PP4-039 FISH 法による膀胱癌早期発見を目指した尿中剥離細胞遺伝子異常の解析

名城病院泌尿器科¹⁾, 大手前病院泌尿器科²⁾, 黒田クリニック³⁾, 浜の町病院泌尿器科⁴⁾, 名古屋市立大学大学院医学研究科病態外科学講座腎・泌尿器科学⁵⁾
岡村 武彦¹⁾, 梅本 幸裕¹⁾, 細木 茂²⁾, 黒田 秀也³⁾, 小藤 秀嗣⁴⁾, 安井 孝周⁵⁾, 郡 健二郎⁵⁾

【目的】癌における遺伝子レベルの研究が盛んになり、膀胱癌でも第9番染色体のp16, 第17番染色体のp53など癌抑制遺伝子異常をはじめ多数の研究が報告されている。我々は、尿中剥離細胞を用いて、遺伝子異常をFISH法により検出し、膀胱癌の早期発見法の有用性を検討した。【対象】合計40人42回の膀胱癌患者の尿検体で検討し、同時に尿細胞診とBTAについても検索した。病理組織学的には全て移行上皮癌で、G1:G2:G3=4:21:17, 進達度はpTa:pT1:pT2:pT3a:pT3b:pT4=8:22:3:6:1:2。FISHは、合計100細胞をカウントし、3倍以上が20%以上で異常と判定した。【結果】第9, 第17番染色体ともに17検体で異常を認めた。尿細胞診陽性は21検体に、BTAも23検体が陽性であった。13検体がFISH法で双方共に異常を示し、尿細胞診、BTA共に陽性例が8例存在した。BTA、尿細胞診、異型度、進達度、尿管侵襲、浸潤形式、腫瘍形態、腫瘍数、予後について解析を行なったが、第9番, 第17番染色体での尿細胞診、第17番染色体でのBTAなど、腫瘍数以外のものについて有意差、相関傾向が認められた。【考察及び結論】BTA、尿細胞診と組み合わせることにより、患者にとって非侵襲的な尿検体を用いて、術前におけるより正確な診断、予後の予測が可能となることが示唆された。

PP4-040 cDNA マイクロアレイを用いた尿路移行上皮癌の遺伝子発現解析

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座泌尿器病態学¹⁾, Cancer Genetics Laboratory, Department of Biochemistry, Otago University²⁾
渡部 淳¹⁾, 西山 博之¹⁾, 伊藤 将彰¹⁾, 川西 博晃¹⁾, 高橋 毅¹⁾, 東 新¹⁾, 賀本 敏行¹⁾, 羽渕 友則¹⁾, 小川 修¹⁾, Guilford Parry²⁾, Reeve Anthony²⁾

【目的】尿路移行上皮癌(TCC)は表在性/浸潤性癌等その自然史や生物学的特性が著しく異なる腫瘍群から成り、その発生や進展の背景にある分子生物学的機序の差異が注目をされている。今回我々は約30,000遺伝子からなるcDNAマイクロアレイを用いて、TCC組織における体系的遺伝子発現解析を行った。【方法】2000年に降京都大学附属病院にて加療を受けたTCC症例92症例を対象とし、またRCC症例13例の尿管より正常尿路上皮組織を採取した。TCC株を含む14種類の細胞株より作製したリファレンスRNAを対照とし、各腫瘍組織より抽出したサンプルRNAよりcDNAを合成、競合的ハイブリダイゼーションを行った。スキャニングにはGenePix Pro 4.0を使用し、R統計ソフトウェア等による処理後、階層型クラスターリングを行い遺伝子発現様式に基づく症例の群分けを行った。【結果】正常とすべての腫瘍組織を群分けしうるクラスター因子を同定した。また表在性癌は正常組織に近い症例群と浸潤癌により近い症例群に分類され、一方浸潤癌は更に複数の群に分類された。【結論】遺伝子発現プロファイリングにより癌の生物学的特性をより反映した分子病理学的分類の可能性が示唆された。

