

# 小児腎腫瘍の病理

小児に発生する悪性の腎腫瘍は胎児性腫瘍としての  
ウィルムス腫瘍,小児期に好発する肉腫型の腎腫瘍  
および成人型の腎細胞癌に分類される

## ①ウィルムス腫瘍（腎芽腫）

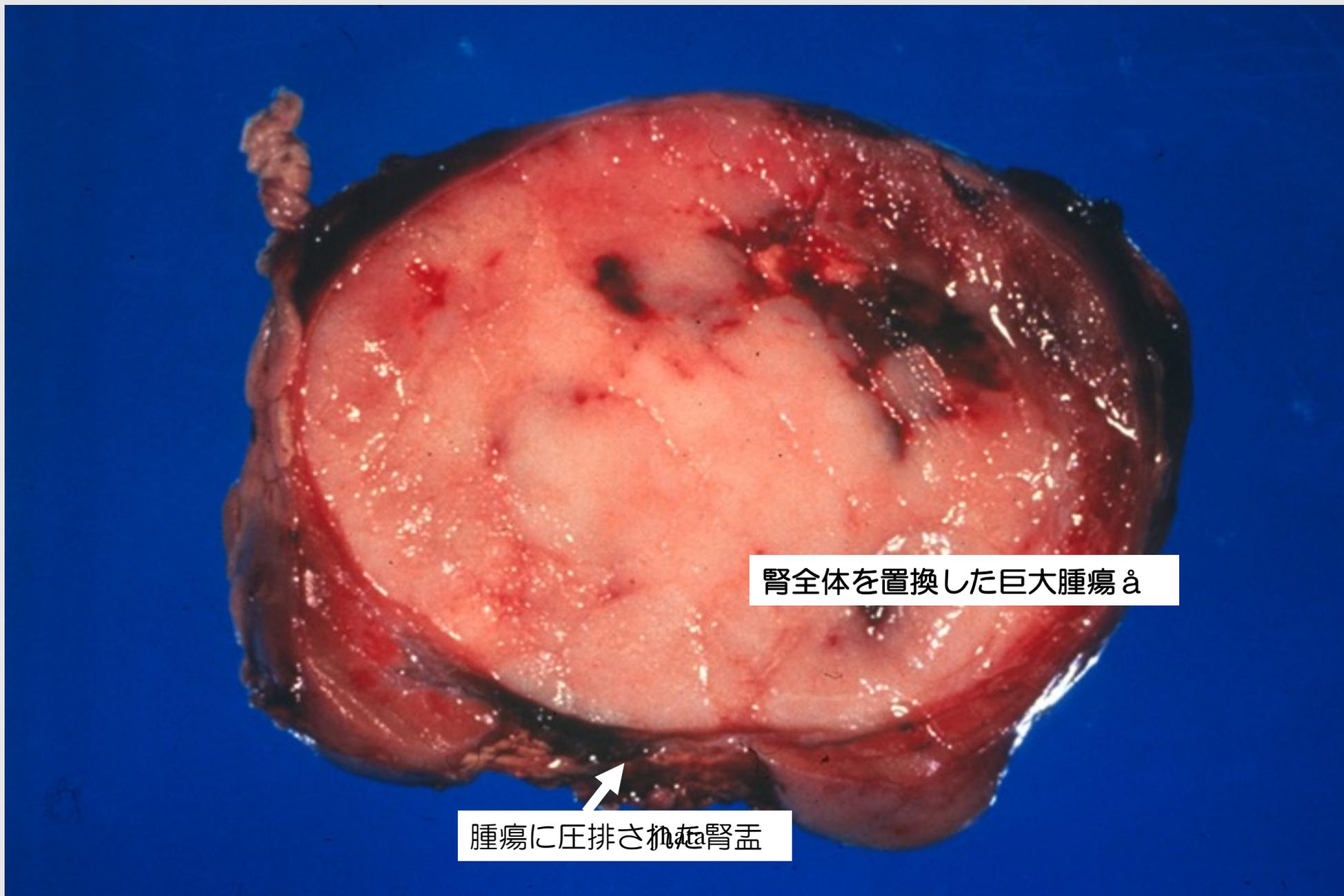
- 腫瘍奇形症候群を伴う

形態形成および腫瘍関連遺伝子が共通する場合生じる

## ②肉腫型腎腫瘍

## ③小児に発生する成人型腎細胞癌

# ウィルムス腫瘍（Wilms tumors, 腎芽腫）



腎全体を置換した巨大腫瘍 a

腫瘍に圧排された腎盂

# ウィルムス腫瘍の特徴

## 1. 形態

後腎組織に由来し，腎の器官形成を模倣する

## 2. 分子遺伝学的特徴

### 1) 染色体異常と奇形（症候群）をともなう

11p13：無虹彩症，WAGR症候群，Dynes-Drash症候群

11p15：Beckwith-Wiedemann症候群

### 2) ウィルムス腫瘍に関連する遺伝子

#### ☆WT1遺伝子

遺伝子座: 11p13

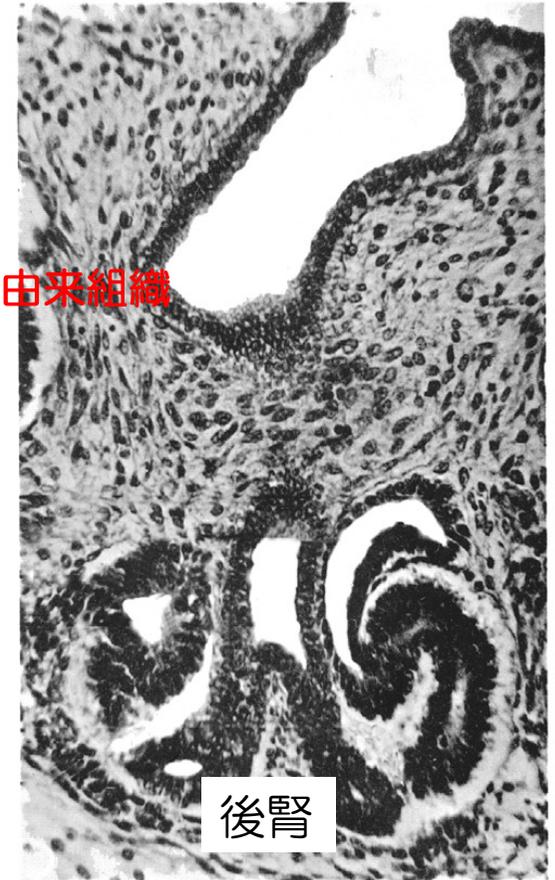
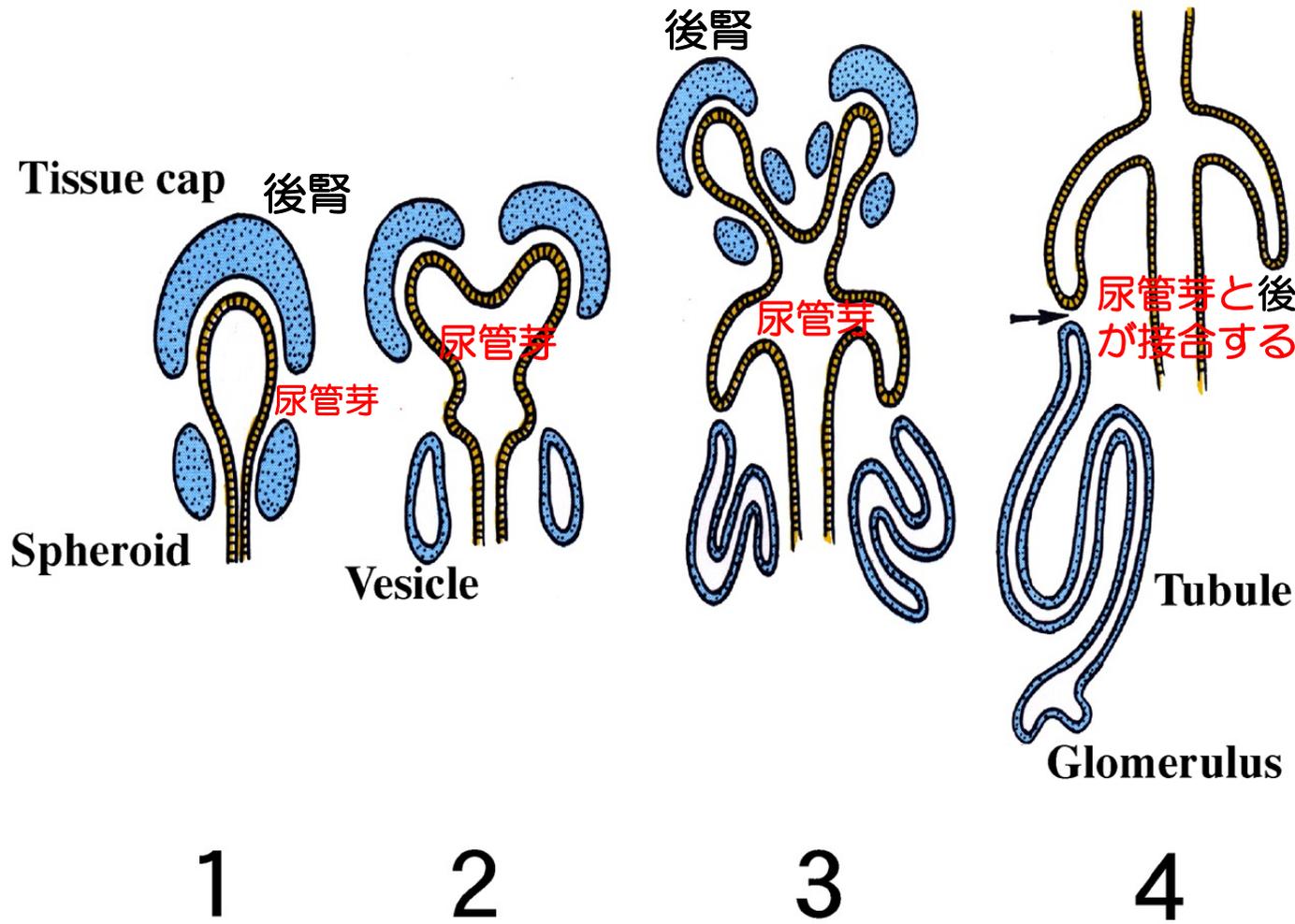
転写因子としての機能

発現器官:

胎児腎，精巣，卵巣（性索および間質細胞）

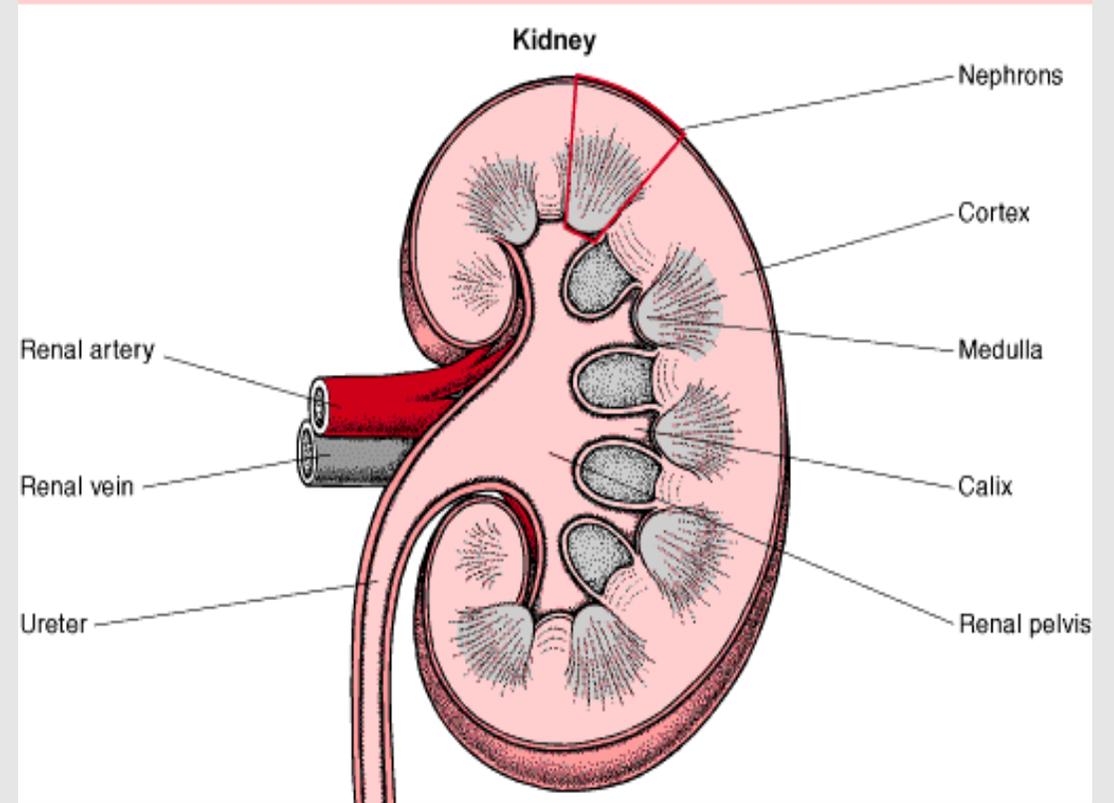
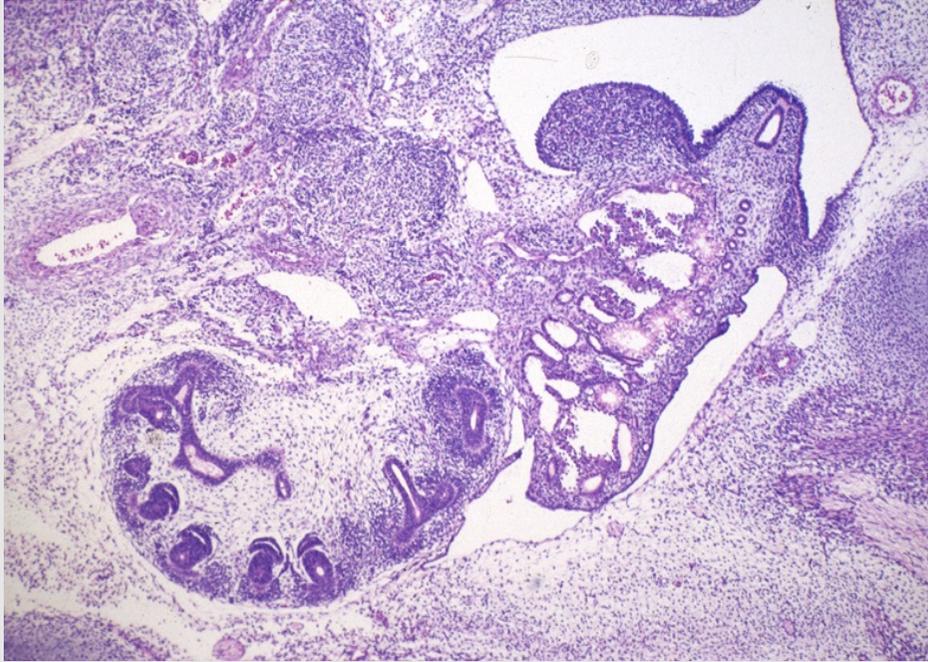
造血細胞，中皮細胞

# 腎臓の発生 Nephrogenesis



# 腎臓の発生

← 胎生6週(体長1.5cm)の腎臓

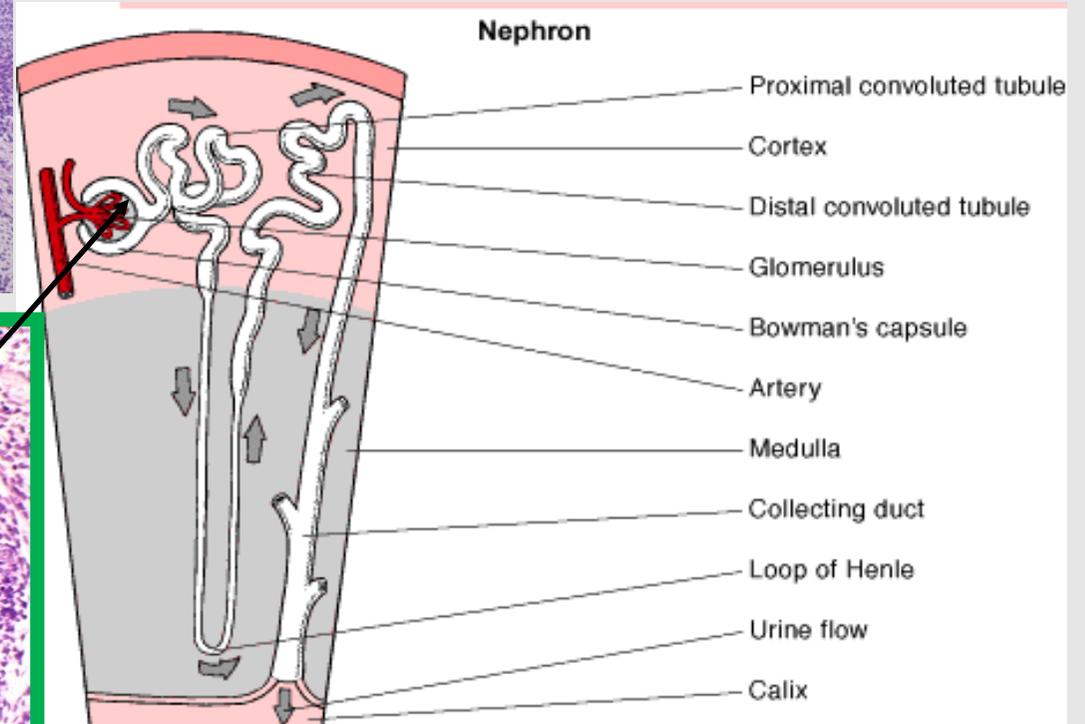
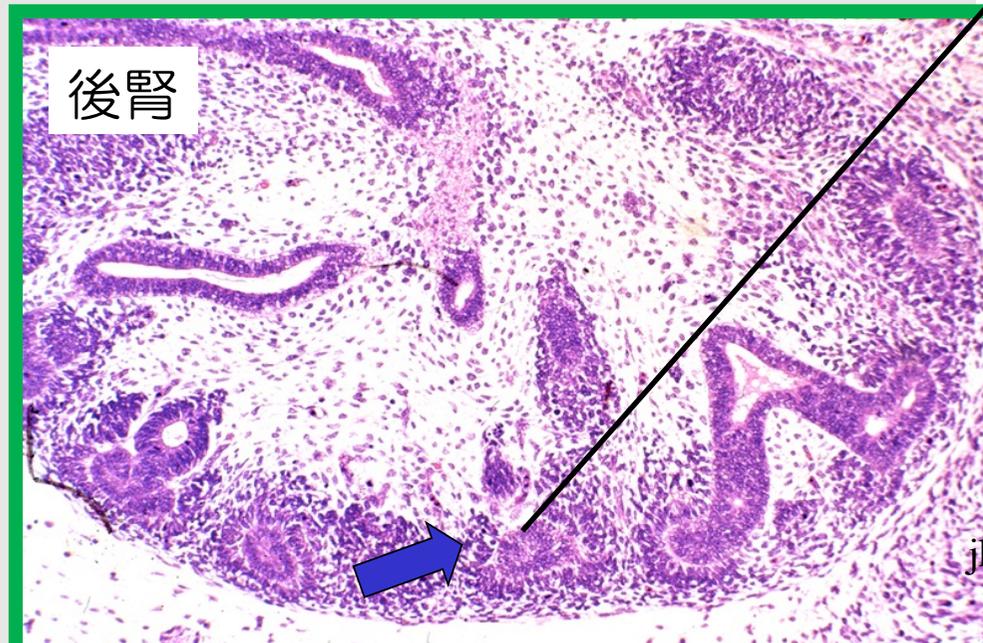
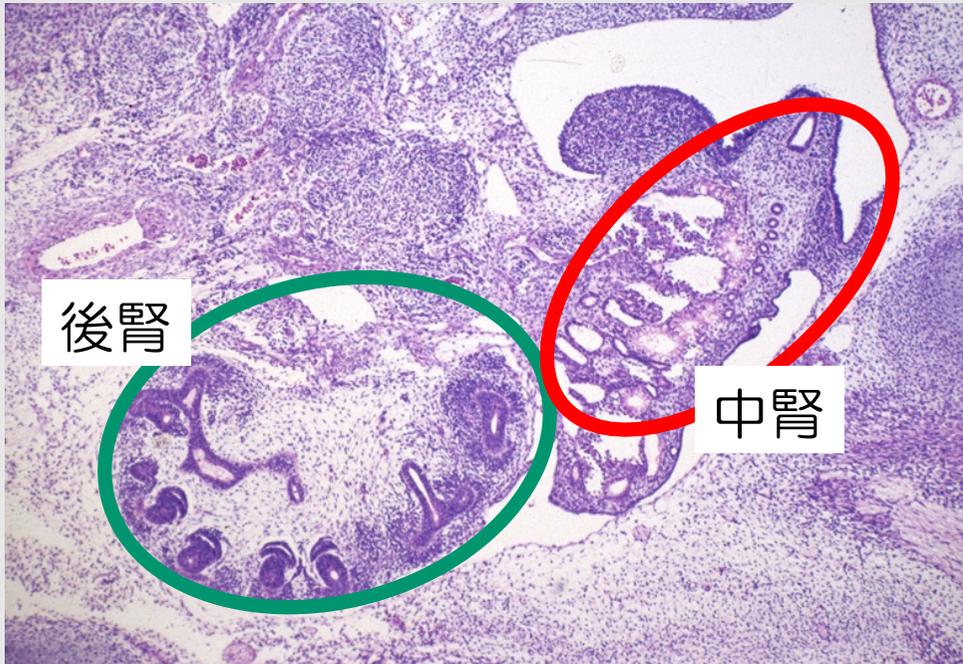


