様式第１９号

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ㊞・論	第４８９号	氏　名	井　上　　享
審査委員会委員		主査氏名	橋本 久司 印
		副査氏名	横山 泰久 印
		副査氏名	野口 剛 印

論文題目：Genomic profiling of renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease.
（終末期腎患者に生じた腎細胞癌のゲノムプロファイリング）

論文掲載雑誌名：Cancer Science, 103: 569-576, 2012

論文要旨：　終末期腎（ESRD）に生じる腎癌（RCC-ESRD）は、健常人に生じる腎癌（sporadic RCC）と比べて34-100倍高頻度に生じ、sporadic RCCと比べてやや悪性度が低く、乳頭状腎癌の割合が多く、同一腎内に異なる組織型をしばしば認める。その組織型はESRDに特徴的なものもあり、後天性嚢胞性腎病変（ACD）-associated RCCやclear cell papillary RCCとして提唱されている。Sporadic RCCのゲノムコピー数異常はすでに様々報告されているが、RCC-ESRDに関与するゲノムコピー数異常はほとんど解明されていない。本研究は、RCC-ESRDのゲノム異常を解明することを目的とし、悪性腫瘍のゲノム異常の網羅的な解析ができるアレイCGH解析を行ったものである。

大分大学医学部付属病院および関係研究協力機関において外科的手術により切除されたRCC-ESRDの63症例を用い、病理診断し、各組織型別にサンプルのゲノムDNAを回収し、アレイCGH解析を行った。63症例の主要組織型についてのunsupervised clusteringを施行したところ、RCC-ESRD63症例は大きく２つのcluster（AとB）に分かれた[cluster A：clear cell RCCが主体。cluster B：papillary RCC, ACD-associated RCCやclear cell papillary RCCなどが混在]。Cluster毎にaveraged frequencyを作成すると、ゲノムプロファイルはそれぞれsporadic clear cell RCC, sporadic papillary RCCに類似していた。Cluster Bに分類された症例はcluster Aに分類された症例よりもACDKを背景に持つ割合が有意に高く、透析歴が有意に長かった。透析歴10年以下と20年以上では明らかにゲノム異常が異なっていたことから、透析期間によってRCC-ESRDのgenotypeは影響を受けることが分かった。組織学的にはpapillary RCC, ACD-associated RCCやclear cell papillary RCCなどは異なるとされているが、これらの組織型はゲノムプロファイルからは類似していた。また、これらの組織型が同一腎内に認められる際のゲノムプロファイルもお互いに類似していた。

以上の結果より、RCC-ESRDとしてACD-associated RCCやclear cell papillary RCCなど、近年様々な組織型が提唱されているが、clear cell RCC以外の分子病理学的病因はsporadic papillary RCCに類似していることが示された。更に、RCC-ESRD患者の検体に存在するsimple cyst12例とatypical cyst7例において同様にアレイCGH解析を行ったところ、simple cystではゲノム異常はほとんど無いが、atypical cystではRCC-ESRDで認める7pq, 16pq, 20qを同様に認めた。したがって、ゲノムプロファイルからみても、atypical cystはpapillary RCCやACD-associated RCC、clear cell papillary RCCの前癌病変である可能性が示された。

本研究は、RCC-ESRDのうち、clear cell RCCとそれ以外のRCCの分子病理学的病因が異なることを明らかにし、RCC-ESRDの発癌の機序に新たな示唆を与え、大変有意義な研究である。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。

様式第８号

No. 1

学　位　論　文　要　旨

氏名　井上　享

論　文　題　目

Genomic profiling of renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease (終末期腎患者に生じた腎細胞癌のゲノムプロファイリング)

要　　旨

[緒言（目的）]

終末期腎 ESRD に生じる腎癌（以下 RCC-ESRD）は、健常人に生じる腎癌（以下 sporadic RCC）と比べて 34-100 倍高頻度に生じると報告されている。RCC-ESRD は、いくつかの点で sporadic RCC と異なるとされている。RCC-ESRD は、sporadic RCC と比べて第一にやや悪性度が低い、第二に乳頭状腎癌の割合が多い、第三に同一腎内に異なる組織型をしばしば認めると報告されている。その組織型は ESRD に特徴的なものもあり、ACD-associated RCC や Clear cell papillary RCC として Tickoo らが最近新たに提唱している。sporadic RCC のゲノムコピー数異常は我々の報告も含めてすでに様々報告されているが、RCC-ESRD に関与するゲノムコピー数異常はほとんど解明されていない。本研究では、RCC-ESRD のゲノム異常を解明することを目的とし、悪性腫瘍のゲノム異常を網羅的に解析することができるアレイ CGH 解析を行った。

[研究対象および方法]

大分大学医学部付属病院および関係研究協力機関において外科的手術により切除された終末期腎癌（RCC-ESRD）63 症例を用いた。各症例について横浜市立大学分子病理学部門の長嶋洋治先生に 2004

年 WHO 分類と Tickoo らの分類に基づいて病理診断をしていただいた。各組織型別にサンプルのゲノム DNA を回収し、アレイ CGH 解析を行った。

[結果および考察]

63 症例の主要組織型についての unsupervised clustering を施行したところ、RCC-ESRD63 症例は大きく 2 つの subgroup に分かれた。一群(Cluster A)は clear cell RCC が主体、もう一群 (Cluster B)は Papillary RCC, ACD-associated RCC や Clear cell papillary RCC などが混在していた。更にそれぞれの Cluster 毎に Averaged frequency を作成すると、ゲノムプロファイルはそれぞれ sporadic clear cell RCC, sporadic papillary RCC に類似していた。更に、Cluster B に分類された症例は ClusterA に分類された症例よりも ACDK を背景に持つ割合が有意に高く、透析歴が有意に長い事が分かった。透析期間毎に解析すると、透析歴 10 年以下と 20 年以上では明らかにゲノム異常が異なっていることから、透析期間によって RCC-ESRD の genotype は影響を受けることが分かった。組織学的には Papillary RCC, ACD-associated RCC や Clear cell papillary RCC などは異なるとされているが、これらの組織型はゲノムプロファイルからは類似していることが分かった。次に、これらの組織型が同一腎内に認められる際のゲノムプロファイルもお互いに類似していることが分かった。以上の結果より、RCC-ESRD として ACD-associated RCC や Clear cell papillary RCC など、近年様々な組織型が提唱されているけれども、clear cell RCC 以外の分子病理学的病因は sporadic papillary RCC に類似していることが示された。更に、従来組織学的に後天性嚢胞が RCC-ESRD の前癌病変であるのではないかとされてきた。我々は RCC-ESRD 患者の検体に存在する simple cyst12 例と atypical cyst7 例において同様にアレイ CGH 解析を行ったところ、simple cyst ではゲノム異常は殆ど無いが、atypical cyst では RCC-ESRD で認める 7pq, 16pq, 20q を同様に認めた。したがって、ゲノムプロファイルからみても、atypical cyst は Papillary RCC や ACD-associated RCC、Clear cell papillary RCC の前癌病変である可能性が示された。