

シンポジウム 6: 泌尿器科がんゲノム医療の最前線

腎癌ゲノム医療最前線 現状と将来展望

熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座

穴見俊樹*・神波大己

抄録:

腎細胞癌において、VHL 遺伝子をはじめとする遺伝子変異が腫瘍発生や進行に関与していることが明らかになり、HIF タンパクの役割に基づく治療法も注目されている。遺伝子変異解析により、遺伝子変異が患者予後の推定などにおいて有用な指標となる可能性が示唆されており、腫瘍特性と臨床転帰との相関関係の解明が進められている。本稿では、これらの研究成果を基に、腎癌におけるゲノム医療の現状と将来展望について概説する。

(西日泌尿, 87: 163-164, 2025)

キーワード: 腎癌, HIF 経路, ゲノムプロファイリング, 個別化医療

遺伝性疾患に伴う腎癌ではこれまでの研究により、様々な原因遺伝子が同定されている。特に、VHL 病の原因遺伝子である VHL 遺伝子の異常は、淡明細胞型腎細胞癌 (ccRCC) の腫瘍形成に深く関与していることが示されている。また、VHL 遺伝子の異常が認められない ccRCC では、TCEB1 遺伝子の変異が HIF タンパクの分解を阻害し、腫瘍発生に寄与するメカニズムも解明されつつあり、ccRCC の 95% で HIF タンパクの異常蓄積が関与していることが報告されている¹⁾。このような分子レベルの知見に基づき、HIF 経路を標的とした新たな治療戦略が発展している。免疫チェックポイント療法および分子標的薬を受けたことのある ccRCC 患者を対象とした第 3 相 LITESPARK-005 試験では、経口 HIF-2 α 阻害剤ベルズチファンが、エベロリムスに比べて無増悪生存期間および客観的奏効率の有意な改善を示した²⁾。この結果は、HIF-2 α 阻害剤が新たな治療選択肢となる可能性を示唆している。

近年の大規模なゲノム解析によって、ccRCC の発症原因について興味深い報告がなされた³⁾。ccRCC の日本人患者の約 7 割に、変異シグネチャー「SBS12」という変異パターンが認められている。このシグネチャーは、日本人特有の腎癌発症に関与している可能性があるが、その誘発要因はまだ明らかにされていない。環境要因が関与している可能性が示唆されているものの、これからの研究によって腎癌の新たな発症要因の同定が期待される。

る。

さらに、腎癌における遺伝子変異は多岐にわたっている。先に述べた HIF タンパクの過剰蓄積に関与する遺伝子異常の他にも、クロマチン修飾に関与する PBRM1, BAP1, SETD2 などの遺伝子変異や、細胞周期の制御異常である CDKN2A 遺伝子変異などが検出されており、これらの遺伝子変異は腫瘍微小環境や臨床転帰の特性予測において有用な指標となる可能性が示唆されている。加えて、遺伝子異常パターンによるグループ分けの研究も進展している。ccRCC におけるドライバー遺伝子の変異パターンに基づき、転移リスクや予後が異なるサブタイプが分類されている。例えば、VHL 変異を持つ単一ドライバーの症例では予後が比較的良好である一方、複数のドライバー遺伝子変異を早期に固定した症例では転移リスクが高く、予後が不良であることが報告されている⁴⁾。さらに、遺伝子異常数による Adjuvant Pembrolizumab 療法の治療適応の細分化も試みられている。VHL 遺伝子および他の 11 遺伝子の異常に基づき、遺伝子異常の数に応じた分類がなされている。VHL 単独変異の患者群では再発リスクが低く、複数の変異を有する患者群では再発リスクが高いことが示されている⁵⁾。この報告では、遺伝子異常の数によって、再発リスクが異なっており、個別化された治療戦略の実現に向けた新たな視点が得られている。

将来の展望として、日本人に特有な腎癌発症リスク因子の特定や、遺伝子解析により個々の患者で適した予後の推定が可能となり、それに基づいた経過観察や補助療法の必要性のマネジメントが実現する可能性がある。さ

* 〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
TEL 096-373-5240, FAX 096-373-5252
E-mail toshiki_anami@yahoo.co.jp

らに、遺伝情報に基づいた一次治療や二次治療の個別化医療の実現や、新規治療ターゲットの発見が進めば、より効果的な治療戦略の提供が可能となり、腎癌患者の予後改善が期待される。一方で、遺伝子変異と臨床情報との関連性については未解明な点が多いという課題が存在する。また、腎癌では機能喪失型の遺伝子変異が多いため、それらを治療標的とするものの難しさが指摘されている。このように、遺伝子変異に基づいた新規薬剤の開発や既存治療法の最適化が患者の予後改善に寄与することが期待される中、さらなる研究と臨床応用が必要不可欠であると考えられる。

文 献

- 1) Sato, Y. et al.: Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* **45** (8): 860-867, 2013.
- 2) Choueiri, TK. et al.: Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* **391** (8): 710-721, 2024.
- 3) Senkin, S. et al.: Geographic variation of mutagenic exposures in kidney cancer genomes. *Nature.* **629**: 910-918, 2024.
- 4) Turajlic, S. et al.: Deterministic Evolutionary Trajectories Influence Primary Tumor Growth: TRACERx Renal. *Cell.* **173** (3): 595-610, 2018.
- 5) Vasudev, NS. et al.: Application of Genomic Sequencing to Refine Patient Stratification for Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* **29** (7): 1220-1231, 2023.

THE CUTTING EDGE OF GENOMIC MEDICINE FOR RENAL CELL CARCINOMA: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS

TOSHIKI ANAMI AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Abstract

In renal cell carcinoma, gene mutations, including VHL mutations, are known to drive tumor development and progression, with HIF protein-targeted treatments gaining attention. Genetic mutation analysis shows promise for predicting prognosis and clinical outcomes. The present paper reviews the current state of genomic medicine in renal cell carcinoma and discusses future prospects.

(*Nishinohon J. Urol.* **87**: 163-164, 2025)

key words: Renal cell carcinoma, HIF pathway, genomic profiling, precision medicine
