

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791740

研究課題名（和文）Xp11.2 転座をともなう腎細胞癌の生物学的特徴の解明

研究課題名（英文）Clinical characteristics of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma

研究代表者

沼倉 一幸 (NUMAKURA KAZUYUKI)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：90566415

研究成果の概要（和文）：

【目的】Xp11.2転座をともなう腎細胞癌(Xp11.2転座RCC)は、その全てが染色体Xp11.2上のTFE3遺伝子を巻き込む転座で、TFE3融合蛋白が高発現している。Xp11.2転座RCCの頻度とその臨床的特徴を検討した。

【対象】当科で1987年7月から2009年4月までに手術または生検を行ったRCC症例で組織標本が入手可能であった963例に対してTFE3蛋白の免疫組織染色を行い陽性例をXp11.2転座RCCと診断した。

【結果】TFE3免疫組織染色陽性例は29例(3%)(男17例、女12例)であった。年齢の中央値46歳(22-73)、平均腫瘍径7.1cm、初診時StagelIII以上14例(48.3%)、初診時転移12例(41.4%)、平均観察期間32.5ヶ月であった。転移を有する14例に対する治療は、cytokine therapy、tyrosine kinase inhibitors (TKI)、免疫化学療法(IFN α 、IL2、Gemcitabine)が、それぞれ8例、4例、2例に行われていた。奏功例は免疫化学療法の2例(100%)のみであった。TKIは奏功例がなかったものの3例(67%)がSDであった。一方、cytokineは治療効果が乏しかった。疾患特異的生存期間の中央値は、全症例で34.9ヶ月、有転移症例で22ヶ月であった。

【考察】成人RCC患者において3%にXp11.2転座RCCを認めた。半数の患者では、診断時に進行病期であった。免疫化学療法およびTKIは治療効果を認めたが、cytokineは効果がなかった。さらなる特徴の解明と効果的な治療の開発が必要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Introduction. Xp11.2 translocation renal cell carcinomas (RCCs) have been reported to be common in children and relatively rare in adults. In this retrospective multicenter study, we aimed to characterize Xp11.2 translocation RCCs in adult Japanese patients.

Methods. Immunohistochemical detection of TFE3 in paraffin-embedded samples obtained from 963 adult Japanese RCC patients, who had undergone radical nephrectomy or tumor biopsy, was performed using the polyclonal peptide antibody sc-5958. The Xp11.2 translocation was confirmed by TFE3 split fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis in patients with positive TFE3 immunohistochemistry. Clinical and pathological characteristics of Xp11.2 translocation RCCs were analyzed.

Results. Immunohistochemical analysis identified 29 patient samples (17 males and 12 females) positive for TFE3 (3.0%) staining. Five of these samples were positive by FISH analysis. The median age of TFE3-positive patients was 46 years (range, 22–73 years). The mean tumor size was 7.1 cm. Fourteen (48.3%) patients were classified as stage pT3 or pT4, and 12 patients (41.4%) diagnosed as N+ and/or M+. The mean follow-up period was 32.5 months. *De novo* metastatic lesions were found in 2 patients after nephrectomy. Among 14 patients with metastatic disease, cytokine therapy, tyrosine kinase inhibitors (TKI), or immunochemotherapy was administered to 8, 4, and 2 patients, respectively. Objective responses (OR) were achieved in 2 (50%) patients treated with TKI, 2 (100%) patients treated with immunochemotherapy, and none in patients treated with cytokines. The median overall survival (OS) of all patients and patients with metastatic disease were 34.9 months and 22.0 months, respectively. Conclusion. We observed a 3.0% incidence of Xp11.2 translocation RCCs in adult Japanese patients, which was similar to the rate reported previously. Half the patients presented with advance stage disease at diagnosis, and the prognosis seems to be worse than that for clear cell carcinoma. TKI or immunochemotherapy resulted in ORs in 50% of the patients, while cytokine therapy was ineffective. Further molecular characterization of these tumors is required to identify more efficacious treatment modalities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：外科臨床医学・泌尿器科学

キーワード：腫瘍学、Xp11.2 転座腎癌

1. 研究開始当初の背景

Xp11.2 転座をともなう RCC (Xp11.2 転座 RCC) は、若年発症、予後不良などの特徴を有し、発生率や自然史が、他の RCC と異なる可能性が指摘され、2004 年より新たに、WHO の RCC 分類に加えられた。最近では、成人においても Xp11.2 転座 RCC が存在することが報告されているが (Argani et al. Am J Surg Pathol 2007)、その発生率がどの程度かは明らかでなく、自然史、治療反応性、予後などについても不明の部分が多い。

2. 研究の目的

本研究では、Xp11.2 転座をともなう腎細胞癌 (Xp11.2 転座 RCC) を免疫組織化学染

色で診断し、日本人における頻度および臨床経過を明らかにすること、さらには Xp11.2 転座以外の遺伝子異常を検討することで将来の分子標的探索への基盤となるデータを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

腎摘除または生検によりえられた腫瘍組織標本から検体を採取する。組織標本からえられた検体に TFE3 抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、Xp11.2 転座 RCC を診断する。Xp11.2 転座 RCC の頻度および臨床情報を XP11.2 転座を認めない RCC と比較検討する。さらにパラフィン包埋組織より腫瘍部位と正常部位の DNA を抽出し、Comparative Genomic Hybridization

assay により Xp11.2 転座以外の染色体および遺伝子異常を検出する。

4. 研究成果

963例に対してTFE3蛋白の免疫組織染色を行い陽性は29例(3%)(男17例、女12例)であった。年齢の中央値46歳(22-73)、平均腫瘍径7.1cm、初診時StagelII以上14例(48.3%)、初診時転移12例(41.4%)、平均観察期間32.5ヶ月であった。転移を有する14例に対する治療は、cytokine therapy、tyrosine kinase inhibitors (TKI)、免疫化学療法(IFN α , IL2, Gemcitabine)が、それぞれ8例、4例、2例に行われていた。奏効例は免疫化学療法の2例(100%)のみであった。TKIは奏効例がなかったものの3例(67%)がSDであった。一方、cytokineは治療効果が乏しかった。疾患特異的生存期間の中央値は、全症例で34.9ヶ月、有転移症例で22ヶ月であった。免疫化学療法およびTKIは治療効果を認めたが、cytokineは効果がなかった。さらなる特徴の解明と効果的な治療の開発が必要と考えられた。このような多数症例での検討は日本人の症例では最多のものである。今回の検討の際、組織も入手しており、今後、分子遺伝学的手法を用いて検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Numakura K, Tsuchiya N, Yuasa T, Saito M,

Obara T, Tsuruta H, Narita S, Horikawa Y, Satoh S, Habuchi T. A case study of metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma effectively treated with sunitinib. Int J Clin Oncol. 2011; 16(5): 577-80.

[学会発表] (計4件)

1. Numakura, K. (2011) Clinical Characteristics of Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma in Japanese Adult Patients. The 106th Annual Meeting of the American Urological Association, May, Washisnton DC, USA
2. 沼倉一幸 (2011) Xp11.2 転座をともなう腎細胞癌. 第76回日本泌尿器科学会東部総会、10月、横浜、優秀ポスター賞
3. 沼倉一幸 (2010) Xp11.2 転座をともなう腎細胞癌. 第98回日本泌尿器科学会総会、4月、盛岡
4. 沼倉一幸(2010) Xp11.2 転座をともなう腎細胞癌. 第48回日本癌治療学会総会、10月、京都

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:
○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:
[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

- (1) 研究代表者 沼倉 一幸
秋田大学医学部 助教
研究者番号: 90566415
- (2) 研究分担者 土谷 順彦

研究者番号： 秋田大学医学部 准教授
70282176
研究分担者 羽渕 友則
秋田大学医学部 教授
研究者番号： 00293861

(3) 連携研究者 弘前大学医学部 講師
畠山 真吾
研究者番号： 10400136
連携研究者 弘前大学医学部 教授
大山 力
研究者番号： 80282135
連携研究者 大分大学医学部 助教
井上 亨
研究者番号： 90468009
連携研究者 大分大学医学部 教授
三股 浩光
研究者番号： 60219714
連携研究者 東北大学医学部 教授
荒井 陽一
研究者番号： 50193058
連携研究者 京都大学医学部 講師
神波 大己
研究者番号： 20402836
連携研究者 京都大学医学部 教授
小川 修
研究者番号： 90260611