



プレス通知資料（研究成果）

2024 年 9 月 20 日

国立大学法人東京医科歯科大学

2024 年 10 月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

「腎臓がんの術後再発リスクを見極める新たな鍵」 — がんと正常部との境界部のパターンでより高精度な再発予測が可能に —



【ポイント】

- 腎細胞がんの術後再発リスクを高精度で予測しうる新しい指標を発見しました。
- がんと正常部との境界部のパターンに着目し、詳細に細分化することで、特定の増殖パターンが術後再発に強く関連することをつきとめました。
- これまで評価システムでは見逃されてきた再発リスクの高い患者さんに術後補助療法を適切に行えるようになる可能性があります。

大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学分野の田中一講師と口腔病理学分野の布川裕規助教および人体病理学分野の山本浩平講師の研究グループは、淡明細胞型腎細胞癌の術後再発リスクをより高精度に予測しうる新たな病理学的指標を発見しました。具体的には、腎臓内の腫瘍部と非腫瘍部の境界部の増殖パターンを 10 種類に細分化することにより、特定の増殖パターンが術後再発に強く関連することをつきとめました。

さらに、術後再発リスクが高い増殖パターンが特定の予後不良な遺伝子変異と関連することが示唆されました。この研究成果により、淡明細胞型腎細胞癌の術後再発リスクのより正確な評価がなされ、従来のリスク評価では見逃されがちな再発高リスク患者に対して術後補助療法の機会が提供されることが期待されます。

この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Modern Pathology*（モダンパソロジー）に、2024 年 8 月 31 日に発表されました。

【研究の背景】

腎細胞がん（RCC^{※1}）は比較的頻度の高い尿路の悪性腫瘍であり、その中でも淡明細胞型腎細胞癌（ccRCC^{※2}）が主な組織型です。非転移性 RCC の多くは手術で治療されますが、手術後に 20%-30% の患者が転移を発症することが報告されています。最近の臨床試験では、手術を受けた非転移性 ccRCC 患者に対するアジュバント療法^{※3}としての術後免疫チェックポイント療法の有効性が示されましたが、最適な治療候補者の選定には依然として議論の余地があります。ccRCC の再発や予後については、局所でのがんの進行度合いが主要なリスク要因とされています。細胞レベルでは、がん細胞の強い核異型^{※4}が転移リスクと関連していることが示されています。

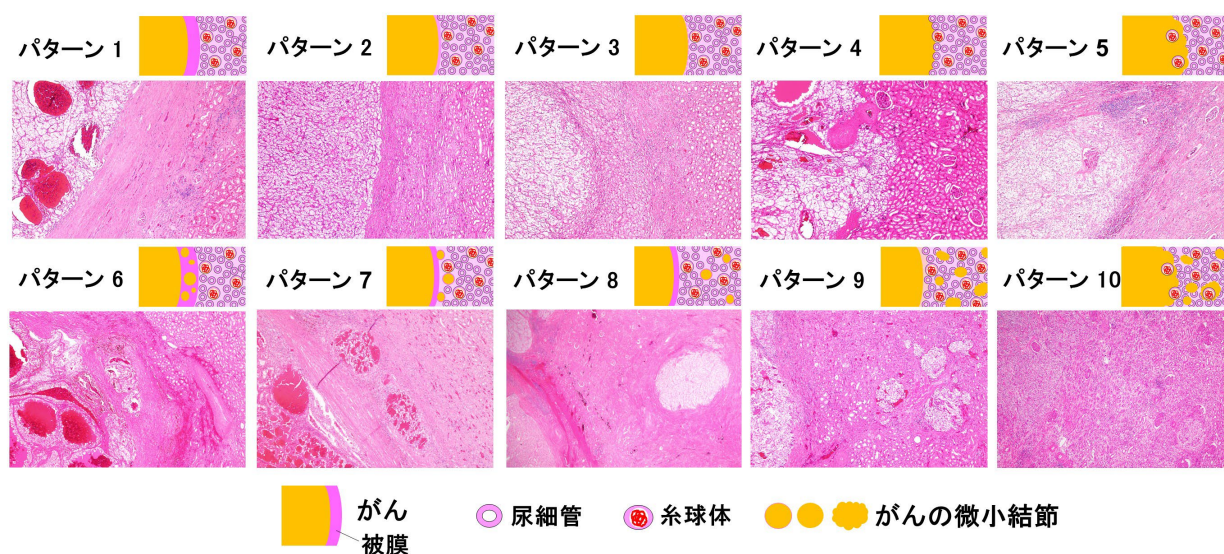
一般的に ccRCC はがんと腎臓の境界部に層や膜(=被膜)を形成しながら膨張するような増殖パターン(=圧排性増殖)を示しますが、一部の ccRCC は正常な腎臓へと染み入るような増殖パターン(=浸潤性増殖)を示し、これが転移リスクと予後不良に大きく関連すると言われています。しかしながら、被膜の形成の程度や浸潤性増殖のパターンは多彩であり、評価に関する明確なコンセンサスは得られておらず、再発や予後に寄与するがんと腎臓の境界部の詳細な特徴は解明されていませんでした。本研究では、ccRCC のがんと正常部との境界部における増殖パターンを顕微鏡レベルで詳細に評価し、術後再発を起こしやすいパターンを定義するとともに、再発予測にどの程度寄与するか検討を行いました。また、網羅的遺伝子解析を行い、術後再発を起こしやすいパターンと遺伝子変異との関係について解析を行いました。

