様式 C-19

# 科学研究費補助金研究成果報告書

平成２３年　３月３１日現在

機関番号：12602
研究種目：若手研究（Ｂ）
研究期間：2009～2010
課題番号：21791491
研究課題名（和文）　Ｘｐ１１転座腎癌の悪性度を規定する分子機序の解析及び疾患特異的分子標的治療の確立
研究課題名（英文）　Young age as a favorable prognostic factor for cancer-specific survival in localized renal cell carcinoma.
研究代表者
駒井　好信（KOMAI　YOSHINOBU）
東京医科歯科大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：50527067

研究成果の概要（和文）：われわれは限局性腎癌において若年性の予後に対する意義を評価し，再発を来した若年性腎癌症例における Xp 染色体転座腎癌の頻度を解析した．

1990 年から 2007 年までの間に東京医科歯科大学およびその関連 8 施設において，腎癌の術前診断のもとに 2,403 例の腎摘除あるいは腎部分切除が行われた．そのうち限局性腎癌（pT1-2N0M0）の 1,143 例を対象とし，その臨床病理学的データを後ろ向きに解析した．対象のうち 131 例が若年例（≦45 歳）であった．術後再発を来した若年例においては抗 TFE3 抗体を用いた免疫染色により Xp 染色体転座腎癌の診断を行い，その頻度を調べた．

対象の観察期間中央値 47 ヶ月であった．若年群では 3 例（2.2%），非若年群では 51 例（5.0%）において癌死が認められ，5 年癌特異的生存は前者のほうが有意に良好であった（p=0.049）．癌特異的生存における多変量解析では年齢および病理学的 T 分類，腫瘍グレード，診断時症状の有無が有意な予後予測因子であった．若年であることのハザード比は 0.31（危険率 0.077-0.87）であった．一方，無再発生存は若年群と非若年群で有意差はみられなかった．自験例における 74 例の術後再発症例において，再発後の癌特異生存は非若年群に比べて若年群のほうが有意に良好であった（p=0.0010）．再発を来した若年群 8 例のうち，4 例は Xp 染色体転座腎癌であり，そのうち 3 例は再発後 5 年以上生存していた．

非若年例に比して腎癌若年例では，無再発生存は同等であるが，癌特異生存は有意に良好である．これは．腎癌若年例において少なくない割合で Xp 染色体転座腎癌が含まれていることで説明できる可能性がある．

研究成果の概要（英文）： We evaluated the prognostic impact of age in localized renal cell carcinoma (RCC) patients, and then investigated the incidence of Xp11 translocation RCC in young patients who developed recurrence. Between 1990 and 2007, 2,403 Japanese patients underwent nephrectomy for presumed RCC at 9 institutions. Of those, 1,143 patients had localized RCC (pT1-2N0M0); their clinical data were reviewed retrospectively. In this study, 131 patients (11%) were considered young (≤ 45 years at diagnosis). In young patients with recurrence, nephrectomy specimens were TFE3 immunostained to determine the incidence of Xp11 translocation RCC. During the median follow-up of 47 months, 3 (2.2%) cancer deaths occurred among young patients and 51 (5.0%) occurred among older patients. The 5-year cancer-specific survival (CSS) rate was significantly better for young patients than for older patients (p=0.049). Multivariate analysis showed that age was significantly associated with CSS, as were pathologic T stage, tumor grade and symptom at diagnosis. The hazard ratio of young age was 0.31 (95% CI: 0.077-0.87). Meanwhile, recurrence-free survival (RFS) curves revealed no difference between

these two groups. Among the 74 recurrent patients, CSS after recurrence was significantly better in young patients than in older patients (p=0.0010). Of the eight recurrent young patients, four had Xp11 translocation RCC; three of these survived for more than 5 years after recurrence. In conclusion, compared to older patients, young RCC patients have similar RFS rates but better CSS rates. This may be because significant numbers of young patients have Xp11 translocation RCC.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合　計 |
|---|---|---|---|
| 2009 年度 | 2,100,000 | 630,000 | 2,730,000 |
| 2010 年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総　計 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |

研究分野： 泌尿器科

科研費の分科・細目： 泌尿器科，腫瘍学

キーワード： 医療・福祉，臨床，癌，病理学，薬物

１．研究開始当初の背景

腎癌は腎悪性腫瘍のうち最も頻度が高くみられる．初診時に腎癌全体の 30% は局所進行癌もしくは転移性癌であり，転移がなく，腎癌の原発巣を外科的に完全切除し得た場合も，その 30% が術後再発を来す．本疾患の好発年齢は 50 代以上で，診断時年齢の中央値は 60 歳であるが，ときに若年例にも経験され，これまでにいくつかの若年性腎癌に注目した報告がある．

その中では，若年性腎癌の予後が非若年性腎癌にくらべて良好とするものと同等とするものがあり，年齢の予後予測因子としての評価は一定していない．これまでに発表された論文の多くが，すべての病期を含めたコホートによる研究であり，転移のない限局性腎癌のみを対象としたのは 2 報のみである．1 報は米国の Surveillance, Epidemiology and End Results のデータであり，様々な施設での治療成績が含まれているため，日常臨床には適用し難い．もう 1 報の Jung らの報告では年齢のカットオフが 55 歳と高く，若年性腎癌の特徴が弱められている可能性を否定できない．

2004 年に発表された腎腫瘍の WHO 分類では Xp 染色体転座腎癌が新たに加えられた. これは若年性腎癌症例で多く見られ, その予後は一般的な腎癌よりも良好とする報告があり, われわれも同様の報告をした.

２．研究の目的

(1) 2004 年の WHO 腎腫瘍分類で独立した疾患として認められた Xp11 転座腎癌については，その分子機序が十分に解明されていない．われわれは，以前にこの疾患の臨床病理学的知見（Komai Y, Clin Cancer Res 2009）を報告した．このなかで認められたいくつかの所見（若年性腎癌患者で比

較的高頻度にみられる疾患であること，特定の転座型を示すサブタイプでは予後不良であること）を踏まえ，Xp11 転座腎癌の詳細な癌化メカニズムの解明と，疾患特異的な分子標的治療の確立を目的としている．

(2) さらに，(1) と同時に，若年性腎癌が非若年性症例よりも予後が良好であり，その中にはより高い頻度で Xp 染色体転座腎癌が含まれていると仮説した．この仮説を検証すべく，東京医科歯科大学およびその関連 8 施設において限局性腎癌における年齢の予後予測因子としての意義を評価し，その上で若年性腎癌再発例における Xp 染色体転座腎癌の頻度を調べた．

## ３．研究の方法

(1) 基礎的研究として，PRCC-TFE3 遺伝子，ASPL-TFE3 遺伝子永久導入ヒト胎児腎細胞（HEK 293 細胞）の確立を目指し，TFE3 転座遺伝子のプラスミドを用いた transfection を行った．
G-418 を用いて transfectant の確立を試みるも，導入されず，他種の細胞も用いたが，奏功しなかった．このため，同様の手技による In vitro にでの Xp 転座腎癌の実験は困難と判断した．このため，上記研究の目的 (2) に限定して研究を行った．これより後は (2) に関して述べる．

1990 年から 2007 年までの間に東京医科歯科大学およびその関連 8 施設において，腎癌の術前診断のもとに 2,403 例の根治的腎摘除あるいは腎部分切除が施行された．そのうち，術前画像診断で転移がなく，病理学的に腎癌と診断された病理学的病期 T1-2 の 1,143 例を対象とした．

本報告においては，これまでの報告に基づき，45 歳以下の腎癌を若年性腎癌と定義した．対象のうち，131 例が若年群であり，残りの 1,012 例は非若年群であった．

本検討において行われた，若年群における生体材料を用いた検査については東京医科歯科大学およびその関連施設それぞれにおいて施設内倫理審査委員会の承認を得た．

集計された臨床病理学的データは患者の年齢，性別，腎癌の左右，診断時症状の有無，病理学的病期，腫瘍グレードおよび組織型であった．すべての患者は手術前に適切な病期診断が行われ，リンパ節や遠隔転移を認めた症例はこの研究から除外した．

若年性腎癌群の再発例 8 例において Xp 染色体転座腎癌の頻度を調べるため，腎癌組織を用いて抗 TFE3 抗体を用いた免疫組織染色を行った．

若年群と非若年群における生存率は Kaplan-Meier 法で計算し，Log-rank 法で比較した．多変量解析による予後予測因子の解析は Cox の比例ハザードモデルを用いて行った．

## ４．研究成果

診断時年齢の中央値は若年群，非若年群がそれぞれ 39 歳，63 歳であった．経過観察期間における若年群，非若年群の死亡はそれぞれ 3 例（2.2%），51（5.0%） 例に認められた．若年群における癌特異生存は非若年群よりも有意に良好であった（p=0.049）．多変量解析により，癌特異的生存に関する独立した予後因子は診断時年齢，病理学的 T 分類，腫瘍グレード，診断時症状の有無であった．診断時に 45 歳以下であった場合のハザード比は 0.31（95% 信頼区間 0.077-0.87）であった．

若年群，非若年群にそれぞれ 8 例(6.1%)，66 例 (6.5%) の腎癌の再発例がみられた．無再発生存率は両群で有意な差を認めなかったが，腎癌が再発した 74 例における 5 年癌特異的生存率は若年群，非若年群でそれぞれ 85%, 19%であり，若年群の予後は有意に良好であった（p=0.0010）．若年群で再発を認めた 8 例のうち，5 例は最終生存確認日において生存中であり，この 8 例の再発後平均生存期間は 91 ヶ月と長期であった．

若年例のうち再発した 8 例における抗 TFE3 抗体を用いた免疫組織学的染色では 4 例で陽性を示し，Xp11 染色体転座腎癌と

考えられた．これら Xp11 転座腎癌 4 例のうち，3 例ではリンパ節もしくは対側の副腎転移を認めたが，転移病変の外科的切除後 5 年以上生存していた．一方，Xp11 染色体転座腎癌の残りの 1 例では比較的急速に転移が進行し，再発後 14 ヶ月で癌死していた．

以上の結果より，若年群は非若年群よりも予後が良好である．さらに，両群の再発率に差がないにも関わらず，再発例の癌特異的生存は若年群で極めて良好である．さらに，若年群の再発症例の 50%を Xp11 染色体転座腎癌が占める，という研究成果を得た．

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 3 件）


① Komai Y, et al. Young Age as Favorable Prognostic Factor for Cancer-specific Survival in Localized Renal Cell Carcinoma. Urology, 77: 842-847, 2011.

② 駒井 好信 他. 腎癌の手術における同側副腎摘除の意義. 日本泌尿器科学会雑誌 101: 592-596, 2010.

③ Komai Y, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. Clin Cancer Res, 15: 1170-1176, 2009.


〔学会発表〕（計 4 件）


① Komai Y, et al. Young age is an independent favorable prognostic factor for cancer-specific survival in localized renal cell carcinoma patients. 104th American Association of Urology, Annual Meeting, Chicago, Apr 24, 2009, Abstract #984.

② 駒井 好信，他．限局性腎癌(T1-2N0M0) における
若年性腎癌の予後は良好である．第 97 回日本泌尿器科学会総会，岡山，2009 年 4 月 18 日

③ Komai Y, et al. Extended biopsy-based criteria for predicting clinically insignificant prostate cancer. 25th European Association of Urology Annual Congress, Barcelona, Apr 19, 2010, Abstract #591

④ Komai Y, et al. High diagnostic ability of multi-parametric magnetic resonance imaging in detecting prostate cancers missed by transrectal 12-core biopsy. 26th European Association of Urology Annual Congress, Vienna, Mar 20, 2011, Abstract #857,


〔図書〕（計 0 件）
〔産業財産権〕
○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕
ホームページ:
http://www.tmd.ac.jp/med/uro/index.html

６．研究組織
(1)研究代表者
駒井 好信（KOMAI YOSHINOBU）
東京医科歯科大学医学部附属病院・医員
研究者番号： 50527067

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし