
平成24年度 厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究推進事業研究報告集

財団法人 がん集学的治療研究財団

2013年

平成24年度厚生労働省委託事業報告書 巻頭言

日本でも「グローバルスタンダード」を日常化できれば、未来が開けるかも

平成18年度から当財団でお世話させて頂いてきた「がん臨床研究推進事業」は、先の民主党政権下の事業仕分け、無駄な事業と判断され中止になった。それゆえ、今回の報告書が最後となるが、海外留学希望者が近年激減し、グローバル的発想が未だ成熟していない日本の現況を直視すると、最も重要な事業が仕分けされたと考えているので、是非、自民政権下では再考頂きたいと切望しています。

ところで、東日本大震災で、世界各国から多くの医療救助隊が来日し、現地で活動されたことは、国民の多くが周知するところであるが、その詳細については殆ど報道されていない。しかし、海外在住日本人留学生から漏れ聞く噂では、その内容に驚きを感じる。曰く、海外医療救助隊の多くは、ただ呆然と現地をみていただけで、有効な医療活動は殆ど出来なかったとの落胆に近い感想であった。これには、言葉の障害以上に医療制度の壁（持参した薬は日本では使用できなかった。現地医師からは治療方針が異なるので手を出さないで欲しい的要望が多かった）のため、海外救助隊の多くは只傍観していただけたとの感想である。勿論、災害現場では、海外救助隊に通訳をつける余裕はなかったが、言葉の壁による意思疎通は、手まねでも通じた可能性や被害者の中には片言の英語が話せる日本人も多くいた筈と推察されるが、その機会は与えられなかったと聞く。背景には今回の災害が津波による被害のため、結果的に重症外傷患者より慢性期的患者が多かったためと推察される。しかし、日本の治療方針や使用薬剤が海外と異なるため救助活動ができなかったとの理由には、同じ日本人医師として驚きに近い落胆を感じる。即ち、医療現場でも、日本の常識は世界の非常識に近い訳で、この風潮は、国際会議でも日本の代表者が英語で話さず、通訳を介している様など、未だグローバル化が日常化されておらず、滑稽でもある。今回の震災で、日本の医療も未だグローバル化されていないことを再認識させられたが、「global citizen」としての感覚が育っていないのは、日本の将来にとっても一抹の不安を感じる。

ところで、本事業は、厚生労働省の「第3次対がん10か年総合戦略」での「効果的かつ効率的ながんの予防、診断、治療等を確立するため」に企画された補助金事業で、当財団でお手伝いさせて頂き、今年で6年目をむかえた。内容は、①外国人研究者招聘事業、②日本人研究者派遣事業、③若手研究者育成活用事業（リサーチ・レジデント対象）、及び④研究支援者活用事業の4部門で、これにより厚生労働科学研究費の効率的な活用が担保されると考え、今日まで全力で支援してきた。この中で、日本人研究者派遣事業は、グローバル思考の養成上極めて重要な事業で、経験者の多くが現在日本のリーダー的役割を演じて活躍頂いているが、これは大きな成果と認識している。しかし、本事業は、先の「事業仕分け」で、他の補助金事業と同列に評

価・判断され中止となった。それ故、この事業に期待し、参加希望されていた多くの海外招聘希望者や国外派遣希望者に対し、その機会を失わせた訳で誠に申し訳なく、我々の力不足を深く反省している。

さて、本日お届けした冊子は、平成24年度に実施したがん臨床研究推進事業で、予算削減のため、日本人研究者派遣事業（過去累計23名）はゼロで、外国人研究者招聘事業（過去累計44名）と若手研究者育成活用事業（過去累計31名）の各1名と研究支援者活用事業5名（累計96名）、計7名の業績集であります。特に、日本人研究者派遣事業がゼロであったのは残念で、誠に寂しい限りですが、7名の貴重な体験が詳細に記載されているので、是非ご拝読頂き、ご意見などを賜れば幸いです。また、参加者の多くは、次世代型がん医療の担い手として今後とも活躍頂き、我が国の医療界の発展のため貢献頂けるものと確信しています。なお、彼らの希望を快く引き受けて頂き、ご指導賜った各医療機関と直接ご担当頂いた先生方に対しても深謝申し上げます。

ところで、当財団ではがん薬物療法の Vision として、可及的低侵襲で低価格な、働きながら治療できるがん薬物療法の確立(プロジェクトX)を目指し、多くの臨床試験を展開してきました。また、胃癌での HER2 発現程度や大腸がんでの CEA mRNA 検索、薬剤有害事象対策としての網羅的遺伝子解析などを付随研究として取り上げ、標準的治療から個別化治療への展開を図っている。さらに、欧米6試験グループとの多国間臨床試験(IDEA 試験)にも参画し、この方面でのグローバル化を進めている。この意味でも、海外研修経験者の役割は極めて大きいので、彼らの今後の益々の活躍に期待するものである。

最後に、本事業を7年間にわたり当財団でお世話させて頂いたが、この貴重な経験を糧として「日本の常識は世界の非常識」にならぬよう、グローバル化のためにも益々努力する所存ですので、諸先生方のご支援、ご指導の程を宜しくお願い申し上げます。

平成25年3月吉日

財団法人 がん集学的治療研究財団
理事長 佐 治 重 豊

目 次

I 外国人研究者招へい事業

- 1 神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究
.....01
- | | | |
|--|--------------------|--|
| Childrens Hospital 大学血液腫瘍講座
千葉県がんセンター | 小児血液腫瘍顧問医
センター長 | ガブリエラ カラミヌス
Gabriele Calaminus
中川原 章 |
|--|--------------------|--|

II 若手研究者育成活用事業

- 1 成人 T 細胞性白血病 (ATL) の根治を目指した細胞療法の確立および
その HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究 21
- | | |
|--------------------------------|--------------------|
| 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
(受入研究者) | 高森 絢子
教授 神奈木 真理 |
|--------------------------------|--------------------|

III 研究支援者活用事業

- 1 成人 T 細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立および
その HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究 23
- | | |
|-------------------------------------|------------------|
| 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター血液内科
(受入研究者) | 高田 豊
部長 鵜池 直邦 |
|-------------------------------------|------------------|
- 2 緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究 27
- | | |
|------------------------------|-------------------|
| 筑波大学大学院 人間総合科学研究科
(受入研究者) | 新幡 智子
講師 木澤 義之 |
|------------------------------|-------------------|
- 3 がん対策に資するがん患者の療養生活の質の評価方法の確立に関する研究 31
- | | |
|--------------------------|------------------|
| 東北大学大学院医学系研究科
(受入研究者) | 清水 恵
教授 宮下 光令 |
|--------------------------|------------------|

- 4 「小児急性骨髄性白血病（AML）に対する標準的治療法の確立」に関する研究・・・・・・・・・・34
京都大学医学部人間健康科学科 児玉 紅美
(受入研究者) 教授 足立 壮一
- 5 神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究・・・・・・・・・・36
千葉県がんセンター 佐田 あかね
(受入研究者) 部長 上條 岳彦

I 外国人研究者招へい事業

神経芽腫における標準的治療の確立と

新規治療の開発に関する研究

1. 招へいされた外国人研究者

国 名：ドイツ

所属・職名：ミュンスター小児病院大学小児血液腫瘍学講座博士
Consultant Pediatric Hematologist/Oncologist, University
Childrens Hospital

氏 名：ガブリエラ・カラミヌス, Gabriele Calaminus

2. 主任研究者

所属・職名：獨協医科大学 越谷病院 小児外科教授

氏 名：池田 均

受入研究者

所属・職名：千葉県がんセンター・センター長

氏 名：中川原 章

3. 招へい期間

平成 25 年 1 月 24 日～平成 25 年 2 月 7 日（15 日間）

4. 研究活動の概要

1 月 24 日 成田空港着 NH210 便 16:15 到着。

1 月 25 日 慶応大学医学部(東京都信濃町) 日本小児固形腫瘍臨床
試験グループ総会同時期開催に参加した。

1 月 26 日 慶応大学医学部(東京都信濃町) 日本小児固形腫瘍臨床
試験グループ総会同時期開催に参加した。講演「Childhood cancer:
rising to the global challenge」、「The German Society of Pediatric
Oncology and Hematology (GPOH)」、「The University Hospital of and
the Department of Pediatric Hematology and Oncology in Münster,
Germany」を日本小児固形腫瘍臨床試験グループ総会参加者(参会者約
200 人)に対して行った。

1 月 27 日 慶応大学医学部(東京都信濃町) 日本小児固形腫瘍臨床
試験グループ総会同時期開催に参加した。

1 月 28 日 千葉県がんセンター(千葉市中央区仁戸名)に来訪。 中川原
章センター長・永瀬浩喜研究局長と面談(14～15 時)し、小児血液腫瘍の
国際共同研究について意見交換を行った。

1530～1730 千葉県がんセンター集談会にて講演(参会者約 40 名)。演
題は「Childhood cancer: rising to the global challenge」、「The

European Research Network ENCCA」、「The German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH)」、「The University Hospital of and the Department of Pediatric Hematology and Oncology in Münster, Germany」、「Germ Cell Tumors (GCT) in Childhood and Adolescence the MAKEI-Experience」を行った。

その後千葉県こども病院 沖本由里先生、角田 治美先生、種山 雄一先生を交えて懇談した。

1月29日 財団法人がんの子供を守る会(東京都台東区浅草橋 1-3-12)訪問。山下公輔理事長、石川事務局長、千葉県がんセンター中川原章センター長と2月15日の「国際小児がんの日」について、小児がんの早期診断を促すための啓発活動を全世界で展開すべく意見交換を行った。また、ICCCPO (International Confederation of Childhood Cancer Parent Organization、国際小児がん親の会連盟)とSIOPおよびSIOP ASIAとの連携について意見交換を行った。

1月30日 千葉県こども病院(千葉市緑区辺田町 579-1)を訪問した。血液腫瘍科 沖本由里先生、角田 治美先生に千葉県こども病院における小児血液腫瘍の治療の実際をご紹介いただいた。また、小児血液腫瘍病棟の患児及びその保護者と懇談し、意見を聴取した。

財団法人 ちば国際コンベンションビューロー (千葉市美浜区中瀬 2-6 WBG マリブイースト 14階)を訪問。石井 清昭専務理事と面談し、幕張メッセ国際会議場、幕張海浜公園見浜園松籟亭をご紹介いただいた。将来の日本における国際小児がん学会の開催の時期、場所、開催地などの可能性について意見交換を行った。

1月31日 東京医科歯科大学小児科学教室(東京)を訪問し、水谷修紀教授と面談し、小児血液腫瘍の国際共同研究について意見交換を行った。また、小児科学教室にて講演「Germ Cell Tumors (GCT) in Childhood and Adolescence the MAKEI-Experience」を行った(参会者約20人)。

2月4日 京都府立医科大学小児医療センター(京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町 465)を訪問。吉川 敏一学長と面談し、京都府立医科大学の概要をご紹介いただいた。小児科学教室細井創教授と小児横紋筋肉腫の診断・治療法について、京都府立医科大学小児科学教室の研究発表を聴取し、意見交換を行った。その後旧附属図書館棟階段教室で講演を行った(参会者約40人)。演題は「The German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH)」、「The University Hospital of and the Department of Pediatric Hematology and Oncology in Münster, Germany」、「Germ Cell Tumors (GCT) in Childhood and Adolescence the MAKEI-Experience」であった。

