

氏名	いとう じゅん 伊藤 淳
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成29年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	腎癌における DSGb5 糖鎖発現の臨床病理学的意義
論文審査委員	主査 教授 荒井 陽一 教授 鈴木 貴 教授 神宮 啓一

論文内容要旨

(背景・目的) 当科では、これまでに泌尿器科癌の糖鎖発現と臨床像とを比較検討を行ってきたが、腎癌では転移巣や術後早期に転移を来した原発巣において長鎖の糖脂質糖鎖発現の増加を認め、新規構造の糖脂質として DSGb5 を同定し、特異的モノクローナル抗体 5F3 を作成している。糖転移酵素遺伝子を同定し、腎癌細胞を用いた解析により、DSGb5 が NK 細胞の障害活性抑制と腎癌細胞運動能を亢進させるという知見が得られている。糖脂質の免疫染色は、新鮮凍結切片を用いて行われるが、先行研究では前立腺癌全摘標本パラフィンブロックを用いた安定した免疫染色法を確立するに至り、DSGb5 の発現が前立腺全摘標本での脈管侵襲と相関し、術後の生化学的再発の独立した予測因子であることが明らかとなった。そこで、腎癌組織パラフィンブロックを用いた免疫染色により、腎癌での DSGb5 糖鎖発現の臨床的意義を明らかにすることを目的として、本研究を施行した。

(対象・方法) 当科で 2007 年 1 月から 2012 年 12 月までに手術を施行した腎癌患者 170 例のホルマリン固定パラフィンブロックを用いて免疫染色を行った。正常組織での 5F3 の染色強度は、集合管>近位尿細管>遠位尿細管の順であり、それぞれの染色性を strong、moderate、weak と定義し、これを内因性コントロールとして癌部の染色性を判定した。strong レベルの染色性を DSGb5 高発現とし、moderate 以下の染色性を DSGb5 低発現とした。得られた結果から、DSGb5 の発現と臨床病理学的因子、予後との関連性を比較検討した。

(結果) 平均観察期間は 51 か月。術後 18 例 (11%) に新たな転移が認められた。DSGb5 高発現例と低発現例では、組織型・腫瘍径・pT stage・Grade などに差を認めなかったが、DSGb5 高発現例で有意に血管侵襲を多く認めた。術後 18 例 (12%) に転移を認め、5 年無増悪生存率は高発現例 73%、低発現例で 89%であり高発現例で予後不良であった。

(結論) 腎癌組織においても、前立腺組織と同様に DSGb5 の発現が血管侵襲と有意に相関する結果が得られ、これまで認められている DSGb5 による細胞運動能亢進によるものと推察された。また、高発現例では予後不良であり、DSGb5 による NK 細胞障害活性抑制により免疫学的寛容を得ている可能性が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 腎癌における DSGb5 糖鎖発現の臨床病理学的意義

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 泌尿器科学分野

学籍番号 MDB3MD5016 氏名 伊藤 淳

当科でこれまでに行ってきた泌尿器科癌の糖鎖発現と臨床像との比較検討の中で、腎癌では転移巣や術後早期に転移を来した原発巣において長鎖の糖脂質糖鎖発現の増加を認め、新規構造の糖脂質として DSGb5 を同定し、特異的モノクローナル抗体 5F3 を作成している。糖転移酵素遺伝子を同定し、腎癌細胞を用いた解析により、DSGb5 が NK 細胞の障害活性抑制と腎癌細胞運動能を亢進させるという知見が得られていたが、糖脂質の免疫染色は、新鮮凍結切片を用いて行われるため腎癌の予後や病理学的因子との比較は困難であった。本研究は、先行研究で確立した前立腺癌全摘標本パラフィンブロックに対する安定した免疫染色法を用い、腎癌組織パラフィンブロックを用いた免疫染色を行い腎癌での DSGb5 糖鎖発現の臨床的意義を明らかにしようとした研究である。

当科で 2007 年 1 月から 2012 年 12 月までに手術を施行した腎癌患者 170 例のホルマリン固定パラフィンブロックを用いて免疫染色を行った結果、正常組織での 5F3 の染色強度は、集合管>近位尿細管>遠位尿細管の順であることが分かった。そのそれぞれの染色性を strong、moderate、weak と定義し、これを内因性コントロールとして癌部の染色性を判定することで客観性のある評価を行うことを可能とした。

この染色性の評価を用いて腎癌の病理学的パラメーターと比較を行ったところ、DSGb5 高発現例と低発現例では、組織型・腫瘍径・pT stage・Grade などに差を認めなかったが、DSGb5 高発現例で有意に血管侵襲を多く認めた。術後 18 例(12%)に転移を認め、5 年無増悪生存率は高発現例 73%、低発現例で 89%であり高発現例で予後不良であることがわかった。

これまで、細胞レベルでの研究で、DSGb5 高発現腎癌細胞は運動能が亢進し、NK 細胞障害活性を抑制することで免疫寛容を得ることがわかっていた。この研究においては、腎癌パラフィンブロックを用いた免疫染色を行うことによって、それらの結果を臨床病理学的に裏付けることとなった。すなわち、DSGb5 高発現腎癌細胞は運動能を亢進させ、免疫寛容を得ることにより容易に静脈浸潤をきたし、転移を起こしやすくなっていることが示唆される結果であった。

本研究は、これまで明らかとなっていなかった腎癌細胞における DSGb5 発現と臨床病理学的因子、予後との比較を行い有意な相関があることを新たに発表するにいたった。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。