

### 研究成果報告書の概要

講座等名	臨床病理学講座	事業推進者名	蔦 幸治
所属部門	がん部門		
分担研究課題	網羅的遺伝子解析技術を用いた各種腫瘍における再発・治療効果予測、原因遺伝子の同定		
キーワード	網羅的遺伝子発現解析、胸腺癌、腎細胞癌、乳癌		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	6名		
研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）	<p>蔦 幸治：病理学講座 教授 「研究の統括」、「研究計画の立案」</p> <p>石田光明：病理学講座 講師 「研究計画の立案」、「データの収集、解析」</p> <p>大江知里：病理学講座 講師 「研究計画の立案」、「データの収集、解析」</p> <p>吉川勝広：外科学講座 大学院生 「データの収集、解析」</p> <p>査 林君：病理学講座 大学院生 「データの収集、解析」</p> <p>池田純一：腎泌尿器外科学講座 大学院生 「データの収集、解析」</p>		
研究成果の概要（令和元（2019）・令和2（2020）年度の研究成果について）	<p>2019～2020年度は、臨床各科と連携して腎泌尿器や乳腺、口腔領域の癌腫を中心に、予後予測や治療選択に関わるバイオマーカーの探索を行った。病理診断後の残余検体であるホルマリン固定後のパラフィン包埋組織から組織マイクロアレイの作製や核酸抽出を行うことにより、免疫組織化学的および分子病理学的解析を行っている。</p> <p>各チームで、nCounter システムによる mRNA デジタルカウントや次世代シーケンサーなどを用いて、発癌メカニズムや癌微小環境に関連する遺伝子の解析などの分子病理学的な研究を遂行している。胸腺癌は予後不良で標準的治療がない疾患である。胸腺腫と胸腺癌の手術検体から nCounter を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、胸腺腫と胸腺癌で明らかに発現パターンが異なる mRNA PRAME を同定することが出来た。免疫組織学的にも有意に胸腺癌での PRAME 発現が確認でき、胸腺腫と胸腺癌の鑑別マーカーとして有用と考えられた。PRAME タンパク質は組織学的な鑑別マーカーのみでなく、血清腫瘍マーカーとして使用できないかということを検討し、ELISA による検討を開始している。</p> <p>乳癌ではトリプルネガティブ乳癌を中心に臨床病理学的検討を行っている。術前治療による腫瘍縮小効果の MRI 画像と実際の病理画像の相関について検討を行い予測式を見いだすことが出来た。また、細胞の脂質代謝に関与する adipophilin に陽性を示す乳癌は予後不良で、術前化学療法を受けていない群では有意に再発が多いことを証明した。</p> <p>腎癌の領域では、ClearCode34 などの発癌メカニズムに関与するパネルを用いてトランスクリプトーム解析を行った結果、日本人におけるコホートでも予後良好な ccA と予後不良な ccB の 2 群に分けられることを初めて明らかにした。前者は低酸素や血管新生に関与、後者は上皮間葉転換に関与する mRNA の発現が高く、これらは治療反応性にも関連するが、日常診療で mRNA の発現を検討することは困難である。今回、分子病理学的異常と組織形態や蛋白発現との関連を明らかにしたため、さらに、日常診療で簡易に判定できる予後予測や治療効果予測システムの構築を目指して解析を進めている。</p> <p>さらに、遺伝子解析で得られた知見を、in situ hybridization 法や免疫組織学的手法により可視化し、組織形態との相関を明らかにすることも試みている。また、肺癌の領域では、3D プリンターを用いて、2 次元の病理標本を 3 次元に立体構築し、癌の増殖や進展に関する検討も行っている。このような形態異常、蛋白異常、遺伝子異常を包括して病因や病態を把握する研究を通して、その成果を日々の病理診断に還元することも心がけている。</p> <p>次年度からは、臨床病理学講座と実験病理学講座の統合により、動物モデルやオルガノイドなどを用いた検証を行うことができる環境になるため、臨床病理学的解析から得られた仮説の立証を目指していく予定である。</p>		