

氏名	河村 一樹
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 2 0 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和5年2月17日
論文題目	上部尿路上皮癌における tumor budding と ACTN4 異常発現の臨床病理学的意義に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 信州大学 教授 中山 淳 浜松医科大学 教授 梶村 春彦 大学改革支援・教授 鈴木 利哉 学位授与機構

審査の結果の要旨

腎盂・尿管原発の上部尿路上皮癌は尿路上皮癌全体の約5%程度と稀であるが、術後に尿路外再発する症例の予後は極めて不良である。摘除検体の組織所見に基づく組織学的深達度、組織学的悪性度及び脈管侵襲は再発/予後予測因子としてこれまで用いられているが、pT3における患者間予後が異なることや、殆どの症例が high grade に分類される等の問題点が指摘されており、新規の再発/予後予測因子の検索が望まれている。一方、予後不良因子としての簇出と α -actinin4(ACTN4)は大腸癌をはじめとする種々の癌腫においてこれまで詳細な検討がなされてきた。しかしこれら因子と上部尿路上皮癌との関係については未だ明らかにされていない。申請者は外科的切除された pT1-3 の上部尿路上皮癌を対象に簇出の程度(顕微鏡 200 倍視野で 10 個以上みられた場合を high-grade tumor budding と定義)、FISH による ACTN4 のコピー数(平均コピー数が 4.0 以上をコピー数増加ありと定義)、免疫染色による ACTN4 蛋白質の過剰発現の程度(腫瘍細胞の 50%以上が score 2 及び 3 を示した場合に過剰発現ありと定義)を評価し、臨床病理学的因子並びに無尿路外再発生存率(extra-ureteral recurrence-free survival; ERS)、全生存率(OS)を指標とした患者予後への影響を検討した。

本研究によって、high-grade tumor budding は 135 例の上部尿路上皮癌中 30.4%に認められ、深達度、脈管侵襲、リンパ節転移、腫瘍局在、腫瘍組織亜型随伴の有無、腫瘍肉眼所見、術後補助化学療法の有無と有意な相関のあることが示された。また、high-grade tumor budding は ERS 並びに OS とも有意な関連があり、多変量解析でも独立したリスク因子であることが示された。一方、ACTN4 のコピー数増加は 168 例の上部尿路上皮癌中 1

4.9%、また ACTN4 蛋白質の過剰発現は 29.2%に見られ、ACTN4 のコピー数増加と ACTN4 蛋白質の過剰発現は有意に相関していることが示された。ACTN4 のコピー数増加並びに ACTN4 蛋白質の過剰発現は深達度、脈管侵襲、リンパ節転移、切除断端への腫瘍露出、腫瘍組織歪型の随伴、腫瘍肉眼所見と有意に相関していた。ACTN4 のコピー数増加と ACTN4 蛋白質の過剰発現は ERS や OS とも有意に相関していた。多変量解析で ACTN4 のコピー数増加は両期間における独立したリスク因子となったが、ACTN4 蛋白質の過剰発現は独立したリスク因子とはならなかった。

本研究により、浸潤性上部尿路上皮癌における **high-grade tumor budding** と上部尿路上皮癌における ACTN4 異常発現、特に ACTN4 のコピー数増加は、従来の臨床病理学的因子と有意に相関するとともに独立した再発及び予後因子であることが示された。

以上より、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判定した。