

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 石川修平

### 学位論文題名

#### 腎盂尿管癌症例における膀胱内再発・転移と予後に関する検討

**【背景と目的】**尿路上皮癌は上部尿路（腎盂，尿管）と下部尿路（膀胱，尿道）の尿路上皮より発生する腫瘍である。膀胱に多いが，約 5-10%の頻度で上部尿路にも発生する (Hall, 1998)。尿路上皮癌は多発・再発しやすい特徴を有し，その原因として腫瘍細胞の播種 (seeding) が主因とされる (Habuch, 1993)。腎盂尿管癌（腎盂癌や尿管癌）では，根治的治療である腎尿管全摘除術を実施しても 20-50%の症例で膀胱内再発をきたし (Hendin, 1999; Raman, 2010)，また 60%の症例で診断時すでに浸潤性腫瘍であり，予後は不良である (Babjuk, 2008)。近年の細径尿管鏡および生検鉗子を代表とする補助診断器具の進歩により，鮮明な画像で観察することが可能になるとともに，診断目的の組織採取も可能になっている。さらに症例によっては，腎温存を目指した尿管鏡下治療も可能となっている (Thompson, 2008)。しかし腎盂や尿管は壁が薄く内腔も狭いため，理論的には尿管鏡操作や尿路内圧の上昇により腎盂尿管壁の損傷や尿路外への溢流が生じ，壁内リンパ脈管へ腫瘍細胞が逸脱する可能性がある。また，尿管鏡操作により腫瘍細胞の尿路内への播種が惹起される可能性も考えられるが，これらの点について多数例を用い検討した研究はない。腎盂尿管癌術後の膀胱内再発については，年齢，膀胱癌の既往や合併，原発巣の腫瘍径，腫瘍多発，尿管発生，深達度，異型度が有意な臨床病理学的因子であるとされる (Raman, 2005; Zigeuner, 2006)。予後に関しては，異型度，深達度，リンパ節転移，リンパ脈管浸潤，上皮内癌 (CIS) の随伴，腫瘍多発，尿管発生が独立した予後因子であると報告されている (Chromecki, 2011; Otto, 2011)。しかし，診断的尿管鏡の実施を臨床的因子に加え検討されたことはない。一方，前述のように腎盂尿管癌は診断時より浸潤性腫瘍で，腎尿管全摘除術を施行しても高率に転移が出現するという問題がある。腫瘍内微小環境は癌の形成と進展に大きく関与することが知られており (Albini, 2007)，中でも腫瘍の血管新生は癌の増殖と転移に重要な役割を果たしている (Folkman, 1995)。尿路上皮癌をはじめとする多くの癌で，腫瘍の悪性度と血管新生能、微小血管密度 (Microvessel density: MVD) および予後との間に相関関係が報告され (Fidler, 1998; Inoue, 2000)，癌治療における腫瘍血管新生の制御は極めて重要と考えられる (Kerbel, 2006)。近年，血管の主要な構成成分である血管内皮細胞 (EC: endothelial cell) を腫瘍組織から分離培養することが可能となり，腫瘍血管内皮細胞

(TEC:Tumor endothelial cell) が正常血管内皮細胞 (NEC: Normal endothelial cell)とは異なる性質を有することが明らかになってきている。NECと比較して、TECは高い増殖能および運動能を有し、低栄養下での生存能も高い(Matsuda, 2009; Hida, 2004)。またTECでは血管新生因子を含む増殖因子受容体の発現が亢進するとともに、血管新生因子に対する感受性が高いことが示されている(Hida, 2004; Amin, 2006)。さらにTECは染色体異常を有し遺伝学的に不安定で、TEMs (Tumor endothelial markers) やAPN (Aminopeptidase N) 等の特異な遺伝子を発現していることが報告されている(St Croix, 2000; Pasqualini, 2002)。TECの生物学的特性が次第に明らかになってきていたが、MVDの異なる腫瘍間や転移能の異なる腫瘍間でTECの生物学的特性の違いがあるか、などの点は未だに不明である。

**【方法】** 主研究では、腎盂尿管癌に対する診断的尿管鏡が、腎尿管全摘除術後の膀胱内再発率の上昇や癌特異的生存率の悪化など臨床的な問題を引き起こすかについて、208症例を対象に検討を加える。基礎研究では、転移能に差があるヒト腫瘍細胞株(高転移株、低転移株)を用い、それぞれのヌードマウス移植腫瘍から分離培養したTECを用いてその特性を比較検討する。

**【結果】** 主研究の結果、腎盂尿管癌に対する診断的尿管鏡は膀胱内再発および癌特異的生存率には影響を与えない事が明らかになった。さらに腫瘍の部位(下部尿管)は、腎盂尿管癌術後の膀胱内再発の有意な危険因子であることが判明した。また腎盂尿管癌の臨床病理学的因子のうち、リンパ脈管浸潤の有無は有意な予後因子であり、深達度とリンパ節転移の有無が独立した予後因子であった。基礎研究の結果、低転移性腫瘍由来の血管内皮細胞と比較して、高転移性腫瘍由来の血管内皮細胞は高い増殖能や運動能およびVEGF-Aに対する感受性を有し、血管新生因子やその受容体、幹細胞マーカー、接着因子の遺伝子発現が亢進していた。

**【考察と結論】** 今回の主研究によって腎盂尿管癌に対する診断的尿管鏡は、その後の臨床経過に悪影響を及ぼさない事が明らかになった。尿管鏡操作によって理論的には腫瘍細胞の迷入や播種が起り得るため、これまで我々は診断的尿管鏡や尿管鏡を用いたが内視鏡的治療を施行する際に、その後の臨床経過に悪影響を及ぼす事を危惧していた。泌尿器科医のそのような懸念を払拭する意味で、本研究の結果は意義深いものであったと考えられる。今後、腎盂尿管癌に対する腎温存治療の普及によって、尿管鏡がますます重要な役割を果たすようになると思われる。治療の適応の決定に際して、リンパ脈管浸潤や深達度、および腫瘍の微小血管密度等の重要な予後因子を正確に診断するためにも、生検鉗子等の診断補助器具も含む更なる発達を期待したい。また、基礎研究によって転移能の異なる腫瘍間では、それぞれの腫瘍血管内皮細胞の生物学的特性にも差があることが示された。血管新生因子をターゲットとした分子標的薬が次々に臨床使用されつつあり、今後腎盂尿管癌を含め尿路上皮癌にも適応が拡ると考えられている。腫瘍血管内皮細胞の特異性を解明することで、尿路上皮癌においても腫瘍特異的な血管新生阻害療法が樹立される可能性に期待したい。