2月5日 京都府立医科大学小児医療センター(京都)にて研究打ち合わせ(小児血液腫瘍の国際共同研究について)を行った。その後小児科学教室細井創教授と共に国立京都国際会館を訪問し、将来の日本における国際小児がん学会の開催の時期、場所、開催地などの可能性について意見交換を行った。

2月6日 東京大学「総合がん研究国際戦略推進」寄付研究部門 赤座英之特任教授、河原ノリエ特任助教を訪問し、国際レベルでの癌予防戦略構築の可能性について河原助教から説明を受けた。また、同教室で取り組んで居られる、「がんをグローバルヘルスアジェンダにするための政策提言」について意見交換を行い、小児がんについてもグローバルヘルスアジェンダに取り入れていくことを議論した。

同日がん研有明病院を訪問し、北川知行国際対癌連合（Unio Internationalis Contra Cancrum:International Union Against Cancer）理事に面談し、「がんをグローバルヘルスアジェンダにするための政策提言」について意見交換を行い、小児がんについてもグローバルヘルスアジェンダに取り入れていくことを議論した。

2月7日 成田 12:20 発 NH209 便にてドイツへ帰国した。

5. 共同研究課題の成果

I. ガブリエラ・カラミヌス博士によって、小児がんの全般的な現状について説明が行われた。現在の世界人口は約70億人に達し、その26.3%が15歳未満の小児人口である。小児がんは比較的その発生頻度が低い疾患であり、米国では10万人の小児当りおよそ8-15人の新規患者が発症すると報告され、またその80%以上が生存すると報告されている。この高い生存率は1950年代（ほとんどの小児がん患者が生存できなかった年代）からの治療法の向上がその要因とされている。この驚くべき改善は、先進国での治療研究と治療プロトコルの遵守によってもたらされたものである。しかしながら、未だに先進国においても小児がんは死亡原因の第2位に位置している。

International Society of Pediatric Haematology and Oncology (SIOP)
国際小児血液がん学会は、全ての大陸での小児がん患者の科学的で政治的な諸問題を探求する世界最大の組織として、1969年に設立された。今日医師、看護師、心理士などから1500人以上の会員が所属している。SIOPは国際小児がん患者の親の会である**The International Confederation of Childhood Cancer Parent Organizations (ICCCPO)**と強い連携関係を形成している。SIOPの大目標は“小児がんで亡くなる子供を無くそう”である。この大目標を実現するために、(1)小児がん患者が最先端の治療とケアを受けられる、(2)全世界の全ての小児がん治療に携わる人たちがネットワークやミーティングを通じて最新の知見に接することが出来る、(3)小児がん患者が最良の治療と緩和ケアを受けられるように、ケアを行う人達をサポートする、(4)小児がん治療後の適切な長期フォローアップを主張する、の4項目をSIOPのミッションとする。SIOPには、発展途上国の小児がん患者の諸問題を解決するための組織が構築されている。**Paediatric Oncology in Developing Countries (PODC)**の指揮の下に、緩和ケア、治療ガイドライン、機関間提携、教育、小児がん登録、適応プロトコルなどを担当する12のワーキンググループが存在する。世界の小児が

ん患者の20%のみが効果的な治療を受けることが出来る状況であるが、近年では小児がんへの支持がSIOPの政治的活動の主体となっている。小児がん患者がどこに住もうとも、ケアや治療や生命を救いうる薬剤を受けられるように、行動を起こして行かねばならない。SIOPは大陸間に小児がんのためのグローバルネットワークを確立し、これによって小児がんを世界的な挑戦から世界的なチャンスへと変換することを目的とする。

この講演によってSIOPの現状とその目的、特に発展途上国への支援体制が明らかとされ、今後の日本の小児がん治療研究グループのあり方を検討する上で非常に重要な知見が得られた。

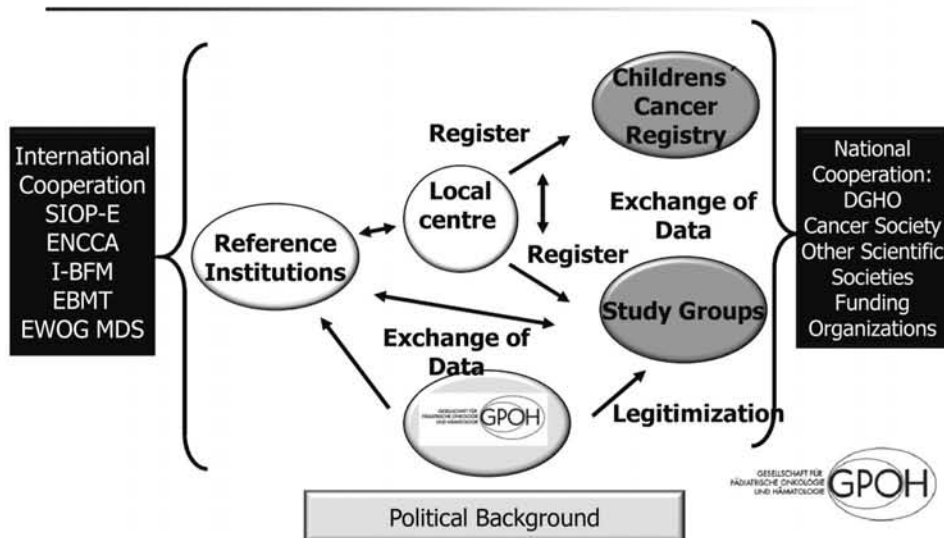
II. ガブリエラ・カラミヌス博士によって、ヨーロッパにおける小児がん治療研究の体制の全般的な現状について説明が行われた。**ENCCA (European Network for Cancer in Children and Adolescence)**は2011年にEUによって設立され、ヨーロッパにおける小児がん研究の協力体制を形成かつ促進することを公的な目標としている。この使命を達成するために、ENCCAは知識の断片化を解消し、コミュニケーションを改善するのである。既存の様々な小児及び思春期のがん患者の臨床試験研究グループのネットワーク形成によって、ENCCAは継続的にヨーロッパバーチャル研究所を小児及び思春期のがん患者の臨床及びトランスレーショナルリサーチのために形成する。ENCCAは関連するステークホルダーを統合し、プロジェクトを確実なものとするそれらの専門的知識と視点は、がん患者を中心に据えた包括的なものとなる。

ENCCAは以下の事項を実行する

1. 臨床試験の先進的なデザインと方法を促進する
2. 技術、知識共有、先進治療へのより良いアクセスを可能にして治療戦略を一致させる
3. 長期合併症を重点に置き、小児及び思春期のがん患者のQOLを改善する
4. 共通の倫理指針を提唱し、ヨーロッパ臨床研究指針の実施に伴う倫理上の問題を検証する
5. 研究の機動性、継続的な臨床研究デザインと患者家族へ有益な情報を強化する

参加各国と研究施設を下図に提示する。

GPOH Activities Network and Cooperation

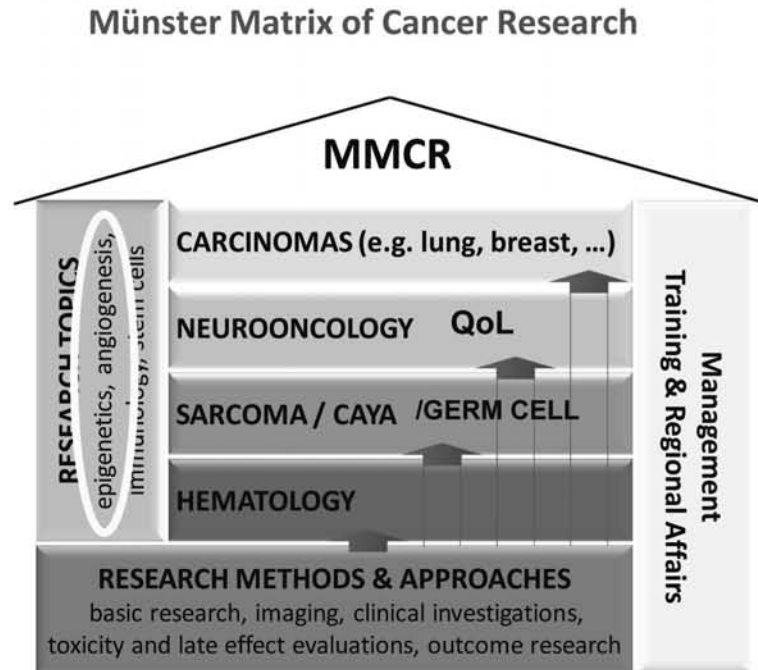


これらの GPOH についての情報は現在の日本の小児がん研究における各臨床研究グループの協力体制の再構築、さらにその将来的な運営について極めて重要な情報となりうるものであった。

IV. ガブリエラ・カラミヌス博士によって、University Hospital Münster とその小児血液・がん部門の構造と組織が説明された。

University Hospital Münster (UKM; <http://klinikum.uni-muenster.de/>) と the Westfalian Wilhelms University Münster (WWU; <http://www.uni-muenster.de>) の双方にがんの臨床・研究は重要な課題であった。これらの統合的ながんセンターが 2007 年に設立された。UKM はドイツの医学臨床・研究の指導的な病院であり、公的施設である。UKM の小児血液・がん部門はドイツ最大の小児血液・がん部門であり、基礎と臨床研究を実施するために優れた環境が整備されている。UKM 小児血液・がん部門は多くの全国的及び国際的な研究ネットワークを調整している。中央臨床試験センターとの協力によって、UKM 小児血液・がん部門は the international EWING 2008 trial (Chair Prof. Heribert Jürgens, coordinator Prof. Uta Dirksen), the International SIOP CNS GCT trial [intracranial Germ cell Tumors (Chair Gabriele Calaminus)], the NH-BFM 2012 registry および the German Germ Cell Tumor registry について現在その調整を担当している。The EURO EWING グループと Münster の国際ユーイング試験センターは、ユーイング肉腫臨床試験の世界最大のグループである。ガブリエラ・カラミヌス博士が主催する QOL ユニットはドイツ小児がん患者の QOL 研究の先端的な部門であり、長期合併症サーベイランスに関わっている。同部門は German Cancer Foundation の支援を受けてドイツ小児がん患者の QOL と生活の実態について最初の基礎調査に取り組んでいる。さらに、これらの

QOL 研究に必要なバイオインフォマティクスシステムの開発にも Münster は関わっている。これらの組織の構造（Münster Matrix of Cancer Research）を下図に示す。



これらの UKM 小児血液・がん部門についての情報は、現在日本において小児がんの拠点病院が整備され、さらに中核センターが整備されることが予測される現状において、極めて有効な情報であると思われた。

V. ガブリエラ・カラミヌス博士によって、MAKEI グループによる小児及び思春期胚細胞腫瘍の治療研究の現状が説明された。

小児及び思春期胚細胞腫瘍は、小児及び思春期がん患者の 3-4% を占める疾患である。1983 年に設立されて以来、頭蓋内胚細胞腫瘍は SIOP にて、頭蓋外胚細胞腫瘍は、Nederland Belgium, Austria と Switzerland の協力体制で実施されてきた。

頭蓋外胚細胞腫瘍の治療研究の目的は、予後良好群の治療減弱と予後不良群の生存率向上である。これまでの研究によって、10 歳以上の非生殖腺腫瘍及び転移が予後不良の因子であることが判明し、生殖腺原発で限局性の場合には治療の減弱が可能となった。化学療法はシスプラチン+エトポシド、またはシスプラチン+エトポシド+イホマイドが標準となっている。

1996 年の SIOP 主導の頭蓋内胚細胞腫瘍プロトコールは全ヨーロッパから 600 人以上の登録を受けた。限局性胚細胞腫瘍の予後因子として脳室部位が抽出され、新しい SIOP CNSGCTII では放射線治療の対象となった。非胚細胞腫瘍では、診断時の AFP 高値と第一治療後の残存腫瘍が主な予後因子であった。因って、外科切除は可能なら化学療法施行後に設定され、AFP が > 1000ng/ml の患者は第一治療がさらに強化され

た。The SIOP CNS GCT II トライアルは2012年に開始され、2016年まで施行される予定である。

これらのMAKEIグループによる小児及び思春期胚細胞腫瘍の治療研究の現状についての情報は、今後の日本における小児及び思春期胚細胞腫瘍の治療研究の立案及び実施と国際共同研究の可能性を考える上で極めて有益な情報であった。

6. 成果の評価

神経芽腫の臨床研究・トランスレーショナルリサーチにおける課題は、国内の諸課題とそれに関連して海外諸国との連携が必要とされ、その国際協力における諸課題の二つに大別される。

日本の国内における課題は、1. 治療研究の基盤の強化、2. 各治療研究グループとの連携と中央診断・事務化、3. ドラッグラグの解消などが挙げられる。課題1については現在治療研究グループ運営を公的研究費によって行っているが、NPOの設立を含めて財政面の強化が必要であろう。また課題2と関連して事務局および診断センターの集約化が経費節減に繋がるが、今回カラミヌス博士から得たSIOPおよびENCCAのあり方についての情報は、この解決に繋がる重要なモデルと考えられた。課題3については抗GD2抗体の治療導入が神経芽腫では大きな対象であるが、SIOPとの連携による早期導入に向けて、SIOP理事長であるカラミヌス博士との連携が今回深まったことは意義深い。国際協力の必要性における課題としては、1. アジアを目指した国際共同研究の推進が必要とされていること（日本の患者数から見ても短期間で十分な症例数を確保するのは困難であり、近隣諸国との連携が必要となる）、2. 1に関連して既に発展途上国支援を行っているSIOPとの連携をどうするか、などが挙げられる。現在SIOPとの連携によって、受け入れ研究者千葉県がんセンター長中川原章博士が中心となってアジアにおけるSIOPのあり方が検討されており、今回のカラミヌス博士との関係各位の面談によってこの検討が一層促進された。神経芽腫の臨床研究・トランスレーショナルリサーチが国際協力によって推進される基盤が形成された。

主任研究者 池田 均

7. 外国人研究者のレポートは別添のとおり

The Situation of Pediatric Hematology and Oncology in Japan: an observational report

Gabriele Calaminus MD, President International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Board Member, German Society of Pediatric Oncology, (GPOH), Chair international SIOP CNS GCT trial, University Hospital Münster, Germany

The research institute and cancer centre of CHIBA chaired by Prof Akira Nagakawara, Japan has invited me to stay as a visiting scientist between the 24th of January and 7th of February 2013 and to give several scientific lectures at leading clinical and research institutions in CHIBA, Tokyo and Kyoto.

The purpose of the lectures were to exchange information on , the Global Pediatric Hematology and Oncology Society SIOP, the European research work ENCCA, the structures of the German Society of Pediatric Hematology and Oncology GPOH and about my research field on Intracranial Germ Cell Tumors. This disease group is of special interest for Japan, as the incidence of CNS GCT is high.

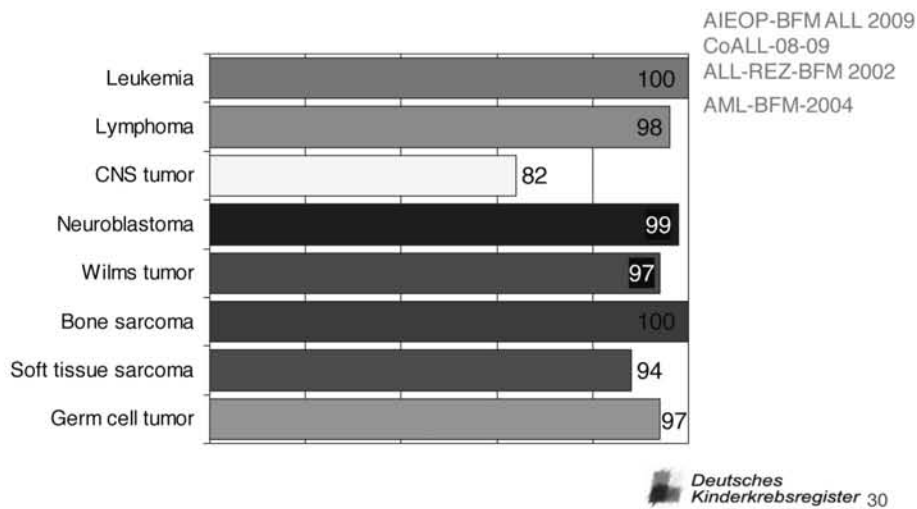
The Japanese colleagues were also especially interested in the work structures of the International, European and German Clinical trial groups. The reason therefore is though study groups for specific disease platforms are established in Japan, to date no umbrella organization is existing for Pediatric Hematology **and** Oncology. The study groups are more stand alone activities linked to specific research interests of University hospitals and individual researchers.

Japan has about 127 Million Inhabitants. As the age distribution is comparable to European countries about 3000 new pediatric cancer cases per year can be expected.

Up to now there is no national childhood cancer registry in place in Japan, so countrywide epidemiological data are not available, which map the incidence of the different diseases comprehensively but also regionally. The already existing study groups can contribute to this information but the data are epidemiologically seen not very valid.

For example in Germany since 1980 a German Childhood Cancer Registry (GCCR) was created and all children with cancer (≤ 18 years of age) are registered now from the treating institutions into this registry (see figure 1). If the registered patient is treated according to a protocol and the parents have given consent for data transfer to the responsible data centre for the disease protocol, the information are send from the CCR to this data centre.

Figure 1:
 Childhood cancer treatment in Germany:
 Recruitment into GPOH trials and registers (%)

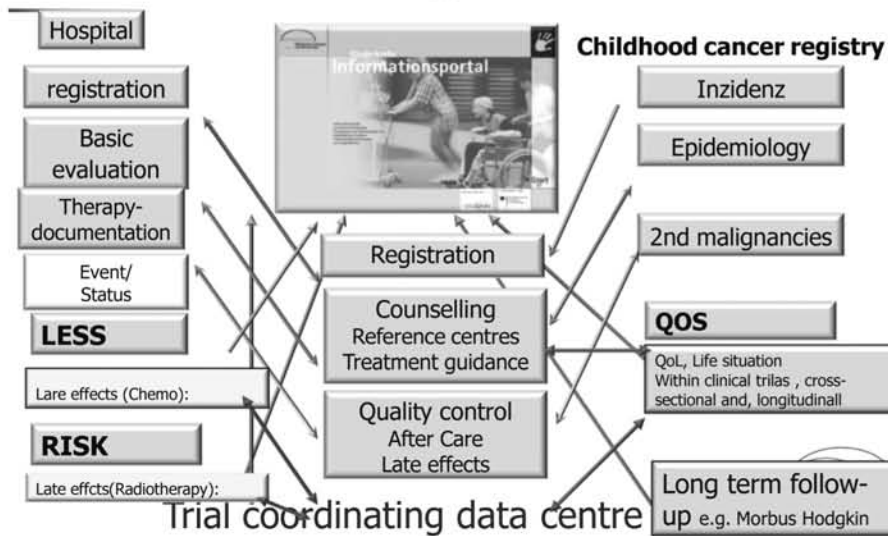


In the future In Japan under the lead of the Chiba cancer centre (Dr. Kamijo) it is planned now to establish a computerized system of data collection of all information from childhood cancer patients from all institutions. The system is internet based and contains also follow-up information after the end of treatment. These data can also be provided from the patients themselves. It is planned to get with this system more accurate data on incidence, complications and long term effects

Data centres :

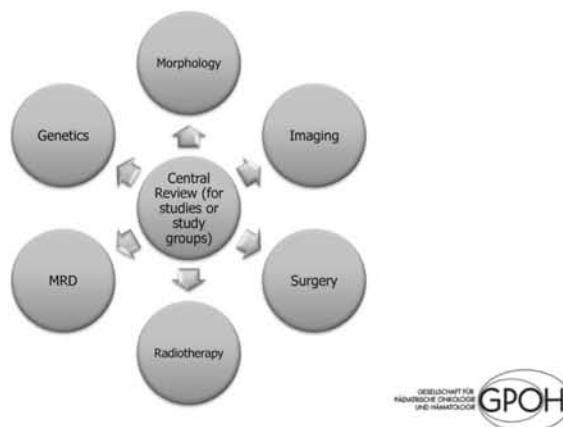
In Germany as described above the information concerning registration of a new patient is distributed to the disease specific data centre, if parents/patients have given their written consent. Such as structure is partly established at the data centres in Japan but as no national childhood cancer registry is established these data are not exchanged. If the new sytem is in place in Japan it will be an important task to link the data collected at the data centres to the national registry. Up to now, about 30 data centres responsible for different childhood cancer disease are established in Germany. In Germany there is a network of data exchange at diagnosis, during treatment and follow-up in place which includes, the treating institution, the registry, the reference institutions and the data centres responsible for the disease. (Figure 2)

Figure 2: **GPOH Activities**
Acute and Long Term Care



In Germany there is also a common system of reference institutions established that are used by different disease groups (Figure 3).

Figure 3: **GPOH Activities**
Reference Institutions



In Japan for some disease groups reference institutions for a special diagnostic tools are existing, e.g. For Neuroblastoma CHIBA is evaluating about 70% of all samples from new cases in Japan, for Leukemia Tokyo Medical and Dental University (Prof. Mitzutani) and for Rhabdomyosarcoma, Kyoto Medical University(Prof. Hosoi) are offering diagnostic profiles, but there is no common agreement within the Japanese trial groups up to now, to use these expertises for all new cases.

A point which makes cooperation so far also difficult is the separation of systemic diseases such as leukemia and solid tumors. Such a fusion is of utmost importance. In Germany leukemia groups and solid tumor groups have built up a common platform in 1990.



Talk and discussion at KEIO University with members of the Japanese Pediatric Oncology Society about the structure of Pediatric Hematology and Oncology in Japan and Germany

The Pediatric Oncology research Structure in Japan:

At my visit in Japan I had the chance to see three research institutions: The Chiba Cancer Centre, the Medical and Dental University at Tokyo and the Prefectural University of Medicine in Kyoto. The CHIBA Cancer Research Centre is linked to the CHIBA Cancer Centre, where mainly adult patients are treated. The Institutions in Tokyo and Kyoto also have Pediatric Oncology Units.

