

- differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J. Clin. Oncol.* 32: 3169-3176, 2014
- 24) Oberthuer A, Juraeva D, Hero B, Volland R, Carolina S, Schmidt R, Faldum A, Kahlert Y, Engesser A, Asgharzadeh S, Seeger RC, Ohira M, Nakagawara A, Scaruffi P, Tonini GP, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G, Vandesompele J, Speleman F, Noguera R, Piqueras M, Benard J, Valent A, Avigad S, Yaniv I, Grundy RG, Ortmann M, Shao C, Schwab M, Eils R, Simon T, Theissen J, Berthold F, Westermann F, Brors B, Fischer M. Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. *Clin. Cancer Res.* 2014 [Epub ahead of print]
- 25) Akter J, Takatori A, Islam MS, Nakazawa A, Ozaki T, Nagase H, Nakagawara A. Intracellular fragment of NLRR3 (NLRR3-ICD) stimulates ATRA-dependent neuroblastoma differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 453(1):86-93, 2014
- 26) Tatsumi Y, Takano R, Islam MS, Yokochi T, Itami M, Nakamura Y, Nakagawara A. BMCC1, which is an interacting partner of BCL2, attenuates AKT activity, accompanied by apoptosis. *Cell Death and Disease* 22:1607, 2015.
- 27) Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, Nakagawara A, Ambros PF, Monclair T, Cohn SL, Pearson AD, London WB, Matthay KK. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults. A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Pediatr. Blood Cancer.* 61(4):627-35, 2014
2. 学会発表
- 1) S Fumino, T Furukawa, S Aoi, K Higuchi, K Sakai, T Iehara, H Hosoi, T Tajiri. Surgical Strategy for Mediastinal Neuroblastic Tumors in Children: a Single Institution Experience. *Advances in Neuroblastoma Research.* 2014 May 13-16 Koln, Germany.
- 2) K Sakai, O Kimura, T Furukawa, K Higuchi, J Wakao, K Kimura, S Fumino, S Aoi, K Masumoto, T Tajiri. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in rat models of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. 2014 May 24-29, Canada.
- 3) S Fumino, K Kimura, T Iehara, M Nishimura S Nakamura R Souzaki, A Nishie, T Taguchi, H Hosoi, T Tajiri. Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. 2014 Oct 21-26, Tront, Canada.
- 4) A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa. T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara. THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT HAS PROFOUND EFFECTS ON CLINICAL TRIALS WHICH EMPLOYED IMAGE DEFINED RISK FACTORS. Cologne, Germany (*Advances in Neuroblastoma Research* 2014) May. 13-16
- 5) A Yoneda, T Tajiri, T Iehara, M Kitamura, A Nakazawa, H Takahashi, T Takimoto, A Nakagawara. CHARACTERISTICS OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS (IDRFs) IN PATIENTS ENROLLED THE LOW RISK PROTOCOL (JNB-L-10) FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG) Toronto, Canada (SIOP (46th)) Oct/22-25. 2014
- 6) 米田光宏, 田尻達郎, 伊勢一哉, 大植孝治, 小野 滋, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間道郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 米倉竹夫, 檜山英三, 家原知子. 神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化ー小児の外科的悪性腫瘍登録データの解析よりー広島市 (第41回日本マススクリーニング学会) 8/22-23

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当事項なし。
2. 実用新案登録
該当事項なし。
3. その他
該当事項なし

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)

初診時血清診断による、神経芽腫の無治療経過観察研究

研究実施計画書

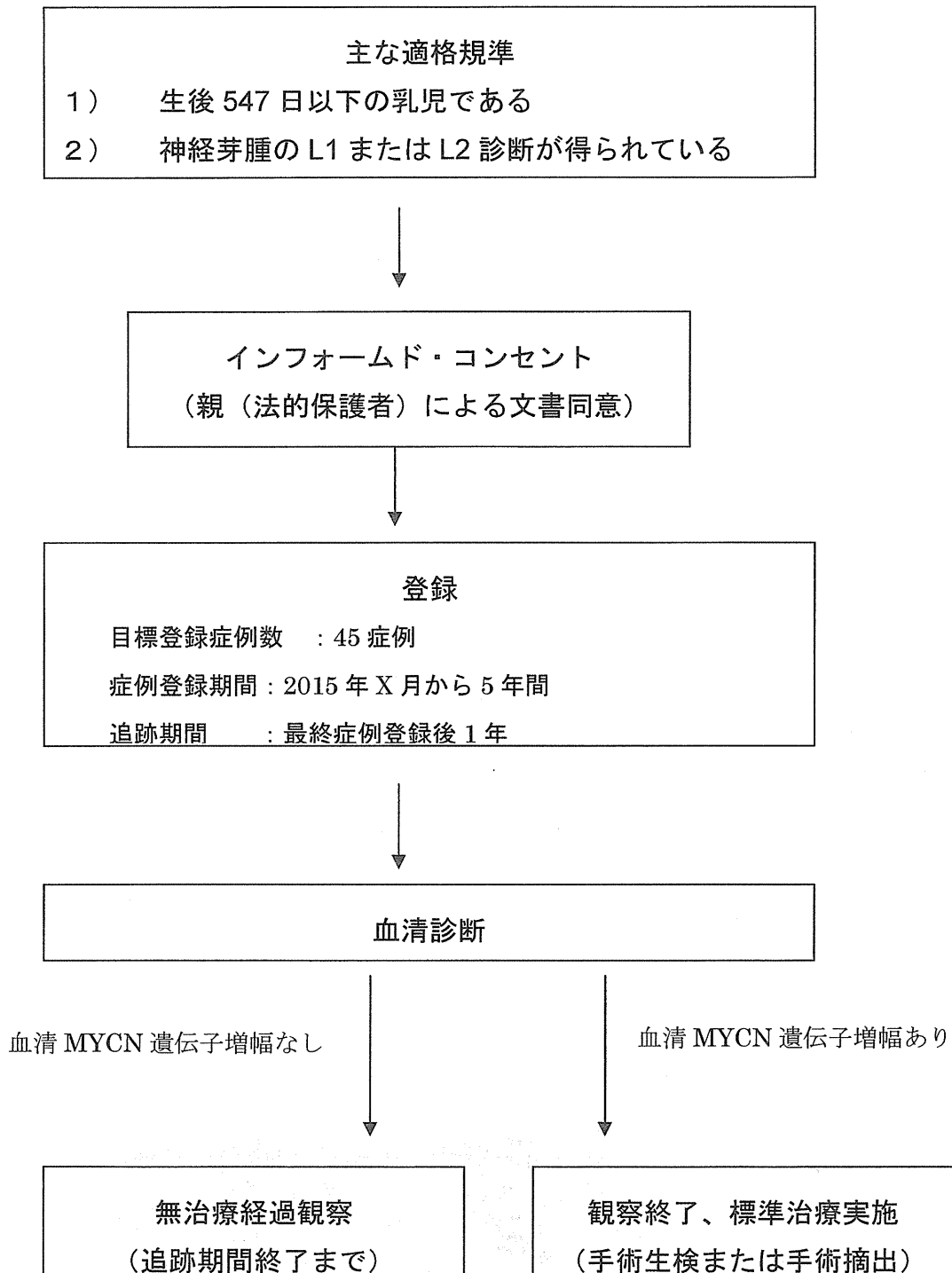
主任研究者 : 京都府立医科大学小児科 細井創
副主任研究者 : 京都府立医科大学小児科 家原知子

