

機関番号：14401

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390452

研究課題名 (和文) Wilms 腫瘍に対する生物学的予後因子により層別化した新規治療  
プロトコールの開発研究課題名 (英文) Creation of new treatment protocol according to the biological  
prognostic factors for Wilms Tumor

研究代表者

大植 孝治 (OUE TAKAHARU)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：50314315

研究成果の概要 (和文)：小児腎腫瘍に対するわが国の臨床試験 (日本ウィルムス腫瘍研究 JWITS) の治療成績を国際比較したところ、欧米の大規模臨床試験と遜色ない結果が得られたが、腎ラドイド腫瘍 (RTK) や腎芽腫再発例、両側性腎芽腫の治療成績は満足すべきもので無く、新しい集学的治療法を開発が必要と考えられた。そこで RTK 及び両側性腎芽腫に対する新規治療プロトコール及び開発し、近々本邦でも臨床試験として全国の施設で開始する予定である。

研究成果の概要 (英文)：The results of the Japan Wilms Tumor Study group JWITS-1 was that the OS of patients in the JWITS-1 study were comparable with the results of other multicenter studies in the USA and Europe. The outcome for patients with nephroblastoma and CCSK was fair. In contrast, the cure rate for those with RTK was not satisfactory. In the patients with bilateral tumor, preservation of renal function was not satisfactory. New treatment strategies are needed for patients with RTK and bilateral Wilms tumor.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2008 年度 | 9,500,000  | 2,850,000 | 12,350,000 |
| 2009 年度 | 3,500,000  | 1,050,000 | 4,550,000  |
| 2010 年度 | 2,200,000  | 660,000   | 2,860,000  |
| 年度      |            |           |            |
| 年度      |            |           |            |
| 総計      | 15,200,000 | 4,560,000 | 19,760,000 |

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：(1)Wilms 腫瘍 (2)グループスタディ (3)治療プロトコル (4)生物学的予後因子  
(5)CCSK (6)RTK (7)両側性腎芽腫 (8)JWITS

## 1. 研究開始当初の背景

小児腎腫瘍のうち、Wilms腫瘍（腎芽腫）は最も頻度の高い腫瘍である。日本小児外科学会の集計では、全国で年間40-60例の登録があり、実数はさらに多いものと考えられる。Wilms腫瘍の治療に関しては、アメリカのNational Wilms Tumor Study (NWTs)グループで多施設共同研究が行われた結果、アクチノマイシンD、ビンクリスチンの2剤あるいはアドリマイシンを追加した3剤併用化学療法に加え病期によって放射線療法を追加するという標準治療（NWTs-5プロトコール）が確立され、5年無病生存率は、85%を越える程度に改善されてきている。

本邦においても1996年に日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)が発足し、全国規模の多施設共同による臨床研究が開始された。これは中央病理診断を導入し、欧米での標準治療に準拠した統一治療プロトコールにより治療を行なうもので、現在までに全国94施設から300例以上の症例が登録され、欧米と同様の治療成績が得られるようになっている。しかしこれらの治療にも関わらず、再発、あるいは死亡する予後不良症例が15%~20%程度にみられるなど問題点も明らかになっており、更なる治療プロトコールの改善が必要である。

一方、他の小児悪性固形腫瘍である神経芽腫や横紋筋肉腫においては、生物学的予後因子と臨床的予後因子を組み合わせ、腫瘍を高リスク群、中間リスク群、低リスク群に分類し、リスクに応じて治療プロトコールを層別化する試みが開始されており、低リスク群に対しては化学療法を減量して副作用の軽減し、高リスク群に対して

はより強力な治療プロトコールを導入して治療成績の向上が図られている。しかしWilms腫瘍においては、予後不良患者を診断時にみつけるのに有用な生物学的予後因子は現在のところ存在しないため、リスクに応じた治療の層別化が行われておらず、今後このような予後因子を検索し、治療に導入することが急務となっている。

## 2. 研究の目的

これまでに国内外において、Wilms腫瘍の生物学的予後因子の研究が行なわれており、Wilms腫瘍の予後因子として VEGF の発、1p と 16q の LOH、などが予後因子として報告されているが、未だ治療プロトコールの層別化に用いられるには至っていない。そこで我々は、JWiTS に登録され、臨床検体が送付された症例を用いて、本邦において臨床的に有用な Wilms腫瘍の分子生物学的予後因子を特定し、リスクに応じて層別化した新しい治療プロトコールを開発することを目的として、本研究を計画した。

