

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：82685

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11167

研究課題名(和文) 癌幹細胞性に着目した簡素な尿路上皮癌の分子サブタイプ分類の作成

研究課題名(英文) Development of simple molecular subtype classification with a special attention to cancer stemness

研究代表者

古賀 文隆 (Koga, Fumitaka)

地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立駒込病院(臨床研究室)・泌尿器外科・部長

研究者番号：10285851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：筋層浸潤性膀胱癌において膀胱温存を目的に施行される化学放射線療法の治療効果が分子サブタイプ分類と関連すること、尿路上皮癌から肉腫様癌への表現型移行に癌幹細胞が関与している可能性を報告した。研究期間中に尿路上皮癌の分子サブタイプ分類の知見が蓄積されたため、探索的臨床研究を行い、膀胱癌MRI所見から簡素で客観性の高い筋層浸潤予測モデルを作成し報告した。上部尿路上皮癌のT分類および予後予測モデルを画像・臨床情報と systemic immune-inflammation indexを用いて作成し報告した。腎盂尿管鏡検査が一部の高リスク上部尿路上皮癌の不良予後と関連することを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膀胱癌の分子サブタイプ分類は同疾患の生物学的背景の理解に役立つのみならず、膀胱温存療法を希望する膀胱癌症例において化学放射線療法の治療効果予測にも有用であることが示された。化学放射線療法治療効果には微小免疫環境が関連することが近年報告されており、免疫チェックポイント阻害剤を併用することで膀胱温存療法の治療効果を高める第3相ランダム化試験も実施されていることから、分子サブタイプ分類と微小免疫環境に着目した膀胱温存療法至適症例の選択と微小免疫環境介入による治療成績の向上が期待される。診断目的の検査によって上部尿路上皮癌症例の予後が悪化する可能性が示され、検査の適応にも慎重であるべきことを発信した。

研究成果の概要(英文)：Following findings were obtained and published in academic journals.

1) Molecular subtypes of muscle-invasive bladder cancer are associated with therapeutic effects of chemoradiotherapy given as modalities for bladder-sparing treatment. 2) Urothelial cancer stem cells are likely to be involved in phenotypic transition from urothelial carcinoma to sarcomatoid carcinoma. 3) A simple and objective, ViRADS-ADC model has been developed, by which the probability of muscle invasion of bladder cancer is predicted. 4) Models predictive of pT stage and prognosis of upper tract urothelial cancer patients have been developed by using systemic immune-inflammation index along with clinical and imaging parameters. 5) Ureterorenoscopy could be associated with worse prognosis of a subset of high-risk upper tract urothelial cancer patients undergoing radical nephroureterectomy.

研究分野：尿路上皮癌

キーワード：膀胱癌 分子サブタイプ分類 化学放射線療法 癌幹細胞 上部尿路上皮癌 筋層浸潤 予後

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、国外の複数施設から網羅的ケノム解析に基づく膀胱尿路上皮癌の分子サブタイプ分類が提唱され、予後と化学療法治療効果との関連性が報告されている。今後乳癌と同様、尿路上皮癌 (UC) の分子サブタイプ分類が治療方針決定に応用されることが予想される。乳癌では4種類の分子の免疫組織染色による簡素な分子サブタイプ分類が実用化されているが、UC では未だ提示されていない。

2. 研究の目的

本研究は、癌の治療耐性と浸潤・転移能に関連する癌幹細胞性に着目し、癌幹細胞マーカーを含む可及的少数分子の免疫組織染色の組合せによる予後と治療抵抗性を反映する、簡素で実用的な UC の分子サブタイプ分類を作成することを目的とする。本研究では、作成した分子サブタイプ分類の UC 患者の治療方針決定における有用性も評価する。

3. 研究の方法

(1) 既存の分子サブタイプ分類法として最も簡便な Lund 分類を用いて筋層浸潤性膀胱癌に対する化学放射線療法の治療効果と分子サブタイプ分類との関連を探索的に検討した。

(2) 癌幹細胞性の観点から興味深い尿路上皮由来の癌肉腫症例について幹細胞および分子マーカーの発現解析を行った。

本研究期間中に GATA3, CK5/6 発現パターンに基づく免疫組織染色による簡素な分子サブタイプ分類が提示された[J Pathol 2019: 247:563-573]ため、残りの研究期間に UC 患者の治療方針決定に関わる以下の探索的臨床研究を行った。

(3) MRI 所見に基づく膀胱癌の筋層浸潤予測モデルを、ViRADS に拡散係数 (ADC 値) を組み込んで作成した。

(4) 上部尿路上皮癌 (UTUC) の臨床 T 病期診断は画像診断が向上した現在においてもなお診断精度が低いという問題点がある。そのため、腎尿管全摘除に際しリンパ節郭清 (筋層浸潤癌症例が至適対象) や術前化学療法 (予後不良症例) の至適症例の選択が困難となっている。画像および臨床情報に加えて、systemic immune-inflammation index (SII) を組み込んだ筋層浸潤および予後不良症例の術前予測モデルを作成した。

(5) UTUC の確定診断に腎盂尿管鏡 (URS) が実施される。URS は腎盂尿管内圧を高めることで癌細胞を尿管内に押し込むことで疾患予後に悪影響を及ぼすリスクが危惧されているが、これまでそのような報告はなされていない。危惧される事象は高リスクの一部の症例のみに発生しているのではないかと考え、病理学的サブグループに分類して URS 実施の有無と予後との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) 分子サブタイプ分類と化学放射線療法治療効果との関連: urobasal type (URO) は有意に化学放射線療法の近接効果が不良であり、genomically unstable (GU) および squamous cell cancer-like (SCCL) では近接効果が良好であるという知見を得た。一方、生命予後は何れのサブタイプでも同等であった。過去の報告によると、GU と SCCL は膀胱全摘除を受けた筋層浸潤性膀胱癌症例において予後が不良であると報告されている。研究成果と合わせ考えると、GU/SCCL に対し化学放射線療法を行うと良好な治療効果が得られ、予後改善効果が期待されるかもしれない。膀胱全摘除と化学放射線療法による膀胱温存療法の治療選択基準の1つとなりうるかどうかは、今後の前向き試験での検証が必要である。また、この知見を基に、筋層浸潤性膀胱癌に対する化学放射線療法による膀胱温存療法の治療効果および予後を予測するバイオマーカーに関する依頼総説を発行した。

(2) 尿路上皮癌から肉腫様癌への移行における癌幹細胞関与の可能性: 腎盂・尿管・膀胱に多発する、横紋筋肉腫への特異な分化を示す尿路上皮癌由来の癌肉腫症例の摘出検体を用いて各種分子発現解析を行った結果、尿路上皮癌成分と肉腫様癌成分は幹細胞マーカーの1つである SOX2 を発現しなかったが、両成分の移行域に存在する腫瘍細胞は SOX2 を強発現した。これら幹

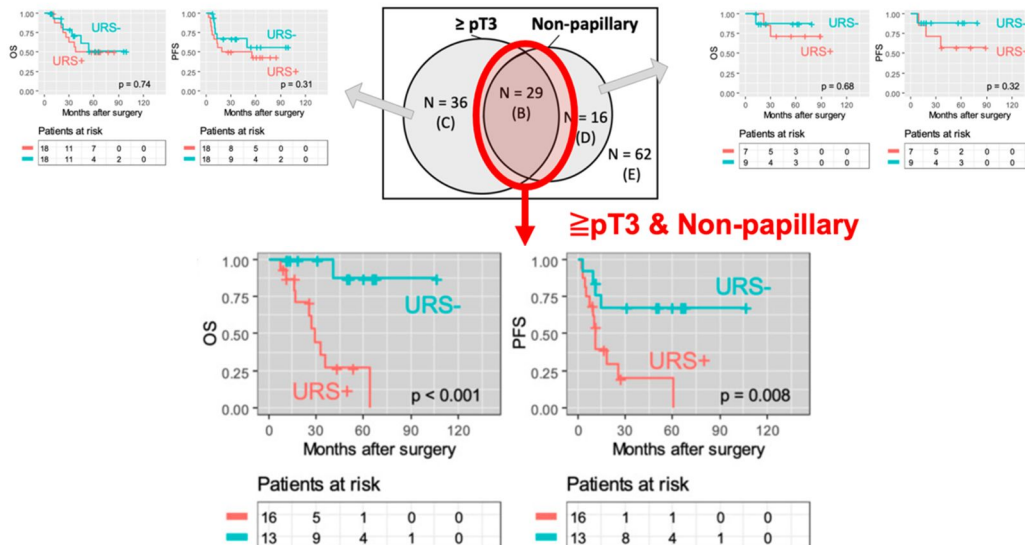
細胞性の高い腫瘍細胞から尿路上皮癌と肉腫様癌が分化・形成された可能性、および尿路上皮癌の癌肉腫への移行に癌幹細胞性が関与する可能性が示唆された。

(3) ViRADS-ADC による筋層浸潤癌の予測：膀胱癌の筋層浸潤の有無を体系的に評価する方法として ViRADS が提唱されている。しかしながら、ViRADS 単独での予測精度は充分とは言えず、膀胱癌の浸潤能と増殖能を反映する ADC 値を組み込んだ筋層浸潤癌予測モデルを作成した。検討コホートにおける筋層浸潤癌の診断精度は、ViRADS で 86%、ADC 値で 79%、ViRADS-ADC で 94% であった。有用性の評価に外部検証が必要である。

(4) SII を用いた UTUC 筋層浸潤および予後予測モデル：筋層浸潤癌予測モデルは、SII>677 と画像診断での cT3 が有意な独立予測因子として同定され、予測精度 (AUC) は 0.804 であった。一方、癌特異的死亡予測モデルは、SII>520, performance status>0, 画像診断での cT3 が有意な独立予測因子として同定され、予測精度は AUC 0.843 であった。本予測モデルはそれぞれ、UTUC に対する腎尿管全摘除の際の所属リンパ節郭清の適応決定や、術前化学療法などの術前補助療法の適応決定に有用と思われる。

(5) URS が UTUC 症例の腎尿管全摘除後の予後に及ぼす影響：143 例のコホートにおいて、全コホートでは URS 実施の有無と予後との関連を認めなかった。サブグループ解析の結果、pT3 かつ非乳頭状癌において URS 実施が疾患進展と全死亡と有意に関連した。URS は、諸臨床データから高リスク UTUC が疑われる症例には極力実施しないことが望ましいと思われる。

Prognostic effects of URS in pathological subgroups



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Kobayashi Shuichiro, Ito Masaya, Takemura Kosuke, Suzuki Hiroaki, Yonese Ichiro, Koga Fumitaka	4. 巻 27
2. 論文標題 Preoperative models incorporating the systemic immune-inflammation index for predicting prognosis and muscle invasion in patients with non-metastatic upper tract urothelial carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 574 ~ 584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02088-3	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 Sakamoto Kazumasa, Ito Masaya, Ikuta Shuzo, Nakanishi Yasukazu, Kataoka Madoka, Takemura Kosuke, Suzuki Hiroaki, Tobisu Ken-Ichi, Kamai Takao, Koga Fumitaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Detection of Muscle-Invasive Bladder Cancer on Biparametric MRI Using Vesical Imaging-Reporting and Data System and Apparent Diffusion Coefficient Values (VI-RADS/ADC)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bladder Cancer	6. 最初と最後の頁 161 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BLC-190267	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 Tanaka Hajime, Yoshida Soichiro, Koga Fumitaka, Toda Kazuma, Yoshimura Ryoichi, Nakajima Yutaka, Sugawara Emiko, Akashi Takumi, Waseda Yuma, Inoue Masaharu, Kijima Toshiki, Yokoyama Minato, Ishioka Junichiro, Matsuoka Yoh, Saito Kazutaka, Kihara Kazunori, Fujii Yasuhisa	4. 巻 102
2. 論文標題 Impact of Immunohistochemistry-Based Subtypes in Muscle-Invasive Bladder Cancer on Response to Chemoradiation Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics	6. 最初と最後の頁 1408 ~ 1416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2018.06.030	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 Koga Fumitaka, Takemura Kosuke, Fukushima Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Biomarkers for Predicting Clinical Outcomes of Chemoradiation-Based Bladder Preservation Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2777 ~ 2777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19092777	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 Takemura Kosuke, Motoi Toru, Tonooka Akiko, Funata Nobuaki, Nakanishi Yasukazu, Kataoka Madoka, Ito Masaya, Sakamoto Kazumasa, Suzuki Hiroaki, Tobisu Ken-ichi, Koga Fumitaka	4. 巻 x
2. 論文標題 Multifocal Synchronous Upper Urinary Tract Carcinosarcoma (Sarcomatoid Carcinoma) With Rhabdomyoblastic Differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 x ~ x
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1066896919828111	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 Yonese Ichiro, Ito Masaya, Waseda Yuma, Kobayashi Shuichiro, Toide Masahiro, Takazawa Ryoji, Koga Fumitaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Adverse Prognostic Impact of Diagnostic Ureterorenoscopy in a Subset of Patients with High-Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Radical Nephroureterectomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3962 ~ 3962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14163962	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 -

[学会発表] 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Fumitaka KOGA
2. 発表標題 Prediction models of muscle-invasive and locally advanced upper tract urothelial cancer incorporating diffusion-weighted MRI
3. 学会等名 EAU annual meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumitaka KOGA
2. 発表標題 MODELS PREDICTING MUSCLE-INVASIVE AND LOCALLY ADVANCED UPPER TRACT UROTHELIAL CANCER INCORPORATING DIFFUSION-WEIGHTED MRI
3. 学会等名 AUA meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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	元井 亨 (Motoi Toru) (50291315)	東京都立駒込病院(臨床研究室)・病理科・医長 (82685)	
研究 分担者	竹村 公佑 (Takemura Kosuke) (60810942)	東京都立駒込病院(臨床研究室)・腎泌尿器外科・後期臨床 研修医 (82685)	

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
---------	---------