

氏名 (年齢) 内田 克典 (56歳)
所属・職名 関西医科大学附属病院病理診断科 診療教授

受賞の感想と今後の抱負

栄えある緑の風三重医学研究振興会賞を賜り、大変光栄に存じます。共同研究者の皆様ならびに選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。今回の受賞を励みに今後も研究に邁進し、基礎医学の観点からがん治療の発展に貢献したいと考えております。

受賞テーマ

「各種がんの特性に応じた多面的臨床病理学的評価による予後判定法の構築」

研究の概要と将来展望

各種がんにおいて治療戦略を立てる上で術後の病理所見の評価がきわめて重要である。極めて良好な予後を示すがんあるいは極めて予後の不良ながんでは過剰治療や過少治療をさけるため、予後予測因子の開発に余念がない。一方原発臓器によっては病理病名自体多種でわたるものの病理診断が術後の治療選択にほとんど影響しないがんも存在する。そこで我々は極めて予後の良好ながんとして前立腺癌、予後不良ながんとして膵癌、病理診断が術後の治療選択にほとんど影響しないがんとして軟部肉腫を選択し、独自の予後評価法でかつ相互に利用できる手法の開発を目指すこととした。

前立腺癌：現在、前立腺癌に対する前立腺全摘術後の治療に対する指標は前立腺外浸潤 (EPE)、断端陽性 (SM)、精嚢浸潤 (SV)、リンパ節転移 (N) が挙げられているが、これらがどの程度認められた場合治療介入が必要となるのかは明確には定められていない。これまで術後治療導入基準を策定する様々な取り組みがなされてきたが、計算が複雑でシミュレーターを必要とするため、あるいは変数が多く煩雑であったため一般的に用いられる事はなかった。また前立腺癌においては人種間により罹患率、予後、融合遺伝子の検出率が異なるなどの差異が知られており、本邦で開発された術後治療導入指標が普遍的に用いられる事は無かった。そこで前立腺摘除術の病理組織学的所見に基づく簡便な術後リスク層別化法を開発し、人種を問わず利用可能であることを検証することとした。

本研究では、導出コホートとして三重大学の症例を、検証コホートとして本邦の一般病理医に診断された伊勢赤十字病院の症例、様々な人種的背景を持つ University of Rochester Medical Center の症例を用いた。導出コホートにおいて、EPE、SM、SV、N の因子を抽出し単純に加法を用いることで、endpoint を初回生化学的再発とする術後リスク層別化モデルを作成した。無再発生存率には、3 段階のリスク層別化のいずれの 2 群間でも統計学的に有意な差がみられた。このモデルは検証コホート 1 と 2 でも同様に機能した。このモデルの c-index は他の複雑な予後予測ツールである CAPRA-S の c-index よりも高かった。結論として前立腺摘除術の病理組織所見に基づく単純な術後リスク層別化モデルは予後に影響を及ぼすもので、多施設集団で検証され、CAPRA-S よりも単純で容易に入手可能な基準でほぼ同等あるいはそれ以上の性能を示した。

膵癌：膵癌は極めて予後の不良な癌腫として知られており、診断時には多くの症例で局所浸潤、遠隔転移のため根治的治療が困難であった。最近では術前治療の導入により予後の改善が認められている。従来から膵癌は大血管に隣接しており、転移のない症例では大血管への浸潤の有無により手術の可否が分かれていたし、病理学的評価も大血管との剥離面の状態に終始してきた。今回我々は従来の大血管との関係だけではなく、腹膜側に注視し、癌と腹膜との関係性について検討を行った。腹膜面との距離を測定し、距離により層別化したところ何れも患者死亡と相関が認められた。腹膜面と癌の距離は腹膜播種の起こりやすさを示すと想定されており、大血管剥離面のみならず、腹膜面との関係も重要であることが解明された。現在は、前立腺の手法と同じく、腹膜と癌との関係性、大血管と剥離面の関係性をスコ

