

令和 5 年 10 月 23 日現在

機関番号：82408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07468

研究課題名(和文)腎細胞癌の個別化医療推進を目的とした分子標的薬による癌微小環境再構築の解析

研究課題名(英文) Analysis of cancer microenvironment reconstruction by molecular-targeted drugs for the promotion of personalized medicine for renal cell carcinoma

研究代表者

三上 修治 (Mikami, Shuji)

独立行政法人国立病院機構埼玉病院(臨床研究部)・診療部・病理診断部長

研究者番号：20338180

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では近年、進行性腎細胞癌の薬物治療に取り入れられた新規分子標的薬であるカボザンチニブの作用機序の分子病理学的検討を行った。カボザンチニブはVEGFRに加え、AXL, GAS6, c-METを阻害することで治療効果を発揮すると考えられるが、これらの分子発現は腎細胞癌の悪性度と相関していた。さらにこれらの分子発現が高い症例は予後不良であった。また、VEGFR阻害剤であるスニチニブ治療後の組織では、c-MET, AXLが高発現していた。さらにAXL, c-METは腫瘍免疫抑制性の癌微小環境形成に関与していることが分かった。特にc-MET高発現例はPD-L1陽性免疫担当細胞が多かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性腎細胞癌の治療方針の決定の大部分は臨床的因子を加味したリスク分類に基づいて行われているのが現状であり、治療方針の決定に役立つバイオマーカーの確立が望まれている。本研究課題によりカボザンチニブの治療効果とAXL, GAS6, c-MET発現の相関が明らかとなった。現在のところ、カボザンチニブに治療効果を予測するバイオマーカーは確立されていないため、今後はこれらの因子とカボザンチニブの治療効果の関連を臨床的に検討することで、予後予測および治療効果予測因子の確立につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we performed an immunohistochemical investigation of the mechanism of action of cabozantinib, a novel molecular-targeted drug that has recently been introduced into drug therapy for advanced renal cell carcinoma. Cabozantinib is thought to exert its therapeutic effect by inhibiting VEGFR, AXL, GAS6, and c-MET, and the expression of these molecules correlated with the malignancy of renal cell carcinoma. Furthermore, cases with high expression of these molecules had a poor prognosis. In addition, c-MET and AXL were highly expressed in tumor tissues after treatment with sunitinib, a VEGF inhibitor. Furthermore, we found that AXL and c-MET are involved in the formation of a tumor immunosuppressive microenvironment. In particular, there were many PD-L1-positive immunocompetent cells in cases with high c-MET expression.

研究分野：腎細胞癌の薬物治療に対する耐性機構の研究

キーワード：腎細胞癌 分子標的薬 免疫チェックポイント阻害 薬剤耐性

1. 研究開始当初の背景

腎細胞癌(renal cell carcinoma: RCC)は腎臓に最も高頻度に発生する悪性腫瘍であり、そのほとんどは淡明細胞型 RCC (clear cell RCC: ccRCC)である。大部分の ccRCC では *von Hippel-Lindau* 遺伝子の不活化により血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)が過剰発現しており、VEGF が ccRCC の血管新生と腫瘍増殖に関与している。実際、スニチニブやソラフェニブなどの VEGF 受容体-チロシンキナーゼ阻害剤(VEGF receptor-tyrosine kinase inhibitor: VEGFR-TKI)が RCC 患者の薬物療法に導入され、無増悪生存期間の延長が報告されている。しかし、VEGFR-TKI 治療を施行された殆どの RCC は、治療開始後 1 年以内に治療抵抗性になる可能性があることも知られている。実際、臨床上の最大の問題点は、多くの進行性 RCC 患者が最終的に腫瘍死することである。

近年、免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitor: ICI) 単独および VEGF 阻害剤との併用が RCC 患者の薬物療法として導入され、患者の全生存期間の改善が報告されている。そのため、ICI は RCC の薬物療法の主流となっている。このような状況下で米国食品医薬品局 (U.S. food and drug administration: FDA) により指定された治験である新規 VEGFR-TKI・カボザンチニブとエベロリムスの無作為化試験(METEOR 研究)の結果に基づいて、2016 年、FDA はカボザンチニブを抗血管新生療法治療後の進行性転移性腎細胞癌(RCC)患者を対象とした新薬として承認した。

カボザンチニブは他の VEGFR-TKI とは異なり、その標的が VEGFR 阻害による抗血管新生に限定されないため、最先端の薬剤である。経口チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)であるカボザンチニブは、その重要な標的には、血管新生 VEGFR に加えて c-MET および AXL が含まれる。The Cancer Genome Atlas (TCGA)データセットに基づくと、AXL は他臓器の癌と比較し RCC で高度に発現しており、AXL の状態が高いことが RCC の予後に重要であることが示唆される。

2. 研究の目的

なぜ、カボザンチニブが他の VEGFR-TKI よりも有効性が高いのか、およびカボザンチニブ投与の指標となる因子があるかを解明することが本研究の目的である。そのためには ccRCC 組織における AXL, GAS6 および c-MET の発現を免疫組織化学的に調べこれらの分子発現と臨床病理学的意義を統計的に解析することが重要である。さらに、原発性 RCC と転移性 RCC ではこれらの分子発現に違いがあるかどうか、または広く使用されている VEGFR-TKI であるスニチニブの治療とこれらの分子発現の関連も調査すべきと考えられる。さらに、AXL, GAS6 および c-MET の発現と腫瘍免疫微小環境の関連を調べるためにゲノム解析やエピゲノム分析および programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)の発現との関連の評価も本研究の重要な課題である。

3. 研究の方法

組織マクロアレイ (tissue microarray: TMA)