← 成人の腎臓  
jhata

# 腎臓の発生

後腎組織から糸球体  
および近・遠位尿細管分化

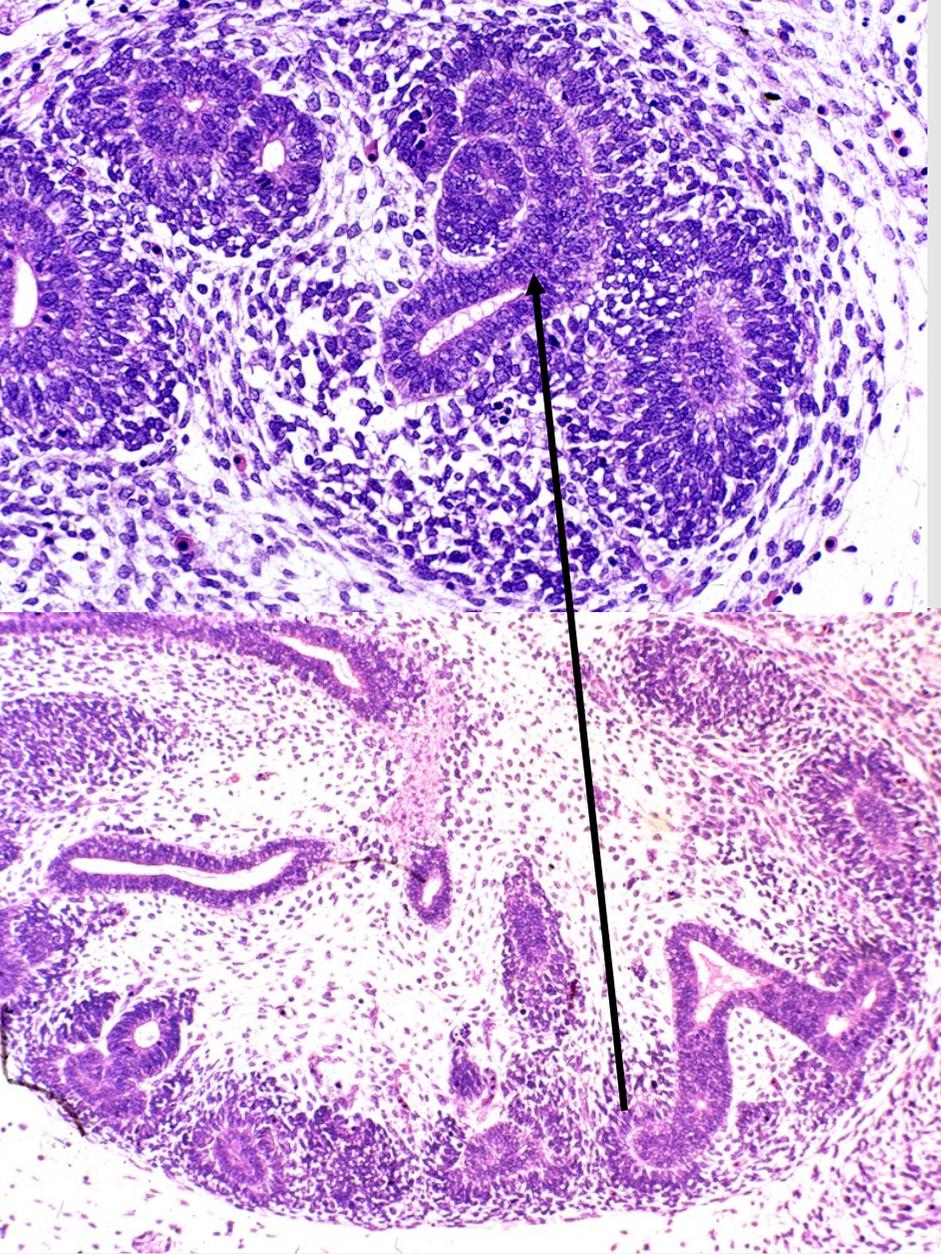
胎生6週(体長1.5cm)の腎臓



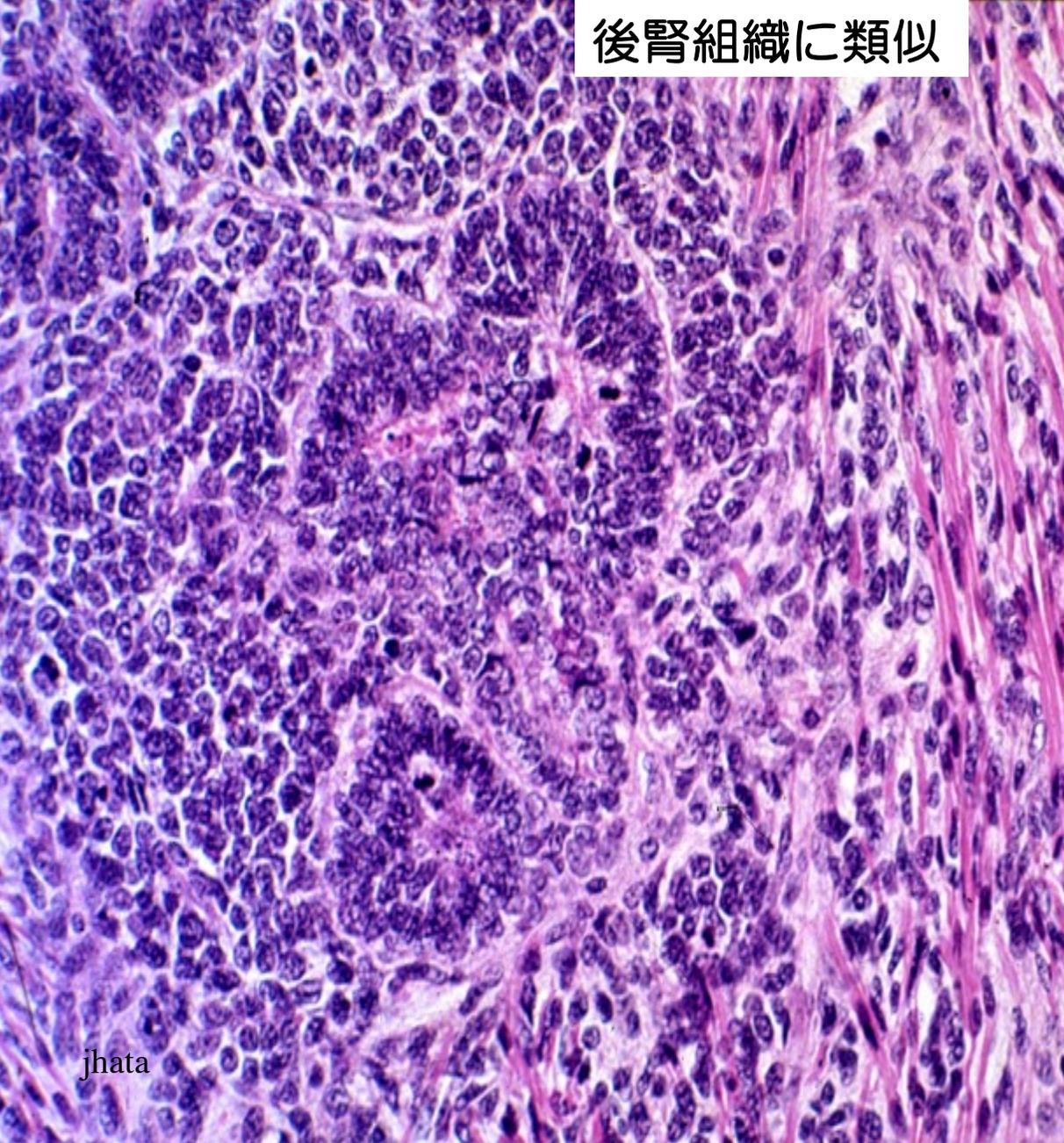
# ウィルムス腫瘍 (Wilms' tumors, 腎芽腫) の発生母地・組織像

- ①腎臓の正常発生を模倣する組織像
- ②腫瘍が未熟後腎芽細胞、上皮様細胞、間葉系細胞の3成分から成る
- ③腎芽腫症 (Nephroblastomatosis/Nephrogenic rest) を基盤に発生する腫瘍がある

# 胎児の後腎組織



# ウィルムス腫瘍の典型例



# ウィルムス腫瘍・混合型

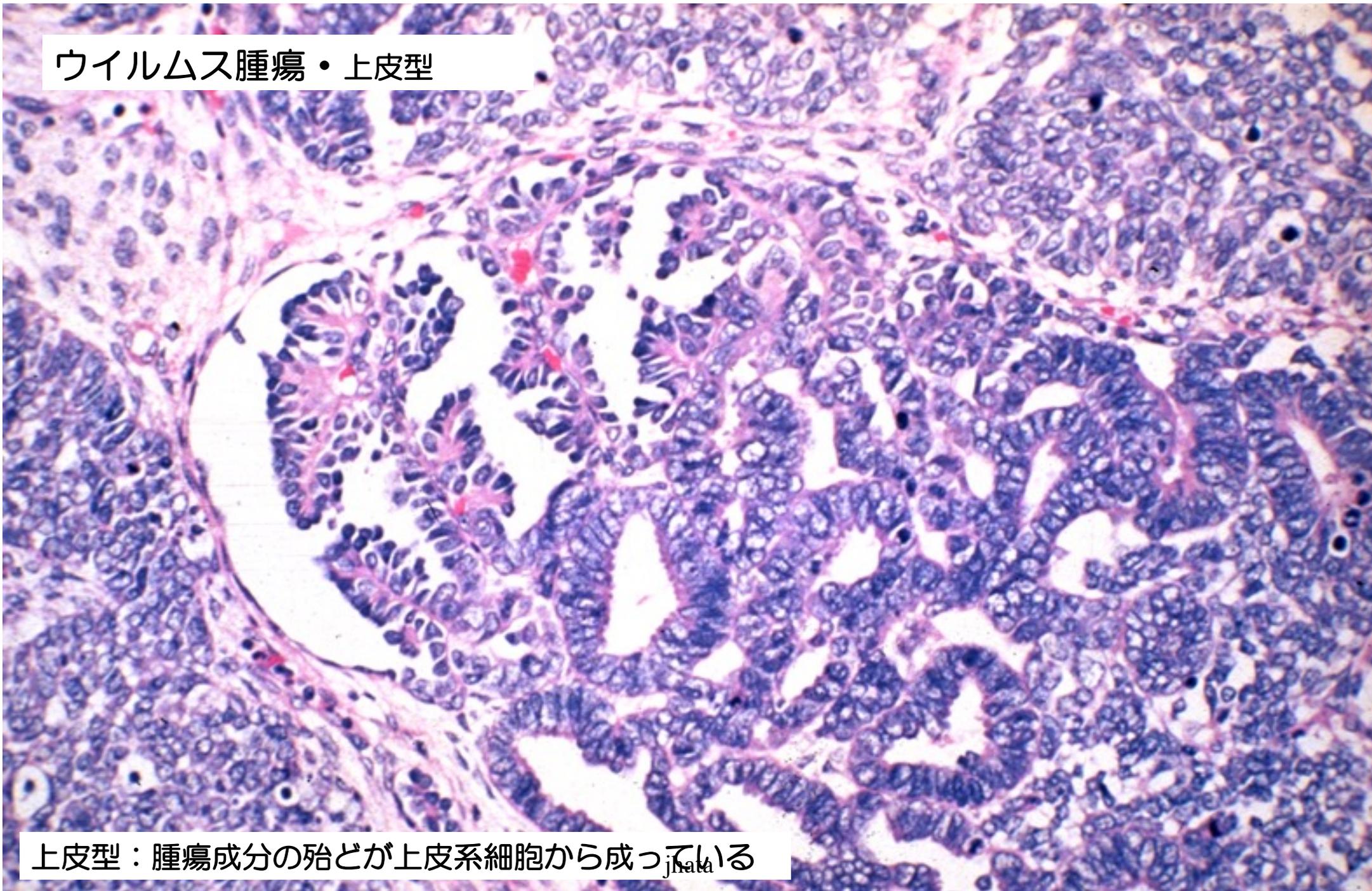
上皮成分

間葉成分

後腎芽成分

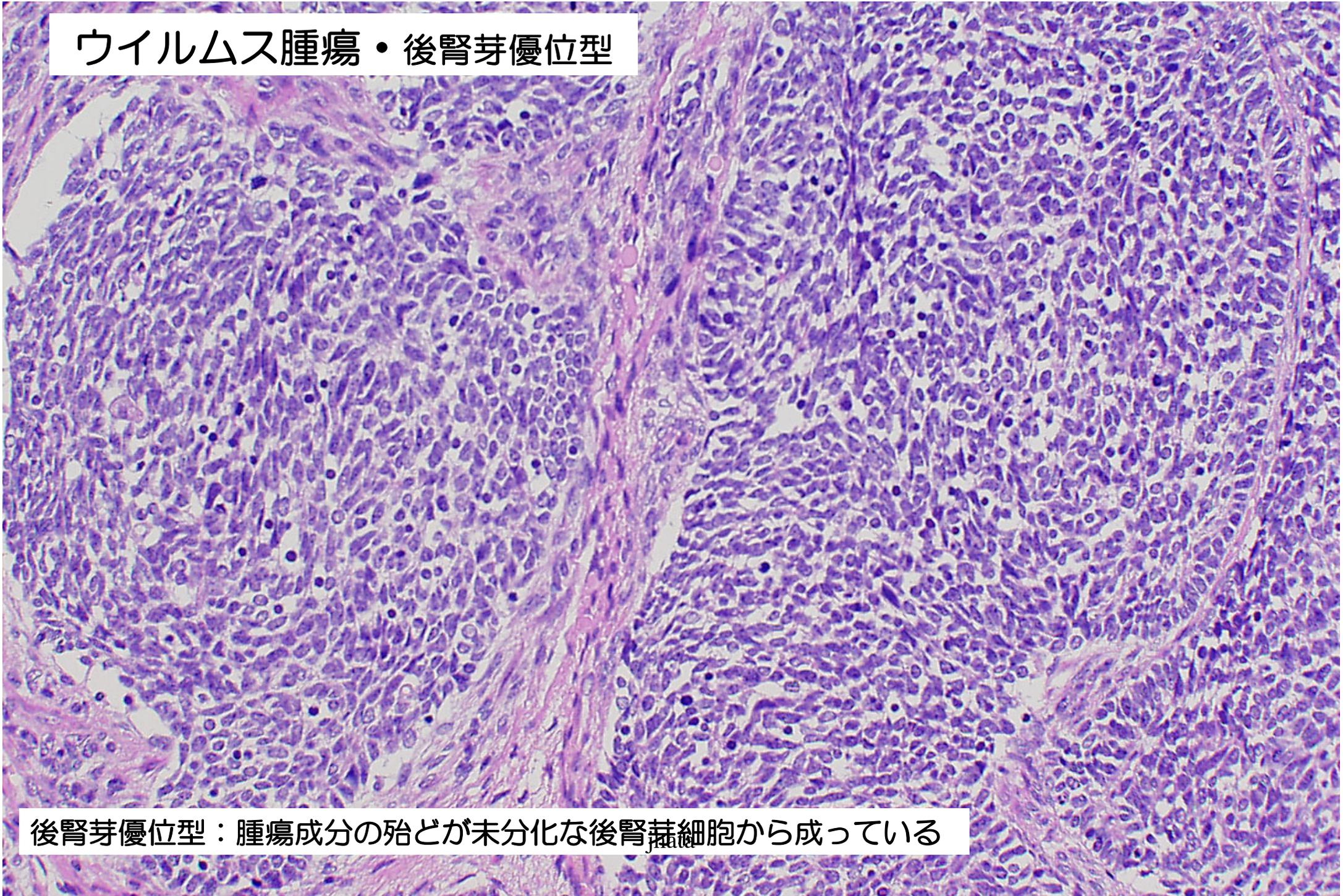
混合型：腫瘍成分が上皮系，間葉系，未分化後腎芽細胞の三相構造から成っている

ウィルムス腫瘍・上皮型



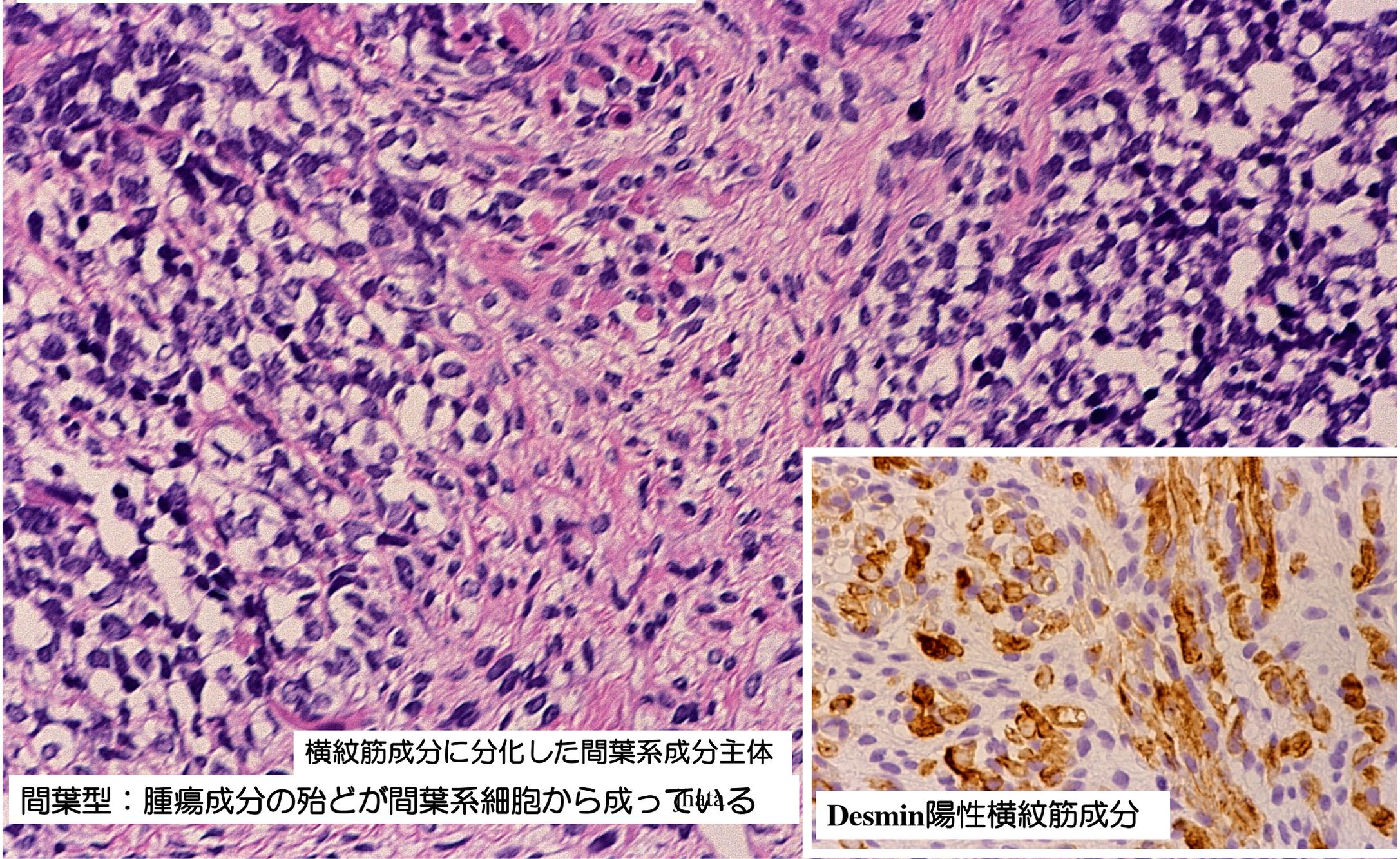
上皮型：腫瘍成分の殆どが上皮系細胞から成っている

## ウィルムス腫瘍・後腎芽優位型



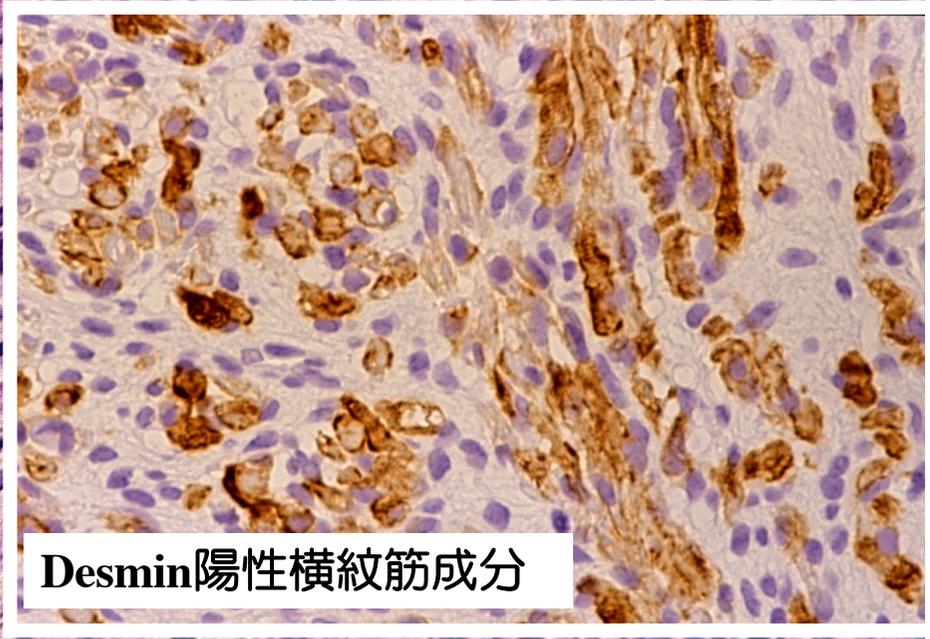
後腎芽優位型：腫瘍成分の殆どが未分化な後腎芽細胞から成っている

# ウィルムス腫瘍・間葉型



横紋筋成分に分化した間葉系成分主体

間葉型：腫瘍成分の殆どが間葉系細胞から成っている



Desmin陽性横紋筋成分

# ウィルムス腫瘍と腎芽腫症

腎芽腫症 (Nephrogenic rest, 組織奇形)

←前癌病変とされている

★葉内腎芽腫症 (Intralobular nephrogenic rest, ILNR)

★辺葉腎芽腫症 (Perilobular nephrogenic rest, PLNR)

