

松尾朋博 論文内容の要旨

主 論 文

Pathological significance and prognostic value of phosphorylated cortactin expression in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma

肉腫様腎細胞癌患者におけるリン酸化 cortactin の臨床病理学的意義

松尾 朋博、宮田 康好、
渡邊 慎一、大庭 康司郎、
林 徳真吉、神田 滋、酒井 英樹

Urology 2011 in press

長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員： 酒井英樹 教授)

【緒 言】

肉腫様腎細胞癌(sarcomatoid renal cell carcinoma : SRCC)は腎癌の数%に発生するとされる比較的稀な疾患である。SRCC は診断時にすでに進行している症例や、根治的手術後に再発する症例も少なくないため、その生命予後は不良である。また、その病態や進展の機序については未だに不明な点も多く、新たな治療法や予後予測因子の確立が望まれている。Cortactin (ctn) は様々な細胞において移動や接着に関与することが報告されており、近年、ある種の悪性腫瘍でその発現が亢進していることや、癌の進展あるいは生命予後と関連することが報告されている。一方、ctn が作用するためには増殖因子などによるリン酸化が必須であるが、SRCC を含め癌組織におけるリン酸化 ctn の臨床病理学的意義は不明である。そこで我々は、SRCC と conventional RCC (CRCC)におけるリン酸化 ctn の発現を検討し、その臨床病理学的意義や予後との関連について検討した。

【対象と方法】

1991 年から 2009 年の間に、長崎大学病院泌尿器科で腎細胞癌の臨床診断のもと腎摘出術を受け、病理学的に SRCC と診断された 31 例を対象とした。ctn の発現はホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、免疫組織学的手法で評価した。さらに、ctn のリン酸化部位を特異的に認識する抗体を用いて、pY421 ctn および pY466 ctn の発現も合わせて評価した。また、対照群として、同時期に手術を施行された CRCC のうち、臨床病理学的背景を合わせた CRCC 33 例に関しても同様の染色を用い比較検討した。それらの発現および臨床病理学的因子と疾患特異的生存期間との関連について多変量解析を用いて検討した。

【結 果】

1. SRCC と CRCC における ctn、pY421 ctn および pY466 ctn の発現

非腎癌組織において、ctn、pY421 ctn および pY466 ctn は尿細管の細胞質に発現していた。CRCC および SRCC において、リン酸化 ctn は非腎癌組織と比べ強く発現していた。SRCC と CRCC の 2 群間で ctn、pY421 ctn および pY466 ctn の発現を検討すると、pY421 ctn の発現のみが CRCC に比べ SRCC で有意に高かった($p < 0.001$)。

2. ctn 発現とリン酸化 ctn 発現との関連

CRCC では ctn の発現と、pY421 ctn および pY466 ctn との発現にはそれぞれ有意な相関関係を認めた(pY421: $r=0.36$, $P=0.001$; pY466: $r=0.49$, $p=0.001$)。一方 SRCC では、ctn の発現と pY421 ctn および pY466 ctn の発現の間に相関関係を認めなかった(pY421: $r=0.15$, $P=0.408$; pY466: $r=0.17$, $p=0.359$)。

3. ctn およびリン酸化 ctn の発現と臨床病理学的特徴および生命予後との関連

CRCC では ctn およびリン酸化 ctn の発現は pT stage、転移および生命予後と関連していなかった。一方 SRCC では、ctn の発現は臨床病理学的特徴や生命予後とは関連していなかったが、pY421 ctn の発現は pT Stage および転移と有意に正の関連を示し($p < 0.001$)、pY466 ctn は pT Stage と有意に関連していた($p=0.043$)。また、Kaplan-Meier 生存曲線による疾患特異的生存率の検討では、SRCC においてリン酸化 ctn の高発現している患者で予後が不良であった。しかし、他の予後関連因子を含む多変量解析をおこなったところ、pY421 ctn の発現のみが SRCC の独立した予後予測因子であった(ハザード比=4.53、95%信頼区間=1.07-19.12、 $p=0.040$)。

【考 察】

今回、数種類ある ctn のリン酸化部位のなかでも、癌との関連が指摘されている Y421 と Y466 に注目して検討したところ、SRCC における pY421 ctn の発現は CRCC に比し有意に高発現していた。一方、ctn および pY466 ctn の発現は SRCC と CRCC との間で有意差を認めなかった。SRCC は未分化癌であるため、grade による影響を考慮して G3+4 の CRCC のみと比較したが、やはり SRCC で有意に pY421 ctn の発現が高かった。以上から、単に未分化な腎癌細胞で pY421 ctn の発現が高くなるのではなく、肉腫様変化の過程で ctnY421 のリン酸化が亢進する可能性が推測された。

また、pY421 ctn および pY466 ctn の発現は SRCC の pT stage と有意に関連していた。さらに、pY421 ctn については、転移や生命予後との関連も認められた。一方、これらの関連は CRCC においては認められなかった。以上の結果から、リン酸化 ctn の発現が SRCC の予後予測因子となる可能性とともに、それらのリン酸化の阻害が SRCC の治療標的となる可能性が示唆された。