この研究は、慶應義塾大学医学部 倫理委員会による承認後に実施され、同倫理ガイドラインに従って、標本の研究使用に対するインフォームドコンセントが患者から取得された。ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色された ccRCC 標本は、病理学会専門医であり泌尿生殖器悪性腫瘍を専門とする経験豊富な病理医によってレビューされ、TMA の位置は、HE 染色された切片を観察することによって決定された。最も高い組織学的異型度の腫瘍細胞を含む代表的な領域を各症例についてマークし、円柱状の組織をパラフィン ブロックから抽出し TMA ブロックに移動した。

病期分類には the Union for International Cancer Control の tumor-node-metastases system(TNM)システムが使用され、組織学的異型度のグレーディングは世界保健機関/国際泌尿器病理学会 (WHO/ISUP) のグレーディングシステムに従って行われた。

免疫組織化学染色

すべての TMA 標本は、厚さ 5 μ m の切片に切断され、シランコーティングされたガラススライド上に置かれた。脱パラフィン後、切片を抗原賦活およびブロッキングのために処理した。

TMA 切片は、抗 AXL ヤギポリクローナル抗体(1:100 希釈; R & D systems, #AF154, Minneapolis, MN, USA)、抗 GAS6 ヤギポリクローナル抗体(1:25, R&D systems, #AB885, 抗 c-MET ウサギモノクローナル抗体 (1:500 希釈; クローン: D1C2, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA)、または抗 PD-L1 ウサギモノクローナル抗体 (1:200 希釈; クローン: E1L3N, Cell Signaling Technology) 上の自動染色プラットフォーム (ベンチマーク; Ventana, Tucson, AZ, USA) ジアミノベンジジンによる発色を行い、切片をヘマトキシリンで対比染色した。

免疫染色された TMA 標本は、臨床情報を知らされていない病理医(S.M.)によってレビューされた。ccRCC 組織内の腫瘍細胞と血管内皮細胞の両方で AXL 染色が観察されたため、腫瘍細胞と血管内皮細胞による AXL 発現を別々に評価した。腫瘍細胞による AXL, GAS6 および c-MET 発現の程度は、定量的に評価された。また、AXL 陽性微小血管の密度は、無作為に選択された 3 つの高倍率視野領域における AXL 陽性微小血管の数を計算することにより、AXL 陽性微小血管の平均値として定義された。AXL および c-MET 腫瘍スコアは、強度スコアと比率スコアを掛けることによって計算した。

PD-L1 染色については、陽性腫瘍細胞の割合を PD-L1 陽性腫瘍スコアとした。同様に、腫瘍浸潤性免疫細胞に関しては、PD-L1 陽性免疫細胞は、無作為に選択された 3 か所の高倍率視野(x40)における陽性腫瘍浸潤性免疫細胞の平均数の比率として評価された。

DNA 抽出と配列決定

DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen)を使用し、製造元のプロトコルに従い 43 症例の新鮮凍結 ccRCC 腫瘍標

本からゲノム DNA を抽出した。QIAGEN の GeneRead DNaseq Targeted Panel V2 (Human Comprehensive Cancer Panel) を使用して、ゲノム DNA ライブラリーが構築された。ライブラリーは、GeneRead DNA I Amp Kit (Qiagen) を使用して増幅し、MiSeq (Illumina) を使用して配列決定した。MiSeq (Illumina) から取得した FastQ ファイルは、GenomeJack (Mitsubishi Space Software, Tokyo, Japan) と呼ばれる独自のバイオフィォマティクスパイプラインを使用して解析された。

ゲノムワイド DNA メチル化解析

39 症例の新鮮凍結 ccRCC 腫瘍標本について包括的な DNA メチル化分析が実施された。製造元のプロトコルに従って、バックグラウンドの減算と正規化の後、GenomeStudio Methylation ソフトウェア (Illumina) を使用してデータが算定された。CpG サイトのメチル化レベルは、個々の CpG サイトのメチル化レベルを反映して、0 (完全にメチル化されていない) から 1 (完全にメチル化されている) までの範囲の β 値で表された。

DNA メチル化プロファイルを決定するには、まずメチル化レベルは、2 つのグループ間の P 値と β 値の差から導出された Illumina DiffScore と比較された。次に、200 個の注釈付き遺伝子を含む残りのプローブの上位 300 位にランク付けされた DiffScore を持つプローブを選択した。3 番目に、200 個の遺伝子を Ingenuity Pathway Analysis (Qiagen) にインポートして、経路濃縮分析を行い、AXL/GAS6 に関連する代表的な分子/細胞機能を決定した。

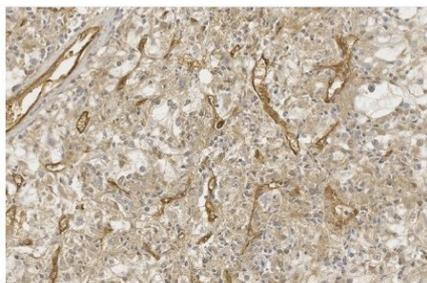
統計分析

マンホイットニーの U 検定により、臨床病理学的因子と AXL, GAS スコア、または c-MET スコアとの関係を分析した。Receiver operating curve (ROC) 分析を用いて、各スコアの予後との関連を評価し、曲線の対角線から最も遠い点としてカットオフ値を決定した。各染色のスコアがカットオフ値以上の場合を高発現例、カットオフ値未満の場合を低発現例と定義した。予後解析にはログランク検定とカプラン・マイヤー法を使用した。PD-L1 陽性細胞比率と AXL または c-MET スコアとの関係を評価するために、Man Whitney U 検定を適用した。P 値が 0.05 未満の場合、グループ間の差は有意と見なされた。これらの分析は、JMP® 15 ソフトウェア (SAS institute Inc, Cary, NC, USA) を使用して実行した。

4. 研究成果

未治療原発性 ccRCC 組織における AXL, GAS6 発現および臨床病理学的因子および予後との関連

AXL 染色は、ccRCC 組織内の腫瘍細胞と血管内皮細胞の両方で観察された (左下図)。AXL 腫瘍スコアは原発巣の病期 (pT) と相関していたが、AXL 腫瘍スコアと他の臨床病理学的因子との間に有意な関連は見られなかった。AXL 血管内皮スコアは、pT と相関があったが、他の臨床病理学的因子とは相関していなかった。

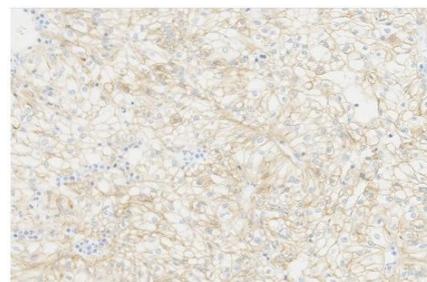


癌細胞および腫瘍組織内血管において AXL 発現を認める。

AXL 腫瘍スコアと AXL 血管内皮スコアが ccRCC 患者の生存率に及ぼす影響を調査するために、ROC 曲線分析を実施した。その結果、AXL 腫瘍スコアが全生存率とほとんど相関しないことがわかった。一方、AXL 血管内皮スコアは生存率と相関していた。各スコアの中央値をカットオフとして使用した場合、Kaplan-Meier 分析により、AXL 腫瘍スコアは予後予測因子ではないことが明らかになった。対照的に、AXL 血管内皮スコアは予後予測因子であることが判明した。

未治療原発性 ccRCC 組織における c-MET 発現および臨床病理学的因子および予後との関連

腫瘍細胞の細胞膜に c-MET 免疫染色が観察された (左図)。c-MET 染色は、多くの低悪性度 ccRCC 組織で陰性または無視できる程度であり、陽性染色は高悪性度腫瘍で観察される傾向があった。



癌細胞の細胞膜に c-MET 発現を認める。

c-MET 腫瘍スコアは、原発腫瘍の病期、遠隔転移、および WHO/ISUP grade と相関していた。c-MET 腫瘍スコアが ccRCC 患者の生存に及ぼす影響を調査するために ROC 曲線分析を行ったところ、c-MET が ccRCC の予後因子であることが示唆された。ログランク検定により c-MET 腫瘍スコアは全生存率を予測因子であることが確認された。

AXL 発現と c-MET 発現との関係を調査するために、単回帰分析を実行した。その結果、AXL 腫瘍スコアも AXL 血管内皮スコアも c-MET 腫瘍スコアと関連していなかった。AXL 腫瘍スコアではなく AXL 腫瘍内皮スコアが予後因子であるため、AXL 内皮スコアと c-MET 腫瘍を組み合わせることににより、ccRCC 患者の予後をより正確に予測するために、AXL/c-MET スコアという新しいスコアリングシステムを作成した。

Kaplan-Meier 分析では、AXL/c-MET スコアが全生存率の強力な指標であることが明らかになった。

原発性 ccRCC 組織における AXL および GAS6 発現分析と生存率

AXL/GAS 軸の発現を定量的に解析するため、TMA 切片の免疫染色標本のバーチャルスライドデータを用いて自動単一細胞カウントを行った。AXL, GAS6 の中央値をカットオフとすると、Kaplan-Meier 分析により、AXL, GAS6 発現が予後因子であることがわかった。

新しい予後予測因子としての AXL/GAS6 スコア

AXL/GAS6 スコアと名付けられた新しいスコアリングシステムでは、ROC 曲線は ccRCC 術後の死亡率の

AUC 値が最も高値を示した。AXL/GAS6 スコア (低、0 ~ 1、中間、2、高、3 ~ 4) に基づく Kaplan-Meier 分析により、患者の予後の層別化が可能となった。全死亡率を予測するための多変量解析を施行した結果、高 AXL/GAS6 スコアは、患者の年齢や組織学的異型度とは無関係の危険因子であることが明らかになった。

ccRCC 患者のうち、54%が、疾患の再発後に、ソラフェニブやスニチニブを含む VEGFR-TKI 治療を受けた。VEGFR-TKI 治療に対する感受性と AXL/GAS6 スコアとの関係をさらに調査するため、Kaplan-Meier 分析を行った。その結果、AXL/GAS6 スコア高値は、VEGFR-TKI 治療に対する耐性および VEGFR-TKI 投与後の全死亡率と有意に関連していることが明らかになった。

臨床的に IMDC リスクモデルは、すぐに利用できる 6 つの要因 (手術から全身療法までの時間、パフォーマンスステータス、ヘモグロビン、カルシウム、好中球、および血小板数) を利用して、転移性 ccRCC における免疫療法の感受性と相関する。そのため、VEGFR-TKI 治療を行った ccRCC 患者を IMDC を指標として適切なリスク カテゴリに割り当てた (良好 (危険因子 0)、中程度 (1 または 2 つの危険因子)、不良 (3 つ以上の危険因子))。続いて、IMDC リスク基準と ccRCC の AXL/GAS6 スコアとの関係を調べた。興味深いことに、AXL/GAS6 スコアを IMDC 指標に対してプロットすると、特定の傾向が明らかになった。AXL/GAS6 スコアが高いグループの患者は、疾患再発時の IMDC リスクが高く、既存の免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性を示唆している。まとめると、これらの結果は、AXL/GAS6 軸が様々な状況で ccRCC 患者の転帰に影響を与えることを示唆している。

腫瘍免疫微小環境 (tumor immune microenvironment: TIME)

AXL/GAS6 軸の TIME を維持する機能は多くの癌腫で言及されているため、次に、原発性 ccRCC 標本を使用して、AXL/GAS6 軸と TIME の関連性を検討した。まず、獲得免疫細胞ごとの免疫組織学的分析により、CD8、FOXP3 (Treg 細胞の標識)、および CD20、ならびに主要な免疫チェックポイント分子 (PD-1、PDL1 および CTLA4) およびその他の免疫チェックポイント分子 (LAG3 および TIM3) が陽性の 3 グループを同定した。ただし、これらの 3 グループ間では AXL/GAS6 スコア値の差は認められなかった。

続いて自然免疫の免疫組織学的分析により、CD68、腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophage: TAM) マーカー CD163 および CSF1R、および抗原提示 MHC クラス 1 および抗食作用 CD47 で標識された腫瘍浸潤マクロファージが明らかになった。

高 AXL/GAS6 スコア グループでは、CSF1R および CD47 の発現が有意に高かったが、3 つの AXL/GAS6 スコア グループ間で CD68、CD163、および MHC クラス 1 発現に差は認められなかった。増殖マーカー Ki-67、IDO-1、CD73、GLUT-1、およびアシドーシスのマーカーである LAMP2 の検索を行った。興味深いことに、AXL/GAS6 スコアが高いグループでは、IDO-1、CD73、LAMP2 の 3 分子の発現が有意に高かった。最後に、癌間質に関連する 2 つの分子、すなわち CD34 (血管を標識) および ETBR、ならびに ccRCC の幹細胞性に関連する 2 つの分子、すなわち TNF α および CD44 を評価した。ただし、これらの 4 つの分子は、高 AXL/GAS6 スコアグループで有意差はなかった。要約すると、免疫抑制性微小環境は、AXL/GAS6 スコアが高いグループの腫瘍に関連している。さらに、癌細胞では、AXL/GAS6 軸に比例して高レベルの抑制性腫瘍代謝の維持が示唆される。

未治療原発性 ccRCC 組織における PD-L1 発現と AXL, c-MET 発現の関連

低異型度 ccRCC 組織では、PD-L1 陽性腫瘍細胞も PD-L1 陽性の腫瘍組織内に浸潤している免疫細胞もみられない傾向があった。高異型度 ccRCC 組織では、PD-L1 陽性の免疫細胞が浸潤している傾向があり、一部で PD-L1 陽性腫瘍細胞も認められた。PD-L1 陽性細胞比率と AXL 腫瘍スコア、AXL 内皮スコアまたは c-MET 腫瘍スコアとの関係を調べるため統計分析を実施した。PD-L1 陽性腫瘍細胞比率と AXL 腫瘍スコアまたは AXL 血管内皮スコアとの間に有意な関連性は観察されなかった。同様に、PD-L1 陽性腫瘍浸潤免疫細胞比率は、AXL 腫瘍スコアにも AXL 血管内皮スコアにも関連していなかった。尚、PD-L1 陽性腫瘍浸潤免疫細胞比率と c-MET 腫瘍スコアの間に強い正の相関があった。

スニチニブ治療後の原発性 ccRCC 組織における血管内皮細胞の AXL および腫瘍細胞の c-MET 発現上昇

スニチニブ治療後の ccRCC 組織では、AXL 染色は主に血管内皮細胞に認められ、腫瘍細胞は明らかな AXL 染色陽性像を示さない傾向があった。癌細胞表面の c-MET 発現は、スニチニブで治療した原発腫瘍で観察された。スニチニブ治療の有無は AXL 腫瘍スコアに影響を与えなかった。対照的に、スニチニブで治療された原発腫瘍は、未治療腫瘍よりも有意に高い AXL 血管内皮スコアを示した。スニチニブで治療した腫瘍の c-MET 腫瘍スコアは、未治療の腫瘍よりも高かった。

転移臓器と AXL/GAS6 発現の関連

転移性 ccRCC 標本を使用して、AXL/GAS6 軸と TIME の関連性を明らかにするため、最初に、転移性 ccRCC の TMA 標本を用いて AXL/GAS6 スコアの転移性部位による違いを調べた。転移巣では、AXL と GAS6 の発現の間に有意な相関関係が観察された。肺転移は低い AXL/GAS6 スコアを示したが、骨および他の領域の転移は原発性 ccRCC よりも高い AXL/GAS6 スコアを示す傾向があった。次に、転移性 ccRCC TMA 標本を使用して、獲得免疫の細胞ごとの免疫組織学的分析を実施した。AXL/GAS6 スコアが高いグループでは、LAG3 の発現が有意に高かった。その他の獲得免疫分子は、AXL/GAS6 スコアとの関係を示さなかった。

次に、自然免疫の免疫組織学的分析を実行し、CD68 発現のみが AXL / GAS6 スコアと有意に関連していた。次に、ccRCC 転移における腫瘍代謝の状態を調べ、AXL/GAS6 スコアが高いグループでは、それぞれ Ki-67、CD73、LAMP2 の発現が有意に高かった。最後に、癌間質に関連する 2 つの分子は、AXL/GAS6 スコアとの関係を示さなかった。ただし、高 AXL/GAS6 スコアグループの ccRCC 幹細胞性マーカー TNF α には顕著な違いが見られた。肺転移巣の形成は AXL/GAS6 軸にあまり依存していないことを示唆され、AXL/GAS6 スコアが高いグループでは、免疫抑制性の微小環境が観察された。AXL/GAS6 軸に従って、高レベルの抑制性腫瘍代謝も転移部位の癌細胞で維持されていると考えられる。

ccRCC 組織における AXL/c-MET 発現の転移特異的な違い

転移部位と AXL、c-MET の発現との関連を明らかにするために、原発腫瘍に使用したのと同じ方法で免疫組織化学的検討を行った。転移部位における AXL および c-MET の発現は、AXL 血管内皮スコアまたは c-MET 腫瘍スコアが高いか低いかを考慮して評価した。肺の癌微小環境では、AXL 発現が低いことがわかった。一方、c-MET スコアは肺転移巣で高値を示した。AXL 血管内皮スコアと c-MET 腫瘍スコアの両方を考慮すると、AXL/c-MET スコアが 2 以上の症例の割合は、原発腫瘍で 75%、肺転移で 75%、骨転移で 53%、他の転移ではそれぞれ 86% であり、どの臓器に ccRCC 腫瘍細胞が転移したかにより AXL/c-MET スコアに明らかな差がないことを示した。

ゲノムおよびエピゲノム状況と AXL/GAS6

AXL/GAS6 軸とゲノム変化の関連分析により、AXL を標的とする潜在的なバイオマーカーとして役立つ可能性のある腫瘍の顕著な特徴が明らかになった。ccRCC 腫瘍標本で最も頻繁に変更された遺伝子は、*VHL*、*PBRM1*、*SETD2* および *MTOR* であった。典型的ながん関連経路の変化を比較したところ、AXL/GAS6 スコア グループのそれぞれに固有の遺伝的特徴があった。*PI3K-mTOR* 経路の変化は、高 AXL/GAS6 スコアグループで非常に一般的であった。最も変更された *PI3K-mTOR* 経路遺伝子は、*MTOR* と *PIK3CA* であった。しかし、*TP53*/細胞周期遺伝子、*SWI/SNF* 複合体遺伝子、またはクロマチン修飾遺伝子のサブセットに 3 つのグループ間で違いは認められなかった。

次に、腫瘍サンプルにおける AXL および GAS6 の高発現の根底にあるゲノム全体の DNA メチル化のエピゲノム状況を調べた。Infinium Methylation EPIC Bead Chip を使用し、高対中および低 AXL/GAS6 スコアグループに基づく DNA メチル化プロファイリングにより、メチル化シグネチャーの明確な違いが明らかになった。上位 10 の統計的に有意な分子経路のうち 4 つは、抗原提示細胞に参与する MHC クラス 2 対立遺伝子 HLA-DQB1 および CD40 などの免疫応答に関連していた。要約すると、AXL/GAS6 軸は、ccRCC で腫瘍免疫をエピジェネティックに変更する可能性があると考えられる。

5 . 考察

多数の臨床研究が行われ、結果的に様々な新規の RCC 患者の薬物療法が臨床に導入されている。しかし、マルチキナーゼ阻害剤であるカボザンチニブ等の新規治療の裏付けとなる基礎知識は極めて乏しい。AXL、c-MET はカボザンチニブの重要な標的であり、これらの関する基礎知識の蓄積は RCC のカボザンチニブによる治療方針の検討に役立つと期待される。また、治療指針や予後予測に役立つバイオマーカーの確立も期待される成果である。

まず、免疫組織化学的データから原発性 ccRCC 組織では AXL/GAS6/c-MET 発現は不均一であり、AXL/GAS6 スコアおよび AXL/c-MET スコアは、腎臓術後の ccRCC 患者の予後予測因子であることがわかった。また、原発性 ccRCC における AXL/GAS6 スコアは、従来の抗血管新生療法と免疫腫瘍療法の治療効果を予測する可能性もある。TIME の免疫組織化学的解明により、高レベルの抑制性腫瘍代謝が TIME の癌細胞で維持され、AXL/GAS6 スコアが高いことが明らかになった。

本研究の転移性 ccRCC を対象とした解析により、AXL/GAS6 スコアは原発巣（腎臓）よりも転移病変、で高いことが分かった。免疫抑制性微小環境は、また、AXL/GAS6 スコアが高い転移病変で観察され、AXL および GAS6 発現のレベルに基づいて、転移性癌細胞で高レベルの抑制性腫瘍代謝が維持されている。臨床的観点からは、AXL/GAS6 スコアの変化は、肺転移に対する AXL/GAS6 軸の依存性が著しく低いことを示唆している。