2014年1月24日



0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

進行的かつ致死的な症状が見られない、乳児の神経芽腫低リスク群に対して、血清での MYCN 増幅の有無によって、腫瘍の自然退縮および分化を期待した無治療経過観察が安全に行い得るかに
ついて、前方視的に観察することを目的とする。

0.3. 主な適格規準

- 1) 神経芽腫 L1 または L2 の診断が得られている。
- 2) 同意取得時の日齢が 0 日以上 547 日以下である。
- 3) 本研究への参加について患児の親（法的保護者）からの同意が文書で得られている。

0.4. 目標登録症例数

目標登録症例数： 45 例

0.5. 研究期間

症例登録期間 : 症例登録期間 : 2015 年〇月から 5 年間

追跡期間 : 最終症例登録後 1 年

0.6. 研究デザイン

研究のデザイン : 観察研究

ランダム化 : なし

0.7. 評価項目

主要評価項目 : 無増悪生存期間

副次評価項目 : 全生存期間、1年観察後の治療介入、血清11qLOH、治療介入（手術摘出）時の組織学的、分子生物学的因子の検討

0.8. 連絡先

- 研究内容・医学的判断を伴う事項に関する問い合わせ

研究事務局 〒602-8566 京都市上京区河原町通り広小路梶井町 465

TEL : 075-251-5571 FAX : 075-252-1399

E-mail : iehara@koto.kpu-m.ac.jp

担当者 : 家原知子

- 登録・症例報告書 (CRF) に関する問い合わせ

平成26年度 厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療後QOLの向上への
新たな標準治療法開発のための多施設共同臨床研究

委託業務成果報告

神経芽腫全国スタディグループJNBSG事務局
(神経芽腫低・中間リスク群に対するIDRFに基づく手術時期決定の臨床試験)

担当責任者 福島 敬 筑波大学医学医療系准教授（小児科学）

研究要旨

難治希少疾患である神経芽腫を対象として有効性・安全性を検証するための臨床試験には、10年前後の研究期間が必要である。これを実現するための自主組織として日本神経芽腫スタディグループ Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)が2006年に発足した。造血器腫瘍のグループ研究との大きな相違点は、多診療科の医師（小児科医、外科医、病理診断医、放射線腫瘍医、更に放射線診断医）による協力が必須である点である。本分担研究では、JNBSGのミッションを円滑に実施するための trial を実践的に実施した。運営委員会が中心となって、規約の整備、各種委員会活動および臨床試験の計画・実施を支援するための組織運営を行った。また、多施設臨床試験の画像診断をハイレベルに標準化するために画像診断委員会が新たに発足した。JNBSGの基盤、支援システムを利用することで、本研究班の成果が効率よく集積し普及することが期待される。

A. 研究目的

わが国では、「難病の患者に対する医療等に関する法律」と「児童福祉法の一部を改正する法律」が、揃って平成26年5月30日公布、平成27年1月1日施行に至り、小児がんは小児慢性特定疾病として、新たな制度においても対象となった。自己負担額の上限が以前の3割から2割に軽減されるなどの変更がある一方で、一部には負担増に

なる場合も想定されている。同時に、小児がん拠点病院の整備事業も開始され、小児がん診療病院間の都道府県を越えた役割分担の検討も1つのテーマである。全国いずれの地域であっても、小児がんをはじめとする希少小児難病に対して高度専門診療を提供し、同時に臨床研究を実施することが社会的要請である。日本神経芽腫スタディグループJNBSGを通じて、小児が

んに対して集学的治療を提供可能な全国の専門施設の協力を得ながら、ハイレベルの共同研究を実施するための基盤を維持・発展させることを目的とする。

B. 研究方法

JNBSG規約・細則（資料1）を整備し、必要に応じて改訂している。これに基づいて運営委員会（資料2）と各種委員会（資料3）が活動全体を組織的に統括し、支援した。

（倫理面への配慮）

外部諮問委員会を組織し、第3者の立場でJNBSGの活動を評価する体制を構築している。

同時に、外部委員を含む倫理審査委員会を作り、提案される観察研究、余剰検体を利用する研究、臨床試験の附随研究等について審査する体制を完備している。介入を伴う臨床試験は、日本小児血液・がん学会の研究審査委員会による審査を受けることになっている。更に、各臨床研究に参加する医療機関は、各施設において研究審査委員会または倫理審査委員会の承認を得ることを必須条件としている。

C. 研究結果

臨床試験を担当するJNBSG施設、中央診断・データセンター業務等において臨床試験の計画・実施を支援するJNBSG協力施設および個人会員（資料4）とによって効率よく臨床試験を遂行することができた。