【研究成果の概要】

●ccRCC の腫瘍と非腫瘍部の境界部に着目した高再発リスクパターンの特定

東京医科歯科大学病院にて根治的腎摘除術が行われた計 331 名の ccRCC 患者を対象に検討を行いました。このうち、一般的に進行した ccRCC の指標とされている pT3a^{※5} 以上の患者が 107 名(32%)含まれていました。手術にて切除された腎臓から作製された病理検体を用いて、腫瘍と非腫瘍部の境界部に焦点を当て顕微鏡レベルで詳細に評価した結果、10 種類のグループに分類されることが分かりました(図 1 参照)。

図 1 ccRCC の腫瘍と非腫瘍の境界部に着目したがんの増殖パターンの分類



パターン 1、2、3、4、6、7 は再発率が 20%程度であったのに対し、パターン 5、8、9、10 再発率が 50~88% と明らかに高い再発率を示しました(図 2 参照)。この再発率の高いパターンを腎実質浸潤/微小結節拡散パターン(RPI/MNS)として定義し、さらなる解析を行いました(図 3 参照)。

図2 がんの各増殖パターンにおける術後再発率

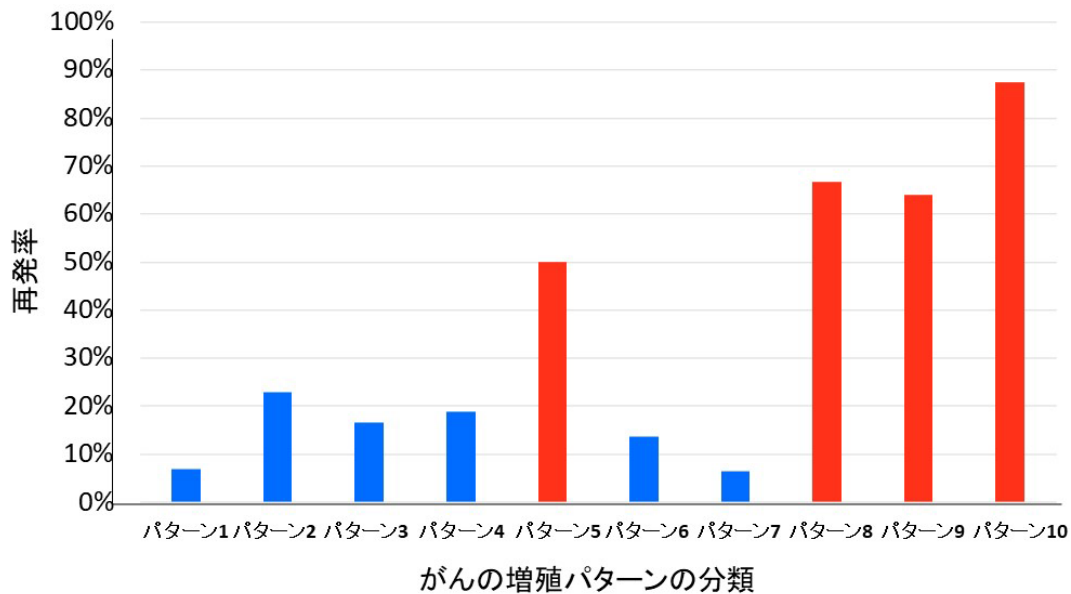
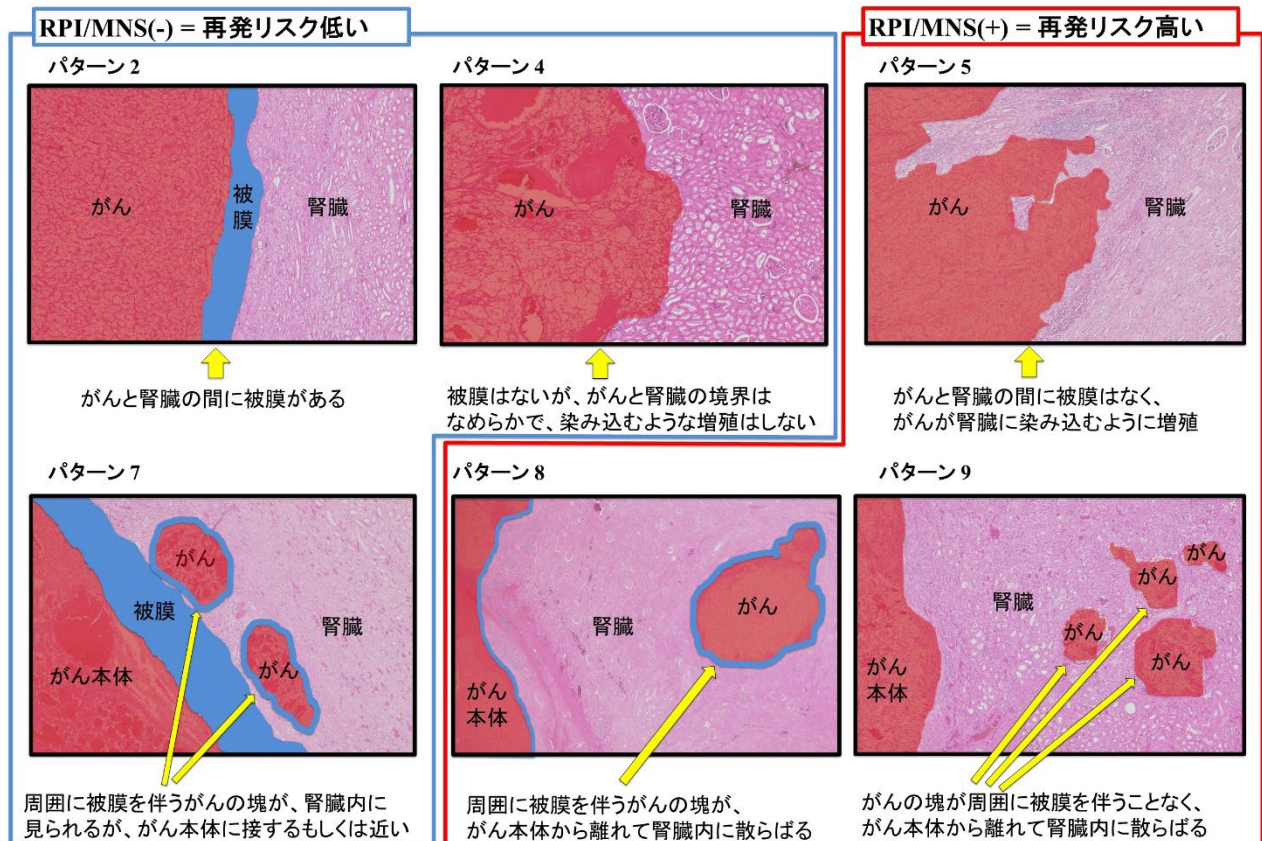


