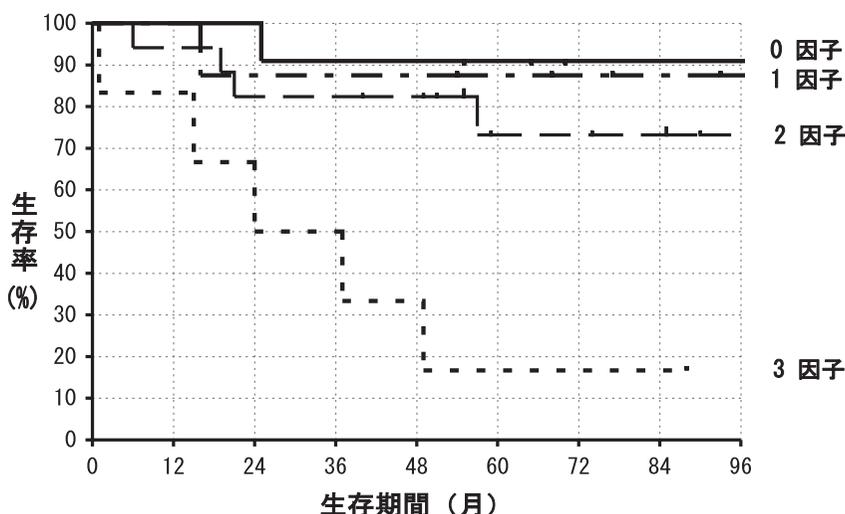


図2 3予後不良因子 (TrkA 低発現, BIN1 低発現, Nnat β 低発現) の保有数と生存率曲線

表2 4つの予後不良因子 (MYCN 増幅, TrkA 低発現, BIN1 低発現, Nnat β 低発現) の保有数と5年生存率

	4 factors	3 factors	2 factors	1 factor	0 factor
Risk 分類	Extremely High	Secondly High	Intermediate	Low 1	Low 0
5年 生存率	0%	40.1%	78.2%	88.3%	92.2%

($P < 0.001$, trend test by Kruskal-Wallis exact test)

治療法の開発が望まれ、Secondly high risk 群 (3 不良因子) には、現行の強力な集学的治療法の適正な遂行、その他の群には、治療合併症を極力避けた臨床プロトコルの確立と遂行が望ましいと考えられた。

乳児神経芽腫マスキリーニング 休止後における神経芽腫の臨床像

本邦における乳児神経芽腫の臨床は、乳児神経芽腫マスキリーニング (マス) を抜きにして述べることできない。マスは、神経芽腫が1才以上の年長児が予後不良であることから、早期に発見し、できるだけ早く治療を行うことにより、治療成績を向上させることを目的として、生後6ヶ月の全ての乳児を対象にして尿中VMA, HVAによるスクリーニングを行う事業が、全国的には1985年から開始された¹³⁾。しかし、マス施行後に明らかに神経芽腫の罹患率が増加し、マスで発見された症例は、大部分が生物学的良好な神経芽腫であり、自然退縮するようなものも含まれていた。また、マス受診時結果が陰性で、その後に年長児で臨床的に発症してくる症例が存在し、そのような症例の多くは進行症例で悪性度も高いことから多くが予後不良であった¹⁴⁾。また、欧米の短期間の研究から死亡率の低下が明らかでなく¹⁵⁾、マスの有効性が疑問視されたことなどを受けて、行政は2004年3月に全国でマスを休止とした。

マス休止後 (2004年3月以降) に発症して九州大学で治療を受けた症例は、2008年3月までに16例存在し、そのうち6ヶ月以降に発症した症例13例に対してその臨床像と生物学的予後因子を検討した¹⁶⁾。年齢は8ヶ月から5歳7ヶ月まで病期はstage4の症例が8例と進行症例を多く認めた。また、発見契機については、検診や偶発の胸写異常で4例が発見されていたが、それらの病期はstage1が3例、stage2Aが1例と早期発見されていた。原発巣は2例が縦隔で、1例が後腹膜であり、その他は副腎原発であった。現在治療中が5例あるが、腫瘍死した症例は今のところ存在しない。また、この13例に関しては、いずれも尿中VMA, HVAのいずれか