# 腎芽腫症

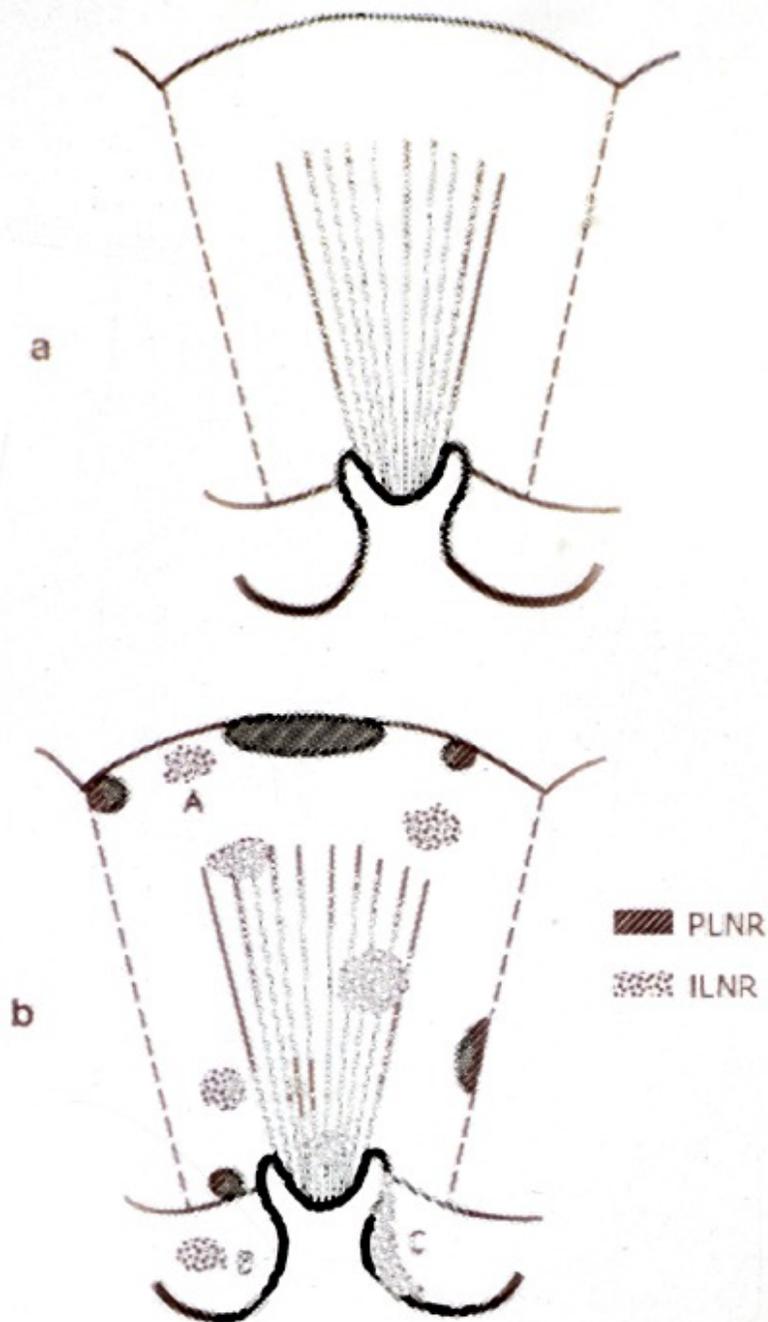
Nephroblastomatosis

/Nephrogenic rest

組織奇形でウイルムス腫瘍  
の前癌病変となる

**ILNR** : Intralobular nephrogenic rest,  
葉内腎芽腫症

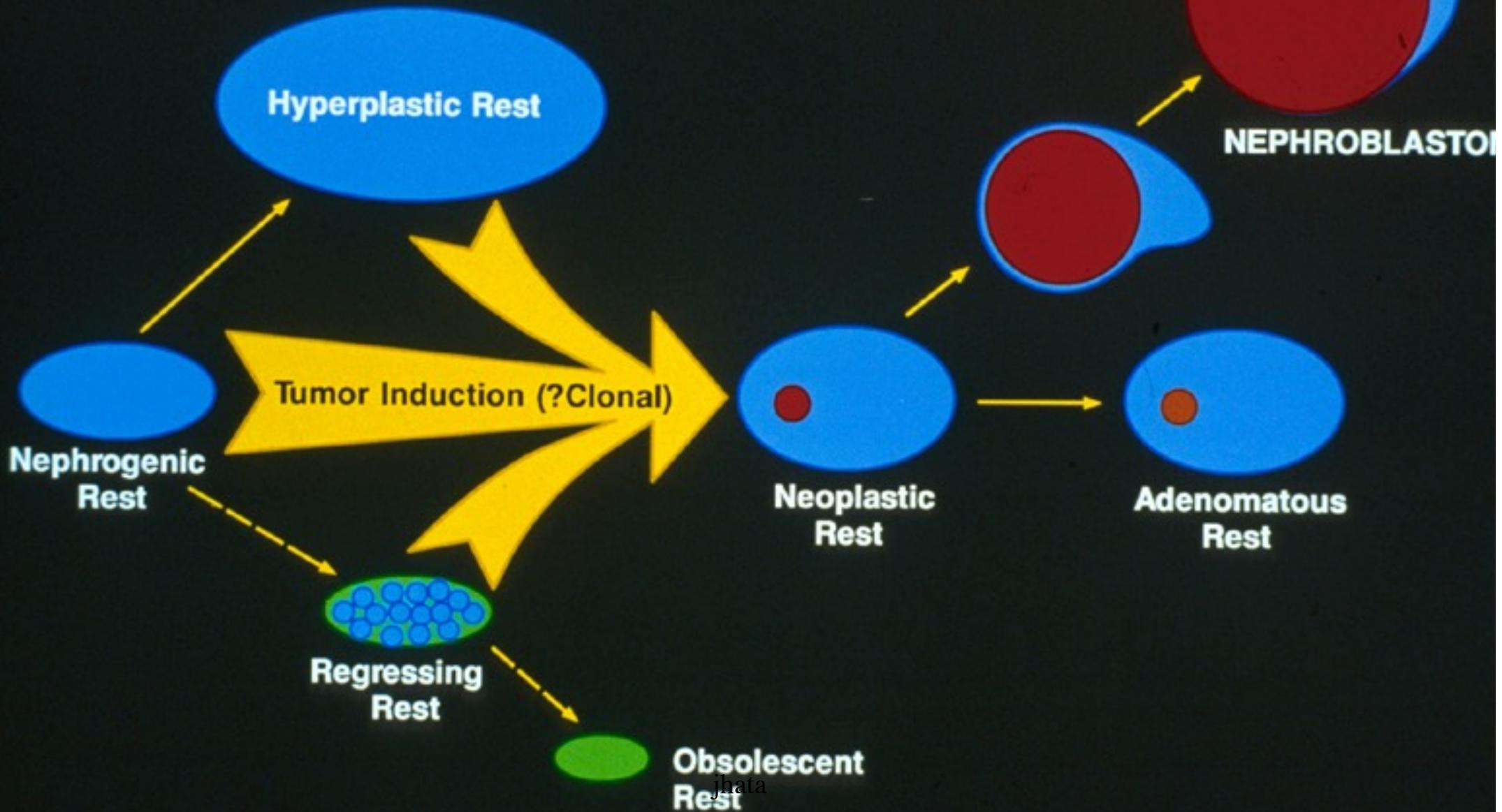
**PLNR** : Perilobular nephrogenic rest  
辺葉腎芽腫症



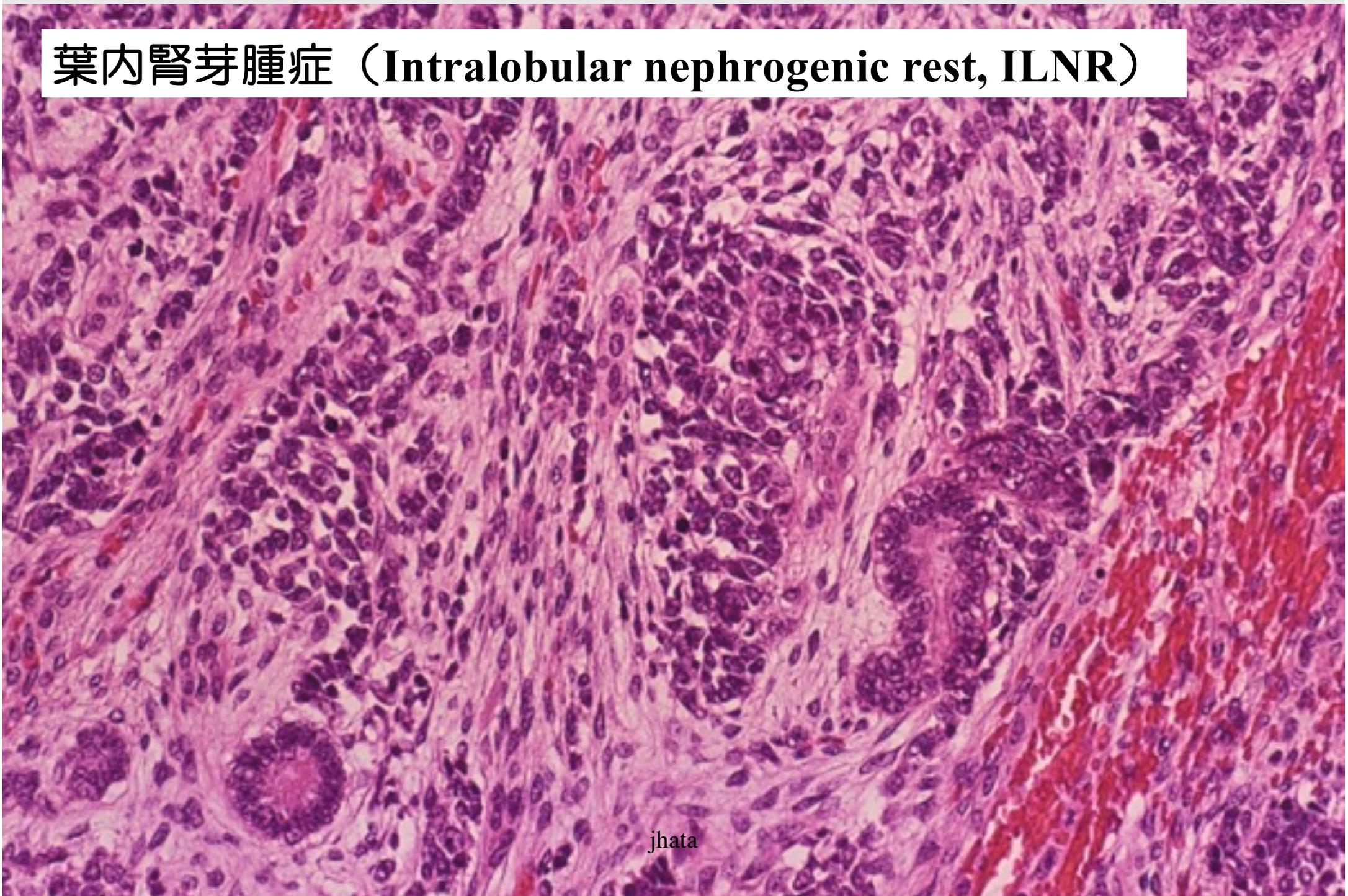
jhata

FIGURE 1. (a) Diagram of renal lobe with adjoining calyx and intervening sinus. (b) Distribution of PLNRs and ILNRs. Note that PLNRs can occur deep in the renal parenchyma and in the cortical surfaces lining the renal sinus. ILNRs may occur in the superficial cortex (A), renal sinus (B), and pelvicalyceal wall

腎芽腫症→ウィルムス腫瘍の成り立ち  
腎芽腫症の一部が腫瘍化し悪性転化する

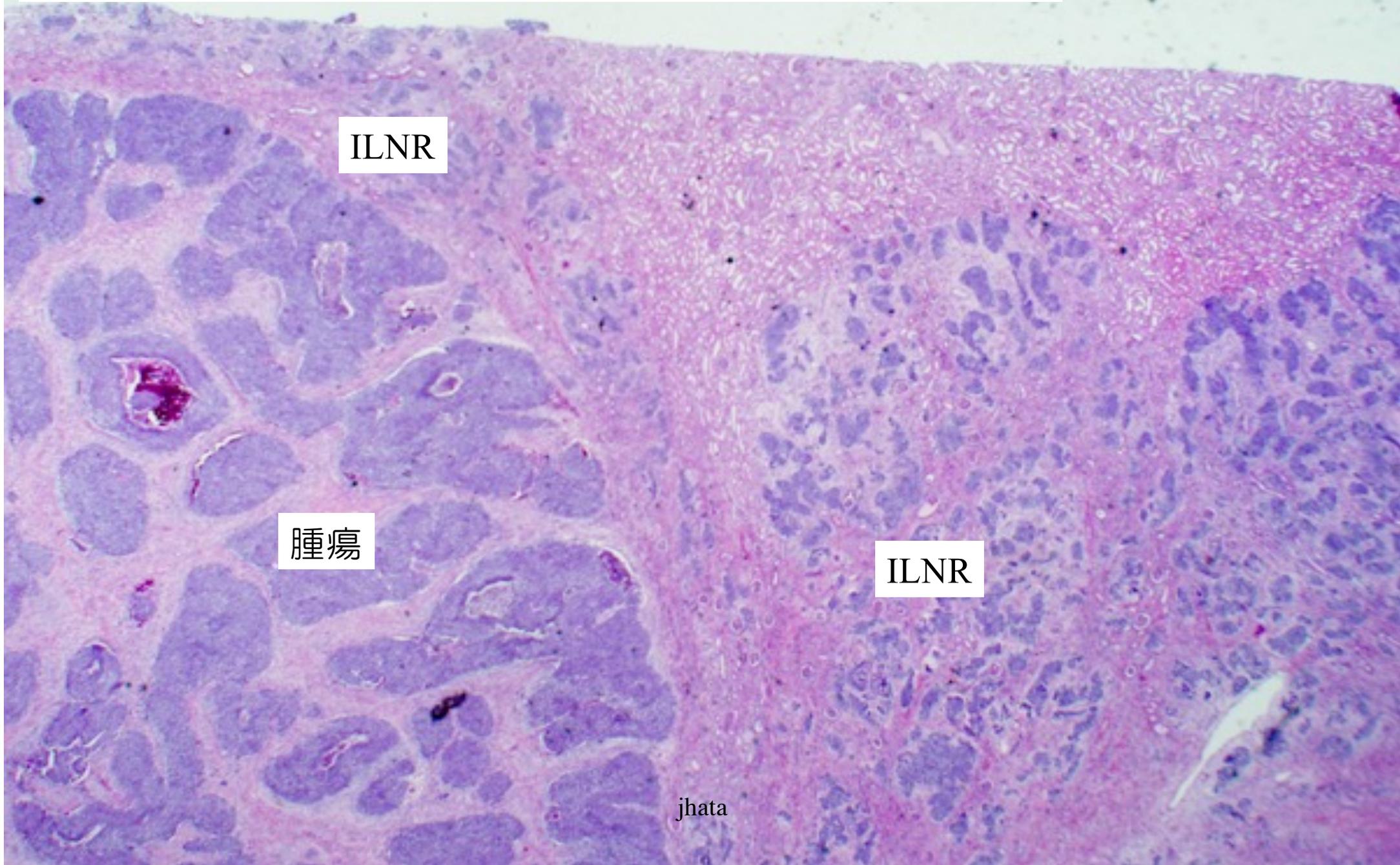


# 葉内腎芽腫症 (Intralobular nephrogenic rest, ILNR)

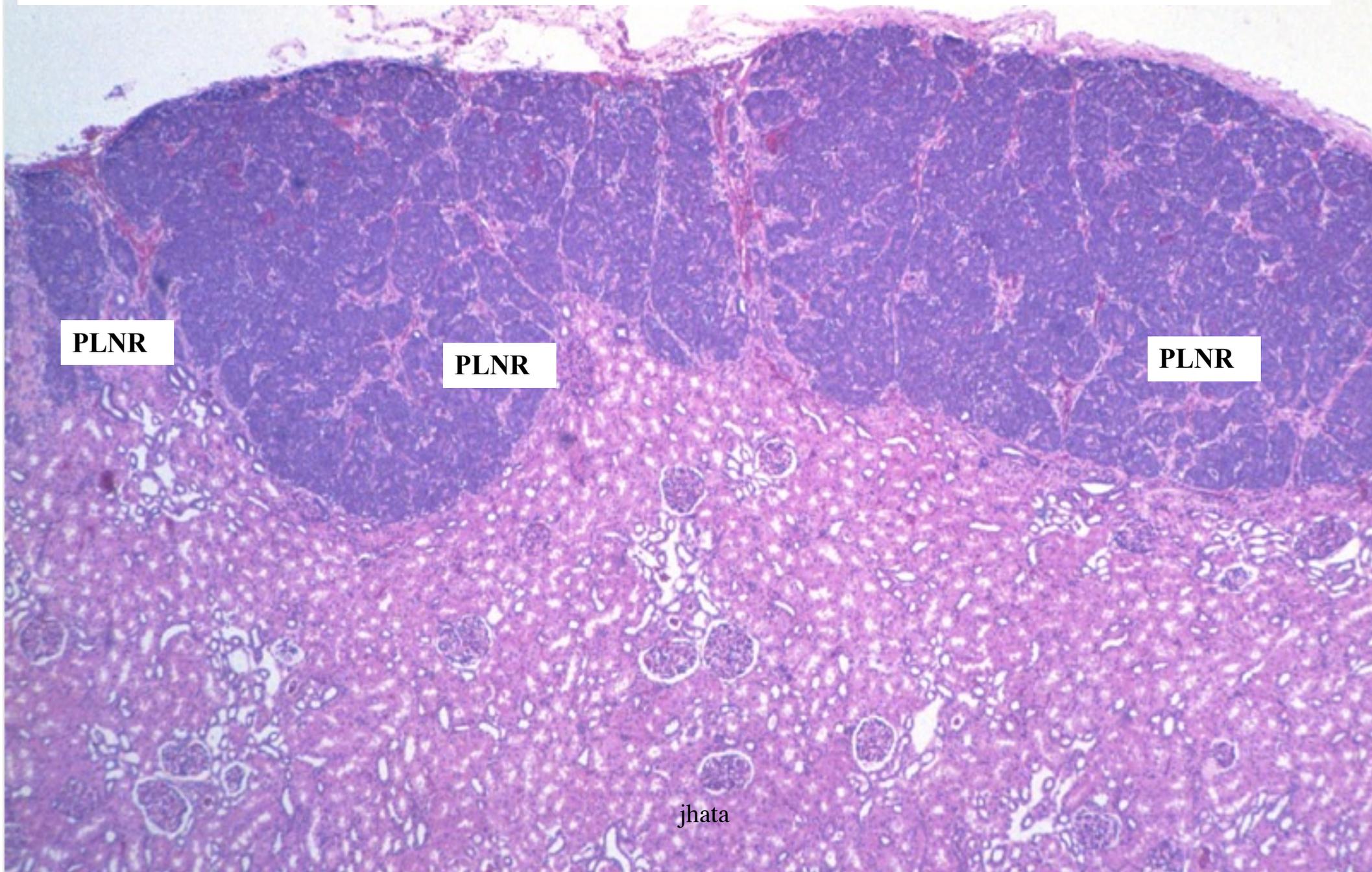


jhata

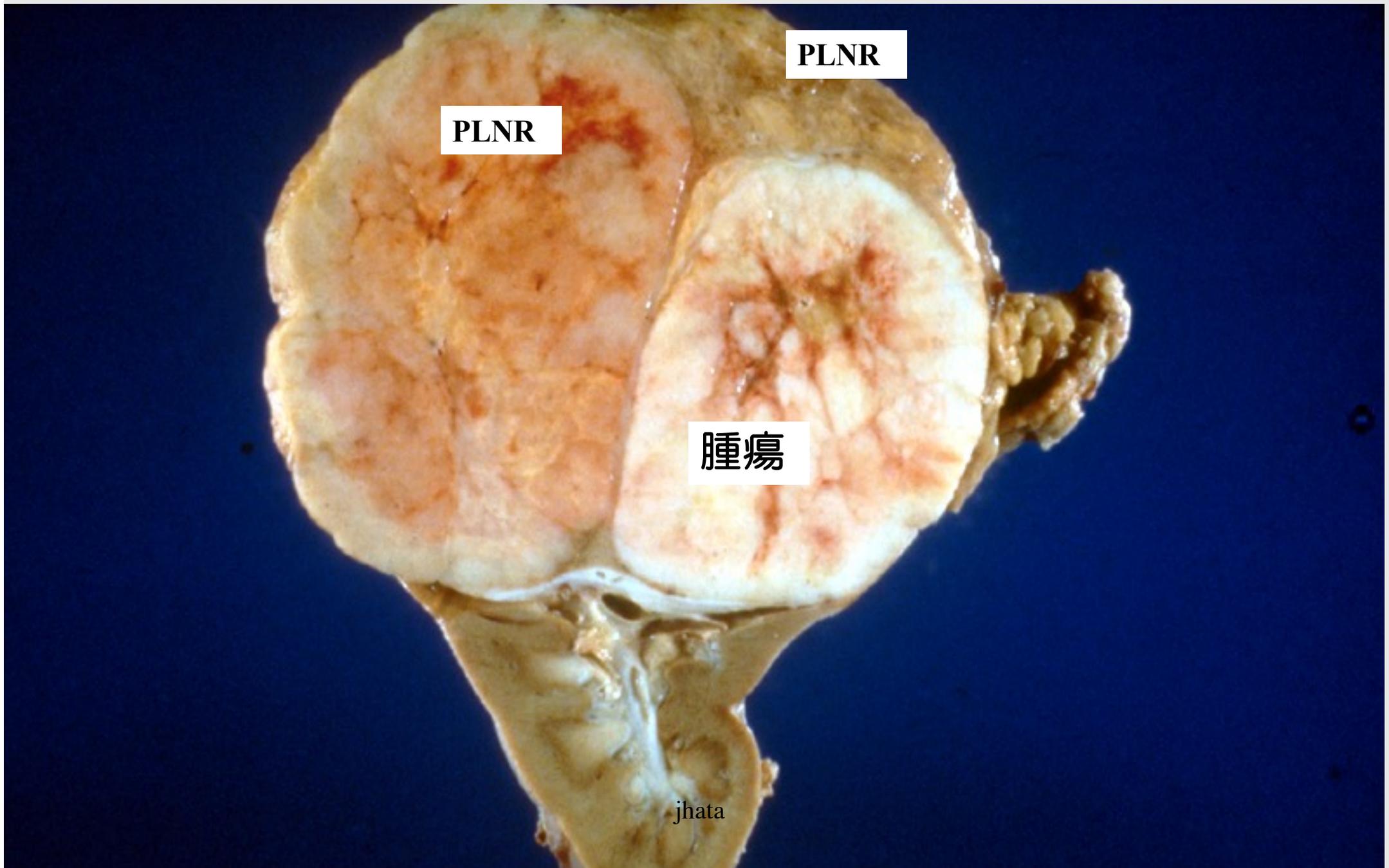
# 葉内腎芽腫症を基盤にウィルムス腫瘍が発生



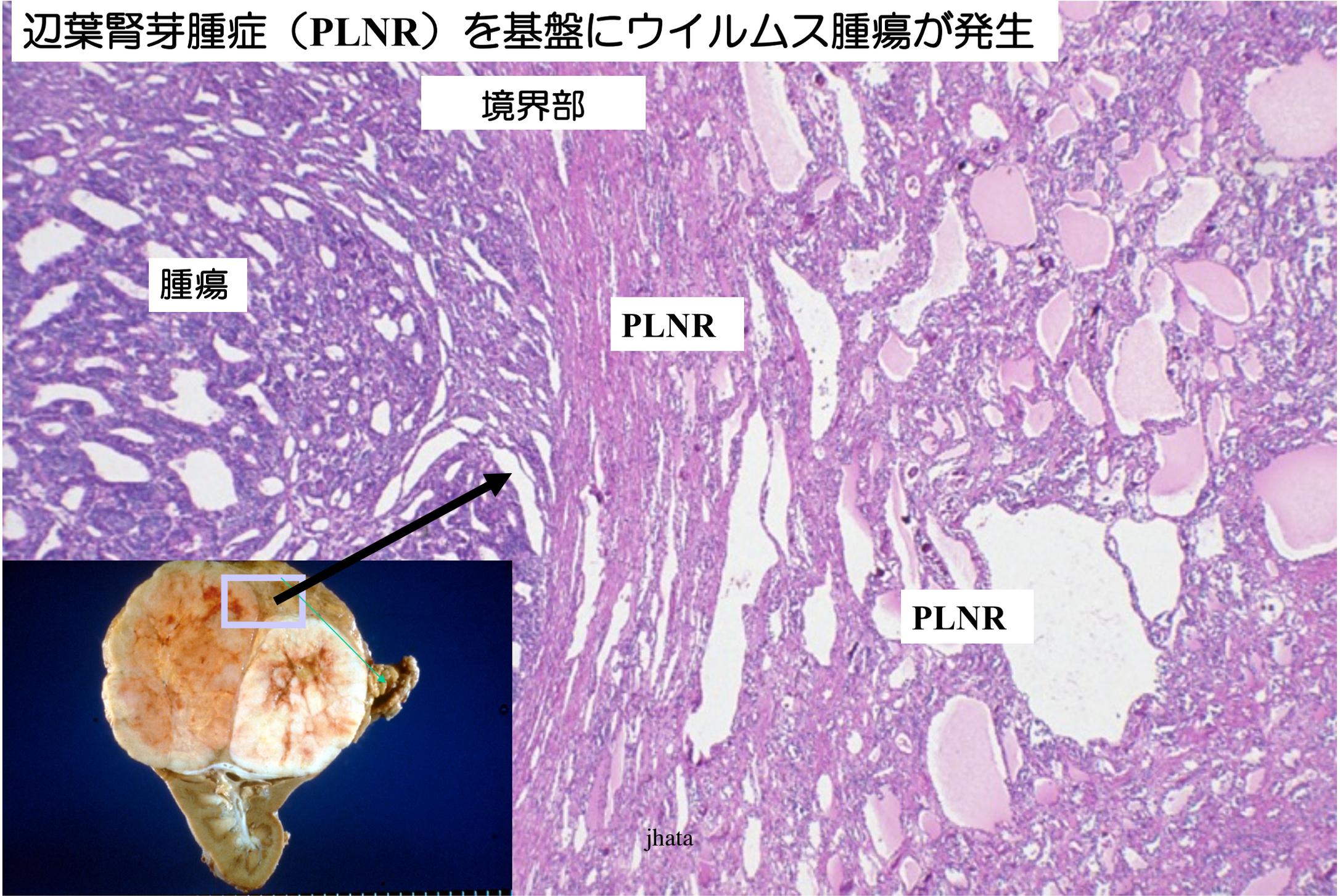
# 辺葉腎芽腫症 (Perilobular nephrogenic rest, PLNR)



# 辺葉腎芽腫症（PLNR）を基盤にウイルムス腫瘍が発生



# 辺葉腎芽腫症（PLNR）を基盤にウィルムス腫瘍が発生



境界部

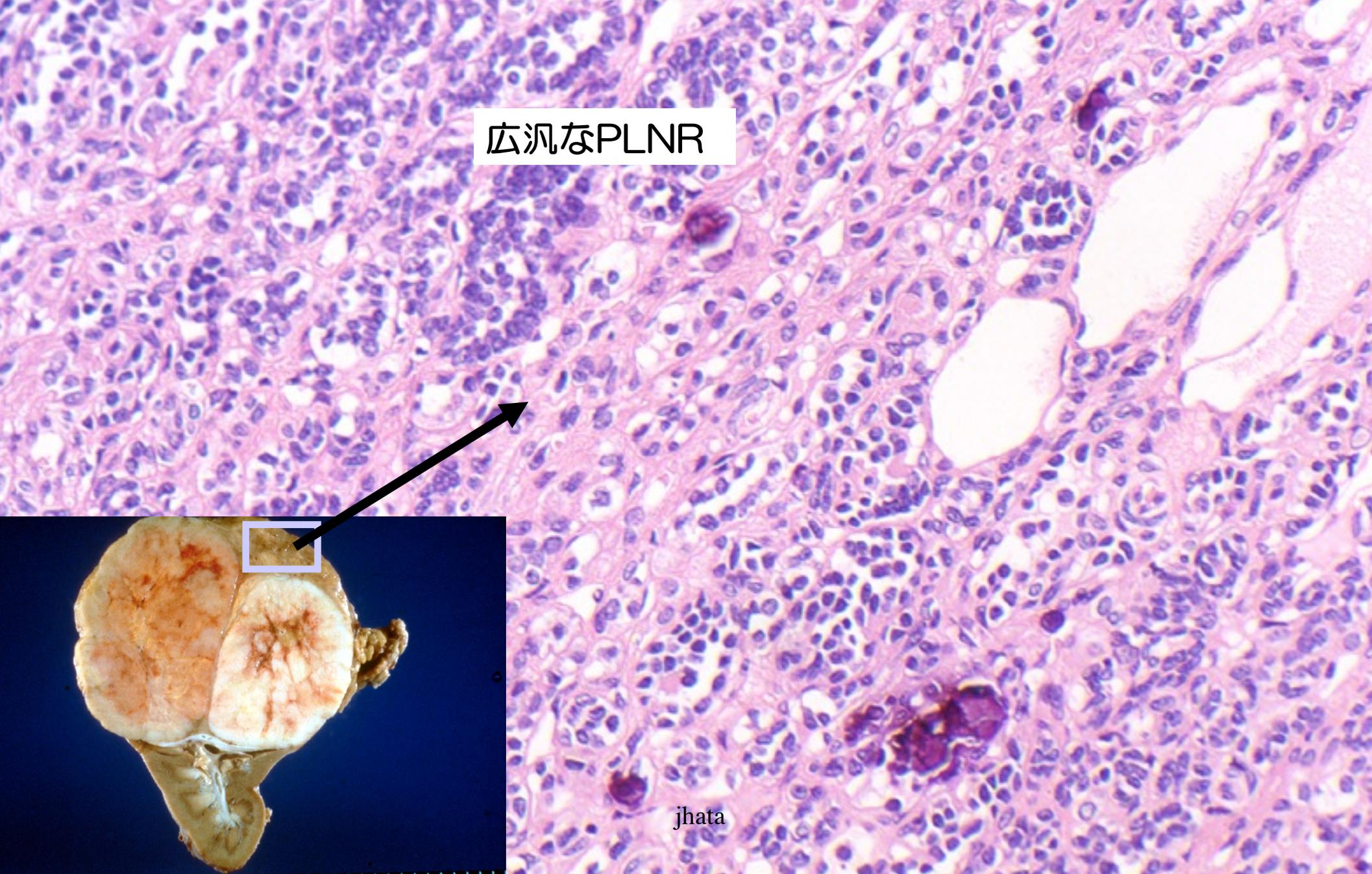
腫瘍

PLNR

PLNR

jhata

辺葉腎芽腫症（PLNR）を基盤にウイルムス腫瘍が発生



広汎なPLNR

jhata

# 腎芽腫・亜型

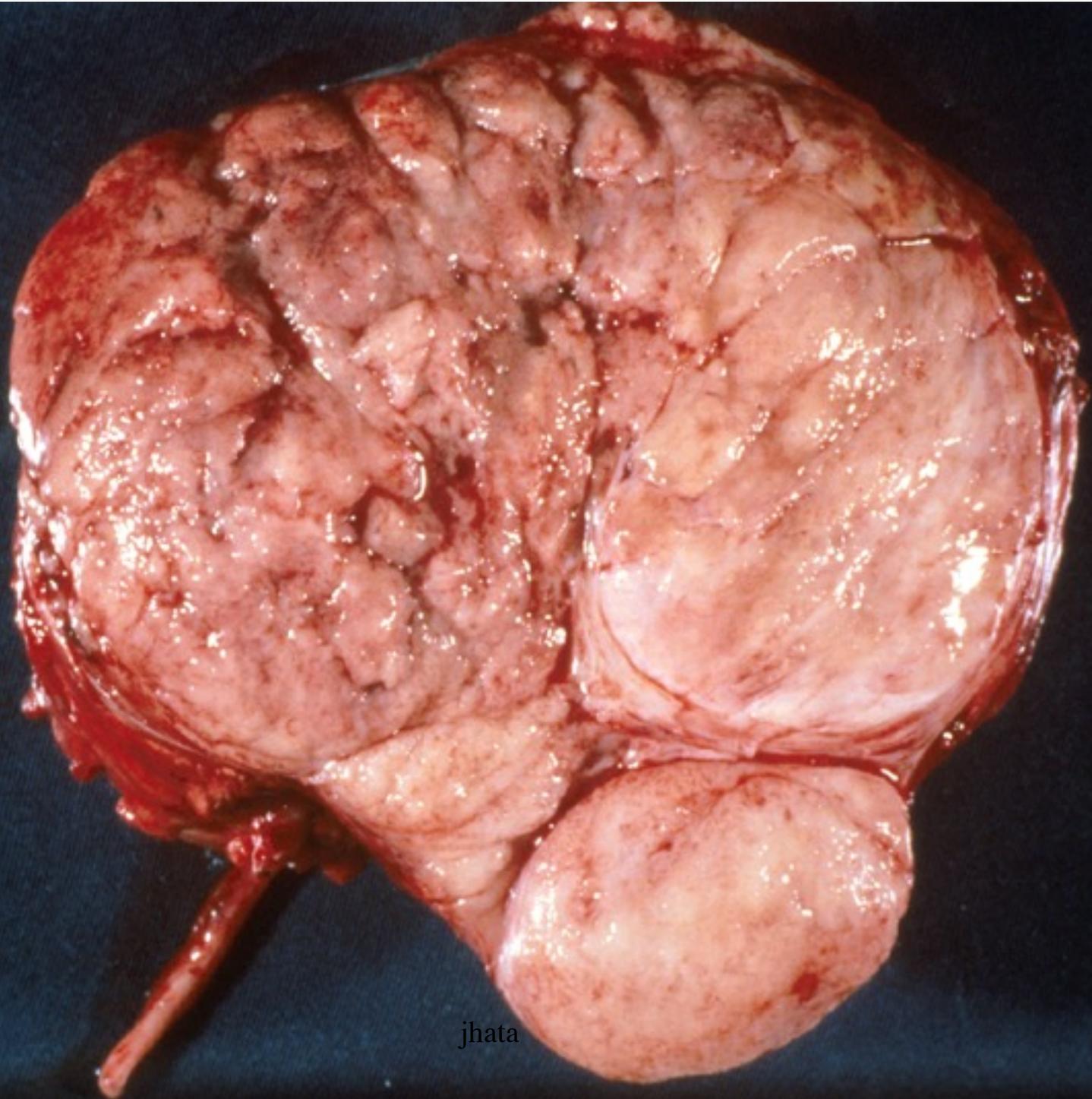
## 胎児性横紋筋腫瘍様腎芽腫 (Fetal rhabdomyomatous nephroblastoma , FRN)

→腫瘍成分が殆ど横紋筋に分化した間葉細胞から成る  
(間葉型の特別型)

### 特徴

- 両側性
- 通常より発症年齢が低い
- 予後がよい

FRN

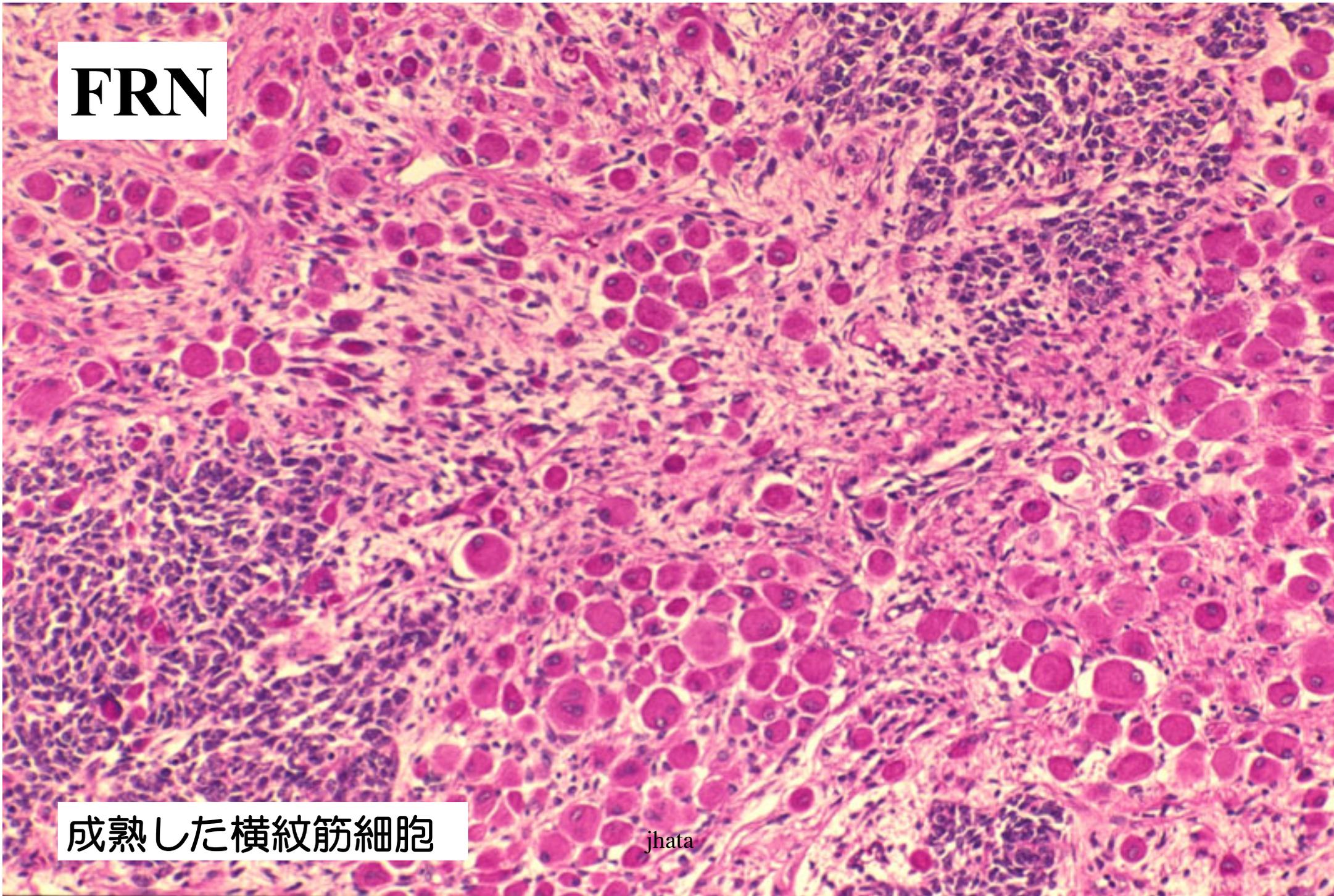


jhata

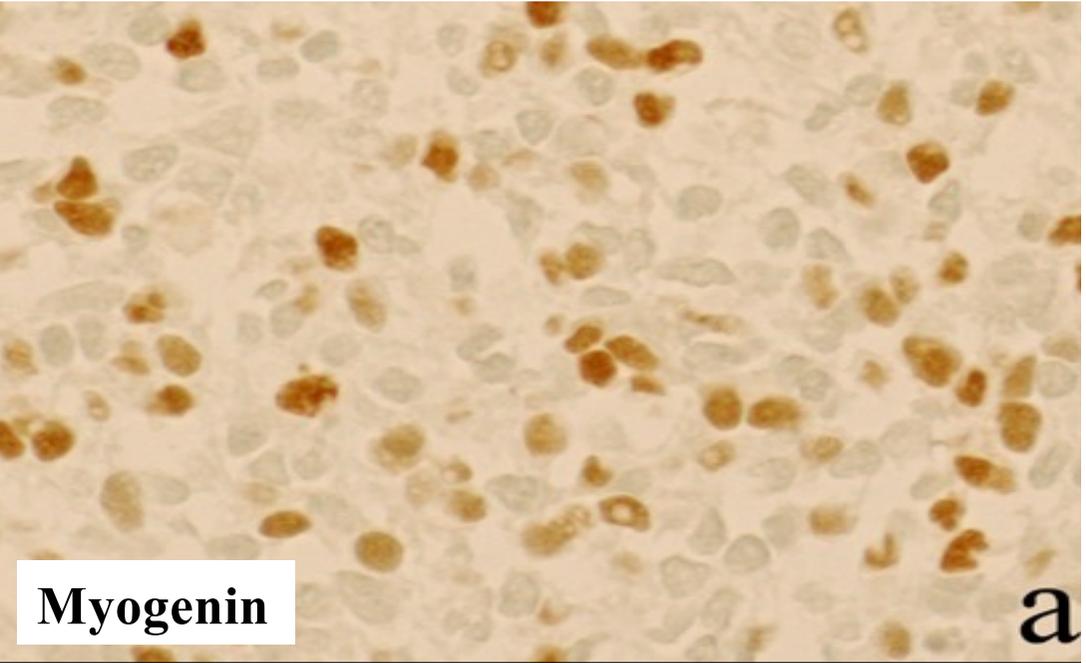
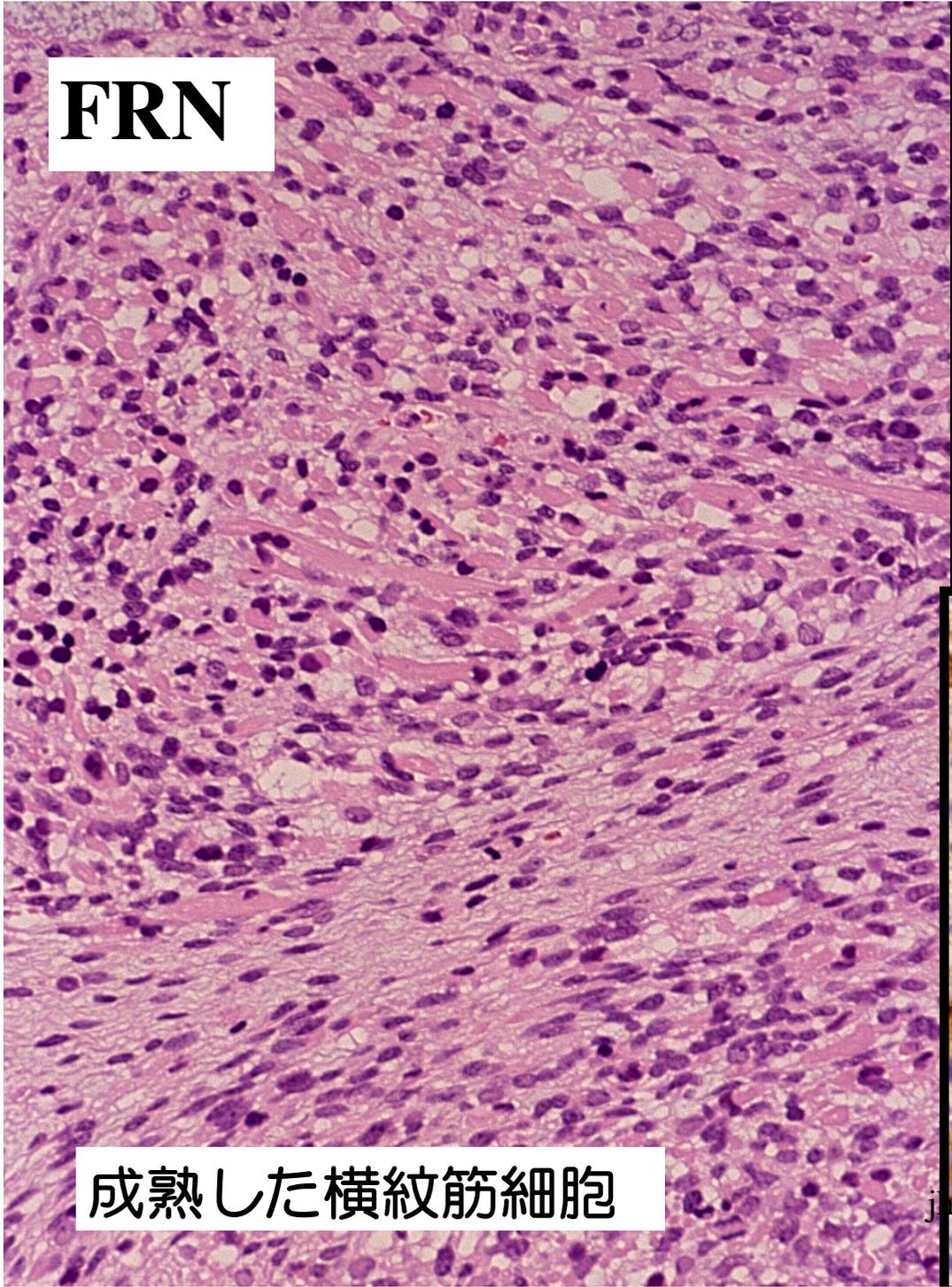
FRN

成熟した横紋筋細胞

jhata



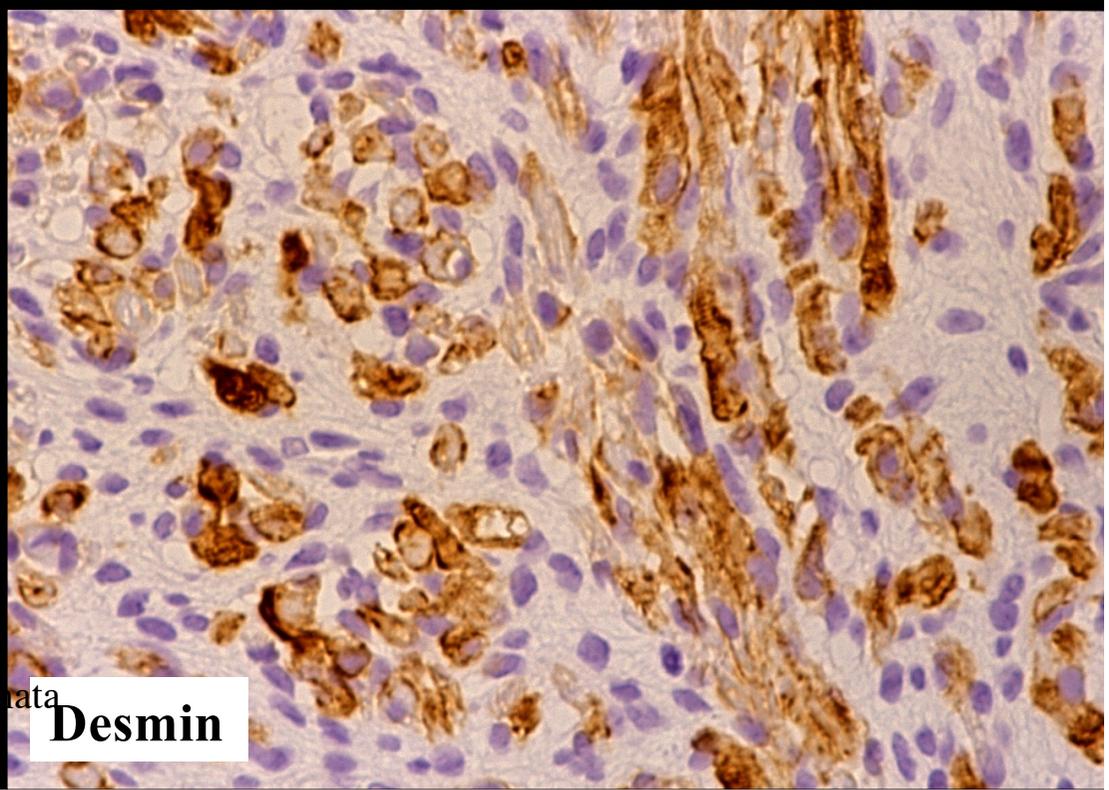
**FRN**



**Myogenin**

**a**

**成熟した横紋筋細胞**



**Desmin**

*data*

## 腎芽腫・亜型

### 腫瘍成分が退行性変化(Anaplasia)

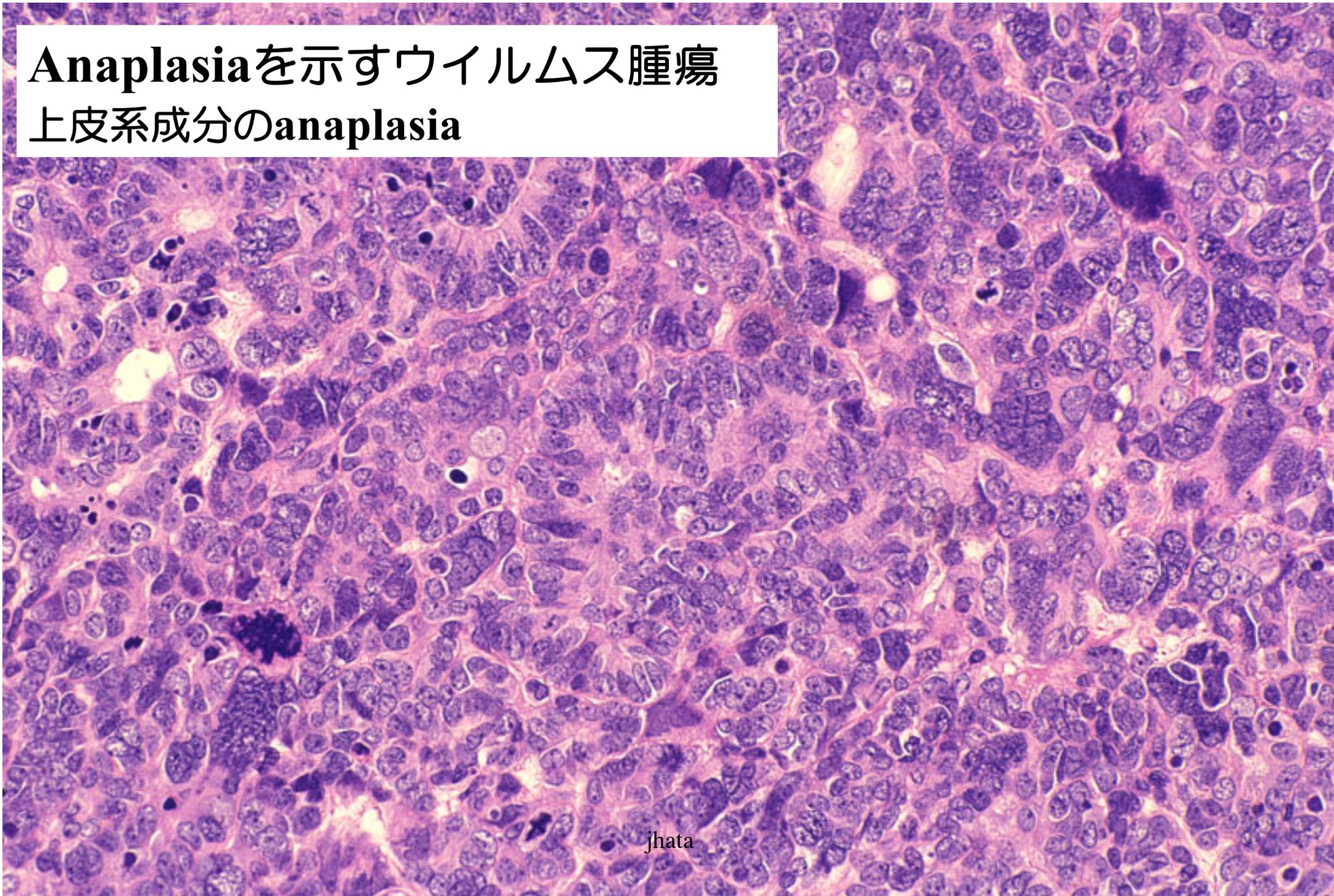
を示すウィルムス腫瘍

Anaplasiaのある腫瘍は予後が悪い（再発）→治療の追加

### Anaplasiaの定義

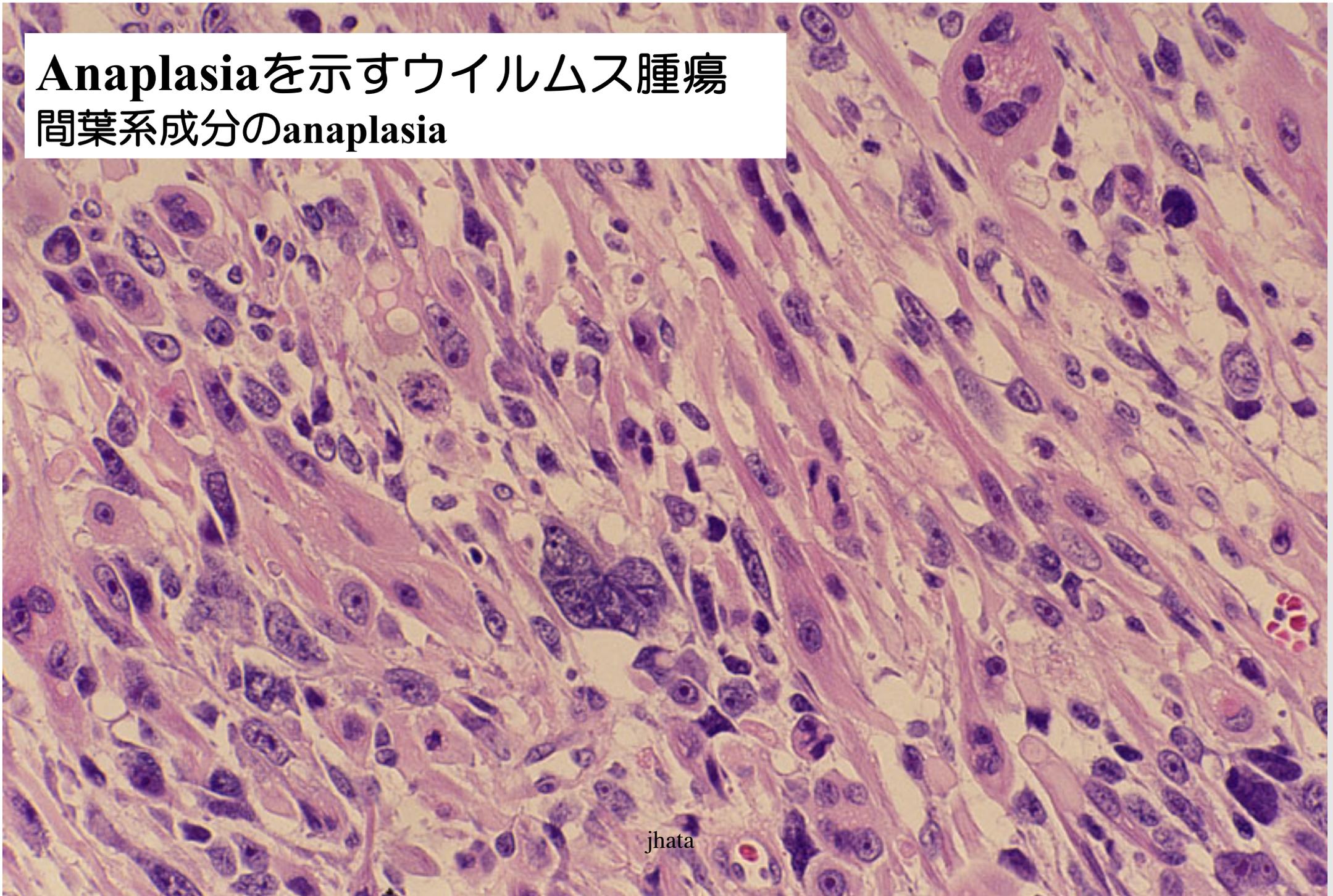
1. 腎芽腫の構成成分，未熟後腎芽細胞または間葉系細胞の核腫大（少なくとも正常の3倍）
2. 腫大した核のクロマチンが濃染している
3. 多極性細胞分裂

**Anaplasiaを示すウイルス腫瘍**  
**上皮系成分のanaplasia**



jhata

**Anaplasiaを示すウイルス腫瘍**  
**間葉系成分のanaplasia**



jhata

# ウィルムス腫瘍に伴う奇形（腫瘍奇形症候群）

；奇形とウィルムス腫瘍の発生が合併

→形態形成に関連する因子が腫瘍発生にも関連

## ①11p13:

無虹彩症

尿道下裂

**WAGR 症候群**

無虹彩症, 泌尿生殖器形成異常, 精神発達遅延

**Denys-Drash (Drash) syndrome**

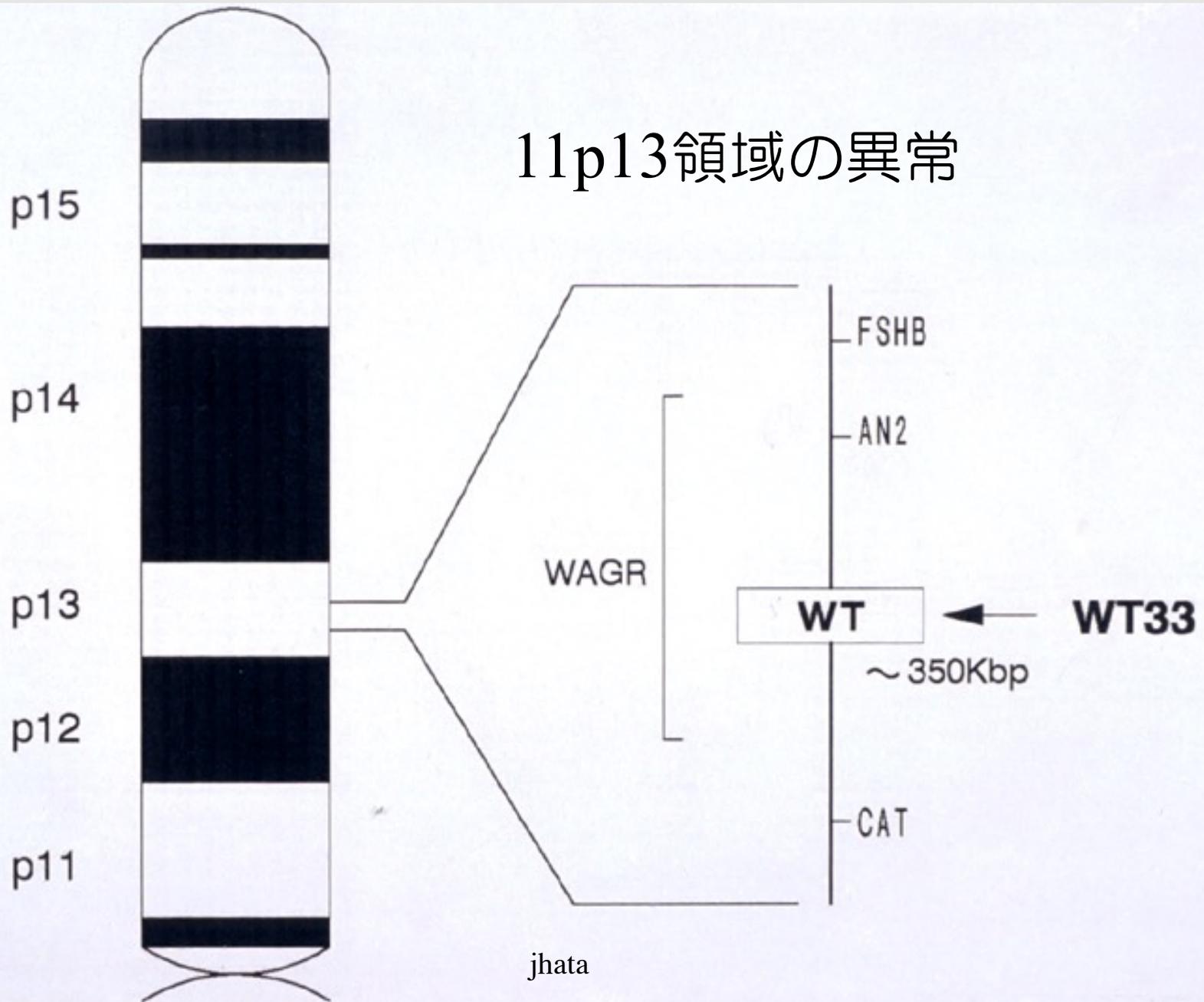
腎障害, 生殖器の形成異常

## ②11p15:

片側肥大

**Beckwith-Wiedemann 症候群**

# 11p13領域の異常



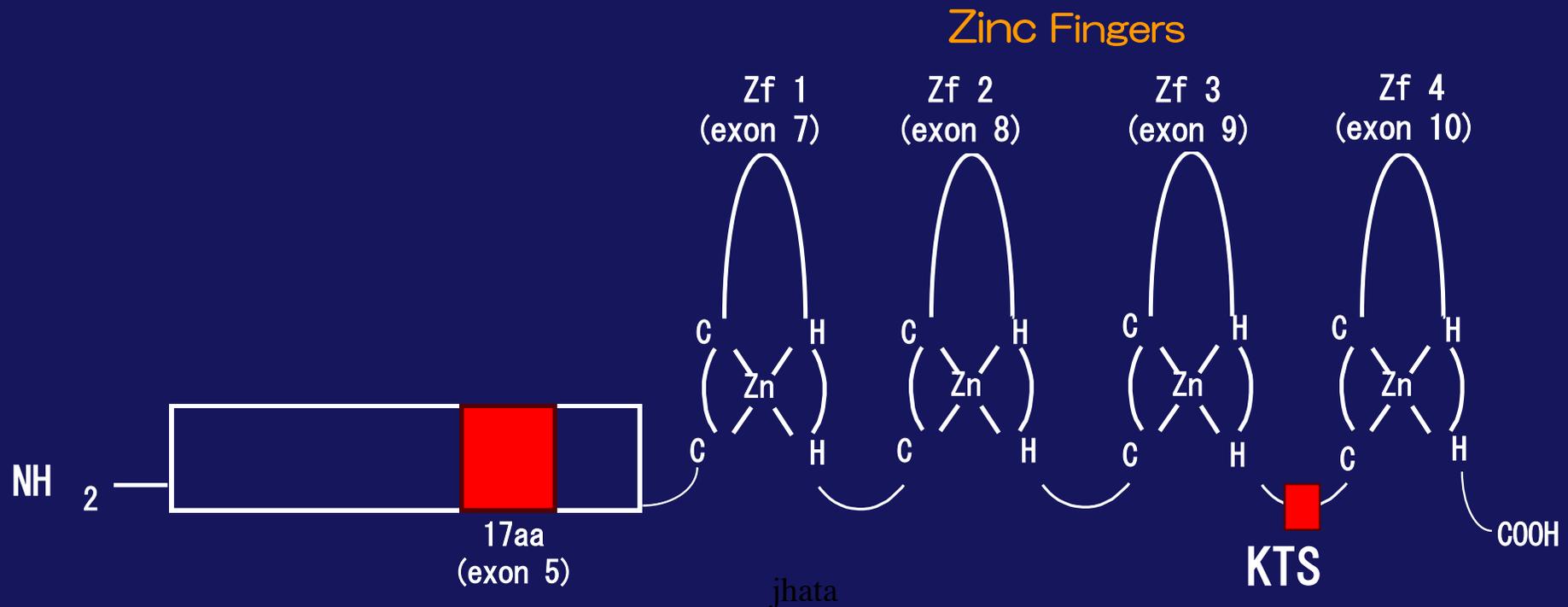
# 無虹彩症

11p13の部分欠損  
による



# 11p13領域 → *WT1*遺伝子

1. 4個のzinc finger構造をもつ転写因子をコード
2. 2つのalternative splice sitesが存在  
    exon5: 全体  
    exon9: 3'側 9塩基 [lysine, threonine, serine(KTS)]
3. 胎児期の腎・性腺に発現し、泌尿生殖器形成に関与
4. Pax, PDGFなどに結合して転写調節を行う

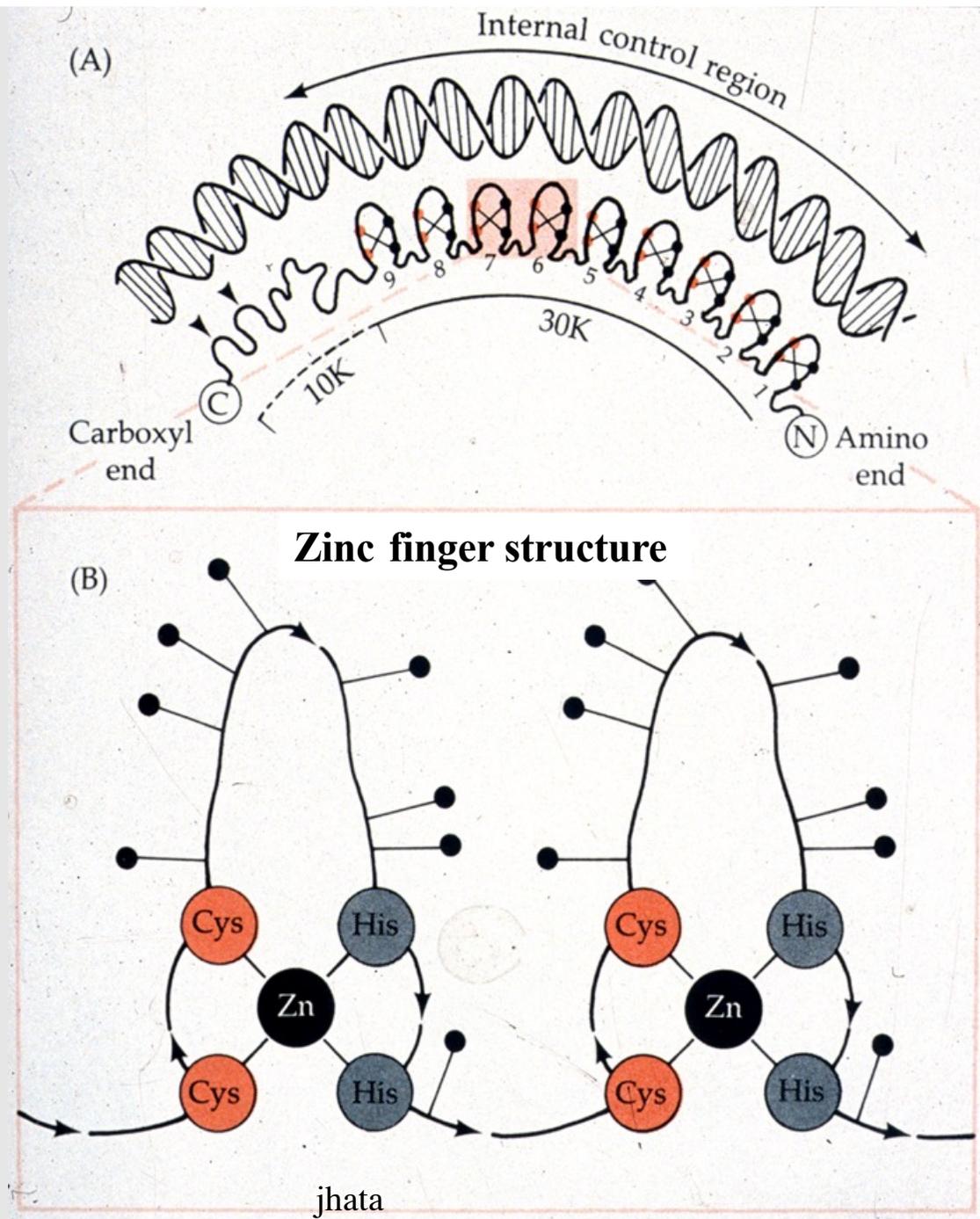


# WT1遺伝子

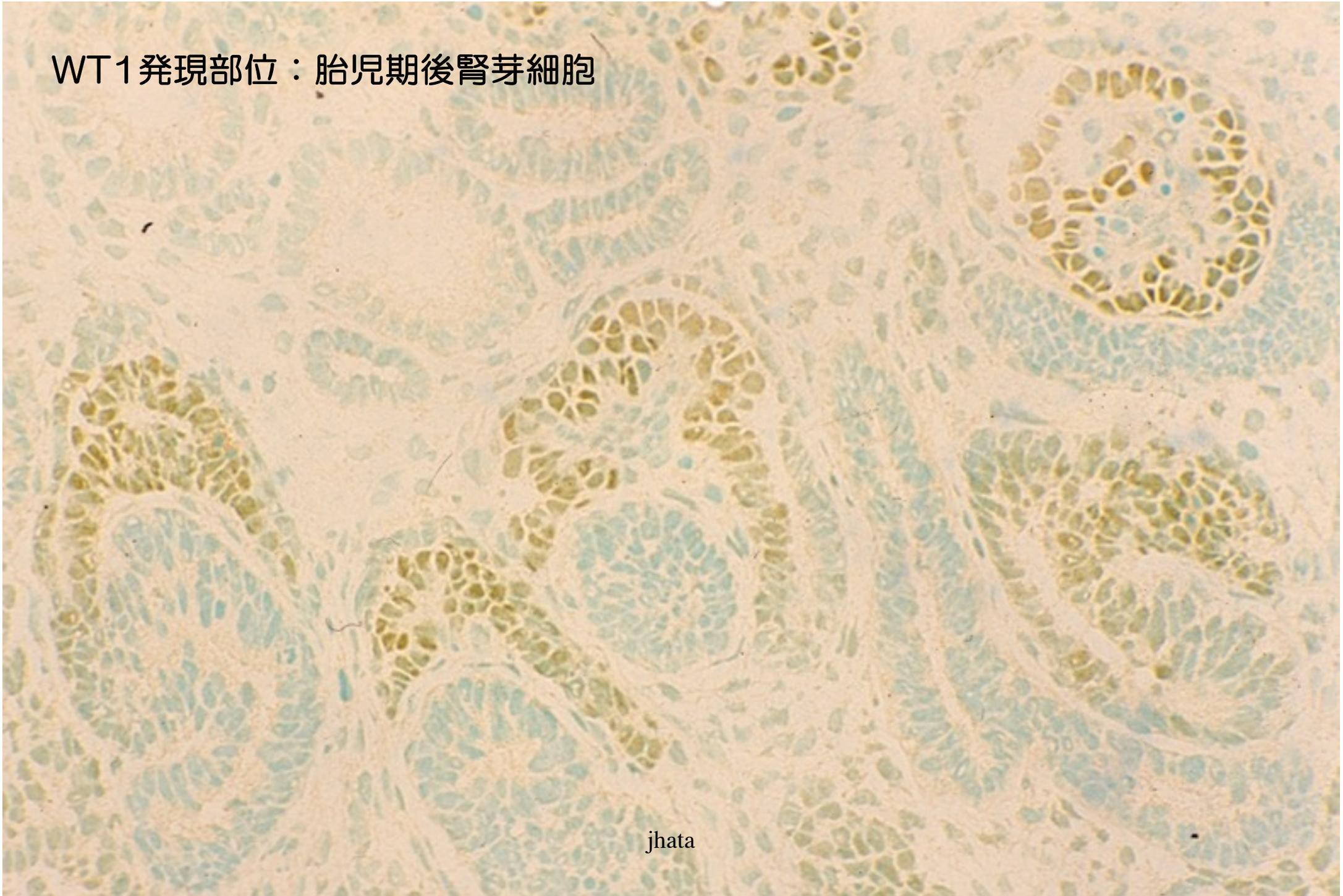
## Zinc finger構造

を有す転写因子

→腎・生殖器発生に  
関連するPAX3などの  
転写調節

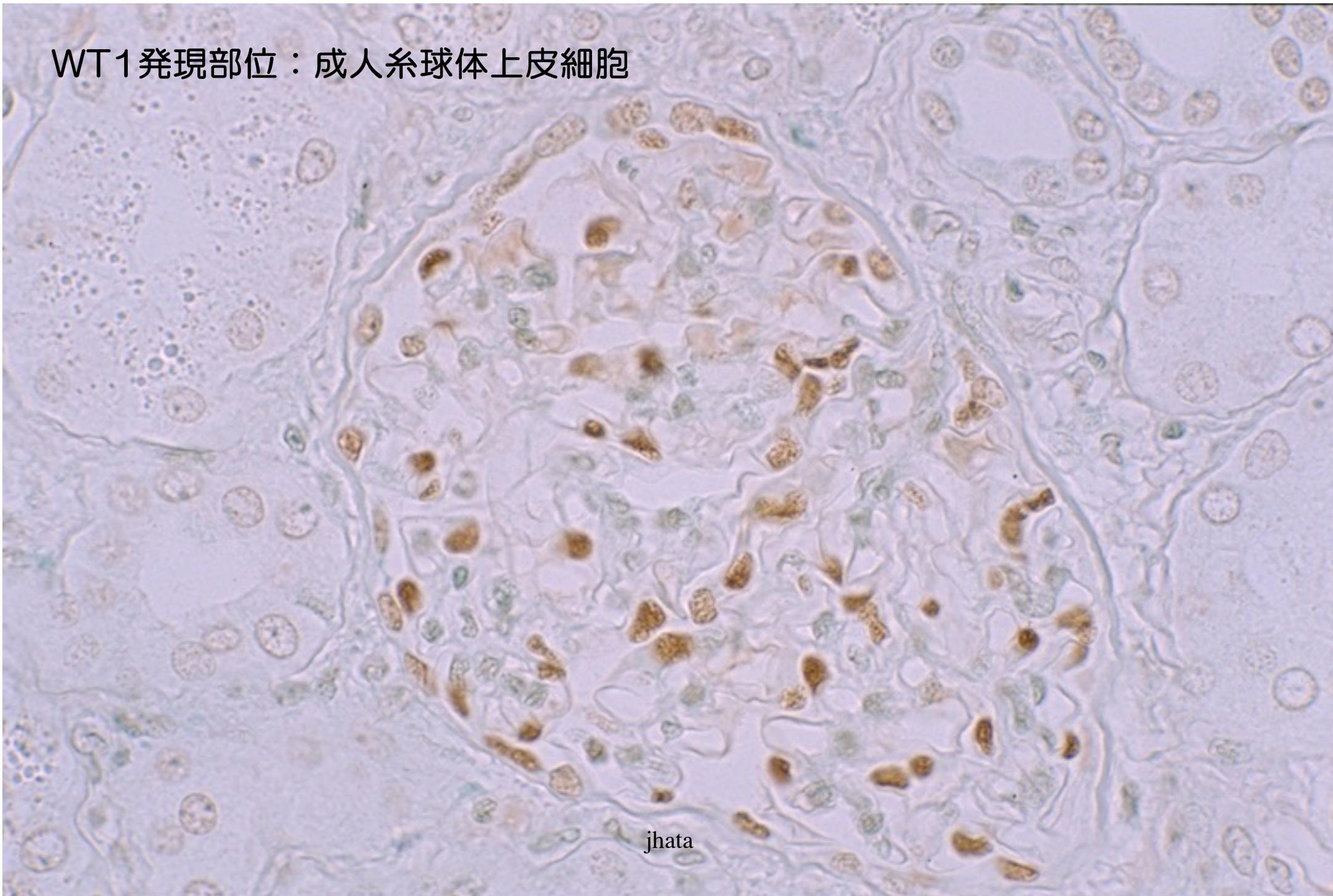


WT1 発現部位：胎児期後腎芽細胞



jhata

WT1発現部位：成人糸球体上皮細胞



jhata

11p13；ウィルムス腫瘍に伴う奇形（腫瘍奇形症候群）：

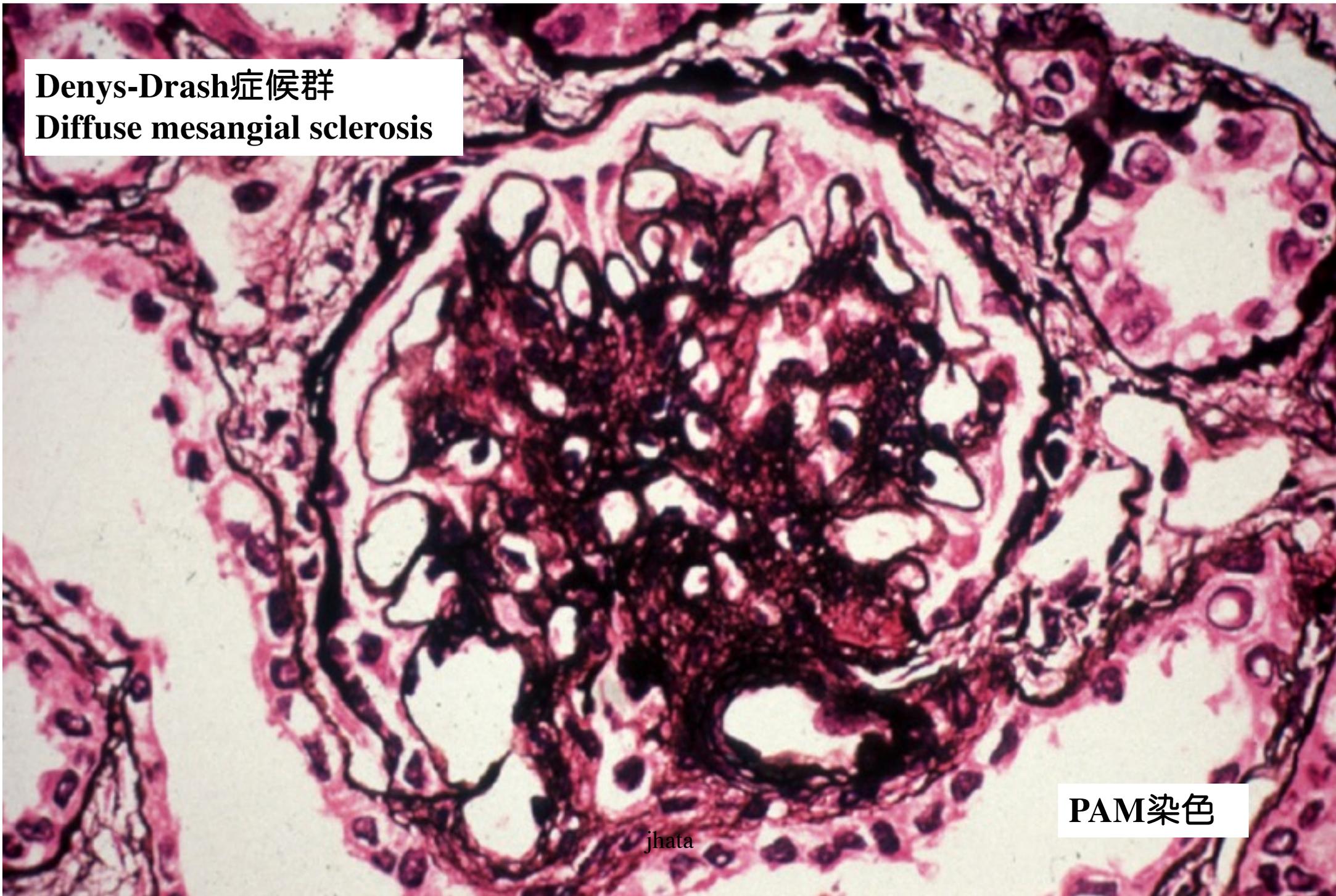
## Denys-Drash症候群

1. 腎障害：早期発症, 進行性  
**Diffuse mesangial sclerosis**
2. a.性分化の異常  
(XY female)  
  
b. ウィルムス腫瘍の発生

完全型    : 1+2 a)    および b)

不完全型 : 1+2 a)    または b)

**Denys-Drash症候群**  
**Diffuse mesangial sclerosis**

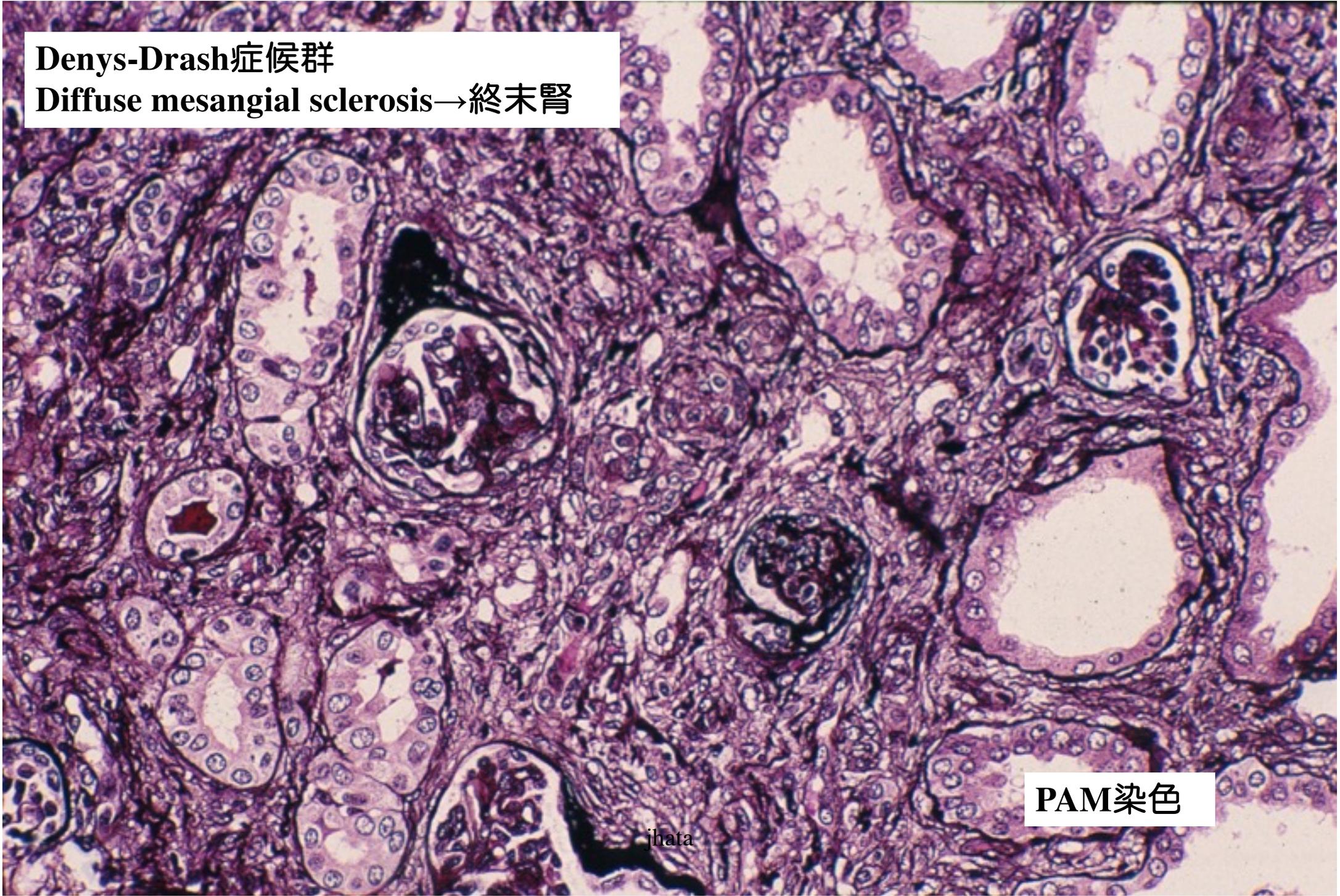


**PAM染色**

jhata

**Denys-Drash症候群**

**Diffuse mesangial sclerosis→終末腎**



**PAM染色**

jhata

# Denys-Drash症候群

XY female

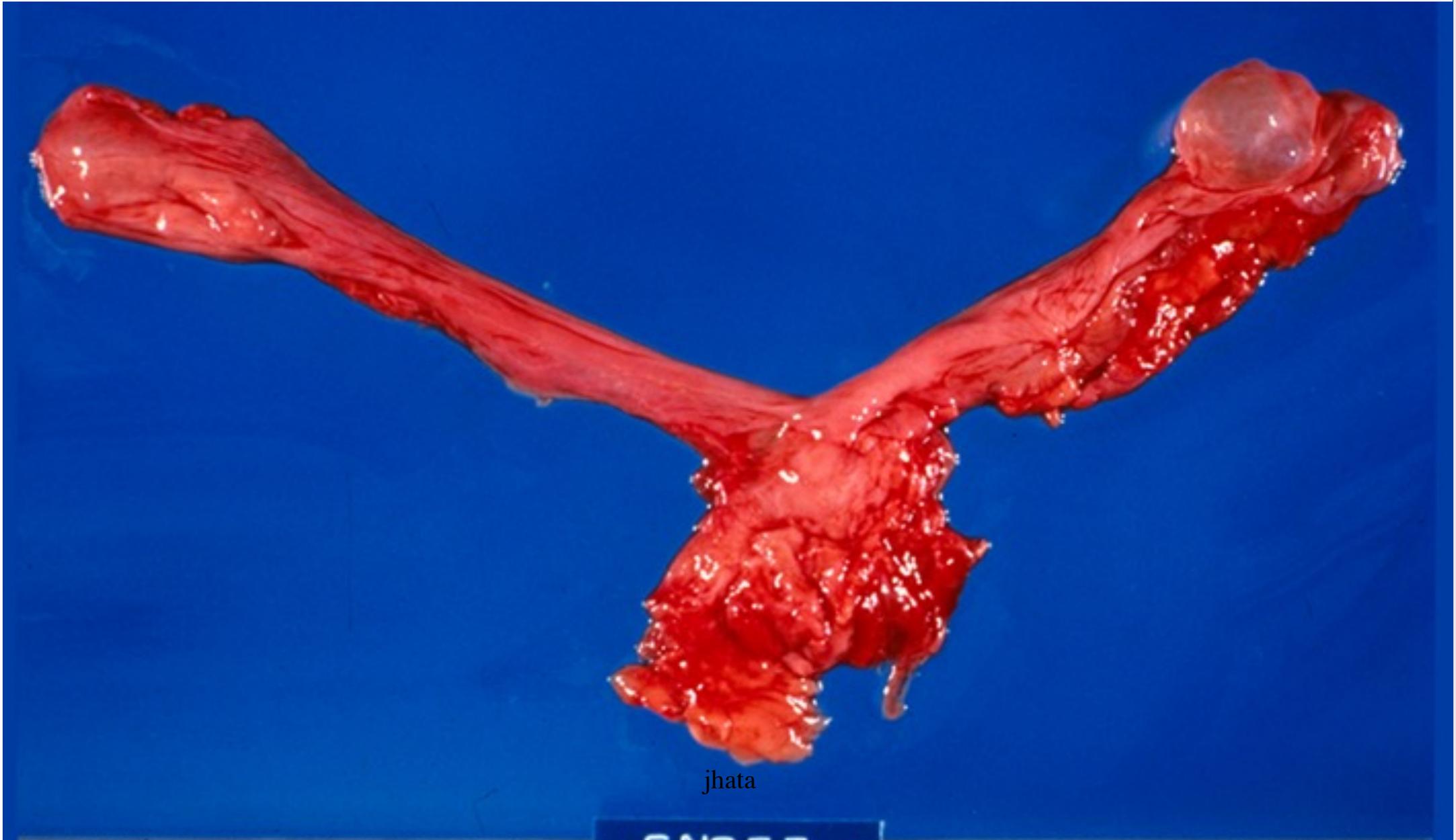
外性器

XYの染色体を持ちながら  
不完全な女性型外性器  
を持つ

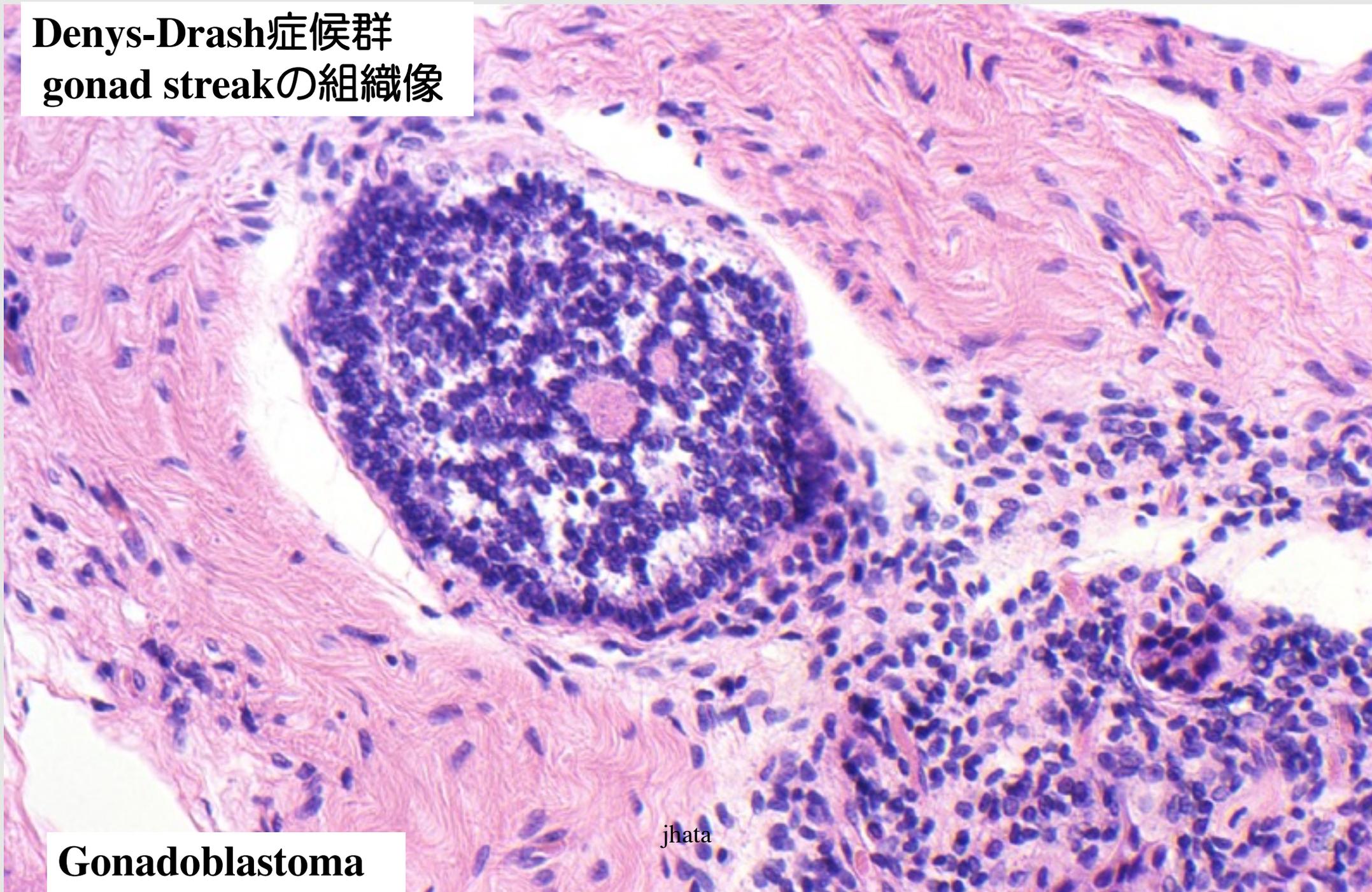


# Denys-Drash症候群

男性型内性器の萎縮→streak gonad（索状性腺）



**Denys-Drash症候群  
gonad streakの組織像**



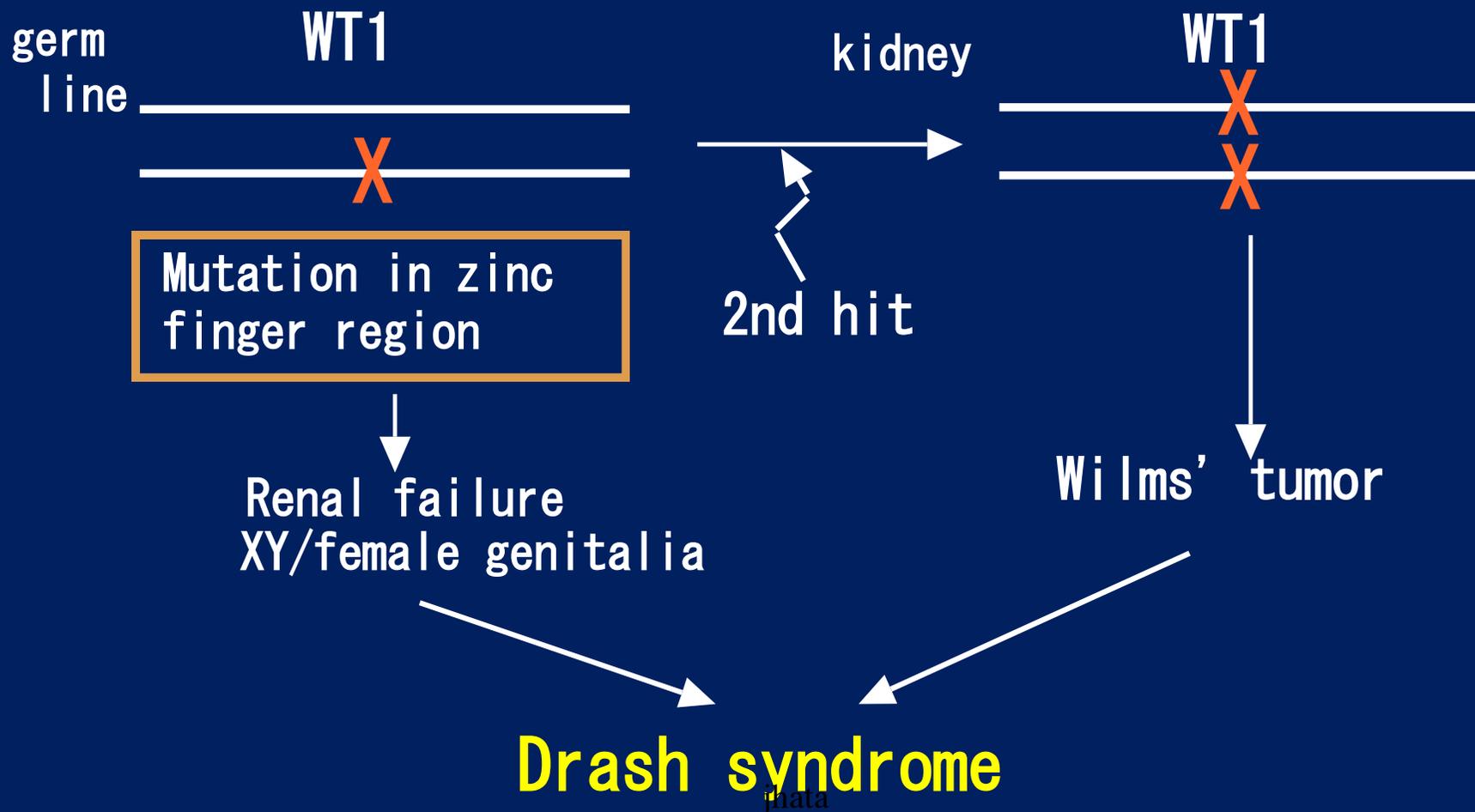
**Gonadoblastoma**

jhata

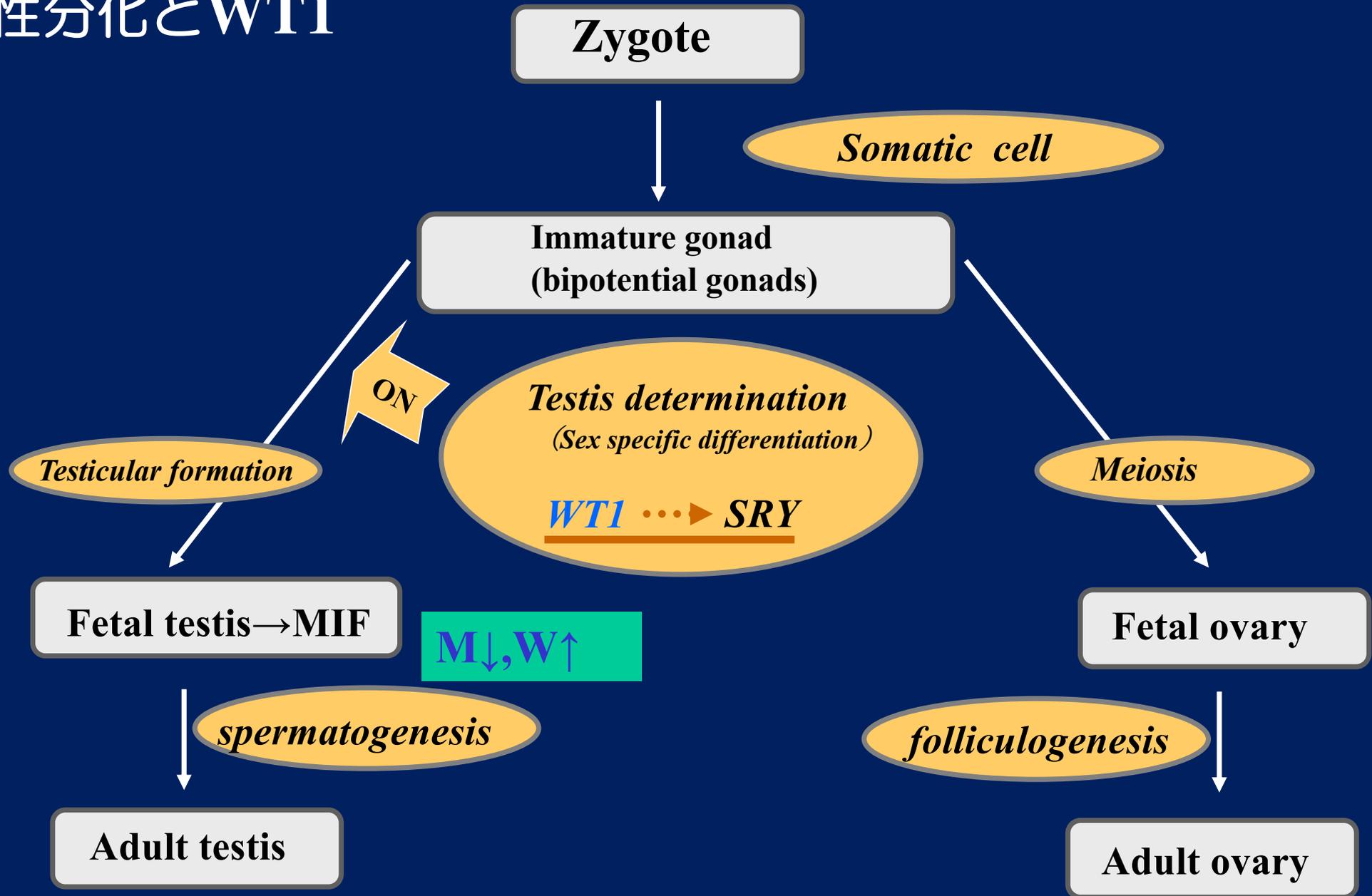
# Denys-Drash症候群の原因遺伝子WT1とその成り立ち

## WT1 mutation in Denys-Drash syndrome

Point mutations in the zinc finger region  
(exon 7-10)



# 性分化とWT1



# 11p15領域の異常 Beckwith-Wiedemann 症候群を伴う ウィルムス腫瘍

## Beckwith-Wiedemann 症候群：

巨舌，内臓臓器肥大、片側肥大，臍帯ヘルニア，  
ウィルムス腫瘍（または肝芽腫）を合併する  
奇形・腫瘍症候群

Beckwith-Widemann 症候群



肝脾大, 片側性肥大症, 臍ヘルニア

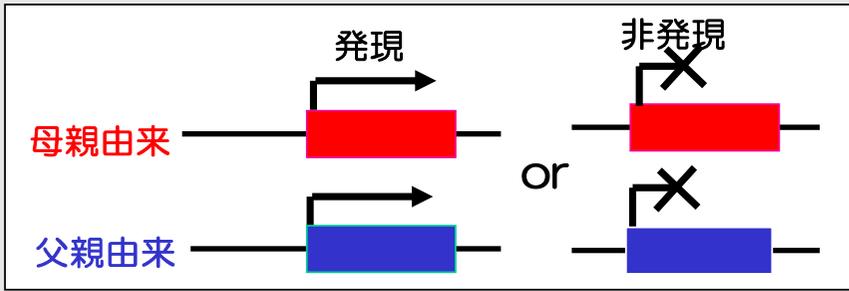
# 刷り込み破綻と臓器形成異常-腫瘍化との関連

11p15.5領域

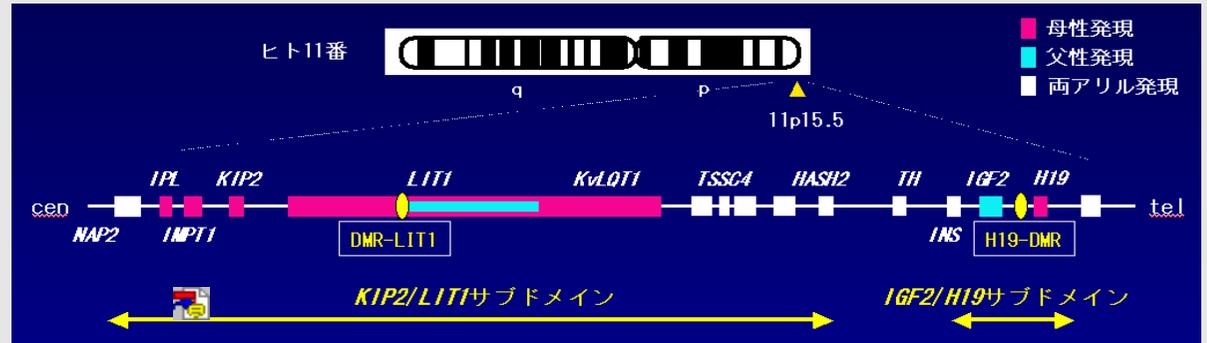
Beckwith-Wiedemann症候群(BWS)

3主徴(臍ヘルニア、巨舌、過成長) + 胎児性腫瘍(ウィルムス腫瘍、肝芽腫など)

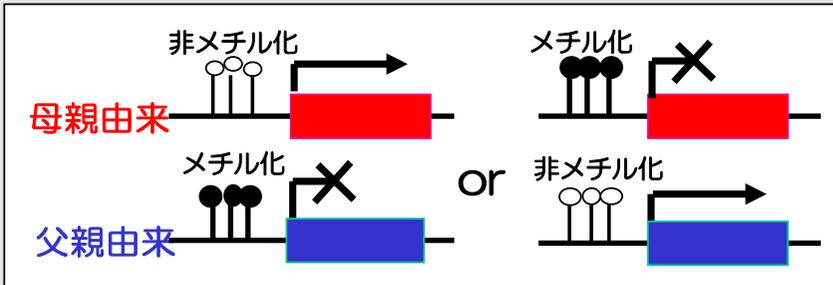
通常の遺伝子発現



ヒト11p15.5におけるインプリンティングドメインとBWS



刷り込み遺伝子発現 ← BWSの原因



BWSで見られる異常

異常	欧米	わが国
DMR-LIT1脱メチル化	~50%	33%
H19-DMR高メチル化	2-7%	15%
KIP2(p57)遺伝子変異	~10%	9%
父性ダイソミー (patUPD)	20%	9%
11番染色体異常 (トリソミー・転座・重複等)	1-2%	15%
異常なし	13-15%	<u>39%</u>

高発がんリスクと関連

53例

ドメインの異常

病態との関係

・IGF2/H19サブドメイン

高発がんリスク、過成長・巨舌・内臓腫大

・KIP2/LIT1サブドメイン

臍ヘルニア・腹壁欠損・内臓腫大

・インプリンティング

高発がんリスク・低血糖・片側肥大

ドメイン全体 (#11染色体父性ダイソミー (UPD))

# 散发性Wilms腫瘍におけるジェネティック、エピジェネティックな異常

遺伝子座	異常の種類	Genetic/ Epigenetic	頻度	解析結果
11p13 (WT1 locus)	11p13 LOH	G	5/22 (23%)	①ジェネティックな異常 LOH(27%) WT1変異(14%) βカテニン変異(8%)
	WT1変異	G	5/37 (14%)	
	WT1発現低下	E	7/37 (19%)	
	WT1プロモーターメチル化	E	1/37 (3%)	
11p15.5 (IGF2/H19,KIP2/LIT1)	11p15.5 LOH	G	10/37 (27%)	②エピジェネティックな異常 IGF2-LOI(33%) DMR-LIT1脱メチル化(32%) KIP2発現低下など
	IGF2 LOI	E	3/9 (33%)	
	H19-DMR過メチル化	E	12/32 (38%)	
	DMR-LIT1脱メチル化	E	4/37 (11%)	
	KIP2発現低下	E	6/37 (16%)	
	KIP2プロモーターメチル化	E	0/37 (0%)	
3p21	β-カテニン変異	G	3/37 (8%)	

## 異常を認める遺伝子座の数

	1 locus			2 loci			3 loci			4 loci	none	
WT1	●			●	●		●	●				
IGF2/H19		●			●	●	●		●			
KIP2/LIT1			●	●		●	●	●	●			
βカテニン							●	●	●			
症例数	4	8	2	3	1	5	1	7	1	1	0	4
総数	14			10			9			0	4	

③11pの異常が33/37(89%)に見られる

④複数の遺伝子座の異常が19/37 (51%)に見られる

jhata

# 小児腎肉腫

a.腎明細胞肉腫 clear cell sarcoma (CCSK)

b.腎ラブドイド腫瘍

malignant rhabdoid tumor of the kidney (RTK)

## 腎明細胞肉腫

### Clear cell sarcoma of the kidney (CCSK)

1, 5才以下に好発する

2, 骨, 肺にしばしば転移する

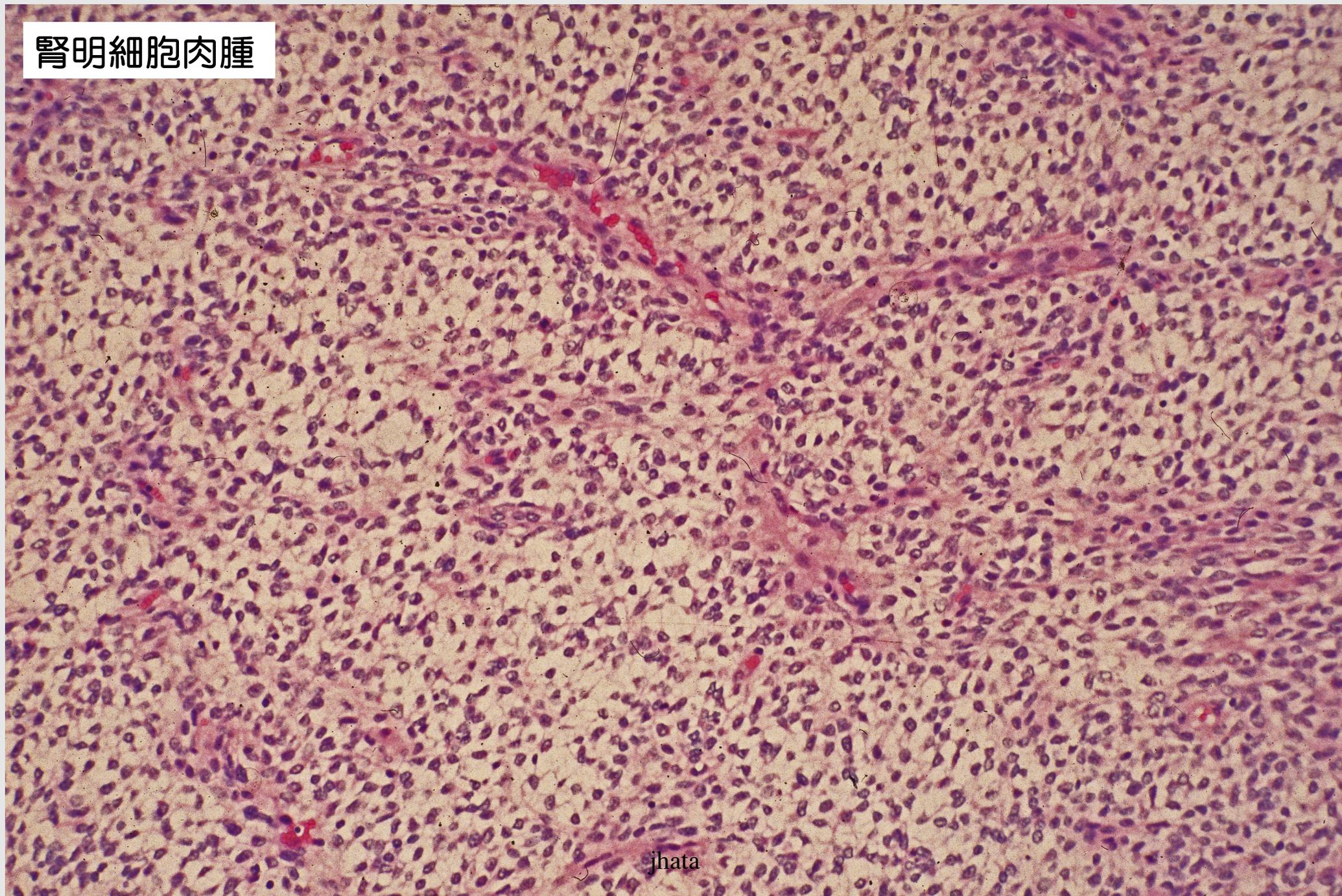
(bone metastasizing renal tumor)

3, 淡明な腫瘍細胞と樹枝状に分岐する腫瘍血管が特徴

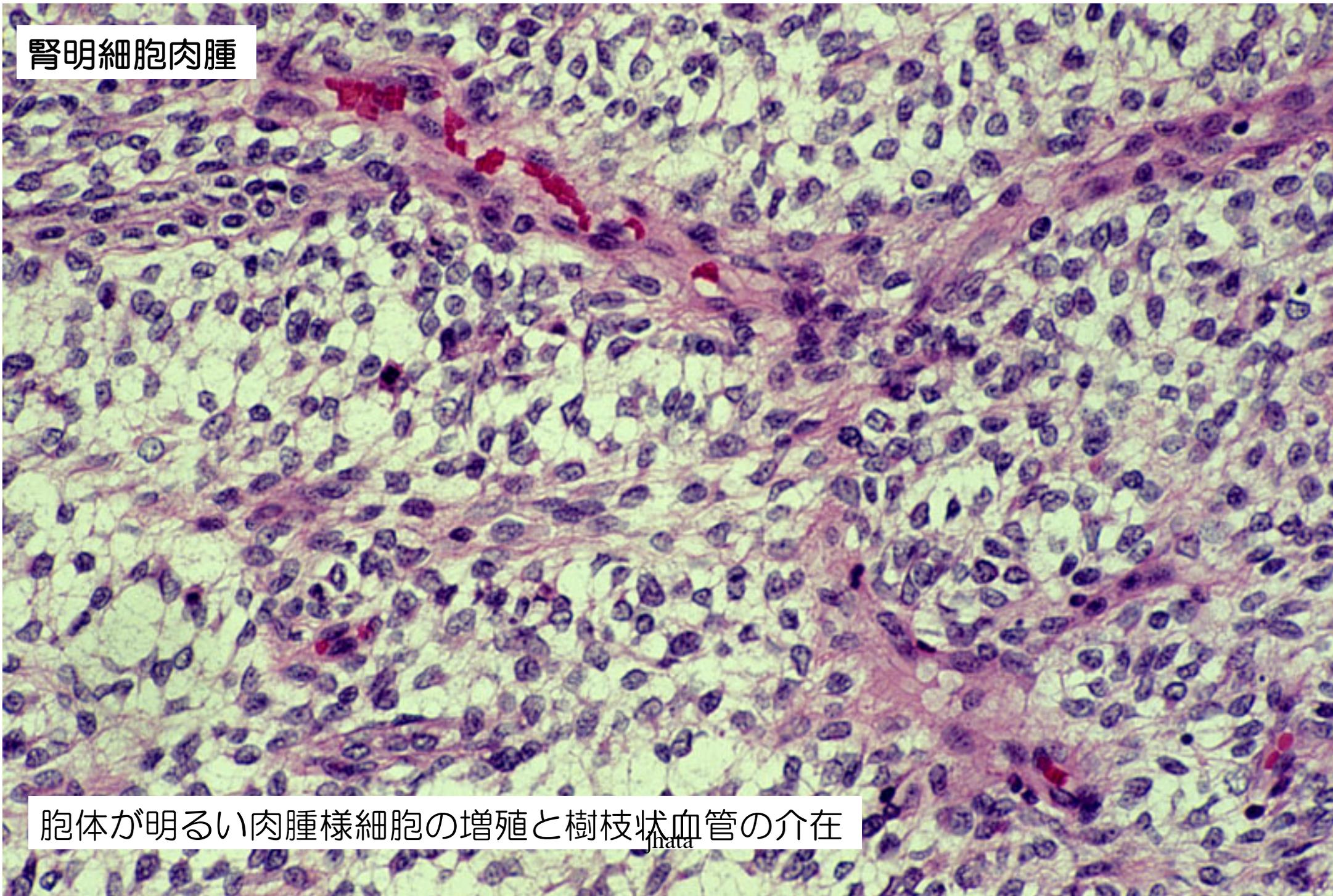
4, 多彩な組織像を呈する

上皮様, 神経鞘腫様, 線維形成性など

腎明細胞肉腫



腎明細胞肉腫



胞体が明るい肉腫様細胞の増殖と樹枝状血管の介在

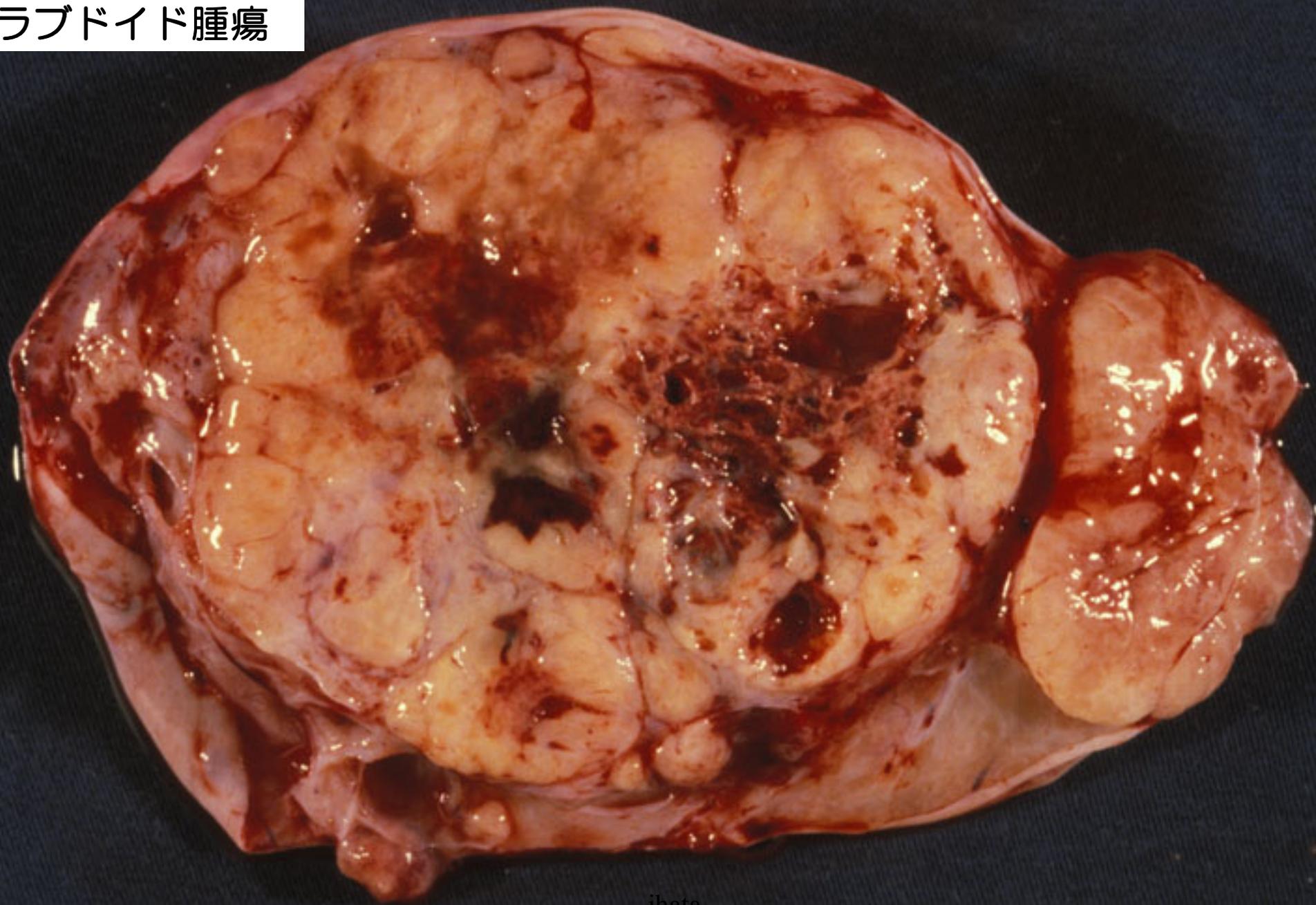
## 腎ラブドイド腫瘍,

### Rhabdoid tumor of kidney (RTK)

- 1, 年少児に好発し, 難治性で, 予後は著しく不良である
- 2, 特異な組織 (細胞) 像を示す
- 3, 腎腫瘍とともに髄芽腫を合併する
- 4, 同様の腫瘍が軟部, 肝, 中枢神経などに発生する
- 5, *hSNF5/INI1*欠失(22q11.2領域, *SMARCB1*遺伝子)

