

淡明細胞型腎細胞癌の形態を解明、新分類法確立 分子遺伝学的・臨床的意義を解明し、治療効果予測へ道

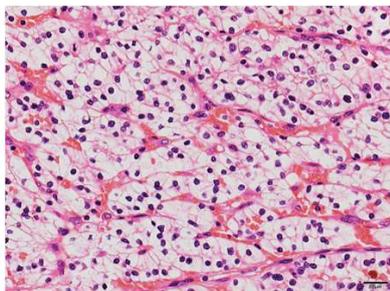
【本件のポイント】

- 淡明細胞型腎細胞癌を解析し、新たに3類型を分類
- 血管新生や腫瘍免疫等の遺伝子発現との相関を発見
- 遺伝子検査に依らない、高再現性バイオマーカーに道

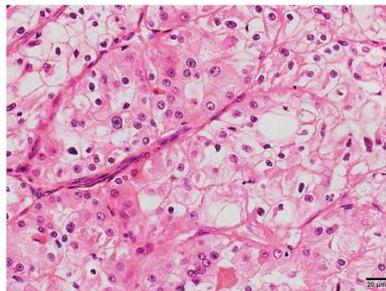
| 1

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）、腎泌尿器外科学講座（主任教授・木下秀文）吉田崇助教、病理学講座（主任教授・蔦 幸治）大江知里講師らの研究グループは、腎癌の中でも75%を占める淡明細胞型腎細胞癌の病理組織像について、核異型度^{*1}が高いがん細胞における細胞質の色調の差に着目し、1) 細胞質の好酸性変化に基づく新たな組織表現型分類（淡明型、混合型、好酸性型）を確立し、2) それぞれの表現型と低酸素誘導・血管新生や腫瘍微小環境など、淡明細胞型腎細胞癌に関わる詳細な遺伝子発現の解析を行った他、3) 組織表現型分類と治療結果との関連性を検証しました。これは、古くから淡明細胞型腎細胞癌の発症に関わる原因遺伝子は分かっていたものの、実際の臨床で使用できる癌特異的マーカーや薬物治療効果を反映するバイオマーカーがまだ報告されていないことを受けた研究です。

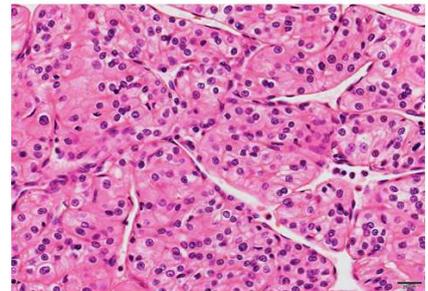
淡明型



混合型



好酸性型



その結果本研究グループは、今回構築した新たな分類が転移性淡明細胞型腎細胞癌における血管新生阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬の治療効果、及び予後予測に繋がることを発見しました。今後、新たに構築した分類をさらに外部検証することで、煩雑で高価な遺伝子検査に依存しない、再現性の高い組織学的なバイオマーカーとしての確立が期待されます。

なお、本研究をまとめた論文は The Society for Immunotherapy of Cancer の機関誌「Journal for Immunotherapy of Cancer」（インパクトファクター：13.751）に9月27日付（日本時間28日付）で掲載されました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

■書誌情報

掲 載 誌	「Journal for ImmunoTherapy of Cancer」 (DOI: 10.1136/jitc-2021-002922)
論文タイトル	Eosinophilic features in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Correlate with Outcomes of Immune Checkpoint and Angiogenesis Blockade
筆 者	Takashi Yoshida*, Chisato Ohe, Junichi Ikeda, Naho Atsumi, Haruyuki Ohsugi, Motohiko Sugi, Koichiro Higasa, Ryoichi Saito, Koji Tsuta, Tadashi Matsuda, Hidefumi Kinoshita

| 2

別 添 資 料

< 本研究の背景 >

腎細胞癌は腎臓にできる、癌の中で尿を作り出すなど腎臓としての機能を担う腎実質の細胞が癌化した悪性腫瘍で、その内の75%程度を淡明細胞型腎細胞癌 (clear cell renal cell carcinoma、以下「ccRCC」)が占めています。また、ccRCCは一般的にグリコーゲンや脂質を豊富に含む淡明な細胞質をもつ組織像を呈することから、その名が付けられています。一方、そうした特徴を持ちながら好酸性の細胞質を含む腫瘍細胞が群がり集まる“好酸性領域”が同時に観察されることがあります。この好酸性領域は、1982年に病理診断学の権威であるFuhrman医師が「好酸性の細胞質を持つ癌細胞は悪性度が高い」と報告したものの、それ以降詳細な検討はされてきませんでした。そのため、この領域が腎細胞癌のどのようなメカニズムと関連しているのか、どのような臨床的意義があるのかについては分かっていません。

