

氏名(本籍)	いわほりよしお 岩掘嘉郎(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1719号		
学位授与年月日	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	腎癌の新しい酵素組織化学的分類法とそれに基づくVHL遺伝子異常の解析		
主査	筑波大学教授	医学博士	小山哲夫
副査	筑波大学教授	医学博士	野口雅之
副査	筑波大学教授	医学博士	金子道夫
副査	筑波大学助教授	医学博士	永瀬宗重

論文の内容の要旨

(目的)

胃癌は比較的頻度の低い悪性腫瘍ではあるが、自然退縮した例が報告されたり、von Hippel-Lindau (VHL) 病の家系で明らかな家族集積があるなど、生物学的に重要な腫瘍である。また、近年ドック検診体制の進歩により偶発癌が急増しているが、偶発癌の中にはかなりの割合で治療しなくとも潜在癌のままとどまる例が含まれている可能性があり、両者を鑑別する手段が求められている。

胃癌の分類は従来、胃癌取り扱い規約による分類により、組織病型(淡明細胞型・顆粒細胞型)ならびに臨床病期分類(Robinson分類とTNM分類)により分類されている。近年、胃癌の発生母地を基にした分類やがん関連遺伝子異常を基にした新たな胃癌の分類が研究されている。本研究はヒト胃癌の酵素発現の差異による酵素化学的分類法と胃癌の特異的ながん抑制遺伝子であるVHL遺伝子異常出現頻度の組み合わせにより、胃癌の新しい分類構築のための基本的な資料を得ることを目的とした。

1) 胃癌の組織学的分類に関する研究

目的: ヒトの胃癌組織標本を用いて、腎を構成するネフロン各部位における酵素発現を観察し、正常ネフロンと腫瘍細胞での形質発現とを比較検討して腫瘍の発生母地を検討した。

対象と方法: ヒトの腎癌は46例の手術摘出組織を用いた。glucose-6-phosphate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, γ -glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, carbonic anhydrase ならびに cytochrome c oxidase について酵素組織化学的染色を行った。

結果: ネフロン各部位には異なる酵素発現がみられ、(1) 淡明・顆粒細胞型癌は正常近位尿細管と同様の酵素発現を示した。(2) オンコサイト型は正常遠位尿細管・集合管に近い形質を示し、遠位尿細管・集合管がオンコサイト型の発生母地である可能性が示唆された。(3) papillary type (線維性間質を伴い、1層に配列するやや小型の立方上皮が乳頭状の増殖を示す腫瘍) はそれぞれの中間の形質を示すことからその発生母地も遠位尿細管～集合管にあることが示唆された。

考案: ヒトの腎癌において、淡明細胞型癌と顆粒細胞型癌は同様の酵素発現を呈したため、淡明細胞型癌と顆粒細胞型癌を papillary type に対して non papillary type とし、ネフロン原発腎月腫瘍を non papillary type, papillary type,

oncocytic type と分類することが可能と考えられた。

2) 腎癌における VHL 遺伝子の異常

目的： Non papillary type, papillary type および oncocytic type において、がん抑制遺伝子である VHL 遺伝子の遺伝子異常を PCR-SSCP 法を用いて検索した。

対象と方法：44例の腎腫瘍の症例を検討した。DNAの抽出はアセトン固定パラフィン包埋標本から連続切片を切り出し、そのうち一枚をHE染色して、病理組織学的診断を行った後、残りの未染色標本から間質の混入ができるだけ少ない腫瘍部分と周囲の正常腎組織を別々に採取して、DNAを抽出した。PCRのオリゴヌクレオチドプライマーはVHLの3つのexonを網羅できるようにそれぞれ200～300base pairのPCR産物が得られる6セット用いた。PCRでDNAを増幅しSSCPで遺伝子異常の有無を検討した。

結果：酵素組織化学的特徴を基に分類すると32例がnon-papillary type, 6例がpapillary type, 6例がoncocytic typeに分類された。SSCPの結果23例にmutationが検出された。mutationの位置はset 3が9例, set 4が4例, set 5が7例, set 6が6例であった。exon別にみるとexon 1の下流からexon 2に高頻度でmutationを認めた。腫瘍周囲正常組織から抽出したDNAはmutationを認めなかった。

考察： non-papillary type, papillary type, oncocytic type と分類すると, non-papillary type の32例中23例(72%)でVHL遺伝子のmutationが認められたのに対し, papillary type, oncocytic type では全例でVHL遺伝子の異常は観察されず, non-papillary type と papillary type, oncocytic type とでは酵素発現のみならず, がん抑制遺伝子の遺伝子異常においても差異があることが判明した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

腎癌は比較的頻度の低い悪性腫瘍ではあるが、治療抵抗性で、一方自然退縮した例が報告されたり、明らかな家族集積のあるものもあり、癌研究の上で重要な腫瘍である。本研究ではネフロンにおける酵素発現の差異より腎癌の発生母地を推測し、これを基にした分類法、更に腎癌の特異的ながん抑制遺伝子であるVHL遺伝子異常出現頻度の組み合わせにより、腎癌の新しい分類法の構築を試み、新知見を得た。しかし、現在様々ながん関連遺伝子が検討されつつあり、新分類の構築の為には更なる分子生物学的検討が必要であり、今後の研究の発展が期待される。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。