図3 術後再発リスクの高い腎実質浸潤/微小結節拡散パターン(RPI/MNS)の有無の代表例



●RPI/MNS と臨床病理学的所見の関連

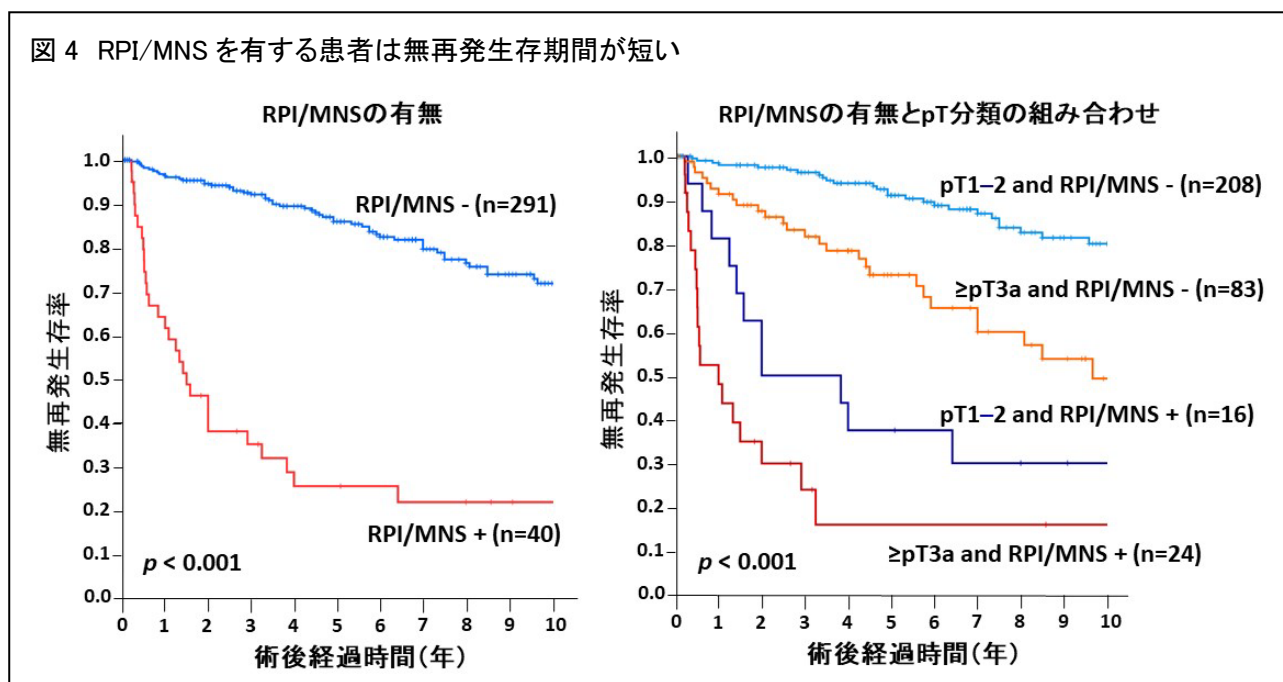
RPI/MNS を有する ccRCC 症例は、331 例中 40 例(12%)で観察されました。RPI/MNS を有する患者は、腫

瘍が有意に大きく、好中球および血清 C 反応性タンパク質レベルが高く、ヘモグロビンおよび血清アルブミンレベルが低いという特徴を有していました。また、RPI/MNS を有する患者は、pT ステージが有意に高く、病理学的リンパ節転移、WHO/ISUP グレード※⁶ 3-4、高悪性度として知られている肉腫様成分が多く観察されました。RPI/MNS を有する患者の 93%が転移のリスク指標とされる血管への侵襲を示し、そのうち 12 例は RPI/MNS パターンの中に認められました。

●RPI/MNS が無再発生存期間に与える影響

多変量解析により、pT3a 以上、WHO/ISUP グレード 3-4、および RPI/MNS が独立して無再発生存期間の短縮と関連していることが示されました。RPI/MNS のハザード比(HR)は 4.62 で、他のリスク因子よりも高く、RPI/MNS を有する患者の 5 年無再発生存率は 26%で、RPI/MNS を有さない患者の 86%と比較して有意に低い結果が得られました(図 4)。さらに、pT と RPI/MNS の有無と無再発生存期間の関係を見ると、pT2 以下で RPI/MNS を有する患者の無再発生存は、pT3a 以上で RPI/MNS を有さない患者よりも不良でした(図 4)。

図 4 RPI/MNS を有する患者は無再発生存期間が短い



●RPI/MNS のゲノム背景

ccRCC 51 症例に対し、440 個のがん関連遺伝子について網羅的な遺伝子異常の検索を行ったところ、RPI/MNS を有する症例は *SETD2* および *TSC1* の変異が有意に多く観察されました。特に *SETD2* 変異は RPI/MNS 患者で 28%に見られ、非 RPI/MNS 患者の 6%と比較して有意に高い結果が得られました。また、RPI/MNS 患者は細胞周期および RAS/MAPK 経路に関連する遺伝子変異の頻度が高い傾向が見られました。

【研究成果の意義】

本研究の成果により、ccRCC の再発リスクを高精度に予測する新たな指標が提供されることで、術後の治

療方針の最適化に寄与することが期待されます。特に、RPI/MNS の評価は、従来のリスク評価方法では見逃されがちな再発高リスク患者を特定するのに有用であり、アジュバント治療の適応を見極めるための重要な手がかりとなる可能性があります。今後の研究では、さらに大規模なサンプルを用いた解析を行い、RPI/MNS の再発リスク因子としての確固たるエビデンスの確立とともに、その分子メカニズムの解明を目指していきます。

【用語解説】

※¹ 腎細胞がん(RCC)……腎臓の細胞から発生するがんの一種で、尿路のがんの中で一般的なもの。

※² 淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)……腎細胞がんの中で最も一般的なタイプで、細胞が淡明に見えることからこの名前が付けられた。

※³ アジュバント療法……手術後に行われる補助的な治療法で、再発リスクを減少させることを目的とする。

※⁴ 核異型……細胞核の形状が正常細胞核と異なっている様子。一般に正常細胞との隔たりが大きいほど悪性度が高い。

※⁵ pT3a……pT ステージとは病理学的ながんの進行度合いを示す指標のひとつであり、pT1～pT4 に分類され、各 pT はさらに a, b, c などに亜分類される。数字が大きいほど、アルファベットが後半であるほどがんが進行しており、腎細胞がんでは、一般的に pT3a 以上が進行癌として扱われる。

※⁶ WHO/ISUP グレード……腎細胞がんにおける核異型の指標。グレード 1～グレード 4 に分類され、数字が大きいほど核異型が強い。

【論文情報】

掲載誌: *Modern Pathology*

論文タイトル: Prognostic Impact and Genomic Backgrounds of Renal Parenchymal Infiltration or Micronodular Spread in Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma

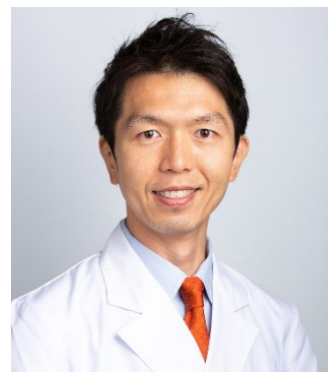
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100590>

【研究者プロフィール】

田中 一 (たなか はじめ) Tanaka Hajime
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
腎泌尿器外科学分野 講師

・研究領域

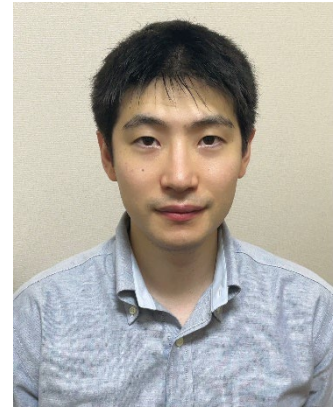
尿路悪性腫瘍(特に腎臓がん、膀胱がん)



布川 裕規（ふかわ ゆうき）Fukawa Yuki
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
口腔病理学分野 助教

・研究領域

口腔病理学、人体病理学



山本 浩平（やまもと こうへい）Yamamoto Kouhei
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
人体病理学分野 講師

・研究領域

がんと細胞死に関する研究全般



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
腎泌尿器外科学分野 田中 一（たなか はじめ）
E-mail: hjtauro@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp