

◀総説▶

転座型腎細胞癌 up-to-date

¹黒田 直人 ¹吾妻 美子 ¹和田有加里,
¹井上 香 ¹小原 昌彦 ¹水野 圭子,
²小居 浩之 ²奈路田拓史 ²田村 雅人 ²中村章一郎

要旨：転座型腎細胞癌は Xp11.2転座型腎細胞癌, 6p21 転座型腎細胞癌, ALK 転座型腎細胞癌に分類されるが, 後二者については報告例も少なく, 十分に認知されているとは言い難い. したがって, これらの疾患を概説する.

はじめに

Xp11.2 転座型腎細胞癌が 2004 年の WHO 分類に出現し, 2013 年の ISUP 分類では 6p21 転座型腎細胞癌も国際分類に加えられ, ALK 転座型腎細胞癌も暫定的疾患として紹介された. Xp11.2 転座型腎細胞癌は 6p21 転座型腎細胞癌とともに MiTF/TFE family の転座型腎細胞癌としてグループ化される傾向にある.¹

この項ではこの3つの転座型腎細胞癌について解説したい.

各疾患の紹介

1) Xp11.2 転座型腎細胞癌

主として小児若年成人に発生する腫瘍として知られているが, 成人での報告例も増加している. 10-15% の症例では小児期に化学療法の既往がある. 成人での発生頻度は 1.4-1.6% と見積もられている. 2 染色体 Xp11.2 上に存在する *TFE3* 遺伝子が様々な染色体上に存在する遺伝子と融合することによって生じる腎疾患であり, パートナー遺伝子としては染色体 17q25 上に存在する *ASPL*, 1q21 上に存在する *PRCC*, 1p34 に存在する *PSF*, Xq12 に存在する *NonO*, 17q23 に存在する *CLTC* などが知られているが, 3q23 上に存在する遺伝子は未だ判明していない.^{1,2} これらのうちで頻度の高いものは *ASPL-TFE3*, *PRCC-TFE3* の融合遺伝子を形成するもので

ある. 症状としては血尿, 腹部腫瘍, 腹痛, 体重減少などがある. 肉眼的には境界明瞭な腫瘍を形成するが, 被膜形成はない. 断面では黄褐色調を呈し, 出血, 壊死もしばしばみられる. 組織学的には *ASPL-TFE3* では淡明細胞と好酸性腫瘍細胞が混在して増殖し, 細胞質の豊富な腫瘍細胞もみられ, 細胞境界は明瞭で, クロマチンは水疱状で, 核小体が目立つ. 胞巣状の増殖がみられ, 偽乳頭状の増殖もみられる. 間質には硝子結節や砂粒体がみられる (図 1).^{2,3} 一方 *PRCC-TFE3* では細胞質の豊富な腫瘍細胞は目立たず, 胞巣状や充実性の増殖を主体とし, 乳頭状の増殖もみられる. 間質変化は概して目立たない. 免疫染色上は融合遺伝子の形成により TFE3 蛋白が過剰発現するので, TFE3 の 2+ (弱拡大にて容易に認識できる程度) 以上の核内発現をもって通常診断するが, 偽陽性になることもあるので, 適切な陽性コントロールと陰性コントロー

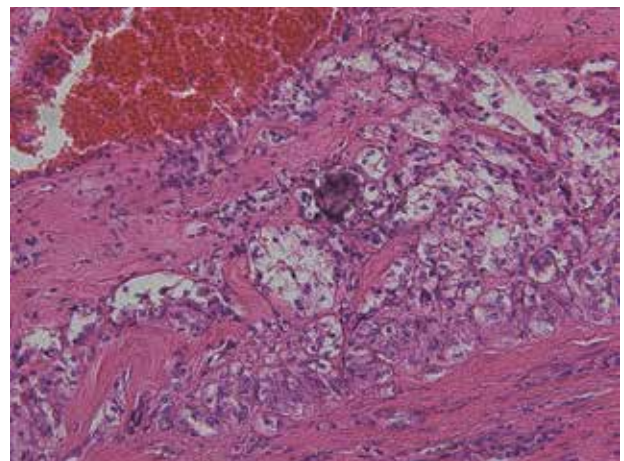


図 1. Xp11.2 転座型腎細胞癌の組織像. 腫瘍細胞が胞巣状に増殖しており, 間質に砂粒体が認められる.