The clinical system of childhood cancer care in Japan:

During my visit in Japan I had the chance to visit 3 Pediatric Hematology and Oncology Departments: One at the Children's Hospital in Chiba, one at the Medical and Dental University Hospital in Tokyo and one at the Medical University Hospital in Kyoto.

The Chiba Childrens Hospital.: The Chiba Childrens Hospital is the biggest Childrens hospital in the prefecture . but is not linked to the University Hopsital in Chiba, where the adult cancer patients are treated and also some children and where the research is taking place. The Pediatric Hem/Onc ward lead by Dr. Okimoto has about 20 beds. All patients are treated as inpatients and stay for the whole time of their treatment in the hospital. So there is not a quick turnover rate possible for admission of new patients .



Pediatric Oncology Ward at Chiba with Dr. Okimoto and Staff at a reunion with the children



Dr. Okimoto with her colleagues from neurosurgery after a case discussion about a patient with Intracranial GCT just admitted to the ward

The Pediatric Hematology and Oncology Department at the Medical and Dental University of Tokyo (Prof. Mitsutani).

This ward has 40 beds but including also patients with other childhood diseases. The department was well equipped and also included BMT facilities.

Lecture at Medical and Dental University of Tokyo(lead Prof. Mitsutani)about Intracranial GCT



The Pediatric ward at the University Hospital in Kyoto (lead Prof. Hajime Hosoi)

This ward also had 40 beds, with a clear division into different disease groups, the equipment of the ward is excellent.

Picture with a girl cured from cancer who could leave the hospital the other



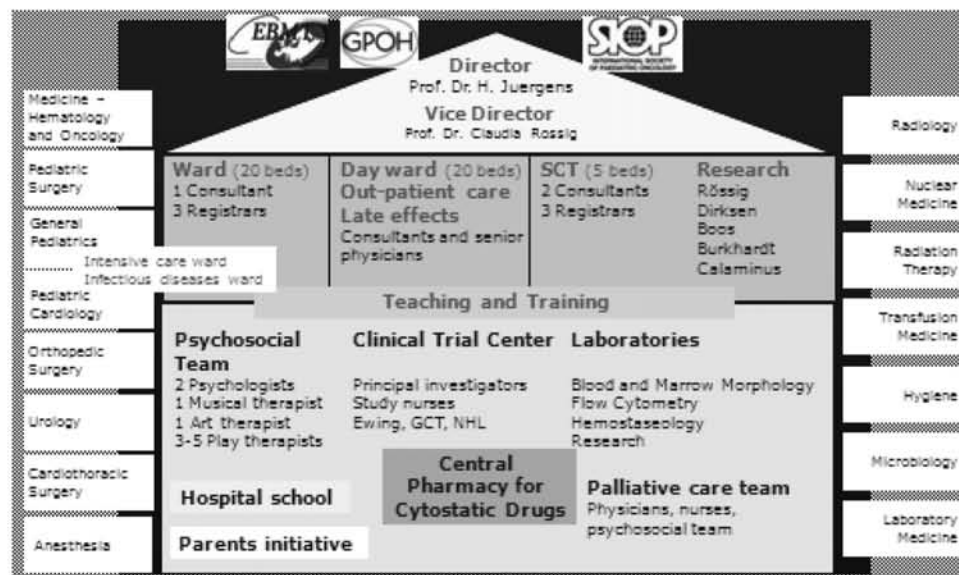
day

But also in these two institutions children with cancer stay for the whole time of their treatment in hospital. This is the same for all hospitals treating children with cancer in Japan. As already stated before, Japan has to expect 3000 new childhood cancer cases a year. The low possible admission rate within a year to one centre is the reason why more than 200 centres in Japan are treating children with cancer. The disadvantage of such a system is clearly the difficulty to gain expertise in treating children with cancer as most of these hospital will only see a few cases. The other disadvantage are the costs that come along with maintaining such an inpatient system: e.g. In Germany which is also a foederalistic country about 50 Institutions are treating children with cancer, and it is recognized that there are still too much centres and we are currently cutting the numbers down.

The system in Germany has evolved into a complete different direction concerning delivering treatment and care for children with cancer, to date about 60 to 70% of the patients are treated in the day clinic. This enables a high turnover rate for patients admission as pretreatment diagnoses, application of chemotherapy which does not need 24h infusion and also treatment of infections by i.v. therapy, can be done on an outpatient base.

Figure 4 : In-and outpatients treatment in Germany example University Münster ,Ped/Hemonc Department

Structure and organization of Pediatric Hematology and Oncology Muenster



What was visible also in Chiba was the lack of doctors for Pediatric Hematology and Oncology and also of well trained nurses. Up to now there is no curriculum for nurses to be trained as oncology nurses. As told by Prof. Mitsutani, in 2012 a curriculum was started for education and training of Pediatric doctors to become a Pediatric

Hematologist and Oncologist. The specific situation of Chiba in comparison to the centres in Tokyo and Kyoto is also that as no research activities are attached, the CHIBA Childrens hospital seems to be of minor interest for young doctors to be trained in Pediatric Hem/Onc. There in Tokyo and Kyoto young doctors were also clinically working and some of them also had established their own research projects.

The Role of the parents organization in Pediatric Hematology /Oncology in Japan

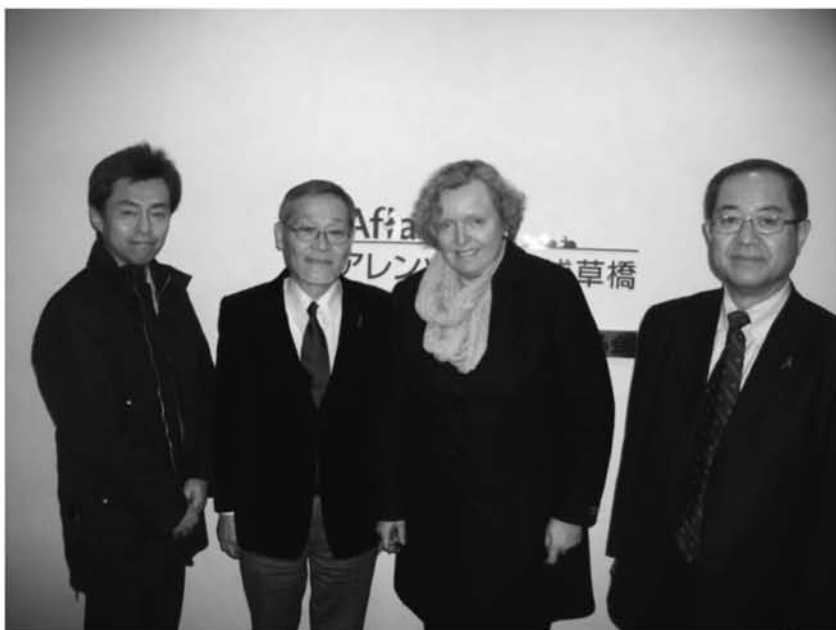
As in all high developed countries the success of treating children with cancer and the achievement of high survival rates is strongly linked to the foundation of national parents organisations .

In Japan since 50 years the parents organization is supporting children with cancer and their families to help during their stay at the hospital, to help for schooling and education, to support financially e.g. transportation from home to hospital . The parents organization in addition have built up so called parents houses, where the families can stay when their child is at the hospital . These parents houses also give space for privacy and exchange with other parents. There are also social workers and psychologists working to help the families to cope with the situation and also assist for necessary applications to get coverage of extra costs.

So there is a strong input. In Germany the Childrens Cancer Association is also supporting clinically linked research activities. Specifically they support the German Brain tumor network.

The support of patients directed research could also be a field to invest in Japan from the Site of the parents association. This should be discussed.

Meeting with Mr. Yamashita (Middle) , President of the Japanese Childrens Cancer association



The need for international collaboration:

During my lectures at CHIBA Cancer Research Centre and at Kyoto Prefectural University of Medicine I also introduced ENCCA.

Meeting with researchers from CHIBA Cancer Research Centre



Lecture at Prefectural University of Medicine



Kyoto

In 2011 the European Network for Cancer Research in Children and Adolescents (ENCCA) was initiated as an EU FP7 network of excellence as a network of 33 high-level European research institutes and organisations. This network aims to integrate all stakeholders involved in the paediatric oncology field in a common action to facilitate the access to treatment and standards of care across Europe. The aims are

to reduce the still existing gaps and limitations in paediatric oncology across Europe and to create a . European Clinical Research Council (ECRC) through the collaboration of the existing European Clinical Trial Groups (Figure 5). Close links will be established with all professionals in the field, including parents and patient groups, The final result is the creation of a sustainable “European Virtual Institute” integrating clinical and translational research in childhood and adolescent cancers (Figure 6).

Figure 5 : European research group liased under ENCCA

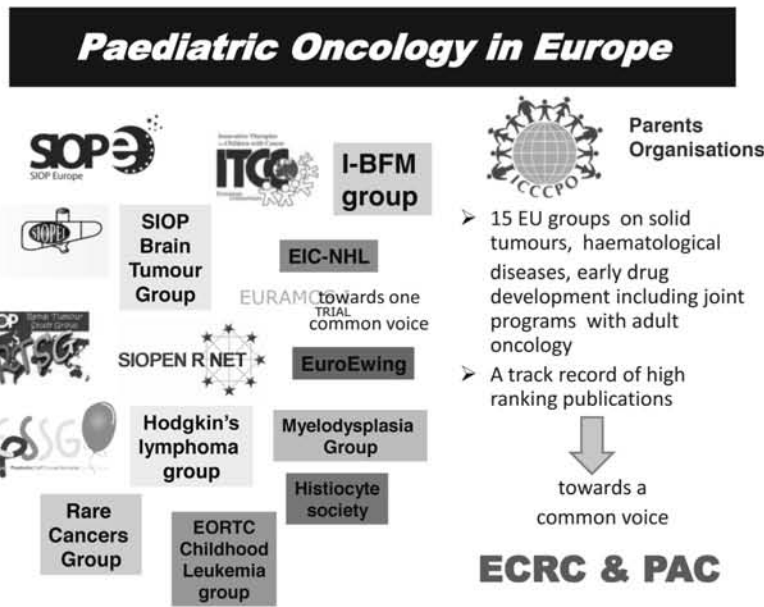


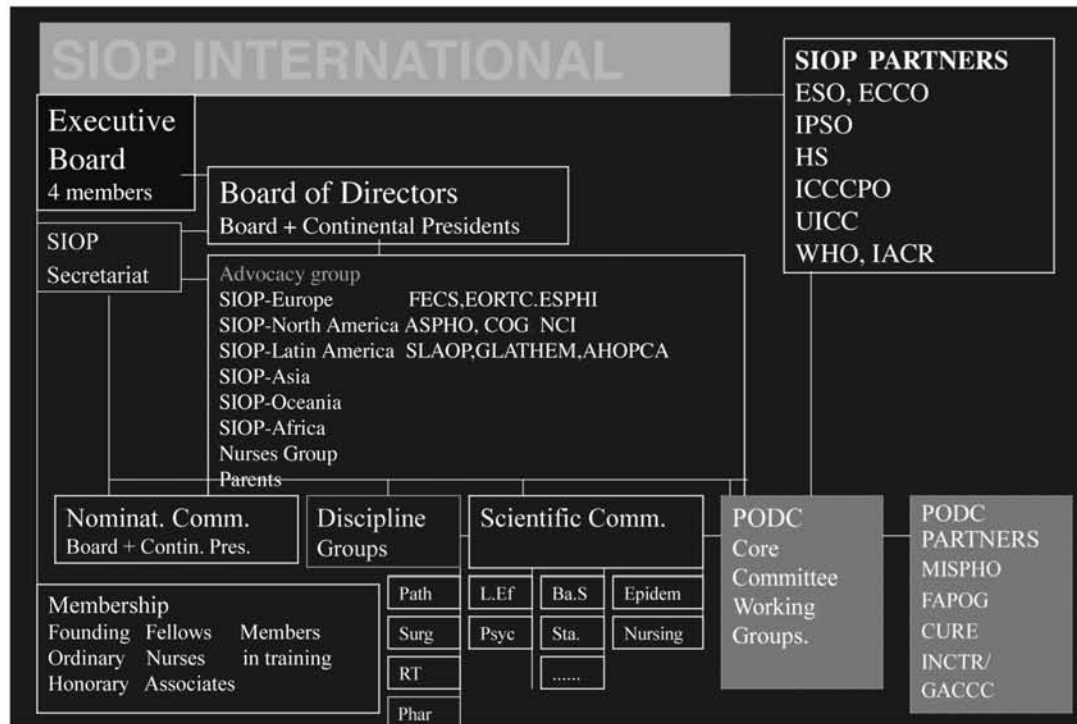
Figure 6: Partners of ENCCA and distribution of research projects