平成26年度中には、新たに画像診断委員会が発足し、多施設共同臨床試験における画像診断のハイレベルな標準化を目指して活動を開始した。

D. 考察

わが国の小児慢性特定疾病制度によって、国内のいずれの地域においても、この手続きをとることによって、患者家族は経済的負担の軽減を受けながら該当疾患の診療を受けることができる。医療機関側は、この要請と期待に応じるべく、小児がんの診療を専門とする小児科医、小児外科医が在籍する医療機関において、放射線治療医や病理診断医の協力を得ながら、先進的医療を提供する体制を構築してきた。

一方で、この度、小児がん拠点病院指定事業によって、小児がんの診療を担当する施設間の役割分担の検討をテーマの一つに挙げることができる。わが国において、将来に渡って継続・発展可能な臨床実践・臨床研究体制を構築するには、専門医療機関相互の情報共有が必須である。ある症例の集学的治療に、特殊な医療技術を組み込むためには、治療期間中に転院が必要である。高い治療密度を維持しながらこれを達成するには、お互いの医療機関同士、お互いの診療チーム同士の共同作業が必須である。この全国的実現にはさらに工夫が必要である。

補助金または委託事業の多くは、3年毎に区切られる。一方で、成長の要素を有する小児を対象として、希少疾

患の治療成績向上を目的とした臨床試験は、10年以上の研究期間が必要である。追跡中は、具体的な研究実績が生じない期間があり、このため、競争的研究経費の獲得が非常に困難であった。これを受けて、JNBSG施設から納入される年会費および自主研究資金を提供し合うことによって最小限の研究継続のための経費を捻出できるようになった。即ち、政権交代、国家財政の余裕の有無、大災害による研究費緊縮化等の影響によって、長期間の研究／事業継続が保証されない競争的資金を補完するという点で大きな功績を期待できる、。小児領域に留まらず、成人領域の種々希少疾患を対象とした臨床研究のモデルともなり得ることを想定すると、国民への貢献度は非常に大きいと判断されるものである。

1. 特許取得（該当事項なし）
2. 実用新案登録（該当事項なし）
3. その

E. 結論

神経芽腫のより効果的な治療を開発するために必要な自主組織としてJNBSGを運営し、希少疾患でもある小児がん臨床研究が効率よく実施され、将来に向けた継続・発展の支援が可能になった。

F. 健康危険情報（該当せず）

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託事業「(革新的がん医療実用化研究事業)」
委託業務成果報告

両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験及び分子遺伝学的検討

研究分担者 越永従道 日本大学医学部 小児外科学 教授
福澤正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
大植孝治 兵庫医科大学 外科学講座 准教授
前田美穂 日本医科大学 小児科学 教授

研究要旨

【研究目的】

両側性腎芽腫における腎温存を主眼に置いた新しい治療「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」を開発するための研究計画の策定し、腎温存（晚期合併症軽減）を目指した臨床試験を実施する。新たなバイオマーカーを分子遺伝学的検討により確立し、適切に層別化した治療法を開発することにより、治療成績の改善と QOL の向上を図る。

【研究方法】

臨床試験の研究計画を検討、策定するのに、ワーキング委員会を複数回開催し、治療内容の設定。化学療法後病理診断法の確立、中央放射線診断画像評価システムの確立をおこなった。分子遺伝学的検討では、がん抑制遺伝子 RASSF1A のメチル化、がん抑制遺伝子 WTX の欠失および変異、1PLOH および 16QLOH を解析することとした。

【研究結果】

臨床研究の主要目的として、小児両側腎芽腫に対し化学療法を先行させた統一プロトコール治療を行い、両側ともに腎全摘出を回避できた症例の比率（両側腎温存率）を評価して、JWITS-1、2 の結果と比較検討する。両側腎温存率の評価は、症例登録より 1 年後の時点で算出する。付随研究として、「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のためのプロスペクティブ遺伝子分析研究(RTBL14GP)」も策定し、埼玉県立がんセンター倫理委員会の承認も得られ、研究開始している。

【結論】

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

A. 研究目的

(1) 「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」

両側性腎芽腫は、その生存率はそれほど悪くないものの、治療中に腎不全に陥り、透析や腎移植を必要とする症例が少なからず存在し、腎温存を主眼に置いた新しい治療法の開発が必要である。今回新しい治療研究を開発するための研究計画の策定し、腎温存（晚期合併症軽減）を目指した臨床試験を実施する。

(2) 分子遺伝学的検討

両側性腎芽腫は、いくつかの遺伝子の胚細胞変異により発生する。そのひとつが *WT1* 遺

伝子である。日本の両側性腎芽腫における *WT1* 遺伝子変異の頻度を明らかにする。次に、*WT1* 胚細胞変異を親から受け継いだのか、新生突然変異によるのか、および浸透率を明らかにし、遺伝相談に役立てる。

片側性腎芽腫の生存率は約 90% に達したが、再発例、初診時遠隔転移例、両側性腫瘍例、UNFAVORABLE HISTOLOGY 例の生存率は 70% である。一方、全治療例の 70% になんらかの晚期障害が発生している。新たなバイオマーカーを確立し、適切に層別化した治療プロトコールに基づき患者を治療し、治療成績の改善と QOL の向上を図ることが、研究の目的で

ある。

B. 研究方法

(1)「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」

臨床試験の研究計画を検討、策定するのに、ワーキング委員会を複数回開催した。

[治療内容の設定]

JWITS-1、2 では最初に手術を行い、腫瘍摘出可能であれば腫瘍を摘出し、摘出困難な場合は生検を行う方針となっていたが、腎温存の観点からは、化学療法を施行して腫瘍の縮小を図ってから腎部分切除にて切除するほうが有利である。そこで JWITS では両側性腎芽腫を従来のプロトコルから切り離し、生命予後を下げずに、腎機能の温存率を増加させることを目的に、化学療法、手術療法、放射線療法を新たに設定した。

[化学療法後病理診断法の確立]