このような背景から吉田助教らの研究グループは、ccRCCにおける好酸性領域に関連する遺伝子群や予後、並びにccRCCの治療薬である血管新生阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor、以下「TKI」) や免疫チェックポイント阻害薬 (immunecheckpoint inhibitor、以下「ICI」) の効き具合との関連性を検討しました。

< 本研究の方法 >

研究グループは、本学でccRCCに対する根治的手術を受けた138例 (集団1) と、TKIもしくはICIの投与を受けた転移を有する54例 (集団2) の組織検体を用いて両集団の組織評価を行いました。また、もっとも核異型度の高いエリアにおける好酸性領域の有無を基準として、淡明型 (好酸性領域なし)、混合型 (淡明領域および好酸性領域の混合)、好酸性型 (好酸性領域のみ) の3つの表現型に分類しました (次ページ図1)。さらに集団1の検体を用いて、この3表現型の遺伝子解析と免疫組織化学的検討を進め、同時に集団2の検体を用いてTKIもしくはICIの投与から増悪/再発までに記録された最良の効果、クリニカルベネフィット (完全奏功、部分奏功、安定の包括的評価)、および全生存期間に関する検討を行いました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

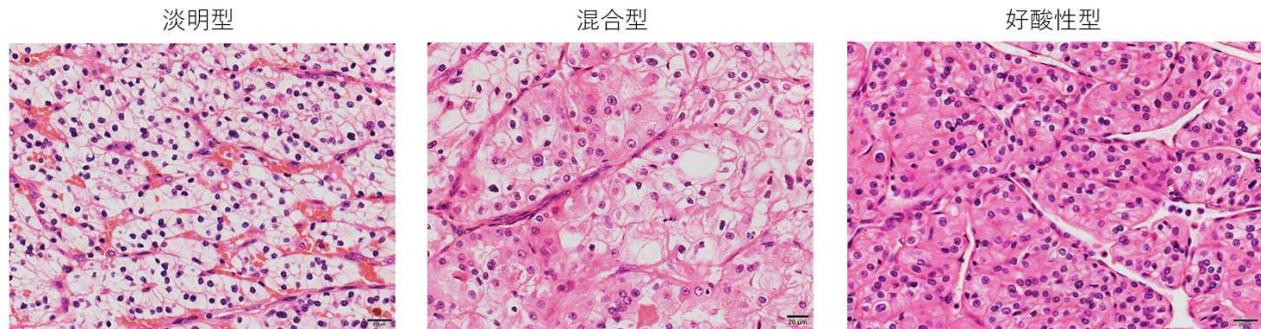


図1

< 本研究の結果 >

淡明型は、混合型や好酸性型と比較して低酸素誘導因子（HIF2a、HIFβ）^{※2}やその下流に位置する炭酸脱水酵素IX（CA9）の発現が有意に高く、また血管新生関連遺伝子群（VEGFなど、6遺伝子から構成）^{※3}の発現上昇、および血管内皮細胞マーカーであるCD31の陽性密度が高いことを確認しました（図2）。

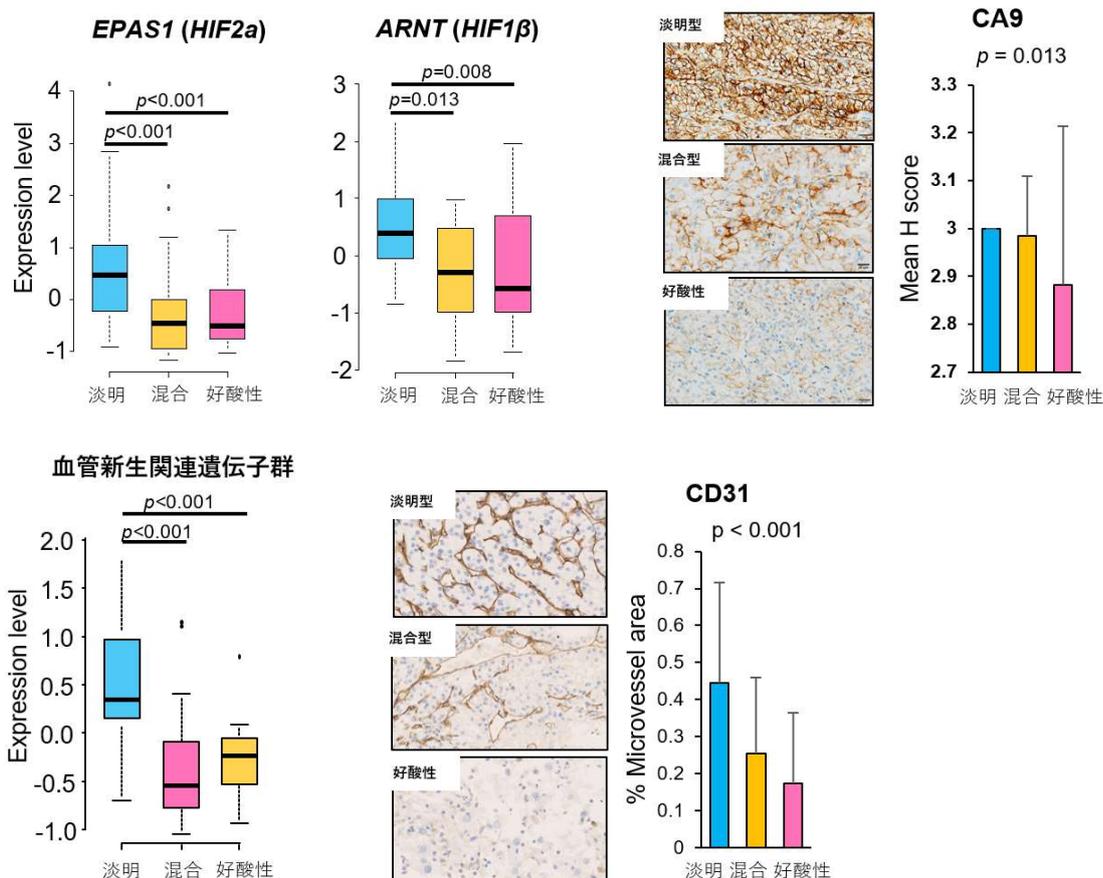


図2

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

一方、腫瘍細胞への攻撃に関わるエフェクターT細胞遺伝子群（CD8 など、5つの遺伝子から構成）^{※4} や免疫逃避に関わる免疫チェックポイント分子（PDL1 や CTLA4）^{※5} は好酸性型に最も発現しており、その発現は混合型、淡明型の順に低下していました（図3）。

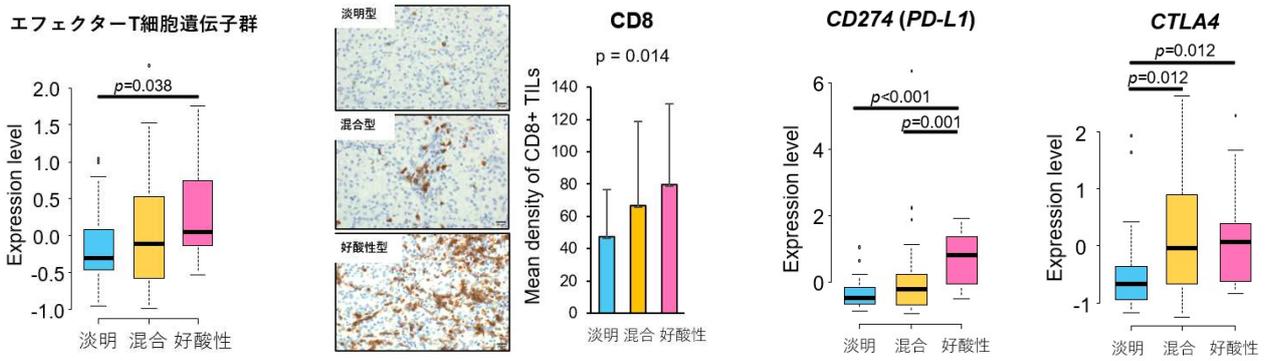
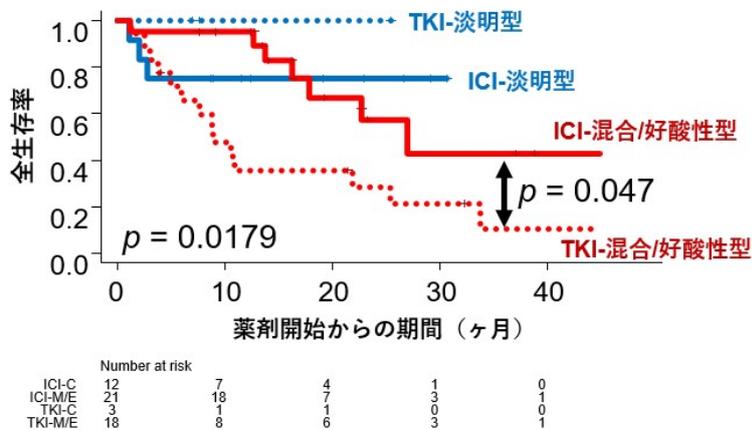
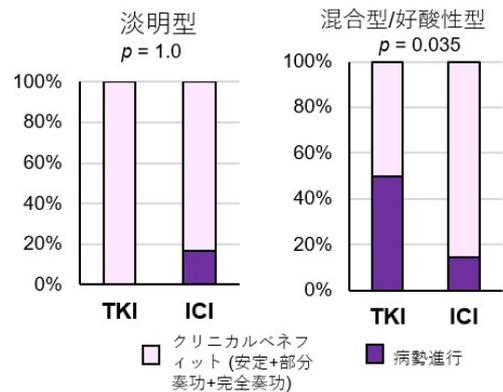


