

令和元年6月13日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05000

研究課題名(和文) 神経芽腫に対するEngineered Stem Cellによる新規細胞療法の開発

研究課題名(英文) The novel cell therapy for neuroblastoma by engineered stem cell

研究代表者

田尻 達郎 (Tajiri, Tatsuro)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80304806

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：神経芽腫発生モデルマウス(MYCN-TgM)に対する間葉系幹細胞の(MSC)のhoming効果とengineered MSCによる抗腫瘍効果について検討を行った。

ヒトマウスのxenograftによる免疫応答の要因を排除するためにhomograftであるマウス由来MSC(mMSC)を用いて、MSC腹腔内投与による腫瘍内へのhoming効果、腫瘍組織内での14日間および長期生存を確認した。さらに、IFN- $\gamma$ 導入MSCが腫瘍内に特異的にIFN- $\gamma$ を発現でき、MYCN-TgMについて、生存期間が有意に延長することが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性神経芽腫に対する新規治療法として間葉系幹細胞(MSC)を利用したEngineered stem cellによる分化誘導治療を主とした新規細胞療法について研究開発を行った。  
本研究により難治性神経芽腫の治療成績向上につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the long-term tumor-homing effect of allogeneic mouse MSCs (mMSCs) and explored the anti-tumor effect and drug delivery function using IFN- $\gamma$ -mMSCs. The IVIS revealed the accumulation of fluorescence was observed in the tumor both in vivo and after excision. Immunohistochemistry using anti-GFP antibody revealed that the mMSCs existed within the tumor until 14 days. The ELISA showed increased concentrations of IFN- $\gamma$  only in the tumors, with the values gradually diminishing over 14 days. The mMSCs-IFN- $\gamma$  group survived significantly longer than the control group, while the mMSCs-alone group did not show a survival advantage. In conclusion, allogeneic mMSCs showed a homing ability for mouse neuroblastoma and existed within the tumor for as long as two weeks. This may be a candidate drug delivery vehicles for antitumor agents against neuroblastoma.

研究分野：小児外科

キーワード：癌 神経芽腫 細胞治療 分化誘導 間葉系幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

進行神経芽腫の病状進行の原因および再発母地として、治療中に残存した未熟な神経芽腫細胞群が挙げられる。したがって、進行神経芽腫の治療成績向上には、これらの細胞群をターゲットとした新たな治療法が望まれる。

申請者は、間葉系幹細胞 (MSC) に着目し、MSC を用いた神経芽腫細胞の分化誘導を試みたところ、培養細胞において神経突起を延長し、細胞集塊形成を抑制して神経細胞網を形成する効果を確認した。しかし、増殖力の強い進行神経芽腫に対しては、MSC 単独の分化誘導では抗腫瘍効果が十分ではない可能性が高く、他の腫瘍増殖抑制機構を併用する必要があると考えられる。この目的から、MSC の病変部位への遊走能を利用し、抗腫瘍効果を持つ因子を発現する engineered MSC (eMSC) を作成し抗腫瘍効果を検証、さらに神経幹細胞 (NSC) を iPS 細胞から誘導し抗腫瘍効果を検証、加えてレチノイン酸 (RA) 投与を併用することで booster 効果を狙う一連の幹細胞治療検証実験系を立案した。

### 2. 研究の目的

当初の研究プランでは、難治性神経芽腫に対する新規治療法として、MSC および NSC を利用した分化誘導細胞療法を主とした新規細胞治療の樹立を目指した解析を行う計画を立てた。

ヒト由来 MSC そのものの神経芽腫に対する抗腫瘍効果の詳細を解析するとともに、腫瘍細胞増殖抑制を増強させる機構として、MYCN を抑制する miRNA を発現させた eMSC を作成し、その抗腫瘍効果の解析および臨床への応用を検討する。

iPS 細胞より誘導された NSC (iNSC) の神経芽腫に対する抗腫瘍効果の解析を MSC と同様に行い、iNSC の神経芽腫治療への適応を検討する。

さらに、MSC、iNSC と RA の併用による神経芽腫分化誘導の促進効果の解析を行う。

最終目的として、上記の研究データを総合的に解析した後、難治性神経芽腫に対する engineered stem cell による細胞治療を用いた新規臨床治療プロトコルを考案する。

### 3. 研究の方法

当初の研究プランに沿って、MYCN を抑制する miRNA を産生する MSC (eMSC) および iNSC の作成を試みたが、技術的に確立が困難であったため、インターフェロン 発現 MSC を作成し、ホーミング効果および抗腫瘍効果を検証することとした。

