

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790408

研究課題名（和文） 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

研究課題名（英文） Genomic profiling of renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease

研究代表者 井上 享（INOUE TORU）

大分大学 医学部 客員研究員

研究者番号：90468009

研究成果の概要（和文）：

RCC-ESRD63 症例は大きく 2 つの subgroup に分かれた。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 CCRCC, sporadic PRCC に類似していた。更に、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。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。従って、ゲノムプロファイルからみても、atypical cyst は PRCC や ACD-associated RCC の前癌病変である可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to determine the genomic profile of renal cell carcinoma in end-stage renal disease (RCC-ESRD) by analysis of genomic copy number aberrations (CNAs). Seventy-nine tumor samples from 63 patients with RCC-ESRD were analyzed by array comparative genomic hybridization (array CGH) using the Agilent Whole Human Genome 4×44K Oligo Micro Array. Unsupervised hierarchical clustering analysis revealed that the 63 cases were divisible into two groups: clusters A and B. Cluster A comprised mainly clear cell RCCs (CCRCCs), whereas cluster B comprised mainly papillary RCCs (PRCCs), acquired cystic disease (ACD)-associated RCCs and clear cell papillary RCCs. Analysis of the averaged frequencies revealed that the genomic profiles of clusters A and B resembled those of sporadic CCRCC and sporadic papillary RCC (PRCC), respectively. Although, on the basis of histopathology, it has been proposed that ACD-associated RCC, clear cell papillary RCC and PRCC-ESRD are distinct subtypes, our present data reveal that their genomic profiles categorized as cluster B resemble one another. Furthermore, genomic profiles of PRCC, ACD-associated RCC and clear cell papillary RCC admixed in one tissue tended to resemble one another. On the basis of genomic profiling of RCC-ESRD, we conclude that the molecular pathogenesis of CCRCC-ESRD resembles that of sporadic CCRCC.

Although various histologic subtypes of non-CCRCC-ESRD have been proposed, their genomic

profiles resemble those of sporadic PRCC, suggesting that the molecular pathogenesis of non-CCRCC-ESRD might be related to that of sporadic PRCC.

#### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学  
科研費の分科・細目：基礎医学  
キーワード：分子病理

#### 1. 研究開始当初の背景

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。健常人に発生する腎癌は一般的に癌の最終形態を示すのみであり、一方透析腎癌の腎標本には癌化の進行過程と予想される様々な前癌病変を認めると考えた。また、本邦では欧米に比べ長期透析患者数が非常に多く、当然長期透析に伴う腎癌患者も多いのが特徴的である。本研究が終末期腎癌の発生機序については腎癌の発生機序の解明につながると考え研究を開始した。

#### 2. 研究の目的

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。

#### 3. 研究の方法

大分大学医学部付属病院および研究協力機関において手術により切除された終末期腎癌 (RCC-ESRD) 63 症例を用いた。各組織型別にゲノム DNA を回収し、アレイ CGH 解析を行った。Agilent 社製 4\*44K アレイを使用した。各症例のゲノム異常は同一解析ソフトを使用。これらの Data を元にクラスター解析、Averaged frequency を行った。

#### 4. 研究成果

RCC-ESRD 63 症例は大きく 2 つの subgroup に分かれた。一群は CCRCC が主体、もう一群は PRCC や新しく提唱されている

ACD-associated RCC、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 CCRCC, sporadic PRCC に類似していた。以前より透析腎癌は組織学的には淡明細胞がんと乳頭状腎癌の 2 つに大きく分けられるので

はないかと報告されてきたが、ゲノム異常でも実証できた最初の報告と考えている。更に、2群間でACDKを背景に持つ割合や透析歴が有意に異なる事が分かった。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。また、20年以上の特に長期にわたって透析している患者に生じた腎癌のゲノム異常の箇所は多く、ゲノム異常が蓄積されている可能性を示唆した。実際、近年の報告では、長期透析患者の腎癌が非常にaggressiveなケースがあり、従来のおとなしい性質の癌とは明らかに性質が異なると報告され始めている。今回の研究がこれら事実を裏付ける可能性がある。また、組織学的にはPRCC、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。つまりこれらは同一の癌化の発生メカニズムに従っている可能性が示された。更に、我々はRCC-ESRD患者の腎摘除検体に存在する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。従って、ゲノムプロファイルからみても、atypical cystはPRCCやACD-associated RCCの前癌病変であり、ゲノム異常が少しずつ蓄積される過程で異なる組織形態の癌が示されることが分かった。興味深いことにこれらは健常人に発生するPRCCに類似する為、透析腎癌の発生メカニズムが乳頭状腎癌の発生メカニズムと類似している事が示唆された。透析腎癌は後天性嚢胞を背景に発生する為、乳頭状腎癌も嚢胞を背景として発生した可能性がある。本

研究を更に発展させることで、分子標的治療における新たな標的を探す一助となりうると思う。

本研究の特色を述べる。

第一の特色は、多数症例の終末期腎癌においてゲノム異常、遺伝子発現異常を網羅的に解析しようとする点である。欧米と異なりとりわけ本邦においては長期透析症例の増加に伴い、今後ますます終末期腎癌の症例数も増加していくことが予想される。本研究ほどの規模の解析はなく本研究の意義は大きい。

第二の特色は、同一症例内において異なる組織型が多発する場合、それぞれの病変を別々に解析し、比較した点である。これまで組織形態学的に示唆されてきたのみである。特にACDKを背景としたとうせき終末期腎癌の癌化の解明につながると思われる。

第三の特色は、従来予後良好とされてきたいわゆる透析関連腎癌において、時に非常に悪性度の高い症例が存在する事実をゲノム異常、発現異常の点から調べる事が出来るという点である。

もし透析関連腎癌においてゲノム異常、発現異常が既に蓄積されていれば、長期透析のリスクにつながる可能性が示唆される。即ちESRDにおける腎移植や癌が疑われる場合の腎摘除術の必要性などが更に増すと考えられる。

第四の特色は、2004年WHO分類にも我が国の腎癌取り扱い規約にも扱われていない新しい組織形態の位置付けに対し、分子異常の点から極めて重要な意義を持つ。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

①Genomic profiling of renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease

Toru Inoue, Keiko Matsuura, Taichiro Yoshimoto, Lam Tung Nguyen, Yoshiyuki Tsukamoto, Chisato Nakada, Naoki Hijiya, Takahiro Narimatsu, Takeo Nomura, Fuminori Sato, Yoji Nagashima, Kenji Kashima, Shingo Hatakeyama, Chikara Ohyama, Kazuyuki Numakura, Tomonori Habuchi, Masayuki Nakagawa, Masao Seto, Hiromitsu Mimata and Masatsugu Moriyama  
Cancer Science 査読有り  
March 2012 103 巻 3 号 569 頁～ 575 頁

[学会発表] (計2件)

①井上 享、終末期腎癌患者に生じた嚢胞性病変の網羅的ゲノム異常解析、第57回日本透析医学会、2012/06/23、北海道

②井上 享、Array CGH analysis of renal cell carcinomas in patients with end-stage、第99回日本泌尿器科学会総会  
2011/04/22、愛知

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

井上 享 (Inoue Toru)  
研究者番号：90468009