

# 渡邊慎一 論文内容の要旨

主 論 文

## High density of tryptase-positive mast cells in patients with renal cell carcinoma on hemodialysis: correlation with expression of stem cell factor and protease activated receptor-2

透析腎癌において高密度に分布するトリプターゼ陽性肥満細胞と stem cell factor および protease activated receptor-2 発現との関連

渡邊慎一、宮田康好、松尾朋博、望月保志、錦戸雅春、林 徳真吉、酒井英樹

Human Pathology 43: 888–897, 2012

長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員： 酒井英樹 教授)

### 【緒 言】

慢性炎症は癌の発生や進展に重要な役割を果たしており、炎症関連細胞のなかでリンパ球やマクロファージなどの関与が広く知られている。近年、アレルギー反応などの炎症に関連する肥満細胞 (mast cell, MC) が、癌の病態に関与する可能性が胃癌、肺癌で報告されているが、その病理学的意義については、癌の進展を促進するとの報告と抑制するとの報告がある。このように、MC が相反する作用を有する理由の1つとして、MC を取り巻く環境、特に増殖因子やサイトカインによりその機能が変化することが考えられている。事実、MC には、トリプターゼとキマーゼを持つもの (MC-tc) とトリプターゼのみを持つもの (MC-t) があり、この両者では生物学的機能や臨床病理学的意義に違いがあり、外的環境によりその分布が異なっている。

透析患者では、腎局所における炎症反応の亢進や免疫能の低下から、非透析患者に比べ腎癌発生のリスクが高いことが知られている。慢性腎炎や慢性腎不全の腎組織では MC の高集積が見られ、その病態に重要な役割を果たしているとの報告もある。また、MC の機能を調節する stem cell factor (SCF) が、末期腎不全患者の腎組織や血液中に増加している事、さらに MC から放出されたトリプターゼの受容体である protease activated receptor-2 (PAR-2) が、腎癌の発生母地である近位尿細管に主として発現し、その発現は腎機能低下に伴い増加することが報告されている。そこで、今回我々は、腎機能低下に伴いその分布や発現が変化する MC-t と MC-tc、および SCF と PAR-2 に注目し、それらの透析腎癌における発現と、組織学的役割および臨床病理学的意義について検討した。

## 【対象と方法】

1992年から2009年に根治的腎摘除術を受け、病理学的に腎癌と診断された透析患者38名の内、遠隔転移やpT3以上の進行癌3名を除外した35名を対象とした(HD群)。また、年齢および病理学的特徴を一致させた、腎機能が正常な39名を非透析群(non-HD群)とした。MC-t、MC-tc、SCFおよびPAR-2の発現はいずれもホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて免疫組織学的に検討した。MC数は200倍視野で観察し、1視野あたりの細胞数の平均値を算出した。同じくホルマリン固定標本におけるKi-67陽性細胞比率をproliferation index (PI)とし、TUNEL法およびcaspase-3陽性細胞比率からapoptotic index (AI)を算出した。

## 【結 果】

HD群の腎癌組織内におけるMC-t densityは8.3/high power field (HPF)と、non-HD群の2.7/HPFに比べ有意に高値であり( $P<0.001$ )、同様の結果は癌組織周辺のMC-t densityでも認められた。一方、MC-tc densityは両群間において有意差を認めなかった。また、SCFとPAR-2の発現はnon-HD群に比べHD群において有意に高かった( $P=0.035$ および $P=0.003$ )。しかし、病理学的特徴とMC-t density、MC-tc density、SCFあるいはPAR-2発現との間に有意な関連はなかった。一方、癌組織内MC-t densityおよびPAR-2発現はPIと有意に関連していた( $P=0.039$ および $P=0.008$ )。なお、すべての因子はAIと有意な関連を認めなかった。

## 【考 察】

今回の検討では、非透析患者の腎癌に比べ、透析腎癌でMC-t densityの有意な上昇が認められた。一方、MC-tc densityにおいて両群間に有意差はなかった。このMCの分布を制御する詳細な機序は不明であるが、同様の傾向が非小細胞性肺癌や胃癌で報告されており、何らかの制御機序が癌化に伴い変化している可能性が考えられた。また、PAR-2の発現は透析群で高かったが、正常の近位尿細管ではほとんど発現しておらず、癌化に伴い高発現することが推測された。SCFの発現も、非透析群に比べて透析群で高かったが、その機序として次の2つの可能性が考えられた。第一に、腎不全に伴いSCFが上昇した可能性である。血清クレアチニン値とSCFは正の相関を示すことが知られ、末期腎不全の血清SCF値は健常者の5倍との報告もある。第二に、癌細胞周囲の微小環境の変化に伴い癌細胞での発現が増加する可能性である。乳癌細胞でhypoxia-inducible factorが、直接的に癌細胞におけるSCF発現を亢進させるという報告があり、同様の機序が透析腎癌で存在する可能性も考えられる。

透析患者の腎癌では、MCt、PAR2およびSCFなどの発現が相互的に変化することで、増殖が制御されている可能性が示唆された。我々の研究結果からは、各因子と臨床病理学的特徴に有意な関連を認めなかったが、今回の研究対象には進行した症例が含まれていなかったことが影響したと推測された。今後、培養細胞を用いた検証も含めさらなる詳細な検討が必要と思われる。