化学療法を先行させ、腫瘍を縮小させてから摘出し、化学療法後の病理所見に従い術後の化学療法を施行するあらたな治療を設定する。そこで化学療法後に摘出された腫瘍の病理診断基準を新たに設定し、それに従い研究を計画した。これには、米国 COG の病理診断基準を参考にした。

[中央放射線画像評価システムの確立]

化学療法の効果によって、化学療法を継続するか、摘出術を施行するかを決定する。効果判定を個々の施設で行うと、評価基準が一定しないために、画一的なプロトコルの遂行が不可能となる恐れがある。そのため、画像評価を中央化して同一の基準で正確に腫瘍の縮小効果を評価する必要がある。そこで、登録施設で作成された CT 画像を中央に集めて、同一の基準で評価するための中央画像評価システムの確立を平行して行った。

(2) 分子遺伝学的検討

両側性腎芽腫に関しては、JWITS-1 および JWITS-2 プロトコルに登録した 31 例、45 腫瘍について、腫瘍の SNP アレイ解析および WT1

変異解析、H19-DMR のメチル化解析を実施した。親から WT1 胚細胞変異解析の承諾の得られた 3 家系 5 人については、末梢血の WT1 変異解析を合わせて実施した。「本邦における両側性腎腫瘍に対する統一プロトコル 腎温存の評価」の附随研究として実施するプロスペクティブ遺伝子研究については、上記と同様な手技で解析を実施する予定である。

ノン・ハイリスク腎芽腫治療研究 JWITS3 の付随研究として、予後因子となるバイオマーカーの開発研究を準備している。これまでの研究結果から、がん抑制遺伝子 RASSF1A のメチル化、がん抑制遺伝子 WTX の欠失および変異、アメリカ小児がん研究グループ(COG)の提唱する 1PLOH および 16QLOH を予後因子として解析することを決めた。この研究では、これまで分析した WT1、CTNNB1、IGF2 や、他研究グループから腎芽腫に多い遺伝子異常として報告されている、FBXW1、NYCN 変異についても同時に分析する予定である。これらの複数の遺伝子変異を効率よく検出するために、ターゲットキャプチャー法を用いる。そのためのプローブ設計を終了した。

(倫理面への配慮)

両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験としては、「本邦における両側性腎芽腫に対する統一プロトコルによる腎温存の評価(RTBL14)」として研究計画書がすでに、日本小児血液・がん学会、日本大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認済みである。また、分子遺伝子研究については、患者家族より、腫瘍細胞の WT1 変異解析の承諾を得て実施した。次いで、正常末梢血の WT1 変異解析については、研究説明書を渡し、新たな同意を得てから実施した。片側性腎芽腫のがん関連遺伝子研究については、腎芽腫治療研究のプロトコルおよび患者さんへの説明書に明記してある。すべての遺伝子研究について、遺伝子解析施設である、埼玉県立がんセンターの倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

(1)「両側性腎芽腫に対する術前化学療法に

による臨床試験」

新規に開発された研究計画の概要は以下の通りである。

[研究目的]

1. 主要目的

小児両側腎芽腫に対し化学療法を先行させた統一プロトコール治療を行い、両側ともに腎全摘出を回避できた症例の比率（両側腎温存率）を評価して、JWITS-1、2の結果と比較検討する。両側腎温存率の評価は、症例登録より1年後の時点で算出する。

2. 副次的目的

- ・ 治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。
- ・ 化学療法の効果を中央にて評価する中央画像評価システムを構築する。
- ・ 中央病理診断を行って、化学療法後の病理学的分類と、臨床データと関連を検討する。

[評価項目]

1. 主要評価項目

両側腎温存率（両側共に全腎摘出を回避できた症例の割合）

2. 副次的評価項目

全生存率、無病生存率、再発率、疾患特異的生存率

治療完遂率

両側腎臓全摘率、片側腎臓全摘率

腎機能障害の発生率、腎不全発生率

有害事象の発生頻度

中央病理診断医による化学療法後の病理診断

中央画像解析による腫瘍の縮小率、有効率

[研究デザイン]

本研究は、登録された症例に対して行う前向きフォローアップ研究である。病理組織診断と中央画像評価に基づいて治療を行う。病理診断は中央病理診断医に、中央画像評価は中央画像評価医により確定する。登録1年後に調査を行い、計画した治療が完遂できたか、有害事象の有無と予後について調査する。以後1年に1回予後調査を行い、腎機能温存、再発と生命予後について調査する。

[研究対象集団]

1. 適格基準

- ・ 18歳未満の両側腎芽腫の症例
- ・ 本臨床試験への参加に対して説明を行い、代諾者（保護者）から文書による同意が得られた症例
- ・ 本腫瘍に対し、化学療法あるいは放射線療法を施行したことがない症例
- ・ 中央病理診断で、腎横紋筋肉腫様腫瘍（RHABDOID TUMOR OF THE KIDNEY, RTK）や先天性間葉芽腎腫（CONGENITAL MESOBLASTIC NEPHROMA, CMN）、腎癌等、腎芽腫以外の腎腫瘍と診断された場合には、事後不適格症例として解析対象としない。本研究のプロトコール治療は中止して適切な治療に切り替える。

2. 除外基準

以下の症例は、プロトコールスタディから除外する。

- ・ 再発症例
- ・ 活動性の重複癌がある症例（同時性または無病期間が5年以内の異時性重複癌）
- ・ PERFORMANCE STATUS（ECOG/ZUBROD SCORE）が4（COMPLETELY DISABLED. CANNOT CARRY ON ANY SELF CARE. TOTALLY CONFINED TO BED OR CHAIR）の症例
- ・ 重篤な臓器障害（血液、肝、腎、心臓障害）がある症例
- ① 白血球数<2000/MM3
- ② 血小板数<100,000/MM3
- ③ 血清ビリルビン値が正常上限の2.5倍を超える
- ④ 血清ALT（GPT）値が正常上限の2.5倍を超える
- ⑤ 血清総胆汁酸値が正常上限の2.5倍を超える
- ⑥ 血清クレアチニン値が正常上限の1.5倍を超える
- ⑦ 治療が必要な心疾患を有する
- ・ その他本試験のプロトコール治療に耐えられないことが予想される疾患を有する場合または主治医が本試験に適当でないと判断した症例
- ・ 精神疾患または精神症状を有し、本試験への参加が困難と判断される症例

[研究の評価と手順]

治療の進行状況と有害事象については CASE REPORT FORM (CRF) で、再発状況、生命予後については、年 2 回のモニタリングで調査する。中央画像解析による腫瘍の縮小率については、プロトコル治療開始前後の規定された時期に、また腎機能の温存状況については症例登録後より 1 年後の時点で評価する。

[治療法 (レジメ)]

本研究に登録するすべての患児は多剤併用化学療法を施行する。

1. 治療計画

・ まず化学療法：REGIMEN DD-4A を 6 週間施行する。

・ 6 週目に CT による中央画像評価を行う。

6 週目の CT にて、①いずれかの腫瘍が増大、または②両側の全ての腫瘍が効果なし (SD)、と判定された場合、開腹して両側の腫瘍に対し生検またはできるだけ腎を温存して腫瘍摘出を行い、病理所見に従って、記載した治療方針にて治療を行う。

6 週目の CT にて、上記①②以外の場合、さらに化学療法を 12 週まで施行した後、再度画像評価を行う。この時点で腎温存手術が可能であれば、腎をできるだけ温存して腫瘍摘出術を試みる。この時点でも腎温存手術が困難な場合はプロトコル治療を離れて、施設臨床医の判断でその後の治療 (手術、放射線治療、化学療法など) を行う。もし化学療法によるさらなる縮小が期待できる場合は、それ以上縮小が得られなくなるまで 12 週を越えて化学療法を継続し、その時点で腎をできるだけ温存して腫瘍摘出術を試みることを推奨するが、その際は、腫瘍の組織型や化学療法の効果を判定するため、12 週の時点で腫瘍生検 (できれば後腹膜経路で) を推奨する。

・ 手術は、できるだけ腎の温存を目指す。

・ 摘出標本のプレパラートをもとに中央病理診断を行う。

・ 摘出腫瘍の病理所見に従い、術後化学療法や放射線療法を施行する

2. 放射線療法の指針

左右の病変を別々に病期分類し (局所病期)、そのうち高いほうの病期に従って術後

放射線療法を施行する。(病期は JWITS の分類 (COG の分類と同じ) に従って分類する。

放射線療法を施行する場合には原則として術後 14 日以内に開始する。

(照射法)

局所病期 1, 2 : 照射を施行しない。

局所病期 3 : 術後腹部照射を行う。ただし生検により病期 3 になった場合には行わない。

病期 4 : 原発巣が局所病期 3 と同様なら術後腹部照射を行う。転移巣に対して照射を行う。

[予定登録数と研究期間]

これまでに行われてきた日本ウィルムス腫瘍スタディグループの研究実績から、年間約 50 例が登録され、そのうち両側性腫瘍が約 5~10% として年間 2.5~5 例程度の登録が予測される。

これまでの JWITS1, 2 における温存率 20% に対して、今回、先行化学療法を加えることによって温存率 50% が見込めると仮定し、有意な温存率の増加を示すために必要な症例数を二項分布で計算すると、15 症例となる (片側 $A=0.05$, $B=0.20$)。種々の理由による評価可能症例の 10% の脱落を考慮して目標症例数を 17 例と設定する。

上記の年間期待症例数から、目標症例数を達成するための登録期間を 5 年と設定した。登録開始は、日本小児血液・がん学会及び事務局のある日本大学での倫理審査承認後、本プロトコルを JWITS 会員用ホームページに掲載した日からとする。

本研究の主要目的である「両側腎温存率」は、登録開始後 1 年が経過した時点で評価する。したがって観察期間は 1 年とし、総研究期間は 6 年となる。また、この時点で副次的目的である治療遂行率、再発率や全生存率、有害事象の頻度もあわせて評価し、以後の研究を同じ治療法 (レジメ) で継続するかどうかを判断する。

(2) 分子遺伝学的検討

本臨床試験の付随研究として、研究プロトコル「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のためのプロスペクティブ遺伝子分析研究

(RTBL14GP)」も策定し、埼玉県立がんセンター倫理委員会の承認も得られ、研究開始している。過去に収集した両側性腎芽腫の WT1 分析の結果、31 例中 25 例 (81%) (45 腫瘍中 35 腫瘍) に WT1 異常を検出した。35 腫瘍の WT1 異常を分類すると、31 腫瘍においては、微小 WT1 変異が父由来 11P の UNIPARENTAL DISOMY (11P UPD) によりホモ接合性を示した。4 腫瘍においては、片 WT1 アレルが大欠失、もう片 WT1 アレルに微小変異が生じており、11P はヘテロ接合性を保持していた。WT1 変異型家族性腎芽腫の自験例 2 家系と文献例 12 家系、親由来の報告されている新生突然変異例 8 家系、計 22 家系、WT1 変異保因者 30 例の腎芽腫発生率 (浸透率) を調べた。父から微小 WT1 変異を受け継いだ子供 (9 例) は、母から微小 WT1 変異を受け継いだ子供や (6 例)、親の性別にかかわらず 11P13 欠失を受け継いだ子供 (15 例) より、腎芽腫を発生しやすい傾向を示した (9/9 対 14/21, $P=0.057$)。

D. 考案

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

小児腎腫瘍の内、ウィルムス腫瘍 (腎芽腫) は最も頻度の高い腫瘍である。日本で年間 40-60 例の登録があり (小児がん 41 : 336-360, 2004、日本小児外科学会雑誌 41 : 51-82, 2005)、実数はさらに多いものと考えられる。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 剤あるいはアドリア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) が確立された。本邦においても 1996 年に日本ウィルムス腫瘍研究グループ (JWITS) が結成され、NWTS 研究を追試する観察研究として、JWITS-1、それに続く JWITS-2 のプロトコールによる全国的な多施設臨床研究が行われた。その一次解析の結果は、2009 年に報告された (PEDIATR SURG INTL 25:923-929, 2009)。腎芽腫の 5 年時における全生存率は 91.1%、無再発生存率は 82.2% で NWTS の結果と遜色はなかった。しかし、両側性腎芽腫に関しては、生存率はそれほど悪くないものの、治療中に腎不全に陥り、透析や腎移植を必要とする

症例が少なからず存在し、腎温存を主眼に置いた新しい治療法の開発が必要と考えられた。

JWITS-1、2 では最初に手術を行い、腫瘍摘出可能であれば腫瘍を摘出し、摘出困難な場合は生検を行う方針となっていたが、腎温存の観点からは、化学療法を施行して腫瘍の縮小を図ってから腎部分切除にて切除するほうが有利である。そこで JWITS では両側性腎芽腫を従来のプロトコールから切り離し、生命予後を下げずに、腎機能の温存率を増加させることを目的に、新しい治療法を開発策定することになった。

新しい治療法では、腎機能を最大限に温存するために、まず全例で化学療法を先行して腫瘍の縮小を図り、そののちに可及的に腎機能を温存しつつ、腫瘍摘出を行う方針とする。化学療法のレジメンは、過去の JWITS の研究で十分な安全性と有効性が確認されたものをそのまま用い、JWITS 1, 2 で集積したデータをヒストリカルコントロールとして用いて腎の温存率が向上したか否かを検討する。

化学療法前に良性腫瘍か悪性腫瘍か判定するために、生検を行うと、腫瘍の SPILLAGEE がおこり、局所病期が 3 になるため放射線治療が必要となる。そのデメリットを考え、化学療法前の生検は原則として行わない方針とする。過去の JWITS に登録された両側性症例 31 例の検討ではすべて腎芽腫 FH 症例であったことから、小児の両側性腎芽腫で良性腫瘍である確率は極めて低く、また米国の病理医の検討で、生検によっても 100% 良性の腎芽腫症と悪性腫瘍との鑑別が難しいとされていることから、化学療法前の生検は必要無いと考えられる。

米国で NWTS の活動を引き継いだ COG ではすでに化学療法を先行させ、腫瘍を縮小させてから摘出し、化学療法後の病理所見に従い術後の化学療法を施行するプロトコールが開始されている。そこでこのプロトコールでも術後の化学療法は、化学療法後に摘出された腫瘍の病理所見に従い施行する方針とした。

このスタディでは、化学療法の効果によって、化学療法を継続するか、摘出術を施行するかを決定しなければならない。効果判定を個々の施設で行うと、評価基準が一定しないために、画一的なプロトコールの遂行が不可能となる恐れがあるため、画像評価を中央化して同一の基準で正確に腫瘍の縮小効果を評価する必要がある

る。そこで、登録施設で作成された CT 画像を中央に集めて、同一の基準で評価するための中央画像解析システムの整備を平行して行った。

分子遺伝学的検討では、両側腎芽腫における日本人特有の特徴が明らかとなりつつある。

両側性腎芽腫における WT1 異常の頻度は日欧で著しく異なる。日本では両側性腫瘍の 81% に WT1 異常がみられるのに対し、欧米の報告では 27-38% であり、我が国における頻度が著しく高い。その主な理由として、WT1 以外の遺伝子の胚細胞変異により発生する両側性腎芽腫の頻度が、日本では低いからであると予想される。欧米からの報告によると、WT1 野性型両側性腎芽腫患者の末梢血には、高頻度に IFG2 のインプリント消失 (IFG2-LOI) が検出されており、その一部は BECKWITH-WIEDEMANN (B-W) 症候群と診断されている。我が国の WT1 野性型両側性腎芽腫においては、IFG2-LOI の頻度は低く、B-W 症候群の報告も現在のところない。

父由来微小 WT1 変異を受け継いだ子供の腎芽細胞に 11P UPD が生じると、もともと効率よく腎芽腫が発生すると想定され、それが高い浸透率をもたらしていると考えられる。この仮説の証明には、多数の WT1 変異型家族性腎芽腫家系の解析が必要である。

E. 結論

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

【越永 従道】

1. Uekusa S, Kawashima H, Sugito K, Yoshizawa S, Shinojima Y, Igarashi J, Ghosh S, Wang X, Fujiwara K, Ikeda T, Koshinaga T, Soma M, Nagase H. Nr4a3, a possible oncogenic factor for neuroblastoma associated with CpG methylation within the third exon. *Int J Oncol* 44:1669-77. 2014.
2. Oue T, Koshinaga T, Okita H, Kaneko Y, Hinotsu S, Fukuzawa M. Bilateral Wilms

tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer* 61:1184-9. 2014.

3. Izumi H, Kaneko Y. Trim32 facilitates degradation of MYCN on spindle poles and induces asymmetric cell division in human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 74:5620-5630, 2014
4. Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Letters*. 348:167-176, 2014.
5. Kumon K, Kaneko Y. Social and biological factors influencing the outcomes of children with Wilms tumors in Kenya and other Sub-Saharan countries. *Transl Pediatr*. 3:42-46, 2014.
6. Kaneko Y, Okita H, Haruta M, Arai Y, Oue T, Tanaka Y, Horie H, Hinotsu S, Koshinaga T, Yoneda A, Ohtsuka Y, Taguchi T, Fujiwara Y. A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan and children with WT1 incidences of epigenetic but not genetic abnormalities germline mutation. *Brit J Cancer*, in press.
7. 金子安比古: Wilms 腫瘍(腎芽腫)の発生に関わるジェネティック・エピジェネティック異常、および遺伝性・両側性 Wilms 腫瘍の原因遺伝子。日小血がん会誌 51: 423-431, 2014
8. Oue T, Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K. Problems during the Long-Term Follow-Up after Surgery for Pediatric Solid Malignancies. *Eur J Pediatr Surg*. 2014.
9. Uehara S, Oue T, Nakahata K, Nara K, Ueno T, Owari M, Usui N, Miyamura T, Hashii Y. Perioperative Management after High-Dose Chemotherapy with Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg*. 2014.
10. Ishizuna K, Ninomiya J, Ogawa T, Tsuji E, Kojima M, Kawashima M, Nozaki M,

Yamagishi H, Ueda Y, Oya M. Efficacy of high-dose toremifene therapy in postmenopausal patients with metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors: a retrospective, single-institution study. *Gan To Kagaku Ryoho* 41:965-70. 2014.

