

研究報告書

一般課題：A
(平成28年度)

平成31年7月1日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 東京大学医学部附属病院 泌尿器科

住 所 東京都文京区本郷7-3-1

研究者氏名

佐藤 悠佑



(研究課題)

尿路上皮癌における多中心性多発の分子メカニズムの解明

平成29年2月2日付助成金交付のあった標記一般課題：Aについて研究が終了致しましたのでご報告いたします。

腎盂尿管癌に対し手術を施行した5症例について、腫瘍ならびに非腫瘍部粘膜を採取した後DNAを抽出し、網羅的な遺伝子変異解析を行った。このうちの1症例の結果を図に示す。この症例では腎盂に2.2x1.3 cm大の乳頭状腫瘍を認めた(図1)。病理組織学的な検査の結果、high gradeな尿路上皮癌(urothelial carcinoma, G2>G3, pT1)の診断であった。

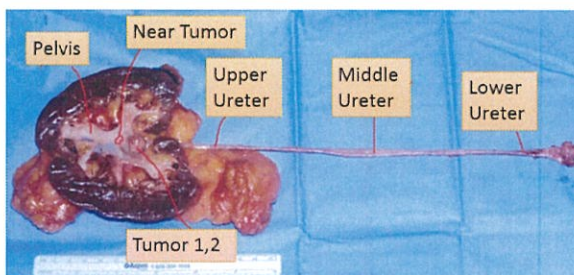


図1：症例①の手術標本。腫瘍(Tumor1, 2)および非腫瘍粘膜(その他の5ヶ所)より検体を採取した。

解析の結果、腫瘍(T1およびT2の2ヶ所から採取)からはTP53遺伝子、KMT2D遺伝子、ATRX遺伝子など、ドライバー変異と考えられる遺伝子変異のほか、パッセンジャー変異も含め126個(T1)および110個(T2)の体細胞性変異を検出した(図2, 3)。T1とT2はその大部分の変異を共有しており、同一のクローンに由来することが強く示唆された。一方、非腫瘍部粘膜のうち腫瘍近傍および上部尿管粘膜より抽出したDNAを解析したところ、それぞれ63個、44個の体細胞性変異を検出し(図2)、TP53/KMT2D遺伝子変異をはじめとして、その大部分は腫瘍部で見られ

al carcinoma, G2>G3, pT1)の診断であった。解析の結果、腫瘍(T1およびT2の2ヶ所から採取)からはTP53遺伝子、KMT2D遺伝子、ATRX遺伝子など、ドライバー変異と考えられる遺伝子変異のほか、パッセンジャー変異も含め126個(T1)および110個(T2)の体細胞性変異を検出した(図2, 3)。T1とT2はその大部分の変異を共有しており、同一のクローンに由来することが強く示唆された。一方、非腫瘍部粘膜のうち腫瘍近傍および上部尿管粘膜より抽出したDNAを解析したところ、それぞれ63個、44個の体細胞性変異を検出し(図2)、TP53/KMT2D遺伝子変異をはじめとして、その大部分は腫瘍部で見られ

た変異と同一のものであった（図3）。このことは、非腫瘍部の粘膜に、病理組織学的に検出が困難な腫瘍細胞の播種が既に生じていることを示唆しており、尿路上皮癌が多発・再発しやすいことの分子メカニズムの一端を表すものと考えられる。中部尿管ならびに下部尿管の粘膜から抽出したDNAの解析では、それぞれ4個、19個の体細胞性変異を検出した（図2）。興味深いことに、それぞれの検体に *KMT2D* 遺伝子の変異を検出したが（図3）、いずれも腫瘍検体から検出されたものとは異なる変異であった（腫瘍：Q4085fs、中部尿管：Q2800X、下部尿管：L3566P、Q3826X）。したがって、中部尿管や下部尿管の粘膜では、腫瘍部分とは独立して *KMT2D* 遺伝子の変異が生じたと考えられ、このことは、癌の多中心性多発の要因の1つである field cancerization が尿路上皮においても生じていることを示唆する。

