

213 尿路上皮癌における多中心性多発のメカニズムの解明

佐藤 悠祐

【目的】 腎盂尿管癌や膀胱癌は、病理組織学的にその大半を尿路上皮癌が占める。本研究では、尿路上皮癌の最大の特徴の 1 つである多中心性多発に着目し、網羅的なゲノム解析を行うことによってその分子メカニズムの解明を試みた。

【方法】 腎盂尿管癌に対し手術を施行した 5 症例について、腫瘍ならびに非腫瘍部粘膜から DNA を抽出し、大量並列シーケンサーを用いて網羅的に遺伝子変異の検出を行った。

【結果】 1 症例の結果を以下の図に示す。解析の結果、腫瘍からは *TP53* 遺伝子、*KMT2D* 遺伝子、*ATRX* 遺伝子など、ドライバー変異と考えられる遺伝子変異のほか、パッセンジャー変異も含め 126 個の体細胞性変異を検出した。一方、非腫瘍部粘膜のうち腫瘍近傍および上部尿管粘膜では、それぞれ 63 個、44 個の体細胞性変異が見られ、*TP53* 遺伝子変異や *KMT2D* 遺伝子変異をはじめとして、その大部分は腫瘍部で見られた変異と同一のものであった。このことは、非腫瘍部の粘膜に、病理組織学的に検出が困難な腫瘍細胞の播種が既に生じていることを示唆していると考えられた。さらに、中部尿管ならびに下部尿管の粘膜からは、それぞれ 4 個、19 個の体細胞性変異を検出した。興味深いことに、それぞれの検体に *KMT2D* 遺伝子の変異を検出したが、いずれも腫瘍検体から検出されたものとは異なる変異であった（腫瘍：*Q4085fs*、中部尿管：*Q2800X*、下部尿管：*L3566P*、*Q3826X*）。したがって、中部尿管や下部尿管の粘膜では、腫瘍部分とは独立して *KMT2D* 遺伝子の変異が生じており、癌の多中心性多発の要因の 1 つである field cancerization が尿路上皮においても生じていることを示唆するものと考えられた。

癌の播種と field cancerization の双方が示唆された腎盂癌の 1 例