または両方が高値を示していた。Brodeur分類¹⁷⁾による悪性度分類では、aneuploidであったtype1の症例は4例であった。検診などで偶然発見された4例はtype1が3例でtype2Aが1例であった。Type2Bの症例、つまりMYCN増幅があった症例は症例6の1例のみであった。その他にMYCNが微増しているMYCN gainの症例を症例9の1例に認めた。この症例9を含めて8例がtype2Aであった。これらの臨床像と悪性度分類の結果から、13例におけるマス休止の影響について検討してみた。1歳前後までに見つかった症例については、6ヶ月時に腫瘍があったと仮定し、13例全部が、尿中VMA, HVAのいずれかまたは両方が高値を示していたことから考察した結果、マスが施行されていれば、6ヶ月時に発見されていたと思われる症例が、8例存在し、6例はdown stagingや術後化学療法の必要がなかった可能性があると考えられた。type2Aの5例は発見時期が遅く、6ヶ月マスで発見されていたかは不明である。

マス休止が神経芽腫の臨床像と悪性度にどのような影響を与えたかを考察するために、マス休止後に発症した症例 (6ヶ月以降に発見された症例) とマス施行時期の症例 (マス症例を含め6ヶ月以降に発見された症例で予後因子解析によりBrodeur分類可能症例) をBrodeur分類と臨床病期に関して比較してみた。その結果、type1の症例は、マス休止後に減少していた。一方、type2A症例の割合がマス休止後に明らかに増加傾向 (19%→62%) にあり、type2A症例の臨床病期は、マス施行時期に比べてマス休止後では、stage4症例の割合が明らかに増加していた (50%→88%)。さらにマス施行時期のデータをマス発見群 (MS positive cases)、マス陰性後発症群 (MS negative cases)、マス未受診群 (Non screened cases) に分けて悪性度分類を検討してみたところ、マス発見例の大部分を占めていたtype1症例は、マス休止後は、発見される割合が激減 (89%→31%) していた。また、マス施行時期のマス未受診群は、マス休止後症例と同等の悪性度の割合が予想されるが、やはり、type2Aの割合は、マス未受診群：59%

に対してマス休止後群：62%とほぼ同じ割合を占めていた。これらの解析結果から考察すると、1. マス発見例の大部分を占めていた type1 症例が、マス休止後では、大部分が自然退縮して発見される割合が減少している。2. マスで発見されていた type2A 症例は、マス休止後では、年長児において進行病期で発見される割合が増加している。3. 組織学的に証明されていないが、マス発見例で type1 と判定されていた腫瘍内に type2A の細胞が部分的に存在し、マス休止後において、そのような症例の type2A の細胞が選択的に増殖して、発見時には、type2A の進行症例として判定される可能性がある。と考えられた。

マス休止後症例が、まだ、少ないため、明らかかなことは言えないが、6ヶ月マスで発見されていた症例は、大部分が自然退縮するような予後良好群であり、治療する必要がなかった症例が存在している一方で、放置していた場合、年長児で進行症例として発見されていた症例が一部、含まれていた可能性があり、そのような症例の予後には、マスは貢献したと考えられる。今後、多くのマス休止後症例の臨床像と悪性度解析の蓄積が必要である。

難治性小児がんに対する樹状細胞を用いた免疫遺伝子治療の開発

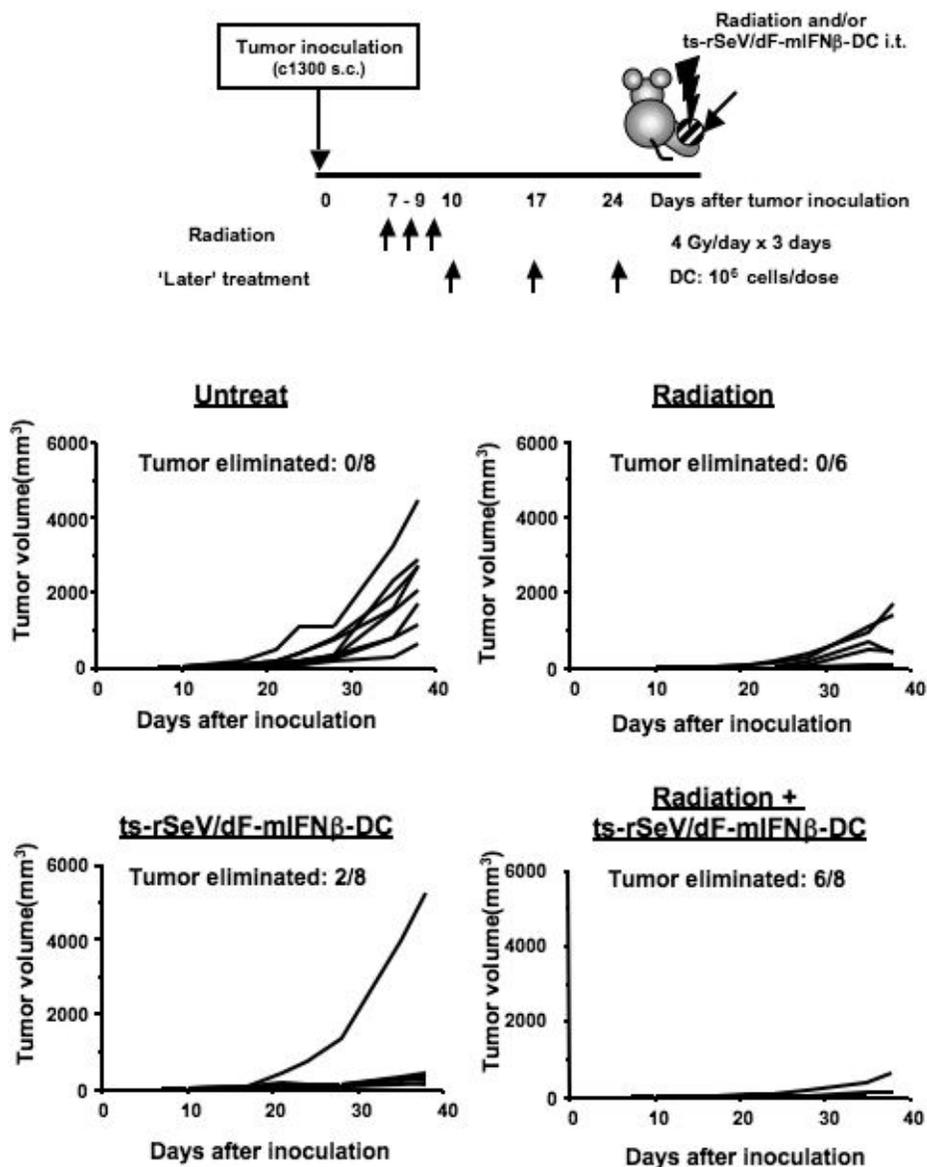
神経芽腫は、ガングリオシドの産生、ケモカインの産生抑制、MHC class 1 発現抑制などによって宿主免疫より逃れていると考えられる。新規治療法の開発として我々は、樹状細胞による免疫治療に注目し、センダイウイルスベクター (SeV) によって活性化された樹状細胞 (ts-rSeV/dF-DCs) を用いた免疫遺伝子治療を臨床応用することを目的としたマウスにおける前臨床試験を行った¹⁸⁾。

A/J マウスにマウス神経芽細胞腫 C-1300 を 10^6 個皮下接種し、生着後、骨髄由来 DC を SeV にて活性化し治療に用いた。腫瘍生着後3日目より治療開始する群を早期治療群、10日目より治療開始する群を後期治療群とした。ts-rSeV/dF-mIFN β (前研究で B16 メラノーマにおいて抗

