

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24501350

研究課題名(和文) 進行性腎細胞癌に対する分子標的薬投与による初期変化と治療効果の検討

研究課題名(英文) The examination of the initial change and therapeutic effects using molecular targeted agents for advanced renal cell carcinoma

研究代表者

佐々 直人 (Sassa, Naoto)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50437026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：進行性腎細胞癌に対する、分子標的剤の治療効果をより早期に判断し、有効な治療方法をさぐる目的で本研究を行った。分子標的剤は、腫瘍血流を阻害することで知慮効果を発揮し、我々の研究でそれが明らかになった。治療効果が早期に予見できることで、過剰な副作用で苦しむことが避けられ、また、より適切な治療を受けることができ、この疾患で苦しむ患者さんにとって有用な新たな手段となることを期待している。また、薬剤により、なぜ完治が得られないかについては、やはり腫瘍血管すべてを薬剤にて駆逐することは難しいことを明らかにし、今後の研究の発展につなげていきたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：For advanced renal cell carcinoma, we conducted a study to determine the therapeutic effect of the molecular target agent earlier. Molecular targeting agent exerts a therapeutic effect by inhibiting tumor blood flow, it was revealed in our study. By determining therapeutic effect earlier, the patients avoided that suffer from excessive side effects, and also can receive more appropriate treatment. In addition, the drug, why cure is obtained from not, still the all tumor blood vessels it clear that it is difficult to destroy in drug, it hopes will lead to the development of future research.

研究分野：泌尿器科悪性腫瘍

キーワード：腎細胞癌 分子標的剤 化学療法 血管内皮細胞密度 VEGF阻害剤

1. 研究開始当初の背景

腎細胞癌に対する分子標的薬は研究当初 4 種類が臨床使用されていた。現在では 6 種類となり多くの新しい薬剤が開発中であり、今後使用可能な分子標的薬がさらに増えることが予想される。このような状況において、患者ごとに個別化された適切な薬剤選択基準の確立は可及的早期に行うべき課題であり、本研究はその確立に貢献するものと考えられた。さらに、簡便・鋭敏で数値化できる治療効果判定法の確立において、我々が開発した造影超音波における血流評価の指標、また今回検討を行う尿中 FABP-L 測定は独創性が高い手法である。さらに、ダイナミック CT 所見と病理組織学的所見のマッピングによる検討は、従来にはない画像所見の評価・解析方法であるばかりでなく、画像所見から治療効果判定に関する新たな指標を導出できる可能性がある。

2. 研究の目的

腎細胞癌治療薬として様々な分子標的薬が開発され、進行性腎細胞癌の治療戦略において重要な役割を果たしている。他方、その有効性は症例ごとに大きく異なるものの、その理由は明らかではなく、また効果発現時期も明らかにされていない。さらに、分子標的薬による腎細胞癌治療においては、適切な治療効果評価方法や標準的治療効果判定基準も確立されていない。本研究では、進行性腎細胞癌に対する分子標的薬の治療効果を、投薬前および投与後の経時的なダイナミック CT、造影超音波検査により評価し、さらに尿中 FABP-L/B/C (liver/brain/cutaneous-type fatty acid binding protein) を測定することにより、薬剤および患者ごとの治療効果発現時期を検討するとともに、簡便、鋭敏で、数値化できる治療効果評価方法を開発する。さらに手術実施症例において、摘出標本を CT 画像と同一切片に切り出すこと (マッピング; CT 画像と摘出標本を照らし合わせる) が出来る) また CT 画像で効果がある部位、ない部位に関して摘出標本の免疫染色を行う。腫瘍縮小効果および投薬中の画像所見と部位照合 (マッピング) することにより、患者個別に最も有効性が期待できる薬剤選択基準を確立すること。

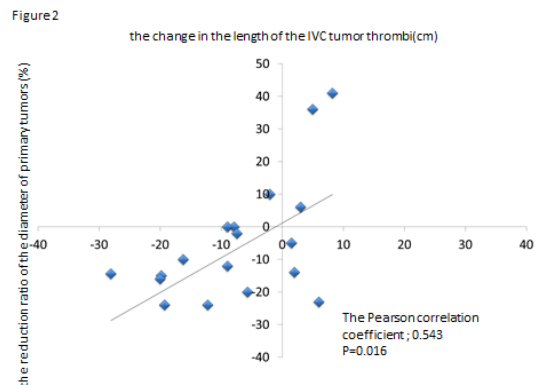
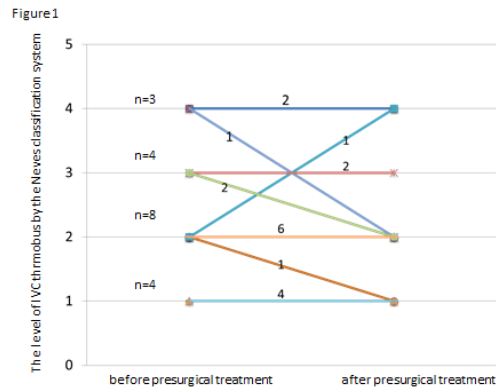
3. 研究の方法

転移を有する腎細胞癌患者、あるいは即時手術による手術摘除が困難な患者を対象として、分子標的薬 (スニチニブあるいはソラフェニブ) を投与し、投薬前、投与後 2 週間および 8 週間にダイナミック CT、造影超音波検査により治療効果を評価し、さらに尿中 FABP-L/B/C を測定することにより、薬剤および患者ごとの治療効果発現時期を検討す

る。ダイナミック CT では、腫瘍部の血流を HC として数値化して評価し、また造影超音波検査においても腫瘍部の血流カーブの描出と血流測定指標を数値化して評価する。手術実施症例においては、摘出標本で特定分子の免疫染色を行い、腫瘍縮小効果および投薬中の画像所見と部位照合 (マッピング) して、有効性の評価を行う。

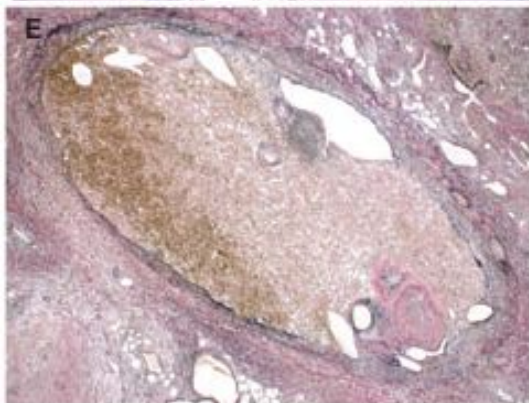
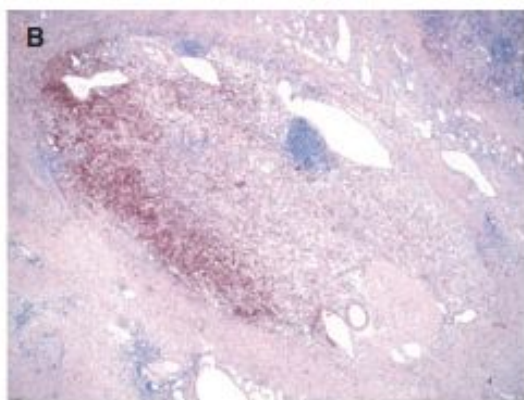
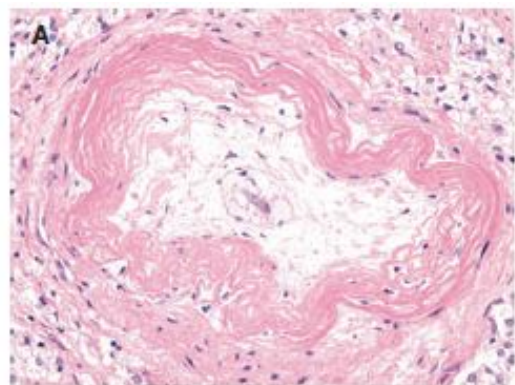
4. 研究成果