Another field of collaboration which has started to flourish with Japan's input is the engagement of Japanese scientists in SIOP. SIOP is the world leading organization which unites all care givers dealing with childhood cancer worldwide. There is also a strong relation to the international parents organization.

SIOP has continental branches, which SIOP Asia is one of them .

Organisational structure of SIOP International



Recently to facilitate common research interests and to build up a research platform. SIOP Asia has under the lead of Akira Nagakawara (President SIOP Asia) founded APHOG (Asian Pacific Pediatric Hematology and Oncology). Several Initiatives are started to elaborate common activities with partners e.g. from CHINA, India and from South Korea and Taiwan for clinical trials and research activities in Pediatric Hematology and Oncology. This will also be important to set up new research partnerships and to exchange views on how to build up Pediatric Hemato-Oncology Networks in the future.

Conclusion:

Japan constitutes a high level of care and treatment for Children with Cancer. In terms of cost effectiveness it is not ideal. More impact should be given to establish day clinic treatment. Along with this the centres where children with cancer can be treated should be reduced. This will also result in a better education for doctors, who want to become a Pediatric Hematologist and Oncologist, as they can see far more patients in one centre and get more experience.

It is also important to better link research and clinical activities. Aside from basic research there is an investment necessary in more translational and even clinically oriented research in Pediatric Hematology and Oncology. The first step will be the fusion of Hematology and Oncology under the roof of one Pediatric Hematology and Oncology Society.

There should be more links also concerning grants for research activities and structural planning of care structures with the parents association. This would help also to reduce costs and to get into a strong alliance with parents to fight and promote for Childhood Cancer in Japan.

Last I would like to thank the Japanese Foundation of Multidisciplinary Treatment of Cancer of the Japanese Government to invite me as a foreign scientist to come to Japan. Within my two weeks stay in Japan I have experienced aside of high level scientific discussions and very interesting clinical visits extraordinary collegiality and hospitality.

For me it was an outstanding experience, as a scientist, as Pediatric Hematologist and Oncologist and as a human being, which I will never forget.

I hope with my visit I could also give to my colleagues a view on the Japanese system from outside and report on interesting other models. Clearly I hope that scientific collaboration between Japan and Germany in Pediatric Hematology and Oncology could be strengthened with my visit and that also the relation with the Japanese Pediatric Hematology and Oncology and SIOP will get closer. To have a SIOP meeting in Japan in the near future would be a first important step to facilitate such activities.

Gabriele Calaminus , MD, March 2013

Ⅱ 若手研究者育成用事業

成人 T 細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立 およびその HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究

1. 若手研究者氏名 高森 絢子

2. 研究期間

平成24年4月1日～平成25年3月31日

3. 受入機関

名称：東京医科歯科大学大学院

所在地：東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学

4. 受入研究者

所属：東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 免疫治療学分野

職名：教授

氏名：神奈木 真理

5. 研究活動

①概要

平成24年4月1日より神奈木真理教授の下において ATL の根治を目指した細胞療法の確立に関する研究に従事した。

②内容

ATL はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) が引き起こす白血病で、HTLV-1 感染者の約 5%が発症する。ATL の発症率自体は高くはないが化学療法抵抗性で予後が大変悪い疾患である。しかし近年同種造血幹細胞移植療法やモガムリズマブを投与する抗体療法が治療として有効であることがわかってきた。以前我々はウイルスタンパクの Tax に対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) のエピトープを同定し Tax 特異的 CTL が移植後寛解に至った方から検出されたことを報告した。また我々は ATL 患者の方の末梢血からは Tax 特異的 CTL が殆ど検出できず、検出できた場合においてもその機能は失われており、さらに一部の無症候キャリアの方でも Tax 特異的 CTL の機能が減弱していることを報告した。これらの事から HTLV-1 に対する CTL の機能の維持、回復が ATL 治療並びに予防に効果があると考えられた。そこで我々は ATL の新たな治療法としてペプチドパルス樹状細胞療法を提案し九州がんセンターをはじめ他施設の先生方と共に現在第一相試験を実施している。ペプチドパルス樹状細胞療法とは患者さま自身の細胞から *in vitro* で樹状細胞 (DC) を誘導し、CTL のエピトープペプチドをパルスした DC を生体内に戻すことによって、抑制状態にある HTLV-1 特異的 T 細胞応答を再活性化し、新たにナイーブから HTLV-1 特異的 CTL を誘導し抗腫瘍効果を狙うものである。そして将来的には ATL の早い時期での治療もしくは、無症候キャリアの ATL 発症予防も視野に入れた免疫療法である。私は第一相試験への登録が可能かどうかの適応検査

及び実際にペプチドパルス樹状細胞療法を受けられた方のその後の免疫応答の評価に携わった。適応検査及び治療後の免疫応答は Tax 特異的 CTL の頻度ならびに機能で評価した。Tax 特異的 CTL はテトラマーを用いフローサイトメーター (FACS) で検出した。Tax 特異的 CTL の機能は末梢血単核球 (PBMC) を CTL のエピトープペプチドで刺激したときの IFN- γ 産生能ならびにペプチド刺激後 13 日での Tax 特異的 CTL の増殖能を評価し測定には FACS を使用した。さらに CD8 陽性細胞による HTLV-1 抑制能を調べるために、PBMC と PBMC から CD8 陽性細胞を除去した集団を 7 日間培養し、培養上清中のウイルスタンパク p19 の濃度を ELISA で測定した。

③成果

ペプチドパルス樹状細胞療法開始前後でこれらの免疫応答を調べることにより臨床経過を説明する知見の一つとなった。

④受入研究者の評価

高森さんは、鶴池班で進行中の造血幹細胞移植や免疫療法の臨床試験において HTLV-1 特異的 T 細胞免疫の解析の中心的な役割を果たしている必要不可欠な人材です。造血幹細胞移植の臨床試験は、現在、臍帯血を用いた試験 (第 5 期) が行われていますが、その前の骨髄を用いた試験 (第 4 期) のフォローアップも平行して進行しています。さらに、鶴池班で新規に開始された ATL に対する免疫療法の評価のためにも多くの免疫解析が必要です。また、以前から無症候 HTLV-1 感染者の免疫解析も続けています。このため、検体分離やアッセイが連日となり、同日に重複したり休日になることもあります。しかし、高森さんはこれらの仕事を厭わずこなし、質の高い貴重なデータの蓄積に努め、本研究に大きく貢献しています。

受入研究者 神奈木 真理

Ⅲ 研究支援者活用事業

成人 T 細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立 およびその HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究

1. 研究支援者氏名 高田 豊
2. 研究支援期間
平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日
3. 受入機関
名称：独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター
所在地：福岡県福岡市南区野多目 3 丁目 1-1
4. 受入研究者
所属：独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター・血液内科
職名：血液内科 部長
氏名：鶴池 直邦

5. 支援活動

①概要

平成 24 年 4 月 1 日より、がん集学的治療研究財団派遣の研究支援者として、上記 4 の受入研究者の下において、上記 5 の研究課題に関する研究支援を、特に下記の表 1 に示す研究支援を開始した。

表 1

- | |
|---------------|
| 1. 登録症例検体の連絡 |
| 2. 移植検体のキメラ解析 |
| 3. 検体の保存・整理 |

②内容

[目的と背景について]

研究支援の目的は、成人 T 細胞性白血病(ATL)に対する根治を目指した細胞療法の開発と HTLV-1 抑制メカニズムの解明に一助を為すことである。

成人 T 細胞性白血病(ATL)は HTLV-1 による感染が原因で起こり、日本では、特に西南部日本を中心にその発症が多いウイルス性疾病である。感染は乳児期母子感染によるものが大半であるため、一部の地方自治体では既に授乳時指導などを行って感染原因の枯渇に努めている。しかし、交通網の発達や経済活動の広がりのため感染者は未だに多く、発症者も国内各所に見られることが、近年 20 年間の感染者数を解析した 2008 年の全国調査報告や昨年実施の全妊婦検査等でわかってきた。ATL 発病は感染者の 2 - 5 % 程度であり、しかも、数十年潜伏後の壮年期以降に起こることが多い。我が国の長寿者人口の伸びは発症リスクの大きい高齢者キャリアーの人口をも増やしており、高齢患者に適した治療法の早急な開発が必要である。また、このウイルス性疾患はカリブ海沿岸をはじめ、日本以外の相当数の国々でも見られており、優れた治療法の開発は人々に待ち望まれている。

現在までに抗癌剤による治療が行われてきたが、疾病そのものが抗癌剤に抵抗性であるため根治することが極めて困難であり、寛解に導かれても早期の再発によりほぼ全ての患者を亡くしてきた。近年は、骨髄移植法や血液幹細胞移植法が比較的若い患者には安全に施行され少数の根治状態を得られてはいるが、50 才を超えた大多数の ATL 患者への移植治療の適応は、まだ確立していない。昨年 5 月発売の抗 CCR4 抗体ポテリジオは一部の ATL 患者に劇的に効果があるが、やはり全症例に有効ではなく、再発や使用不適格者も出ており、移植治療の重要性は変わらないことがわかってきている。本研究で高齢の長期生存者が存在している事実は、ATL 患者治療法確立のよき礎であり、対象者を更に広げた治療法の開発も望まれている。

白血病疾患の移植治療においては患者に適合するドナーを早期に確保することは、患者の生存に重要である。しかし、血縁者 HLA 一致ドナー (NST1, NST2, NST3)、非血縁 HLA 一致ドナー (NST4: 骨髄バンク由来) らが見つからない患者も多い。昨年度より始まった臍帯血移植プロトコール (NST5: 臍帯血バンク由来) は、今までドナーが選定できずに移植が受けられなかった患者群を救済することを目標にしている。