腫瘍効果を効率よく増強することのできたマウス IFN- β 遺伝子を、ts-rSeV/dF を用いて樹状細胞へと導入した) を用いた場合、早期治療群では60%の個体で腫瘍の完全消失を認め、後期治療群においても抗腫瘍効果の増強を認めた。

臨床試験に向かう前に腫瘍が十分、生着、増大した後期治療群におけるさらなる抗腫瘍効果を得るために SeV/DC 投与を行う3日前から、3日間 (7, 8, 9日目)、4 Gy/day の X 線を腫瘍局所的に前照射を行う実験を行った。図3に示すごとく、 γ 放射線単独治療、および ts-rSeV/dF-mIFN β -DCs 単独治療のみでも効果的に腫瘍体積を減少させることはできるものの、確立された腫瘍を完全排除することは困難であった。(腫瘍の完全排除は γ 放射線単独治療では6頭中0頭、ts-rSeV/dF-mIFN β -DCs 単独治療では8頭中2頭であった) 一方、この2つの治療を組み合わせた場合、8頭中6頭において腫瘍接種後38日目には、確立された腫瘍の完全排除が可能となった。結果としては、 γ 放射線と ts-rSeV/dF-mIFN β -DCs を組み合わせた治療においては8頭中5頭が無腫瘍状態で200日を超える生存を認めた¹⁹⁾。

いずれの実験においても、抗腫瘍効果を認めたマウスにおいて腫瘍特異的な CTL の誘導を認めた。また、腫瘍接種後186日目に、c1300 と Muss を同時に接種する再接種実験を行った。無治療、または臨床的に適切な放射線照射のみをした個体においては腫瘍接種後120日以内に全例が死亡した。ts-rSeV/dF-mIFN β -DCs を用いた樹状細胞治療のみを行った個体4頭のうち、1頭は120日以上、無腫瘍状態で生存したが、この個体には Muss や c1300 の再接種により、双方の腫瘍が生着した。放射線を過剰照射した個体4頭のうち、3頭は無腫瘍状態で120日以上生存したが、Muss, c1300 の再接種に対し、双方とも生着した。一方、 γ 放射線照射と樹状細胞治療との併用治療を行った個体では、4頭中3頭が無腫瘍状態で120日以上生存し、さらに4頭全てにおいて c1300 の再接種を特異的に拒絶した。このことから本療法は、長期メモリーを成立させることが示唆された¹⁹⁾ (図4)。

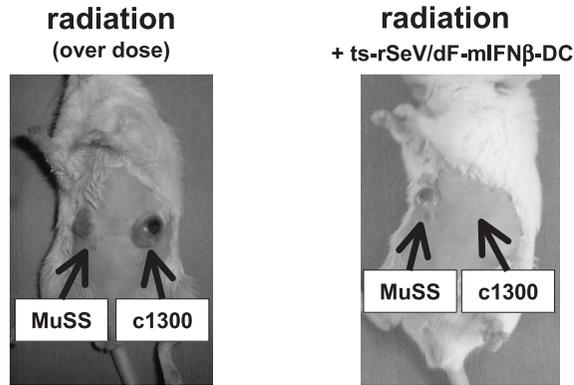


(文献19より一部改変抜粋)

図3 放射線前照射併用 ts-rSeV/dF-mIFN-DCs の抗腫瘍効果

さらに、大動物における安全性試験としてカニクイザルによる急性毒性試験においては、SeV/DCの毒性は低いものと判断され、活性化DCによると考えられる細網内皮系の活性化を示唆する所見を得た。

今後、臨床応用を考えた際にさらにSeVの安全性が問題となってくるが、SeVは細胞質内において、遺伝子発現、蛋白合成を行うため宿主染色体への影響はなく、またヒトへの病原性は報告されていないため安全性は高いと考えられ



腫瘍再接種実験

	Total examined	2nd challenge (c1300 and MuSS)			
		Alive (tumor free)	used for 2nd challenge	rejection of c1300	rejection of MuSS
untreat	4	0	-	-	-
radiation (4 Gy x 3)	3	0	-	-	-
radiation (over dose: 34 Gy x 3)	4	3	3	0	0
ts-rSeV/dF-mIFNβ-DC	4	1	1	0	0
radiation (4 Gy x 3) + ts-rSeV/dF- mIFNβ- DC	4	3	3	3	0

