

# 倉田博基 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Pathological Significance and Prognostic Role of WWC1 in Upper Urinary Tract Urothelial Cancer

(上部尿路上皮癌における WWC1 の病理学的意義と診断的役割について)

倉田博基、光成健輔、近藤翼、正戸正人、伊藤秀徳、迎祐太、中村裕一郎、松尾朋博、大庭康司郎、望月保志、酒井英樹、宮田康好

(ANTICANCER RESEARCH • 42 巻 5 号 2311-2317 2022 年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻

(主任指導教員：大庭康司郎)

#### 緒言：

尿路上皮癌 (Urothelial carcinoma; UC) には、腎盂および尿管から発生する上部尿路上皮癌 (Upper urinary tract UC, UTUC) と、膀胱および尿道から発生する下部尿路上皮癌が含まれるが、UC の最も重要な病理学的特徴として高頻度に再発することが挙げられる。事実、UTUC において、腎尿管全摘・膀胱部分切除術による根治的切除が行われたにも関わらず、28-41% の患者で再発することが報告されている。

WW and C2 domain-containing 1 (WWC1) タンパク質 (別名、KIBRA) は、腎臓と脳に主に発現しているマルチドメインのリン酸タンパク質であり、細胞内輸送、細胞極性、学習・記憶などを制御することで、様々な生命現象で重要な役割を果たすことが知られている。一方、WWC1 は神経障害や筋ジストロフィー症の病因や進行と関連することが報告されていると同時に、様々な癌腫において発癌や病態において重要な役割を果たすと推測されている。

このような WWC1 の病理学的機能は、癌細胞の増殖や浸潤、転移との関連が知られる Hippo 経路を含む様々な分子機構で制御されている。そして、この WWC1 と Hippo 経路は、癌細胞の増殖や浸潤において重要な役割を果たす matrix metalloproteinases (MMPs) の活動にも影響することが報告されている。このように、WWC1 の病理学役割は複雑なメカニズムによって制御されていると考えられているが、UTUC におけるこれらの病理学的役割については不明な点が多い。そこで、本研究では、UTUC 患者における WWC1 の臨床病理学的意義を明らかにすると同時に、WWC1 と癌細胞増殖、MMP-2 および MMP-9 発現との関連を検討する。

#### 対象と方法：

長崎大学病院において UTUC に対して根治手術を施行できた 152 名を対象とした。今回の検討では、リンパ節および遠隔臓器への転移、術後の化学療法・放射線療法、

さらに、扁平上皮癌や腺癌を認めた患者は除外した。WWC1 の発現は、ホルマリン固定・パラフィン包埋した UTUC の検体を免疫組織学的手法で評価した。また、Ki-67、MMP-2 および MMP-9 も同様に免疫組織学的に解析し、Ki-67 陽性癌細胞数 / 全癌細胞数  $\times 100$  を proliferation index (PI) とした。また、WWC1 の免疫組織学的発現は、発現強度とその細胞数の比率を基準に陽性を判定した。

#### 結果：

WWC1 は、細胞質および核に発現しており、正常の尿路上皮組織検体の全例で陽性と判断された。一方、UTUC では、152 名中 77 名 (50.7%) が陽性と判定され、腫瘍の悪性度 (グレード) および pT ステージと有意な負の相関を認めた ( $p < 0.001$ )。また、WWC1 の発現陽性細胞における PI が  $16.8 \pm 8.1$  (平均  $\pm$  SD) % であったのに対して、WWC1 陰性細胞の PI は  $27.0 \pm 10.4\%$  と WWC1 と PI の間にも有意な負の関連を認めた ( $p < 0.001$ )。一方で、年齢や性別、腫瘍の部位 (腎盂か尿管か) との間にも有意な関連は認めなかった。

WWC1 の発現と根治手術後再発の関連を Kaplan-Meier 生存曲線を用いて検討したところ、尿路への再発、尿路外組織への再発ともに、WWC1 陽性の UTUC 患者の方が WWC1 陰性の患者よりも再発率は有意に低かった (それぞれ、 $p = 0.011$ 、 $p < 0.001$ )。ただし、病理学的特徴を含む多変量解析の結果では、WWC1 の発現は根治手術後の尿路外組織への転移に関してのみ独立した予測因子であった (ハザード比 = 0.29, 95%信頼区間 = 0.10 - 0.82、 $p = 0.020$ )。一方、WWC1 の発現は、単変量解析において PI、MMP-2 および MMP-9 の発現と有意に関連していたものの、同じく、病理学的所見を含む多変量解析においては、PI と MMP-9 の発現と独立した負の関連を認めた (それぞれ、オッズ比 = 2.59、95%信頼区間 = 0.17 - 0.88、 $p = 0.023$  ; オッズ比 = 2.19、95%信頼区間 = 0.22 - 0.97、 $p = 0.040$ )。

#### 考察：

今回の検討から、UTUC において WWC1 の発現はグレード、pT ステージ、そして、転移と負の関連を認めることが示された。WWC1 は過去の肺癌、胆嚢癌、肝癌などにおける検討から腫瘍抑制的に働くと考えられている一方、胃癌や前立腺癌では腫瘍促進的に働くとの報告もあるが、UTUC では前者と同様に病理学的役割を果たすと推測された。

一方、このような WWC1 の UTUC における病理学的作用の機序として、癌細胞の増殖および MMP9 の発現抑制が関与していると推測された。残念ながら、今回の研究デザインでは WWC1 と MMP-9 の直接的な関連を明らかにすることは出来なかった。しかし、過去の様々な研究から、MMP-9 の発現が Hippo 経路に関与する分子と関連することが知られており、さらに、WWC1 はこれら Hippo 経路関連分子の活動制御に重要な役割を果たすことが知られている。つまり、WWC1 は MMP-9 の発現制御を介して腫瘍抑制的に採用するが、その経路に Hippo 経路が関与している可能性が示唆された。

本研究は UTUC 患者における WWC1 発現の臨床病理学的役割や予後との関連に関する初めての研究である。今回の研究から、WWC1 は UTUC 患者における有用な予後予測因子であると同時に、新たな治療標的となりうる可能性が示唆された。