

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2013

課題番号：21249085

研究課題名(和文) iPS細胞技術を用いた腫瘍幹細胞のリプログラミングによる小児難治性肉腫の治療開発

研究課題名(英文) Development of the treatment strategy for childhood refractory sarcoma trying to use iPS technology for possible reprogramming of cancer stem cell.

研究代表者

森川 康英 (MORIKAWA, YASUhide)

慶應義塾大学・医学部・講師(非常勤)

研究者番号：90124958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,800,000円、(間接経費) 10,440,000円

研究成果の概要(和文)：横紋筋肉腫細胞のリプログラミングは、現時点では達成することができなかったが、次世代シーケンサーを用いた解析では27%に遺伝子変異が認められ、さらにPAX3の転座相手遺伝子がNCOA2であることを明らかにした。臨床試験における高リスク群の3年全生存率は70.6%であり、末梢血幹細胞移植を用いた多剤併用療法の有用性を本研究で初めて示した。中間リスク群にたいするiVAC療法の3年全生存率は86.5%で米国を凌駕する結果を得た。キメラ遺伝子陰性の胞巣型の5年生存率は81.5%で胎児型85.4%と差が無く、治療上新たな層別化の必要性が示された。

研究成果の概要(英文)：Although the reprogramming of tumor cells derived from rhabdomyosarcoma(RMS) has not been accomplished yet, 27% of RMS revealed gene mutation. In addition, the translocation of PAX3 was found in NCOA2. 3 year overall survival of the high risk group resulted in 70.6% that revealed significant improvement of the survival by high dose chemotherapy with PBST rescue. 3 year OS (86.5%) of the intermediate risk group was superior to that of IRSG/COG. 5 year survival of the patient with alveolar histology with PAX3,7-FKHR(-) was the same with embryonal histology, that might suggest new stratification for further treatment.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：横紋筋肉腫 cancer stem cell SP細胞 iPS 小児がん

1. 研究開始当初の背景

小児難治性肉腫のうち、横紋筋肉腫(RMS)の治療成績は他の小児がん(神経芽腫、肝芽腫、腎芽腫など)がいずれも欧米と同等であるのに比べ、overall survivalで約15%低い成績である。横紋筋肉腫の治療研究は米国で開始された Intergroup Rhabdomyosarcoma Study(IRS) がこれまで5次にわたる臨床試験を行っており、RMSの治療成績の向上に大きな貢献をしてきた。RMSは15歳以下の小児人口25万人当たり1名の発症が認められる希少疾患であるが、AYA世代、成人期を通じて軟部肉腫のなかでは最も多い腫瘍である。我が国ではこれまでRMSに対する臨床試験は行われておらず、わずかに進行例に対する大量化学療法の効果を検討するガイドライン治療が過去に行われたにすぎない。また、RMSはその原発部位が多岐にわたり、その診療科も小児科、小児外科、眼科、整形外科、耳鼻科、皮膚科など分散されて治療が行われてきた。このような背景から我が国では過去のIRSの治療を参考として1-2世代前の治療が行われており、その結果低い治療成績に留まっているものと考えられる。現在、RMSはリスク分類をもとに治療されており、低リスク群腫瘍では抗がん剤、放射線治療の軽減、中間リスクでは更なる治療成績の向上と治療関連合併症の軽減、そして高リスク群腫瘍では未だに30-50%のOSをいかにして向上させるかが臨床試験の目的となっている。低リスク群腫瘍および中間リスク群腫瘍ではこれまでVAC療法が基本的に採用されており、現在までこのVACを凌駕する化学療法レジメンは報告されていない。このうち、IRS IVにおいてはシクロホスファミドの投与量を2.2g/m²とする強化VACにより優れた成績がもたらされたが、他方致死的な肝VODの発症が報告されており、これを回避しつつ治療成績を担保するためのレジメンの開発が求められてきた。放射線治療と化学療法による不妊も晩期合併症として重大な問題となり、特に低リスク群腫瘍ではその回避が求められている。