ヒト マウスの xenograft による免疫応答の要因を排除し、より homing についての解析をすすめるために homograft であるマウス由来間葉系幹細胞 (mMSC) を用いて検証を行うこととした。神経芽腫モデルマウス (MYCN-TgM) を用いて、

mMSC 腹腔内投与による腫瘍内への homing 効果の検証

NSC ソースとして、未熟奇形腫に着目し、神経幹細胞用培地で腫瘍組織より NSC の単離

mMSC-GFP (緑色蛍光タンパク質) を用いて、腫瘍組織内での MSC 生存期間の検証

IFN- 導入 eMSC による MYCN-TgM の生存期間の確認

を行った。

### 4. 研究成果

mMSC 腹腔内投与による MYCN-TgM の腫瘍内への homing を IVIS により確認できた。

未熟奇形腫より神経堤細胞マーカーを発現する神経幹細胞を単離・培養しえた。

mMSC-GFP を用いて、腫瘍組織内に mMSC が 14 日間生存することを確認した。

IFN- 導入 eMSC を MYCN-TgM に投与した結果、腫瘍内に特異的に IFN- が発現していた。

さらに、MYCN-TgM の生存期間を有意に延長した。

以上より、Engineered stem cell を drug delivery system として用いた新規細胞療法が可能であることを示すことができ、今後 career について検討し、前臨床試験に持ち込む予定である。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

- 1) Ohashi M, Umemura Y, Koike N, Tsuchiya Y, Inada Y, Watanabe H, Tanaka T, Minami Y, Ukimura O, Miki T, Tajiri T, Kondoh G, Yamada Y, Yagita K: Disruption of circadian clockwork in in vivo reprogramming-induced mouse kidney tumors. *Genes Cells*, 23: 60-69, 2018.
- 2) Kawakubo N, Tanaka S, Kinoshita Y, Tajiri T, Yonemitsu Y, Taguchi T: Sequential actions of immune effector cells induced by viral activation of dendritic cells to eliminate murine neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 53: 1615-1620, 2018. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2017.08.019. 査読有
- 3) Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shichino H, Kuroda T, Yoneda A, Soejima T, Nakazawa A, Takimoto T, Yokota I, Teramukai S, Takahashi H, Fukushima T, Kaneko T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A, Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG): Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JNH-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). *Int J Clin Oncol*, 23: 965-973, 2018.

