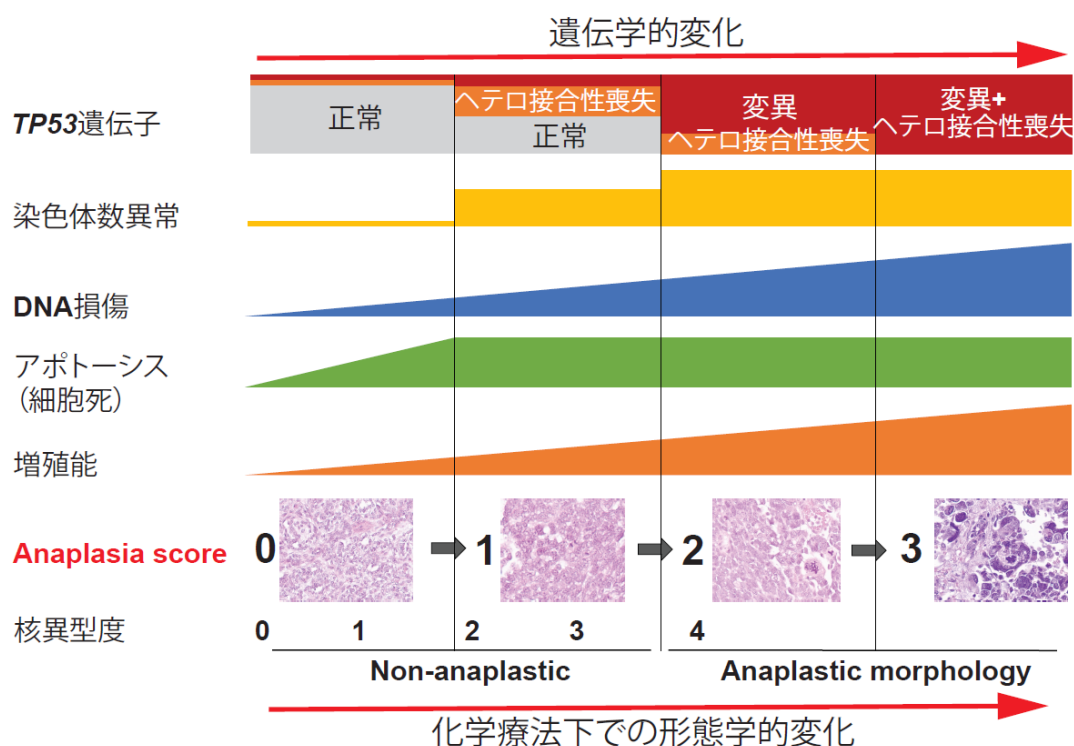


Wilms 腫瘍の予後不良なタイプ「Anaplasia histology」の発生 および化学療法耐性獲得機序を解明 ～Wilms 腫瘍患者のさらなる生存率向上への布石～

【ポイント】

- ・小児腎臓腫瘍である Wilms 腫瘍^{*1}の中で、予後不良サブタイプである Anaplasia histology が、化学療法耐性を示す機序を解明しました。
- ・Anaplasia histology がどのように発生してくるのかを、詳細な病理学的および遺伝学的検討より明らかにしました。



【要旨】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の宇野 枢 (うの かなめ) 大学院生 (名古屋大学・ルンド大学国際連携総合医学専攻 (ジョイント・ディグリー・プログラム)) は、スウェーデンのルンド大学 Division of Clinical Genetics の David Gisselsson 教授、Linda Homquist Mengelbier 先生との共同研究で、Wilms 腫瘍における Dissuse Anaplasia^{*2} タイプの発生および化学療法耐性を獲得する機序を新たに発見しました。

本研究では、化学療法耐性のため予後不良である Diffuse Anaplasia が、なぜ化学療法に対して抵抗性を示し、どのように発生してくるのかについて明らかにしました。現在、小児腎臓腫瘍で最も頻度の高い Wilms 腫瘍の予後は改善されてきておりますが、Diffuse Anaplasia では強い化学療法抵抗性を示し、依然として予後不良です。これまではなぜ Diffuse Anaplasia が化学療法抵抗性を示すのか、そしてどのようにして発生してくるのかについては不明なままでした。本研究は、スウェーデンとイタリアの共同研究として実施し、27 例の Wilms 腫瘍患者の検体から、787 サンプルを回収して、詳細な病理学的および遺伝学的検討を行いました。その結果、

Diffuse Anaplasia の細胞は、化学療法による高度な DNA 損傷が認められるにも関わらず、活発な増殖能を有していることを明らかにしました。さらに、Anaplasia の形態を取る前の段階から、細胞の形態変化が始まっており、これらの細胞は増殖速度が早くなっている一方で、DNA 損傷の蓄積が始まっている経過を明らかにしました。約半数の細胞では、癌抑制遺伝子である *TP53*^{*3} の欠失が起きていることを確認しました。この状態が、Anaplasia 発生に重要な *TP53* の変異に対する強い選択圧となっており、*TP53* 変異を獲得した細胞のみが、化学療法使用下でも生存することのできる Diffuse Anaplasia として増殖してくることを示しました。この特性を理解することで、Wilms 腫瘍患者のさらなる予後改善が期待されます。

本研究成果は、2023 年 11 月 10 日付 アメリカ・カナダ病理学会雑誌『Modern Pathology』に先行掲載されました。

1. 背景

Wilms 腫瘍は、腎芽腫ともよばれる腎臓より発生する悪性腫瘍で、主に小児期に好発する腫瘍です。症状は乏しく、小児期に腹部膨満で発見されることが多い腫瘍で、小児期では7番目に多い固形腫瘍です。現在、Wilms 腫瘍の予後は著明に改善されてきており、5 年生存率は約 90%に達しています。その一方で、Diffuse Anaplasia と呼ばれる組織型では、強い化学療法耐性のため予後が著しく不良となることが知られています。Diffuse Anaplasia に対しては、非常に強力な化学療法を使用して治療が行われておりますが、このタイプがなぜ強い化学療法抵抗性を示すのか、また予後良好なタイプからどのようにして発生してくるのかという点については不明なままでした。今回の研究では国際多施設共同研究として、多くの Wilms 腫瘍患者から多数のサンプリングを実施し、詳細な病理学のおよび遺伝学的な解析を行うことで、これらの疑問に対しての検討を行いました。

2. 研究成果

Wilms 腫瘍 27 症例の腫瘍を細かく分画し、合計 787 サンプルでの検討を行いました。まず、免疫染色にて、細胞の形態を詳細に検討しました。Anaplasia タイプで特徴的に見られる 3 つの細胞を基に、各サンプルに対して 0-3 点のスコアリングを実施しました。このスコアリングにより、どのサンプルが Anaplasia の形態を示すかを、遺伝学的解析の前に明らかにしました。免疫組織学的な検討では、細胞増殖と 2 本鎖 DNA 損傷の状況を確認しました。その結果、Anaplasia 細胞は、DNA 損傷が高度であっても、生存し、増殖できることを明らかにしました。この結果は、抗癌剤が細胞の DNA に損傷を与えることによって、細胞死を引き起こすという概念を揺るがす結果で、非常に興味深い結果であると考えています。

Anaplasia は *TP53* という遺伝子に変異が起こることが知られています。*TP53* は正常細胞では DNA 損傷が起きた時に、異常な分裂を抑制する非常に重要な遺伝子です。今研究では詳細な遺伝学的検討により、この *TP53* 遺伝子に変異が起こる前に、増殖のスピードが早くなる一方で、DNA 損傷が蓄積していくことを発見しました。この状態は、*TP53* 遺伝子変異を引き起こすきっかけになっていると考えられ、この *TP53* 遺伝子変異を獲得した細胞のみが、化学療法治療に耐え抜き、生存することができると考えられました。その一つのきっかけとして、*TP53* 遺伝子の片方が消失することが、変異の第一段階になっている可能性を示しました。

