論文審査の結果の要旨

氏名：池　田　　迅
専攻分野の名称：博士（医学）
論文題名：腎細胞癌における腫瘍増殖および発生・再発のメカニズムに関する研究
審査委員：（主 査）　教授　木　下　浩　作
　　（副 査）　教授　仲　沢　弘　明　　教授　槇　島　　誠
　　教授　徳　橋　泰　明

腎細胞癌は、年々増加傾向にあり、生活習慣の欧米化による高血圧症や糖尿病、高脂血症などの関与が報告されている。一方、2000 年に発見された新規遺伝子である hypertension-related calcium regulated gene/copper metabolism MURR1 domain 5（HCaRG/COMMD5 ; HCaRG）は、遺伝的高血圧動物の近位尿細管に強く発現し、細胞増殖の抑制と分化・遊走を促すことから、癌抑制遺伝子として働く可能性が示唆されている。本研究では、高血圧症や糖尿病などの生活習慣病による腎尿細管細胞傷害により、HCaRG 発現が低下することで、発癌のリスクが高まるとの仮説を証明することを目的としている。

【対象と方法】腎癌摘出手術を受けた淡明細胞型腎細胞癌患者 117 症例について、HCaRG 免疫組織染色を行い、HCaRG 発現様式と各症例の TNM 分類・悪性度・腫瘍径・予後・及び既往歴や生活習慣病との関連性を評価した。HCaRG 染色性は、腎細胞癌と同一スライド内で組織学的に正常近位尿細管とで比較した。正常近位尿細管における HCaRG 染色性を、スライド全体の染色強度と染色性の範囲を考慮し、染色性なしから強染色性までを 4 段階に分け、1, 2 を弱染色(weak/absence)群/HCaRG 低発現群、3, 4 を強染色(strong)群/HCaRG 高発現群とした。免疫組織標本の染色性の評価は、本実験とは独立した腎臓内科医によって行われた。摘出された病理検体中の腫瘍の最大径を腫瘍径とした。

【結果】正常腎組織では、それぞれの症例で近位尿細管の染色性に差が観察された。腎細胞癌では、正常近位尿細管と比べて、HCaRG 染色性が低下していた。正常近位尿細管における HCaRG 染色性により、強染色(High)群と弱/無染色(Low)群に分類し、それぞれの群の手術時の最大腫瘍径の平均を比較した。HCaRG 高発現群では、最大腫瘍径平均が 42.9 mm であり、低発現群の平均値 54.0 mm と比べて有意($p = 0.0205$)に小さかった。5 年無再発生存率を HCaRG 高発現群と低発現群で、Kaplan-Meier 生存曲線で検討したところ、HCaRG 高発現群では、有意に($p = 0.0396$)改善していた。HCaRG 発現強度と既往歴・生活習慣（糖尿病、高血圧、高脂血症、腎機能障害、喫煙、肥満）には明らかな関係性は認めなかった。

【結論】今回の検討では、既往歴・生活習慣と、近位尿細管における HCaRG 発現に有意な関係は認めなかった。正常近位尿細管の HCaRG 発現が高い症例では、腫瘍径は小さく、再発率も低い。このことから、近位尿細管の HCaRG 発現レベルにより腎細胞癌の進展程度や転帰、および再発予測ができる可能性がある。本研究により、HCaRG 発現レベルにより再発リスクを予測することで、フォローアップ方法の指標の１つとなることが期待される。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以　　上

平成 29 年　2 月 22 日