九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

TFE3-immunopositive papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study

高松，大

https://hdl.handle.net/2324/6796062

出版情報：Kyushu University, 2023, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：© 2023 Elsevier GmbH. All rights reserved.

氏　名：　高松　大

論文名：　TFE3-immunopositive papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study

（TFE3免疫染色陽性乳頭型腎細胞癌の臨床病理学的、免疫組織学的、遺伝学的研究）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

乳頭型腎細胞癌(Papillary renal cell carcinoma (PRCC))は腎細胞癌 (Renal cell carcinoma (RCC))において2番目に多い組織型である。近年PRCCはこれまで知られていない組織型を含んでいる可能性が報告されている。PRCCの中にはTFE3遺伝子の転座を伴わずにTFE3蛋白を高発現するものが存在するが、これについての意義を解明された研究は無い。本研究ではTFE3陽性PRCCの臨床病理学的・分子生物学的意義を明らかにすることを目的とした。当院で診断された69症例のPRCCを再度評価し、組織学的また免疫組織化学的に11例を除外し、58症例のPRCCを得た。これらに対してTFE3の免疫染色を施行した。TFE3免疫染色は偽陽性が多い為、厳密に内因性コントロールを設定した条件下で免疫染色を行った。さらに染色性の妥当性を担保する為、TFE3陽性から2例、陰性から5例の凍結検体を用い、ウエスタンブロットを行い、両者に蛋白発現の差を認めることを確認し、TFE3免疫染色が信頼に足るものであることを証明した。癌の増殖に関わるオートファジー/リソソームの上流に位置する転写因子のTFE3蛋白が高発現する場合、オートファジー/リソソームも相関するか免疫染色で確認したところ、有意に相関していることを免疫染色で確認した。TFE3陽性例ではFISHでSplitシグナルを伴う症例は無く、TFE3-rearranged RCCが含まれていないことを確認した。ホールエクソームシークエンスはTFE3陽性6例と陰性2例に実施し、6例中5例に染色体7番の増幅を認めた。TFE3陽性例は陰性例と比較してpTstage、cNstage、WHO/ISUP nuclear gradeにおいて有意差を認め、予後不良とも有意に相関した。これらの結果からTFE3が高発現しているPRCCではオートファジー/リソソームが亢進することが予後不良に繋がっている可能性が示唆された。従ってPRCCにはTFE3高発現するものがあることを認識する必要性がある。その高悪性度な生物学的性格からTFE3がPRCCにおけるバイオマーカーになりうること、さらにはオートファジー阻害剤が治療薬となる可能性が示された。