3. 今後の展開

DNA 損傷が積み重なっているにも関わらず増殖することができる他の分子学的なメカニズムを検討していく必要があります。このメカニズムを解明することができれば、Wilms 腫瘍での Diffuse Anaplasia タイプの予後を改善させることが可能となると考えられ、Wilms 腫瘍でのさらなる生存率の向上に繋がっていくと考えられます。

4. 用語説明

*1) Wilms 腫瘍: 小児腎臓腫瘍で最も頻度の高い悪性腫瘍。以前の予後は非常に不良な腫瘍であったが、近年の医学の発達により治療法が確立してきたことで生存率が劇的に改善した腫瘍で知られている。腎臓発生での分化不全により起こるとされており、発生過程の様々な組織型を呈する腫瘍である。その中でも Diffuse Anaplasia は最も予後不良のタイプに分類されている。日本を含む北米諸国では、手術を先行している一方で、欧州を中心とするグループでは術前化学療法が広く行われている。

*2) Diffuse Anaplasia: Wilms 腫瘍の 10% を占め、最も予後不良な組織型に分類される。組織中に Multipolar mitosis、Enlarged nuclei、Hyperchromasia cell という特徴的な細胞が見られ、TP53 変異が重要な遺伝子変異として知られている。このタイプが病理学的に診断された場合には、4 種類の化学療法の組み合わせを長期間使用する非常に強度の高い治療が実施されるが、再発率は依然として高度であり、Wilms 腫瘍による死亡の約 50% を占める。

*3) TP53: 最も有名な癌抑制遺伝子の一つ。正常な細胞では、遺伝子の損傷などが起きると活性化し、細胞増殖を抑制することで、異常な細胞の増殖を防ぐ重要な役割を担っている。多くの悪性腫瘍ではこの遺伝子に変異していることが知られている。特に、一部の遺伝子に変異することにより、機能を喪失したタンパク質が大量に産生される変異が癌化に重要とされている。

5. 支援・謝辞

この研究は名古屋大学とスウェーデンのルンド大学との間で結ばれたジョイント・ディグリー・プログラムの一環として、スウェーデンを主研究施設として実施しました。The Swedish Childhood Cancer Fund, the Swedish Cancer Society, the Swedish Research Council, the Royal Physiographic Society, the Associazione Bianca Garavaglia Onlus および名古屋大学ジョイント・ディグリー・プログラム奨学金による研究支援を頂き実施しました。

【論文情報】

雑誌名: Modern Pathology

論文タイトル: A Gradual Transition Toward Anaplasia in Wilms Tumor Through Tolerance to Genetic Damage

著者名・所属名:

Kaname Uno^{a,b}, Bahar Rastegar^a, Caroline Jansson^a, Geoffroy Durand^a, Anders Valind^{a,c}, Subhayan Chattopadhyay^a, Alessia Bertolotti^d,

Sara Ciceri^{e,f}, Filippo Spreafico^g, Paola Collini^h, Daniela Perotti^{e,f},
Linda Holmquist Mengelbier^a, David Gisselsson^{a,i,j}

a. Division of Clinical Genetics, Department of Laboratory Medicine, Lund University, Lund, Sweden

b. Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

c. Childhood Cancer Center, Skåne University Hospital, Lund, Sweden

d. Diagnostic and Molecular Research Lab, Department of Advanced Diagnostics, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

e. Molecular Bases of Genetic Risk and Genetic Testing Unit, Department of Experimental Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

f. Predictive Medicine: Molecular Bases of Genetic Risk, Department of Experimental Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

g. Pediatric Oncology Unit, Department of Medical Oncology and Hematology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

h. Soft Tissue Tumor Pathology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

i. Division of Oncology-Pathology, Department of Clinical Science, Lund University, Lund, Sweden

j. Division of Clinical Genetics and Pathology, Department of Laboratory Medicine, Lund University Hospital, Skåne Healthcare Region, Lund, Sweden

DOI: [10.1016/j.modpat.2023.100382](https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100382)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Mod_231228en.pdf

【関連情報】

[インタビュー記事「小児がんと卵巣がんの意外な共通点、研究留学で明らかに」\(名大研究フロントライン\)](#)