本研究の骨髄非破壊的血液幹細胞移植法では、レシピエントの造血機能を完全に破壊せず、徐々にドナー型造血機能に置換える。移植後の患者の初期造血環境は、ドナー由来とレシピエント由来の血液細胞が共存する、いわゆるキメラ状態が暫く続く。この状態を測定、解析するキメリズム解析で移植片の生着状況をモニターできる。移植後のよくある関連疾患として GVHD があるが、これはドナーの T 細胞が宿主に対して反応性となる為におこる疾患であり、皮膚や消化管、肝臓における炎症でよく知られる死因のひとつである。この診断と、皮疹を伴う ATL 再発との区別は通常困難である。本研究では、単核球、リンパ球、顆粒球のキメリズム解析を行っているので、レシピエント型 T 細胞が増加する原疾患再発と GVHD とを判別できる。また、同腹の兄弟姉妹ドナーからの移植も本研究では施行したため、キャリアードナー由来の ATL 発症確定診断も必要であるが、判別可能である。再発件数は本研究の評価において重要な評価項目であり、その由来 (レシピエント/ドナー) と件数についてもキメリズム解析データに基づいて十分な検討が可能となる。

[活動内容について]

本業務は、患者の移植治療方針が決定し仮登録が成立した後、移植前の患者とドナーの末梢血確保を行うことから始まる。以後の定期的な検体採取日程の連絡、採血管や必要書類の配付、検体の採取配送の事前把握から、受け取り、検体解析を行う。多施設による共同研究のため、定期検体の取りこぼしが無いように、検体採取案内を予定日の約 3 週間前に連絡して、リマインドする。2005 年度からの第 3 期研究体制 (NST3: 血縁者間移植) と 2008 年度より始まった第 4 期研究体制 (NST4: 非血縁者間移植) は新規登録を終了し、移植後臨床経過の評価に入りキメラ解析も継続中である。また、臍帯血を移植ソースとする NST5 が 2011 年 12 月より始動している。移植片は凍結状態で保存されているものを臍帯血バンクより提供を受けて移植が行われるので、ドナー検体を採血することは無くなるが、移植後の患者フォローはほぼ同様の方法と日程で行っている。

検体解析は、患者末梢血細胞のキメラ値の測定を行っている。各検体よりゲノム DNA をフェノール法により精製し、これを ABI 社製、AmpFl/ STR profiler kit にて PCR 反応を行い、生じた PCR 産物を蛍光分析する。キメラ値は個人識別の特徴的なピークに基づいてドナー細胞とレシピエント細胞の混合割合として求められ、解析完了後にこの値を各機関の担当医と研究班事務部に報告した。

ATL への学術的理解は年々進歩してきている。検体保存は、今後の新しい解析手法や現行値の再解析のためにも重要である。本研究では、解析に使用した各ゲノム DNA と、単核球が多かった患者の未使用分細胞及び外部委託検査の未使用分検体 DNA を回収し保管して将来の解析に備えることが、本研究計画書に唱われており、これを行った。

③成果

本研究において登録された全患者数は、2013 年 1 月 31 日現在までに 94 人であった。そのうち移植施行例は 71 人である。研究班のプロトコール別にして、下の表 2 に示した。登録患者の分布は、当初より各プロトコールで国立がん研究センターを基幹病院とした関東エリアと九州各県がその殆どを占めていたが、近年は大阪市立大による移植が研究班内で行われ、関西圏の患者の治療情報も加わっている。昨年 4 月以降の新規登録は NST5 が 4 件である。現在 3 例が移植施行されている。

本業務の中でのキメリズム解析件数は、長期観察や緊急の経過観察のためにフォローする NST1、NST2 の長期生存患者 9 人分も含めると、昨年 4 月以降、現時点

表 2. 各プロトコールへの登録者数

プロトコール	期間	仮登録	移植例数
第1期 (NST1)	2001.04-2002.12	18	16
第2期 (NST2)	2003.01-2006.03	20	16
第3期 (NST3)	2005.11-2011.09	26	20
第4期 (NST4)	2008.11-2011.09	26	16
第5期 (NST5)	2011.12-2013.01	4	3

(2013. 1. 31)までに 57 件(昨年度同期 54 件)であった。この中で再発疑いの患者 2 名の解析を行い、1 名は患者 T 細胞由来の再発であること、他方はドナー血液細胞由来の血液腫であることを報告できた。外注した検査検体の未使用分 DNA も現時点までに 56 検体(昨年度同期 56 検体)を回収保管し、NST3 開始以降の合計は 314 検体となった。本院で解析した検体数も、外注より回収保管した検体数も、ほぼ昨年と同数であった。

④受入研究者の評価

すでに、複数(NST1~5)の RIST 臨床試験のキメラを解析していただいているが、その検査の頻度も漸次増加してきている。高田氏のデータで臨床側から再検の必要

性や検査値についての大きなクレームなどを要求されたことはほとんどなく、その点からも彼が優れたデータをタイムリーに報告している結果であると判断している。高田氏のサポートの本研究班における貢献度は大きい。

受入研究者 鵜池 直邦

緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究

1. 研究支援者氏名 新幡 智子
2. 研究支援期間
平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日
3. 受入機関
名 称：筑波大学 医学医療系
所在地：茨城県つくば市天王台 1-1-1
4. 受入研究者
所 属：筑波大学 医学医療系
職 名：講師
氏 名：木澤 義之
5. 支援活動

①概要

平成 24 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において「緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究」課題に関し、特に緩和医療に携わる看護師の育成に関する研究の一環として行われた **End-of-Life Nursing Education Consortium Japan (ELNEC-J)** コアカリキュラム看護師教育プログラムの評価において研究支援を行った。

②内容

緩和医療に携わる看護師を育成するための教育プログラムとして、本研究班では平成 23 年度に **ELNEC-J** コアカリキュラム看護師教育プログラム(以下：**ELNEC-J** プログラム)を開発した。このプログラムは、10 モジュール(「モジュール 1：エンド・オブ・ライフ・ケアにおける看護」「モジュール 2：痛みマネジメント」「モジュール 3：症状マネジメント」「モジュール 4：エンド・オブ・ライフ・ケアにおける倫理的問題」「モジュール 5：エンド・オブ・ライフ・ケアにおける文化への配慮」「モジュール 6：コミュニケーション—患者の意思決定を支えるために—」「モジュール 7：喪失・悲嘆・死別」「モジュール 8：臨死期のケア」「モジュール 9：高齢者のエンド・オブ・ライフ・ケア」「モジュール 10：質の高いエンド・オブ・ライフ・ケアの達成」)から構成され、全国で普及へ向けた取り組みが行われている。本研究班では、昨年度この **ELNEC-J** プログラムの効果を評価するための評価指標の開発を行った。この評価指標は、緩和ケアやエンド・オブ・ライフ・ケアに関する知識を問う設問(モジュール 1～9：各 10 問)と態度に関する設問(モジュール 10：10 問)から構成され(合計 100 問)、信頼性・妥当性が確認されている。そこで、今年度はこの評価指標を使用し、**ELNEC-J** プログラムの有効性を検証することとなった。調査方法は、前後比較研究および **wait list control** を用いた無作為化比較試験の 2 種類を行った。

➤ 前後比較研究

2012 年度に全国各地で開催される ELNEC-J プログラムの研修会に自主的に応募した一般看護師で、各研修会の実施責任者が受講を認めたもので、本調査の協力について本人の自由意志に基づき同意が得られた者を研究対象とした。

調査方法は、2012 年度に ELNEC-J プログラムの研修会を開催予定の実施責任者に、メールで調査協力を依頼し、調査協力の同意が得られた実施責任者には、研修会の参加者を募集する際、研究協力の依頼があるため、研究事務局へ参加申込者の住所を教えること、参加申込者には後日研究事務局から調査依頼が直接送られることを伝えてもらった。そのうえで、参加申込者のリストを研究事務局に提出してもらい、もし研修会に応募する時点で対象候補者から同意が得られない場合はリストから除いてもらった。その後は、参加申込者リストの宛先へ個別に研究協力依頼書、研究趣意書、研修会受講前調査票、参加同意書、返信用封筒を送付し、研究協力への同意が得られる場合は、研修会当日までに無記名で回答し、封筒に厳封したうえで、同意書とともに研修会の受付に提出してもらった。また、実施責任者には、研修会初日までに、回収袋とともに対象者数分の調査票(研修会受講 1 週間後)と返信用封筒を送付し、研修会初日に受付で調査票の入った封筒を対象者から回収し、終了後に一括して、研究事務局へ返送してもらった。研修会受講 1 週間後の調査票は、研修会最終日に実施責任者より配布してもらい、郵送法にて回収した。3 回目の調査は、研修会受講 6 ヶ月後実施し、同様に回答を依頼した。回答形式は、モジュール 1~9 の知識に関する項目については、「正しい」「間違っている」「わからない」の 3 つの選択肢とし、モジュール 10 の態度に関する項目については、「とてもそう思う」~「全くそう思わない」の 5 段階評価とした。その他、対象者の背景因子に関する項目として、年齢、臨床経験年数、臨死期の患者のケア経験、教育経験などの項目も含めた。また、実施責任者には、研修会のプログラム内容、開催期間等についてメールにて回答を依頼した。なお、調査に際しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の審査を受け、倫理的配慮に十分努めた。

➤ Waiting list control を用いた無作為化比較試験

2012 年度に ELNEC-J プログラムの研修会の開催を希望しており、ELNEC-J プログラムの研修会を 2 回開催し、本研究への参加協力を同意を得た宮城県、大阪府を研究協力地域とし、研究協力地域にあるがん診療連携拠点病院等に勤務する看護師で、看護師の臨床経験年数が 3 年以上である者で、これまでに ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラムを受講したことがなく、ELNEC-J コアカリキュラム指導者養成プログラムも修了していない者とし、2 日間の研修会全日程に必ず出席できる者を研究対象者とした。

本研究では、wait list control を用いた無作為化比較試験を行うため、介入群と wait list control 群の対象者の差を最小限にするため、宮城県と大阪府それぞれでリクルートを行い、まず緩和ケア病棟・ホスピスの臨床経験の

有無、看護師の臨床経験年数において層別化抽出し、そのうえで、パソコンでランダムに発生した数値を使用し、無作為に2群に割り付けた。

調査方法は、研究協力地域にある各病院に依頼し ELNEC-J プログラムの募集案内を掲示してもらい、対象者のリクルートを行った。その際、研修会の日程（1回目：介入群・2回目（2ヶ月後）：wait list control 群）は、対象者が選択できず、研究事務局で無作為に決定されることを周知し、必ずそのことを了承したうえで申し込むよう依頼した。1回目の研修会と2回目の研修会は、それぞれの地域毎で2ヶ月間の間隔を空けた。調査協力の得られた対象者には、個別に研究協力依頼書、研究趣意書、研究申込書・参加同意書、研修会前調査票、返信用封筒の一式を申し込み時の住所に郵送した。対象者は、研究協力へ同意できる場合のみ調査票に無記名にて回答し、同封の返信用封筒に参加申込書・同意書とともに厳封したうえで研究事務局へ返送してもらった。研究事務局は、参加申込書・同意書および研修会受講前調査票を回収し、対象者を無作為に介入群と wait list control 群の2群に振り分けた。

介入内容は、2日間の ELNEC-J プログラムの研修会を受講してもらうこととし、プログラム内容は、モジュール1～モジュール10の全モジュールを使用し、それぞれスライドを用いた講義とともに、ロールプレイ、ケーススタディ、グループディスカッション、視聴覚教材といった教育技法を取り入れてグループワークを行った。また、プログラムの講師は、看護師への現任教育の経験が豊富で、これまでに ELNEC-J プログラムの講師を担当した経験が1回以上ある ELNEC-J 指導者とし、介入群と wait list control 群の講師・ファシリテーターは同じメンバーとした。すべての講師・ファシリテーターには、事前に作成したファシリテーターマニュアルを熟読してもらい、その内容に準じてプログラムを運営してもらった。

調査期間は、研修会受講前、研修会受講1週間後、研修会受講2ヶ月後、研修会受講6ヶ月後の計4回とし、郵送法による回収とした。調査内容は、前後比較研究と同様とし、研修会の満足度、難易度、臨床への有用性に関する項目を追加した。なお、調査に際しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の審査を受け、倫理的配慮に十分努めた。

③成果

➤ 前後比較研究

前後比較研究においては、研究事務局を担当し、研究協力者（実施責任者）のリクルート・調整を行い、調査票等の書面の作成や印刷、配布・回収、およびデータ集計において支援を行った。

全国の11箇所の ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラムの実施責任者の協力が得られ、研修会の形式は2日間集中型が9カ所、3日間集中型が1カ所、長期間（3ヵ月）型が1カ所であった。研修会前の調査は、2013年2月現在で375名に配布し、回収数は315名（有効回答率：84%）であった。本調査では解析するうえで必要な対象者数を確保することができ、現在継続して研修会1週間後の調査および6ヶ月後の調査を進

めているところである。今年度末には、すべての研修会受講前調査および研修会受講1週間後の調査が終了し、次年度は引き続き研修会受講6ヶ月後の調査を行い、効果の持続性についても評価を行う予定である。

➤ Wait list control を用いた無作為化比較試験

Wait list control を用いた無作為化比較試験では、研究事務局を担当し、研究対象者のリクルート、研修会の講師・ファシリテーターの手配・調整、調査票等の書面の作成、印刷、配布・回収、およびデータ集計・分析の支援を行った。また、研修会の実施責任者を担い、研修会の会場の準備や資料の作成、ワークの準備等を行った。

介入群は、宮城県：61名、大阪府：31名、wait list control 群は、宮城県：68名、大阪府：34名である。両群で背景因子に統計学的な有意差はみられていない。現在、介入群の2日間の研修会が終了し、研修会受講1週間後(2回目)の調査を行った段階である。今年度末までに wait list control 群の研修会も終了し、研修会受講2ヶ月後の調査が完了する予定となっている。次年度は、引き続き研修会受講6ヶ月後の調査を行い、効果の持続性についても評価を行う予定である。

④受入研究者の評価

新幡智子さんは本研究班において、「緩和医療に携わる看護師の育成に関する研究」を中心に関わった。当該研究では、ELNEC-Jプログラムの教育効果の評価(前後比較研究ならびにランダム化比較試験)を実施しており、多人数に及ぶ関係者への連絡・対応、資料の収集や印刷・確認、研究協力者との会議の準備・運営の補助、研究の準備・運営および経理処理、データ管理、統計処理を担当した。さらに研究班会議の事務作業も担当した。これらは研究班の研究的側面、実務的側面から非常に重要な役割である。勤務内容は研究班の遂行に欠かせないものであり、その貢献は多大である。職務に関しては正確かつ丁寧であり、研究班の順調な遂行に貢献したと考えている。特に、ELNEC-Jプログラムの教育効果に関する研究(前後比較研究ならびにランダム化比較試験)においては、綿密な準備と正確な仕事内容で、研究の遂行に著しく貢献した。

受入研究者 木澤 義之

がん対策に資するがん患者の療養生活の 質の評価方法の確立に関する研究

1. 研究支援者氏名 清水 恵
2. 研究支援期間
平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日
3. 受入機関
名 称：東北大学大学院医学系研究科
所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1
4. 受入研究者
所 属：東北大学大学院医学系研究科保健学専攻緩和ケア看護学分野
職 名：教授
氏 名：宮下 光令

5. 支援活動

①概要

4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「がん対策に資するがん患者の療養生活の質の評価方法の確立に関する研究」班の一員として、主に主研究である「受療行動調査を用いた全国的ながん患者の療養生活の質の評価方法」に関する研究の支援を開始した。

②内容

がん患者の療養生活の質の評価のための受療行動調査調査項目の妥当性・信頼性検討のために、国立がん研究センター東病院にて入院患者を対象にアンケート調査を実施した。当調査は、前年度に同病院外来にて実施したアンケート調査と同様のものである。入院患者調査では、看護部に調査票配布を依頼し、回収箱にて回収を行った。本調査翌日に再調査を実施した。清水は、当調査の看護部への協力依頼、準備・調整、調査実施時のコーディネート、調査結果の解析、まとめを主体的に担当した。続いて、受療行動調査の調査項目の一つである「自覚的健康度」について、がん患者の療養生活の質の評価指標としての妥当性やこの項目の性質のより詳細な示唆を得るために、東北大学病院において患者への質問紙およびインタビュー調査を実施した。さらに、受療行動調査の調査項目について、国民標準値を作成するために実施した無作為に抽出した一般市民 2400 人を対象とした質問紙調査では、質問紙の作成、調査実施中の事務局担当、調査結果の解析などの実務を担った。また、受療行動調査以外に、我が国のがん患者の療養生活の質の評価方法を検討する

ため、政府統計である国民生活基礎調査の結果データについて目的外利用申請を行い、過去のデータを解析し、がん患者の療養生活の質の評価のための国民生活基礎調査の利用可能性について検討した。

その他、本年度3回実施した本研究班の会議では、調整、議事録の作成や、研究結果の発表を行った。また、報告書や倫理審査申請などの書類作成などの業務も行った。

③成果

国立がん研究センター東病院における入院患者調査では、264人に質問紙を配布し、239票(91%)を回収、有効回答数は236票であった(89%)。再調査票は239人に配布し、216票を回収(90%)、有効回答数は195票(82%)であった。受療行動調査の調査項目のうち、心身の状態に関する項目(「からだの苦痛がある」「痛みがある」「気持ちがつらい」)、受けている医療に対する満足度(痛みなどのからだの症状をやわらげる対応)、「精神的ケア」、「医師による診療・治療の内容」、「医師との対話」、「医師以外の病院スタッフの対応」)について、因子分析により構造的妥当性、妥当性の示されている既存のquality of life (QOL)の評価尺度(FACT-G)及びquality of care(QOC)の評価尺度(C-CES)との相関により併存的妥当性が確認された。また、ICCの算出により、再テスト信頼性も確認された。一方、自覚的健康度(「ふだんの自分の健康をどのように思いますか」)については、心身の状態に関する項目やFACT-Gとの相関が低く、信頼性も不十分な結果となり、自覚的健康度の性質については疑問を残す結果となった。

自覚的健康度の性質、がん患者の療養生活の質の評価指標としての妥当性をさらに検討するために、東北大学病院においての質問紙およびインタビュー調査を、腫瘍内科を受診する患者を対象に、外来患者18名、入院患者17名に実施した。インタビューにより、自覚的健康度は、患者のwell-beingを評価する重要な項目ではあるが、自覚的健康度と関連する要因は個別性が高く、自覚的健康度の回答の数値のみでは、個々の患者のQOLを比較することは困難であることが示唆された。

受療行動調査の項目の国民標準値作成のための一般市民対象の調査では、2400人に調査票を送付し、3月6日現在までに、780票が返送されてきている。本年度中には解析を完了し、国民標準値作成のための基礎資料を作成する予定である。

国民生活基礎調査のデータの目的外利用申請により、国民生活基礎調査2001年、2004年、2007年、2010年のデータを解析した。国民生活基礎調査では、調査対象者の自己報告ではあるが、通院中の

傷病の特定が可能であることから、悪性腫瘍（がん）により通院中の患者について、有症状況、ストレスや悩みなどの状況が、通院していない者、がん以外の傷病での通院患者との比較が可能であった。また、2007年、2010年については、調査項目がほぼ同じであり、経年的な比較が可能であった。特に、2007年以降は、うつ、不安障害のスクリーニング尺度である K6 が収載されていた。K6 の合計平均（平均点が高いほど精神的問題を抱えている可能性が高い）は、がん患者（2007年： 4.9 ± 5.0 、2010年： 4.5 ± 5.0 ）、がん以外の傷病患者（2007年： 3.8 ± 4.6 、2010年： 3.4 ± 4.5 ）通院なし（2007年： 3.0 ± 4.1 、2010年： 2.9 ± 4.1 ）であり、経年的には平均点はやや低下したものの、一貫してがん患者の精神的状態が低いことが示された。

④受入研究者の評価

清水は、研究者として、本研究班の主研究の一部を主体的に取り組んだ。我が国のがん患者の療養生活の質の評価方法の確立を目指した本研究班において、非常に重要な役割を果たした。与えられた仕事を行うのではなく、自らが主体的に調査研究をコーディネートすることや、得られたデータについてより詳細な検討を行う経験を重ねたことにより、今後、研究者としてがん医療の発展に貢献するために重要な資質を養ったと思われる。

受入研究者 宮下 光令

小児急性骨髄性白血病（AML）に対する 標準的治療法の確立に関する研究

1. 研究支援者氏名 児玉 紅美
2. 研究支援期間
平成24年9月1日～平成25年3月31日
3. 受入機関
名称：京都大学
所在地：京都府京都市左京区聖護院河原町53
4. 受入研究者
所属：京都大学医学部人間健康科学科
職名：教授
氏名：足立 壮一

5. 支援活動

①概要

9月1日より上記4の受入研究者の下において「小児急性骨髄性白血病（AML）に対する標準的治療法の確立」に関する研究課題に関し、特に予後因子解析の分野に関する研究支援を開始した。

②内容

研究に着手後、(1)De novo AML(AML-12)及びダウン症候群に合併したAML(AML-DS)(AML-D11)における寛解導入療法後の微小残存病変(MRD)をフローサイトメトリー法(FCM)により検出するため、DS-AMLに特異的な抗体パネルを探索した。(2)再発、難治AML(AML-R11)におけるG-CSF受容体type IV発現量をリアルタイムPCRを用いて定量した(3)AML-05のWHO分類(第4版)による診断確定のためのCEBPA変異を解析するため、PCR及びTAクローニングを用いてシーケンス解析を行った(4)次期プロトコールにおける治療層別化の予後因子として、Evi-1の発現量をリアルタイムPCRにより定量した。

③成果

(1)受け入れ教授が樹立に成功したAML-DS患者由来の細胞株KPAM1を用いて、0.01%まで検出可能なフローサイトメトリー法による、MRD検出システムの確立に成功し、すでに、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の中央診断施設として、3検体の患者検体の測定を行った。

(2)JPLSG中央診断施設として、再発AMLに対する臨床試験(AML-R11)に登録された7人の患者検体のG-CSF受容体type IV発現量を測定し(いずれも高発現)、結果報告を行った。