我が国の小児がんの治療成績において唯一横紋筋肉腫のみが欧米に劣っており、これを改善し上記の問題点を克服し新たな治療戦略を構築する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では我が国のRMSの治療成績の向上のために新たな臨床試験を実施して米国IRSGの治療成績のレベルに我が国の治療成績を引き上げることが目的とする。それぞれの臨床試験プロトコールでは、低リスク群では低用量、期間短縮による有害事象の軽減を目的とし、中間リスク群では2.2VACとともに年齢による減量によって肝VODの回避をめざしている。高リスク群試験では多剤併用療法+大量化学療法(幹細胞移植)の有効性と安全性の評価を目的とする。

これらの臨床試験の附随研究としてiPs細胞技術を用いたRMS腫瘍細胞のリプログラミングを試みる。

3. 研究の方法

(1) 臨床試験

小児RMSに対する臨床試験を以下のリスクグループを対象として実施する。臨床試験開始にあたり施行した全国調査に基づき、術前ステージ分類、術後グループ分類、組織型による独自のリスク分類に基づき4つのプロトコールを設定した。発足当初、各リスク群毎に設定されたデータセンターを試験期間中に1カ所に統合した。

中央病理診断を実施するとともに、腫瘍組織のPAX3,7-FKHRキメラ遺伝子をRT-PCRにより解析を行った。

放射線治療、外科治療についてはIRSGによるガイドラインを踏襲し、随時施設からの治療相談を行うこととした。

低リスク群A(JRS-I LRA0401)

横紋筋肉腫低リスクA群患者に対する短期間VAC1.2療法の有効性及び安全性の評価: 米国IRSGリスク分類のIRS-Vリスク分類に基づく横紋筋肉腫低リスクA群の患者に対して、ピンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド [1.2g/m²] の3剤を用いた24週間のVAC療法 ± 放射線療法(以下短期間VAC1.2療法)の有効性と安全性を評価する。

予定登録数: 32例、登録期間: 8年

エンドポイント 無増悪生存期間

低リスク群B(JRS-I LRB0401)

横紋筋肉腫低リスクB群患者に対するVAC2.2/VA療法の有効性及び安全性の評価:

エンドポイント 無増悪生存期間

中間リスク群(JRS-I IR0401)

横紋筋肉腫中間リスク群に対するiVAC療法の有効性及び安全性に関する多施設共同研究: 18歳以下の未治療中間リスク群横紋筋肉腫に対しiVAC療法による治療を行い、その有効性及び安全性を評価する。

エンドポイント 3年無増悪生存割合

高リスク群(JRS-I HR0401)

進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援療法を併用した大量化学療法の第相試験

エンドポイント 3年無増悪生存割合

(2) 基礎研究

ヒト肉腫のがん幹細胞の分離と造腫瘍能の評価

横紋筋肉腫細胞および臨床検体を用いて、がん幹細胞マーカーであるCD133の発現解析を行い、CD133^{high}/+細胞の抗癌剤の感受性を検証した。更に、腫瘍形成能について検討した。

iPS細胞技術による腫瘍細胞のリプログラミング

横紋筋肉腫細胞株(RD, Rh30, KYM-1)に山中4因子を導入しiPS化を試みた。4因子導入後のCD133高発現細胞につきPAX3-FKHRの発

現を親株と比べ検討する。

横紋筋肉腫 成人健常人ボランティア例を対象として、腫瘍組織と血清で筋特異的 microRNA の定量を行った。

RMS について次世代シーケンサーによる exon 解析を行う。腫瘍特異的な変異を成人例との比較において検討する。新規の細胞シグナル経路の異常について検討し、初発、再発・転移巣について全ゲノム解析を行う。

4. 研究成果

臨床試験への登録申請は本研究期間中 3 12 例あり、このうち RMS として一次登録が 189 例に行われ、更に不適格例を除き 122 例が最終的に臨床試験に登録された。

(1) 中央病理診断、中央遺伝子診断

2004.3-2013.12 までに中央病理診断が行われた症例は 275 例あり、その組織分類は胎児型腫瘍 119 例、胞巣型腫瘍 102 例、RMS NOS 6 例、RMS 疑診 2 例、非 RMS 46 例であった。これらの診断は本研究開始時の標準的な診断基準である ICR 分類により行われた。標本提出時の各施設の病理診断と中央病理診断の一致率は 73.6% (131/178) で、その結果リスク変更が全体の 21.8% に行われた。