PP4-041 尿路上皮癌におけるEphA2の発現の検討と臨床的意義の解析

京都大学大学院医学研究科泌尿器病態学¹⁾, 秋田大学泌尿器科学教室²⁾

川西 博晃¹⁾, 西山 博之¹⁾, 渡部 淳¹⁾, 大久保 和俊¹⁾, 伊藤 将彰¹⁾, 高橋 毅¹⁾, 東 新¹⁾, 羽渕 友則²⁾, 小川 修¹⁾

【背景】受容体チロシンキナーゼEphは胎生期の神経形成や血管新生に重要な役割を演じており、近年悪性腫瘍において発現異常が報告されている。特にEphA2は食道癌、肺癌で発現レベルと予後の関連が報告されている。今回我々は、細胞株、臨床検体にてEphファミリー特にEphA2の発現を検討した。【対象と方法】細胞株として9種の膀胱癌細胞株を使用し、RT-PCR法にてEphA, Bファミリー各分子の発現を検討した。更にEphA2の臨床的意義の解析の為、臨床検体を用い定量的PCR法にて発現と病理学的指標との関連を検討した。71症例(pTa:31, pT1:15, pT2以上:25)の尿路上皮癌組織、9症例の正常尿管組織を対象とした。【結果】細胞株の検討では、B2, B4ではほぼすべての細胞株にて発現を認めたが、A1, A2, A4, A5, B1, B3では細胞株ごとに発現の有無が異なった。この内A2について臨床検体で解析したところ、その発現はStage, Gradeが高くなるほど有意に低下していた。また、発現の低下はp53変異の有無と相関していた。さらに、高発現群と低発現群で検討すると、pTa症例の2年膀胱内非再発率は、低値群で有意に低かった(高値群6例:80%, 低値群24例:15%)。【結語】EphA2 mRNAの発現の低下が尿路移行上皮癌の発癌進展に関与しており、その検出は表在性膀胱腫瘍の再発予測に有用な可能性が示唆された。

PP4-042 G3表在性膀胱癌におけるTS (Thymidylate synthase) 及びDPD (Dihydropyrimidine Dehydrogenase) 活性の免疫組織学的検討

長崎大学大学院医歯薬総合研究科腎泌尿器病態学¹⁾, 長崎大学付属病院病理部²⁾, 長崎膀胱腫瘍研究会³⁾

林田 靖¹⁾, 野俣 浩一郎¹⁾, 宮田 康好¹⁾, 野口 満¹⁾, 江口 二郎¹⁾, 金武 洋¹⁾, 林 徳真吉²⁾, 林 幹男³⁾, 実藤 健³⁾, 岩崎 昌太郎³⁾, 計屋 紘信³⁾, 草場 泰之³⁾, 進藤 和彦³⁾

【目的及び対象、方法】近年オーダーメイドの癌化学療法が注目されているが、フッ化ピリミジン系抗癌剤(5-FU)は胃癌、大腸癌、乳癌等の治療に利用され、そのターゲットエンザイムであるTS(Thymidylate synthase)は癌の悪性度や予後、更には5-FUの治療効果と相関することが報告されている。一方ピリミジン塩基分解の律速酵素であるDPD(Dihydropyrimidine Dehydrogenase)も5-FUの効果予測因子として注目されており、その腫瘍内における活性は5-FUの感受性に関する重要な因子である可能性も報告されている。今回我々は当施設および関連施設において表在性膀胱癌と診断されTUR-Btを施行し、病理組織学的にgradeG3を含んだ14例(男性11例、女性3例)を対象に、TS及びDPD活性を免疫組織学的に検討し、TS及びDPDの発現の有無、またそれらの発現の程度が再発予測因子になり得るかどうかを検討した。また全例に術後BCG膀胱療法を施行し、無作為に5-FU併用群と非併用群に分け(5-FU併用群10例、非併用群7例)、再発率に差があるかどうかを加えて検討した。【結果及び考察】11例で膀胱刺激症状、肝機能障害などの副作用を認め、8例がdrop outした。また2例に再発を認めた。上記結果に免疫組織学的、統計学的検討を加え報告する。