AXL/GAS6 スコアとゲノム変化の検討では、*PI3K-mTOR* 経路の変化が高 AXL/GAS6 スコアグループで非常に一般的であることを明らかになった。対照的に、*TP53*/細胞周期遺伝子、*SWI/SNF* 複合体遺伝子、およびクロマチン修飾遺伝子の違いは明らかではなかった。*PI3K-mTOR* 経路は、AXL/GAS6 軸において重要な下流の役割を果たしており、*PI3K/Akt* 経路は AXL/GAS6 スコアが高いグループで高度に活性化され、RCC における *PI3K-mTOR* の発癌能の複数の側面を加速することがわかった。さらに、DNA メチル化プロファイリングにより、AXL/GAS6 スコアによるメチル化情報の明確な違いが明らかになり、Th1 経路などの T 細胞関連経路が AXL/GAS6 スコアの高いグループで高度にメチル化されていることが明らかになった。これらの結果は、ccRCC 腫瘍内の AXL/GAS6 軸と腫瘍免疫の間のエピジェネティックな相互作用を示唆している。また、c-MET スコアと ccRCC 組織内に浸潤している PD-L1 陽性免疫細胞数に相関があったため、c-MET シグナルが PD-L1 発現を誘導していると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hakozaki Kyohei, Tanaka Nobuyuki, Takamatsu Kimiharu, Takahashi Ryohei, Yasumizu Yota, Mikami Shuji, Shinojima Toshiaki, Kakimi Kazuhiro, Kamatani Takashi, Miya Fuyuki, Tsunoda Tatsuhiko, Aimonero Eriko, Nishihara Hiroshi, Mizuno Ryuichi, Oya Mototsugu	4. 巻 125
2. 論文標題 Landscape of prognostic signatures and immunogenomics of the AXL/GAS6 axis in renal cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1533 ~ 1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-021-01559-8	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takamatsu Kimiharu, Tanaka Nobuyuki, Hakozaki Kyohei, Takahashi Ryohei, Teranishi Yu, Murakami Tetsushi, Niwa Naoya, Mikami Shuji, Shinojima Toshiaki, Ogawa Seishi, Kakimi Kazuhiro, Kamatani Takashi, Miya Fuyuki, Tsunoda Tatsuhiko, Aimonero Eriko, Nishihara Hiroshi, Mizuno Ryuichi, Oya Mototsugu	4. 巻 12
2. 論文標題 Profiling the inhibitory receptors LAG-3, TIM-3, and TIGIT in renal cell carcinoma reveals malignancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1533-1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25865-0	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Tsukasa, Tanaka Nobuyuki, Takamatsu Kimiharu, Hakozaki Kyohei, Takahashi Ryohei, Anno Tadatsugu, Kufukihara Ryohei, Shojo Kazunori, Mikami Shuji, Shinojima Toshiaki, Kakimi Kazuhiro, Tsunoda Tatsuhiko, Aimonero Eriko, Nishihara Hiroshi, Mizuno Ryuichi, Oya Mototsugu	4. 巻 10
2. 論文標題 Unique characteristics of tertiary lymphoid structures in kidney clear cell carcinoma: prognostic outcome and comparison with bladder cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e003883 ~ e003883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-003883	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Ryuichi, Takamatsu Kimiharu, Yasumizu Yota, Tanaka Nobuyuki, Takeda Toshikazu, Morita Shinya, Matsumoto Kazuhiro, Kosaka Takeo, Asanuma Hiroshi, Mikami Shuji, Oya Mototsugu	4. 巻 12
2. 論文標題 Predictors of Survival in Favorable Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with a Single-Agent First-Line Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Urologia Internationalis	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521960	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Hiroaki, Kosaka Takeo, Mikami Shuji, Kimura Tokuhiko, Hongo Hiroshi, Kosugi Michio, Sato Yasufumi, Oya Mototsugu	4. 巻 11
2. 論文標題 Vasohibin-1 expression as a biomarker of aggressive nature in ductal adenocarcinoma of the prostate: a retrospective cohort study at two centres in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e056439 ~ e056439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-056439	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikami Shuji, Mizuno Ryuichi, Kosaka Takeo, Tanaka Nobuyuki, Kuroda Naoto, Nagashima Yoji, Okada Yasunori, Oya Mototsugu	4. 巻 70
2. 論文標題 Significance of tumor microenvironment in acquiring resistance to vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor and recent advance of systemic treatment of clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 712 ~ 723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12984	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigeta Keisuke, Hasegawa Masanori, Kikuchi Eiji, Yasumizu Yota, Kosaka Takeo, Mizuno Ryuichi, Mikami Shuji, Miyajima Akira, Kufe Donald, Oya Mototsugu	4. 巻 111
2. 論文標題 Role of the MUC1 C oncoprotein in the acquisition of cisplatin resistance by urothelial carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3639 ~ 3652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14574	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umeda Kota, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Takeda Toshikazu, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 15
2. 論文標題 A Japanese patient with ductal carcinoma of the prostate carrying an adenomatosis polyposis coli gene mutation: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-020-01016-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arita Yuki, Shigeta Keisuke, Akita Hirotaka, Suzuki Tatsuya, Kufukihara Ryohei, Kwee Thomas C., Ishii Ryota, Mikami Shuji, Okuda Shigeo, Kikuchi Eiji, Oya Mototsugu, Jinzaki Masahiro	4. 巻 31
2. 論文標題 Clinical utility of the Vesical Imaging-Reporting and Data System for muscle-invasive bladder cancer between radiologists and urologists based on multiparametric MRI including 3D FSE T2-weighted acquisitions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 875 ~ 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-020-07153-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Izawa Mizuki, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Oba Junna, Hishida Tomoyuki, Hongo Hiroshi, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 4
2. 論文標題 Pulmonary metastasis secondary to abiraterone resistant prostate cancer with homozygous deletions of BRCA2: First Japanese case	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 14 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12224	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Amada En, Kawakubo Hirofumi, Matsuda Satoru, Mayanagi Shuhei, Nakamura Rieko, Irino Tomoyuki, Wada Norihito, Mikami Shuji, Kitagawa Yuko	4. 巻 7
2. 論文標題 A case of synchronous intramucosal gastric carcinoma with multiple lymph node metastases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-021-01149-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tatsuya Suzuki, Hirotaka Akita, Yuki Arita, Akiko Tomiyama, Masahiro Hashimoto, Shigeo Okuda, Shuji Mikami, Ryuichi Mizuno, Mototsugu Oya, Masahiro Jinzaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Radiologic features of mixed epithelial and stromal tumors of the kidney: Hyperattenuating on unenhanced computed tomography and T2-hypointensity on magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 858 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2021.01.048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigeta Keisuke, Matsumoto Kazuhiro, Ogihara Koichiro, Murakami Tetsushi, Anno Tadatsugu, Umeda Kota, Izawa Mizuki, Baba Yuto, Sanjo Tansei, Shoji Kazunori, Tanaka Nobuyuki, Takeda Toshikazu, Kosaka Takeo, Mizuno Ryuichi, Mikami Shuji, Kikuchi Eiji, Oya Mototsugu	4. 巻 112
2. 論文標題 The clinicopathological characteristics of muscle invasive bladder recurrence in upper tract urothelial carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1084 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14782	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Keiichi, Mikami Shuji, Kuroda Naoto, Nagashima Yoji, Tatsugami Katsunori, Masumori Naoya, Kondo Tsunenori, Takagi Toshio, Nakanishi Shotaro, Eto Masatoshi, Kamba Tomomi, Tomita Yoshihiko, Matsuyama Hideyasu, Tsushima Tomoyasu, Nakazawa Hayakazu, Oya Mototsugu, Kimura Go, Shinohara Nobuo, Asano Tomohiko	4. 巻 50
2. 論文標題 Difficulty in differential diagnosis for renal cancer with microscopic papillary architecture: overlapped pathological features among papillary renal cell carcinoma (RCC), mutinous tubular and spindle cell carcinoma, and unclassified RCC. Lessons from a Japanese multicenter study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1313 ~ 1320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanai Yoshinori, Kosaka Takeo, Nakamura Kohei, Aimon Eriko, Matsumoto Kazuhiro, Morita Shinya, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 111
2. 論文標題 CDK12 and HER2 coamplification in two urothelial carcinomas with rapid and aggressive clinical progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4652 ~ 4655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takamatsu Kimiharu, Matsumoto Kazuhiro, Kikuchi Eiji, Ogihara Koichiro, Hayakawa Nozomi, Tanaka Nobuyuki, Takeda Toshikazu, Morita Shinya, Kosaka Takeo, Mizuno Ryuichi, Asanuma Hiroshi, Mikami Shuji, Oyama Masafumi, Oya Mototsugu	4. 巻 53
2. 論文標題 Can random bladder biopsies be eliminated after bacillus Calmette?Gu?rin therapy against carcinoma in situ?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Urology and Nephrology	6. 最初と最後の頁 465 ~ 469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11255-020-02667-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamitani Rei, Matsumoto Kazuhiro, Fujiwara Shinnosuke, Akita Hiroataka, Mikami Shuji, Kameyama Kaori, Jinzaki Masahiro, Oya Mototsugu	4. 巻 3
2. 論文標題 A case of inguinal cellular angiofibroma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 69 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichihara Yuichiro, Nagoshi Narihito, Mikami Shuji, Suzuki Satoshi, Tsuji Osahiko, Okada Ejiro, Yagi Mitsuru, Watanabe Kota, Fujita Nobuyuki, Nakamura Masaya, Matsumoto Morio	4. 巻 6
2. 論文標題 Intramedullary endodermal cyst including glial tissues in the spinal cord	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spinal Cord Series and Cases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41394-020-0287-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山崎 理絵、甲田 祐也、安部 涼平、櫻井 政寿、菊池 拓、加藤 淳、大内 健嗣、三上 修治、森 毅彦	4. 巻 62
2. 論文標題 自家造血幹細胞移植後の皮膚再発病変が自然寛解したALK陽性未分化大細胞型リンパ腫	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 25 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.62.25	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 柳澤 絵里加、貴志 和生、三上 修治、天谷 雅行、大内 健嗣、太田 志野、椎山 理恵、新谷 悠花、福島 彩乃、大滝 真梨香、鈴木 彩馨、荒牧 典子	4. 巻 74
2. 論文標題 症例報告 左上腕に生じ皮下腫瘤を形成した皮膚Rosai-Dorfman病の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床皮膚科	6. 最初と最後の頁 710 ~ 716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1412206142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三上 修治、新井 恵史、金井 弥栄	4. 巻 74
2. 論文標題 増刊号特集 泌尿器科診療の最新スタンダード-平成の常識は令和の非常識 腫瘍 部位別 腎細胞癌:病理診断	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床泌尿器科	6. 最初と最後の頁 10~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1413206846	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小坂 威雄, 本郷 周, 三上 修治, 大家 基嗣	4. 巻 41
2. 論文標題 進行性前立腺がんにおける薬剤耐性遺伝子発現ネットワークを標的とした新規リプログラミング療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床薬理の進歩	6. 最初と最後の頁 81~87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikami S, Mizuno R, Kondo T, Shinohara N, Nonomura N, Ozono S, Eto M, Tatsugami K, Takayama T, Matsuyama H, Kishida T, Oya M	4. 巻 110
2. 論文標題 Clinical significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in the tumor microenvironment of clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1820-1828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogihara K, Kikuchi E, Okazaki S, Hagiwara M, Takeda T, Matsumoto K, Kosaka T, Mikami S, Saya H, Oya M.	4. 巻 110
2. 論文標題 Sulfasalazine could modulate the CD44v9-xCT system and enhance cisplatin-induced cytotoxic effects in metastatic bladder cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1431-1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13960	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Niwa N, Tanaka N, Hongo H, Miyazaki Y, Takamatsu K, Mizuno R, Kikuchi E, Mikami S, Kosaka T, Oya M.	4. 巻 99
2. 論文標題 TNFAIP2 expression induces epithelial-to-mesenchymal transition and confers platinum resistance in urothelial cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1702-1713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0285-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikami S, Kuroda N, Nagashima Y, Ohe C, Hayashi H, Mizuno R, Oya M, Kameyama K	4. 巻 Suppl 8
2. 論文標題 Classification of solid renal tumor with oncocytic/eosinophilic cytoplasm: is hybrid oncocytic/chromophobe renal tumor a subtype of oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, or a distinct tumor entity?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Transnational Medicine	6. 最初と最後の頁 e1-e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm.2019.09.77	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe K, Kosaka T, Aimon E, Hongo H, Mikami S, Nishihara H, Oya M	4. 巻 17
2. 論文標題 Japanese Case of Enzalutamide-Resistant Prostate Cancer Harboring a SPOP Mutation With Scattered Allelic Imbalance: Response to Platinum-Based Therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e897-e902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2019.06.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三上 修治
2. 発表標題 いまさら聞けない泌尿器病理の超基本 腎腫瘍の病理診断の基本と腎癌取扱い規約第5版の改訂ポイント
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上 哲史, 田中 伸之, 高松 公晴, 箱崎 恭平, 福本 桂資郎, 榊田 司, 三上 修治, 垣見 和宏, 角田 達彦, 澤田 和明, 今村 健志, 水野 隆一, 大家 基嗣
2. 発表標題 マルチプレックスシングルセル病理診断により明らかとなった腎細胞癌におけるCD8 T細胞の不均一性と予後の関連
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茂田 啓介, 松本 一宏, 三上 修治, 安水 洋太, 田中 伸之, 武田 利和, 森田 伸也, 小坂 威雄, 水野 隆一, 浅沼 宏, 大家 基嗣
2. 発表標題 尿路上皮癌分子サブタイプ(CK5/6、CK20、FGFR3、p53)分類に基づいた腎盂尿管癌術後膀胱内再発および進展系統樹の作成
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高松 公晴, 田中 伸之, 三上 修治, 久富木原 良平, 箱崎 恭平, 村上 哲史, 寺西 悠, 丹羽 直也, 武田 利和, 松本 一宏, 小坂 威雄, 水野 隆一, 大家 基嗣
2. 発表標題 次世代免疫チェックポイント分子(LAG-3、TIM-3、TIGIT)による腎細胞がん新規分類の臨床的有用性
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 案納 忠譜, 田中 伸之, 村上 哲史, 安水 洋太, 武田 利和, 松本 一宏, 森田 伸也, 小坂 威雄, 三上 修治, 水野 隆一, 大家 基嗣
2. 発表標題 泌尿器膀胱癌におけるシングルセル病理診断の自動化による腫瘍免疫微小環境の統合的解析
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島田 史恵, 河口 貴昭, 清原 裕貴, 春日 良介, 南木 康作, 三上 洋平, 筋野 智久, 牟田口 真, 高林 馨, 細江 直樹, 川井田 みほ, 江本 桂, 辻川 華子, 眞杉 洋平, 三上 修治, 緒方 晴彦, 金井 隆典
2. 発表標題 診断及び治療に難渋した造血幹細胞移植後の深掘れ多発小腸潰瘍の1例
3. 学会等名 第 111 回 日本消化器内視鏡学会関東支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榎田 司, 田中 伸之, 箱崎 恭平, 高松 公晴, 安水 洋太, 武田 利和, 松本 一宏, 森田 伸也, 小坂 威雄, 水野 隆一, 浅沼 宏, 三上 修治, 大家 基嗣
2. 発表標題 淡明型腎細胞癌における三次リンパ様構造(TLS)の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 船越 泉, 三上 修治, 古屋 充子, 加藤 生真, 前島 新史, 村田 有也, 波多野 まみ, 斎藤 史郎, 白石 淳一
2. 発表標題 TFEB転座型腎細胞癌の一例
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田 直人, 大江 知里, 三上 修治, 古屋 充子, 長嶋 洋治
2. 発表標題 婦人科領域の遺伝性腫瘍UP-T0-DATE 遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 伸之, 三上 修治, 小坂 威雄, 水野 隆一, 大家 基嗣
2. 発表標題 最先端顕微鏡でがんの本態に迫る 3次元ライトシート顕微鏡による腫瘍内不均一性の可視化 スライドフリーな1細胞レベルのタンパク/ RNA発現解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 美那子, 照井 仁美, 鈴木 一生, 中島 清聖, 佐藤 孝之, 草刈 悟, 辻川 華子, 三上 修治, 早乙女 啓子, 山上 亘, 青木 大輔, 亀山 香織
2. 発表標題 肉腫成分が主体を占めた異所性子宮体部癌肉腫の一例
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 克昭, 細川 優子, 朽久保 順平, 森永 正二郎, 三上 修治
2. 発表標題 蛍光ガイド下手術の現況2蛍光ガイド下乳癌センチネルリンパ節生検(PDE法)の現況と今後の展望
3. 学会等名 第81回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平社 亜沙子, 後藤田 裕子, 市原 真, 村岡 俊二, 岩口 佳史, 大石 悠一郎, 三上 修治, 長嶋 洋治, 黒田 直人
2. 発表標題 遺伝子増幅を伴うTFEB転座型腎細胞癌の1例
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山中 健嗣, 篠島 利明, 久富木原 良平, 小坂 威雄, 水野 隆一, 菊地 栄次, 浅沼 宏, 大家 基嗣, 三上 修治, 上野 彰久, 亀山 香織
2. 発表標題 緩徐な増大を認めた副腎PEComaの一例
3. 学会等名 第107回日本泌尿器外科学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・編（病理学会規約委員・長嶋洋治、三上修治、大江知里、林博之）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 135
3. 書名 泌尿器科・病理・放射線科 腎癌取扱い規約 第5版	

1. 著者名 長嶋 洋治, 大江 知里, 林 博之, 三上 修治	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 切り出しのキモ 私はここをこう切っている(第11回) 腎臓 病理と臨床(0287-3745)39巻2号	

1. 著者名 長嶋 洋治, 林 博之, 大江 知里, 三上 修治	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 速報解説!ここが変わった 「腎癌取扱い規約 第5版」改訂ポイント 病理と臨床(0287-3745)39巻2号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	水野 隆一 (Mizuno Ryuichi) (60383824)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612)	
研究分担者	田中 伸之 (Tanaka Nobuyuki) (60445244)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関