PAX3,7-FKH キメラ遺伝子は胞巣型では 80% (57/71) に検出され、胎児型では 0% (0/85) であった。また、非 RMS 例 23 例の解析では発現例はなかった。中央病理診断とキメラ遺伝子解析は独立して行われ、中央病理診断の判定にはキメラ遺伝子検査の情報は用いられていない。方相が胞巣型腫瘍におけるキメラ遺伝子の検出率は米国 COG の 77%、UKCCSG の 82% と差が無かった。

(2) 病理学的予後因子の検討

現時点における JRSG 病理組織登録症例 215 例の予後調査からみた全生存割合 (OS) は $70.3\% \pm 3.8\%$ (95%CI=62.0-77.1%)、無増悪生存割合 (PFS) は $67.1\% \pm 3.4\%$ であった。この中には臨床試験不適格例や脱落例も含まれるため、個々の症例の治療強度が異なっている可能性がある。胎児型腫瘍の OS は $85.1\% \pm 3.9\%$ に対して胞巣型腫瘍の OS は $57.6\% \pm 6.1\%$ と有意に差が認められた。 ($p=0.0013$) PFS においても胎児型 77.0%、胞巣型 57.9% と有意差が認められた。 ($p=0.0095$) これらの成績は IRS-IV および IRS-V における組織型から見た 5 年 OS の成績 (胎児型 80%、胞巣型 52%) と同様である。

キメラ遺伝子発現が見られた RMS の OS は 39.6% であり、発現の見られない腫瘍では 84.9% であった。 ($p<0.0001$) 同様に PFS においても胞巣型では 46.0%、胎児型では 76.8% と有意差が認められた。 ($p=0.0002$) 一方、1999 年から 2005 年に掛けて行われた米国 COG の臨床試験では PAX3-FKHR キメラ遺伝子陽性例の胞巣型腫瘍の 5 年 OS は 64%、胎児型では 82% と報告されている。

胞巣型腫瘍の中で、キメラ遺伝子陽性例の OS は 38.4% であったが、陰性の胞巣型では 81.5%

であり、胎児型腫瘍の OS と同様な成績を示した。 ($p=0.0001$) この成績は今後のリスク分類にとっても重要な知見であり、次期臨床試験における新たな層別化を検討する必要がある。

(3) 低リスク群 A

登録症例数 17 症例、このうち適格例 12 症例にたいして中間解析を行った。不適格症例の 3 例は中央病理診断によりリスク判定の変更が行われた症例で、1 例は非 RMS 例、1 例は中央病理診断を受けていない。

暫定中間解析結果は 3 年 OS は 100%、EFS は $91.7\% \pm 7.98\%$ となった。この成績は IRSG の成績と同様であった。12 例中 1 例に登録 18 ヶ月後に再発が認められた。

(4) 低リスク群 B

登録症例数 21、適格症例 16 症例につき中間解析を行った。不適格例は中央病理診断により 4 例が中間リスクへ、1 例が高リスクへ変更となった症例である。

本リスク群の 3 年 OS は $92.6\% \pm 6.88\%$ 、EFS は $87.5\% \pm 8.27\%$ であった。

(5) 中間リスク群

予定登録数 68 例にたいして一次登録数は 54 例で、このうちリスク分類や診断変更により 14 例が不適格となり、40 例を解析対象とした。更に症例評価をおこない脱落例を除外し、最終解析対象例は 32 例となった。治療経過中肝 VOD の発生を 3 例に認めたため、ACD の投与方法に関するプロトコルの改訂を行った。プロトコル改定後 VOD の発生は認められていない。解析対象 40 例の男女比は 23:17、胎児型腫瘍 27 例、胞巣型腫瘍 13 例、Group I, II が 9 例、Group III 3 1 例

死亡例は 5 例であり、胎児型 Group III 3 例、胞巣型 2 例であった。

3 年 OS は $83.5\% \pm 6.8\%$ 、Progression Free Survival は $75.0\% \pm 7.7\%$ となった。この成績は COG による中間リスクに対する臨床試験 D9803 における 4 年 EFS76% と同等であったが、COG では中間リスクに分類されている症例の一部が我々が設定したリスク分類では高リスクに分類されていることもあり、両者の単純な比較は困難である。