図3

以上の結果から研究チームは、淡明型には血管の新生を阻害する TKI が、また混合型や好酸性型には TKI よりも免疫チェックポイント分子を阻害する ICI の効果が期待できるのではないかと仮説を立てました。そこで、転移を有する集団2の標本を用いて薬剤効果および全生存期間を評価しました。その結果、特に混合型/好酸性型の集団では、ICI 治療群の方が、TKI 治療群よりも有意にクリニカルベネフィットが認められることを見出しました（右図）。また、混合型/好酸性型の集団内において、ICI 治療群の方が TKI 治療群に比べて有意に全生存期間が長く（ $p=0.047$ ）、本仮説が裏付けられました。なお、淡明型はもともと予後が比較的良く、両治療群に差を認めませんでした。TKI の方が ICI に比べて効果が期待できる結果が得られています（下図）。



【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

結果として研究グループは、ccRCCの好酸性領域に基づいて新たに構築した組織表現型分類は、血管新生機構や腫瘍免疫に関わるメカニズムと強くリンクし、実際の臨床データにおいてもTKIやICIの奏功と関連することを突き止めました。これは、好酸性領域における低酸素誘導や免疫学的メカニズムに関わる遺伝子群、さらにそれらと薬物治療効果との関連性を示した世界初の報告です。

| 5

<今後の期待>

これまで、ccRCCにおける治療効果を予測する有用なバイオマーカーが存在していませんでした。また、実臨床ではTKIの効果を予測するために構築されたIMDC分類^{※6}が現在でも用いられていますが、近年ICIの登場によってその有用性が薄れてきていることに加え、治療薬の種類が増えたことに伴ってこれまで以上に患者さん個人に合わせた適切な薬剤選択が重要となってきています。その点、今回の研究から得られた新たな分類は日常の診療で簡単にかつ低コストで評価可能で、患者さん一人ひとりの状況に合わせた個別化医療をもたらす、新たな薬剤選択の実用的な指標となり得る可能性が大いに期待されます。

用語解説

※1 「核異型度」

がん細胞の中の核の大きさや形その他、分裂中・増殖中の細胞の数がどの程度あるかなどを複合的に評価した尺度のこと。一般的に核異型度が低いがんは増殖と広がりが遅く、逆に高いがんは比較的早く増殖することが知られています。

※2 「低酸素誘導因子（HIF：hypoxia inducible factor）」

低酸素誘導因子は、細胞内が低酸素状態に陥った際に活性化される転写因子です。多くの淡明細胞型腎細胞癌は癌抑制遺伝子であるVHL遺伝子の変異により発症し、その転写調節因子であるHIFの分解が低下することでその発現が上昇すると考えられています。

※3 「血管新生」

HIFにより血管新生促進因子であるVEGFの発現が亢進し、新生血管を形成することで腫瘍の増殖が起こります。この機構を阻害するのが、血管新生阻害薬（tyrosine kinase inhibitor：TKI）です。

※4 「エフェクターT細胞」

細胞表面に発現するT細胞抗原受容体を介して、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞が提示する抗原を認識し、分化活性化したT細胞のことを指します。癌細胞の攻撃に重要な役割を果たしています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

※5 「免疫チェックポイント」

癌細胞は免疫系からの攻撃を回避するために、免疫チェックポイント分子（代表的例：PD1、PDL1、CTLA4 など）による免疫抑制機能を用いて、増殖・進展を起こします。この機構を阻害するのが、免疫チェックポイント阻害薬（immunecheckpoint inhibitor：ICI）になります。

| 6

※6 「IMDC 分類」

本分類は、Heng らによって提唱された血管新生阻害薬（TKI）を用いた際の患者さんの予後を予測する指標として、実臨床で用いられています。項目としては、「初診時から治療開始までの期間」「全身状態」「貧血の有無」「血中カルシウム濃度」や「好中球数」「血小板数」から構成されており、これらの何項目を満たしているかで、3つのリスクグループ（低リスク・中リスク・高リスク）に分けます。

< 本件研究に関するお問合せ先 >

学校法人関西医科大学

腎泌尿器外科学講座 助教

吉田 崇

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：yoshidtk@takii.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp