

京都大学	博士 (医学)	氏 名	栗倉 康夫
論文題目	Microarray-based identification of CUB-domain containing protein 1 as a potential prognostic marker in conventional renal cell carcinoma (淡明腎細胞癌の予後マーカー候補 CUB-domain containing protein 1 のマイクロアレイをもとにした同定)		
(論文内容の要旨)			
<p>【目的】腎細胞癌の予後因子としては病期・異型度・performance status といった臨床病理学的因子が代表的であるが、現在のところ広く受け入れられている分子マーカーは存在しない。近年、転移性腎細胞癌に対して分子標的治療薬等による種々の治療が試みられており、今後、従来の免疫療法に加えて、そうした様々な治療法が普及する可能性がある。したがって、治療法を選択する上で、予後因子の精密な解析がより一層重要になると考えられる。今回、DNAチップ(oligoDNAマイクロアレイ)を利用し、淡明腎細胞癌における予後マーカーの探索を行った。</p> <p>【方法と結果】手術を施行した淡明腎細胞癌 39 例の癌組織を用いてマイクロアレイ実験を実施した。実験は約 8,700 遺伝子をスポットしたカスタムメイドの DNA チップ(oligoDNA マイクロアレイ)を作成して行った。予後に関与する遺伝子の絞り込みは、disease-specific survival を end point として、各スポットのシグナル値および生存時間をもとに Cox の比例ハザードモデルを用いて実施した。Cut-off point をハザード比 &gt;2.5、p &lt;0.01 としたところ、予後不良と関連する 14 遺伝子を抽出した。このうち予後不良と関連する 9 遺伝子について、65 例でリアルタイム PCR を行ったところ、CUB-domain binding protein 1 (CDCP1)で予後との相関を確認した。そこで CDCP1 について 230 例で免疫染色による検討を行った。10%以上の癌細胞が染色されている場合を陽性、それ以外を陰性と判定したところ、77 例(33.5%)が陽性、153 例(66.5%)が陰性であった。陽性例の方が陰性例に比べて、病期の進行および高異型度を有意に認めた。また、disease-specific survival について 5 年生存率を求めると陽性例 71.7%、陰性例 90.8%であり、陽性例が有意に予後不良であった。さらに限局性症例 195 例で recurrence-free survival について検討したところ、5 年生存率は陽性例 83.6%、陰性例 93.9%で陽性例が有意に予後不良であった。臨床病理学的因子を含めた Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析でも、CDCP1 の発現は disease-specific survival および recurrence-free survival ともに有意な予後因子であった。</p> <p>【考察】CDCP1 は最近、癌の進行に関与する膜蛋白として同定された。また、src family kinases と結合し、チロシンリン酸化を受けることが報告されている。今後、CDCP1 の腎癌の進行における役割を解明することは意義のあることと考えられる。</p> <p>【総括】DNA チップ(oligoDNA マイクロアレイ)による網羅的遺伝子発現解析は淡明腎細胞癌の予後マーカーの探索に有用であると考えられた。今回の結果は、今後より多数の症例において検討する必要がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

腎細胞癌の予後因子としては病期・異型度・performance status といった臨床病理学的因子が代表的なものとして挙げられるが、現在のところ有用な分子マーカーは限られている。近年、転移性腎細胞癌に対して分子標的治療薬等による新たな治療の有効性が示されており、今後は従来の免疫療法に加えてこれらの治療法が新たな選択枝となる可能性が高い。従って、治療法を選択する上で予後関連因子の精密な解析がより一層重要になると考えられる。そこで、本研究では DNA チップを用いて淡明腎細胞癌における予後マーカー関連遺伝子群の探索を行った。まず手術症例 39 例においてマイクロアレイ実験を行い、予後と関連する遺伝子群を抽出した。これらの遺伝子に関して 65 例で real-time PCR を実施し、CUB-domain containing protein 1(CDCP1)が予後マーカー候補であることを確認した。さらに 230 例で免疫染色を実施したところ、CDCP1 は disease-specific survival および progression-free survival に関連していた。

CDCP1 は肺癌・大腸癌において発現が亢進し、癌の転移に関与していることが報告されている。また、癌治療の標的となる可能性が示されている。本研究において、CDCP1 が淡明腎細胞癌の予後マーカー候補として同定されたが、今後、この結果を確認することは意義あることと考えられる。

以上の研究は腎細胞癌の病態の解明に貢献し、腎細胞癌の診療に寄与するところが多いと考えられる。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 12 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降