(6) 高リスク群

適格症例 34 例について最終解析が行われた。全適格症例の 3 年 OS は 70.6%、PFS は 47.1% であった。このうち、Group III の 3 年 OS は 72.7%、PFS は 54.5%、Group IV の 3 年 OS は 69.6%、PFS は 20.2% と優れた成績が得られている。20 週における奏効率は 64%、27 週では 60.8% であった。これらの成績は COG/IRSG の成績と同様であった。再発部位の多くは遠隔転移であり、局所再発は少なかった。また、再発部位が限局している症例では、遠隔転移であったも再度寛解生存が得られた。手術までの無治療期間が遷延した症例が少なからず見られ、今後は各施設におけるカンサーボードの活用による入念な治療計画の策定と実施による治療成績の向上を望むことが

できる。

(7)基礎研究

ヒト肉腫のがん幹細胞の分離と造腫瘍能の評価

横紋筋肉腫細胞株 (RD, Rh30, KYM-1, RMS-YM) および臨床検体 (RMS91007) を用いて、がん幹細胞マーカーである CD133 の発現解析を行った。RD および RMS91007 において 70% 以上の高い発現を示したが、他の細胞株では 10% 以下であった。RD133^{high/+}細胞の抗癌剤の感受性を検証した結果、CD133^{low/-}細胞に比べ actinomycin D 及び cisplatin に対する感受性が低い傾向が示唆された ($p < 0.05$)。更に、腫瘍形成能においては、CD133^{low/-}細胞に比べ、高い腫瘍形成能が示された。

iPS 細胞技術による腫瘍細胞のリプログラミング

横紋筋肉腫細胞株 (RD, Rh30, KYM-1) に山中 4 因子を導入し iPS 化を試みた結果、フィーダー細胞上ではコロニー形成が困難であった。Matrigel-Coating Dish 上では、コロニー/sphere 形成を確認することができた。Rh30 における PAX3-FKHR の発現は親株と比べ 4 因子導入細胞で発現が低下していることが示された。リプログラミングについては本研究では達成することができなかったが、RMS 株を用いた Cetuximab と ACD の併用療法に関する研究では、EGFR 高発現株にたいして有意に抗腫瘍効果が認められた。

小児がん患児 31 例 (横紋筋肉腫 7 例を含む) 成人健常人ボランティア 17 例を対象として、筋特異的 microRNA の定量を行った。血清中の筋特異的 microRNA の発現は、非横紋筋肉腫小児がん症例や健常人に比して、横紋筋肉腫症例において有意に増加していた ($p < 0.05$)。特に *miR-206* は、ROC 曲線下面積 0.967 (95% CI, 0.912-1.000)、感度 1.0、特異度 0.913 (カットオフ値 2.1×10^3 と高い診断精度を示した。横紋筋肉腫 4 例では治療後に筋特異的 microRNA の発現低下を認めた。腫瘍と血清の双方を検討できた横紋筋肉腫 6 例、非横紋筋肉腫 8 例では腫瘍と血清の筋特異的 microRNA の発現に有意な相関を認めた。 ($p < 0.05$)

RMS 17 例 (胞巣型 8、胎児型 7) について次世代シーケンサーによる exon 解析を行った。RMS における腫瘍特異的な変異は成人がんと比較すると全体として少数であり、1 検体につき平均 8.3 個であった。RAS, p53 など既知の変異に加えて、新規の細胞シグナル経路の異常が複数例で検出された。全ゲノム解析による初発、再発・転移巣では、それぞれ共通する変異に加えて、独立した変異も散見され、がん細胞集団進化の機序が示唆された。RMS における somatic 変異の最も高いものは TP53 変異であり、germline 変異も含めると 4 例 (26.7%) に認められた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文](計 70 件)

Takita J, Chen Y, Kato M, Ohki K, Sato Y, Ohta S, Sugita K, Nishimura R, Hoshino N, Seki M, Sanada M, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S.: Genome-wide approach to identify second gene targets for malignant rhabdoid tumors using high-density oligonucleotide microarrays. *Cancer Sci.* 査読有 105:258-64, 2014 doi: 10.1111/cas.12352

Taketani T, Takita J, Ueyama J, Kanai R, Kumori K, Maruyama R, Hayashi K, Ogawa S, Fukuda S, Yamaguchi S.: Ectopic Neuroblastoma in Monozygotic Twins With Different Ages of Onset: Possible Twin-to-Twin Metastasis In Utero With Distinct Genetic Alterations After Birth. *J Pediatr Hematol Oncol.* 査読有 36:166-168, 2014 doi: 10.1097/MPH.0b013e318290c686.

黒田達夫: 若年発症のがん. 臨床外科. 査読有 68(5), 2013, 564-568,

Yamamoto Y, Fukuda K, Fuchimoto Y, Matsuzaki Y, Saikawa Y, Kitagawa Y, Morikawa Y, Kuroda T.: Cetuximab promotes anticancer drug toxicity in rhabdomyosarcomas with EGFR amplification in vitro. *Oncol Rep.* 査読有 30(3), 2013, 1081-1086, DOI:10.3892/or.2013.2588

上原秀一郎、太田秀明、山本佳史、橋井佳子、大植孝治、福澤正洋: 頬部横紋筋肉腫に対する集学的治療後 4 年で発生した耳下腺悪性腫瘍の 1 例. 日本小児血液・がん学会雑誌. 査読有 50, 2013, 232-236.

Yoshida H, Miyachi M, Hosoi H, et al.: PAX3-NCOA2 fusion gene has a dual role in promoting the proliferation and inhibiting the myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells. *Oncogene.* 査読有 11, 2013 印刷中. DOI:10.1038/onc.2013.491.

Saito A, Taketani T, Kanai R, Kanagawa T, Kumori K, Yamamoto N, Ishikawa N, Takita J, Yamaguchi S.: A Case With Sacrococcygeal Primitive Myxoid Mesenchymal Tumor of Infancy: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 査読有 35, 2013, e280-282.

DOI:10.1097/MPH.0b013e31829182bb.

Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukuyama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S.: Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Sci*. 査読有 104, 2013, 856-864. DOI: 10.1111/cas.12173.

Yoshida G, Fuchimoto Y, Osumi T, Shimada H, Hosaka S, Morioka H, Mukai M, Masugi Y, Sakamoto M, Kuroda T.: Li-Fraumeni syndrome with simultaneous osteosarcoma and liver cancer: increased expression of a CD44 variant isoform after chemotherapy. *BMC Cancer*. 査読有 12, 2012, 444. DOI:10.1186/1471-2407-12-444.

池田均, 森川康英, 他: ピラルピシン(THP)の小児固形がんにおける保険適応外使用に関するアンケート調査の結果. *日小外会誌*. 査読有 48, 2012, 727-730.

Ohshima J, Haruta M, Fujiwara W, Watanabe N, Arai Y, Ariga T, Okita H, Koshinaga T, Oue T, Hinotsu S, Nakadate H, Horie H, Fukuzawa M, Kaneko Y.: Methylation of the RASSF1A promoter is predictive of poor outcome among patients with Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 査読有 59, 2012, 499-505. DOI:10.1002/pbc.24093.

Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T.: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 査読有 16, 2012, 180-182. DOI:10.1007/s10157-011-0538-6.

Wang J, Fukuzawa M, et.al.: Hedgehog signal inhibitor forskolin suppresses cell proliferation and tumor growth of human rhabdomyosarcoma xenograft. *J Pediatr Surg*. 査読有 46, 2011, 320-325. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.11.010.

Takita J, Chen Y, Okubo J, et al.: Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Science*. 査読有 102, 2011, 1645-1650. DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.01995.x.

Honda N, Nio M, et.al.: Physical and psychological outcome in long-term survivors of childhood malignant solid tumor in Japan. *Pediatr Surg Int*. 査読有 27, 2011, 713-720. DOI:10.1007/s00383-011-2856-x.

Miyachi M, Hosoi H. et al.: Circulating muscle-specific microRNA, miR-206, as a potential diagnostic marker for rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有 400, 2010, 89-93. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.08.015.

Miyachi M, Kakazu N, Hosoi H, et al.: Restoration of p53 pathway by nutlin-3 induces cell cycle arrest and apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. *Clin Cancer res*. 査読無 15, 2009, 4077-4084. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2955.