## 3. 研究の方法

研究分担者が代表者を務める「日本ウィルムス腫瘍研究グループ(JWiTS)」の臨床試験（JWiTS プロトコール）について、組織診断別、病期別の治療成績を算出し、有害事象の有無と予後について調査し、JWiTS の治療成績を国際比較する。また Children's Oncology Group(COG)の研究会に参加し、米国の大規模臨床試験の成果や、米国で現在実施中の臨床試験に関する情報を収集する。

これらを通じて現在のプロトコールの点を検討し、治療開発を進めてゆくべき方向

を検討するとともに、集積した腫瘍検体を用いて生物学的予後因子の検索を行い、その臨床導入を目指した臨床試験の実施可能性を検討する。治療開始に当たっては、患児の親権者に口頭及び文書にて治療計画の説明を行い、文書にて研究参加への承諾、中央病理診断の承諾、検体送付の承諾、凍結腫瘍保存、遺伝子研究への使用に関する承諾を得ている。

#### 4. 研究成果

##### (1) JWITS プロトコルの治療成績

追跡可能であった。病期別の5年OSはそれぞれ病期I 90.5%、病期II 92.2%、病期III 90.9%、病期IV 86.7%、病期V 78.7%で、5年RFSはそれぞれ病期I 86.8%、病期II 72.1%、病期III 66.4%、病期IV 58.4%、病期V 78.7%であった。腎芽腫155例中再発症例が25例(16.1%)あり、うち16例(64%)が生存していた。両側性腎芽腫では、生存率は良好であったが、両側の腎機能温存ができた症例はほとんどなかった。

##### (2) 治療成績の国際比較

腎芽腫の治療成績は遠隔転移例も含めて良好であり、CCSKも最近強力な集学的治療の導入により治療成績は向上した。これらの腫瘍に関しては欧米の治療研究と遜色ない治療成績が得られ、JWITSのプロトコルはファーストラインの標準治療として問題無いと考えられた。

RTKに関しては、追跡可能であったRTK18例の5年DFS、OSはそれぞれ16.7%、22.2%と、欧米と同様に極めて予後不良であり、RTKに対する有効な治療プロトコルの確立が今後の課題であると考えられた。再

発腎芽腫も欧米と同様に予後不良であり、セカンドライン治療の確立が急務であると考えられた。両側性腎芽腫に関しては、腎温存を主眼においた新規プロトコルの開発が必要と考えられた。

##### (3) 新規プロトコルの開発

RTKに対して、従来用いられていたビンクリスチン、サイクロフォスファミド、アドリアマイシンに加えて、イフォマイド、エトポシド、イリノテカン、トポテカンなど新規薬剤を組み合わせ、さらに放射線療法を追加した新規プロトコルを開発し、現在倫理審査中である。両側性腎芽腫に関しては、腎温存のため化学療法を先行させ、中央画像評価システムを立ち上げて治療効果をみながら手術のタイミングを計る方針で新規プロトコルを開発中である。再発例に関しては、米国COGの腎腫瘍委員会の責任者であるJ Dome先生を日本に招き、COGが現在行っている、イリノテカン、トポテカンなどの新規治療薬を用いたWidow therapyのプロトコルに関して、情報を収集した。将来、米国とタイアップして、将来これら新規治療薬の国際共同臨床試験実施に向けて、意見調整を開始する。

##### (5) まとめ

JWITS-1登録例について検討した結果、腎芽腫FH症例の治療成績はStage IVも含めて良好であり、CCSKの治療成績も比較的良好で、現行のプロトコルを標準治療とすることが可能と考えられた。しかしRTKや再発腎芽腫の治療成績は不良であり、現在適外とされている薬剤を積極的に取り込んだ新しい治療法の確立が急務であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 11 件)

- ① Que T, Yoneda A, Fukuzawa M et al: Increased expression of the hedgehog signaling pathway in pediatric solid malignancies. Journal of Pediatric Surgery. 45(2):387-392, 2010.
- ② Que T, Fukuzawa M, Okita H, Mugishima H, Horie H, Hata J, Saito M, Nozaki M, Chin M, Nakadate N, Hinotsu S, Koshinaga T, Kaneko Y, Kitano Y, Tanaka Y: Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWITS group. *Pediatr Surg Int.* 2009 25:923-9.
- ③ Ohshima J, Okita H, Fukuzawa M, Hata J, Horie H, Kaneko Y, et al: Two candidate tumor suppressor genes, MEOX2 and SOSTDC1, identified in a 7p21 homozygous deletion region in a Wilms tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2009, 48(12): 1037-50
- ④ Que T, Yoneda A, Fukuzawa M, et al: Increased expression of multidrug resistance-associated genes after chemotherapy in pediatric solid malignancies. *J Pediatr Surg.* 2009 Feb;44(2):377-80.
- ⑤ 大植孝治, 上原秀一郎, 福澤正洋: 日本における小児腎腫瘍治療の現況と展望. *日本小児科学会雑誌* 113(11):1619-1625, 2009
- ⑥ 大植孝治, 福澤正洋, 大喜多肇, 金子安比古, 北野良博, 越永従道, 齋藤正博, 田中祐吉, 陳基明, 中舘尚也, 野崎美和子, 秦順一, 樋之津史郎, 堀江弘, 麦島秀雄: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループ

プ-1 登録症例の追跡調査報告. *小児がん* 46(3)349-358, 2009

- ⑦ Haruta M, Nakadate H, Okita H, Hata J, Fukuzawa M, Kaneko Y, et al: Duplication of paternal IGF2 or loss of maternal IGF2 imprinting occurs in half of Wilms tumors with various structural WT1 abnormalities. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47(8):712-27.
- ⑧ Haruta M, Fukuzawa M, Kaneko Y, et al: Combined BubR1 protein down-regulation and RASSF1A hypermethylation in Wilms tumors with diverse cytogenetic changes. *Mol Carcinog.* 2008;47(9):660-6.

〔学会発表〕 (計 19 件)

- ① Que T, Fukuzawa M, Koshinaga T, Mugishima H, Nozaki M, Chin M, Nakadate H, Hinotsu S, Kaneko Y, Okita H, et al: Outcome of Pediatric Renal Tumor Treated With the JWITS-1 Protocol: A Report From the Japan Wilms Tumor Study (JWITS) Group. 第 26 回日本小児がん学会. 2010.12.17-19 大阪国際会議場
- ② Que T, Uehara S, Fukuzawa M, et al: Surgical Management after High-dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Malignancies. 42<sup>nd</sup> Congress of SIOP, Boston, USA, 2010.10.20-24
- ③ Que T, Fukuzawa M, Koshinaga T, Mugishima H, Nozaki M, Chin M, Hinotsu S, Kaneko Y, Okita H, et al: Outcome of Pediatric Renal Tumor Treated With the JWITS-1 Protocol: A Report From the Japan Wilms Tumor Study (JWITS) Group. 9<sup>th</sup> International Conference of the Asian