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2. 学会発表

1. Yasuhiko Kaneko, Hajime Okita, Masayuki Haruta, Yasuhito Arai, Takaharu Oue, Tsugumichi Koshinaga, and Masahiro Fukuzawa. Parental Inheritance and *WT1* abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor. American Society of Human Genetics 64th Annual Meeting. Oct, 2014 San Diego, California, USA
2. 金子安比古、大喜多肇、春田雅之、新井康仁、大植孝治、越永従道、福澤正洋：WT1 遺伝子異常タイプとその親由来が遺伝性 Wilms 腫瘍の浸透率に影響する。日本人類遺伝学会第 59 回大会。2014.11. 東京都
3. Kaneko Y, Okita H, Haruta M, Arai Y, Oue T, Koshinaga T, Yoneda A, Ohtsuka Y, Fujiwara Y. Parental inheritance and *WT1* abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor. 第 56 回日本小児血液・がん学会。2014.11. 岡山市。
4. 越永 従道, 大植 孝治, 大喜多 肇, 大村 素子, 金子 安比古, 桑島 成子, 齋藤 正博, 杉藤 公信, 高安 肇, 瀧本 哲也, 田中 祐吉, 陳 基明, 土屋 邦彦, 中舘 尚也, 野崎 美和子, 春田 雅之, 樋之津 史郎, 福澤 正洋:小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後 日本ウィルムス腫瘍スタディグループの現状と今後. 第 51 回日本小児外科学会学術集会、2014.6 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告

両側性腎芽腫研究と JWITS3 治療研究の分子遺伝学的検討に関する研究

担当責任者 金子安比古 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所
金子安比古 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 参与

研究要旨

両側性腎芽腫はいくつかの遺伝子の胚細胞変異により発生すると考えられており、そのひとつが WT1 である。欧米より、両側性腎芽腫の WT1 変異の頻度は 27-38%と報告されていたが、今回の研究で日本の頻度は 81%で著しく高いことがわかった。

A. 研究目的

両側性腎芽腫は、主にWT1遺伝子胚細胞変異により発生する。変異を親から受け継いだのか、新生突然変異によるのか、浸透率を明らかにし、遺伝相談に役立てる。

B. 研究方法

JWiTS1, 2プロトコールに登録した31例, 45腫瘍のアレイ解析, WT1変異解析, H19-DMRのメチル化解析を実施した。親からWT1胚細胞変異解析の承諾の得られた3家系5人については、末梢血のWT1変異解析を合わせて実施した。

（倫理面への配慮）患者家族より、WT1 変異解析の同意を得てから実施した。

C. 研究結果

両側性腎芽腫の31例中81%にWT1異常を検出した。自験2家系と文献12家系、新生変異8家系、計22家系30例の浸透率を調べた。父から微小変異を受け継いだ子供は、母から微小変異を受け継いだ子供や、11p13欠失を受

け継いだ子供より腎芽腫を発生しやすい傾向を示した (P=0.057)。

D. 考察

両側性腎芽腫におけるWT1異常の頻度は欧米に比して日本で著しく高い。父由来微小WT1変異を受け継いだ子供は最も効率よく腎芽腫を発生すると想定された。

E. 結論

日欧間の両側性腎芽腫におけるWT1変異の発生頻度の違いを明らかにした。WT1異常の種類と親由来が浸透率に影響することを示唆するデータを得た。

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kaneko Y, et al. A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan and the penetrance rates in children

with WT1 germinal mutation . Brit J Cancer,
2015

Feb 17 ahead of print.

2. 学会発表

Kaneko Y, et al. Parental Inheritance and WT
1 abnormality types may affect the penetrance
rate of hereditary Wilms tumor.

Am Soc Hum Genet 64th Ann Meet Oct, 201
4 San Diego, CA, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他 なし

本邦における両側性腎芽腫に対する統一プロトコール による腎温存の評価(RTBL14) 実施計画書

- 第 1 版 : 2013. 6. 4
第 2 版 : 2013. 12. 26 (日本小児血液がん学会審査により改定)
第 3 版 : 2014. 2. 25 (日本大学臨床研究審査予備審査により改定)
第 4 版 : 2014. 3. 14 (日本大学臨床研究審査会審査により改定)
第 5 版 : 2014. 9. 30 (日本ウィルムス腫瘍スタディグループ委員会により改定)
2014. 11. 25 (日本大学臨床研究審査委員会変更申請承認)
第 5.1 版 : 2015. 1. 24 (日本ウィルムス腫瘍スタディグループ委員会により承認)

主任研究者 : 大植孝治 (兵庫医科大学 小児外科)

副主任研究者 : 越永従道 (日本大学 小児外科)

日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)グループ委員会

- 福澤 正洋 (委員長、大阪府立母子保健総合医療センター)
○大喜多 肇 (国立成育医療研究センター 研究所、慶應義塾大学 病理学教室)
金子 安比古 (埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所)
陳 基明 (日本大学 小児科)
○中館 尚也 (国立成育医療研究センター 総合診療部)
野崎 美和子 (獨協医科大学越谷病院 放射線科)
堀江 弘 (千葉県こども病院 病理科)
○越永 従道 (事務局、日本大学 小児外科)
○大植 孝治 (兵庫医科大学 小児外科)
○桑島 成子 (獨協医科大学 放射線科)
田中 祐吉 (神奈川県立こども医療センター臨床研究所・病理診断科)
斉藤 正博 (順天堂大学 小児科思春期科)
○高安 肇 (筑波大学 小児外科)
○春田 雅之 (埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所)
瀧本 哲也 (国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター)

○は両側性プロトコールワーキング委員

平成26年度厚労省 檜山班 細井班合同会議

平成26年度日本ウィルムス腫瘍スタディ研究会

事務局報告

JWiTS事務局
越永 従道

JWiTSグループ委員会(2015年)

- | | | |
|----------|------------------------------|---|
| ■ 委員長 | 福澤正洋 | (大阪府立母子保健総合医療センター) |
| ■ 事務局 | 越永従道 | (日本大学小児外科) |
| ■ データセンタ | 瀧本哲也 | (国立医療研究センター) |
| ■ 医学統計 | 井上永介 | (国立医療研究センター) |
| ■ 病理 | 田中祐吉
大喜多肇 | (神奈川県立こども医療センター病理診断科)
(慶應義塾大学 病理) |
| ■ 分子生物学 | 金子安比古
春田雅之 | (埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所)
(埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所) |
| ■ 小児科 | 陳 基明
中舘尚也
土屋邦彦
澤田明久 | (日本大学小児科)
(国立成育医療研究センター 総合診療部)
(京都府立医科大学 小児科)
(大阪府立母子保健総合医療センター) |
| ■ 外科 | 高安 肇
大植孝治
杉藤公信 | (筑波大学 小児外科)
(兵庫医科大学 小児外科)
(日本大学小児外科) |
| ■ 放射線科 | 野崎美和子
桑島成子
大村素子 | (獨協医科大学越谷病院放射線科)
(獨協医科大学放射線科)
(湘南鎌倉病院放射線腫瘍科) |

JWiTS委員会業務

- 各施設からの依頼を受け臨床症例検討電子会議の適宜開催
- 学術集会(JWiTS研究会)の開催(年1回)
- 海外腎腫瘍研究グループ等(COG、SIOP)の情報収集と交換

進行中のプロトコール研究

- 両側性腎腫瘍プロトコール(開始中)
- RTK プロトコール(3月開始予定)
- JWITS-3 プロトコール
 - Stage IV肺転移症例の臨床試験(策定中)
- CCSKプロトコール(策定予定)
- 付随研究
 - シスタチンCによる晩期腎障害評価(開始中)
 - 両側性腎腫瘍遺伝子解析(開始中)
 - RTK遺伝子研究(策定中)

JWITS研究参加施設(129施設)(2015)

秋田大学医学部	杏林大学医学部	東海大学医学部	福井大学医学部附属病院
茨城県立こども病院	近畿大学医学部奈良病院	東京医科歯科大学医学部附属病院	福島県立医科大学
岩手医科大学	熊本大学	東京医科大学病院	藤田保健衛生大学病院
愛媛県立中央病院	久留米大学	東京大学医学部附属病院	防衛医科大学校病院
大分県立病院	群馬県立小児医療センター	東京都立小児総合医療センター	北海道大学病院
大阪医科大学附属病院	関西西部浜松医療センター	東邦大学医療センター大森病院	北海道立小児総合医療療育センター
大阪市立大学附属病院	神戸市立中央市民病院	東北大学病院	松戸市立病院
大阪赤十字病院	神戸大学医学部附属病院	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター	松山赤十字病院
大阪大学附属病院	国立成育医療センター	独立行政法人国立病院機構長良医療センター	三重大学医学部附属病院
大阪府立母子保健総合医療センター	国立病院機構香川小児病院	獨協医科大学	宮崎大学医学部附属病院
大津赤十字病院	埼玉医科大学	獨協医科大学越谷病院	名鉄病院
岡山大学医学部・歯学部附属病院	埼玉医科大学総合医療センター	富山市立富山市民病院	盛岡赤十字病院
沖縄県立南部医療センターこども医療センター	佐賀大学医学部附属病院	富山大学 医学部	山形大学医学部附属病院
香川大学医学部	札幌医科大学	豊橋市民病院	山口大学医学部附属病院
鹿児島市立病院	滋賀医科大学附属病院	長崎大学医学部・歯学部附属病院	横浜市立大学附属病院
鹿児島大学病院	滋賀県立小児保健医療センター	長野県立こども病院	琉球大学医学部附属病院
春日井市民病院	静岡県立こども病院	名古屋市立大学病院	名古屋第一赤十字病院
神奈川県立こども医療センター	自治医科大学	名古屋第二赤十字病院	札幌北楡病院
金沢医科大学	島根大学医学部	奈良県立医科大学	浜松医科大学
金沢大学医学部附属病院	社会保険東部病院	新潟県立がんセンター新潟病院	熊本赤十字病院
亀田総合病院	順天堂大学	新潟大学医学部総合病院	慶應義塾大学
川崎医科大学	昭和大学病院	日本医科大学付属病院	福岡大学病院
北九州市立医療センター	昭和大学藤が丘病院	日本赤十字社医療センター	九州厚生年金病院
北里大学病院	信州大学附属病院	日本赤十字社和歌山医療センター	石川県立中央病院いしかわ総合母子医療センター
北野病院	聖マリアンナ医科大学	日本大学医学部	徳島大学病院
岐阜市民病院	聖隷浜松病院	日鋼記念病院	近畿大学医学部附属病院
岐阜大学医学部附属病院	聖路加国際病院	姫路赤十字病院	東海大学八王子病院
九州大学病院	総合太田病院	兵庫医科大学	愛知医科大学
京都桂病院	千葉県立こども病院	兵庫県立こども病院	佐賀県立病院好生館
京都市立病院	千葉大学医学部附属病院	弘前大学医学部	高知医療センター
京都大学	筑波大学	広島市立広島市民病院	産業医科大学
京都府立医科大学	帝京大学医学部附属病院	広島大学附属病院	

登録症例数の年次推移

■ 1996年	13例	■ 2005年	40例
■ 1997年	17例	■ 2006年	41例
■ 1998年	29例	■ 2007年	57例
■ 1999年	39例	■ 2008年	50例
■ 2000年	39例	■ 2009年	46例
■ 2001年	26例	■ 2010年	44例
■ 2002年	30例	■ 2011年	53例
■ 2003年	42例	■ 2012年	39例
■ 2004年	32例	■ 2013年	28例
■ 2004年	32例	■ 合計	641例