¹高知赤十字病院 病理診断科

²高知赤十字病院 泌尿器科

ルを置くことが望まれる。Melan A, Melanosome (HMB-45)などのメラノーマーカーも陽性になることがあるが、*PSF-TFE3*, *CLTC-TFE3*にその傾向が強いようである。電子顕微鏡的に*ASPL-TFE3*では細胞質内に菱形顆粒が認められる。⁴ 診断の確定にはRT-PCR解析によって融合遺伝子を同定することが確実であるが、凍結切片を必要とする。パラフィン切片ではFISH法により、*TFE3*遺伝子が分裂していることを確認することで診断可能である。予後については小児の*ASPL-TFE3*では進行したものでみつかることが多いが、経過としては早期に死亡に至る症例は少ない。一方、成人ではより予後が不良なことがしばしば報告されている。他の腎細胞癌と大きく異なる特徴としてはリンパ節転移が多い点であり、若年成人で術前診断にてリンパ節転移が目立つ症例ではこの疾患を考慮すべきである。

2) 6p21 転座型腎細胞癌

この疾患も小児および若年成人を主体に発生する腎腫瘍であるが、成人例も報告されている。染色体6p21上に存在する*TFEB*遺伝子と11q12上に存在する*Alpha*遺伝子が融合することによって発生する。⁵ Xp11.2転座型腎細胞癌よりも頻度が少なく、1%未満と推定される。報告例は未だ少ないが、肉眼的所見として主たる腫瘍の辺縁に衛星結節が存在することが特徴ではないかと筆者は推察している。⁶ 組織学的には大型腫瘍細胞と小型腫瘍細胞の増殖からなり、小型腫瘍細胞が基底膜様物質を取り囲みロゼット様の構造を呈することが特徴である(図2)。^{5,7,8} 最近、我々はこの腫瘍がライソゾーム様構造と密接に

関係していることを同定した。⁹ 予後については報告例が少なく不明であり、今後の症例の集積による解析が必要であるが、Xp11.2転座型腎細胞癌よりも良好との報告も出ている。¹⁰

3) ALK 転座型腎細胞癌

報告例は世界で未だ7例である。2p23上に存在する*ALK*遺伝子と*VCL*, *TPM3*, *EML4*などの遺伝子と転座をきたすことによって生ずる。欧米では組織学的にも細胞遺伝学的にも腎髄質癌との関連が強く示唆されているが、我が国のものは欧米のものとは性質が異なることを我々は同定した。組織学的には肺癌と類似して粘液を背景として篩状に増殖するパターンを確認しており(図3)、乳頭状の増殖を背景に粘液や砂粒体の沈着をみる例を経験した。11,12免疫染色ではALK蛋白が陽性になるが、通常のALK1クローンを使用した免疫染色では陰性ないしは弱陽性なので、iAEP(intercalated antibody enhanced polymer)法などで感度を上昇させる免疫染色が非常に有用である。¹¹ 確定診断にはALK遺伝子のFISHが有用である。予後は症例が少なく、未だ不明であり、今後の症例の集積による検討が望まれる。^{13,14}

おわりに

転座型腎細胞癌の概要を解説した。Xp11.2転座型腎細胞癌は日本国内でも病理医および泌尿器科医ともに認知度が高まりつつあり、当院への日本全国からくるコンサルテーションの中でも相談症例と

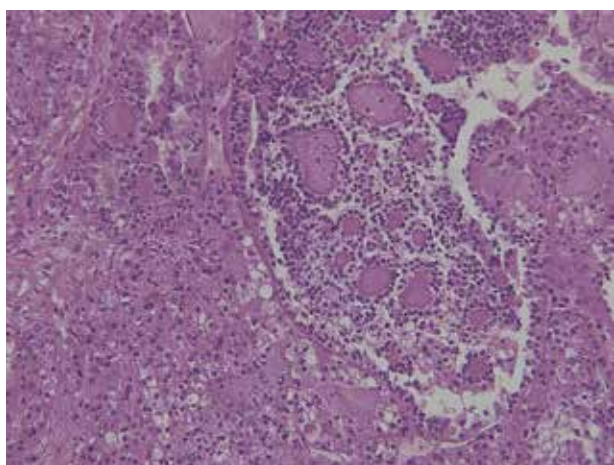


図2. 6p21 転座型腎細胞癌の組織像。大型腫瘍細胞と小型腫瘍細胞から構成され、小型腫瘍細胞は基底膜様物質を取り囲む、ロゼット様を呈する(宮崎県立延岡病院・石原明先生の御厚意による)。

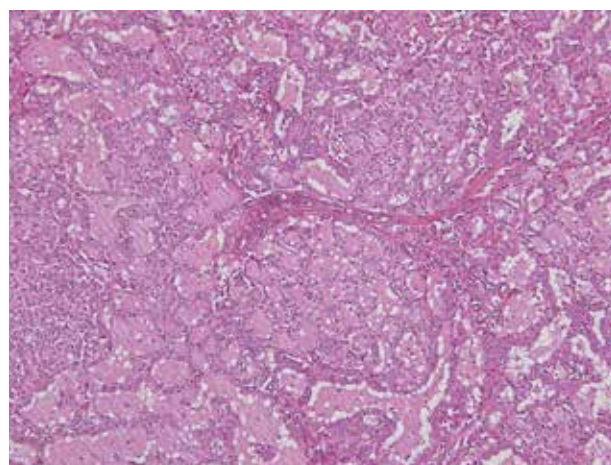


図3. ALK 転座型腎細胞癌の組織像。粘液様間質を背景として腫瘍細胞が篩状に増殖している(がん研究会がん研究所・竹内賢吾先生の御厚意による)。

して多い疾患になりつつある。6p21転座型腎細胞癌は世界的にみても40例ほどの報告にとどまり、今後の臨床病理学的な研究が期待される。ALK転座型肺癌では2年前から保険適用となったALK阻害剤の分子標的療法が著効することが知られており、腎癌領域においてもALK転座型腎細胞癌において分子標的療法の早期導入が期待される疾患であることは言うまでもない。罹患する患者様は若年に発生する傾向が高いのではないかと推察されるので、臨床的意義も大きいものと考えている。筆者はALK阻害剤がALK転座型腎細胞癌においても早く保険的適用になり、ALK腎細胞癌を罹患する患者様が著効するALK阻害剤の分子標的療法の恩恵を受けることができるように国内の講演において、共同研究する必要性を伝えており、2014年6月にチェコで開催された3rd Urogenital Pathology Seminarでも世界中の病理医にその必要性を伝えた。今後のこの領域での医学・医療の発展に心より期待したい。

参考文献

- 1) Nagashima Y, Kuroda N, Yao M. Transition of organizational category on renal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:233-242.
- 2) Kuroda N, Mikami S, Pan CC, Hes O, Michal M, Nagashima Y, Tanaka Y, Inoue K, Shuin T, Lee GH. Review of renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions with focus on pathobiological aspect. *Histol Histopathol* 2012;27:133-140.
- 3) Kuroda N, Katto K, Tanaka Y, Yamaguchi T, Inoue K, Ohara M, Mizuno K, Hes O, Michal M, Lee GH. Diagnostic pitfall on the histological spectrum of adult-onset renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions. *Med Mol Morphol* 2010;43:86-90.
- 4) Yamaguchi T, Kuroda N, Imamura Y, Hes O, Kawada C, Nakayama K. Imprint cytologic features in renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusion in an adult. *Acta Cytol* 2009;53:693-697.
- 5) Kuroda N, Tanaka A, Sasaki N, Ishihara A, Matuura K, Moriyama M, Nagashima Y, Inoue K, Petersson F, Martignoni G, Michal M, Hes O. Review of renal carcinoma with t (6;11) (p21;q12) with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2013;28:685-690.
- 6) 黒田直人 腎腫瘍の稀な病理型と画像所見 日本腎泌尿器疾患予防医学研究会 2013;21:20-22.
- 7) Ishihara A, Yamashita Y, Takamori H, Kuroda N. Renal carcinoma with (6;11) (p21;q12) translocation: Report of a case. *Pathol Int* 2011;61:593-545.
- 8) Petersson F, Vaněček T, Michal M, Martignoni G, Brunelli M, Halbhuber Z, Spagnolo D, Kuroda N, Yang X, Cabrero IA, Hora M, Branzovský J, Trivunic S, Kacerovská D, Steiner P, Hes O. A distinctive translocation carcinoma of the kidney; "rosette forming," t (6;11), HMB45-positive renal tumor: a histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetic study of 4 cases. *Hum Pathol* 2012; 43:726-736.
- 9) Matsuura K, Yokoyama S, Sato F, Nomura T, Mimata M, Moriyama M, Kuroda N, Nagashima Y. Molecular analysis of a case of renal cell carcinoma with t (6;11) (p21;q12) reveals a link to a lysosome-like structure. *Histopathology* 2014;64:306-309.
- 10) Hora M, Urge T, Trávníček I, Ferda J, Chudáček Z, Vaněček T, Michal M, Petersson F, Kuroda N, Hes O. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. *Springerplus* 2014;3:245.
- 11) Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Yuasa T, Yonese J, Kitagawa M, Mano H, Ishikawa Y, Takeuchi K. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer. *Cancer* 2012;118:4427-4436.
- 12) 長嶋洋治, 田辺美樹子, 菅原江美子, 黒田直人, 竹内賢吾 腎癌と融合遺伝子 細胞 2013;45:280-283.
- 13) Kuroda N, Tanaka A. Recent classification of renal epithelial tumors. *Med Mol Morphol* 2014;47:68-75.
- 14) Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y. Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. *Pathol Int* 2013;63:381-390.