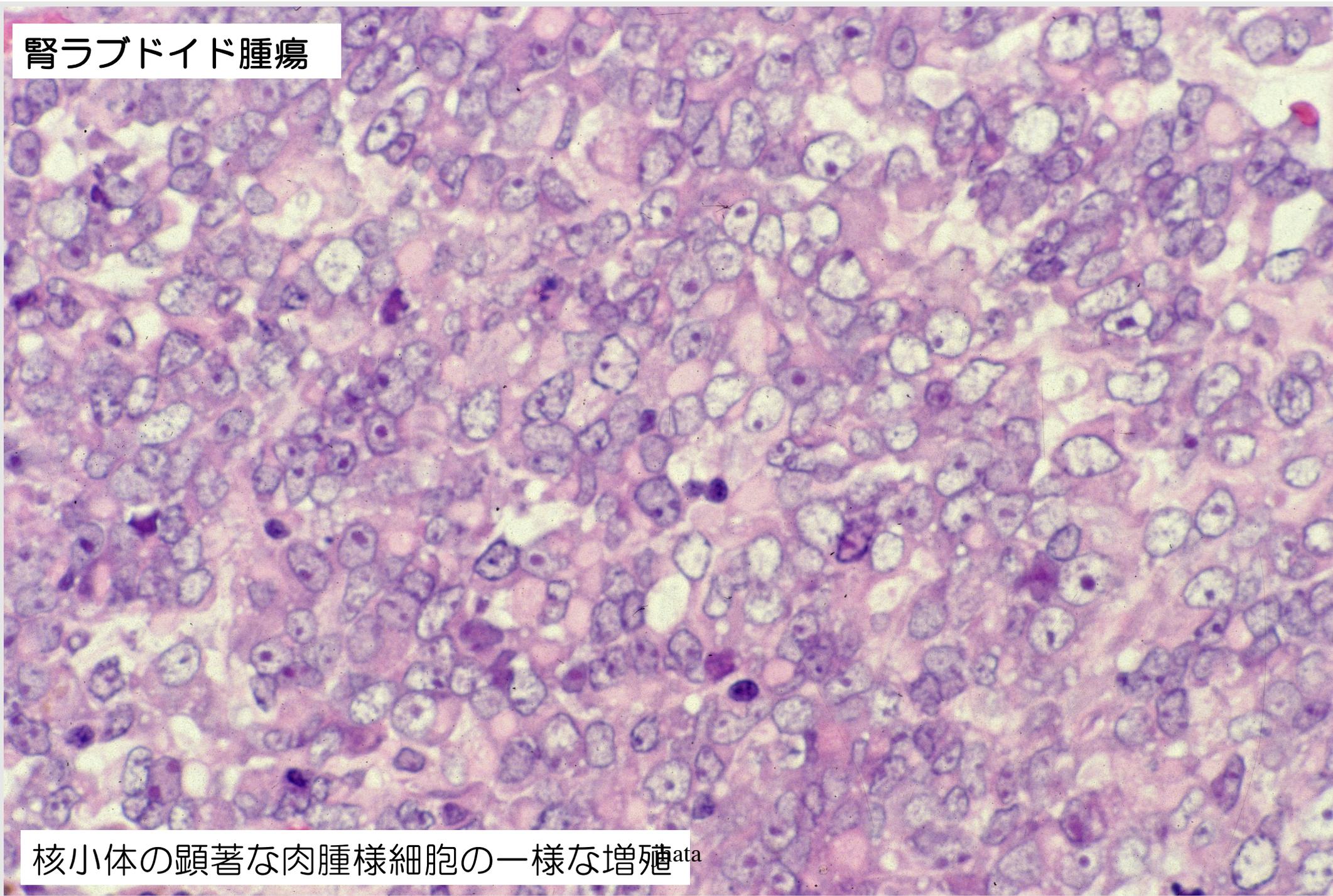
がみられる→遺伝子産物 BAF47の欠損

腎ラブドイド腫瘍



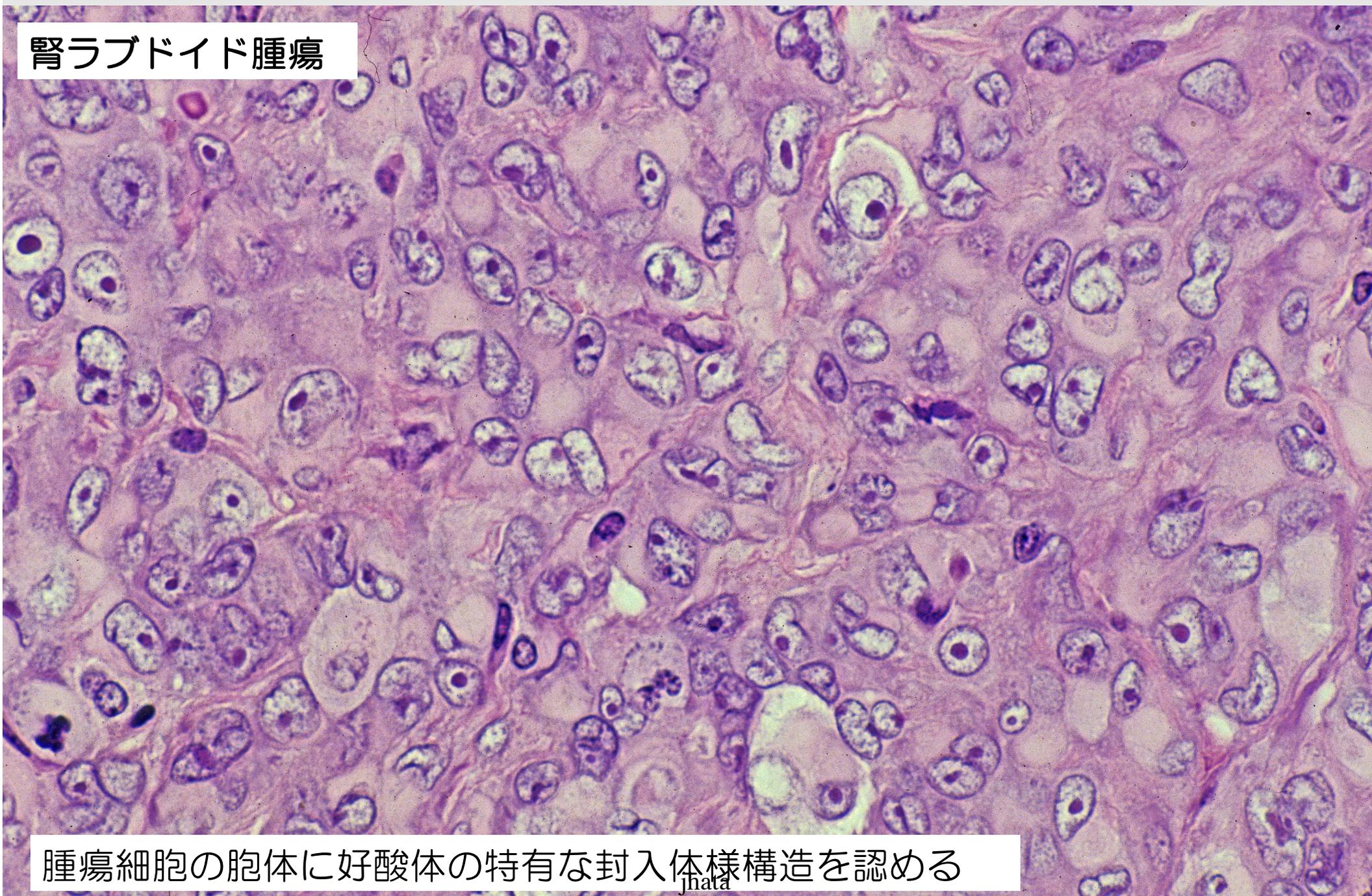
jhata

腎ラブドイド腫瘍



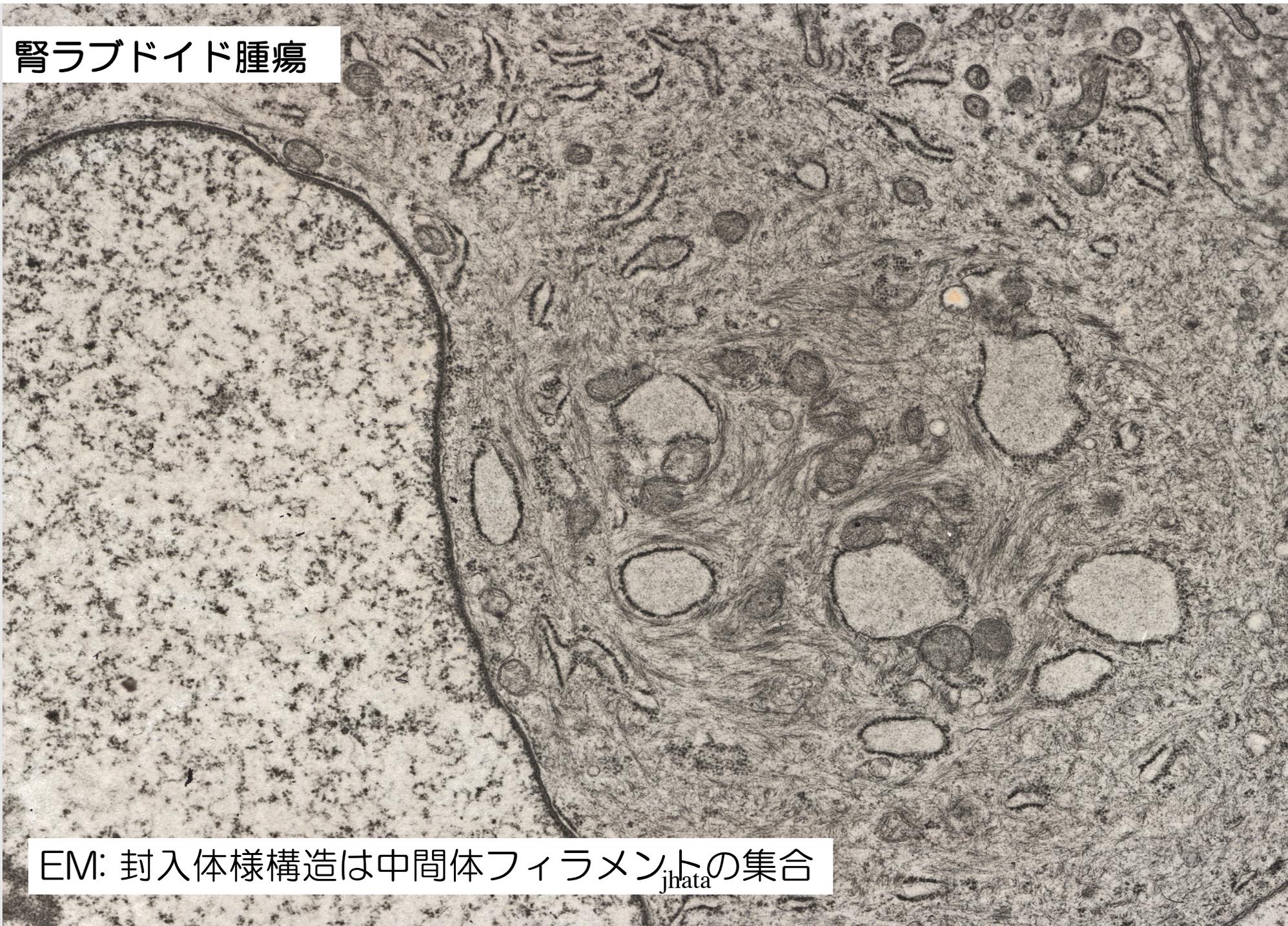
核小体の顕著な肉腫様細胞の一様な増殖<sup>ata</sup>

腎ラブドイド腫瘍



腫瘍細胞の胞体に好酸体の特有な封入体様構造を認める

腎ラブドイド腫瘍



EM: 封入体様構造は中間体フィラメントの集合

# 小児腎腫瘍の予後不良因子

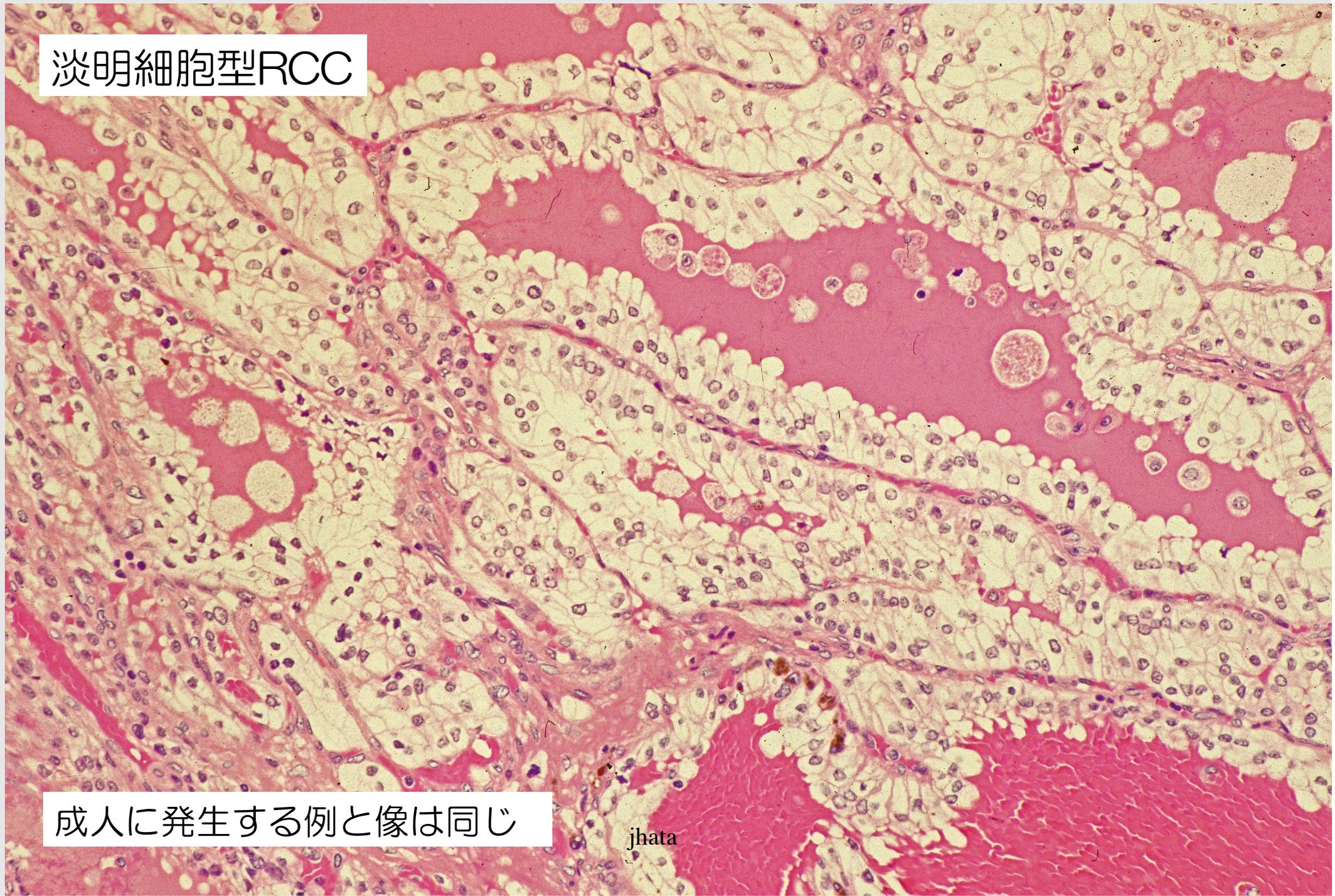
- 1, ウイルムス腫瘍：退形成変化（anaplasia）
- 2, 腎肉腫型  
腎ラブドイド腫瘍（RTK）  
腎明細胞肉腫（CCSK）

1または2：予後不良小児腎腫瘍

# 小児期に認められる腎細胞癌（RCC）の特徴

- 1, 淡明細胞型および乳頭型が多い
- 2, 染色体異常に伴う遺伝子異常を認める  
腫瘍が主体である

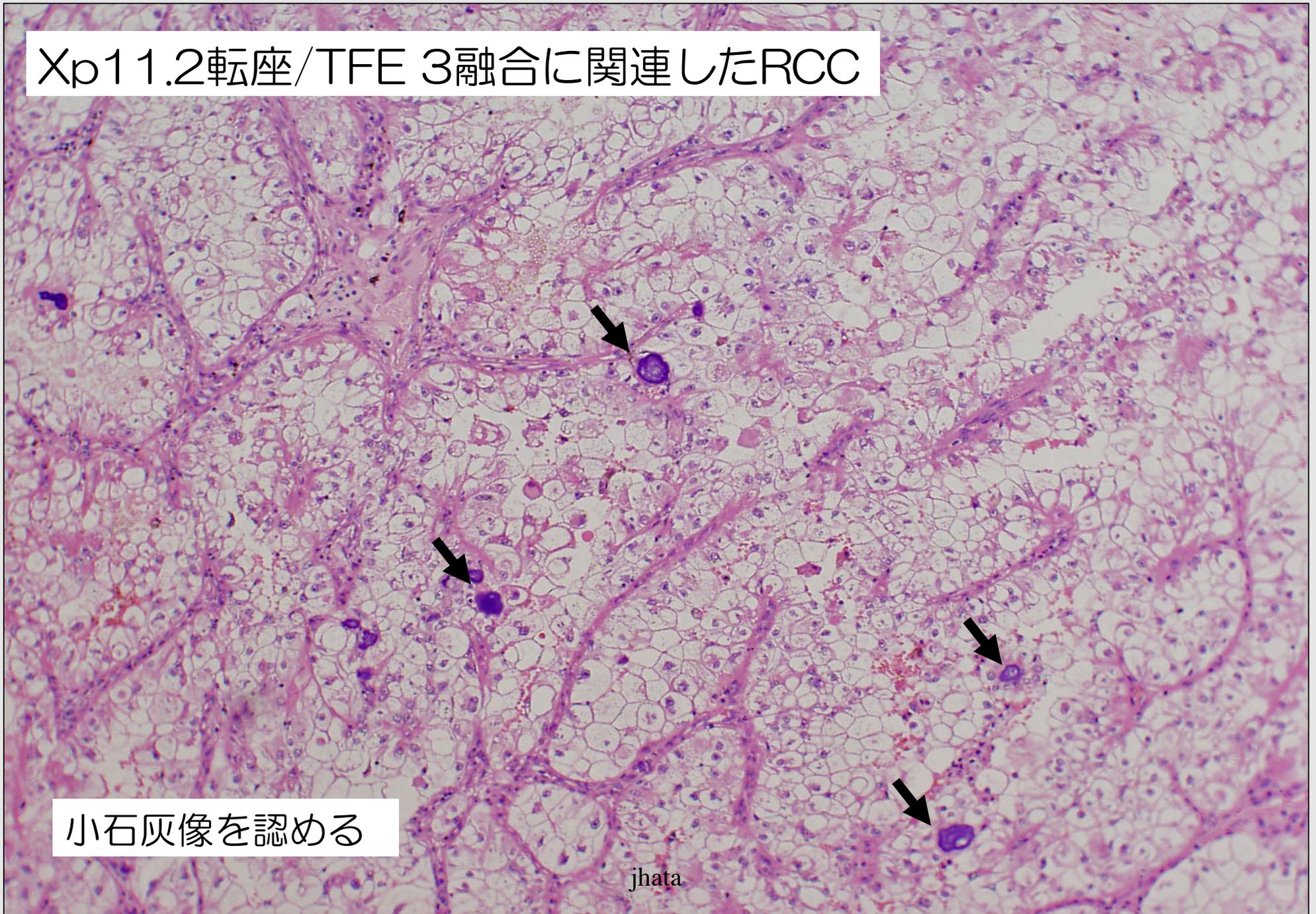
# 淡明細胞型RCC



成人に発生する例と像は同じ

jhata

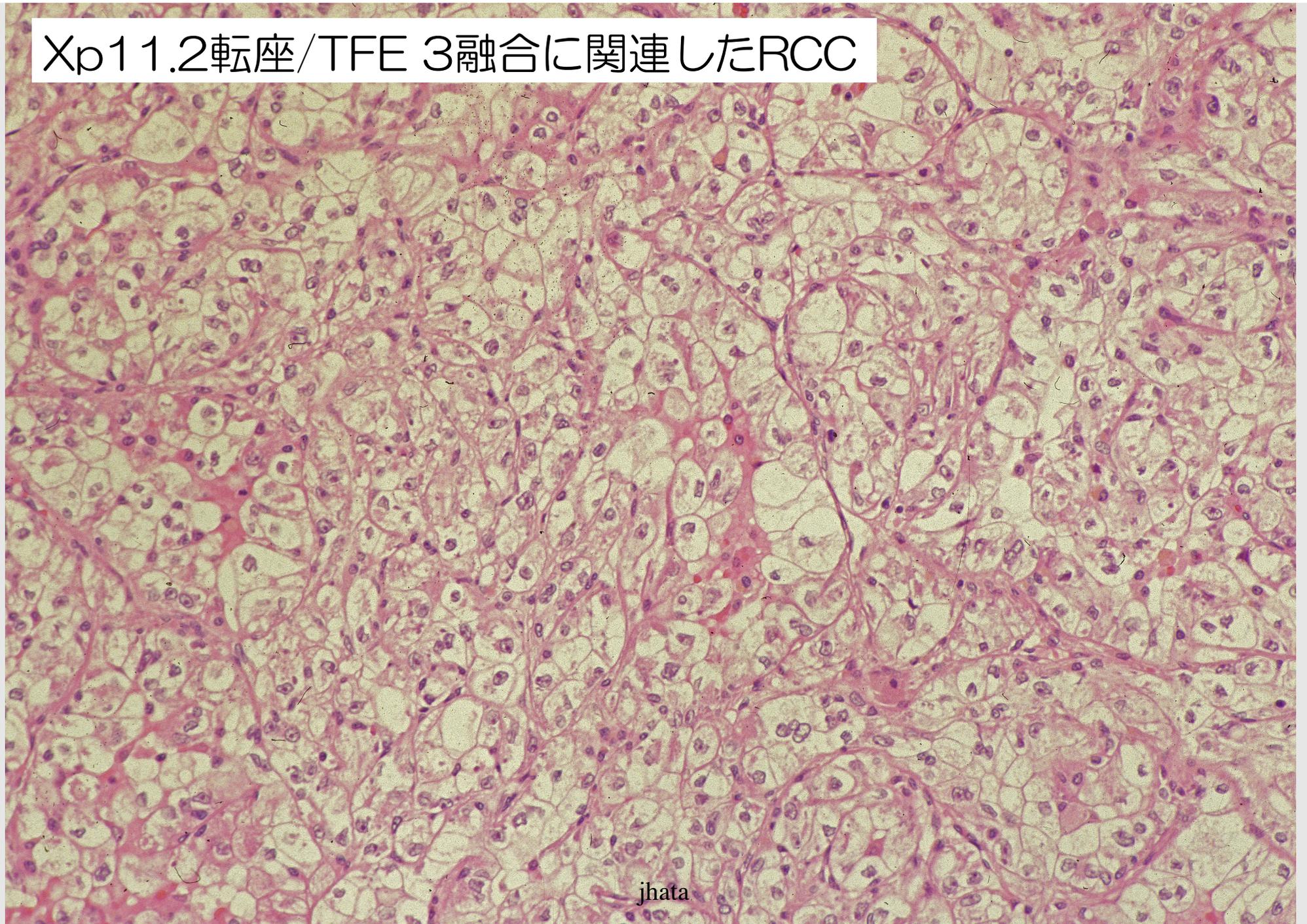
Xp11.2転座/TFE 3融合に関連したRCC



小石灰像を認める

jhata

# Xp11.2転座/TFE 3融合に関連したRCC



jhata