

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860269

研究課題名(和文) 集合管癌の進行にかかわるゲノム異常の同定

研究課題名(英文) Genomic profiling of collecting duct carcinoma

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：集合管癌は腎がんの中でも稀な組織型である。組織学的に浸潤性腎盂癌やpapillary RCC等との鑑別が困難であるとされている。我々はそれぞれの組織型毎の症例を集積し、それぞれアレイCGH解析を行った。その結果、集合管癌では4,9,13,14,18,22番など多くの染色体領域でゲノムの欠損を認めた。これらゲノム異常のパターンは、浸潤性腎盂癌やpapillary RCCと明らかに異なっていた。上記の種々の組織型30例のcluster analysisでは、大きく3つのsubgroupに分かれた。ゲノム異常によって、上記疾患の鑑別となり得る。

研究成果の概要(英文)：Collecting duct carcinoma (CDC) is a rare subtype of renal cell tumors. It is difficult for pathologists to distinguish CDC from high grade papillary renal cell carcinoma (PRCC), and invasive urothelial carcinoma (UC) of renal pelvis. Aim of this study is to analyze the genomic profiles by array comparative genomic hybridization and clarify whether aCGH is useful for the differential diagnosis of CDC. Carcinoma cells were collected from paraffin-embedded tissue sections and subjected to aCGH using Whole Human Genome 4x44K Oligo Micro Array (Agilent). Array CGH analysis revealed that, in more than 50% of cases of CDC, gene copy number gains at 17q and 8q and losses at 1p, 3p, 4pq, 6q, 9pq, 11q, 13q, 14q, 18q and 22q were detected. Unsupervised hierarchical cluster analysis of the aCGH data of 30 cases revealed that they were divided into 3 groups. Genomic profiling using aCGH is useful for the differential diagnosis of CDC, high grade papillary RCC and invasive UC.

研究分野：腎癌分子病理

キーワード：集合管癌 アレイCGH

## 1. 研究開始当初の背景

集合管癌(ペリニ管癌)は、集合管由来とされる腎癌の亜型の一つであり、腎癌の1%以下と稀であるが悪性度は高い。その殆どが局所再発、遠隔転移をきたし、極めて予後不良である。また、組織学的に浸潤性腎盂癌や papillary RCC 等との鑑別が困難であるとされている。さらに、原因遺伝子や発癌機序も不明であり、明確な治療方針が確立されていない。現在、腎がんであれば各種分子標的薬が、腎盂癌であればシスプラチンなどの白金製剤を中心とした化学療法が中心となっている。それらの治療選択においても重要な判断基準の一つとなり得る。

## 2. 研究の目的

本研究では、集合管癌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

大分大学医学部附属病院腎泌尿器外科学講座ならびに関連病院で治療された集合管癌症例を選ぶ。

[方法]各施設で集合管癌と診断された26症例を、central pathologist により組織学的に改めて病理診断を施行した。その際、免疫染色などを適宜追加した。

更に各症例ごとのパラフィン組織切片から LCM (Laser microdissection) を用いて腫瘍細胞のみを切り取り、ゲノム DNA を抽出した。次に、Agilent 社製 44K Oligo Micro Array を用いてアレイ CGH(comparative genomic

hybridization) 解析を行った。

## 4. 研究成果

各施設において集合管癌と診断された症例の中には、HE 標本の見直しや免疫染色により、浸潤性腎盂癌や papillary RCC, MTSCC(mucinous tubular and spindle cell carcinoma)等と考えられる症例が含まれていた。集合管癌では、他の腎癌亜型で従来解析されているゲノム異常や、浸潤性腎盂癌のゲノム異常とは異なるゲノムプロファイルを示した。我々は、各施設で集合管癌との組織診断を得た 33 例を集積した。これらを 2004 年 WHO 分類に従って、central pathologist による組織診断の見直しを行ったところ、集合管癌の組織診断は 13 例であった。その他は、浸潤性腎盂癌や乳頭状腎癌, MTSCC などが数例ずつ混在していた。集合管癌 9 例、MTSCC 4 例、乳頭状腎癌 3 例、浸潤性腎盂癌 14 例(浸潤性腎盂癌の診断であった症例 10 例含む)のゲノム異常を既に Array CGH 解析した(図 1)。

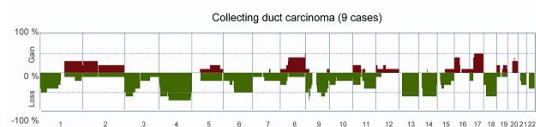


図 1 集合管癌のゲノム異常

更に unsupervised clustering を施行する事によってこれらの組織型はゲノムプロファイルから 3 つ (Cluster A,B,C) に分類出来ることを示した(図 2)。

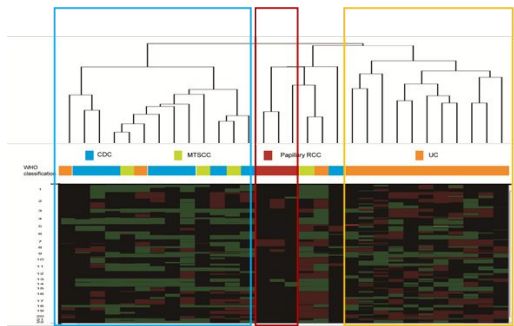


図2 各組織亜型のクラスター分析

Cluster A は集合管癌 9 例中 8 例、MTSCC 4 例中 3 例が主に属した。Cluster B は乳頭状腎癌全 3 例が主に属した。Cluster C は 11 例全てが浸潤性腎盂癌であった。このことから、CDC のゲノム異常は MTSCC 以外の腎癌の組織型とは異なっており、MTSCC とはゲノム異常からみると関連している可能性が示された。また、集合管癌のみのゲノム異常は、8q, 17q の増幅と、1p, 3p, 4pq, 6q, 9pq, 11q, 13q, 14q, 18q, 22q の欠失を 50%以上で認めた。

これらは、従来の集合管癌のゲノム異常の報告と一致する部位でもあり、今回初めて発見した領域も含まれた。

従って、組織学的に鑑別が困難な症例でも、集合管癌と乳頭状腎癌や浸潤性腎盂癌との鑑別には、アレイ CGH によるゲノム異常が重要であることが示唆された。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

第 100 回神奈川県 日本泌尿器科学会総会 2012/04/22 集合管癌の網羅的ゲノム異常解析 パシフィコ横浜、神奈川県横浜市 井上享

第 63 回日本泌尿器科学会西日本総会福岡県 2011/11/12 集合管癌の臨床病理学的検討 石橋文化センター、福岡県久留米市 井上享

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

( )

研究者番号 :

(3)連携研究者

( )

研究者番号 :