(3)正常核型の76例中、CEBPA変異なし34例、1変異23例、2変異以上19例、正常核型以外の251例中、変異なし128例、1変異110例、2変異以

上 13 例で、過去の欧米の小児例と比べて、CEBPA 変異頻度が高かった。しかし、CEBPA の TAD2 領域の in frame insertion (ACCCGC 挿入) が、正常核型で 23 例、正常核型以外で 136 例に検出され、過去の論文 (Leukemia 2008; 22:665-667) より、AML の予後因子とは無関係な polymorphism であると考えられた。この polymorphism を除くと正常核型で変異なし、46 例、1 変異 18 例、2 変異以上 12 例、正常核型以外で変異なし、278 例、1 変異 26 例、2 変異以上 23 例となった。全生存率、無病生存率ともいずれの解析結果でも CEBPA 変異は予後良好因子とはならなかった。

(4) JPLSG AML05 プロトコール登録症例 377 検体のうち、最終診断において Monosomy7 と診断された検体 9 検体、MLL 再構成 51 検体、FAB 分類 M6 7 検体、M7 31 検体を対象とした。定量結果を元に白血病型ごとの生存曲線を作成した。MLL 再構成症例に関しては、MLL 再構成症例全例での生存曲線に加え、もっとも症例数が多く、臨床的に重要と考えられる MLL-AF9 についても生存曲線を作成した。Monosomy7 では 6 検体が *EVII(+)*、3 検体が *EVII(-)* だった(高発現率 67%)。生存曲線については、RFS、OS ともに有意な差は見られなかった(RFS; $P=0.3865$ 、OS; $P=0.9071$)。M6 ではいずれの検体も *EVII(-)* だった。M7 では 12 検体が *EVII(+)*、19 検体が *EVII(-)* だった(高発現率 39%)。生存曲線については、RFS、OS ともに有意な差は見られなかった(RFS; $P=0.1684$ 、OS; $P=0.427$)。MLL 再構成全体では 19 検体が *EVII(+)*、32 検体が *EVII(-)* だった(高発現率 37%)。生存曲線については、RFS で *EVII(+)* が予後不良($P<0.0001$)、OS では有意な差は見られなかった($P=0.0624$)。MLL-AF9 では 11 検体が *EVII(+)*、18 検体が *EVII(-)* だった(高発現率 38%)。生存曲線については、RFS、OS ともに *EVII(+)* が予後不良であった (RFS; $P<0.0001$ 、OS; $P=0.0008$)。以上より、予後中間群とされている、MLL-AF9 症例において、*EVII* 高発現は予後不良因子となることが示された。

④受入研究者の評価

修士の学生の指導を行いながら、すべてのプロジェクトを完遂させた。また、CEBPA 変異解析結果については、自ら文献検索を行い、予後因子と無関係な polymorphism であることも明らかにした。今後も JPLSG の中央診断施設として京都大学人間健康が仕事を続けていくには、必須の人材である。

受入研究者 足立 壮一

神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究

1. 研究支援者氏名 佐田あかね
2. 研究支援期間
平成24年9月1日～平成25年3月31日
3. 受入機関
名称：千葉県がんセンター
所在地：千葉市中央区仁戸名町 666-2
4. 受入研究者
所属：千葉県がんセンター
職名：部長
氏名：上條岳彦

5. 支援活動

①概要

受入研究者の下において神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究課題に関し、特に神経芽腫の DNA ploidy、MYCN 増幅の有無およびそれらデータ整理などに関する研究支援を行った。

②内容

上記研究課題の目的は、悪性固形腫瘍の中で、治療法が発達した現在もなお治癒率の極めて低い難治性神経芽腫の生存率を高めるため、わが国独自の網羅的なゲノム異常情報に基づいたリスク分類を確立し、日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) と連携して治癒率の向上を図ることである。

この目的を達成するため、全国から送られてきた神経芽腫検体 (JNBSG 登録検体を含む) の DNA ploidy、2-color FISH 法および real-time PCR 法による MYCN 値の判定、各施設への結果報告書の作成を行った。

DNA ploidy 法：4℃で保存された腫瘍細胞を、コラゲナーゼ処理して単細胞にした。これをリンフォプレップにて遠心し、細胞を単離した。DMSO 液にて保存して、検査当日に propidium iodide 低張液で処理し、FACS により DNA 含有を測定した。判定は血液細胞の G0/G1 分画の相対的チャンネル値をコントロールとし、腫瘍細胞の G0/G1 分画の相対的チャンネル値を除いてこれを DNA index とした。DNA index=1 が diploid、1 より大きい場合を hyperdiploidy とした。

2-color FISH 法：生組織をスライドガラスにスタンプして固定した。固定はメタノール/酢酸混合液にて4回行った。68℃で1時間加温し、37℃で一晩乾燥した。70%ホルムアミド/2XSSCで75℃、5分間熱変性した。エタノールを用いて脱水した。LSI-N-MYC(2p24)/CEP2デュアルカラープローブ(バイシス社)を用いて37℃、オーバーナイトでハイブリダイゼーションした。翌日0.3%NP-40/2XSSCを用い75℃で2分間洗いを行った。その後2XSSCに浸した。DAPI染色は封入剤に含まれるDAPIで行なった。判定は細胞同士

が重なり合わない間期細胞を 25 個以上から判定した。

細胞毎に Green signal (MYCN) および Red signal (2 番染色体) をカウントし、平均値を算出した。得られた Green signal 数平均値を Red signal 数平均値で除した数値を“コピー数”とした。10 より大きい数値の場合は”amplified”とした。

MYCN genome DNA real-time PCR 法: Standard DNA は神経芽腫細胞株 NGP (100, 25, 6.25, 1.56, 0.39, 0.098 ng) を用いた。MYCN シングルのサンプルは placenta DNA を、MYCN 増幅のサンプルは NGP 細胞から抽出された DNA を用いた。MYCN primers/probe および control NAGK primers/probe は Gotoh et al., J. C. O. 23 2005. に記載された配列を用いた。PCR 反応は、ABI の TaqMan PCR master mix を使い、50°C 2 分 1 サイクル、95°C 10 分 1 サイクル、95°C 15 秒、60°C 1 分 50 サイクルで行った。1 検体に付き 3 ウェルの反応を行い、各ウェル値の平均を算出した。MYCN のコピー数判定は、以下のように行った。MYCN 値を NAGK 値で除し、このときの placenta DNA の MYCN 値を 1 コピーとし、神経芽腫検体の MYCN のコピー数を求めた。報告はコピー数値を報告した。

③成果

これまでの経緯として、過去 18 年間 DNA ploidy, MYCN の増幅の有無等を検討した。MYCN の増幅の有無は、2006 年 10 月まで Southern 法で行っていたが、2006 年 8 月から Real-time PCR 法および 2-color FISH 法を行い、その結果報告を DNA ploidy の結果と一緒に on-line system により開始した(図 1)。さらに、2006 年 10 月から輸送時のトラブル等をなくすため、検体輸送箱を各施設に送った(図 2)。DNA ploidy, FISH および Real-time PCR の結果は暗号化された PDF ファイルにし、検体が送られてきた各施設へ E-メールにて平均約 9 日で返信をした。

今年度、平成 24 年 4 月 1 日から平成 25 年 1 月 31 日までに千葉県がんセンターに送られてきた神経芽腫検体は 116 症例であった。そのうち、MYCN 増幅症例は 19 例あった。さらに平成 25 年 3 月 31 日までには検体数は増える予定である。その中で、現在までのところ受入研究者の研究支援を受けた平成 24 年 9 月 1 日から平成 25 年 1 月 31 日は、58 症例解析した。

JNBSG と連携を取り、神経芽腫の DNA ploidy および MYCN 値の判定を迅速に行い、すみやかに各施設へ結果報告を行った。

平成 5 年 11 月より当検体センターに収集されたわが国の神経芽腫検体は現在までに 2,500 症例を超え、その他の依頼検体保存を含めると 2,900 症例を超す神経芽腫腫瘍バンクが形成された。

神経芽腫: 遺伝子診断検査結果報告書

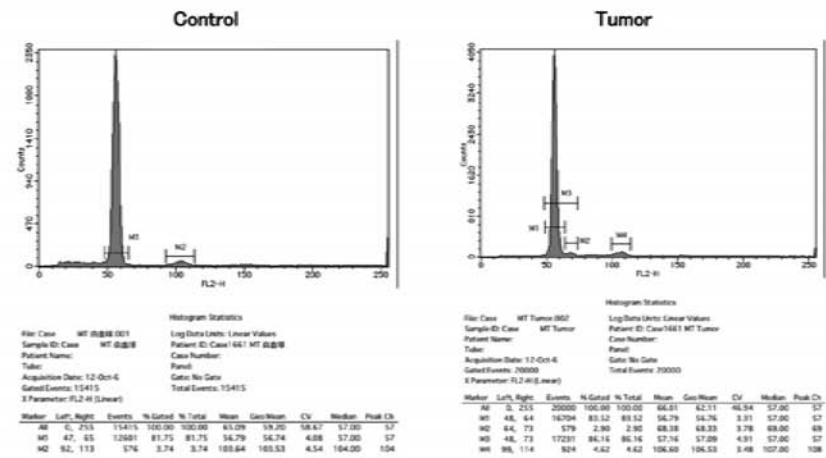
報告日: 平成XX年X月X日

症例 検体センター番号: Case JNBSG 番号:

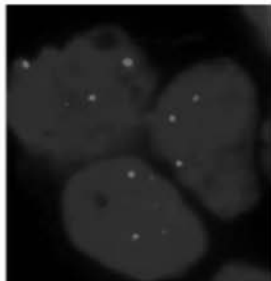
宛先: 千葉県がんセンター小児がん検体センター
 中川原 章、上條 岳彦
 中村 洋子、大平 美紀
 〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町666-2
 TEL: 043-264-5431(内線5201, 5202)
 FAX: 043-265-4459
 E-mail: cckentai@chiba-cc.jp

E-mail:
 Fax:

(1) DNA Ploidy の結果: Diploidy



(2) MYCN copy number の結果: FISH 法: Single copy
 Real-time PCR 法: OO



MYCN FISH

正常組織DNA(胎盤)のMYCN値を1copyとしたときの症例のMYCN copy 数。
 2p12に位置するNAGK遺伝子をinternal controlとして用いた。
 (参考文献:Gotoh et al., J. C. O. 23 2005.)

図 2



④受入研究者の評価

研究支援者佐田あかねは、全国から送られてきた神経芽腫検体の受け取りから、DNA ploidy, MYCN 増幅の有無の検査および結果報告書の作成に至るまで多岐にわたって研究支援を行った。年間 100 症例以上の検体を取り扱うため正確性を求められるが、非常に丁寧かつ迅速に仕事をこなしていた。特に研究支援期間は短期間であるにもかかわらず、50 症例以上もの検体を取り扱った。この研究課題を遂行するにあたり不可欠な人材である。

受入研究者 上條 岳彦

平成24年度 厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究推進事業研究報告書

2013年3月末日発行

[発行] 財団法人 がん集学的治療研究財団

〒136-0071 東京都江東区亀戸1-28-6

タニビル3F

電話 (03)5627-7593