

論文内容の要旨

氏名	清水 卓斗
Molecular mechanism of formation and destruction of pseudo-capsule in clear cell renal cell carcinoma (和訳) 淡明腎細胞癌における偽被膜の形成および破綻の分子学的機序	

論文内容の要旨

【目的】 淡明型腎細胞癌における偽被膜 (pseudo capsule; PC) の存在は広く周知されているがその役割や形成から破綻までの過程および分子学的機序は不明な点が多い。臨床ヒト組織検体とマウス発癌腫瘍モデル検体を用いて腫瘍部位 (Tumor; T)、PC、正常腎組織 (Normal tissue; NT) との三者の関係を病理学的に評価し、予後因子としての可能性および PC の形成・破綻に関する分子メカニズム機序の検討を行った。

【方法】 2007年から2014年に当院で手術施行された限局性淡明腎細胞癌169例の検体を用いて、T、PC、Nとの関係を5段階に分け(i-Cap0:PCが存在せず、TがNTに浸潤していないもの、i-Cap1:TのPCへの浸潤を認めないもの、i-Cap2:TのPCへ浸潤を一部認めるがPCを超えないもの、i-Cap3:TがPCを超えてNTへ浸潤するもの、i-Cap4:PCが存在せず、TがNTに直接浸潤するもの)、無病生存期間(DFS)および癌特異的生存期間(CSS)との関連を検討した。また腎細胞癌に対して腎摘除術を実施され、かつその後の経過観察中に転移病巣切除術が実施された14例を対象として、転移巣におけるPC形成の評価を行った。鉄ニトリロ三酢酸(FeNTA)誘発淡明型腎細胞癌ラットモデルの標本においてi-Cap1群に比較してi-Cap2-3群で発現亢進している遺伝子をPCRパネルで評価・同定した。同定した細胞外マトリックス・血管新生・炎症に関与するマーカーをヒト検体で免疫組織学的染色にて評価した。

【結果】 i-Cap0は非常に小径かつ悪性度の低い特徴を有しており、転移巣の評価では上皮成分を欠き弾性率が低いことが知られている脂肪や肺野などではPC形成は認められなかった。i-Capが浸潤傾向を示せば、腫瘍径が大きく、悪性度が高い傾向を有した。i-Capは腫瘍サイズとともに、術後のDFSおよびCSSの独立した予後不良因子であった。ラットモデルを用いてPC破壊に関連する可能性のある遺伝子としてCOL4A2、MMP-7、Endoglin、L-selectinが同定された。これらのヒト検体における免疫組織学的染色による評価ではi-Capの進行と並行して、COL4A2、MMP-7、およびL-selectinが亢進することが明らかになり、逆に、endoglinは減弱していた。

【結論】 淡明型腎細胞癌におけるPCの形成と破壊を調査した。PCは物理的な圧迫によって形成されており、腫瘍が悪性化するにつれてPCは破壊される傾向があります。PCへの腫瘍浸潤、つまりPCの破壊が予後因子となり得ることが判明した。また、PCの分解には、MMP-7による細胞外マトリックスの分解、COL4による再構成、血管新生の減少、免疫細胞の浸潤が伴うことが示唆された。