The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphisms in Japanese Patients with Bladder Cancer
Author(s)	時實, 孝至
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43851
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	時　實　孝　至（ときざねたかとし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　17677　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学　位　論　文　名	The Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphisms in Japanese Patients with Bladder Cancer （日本人膀胱癌患者におけるTNF遺伝子多型）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　奥山　明彦 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　野口眞三郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

膀胱癌は泌尿器科領域の悪性腫瘍で前立腺癌に次いで頻度が高く、尿路上皮である移行上皮が悪性化した移行上皮癌がほとんどである。初診時の移行上皮癌は表在性が約 70%を占め大部分は経尿道的切除術（transurethral resection ; TUR）で膀胱温存的に根治的処理が可能である。しかし、移行上皮癌は高分化型の乳頭状癌から未分化癌までその悪性度に大きな差があり、多中心性に発生することが特徴とされ、初回の TUR 後5年以内に 50-70%が再発する。また、表在性の 15-20%は浸潤癌に移行し、特に上皮内癌（carcinoma in situ ; CIS）では浸潤癌への進展はさらに高率となる。

従来から、同じ種類の癌であっても悪性度や予後は各個人間で異なる事がしばしば観察され、このような癌の性質を規定している因子は宿主の遺伝的背景因子と癌細胞における遺伝的変化に大別できる。この遺伝的背景因子はゲノム上の各遺伝子の多型が積み重さなったものと考えられ、日本人の集団においても SNP（single nucleotide polymorphism）をはじめとする遺伝子多型が数多く同定されている。Tumor necrosis factor（TNF）の遺伝子座は第6染色体短腕上、HLA class Ⅲ locus 近傍に code され多型性に富み、その polymorphism と腫瘍発生や予後との関連性が指摘されている。日本人における TNF α と TNF β 遺伝子多型と膀胱癌の臨床病理学的特徴との関連性を検討した。

〔方法ならびに成績〕

膀胱癌患者（n＝141）とコントロール群として非担癌者（n＝171）の末梢血より genomic DNA を抽出した。PCR-RFLP（Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism）を用いて、制限酵素認識配列をはさむ形で TNF α と TNF β の PCR 後、*Nco* I にて消化し遺伝子多型を検出した。消化される allele を1、消化されない allele を2とし各 zygote と臨床病理学的所見とを比較検討した。

膀胱癌で β 1/1 が 10 例（7.1%）、β 1/2 が 75 例（53.2%）、β 2/2 が 56 例（39.7%）、コントロール群は β 1/1 が 26 例（15%）、β 1/2 が 64 例（37%）、β 2/2 が 83 例（48%）であった。膀胱癌ではコントロール群に比し β 1/2 が有意に高頻度であり（p=0.007）、コントロール群で最も多い遺伝子型である β 2/2 との相対危険率は 1.71 倍

（95%CI：1.06-2.76、p=0.03）であった。

TNFαはコントロール群でα1/1が172例（99.4%）、α1/2が1例（0.6%）、膀胱癌で136例（96.5%）、α1/2が5例（3.5%）であり、α2/2は両群ともに認めなかった。TNFα遺伝子多型は両群間で有意差を認めなかった。

膀胱癌の中でβ1 alleleのない群（β1−）とβ1 alleleをもつ群（β1+）に分け臨床病理学的所見と比較した。肉眼的所見（単発 vs. 多発、乳頭状 vs. 非乳頭状）、病理学的深達度とβ1 alleleの有無との間に相関はみられなかった。初診時の組織学的異型度において、High Grade（G3）症例はLow Grade（G1 and G2）症例に比べて有意にβ1+群が高頻度にみられた（Odds ratio 4.07［95%CI：1.06-2.76］、p=0.003）。また、上皮内癌症例でもβ1+群が有意に高頻度であった（Odds ratio 5.38［95%CI：1.75-16.50］、p=0.003）。さらに初診時表在性膀胱癌でTURを施行した症例（n=107）においてβ1+群は膀胱腔内再発率が有意に高かった（p=0.042：log rank test）。

〔総括〕

TNFβ遺伝子多型は日本人膀胱癌において腫瘍発生と関連性がみられ、悪性度やCIS、膀胱腔内再発の予測因子の一つとなりうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

膀胱癌は泌尿器科領域で頻度の高い悪性腫瘍で初診時では70%は表在性であり、経尿道的腫瘍切除術で根治治療が可能である。しかし再発が多く、約15%が浸潤癌へ移行する。

本研究は、PCR-RFLPを用いて膀胱癌群とコントロール群におけるTNF遺伝子多型と臨床病理学的所見を比較検討した。制限酵素*Nco*Iにて消化されるTNFαとβ alleleを各々α1、β1、消化されないalleleをα2、β2とした。TNFα遺伝子多型については患者群、コントロール群の間で有意差を認めず、両群共に95%以上がα1であった。TNFβ遺伝子多型では膀胱癌群はコントロール群に比べβ1/2 heterozygoteが有意に高頻度で、β2/2homozygoteに対する膀胱癌罹患危険率は1.71倍であり、TNFβ遺伝子多型の発癌感受性が示唆された。さらに膀胱癌群の中でβ1 alleleをもつ群はβ1 alleleをもたない群に比べ高度異型、CIS合併の頻度が高く、また膀胱腔内再発率が有意に高率であった。

本研究は、日本人膀胱癌患者における宿主の遺伝的背景因子の解明に役立ち、さらに予後予測因子の一つとして臨床上寄与すると判断され、学位に値するものと認める。