(文献19より一部改変抜粋)

図4 放射線前照射併用 ts-rSeV/dF-mIFN-DCs による永続的な腫瘍特異的防御免疫の誘導

る。現在、外科療法に併用した臨床試験のプロトコルを作成中であり、今後、IRB 審査の承認後に厚生労働審議会に提出し、承認後の早期の臨床応用を予定している。

おわりに

小児がんは、最近の集学的治療の進歩により、飛躍的に治療成績が向上したが、今後は、もっと、患者毎の20年後のQOLを重視した治療が期待され、腫瘍毎の予後関連遺伝子発現やゲノム異常の詳細な解析による悪性度診断がさらに必要になってくる。また、難治性や再発した小児がんに対しては、免疫治療などの新規治

療法の開発も必要である。今後も、このような小児悪性腫瘍に対するトランスレーショナルリサーチに積極的に取り組んでいくことが、小児がん全体のQOLを考慮した治療成績の向上につながる近道と考える。

共同研究者

宗崎良太, 東 真弓, 田中 桜, 竜田恭介, 孝橋賢一, 木下義晶, 田中真司, 田口智章 (九州大学小児外科), 米満吉和 (九州大学薬学部)

文 献

- 1) Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastoma correlates with advanced disease stage. *Science* 1984; 224: 1121-1124.
- 2) Kaneko M, Nishihira H, Mugishima H. Stratification of treatment of stage 4 neuroblastoma patients based on N-myc amplification status. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 1-7.
- 3) Raggi CC, Bagnoni ML, Tonini GP. Real-time quantitative PCR for the measurement of *MYCN* amplification in human neuroblastoma with the TaqMan detection system. *Clin Chem* 1999; 45: 1918-1924.
- 4) Tajiri T, Shono K, Fujii Y, Noguchi S, Kinoshita Y, Tsuneyoshi M, Suita S. Highly sensitive analysis for N-myc amplification in neuroblastoma based on fluorescence in situ hybridization. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1615-1619.
- 5) Tajiri T, Tanaka S, Shono K, Kinoshita Y, Fujii Y, Suita S, Ihara K, Hara T. Quick quantitative analysis of gene dosages associated with prognosis in neuroblastoma. *Cancer Lett* 2001; 166: 89-94.
- 6) Tajiri T, Shono K, Tanaka S, Suita S. Evaluation of genetic heterogeneity in neuroblastoma. *Surgery* 2002; 131: 283-287.
- 7) Tanaka S, Tajiri T, Noguchi S, Shono K, Ihara K, Hara T, Suita S. Clinical significance of a highly sensitive analysis for gene dosage and the expression level of *MYCN* in neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 63-68.
- 8) Souzaki R, Tajiri T, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Kohashi K, Tsuneyoshi M, Taguchi T. Clinical implications of a slight increase in the gene dosage of *MYCN* in neuroblastoma determined using quantitative PCR. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 1095-1100.
- 9) Tajiri T, Liu X, Tanaka S, Suita S, Hogarty DM. Expression of a *MYCN*-interacting isoform of the tumor suppressor *BIN1* is reduced in neuroblastomas with unfavorable biological features. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3345-3355.
- 10) Higashi M, Tajiri T, Kinoshita Y, Tatsuta K, Souzaki R, Maehara Y, Suita S, Taguchi T. High expressions of neuronatin isoforms in favorable neuroblastoma. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2007; 29: 551-556.
- 11) Tajiri T, Tanaka S, Higashi M, Kinoshita Y, Takahashi Y, Tatsuta K, Suita S. Biological diagnosis for neuroblastoma using a highly sensitive analysis of prognostic factors. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 560-566.
- 12) Tajiri T, Higashi M, Souzaki R, Tatsuta K, Kinoshita Y, Taguchi T. Classification of neuroblastomas based on an analysis of the expression of genes related to the prognosis. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 2046-2049.
- 13) 家原智子, 澤田 淳, 松村隆文. 神経芽腫マス・スクリーニング発見例における治療法の変遷と予後. *小児がん* 1997; 34: 228-232
- 14) Suita S. Stephen L. Gans overseas lecture. Mass screening for neuroblastoma in Japan: lessons learned and future directions. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 949-954.
- 15) Woods WG, Tuchman M, Robison LL, et al. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 1996; 348: 1682-1687.
- 16) 田尻達郎, 宗崎良太, 木下義晶. 生物学的予後因子解析からみたマススクリーニングの功罪. *小児外科* 2008; 40: 1047-1053.
- 17) Brodeur GM. Neuroblastoma. biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 203-16.
- 18) Tatsuta K, Tanaka S, Tajiri T, et al. Complete Elimination of Established Neuroblastoma by Synergistic Action of g-Irradiation and DCs Treated with rSeV expressing Interferon- β Gene. *Gene Ther* 2009; 16: 240-251.
- 19) 田尻達郎, 田中 桜, 竜田恭介, 宗崎良太, 木下義晶, 田口智章. センダイウイルス導入樹状細胞を用いた神経芽腫の免疫療法. *Pharma Media* 2011; No5: 57-65.