- Clinical Oncology Study, Gifu, 2010.8.25-27
- ④ Que T, Wang J, Fukuzawa M, et al: The Role of WT1 gene in neuroblastoma. 57<sup>th</sup> Annual Congress of the British Association of the Paediatric Surgeons, Aberdeen, UK, 2010.7.21-24
- ⑤ 上原秀一郎, 大植孝治, 福澤正洋, 他: 大量胸水により oncologic emergency を呈したウィルムス腫瘍の1再発例. JWITS研究会, 東京, 2010.1.30
- ⑥ 陳基明, 大植孝治, 越永従道, 野崎美和子, 樋之津史郎, 大喜多肇, 金子安比古, 麦島秀雄, 福澤正洋, 他: Rhabdoid tumor of the kidney (RTK) に対する集学的治療法の提案. 日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
- ⑦ 中舘尚也, 陳基明, 大植孝治, 越永従道, 野崎美和子, 樋之津史郎, 大喜多肇, 金子安比古, 麦島秀雄, 福澤正洋, 他: 日本ウィルムス腫瘍シユタディ (JWiTS) -1 における晩期障害調査報告. 日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
- ⑧ 大島淳二郎, 大喜多肇, 福澤正洋, 金子安比古, 他: Wilms腫瘍の7p21 ホモ欠失領域から同定された候補腫瘍抑制遺伝子 MEOX2 と SOSTDC1. 日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
- ⑨ 大島淳二郎, 大喜多肇, 福澤正洋, 金子安比古, 他: Wilms腫瘍の7p21 ホモ欠失領域から同定された候補腫瘍抑制遺伝子 MEOX2 と SOSTDC1. 日本がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
- ⑩ 春田雅之, 大喜多肇, 秦順一, 福澤正洋, 金子安比古: ウィルムス腫瘍で初めて同定された APC 遺伝子変異. 日本がん学会, 千葉, 2009.11.27-29
- ⑪ 陳基明, 大植孝治, 越永従道, 野崎美和子, 樋之津史郎, 大喜多肇, 金子安比古, 麦島秀雄, 福澤正洋, 他: 難治性腎腫瘍に対する治療戦略 Rhabdoid tumor of the kidney (RTK) に対する治療戦略. 日本小児外科学会, 大阪, 2009.6.1-3
- ⑫ 越永従道, 大植孝治, 大喜多肇, 金子安比古, 陳基明, 野崎美和子, 樋之津史郎, 麦島秀雄, 福澤正洋, 他: 難治性腎腫瘍に対する治療戦略 日本ウィルムス腫瘍スタディグループにおける両側性腎芽腫の検討. 日本小児外科学会, 大阪, 2009.6.1-3
- ⑬ 大植孝治, 福澤正洋, 越永従道, 樋之津史郎, 大喜多肇, 金子安比古, 陳基明, 麦島秀雄, 野崎美和子, 他: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループ (JWiTS) 登録症例の追跡調査報告. 日本小児外科学会, 大阪, 2009.6.1-3
- ⑭ 越永従道, 陳基明, 野崎美和子, 麦島秀雄, 大植孝治, 大喜多肇, 金子安比古, 樋之津史郎, 福澤正洋, 他: ウィルムス腫瘍グループスタディにおける腎横紋筋肉腫様腫瘍 (RTK) に対する集学的治療. 日本小児がん学会, 幕張, 2008.11.14-16
- ⑮ 中舘尚也, 陳基明, 越永従道, 樋之津史郎, 大植孝治, 大喜多肇, 金子安比古, 野崎美和子, 麦島秀雄, 福澤正洋, 他: 日本ウィルムス腫瘍スタディ (JWiTS)-1 における晩期障害調査研究 JWITS 報告. 日本小児がん学会, 幕張, 2008.11.14-16
- ⑯ 大島淳二郎, 金子安比古, 樋之津史郎, 越永従道, 大喜多肇, 陳基明, 野崎美和子, 大植孝治, 福澤正洋, 他: がん抑制遺伝子 RASSF1A のメチル化はウィルムス腫瘍の新しい予後因子である. 日本小児がん学会, 幕張, 2008.11.14-16
- ⑰ 春田雅之, 大喜多肇, 福澤正洋, 金子安比古, 他: 日本人 Wilms 腫瘍において WTX 欠失は WT1 異常と合併するが CTNNB1

変異とは合併しない. 日本小児がん学会,  
幕張, 2008.11.14-16

- ⑱ 大植孝治, 福澤正洋, 越永従道, 樋之津史郎, 大喜多肇, 金子安比古, 陳基明, 麦島秀雄, 野崎美和子, 他: 日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)登録症例の追跡調査報告. 日本小児がん学会, 幕張, 2008.11.14-16
- ⑲ 大植孝治, 米田光宏, 福澤正洋, 他: Wilms腫瘍における術前化学療法による画像所見及び病理所見の変化. 日本小児外科学会, つくば, 2008.5.28-30

[その他]

ホームページ等

<http://jwits.umin.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

大植 孝治 (OUE TAKAHARU)  
大阪大学・医学系研究科・講師  
研究者番号: 50314315

### (2)研究分担者

福澤 正洋 (FUKUZAWA MASAHIRO)  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 60165272

麦島 秀雄 (MUGISHIMA HIDEO)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号: 80183648

金子 安比古 (KANEKO YASUHIKO)  
埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所  
・所長  
研究者番号: 50373387

野崎 美和子 (NOZAKI MIWAKO)  
獨協医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 30197727

越永 従道 (KOSHINAGA TSUGUMICHI)  
日本大学・医学部・准教授  
研究者番号: 70205376

大喜多 肇 (OKITA HAJIME)

国立成育医療センター・小児血液腫瘍研究部・分子病理研究室・室長  
研究者番号: 50317260

中舘 尚也 (NAKADATE HISAYA)

北里大学・医学部・講師

研究者番号: 30306633

(H21年まで研究分担者として参画)

樋之津 史郎 (HINOTSU SHIRO)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号: 80323567

陳 基明 (CHIN MOTOAKI)

日本大学・医学部・助教

研究者番号: 50277422