DOI:10.1007/s10147-018-1281-8.査読有

- 4) Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, Souzaki R, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yonemitsu Y: Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice does not correlate with spontaneous regression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 503: 1666-1673, 2018. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.097. 査読有
  - 5) Takeuchi T, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: In vivo effects of short-and long-term MAPK pathway inhibition against neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 53: 2454-2459, 2018. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2018.08.026. 査読有
  - 6) Wakao J, Kishida T, Fumino S, Kimura K, Yamamoto K, Kotani S, Mizushima K, Naito Y, Yoshikawa T, Tajiri T, Mazda O: Efficient direct conversion of human fibroblasts into myogenic lineage induced by co-transduction with MYCL and MYOD1. *Biochem Biophys Res Commun*, 488: 368-373, 2017.
  - 7) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Yamagishi M, Inoue M, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T: Advanced surgical strategy for giant mediastinal germ cell tumor in children. *J Pediatr Surg Case Rep*, 27: 51-55, 2017.
  - 8) Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, Sato Y, Nakazawa A, Suzuki H, Yoshida K, Seki M, Hiwatari M, Isobe T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Koh K, Hanada R, Oka A, Hayashi Y, Ohira M, Kamijo T, Nagase H, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Ogawa S, Takita J: Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. *Oncotarget*, 8: 107513-107529, 2017.
  - 9) Li Y, Ohira M, Zhou Y, Xiong T, Luo W, Yang C, Li X, Gao Z, Zhou R, Nakamura Y, Kamijo T, Kaneko Y, Taketani T, Ueyama J, Tajiri T, Zhang H, Wang J, Yang H, Yin Y, Nakagawara A: Genomic analysis-integrated whole-exome sequencing of neuroblastomas identifies genetic mutations in axon guidance pathway. *Oncotarget*, 8: 56684-56697, 2017.
  - 10) Iehara T, Yagyu S, Tsuchiya K, Kuwahara Y, Miyachi M, Tajiri T, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H: Residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma did not influence the prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 46: 661-666, 2016.
  - 11) Naraparaju K, Kolla V, Zhuang T, Higashi M, Iyer R, Kolla S, Okawa ER, Blobel GA, Brodeur GM: Role of microRNAs in epigenetic silencing of the CHD5 tumor suppressor gene in neuroblastomas. *Oncotarget* 7: 15977-15985, 2016.
  - 12) Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T: Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. *Pediatr Surg Int* 32: 909-914, 2016.
  - 13) Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects and predicting their efficacy. *J Pediatr Surg* 51: 2074-2079, 2016.
  - 14) Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T: Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 51: 2068-2073, 2016.
  - 15) Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Thoracoscopic resection of an ectopic mediastinal parathyroid adenoma utilizing a gamma probe and intraoperative parathyroid hormone monitoring in a child. *JLAST Part B, Videoscopy* 26: 2016.
  - 16) Higashi M, Kolla V, Iyer R, Naraparaju K, Zhuang T, Kolla S, Brodeur GM: Retinoic acid-induced CHD5 upregulation and neuronal differentiation of neuroblastoma. *Mol Cancer*, 14: 150, 2015.
  - 17) Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *J Pediatr Surg J Pediatr Surg* 50: 2102-2106, 2015.
  - 18) Furukawa T, Kimura O, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Surgical intervention strategies for pediatric congenital cystic lesions of the lungs: A 20-year single-institution experience. *J Pediatr Surg* 50: 2025-2027, 2015.
- [学会発表](計 37 件)
- 1) Kamei M, Iwata H, Masumoto K, Nakao T, Sakurai H, Takagi D, Fumino S, Ishida Y, Tajiri T, Ogo E, Soejima T, Sasaki R: Investigating a spacer system to avoid the late effect of particle beam therapy in pediatric patients with cancer. The 12th St Jude-VIVA Forum, 2018 March 10-11; Singapore.
  - 2) Tanaka T, Takeuchi Y, Higashi M, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: The Utility of Phosphorylated ERK Immunohistochemical Staining for Selecting MEK Inhibitor -Sensitive Neuroblastoma Patients. *Advances in Neuroblastoma Research* 2018, 2018 May 9- 12; San Francisco, USA.
  - 3) Kim K, Higashi M, Tanaka M, Fumino S, Tajiri T: Derivation of neural stem-like and

- neural crest-like cells from infantile immature teratoma. 51th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2018 May 13-17; Sapporo, Japan.
- 4) Takeuchi Y, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: Preclinical trials of short- & long-term MAPK pathway inhibitors against neuroblastoma. 51th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2018 May 13-17; Sapporo, Japan.
  - 5) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Yamagishi M, Inoue M, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T: Advanced Surgical Strategy for Giant Mediastinal Germ Cell Tumor in Children. 50th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2017 May 28-June 1; Seattle, USA.
  - 6) Wakao J, Kishida T, Fumino S, Kimura K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T. The Direct Conversion of Human Fibroblasts Toward the Myogenic Cell Lineage: The implications of Diaphragmatic Regeneration. 50th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2017 May 28-June 1; Seattle, USA.
  - 7) Tanaka T, Takeuchi Y, Higashi M, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T. Immunohistochemical analysis of pre- and post-chemotherapeutic ERK phosphorylation in clinical neuroblastoma samples. 3rd Asia-Pacific International Symposium of Neuroblastoma, 2017 Oct 6; Tokyo, Japan.
  - 8) Takeuchi Y, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T. Preclinical study of novel MEK inhibitors on neuroblastoma and the biomarker for their therapeutic effects in neuroblastoma xenograft mice. 3rd Asia-Pacific International Symposium of Neuroblastoma, 2017 Oct 6; Tokyo, Japan.
  - 9) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Yamagishi M, Inoue M, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T: Current surgical intervention for pediatric giant mediastinal germ cell tumors. 49th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2017 Oct 12-16; Washington DC, USA.
  - 10) Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tonomura H, Shirai T, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T: Laparoscopy-assisted abdomino-posterior approach for en bloc resection of sacrococcygeal germ cell tumors in children. 50th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2018 Nov 17; Kyoto, Japan.
  - 11) Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects & predicting their efficacy. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
  - 12) Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T: Surgical management and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: A single institution experience. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
  - 13) Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Kimura O, Ozeki M, Tajiri T: A clinical trial of low-dose mTOR inhibitor therapy for the treatment of children with refractory lymphatic anomaly. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
  - 14) Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T: Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
  - 15) Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Tajiri T: Thoracoscopic resection of ectopic mediastinal parathyroid adenoma utilizing gamma probe and intraoperative PTH monitoring in a child. IPEG's 25th Annual Congress for Endosurgery in Children, 2016 May 26; Fukuoka, Japan.
  - 16) Hishiki T, Yoneda A, Kuroda T, Tokiwa K, Ise K, Ono S, Kinoshita Y, Uehara S, Matsumoto K, Kumagai M, Shichino H, Soejima T, Takimoto T, Hara J, Tajiri T, Nakagawara A: Primary tumor resection after high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is a safe and feasible option. A report from the Japanese Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2016 Jun 19-23; Queensland, Australia.
  - 17) Ohira M, Kamijo T, Takimoto T, Nakazawa A, Matsumoto K, Shichino H, Hishiki T, Iehara T, Nakamura Y, Nagase H, Yoneda A, Fukushima T, Tajiri T, Nakagawara A: Genomic characterization of high-risk neuroblastoma in Japan: A retrospective study of 537 cases by using updated follow-up data based on INRG variables [Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)]. Advances in Neuroblastoma Research (ANR), 2016 Jun 19-23; Queensland, Australia.
  - 18) Iehara T, Yoneda A, Takama Y, Arakawa Y, Koh K, Yagyu S, Hosoi H, Tajiri T, Nakagawara

- A: Opsoclonus-myooclonus syndrome in neuroblastoma: A report from the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). *Advances in Neuroblastoma Research (ANR)*, 2016 Jun 19-23; Queensland, Australia.
- 19) Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T: Perioperative management and surgical intervention for retroperitoneal teratomas in children. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2016 Oct 19-22; Dublin, Ireland.
  - 20) Yoneda A, Tajiri T, Hishiki T: Delayed local treatment for high risk neuroblastoma - from the Japan neuroblastoma study group trial [Multidisciplinary team "IPSO-PROS-SIOP" symposium]. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 2016 Oct 19-22; Dublin, Ireland.
  - 21) Shichino H, Mugishima H, Matsumoto K, Hishiki T, Iehara T, Yoneda A, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Teramukai S, Kamijo T, Nakazawa A, Fukushima T, Hosoi H, Tajiri T, Nakagawara A: A phase II study of bold delayed local control strategy in children with high risk neuroblastoma: Japan neuroblastoma study group (JN-H-11) trial. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2016 Oct 19-22; Dublin, Ireland.
  - 22) Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T: Retroperitoneal teratomas in children: still challenging for surgeons. 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016 Oct 24-26; Kyoto, Japan.
  - 23) Higashi M, Sakai K, Fumino S S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: JNK-STAT3 pathway in neuroblastoma. 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016 Oct 24-26; Kyoto, Japan.
  - 24) Tanaka T, Higashi M, Wakao J, Kimura K, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T: Immunohistochemical staining of phosphorylated-ERK as a predictor of therapeutic effects of MEK inhibitors on neuroblastoma. 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016 Oct 24-26; Kyoto, Japan.
  - 25) Maniwa J, Fumino S, Tanaka T, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T: Surgical strategy of pediatric epithelial ovarian tumors. 40th World Congress of the International College of Surgeons, 2016 Oct 24-26; Kyoto, Japan.
  - 26) Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Treatment strategies for different types of lymphangioma. 28-years experience in a single institution. 68th Annual Autumn Congress of the Korean Surgical Society, 2016 Nov 3-5, Seoul, Korea.
  - 27) Tajiri T: Progress of clinical study group for neuroblastoma in Japan -from JNBSG to JCCG neuroblastoma committee- [Key note lecture]. 24th Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons, 2016 May 24-26; Fukuoka, Japan.
  - 28) Furukawa T, Kimura O, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Surgical intervention strategies for pediatric congenital cystic lesionz of the lungs: A 20-year single-institution experience. 2015 May 17-21; Jeju Island, South Korea.
  - 29) Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2015 May 17-21; Jeju Island, South Korea.
  - 30) Togo S, Fumino S, Higashi M, Tajiri T: A high-risk neuroblastoma patient treated by Japanese Neuroblastoma Study Group (JNBSG) protocol. The 4th Childhood Cancer Workshop in the Central Zone of Vietnam "Improving the Quality of Pediatric Care" Tumor Board, 2015 Aug 27; Hue, Vietnam.
  - 31) Fumino S, Tajiri T: Current surgical strategy for hepatoblastoma in Japan. The 4th Childhood Cancer Workshop in the Central Zone of Vietnam "Improving the Quality of Pediatric Care", 2015 Aug 28; Hue, Vietnam.
  - 32) Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shichino H, Kuroda T, Hishiki T, Soejima T, Kaneko T, Nakazawa A, Takimoto T, Fukushima T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A: Molecular Profiling Including Genomic Aberrations Can Reveal Ultra High-risk Group in the Japan Neuroblastoma Study Groups Clinical Trials for High-risk Neuroblastoma. 47th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 2015 Oct 8-11; Cape Town, South Africa.
  - 33) Yoneda A, Tajiri T, Iehara T, Kitamura M, Nakazawa A, Takahashi H, Takimoto T, Fumino S, Nakagawara A: Determination of timing of surgery based on IDRF: an observation study for low risk neuroblastomas (JN-L-10). 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 Nov 14; Taipei, Taiwan.
  - 34) Higashi M, Tanaka T, Kimura K, Fumino S, Tajiri T: Effects of MAPK inhibitors on

neuroblastoma. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 Nov 14; Taipei, Taiwan.

- 35) Hishiki T, Matsumoto K, Shichino H, Kuroda T, Soejima T, Kaneko T, Nakazawa A, Takimoto T, Takahashi H, Fukushima T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Yoneda A, Tajiri T, Nakagawara A, JNBSG: Analysis of the clinical outcome of high-risk neuroblastoma: Results from the late phase II study of Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) JN-H-07. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 Nov 14; Taipei, Taiwan.
- 36) Iehara T, Yagyu S, Ouchi K, Miyachi M, Gotoh T, Sugimoto T, Tajiri T, Takimoto T, Teramukai S, Hiyama E, Nakagawara A, Hosoi H: A new therapeutic strategy of neuroblastoma by Liquid biopsy. 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 Nov 14; Taipei, Taiwan.
- 37) Shichino H, Mugishima H, Iehara T, Takimoto T, Takahashi H, Nakazawa A, Matsumoto K, Masaki H, Fukushima T, Tajiri T, Nakagawara A, JNBSG: Feasibility of delayed local control treatment in patient with high risk Neuroblastoma: Report of a pilot study from the Japan Neuroblastoma study group (JN-H-05). 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 2015 Nov 14; Taipei, Taiwan.

〔図書〕(計9件)

- 1) 田尻達郎: 第 22 章小児腫瘍 B 神経芽腫. 標準小児外科学第 7 版 医学書院, 東京: pp328-334, 2017.
- 2) 田尻達郎: 第 22 章小児腫瘍 G 悪性リンパ腫. 標準小児外科学第 7 版 医学書院, 東京: pp359-360, 2017.
- 3) 田尻達郎: 第 22 章小児腫瘍 I その他の良性腫瘍. 標準小児外科学第 7 版 医学書院, 東京: pp366-367, 2017.
- 4) 田尻達郎: 術前化学療法の影響とリスク評価. スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント メジカルビュー社, 東京: pp11-14, 2017.
- 5) 文野誠久: 生検手技の基本. スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント. メジカルビュー社, 東京: pp26-29, 2017.
- 6) 文野誠久, 田尻達郎:【小児科ケースカンファレンス】 . 血液, 腫瘍 固形腫瘍(神経芽腫). 小児科診療 80 巻増刊 診断と治療社, 東京: pp305-308, 2017.
- 7) Tajiri T: Part Tumors 60 Neuroblastoma. Operative general surgery in neonates and infant. Springer, Tokyo: 365-370, 2016.
- 8) 文野誠久, 田尻達郎:【 . 血液・腫瘍性疾患】性腺腫瘍 小児疾患診療のための病態生理 3\_改訂第 5 版\_ 東京医学社, 東京: 1020-1023, 2016.
- 9) 田尻達郎, 文野誠久: 第 2 章小児がん D 小児がんにおける治療法〔外科治療〕 3 内臓固形腫瘍. 小児血液・腫瘍学 日本小児血液・がん学会編 診断と治療社, 東京: pp158-161, 2015.

〔産業財産権〕

該当無し

〔その他〕

該当無し

6. 研究組織

(1)研究分担者

松田 修 (MAZDA Osam)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号: 00271164

文野 誠久 (FUMINO Shigehisa)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  
研究者番号: 40405254

東 真弓 (HIGASHI Mayumi)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  
研究者番号: 10380453

岸田 綱郎 (KISHIDA Tsunao)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授  
研究者番号: 00370205

(2)研究協力者

該当無し

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。