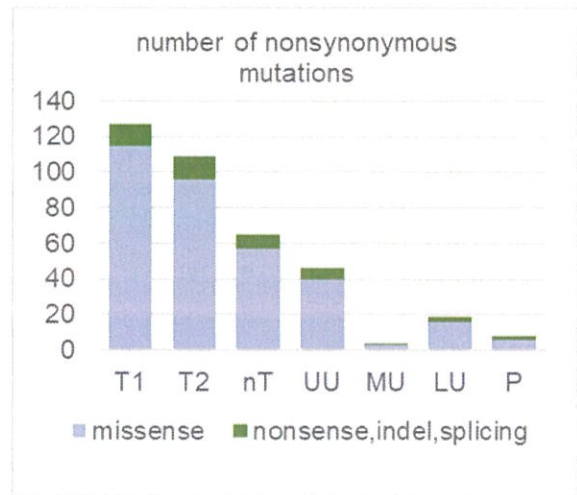


図2：症例①の各検体にて、全エクソンシーケンシングで検出された体細胞性変異の数

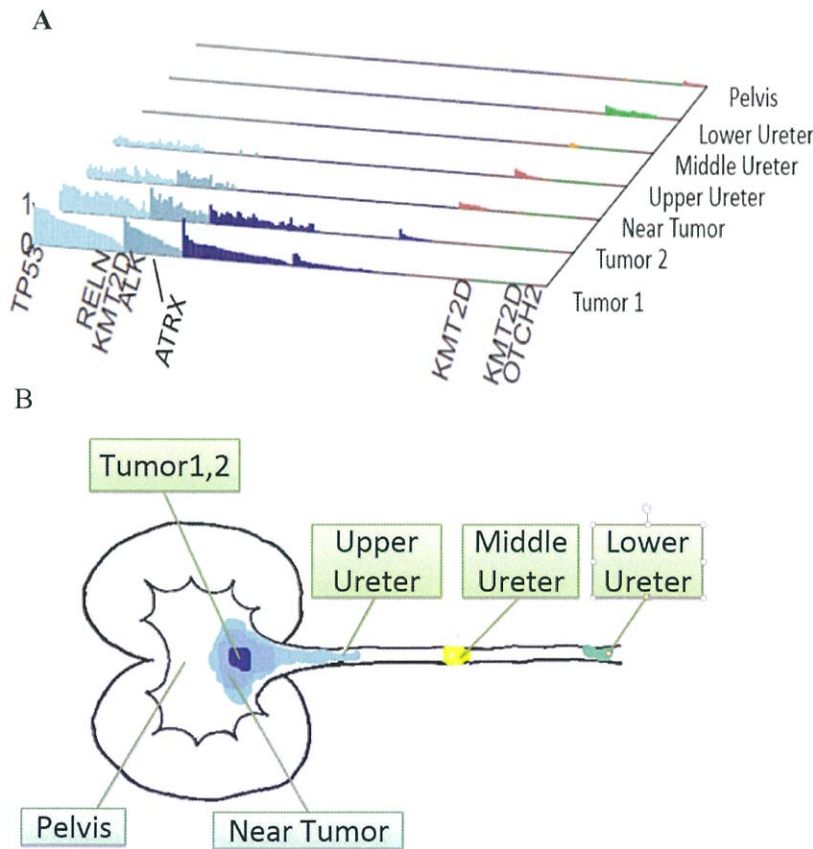


図3：A) 症例①の各部位で検出された遺伝子変異を示す。x軸は各変異遺伝子（ドライバー変異と思われるものは遺伝子名を記載）、y軸は検体採取部位、z軸は variant allele frequency（変異のポジションにおいて総リードに占める変異リードの割合）。B) 変異を検出した範囲を模式図で示した。