〔学会発表〕(計 133 件)

細井創: 血清 miR-206 は、転移性横紋筋肉腫において高発現を示す. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2013.11.29-12.1. 福岡シーホーク

Hosoi H: High serum miR-206 expression levels define an aggressive rhabdomyosarcoma subtype. 45th Congress of the International Society of Pediatric Oncology. 2013.9.25-28. Hong Kong

Takita J: The Genetic landscapes of rhabdomyosarcoma. 45th Congress of the International Society of Pediatric Oncology. 2013.9.25-28. Hong Kong

池田均, 森川康英: シンポジウム 難治性小児がんの集学的治療と小児外科医の役割、小児がんの集学的治療と小児外科医の役割: 日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) における臨床試験の経験から. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 2013.4.13. 福岡国際会議場

滝田順子: FGFR1 および PRDM14 の増幅を認めた rhabdomyosarcoma の一例. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2012.11.30-12.2. パシフィコ横浜

Hosoi H: VALIDATION OF SERUM MIR-206 EXPRESSION LEVEL AS A DIAGNOSTIC BIOMARKER FOR RHABDOMYOSARCOMA: A REPORT OF THE CHILDREN ' S ONCOLOGY GROUP STUDY ARST12B1. 44th Congress of the International Society

of Pediatric Oncology. 2012.10.5-8.
London

Hosoi H: Muscle-specific micro RNA: a novel body fluid biomarker for diagnosis of rhabdomyosarcoma. 43rd Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology. 2011.11.26-30. Auckland, N.Z.

滝田順子: 横紋筋肉腫における ALK 遺伝子の関与についての検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 2011.8.12-14. グランドプリンスホテル高輪, 東京

Fuchimoto Y, Hoshino K, Morikawa Y: Characterization of CD133+ cancer stem like cells in rhabdomyosarcoma cell lines: ORAL PRESENTATION. 44th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. 2011.4.10-14. Cancun, Mexico

淵本康史: 横紋筋肉腫細胞株における CD133 の発現解析による抗癌剤耐性、腫瘍形成能の評価. 第 47 回日本小児外科学会学術集会. 2010.6.19. 愛知

[図書](計 1 件)

池田均: 医学書院、横紋筋肉腫、今日の小児治療指針 第 15 版、2012.2

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森川 康英 (MORIKAWA, Yasuhide)
慶應義塾大学・医学部・講師(非常勤)
研究者番号: 90124958

(2) 研究分担者

黒田 達夫 (KURODA, Tatsuo)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号: 60170130
(平成 24 年度より)

星野 健 (HOSHINO, Ken)
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号: 70190197

淵本 康史 (FUCHIMOTO, Yasushi)
慶應義塾大学・医学部・客員准教授
研究者番号: 40219077

池田 均 (IKEDA, Hitoshi)
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10326928

福島 敬 (FUKUSHIMA, Takashi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 30323299
(平成 22 年度途中より)

太田 茂 (OHTA, Shigeru)
滋賀医科大学・医学部・医師臨床教育センター長

研究者番号: 40127014

細井 創 (HOSOI, Hajime)
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 20238744

仁尾 正記 (NIO, Masaki)
東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 70228138

福澤 正洋 (FUKUZAWA, Masahiro)
大阪大学・その他部局等・名誉教授

研究者番号: 60165272

滝田 順子 (TAKITA, Junko)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 00359621

金子 道夫 (KANEKO, Michio)
筑波大学・人間総合科学研究科・教授
研究者番号: 60152807

(平成 22 年度途中まで)

草深 竹志 (KUSAFUKA, Takeshi)
日本大学・医学部・教授

研究者番号: 70263267

(平成 21 年度途中まで)

(3) 連携研究者

原 純一 (HARA, Junichi)
大阪市立総合医療センター・小児医療センター・副院長

研究者番号: 00238156

牧本 敦 (MAKIMOTO, Atsushi)
国立がん研究センター中央病院・小児科・科長

研究者番号: 70505916

北條 洋 (HOJO, Hiroshi)
福島県立医科大学・会津医療センター・教授
研究者番号: 90209213

大喜多 肇 (OKITA, Hajime)
国立成育医療研究センター研究所・小児血液腫瘍研究部分子病理研究室・室長

研究者番号: 50317260

中澤(中川) 温子 (NAKAZAWA (NAKAGAWA), Atsuko)

国立成育医療研究センター研究所・病理診断部・部長

研究者番号: 90227736

正木 英一 (MASAKI, Eiichi)
国立成育医療研究センター・放射線診療部・非常勤医師

研究者番号:

瀧本 哲也 (TAKIMOTO, Tetsuya)
国立成育医療研究センター研究所・小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室・室長

研究者番号: 40393178