(1) 術前治療に用いた症例 19 症例の臨床生成期を検討した。治療前後での腫瘍塞栓のレベルの変化を明らかにした。(figure1) また、治療前後での腫瘍縮小は明らかであり、下大静脈腫瘍塞栓の縮小率と、原発腫瘍の縮小が関連することを明らかにした。(下 Figure2) また、これらが生存曲線に影響する、つまり薬効により生命予後が推測できる可能性が示唆された。

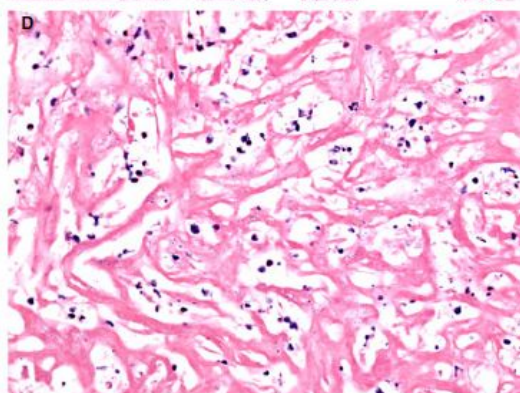
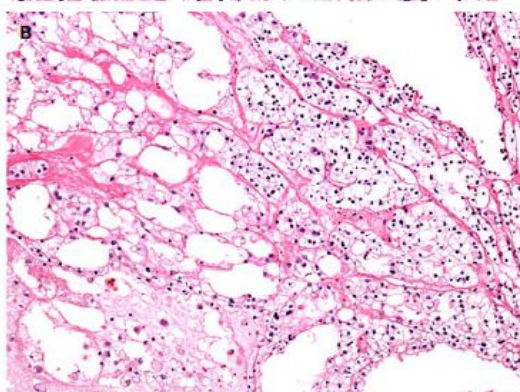
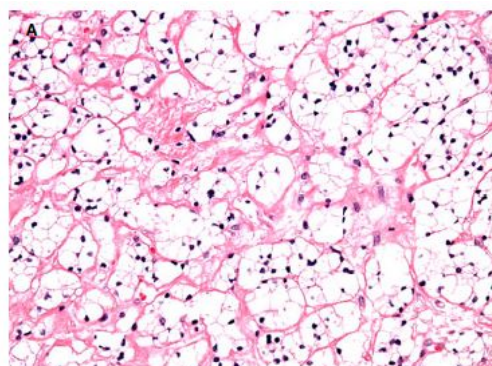


(2) 摘出標本においては、CD34 血管内皮細胞免疫染色により、血管内皮細胞を染色し、治療効果を検討した。薬剤著効部位は、CT 値 HU の減衰を認め、すべての腫瘍著効部位には、壊死変化、癒痕化、血管炎 Vasculopathy (figureA)、同部位に一致して、血管内皮細胞密度の減少 (figureB、E: 血管内皮細胞

を免疫染色し、血管炎による血管の閉塞。治療効果を確認した)を確認した。我々のデータは、薬物治療によりまず腫瘍血管での血管炎 Vasculopathy (下図)を引き起こし、引き続いて、腫瘍への血流を減衰させて、腫瘍を壊死、癒痕化に導くメカニズムが推測された。この変化を早期に造影 CT を用いることでとらえることが可能であった。



ただし、すべての腫瘍に薬剤が効果あるわけではないこと(下図 figure A,B,D ; 治療効果のある部位にも残存する腫瘍細胞を認める)、また徴候部位においてもすべての血管内皮細胞が消失するわけではないことも明らかとなった。これらの腫瘍血管細胞が残存し、これらが薬物抵抗性の際に、腫瘍血流を再度供給し、腫瘍の再増大に寄与する可能性が示唆された。



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 8 件)

1) Funahashi Y, Murotani K, Yoshino Y, Sassa N, Ishida S, Gotoh M.

The renal tumor morphological characteristics that affect surgical planning for laparoscopic or open partial nephrectomy. Nagoya J Med Sci. 2015 Feb;77(1-2):229-35. (査読あり)

2) Araki H, Tsuzuki T, Kimura T, Tanaka K, Yamada S, Sassa N, Yoshino Y, Hattori R, Gotoh M. Relationship of pathologic factors to efficacy of sorafenib treatment in patients

with metastatic clear cell renal cell carcinoma.

(査読あり)

Am J Clin Pathol. 2015 Apr;143(4):492-9

3) Funahashi Y, Yoshino Y, **Sassa N**,

Matsukawa Y, Takai S, **Gotoh M**.

Comparison of warm and cold ischemia on renal function after partial nephrectomy. Urology. 2014

Dec;84(6):1408-12. (査読あり)

4) **Sassa N**, Kato K, Abe S, Iwano S, Ito S,

Ikeda M, Shimamoto K, Yamamoto S,

Yamamoto T, **Gotoh M**, Naganawa S.

Evaluation of 11C-choline PET/CT for primary diagnosis and staging of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014

Dec;41(12):2232-41. (査読あり)

5) Funahashi Y, **Sassa N**, Inada-Inoue M,

Ando Y, Matsukawa Y, **Gotoh M**.

Acute aortic dissection in a patient receiving multiple tyrosine kinase inhibitors for 5 years.

Aktuelle Urol. 2014 Mar;45(2):132-4. (査読あり)

6) **Sassa N**, Kato M, Funahashi Y, Maeda M,

Inoue S, **Gotoh M**.

Efficacy of pre-surgical axitinib for shrinkage of inferior vena cava thrombus in a patient with advanced renal cell carcinoma.

Jpn J Clin Oncol. 2014 Apr;44(4):370-3. (査読あり)

7) Tsuzuki T, **Sassa N**, Shimoyama Y,

Morikawa T, Shiroki R, Kuroda M, Fukatsu A,

Kuwahara K, Yoshino Y, Hattori R, **Gotoh M**.

Tyrosine kinase inhibitor-induced vasculopathy in clear cell renal cell

carcinoma: an unrecognized antitumour mechanism. Histopathology. 2014

Mar;64(4):484-93. (査読あり)

8) Fukatsu A, Tsuzuki T, **Sassa N**, Nishikimi

T, Kimura T, Majima T, Yoshino Y, Hattori R,

Gotoh M. Growth pattern, an important

pathologic prognostic parameter for clear cell renal cell carcinoma. Am J Clin Pathol. 2013

Oct;140(4):500-5 (査読あり)

[学会発表](計 3 件)

1) **佐々直人**、**加藤博史**、**山田清文**、**後藤百万**、**アキシチニブ**血中濃度と遺伝子多型、治療効果、有害事象との関連。第45回腎癌研究会 7月20日 2014年 東京都 品川インターシティーホール

2) **佐々直人**、**山本徳則**、**服部良平**、**後藤百万**、**分子標的剤**登場後の名古屋大学における進行性腎細胞癌に対する治療。第44回腎癌研究会 7月21日 2013年 東京都 品川インターシティーホール

3) **佐々直人**、**都築豊徳**、**山本徳則**、**服部良平**、**後藤百万**、名古屋大学における術前分子標的剤投与を施行した腎細胞癌症例の検討。第43回腎癌研究会 7月22日 2012年 東京都 東京ステーションコンファレンス

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々直人 (SASSA NAOTO)
名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50437026

(2) 研究分担者

後藤百万 (MOMOKAZU GOTOH)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：10186900

山本徳則 (YAMAMOTO TOKUNORI)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：20182636