アリングし、術後の予後予測因子として機能するか検討している。

軟部肉腫：軟部肉腫は多彩な組織型を有し、その種類も 200 を超える。故に病理医にとっても正確に診断することが困難な疾患でもある。これほど多彩な疾患であるにもかかわらず、基本的には希少癌であるために術後の治療が定まってる軟部肉腫は 4 種のみである。これは希少癌であるが故に臨床試験が行い得ず、治療法の開発が進まないからである。そこで我々は肉腫の種類を問わず、予後が予測できないか、治療の必要な患者を病理組織学的に抽出できないかと考え、病理標本を用いた人工知能による予後評価について検討した。当院で治療された 40 例あまりの予後を調査したところ術後 3 年経過時点での生存例は以後再発のないことが明らかになった、そこで我々は人工多能を用いて死亡例の病理組織を病理診断名にかかわらず学習させた。結果として死亡例の抽出能の AUC は 0.98 以上となり、術後 3 年時点の死亡例と生存例をほぼ正確に判断することが出来た。

本研究により、従来にない手法を用いて予後を予測する事が可能性ある事が示された。これらの手法は原発臓器にかかわらず適応させることができる可能性がある。臓器の枠を超えた病理標本による予後判定法の構築により、患者の層別化がなされ新たな治療法の開発につながると考える。また近年では包括的なゲノムプロファイリング (CGP) が行われている。また従来の病理学で行われてきた分子レベルの因子解析も進歩している。われわれの考える予後判定法と組み合わせることで、より患者個人に応じた個別治療の確立されるものとする。

本研究に関連する代表的な原書学術論文 (5 編)

- 1: Semba R, Uchida K, Hirokawa Y, Shiraishi T, Onishi T, Sasaki T, Inoue T, Watanabe M, Miyamoto H. A simple risk stratification model for prostate cancer using histopathologic findings of radical prostatectomy. *Am J Clin Pathol*. 2024 Oct 3;162(4):420-425. doi: 10.1093/ajcp/aae049. PMID: 38704590.
- 2: Usui M, Uchida K, Hayasaki A, Kishiwada M, Mizuno S, Watanabe M. Prognostic impact of the distance from the anterior surface to tumor cells in pancreatoduodenectomy with neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2024 Jul 26;19(7):e0307876. doi: 10.1371/journal.pone.0307876. PMID: 39058712; PMCID: PMC11280245.
- 3: Hagi T, Nakamura T, Yuasa H, Uchida K, Asanuma K, Sudo A, Wakabayashi T, Morita K. Prediction of prognosis using artificial intelligence-based histopathological image analysis in patients with soft tissue sarcomas. *Cancer Med*. 2024 May;13(10):e7252. doi: 10.1002/cam4.7252. PMID: 38800990; PMCID: PMC11129162.
- 4: Hayasaki A, Mizuno S, Usui M, Kaluba B, Komatsubara H, Sakamoto T, Maeda K, Shinkai T, Noguchi D, Ito T, Gyoten K, Iizawa Y, Fujii T, Tanemura A, Murata Y, Kuriyama N, Watanabe M, Uchida K, Kishiwada M. Tumor budding is an independent adverse prognostic factor of pancreatic ductal adenocarcinoma patients treated by resection after preoperative chemoradiotherapy. *Pancreas*. 2024 Dec 2. doi: 10.1097/MPA.0000000000002440. Epub ahead of print. PMID: 39626198.
- 5: Sasaki T, Kobayashi I, Uchida K, Higashi S, Masui S, Nishikawa K, Tsuzuki T, Watanabe M, Sassa N, Inoue T. Cribriform pattern 4/intraductal carcinoma of the prostate and persistent prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *BJUI Compass*. 2024 May 15;5(7):709-717. doi: 10.1002/bco2.367. Erratum in: *BJUI Compass*. 2024 Dec 30;5(12):1324-1329. doi: 10.1002/bco2.482. PMID: 39022662; PMCID: PMC11250726.

略歴

- | | |
|---------|---------------------------------------|
| 平 6. 3 | 三重大学医学部卒業 |
| 平 6. 4 | 三重大学附属病院泌尿器科 |
| 平 12. 8 | Washington University, Renal Division |
| 平 14. 9 | 三重大学附属病院泌尿器科助手 |

平 16. 4	三重大学附属病院病理部（中央材料部）助教
令 3. 8	三重大学附属病院病理部講師
令 6. 2	現職

専門分野

腫瘍診断学（泌尿器領域、胆膵領域）、デジタルパソロジー

医学博士、専門医資格など

医学博士（三重大学）

病理専門医・指導医、分子病理専門医

細胞診専門医・指導医