著者プロフィール



田尻 達郎 Tatsuro Tajiri

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 教授

略歴：1988年 九州大学医学部卒業
 1995年 同大学院医学研究科博士課程修了
 1998年 九州大学大学院医学研究院助手
 2001年 米国フィラデルフィアこども病院研究員
 2003年 九州大学大学院医学研究院講師
 2006年 九州大学大学院医学研究院助教授
 2007年 九州大学大学院医学研究院准教授
 2011年11月より現職

専門分野：1. 小児がんを中心とした小児外科患者さんに対する QOL を重視したテーラーメイド型外科治療
 2. 分子生物学的手法を用いた小児固形悪性腫瘍の発生、進展のメカニズムの解明、及び、新規治療法の開発

主な業績：1. Suita S, Tajiri T, Kaneko M, Hirai M, Mugishima H, Sugimoto T, Tsuchida Y. Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 489-493.
 2. Tajiri T, Higashi M, Souzaki R, Tatsuta K, Kinoshita Y, Taguchi T. Classification of neuroblastomas based on an analysis of the expression of genes related to the prognosis. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 2046-2049.
 3. Higashi M, Tajiri T, Kinoshita Y, Tatsuta K, Souzaki R, Maehara Y, Suita S, Taguchi T. High expressions of neuronatin isoforms in favorable neuroblastoma. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2007; 29: 551-556.
 4. Tajiri T, Ieiri S, Kinoshita Y, Masumoto K, Nishimoto Y, Taguchi T. Transumbilical approach for neonatal surgical diseases —woundless operation—. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 1123-1126.
 5. Souzaki R, Tajiri T, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Kohashi K, Tsuneyoshi M, Taguchi T. Clinical implications of a slight increase in the gene dosage of *MYCN* in neuroblastoma determined using quantitative PCR. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 1095-1100.
 6. Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2008; 371: 1173-80.
 7. Tatsuta K, Tanaka S, Tajiri T, Shibata S, Komaru A, Ueda Y, Inoue M, Hasegawa M, Suita S, Sueishi K, Taguchi T, and Yonemitsu Y. Complete Elimination of Established Neuroblastoma by Synergistic Action of g-Irradiation and DCs Treated with rSeV expressing Interferon- β Gene. *Gene Ther* 2009; 16: 240-251.
 8. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Hara T, Taguchi T. Risks and benefits of ending of mass screening for neuroblastoma at 6 months of age in Japan. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 2253-2257.
 9. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, Ohira M, Nakagawara A, Taguchi T. Concordance for neuroblastoma in monozygotic twins: Case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2011; 45: 2312-2316.
 10. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Toshiro Hara, Tomoaki Taguchi. The implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: a 20-year single institution experience. *Surg Today* 2012; 42: 220-4.