

審査の結果の要旨

氏名 佐藤 悠佑

本研究は腎細胞癌の約 80%を占める淡明細胞型腎細胞癌 (ccRCC) について、分子病態の全体像を明らかにするために、106 例の臨床検体を用い、遺伝子変異解析のほか、ゲノムコピー数、遺伝子発現、DNA メチル化も含めたあらゆる観点からのゲノム異常を網羅的に解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 3 番染色体短腕に位置する 4 つの癌抑制遺伝子 (VHL, PBRM1, BAP1, SETD2) の変異頻度を決定し、またその変異アリル頻度に注目することで、BAP1 および SETD2 の変異は ccRCC の進展の過程で後から生じることが示された。また、この 2 つの遺伝子変異は、生存率と関連することを示した。
2. VHL の不活化の見られない症例において、TCEB1 遺伝子 (Elongin C) の変異を新規に検出した。TCEB1 は 8 番染色体長腕に位置するが、変異例では必ず対側アリルの欠失を伴っていた。また、変異は特定のアミノ酸 (Y79, A100) にのみ生じていた。Elongin C は VHL と複合体を形成し、HIF のユビキチン化と分解に関わっているが、この変異により、Elongin C と VHL との結合が阻害されることを、細胞株を用いた実験で示した。また、同じく細胞株を用いた実験で、Elongin C の変異と対側アリルの欠失によって HIF が蓄積することを示した。
3. 26%の症例において、mTOR シグナリングパスウェイに関連する遺伝子の変異を検出した。ccRCC では既に mTOR 阻害薬が使用されているが、有効性を予測する因子は知られていない。今後の検討で、このパスウェイにおける遺伝子変異が、薬剤の有効性の予測に有用となりうる可能性も考えられた。
4. DNA メチル化のプロファイルに基づいて、ccRCC を高メチル化群、中メチル化群、低メチル化群の 3 群に分類した。遺伝子変異や遺伝子発現解析の結果と比較し統合的に解析することにより、高メチル化群においてはポリコム複合体 (PRC2) の機能が亢進していると考えられた。高メチル化群は他の群と比較して予後が不良であり、PRC2 による遺伝子サイレンシングの制御の破綻が悪性度の高い腫瘍の形成に関与していると考えられた。

以上、本論文は ccRCC において、その分子病態の全容を明らかとし、ゲノム異常に基づいた症例の分類により、予後の予測や治療方針の検討に有用となりうることを示した。本研究は ccRCC のゲノム解析において世界的にも最大級のものであり、今後の ccRCC の様々な研究の発展にも寄与すると思われ、学位の授与に値するものと考えられる。