

Title	TERT C228T mutation in non-malignant bladder urothelium is associated with intravesical recurrence for patients with non-muscle invasive bladder cancer
Author(s)	林, 裕次郎
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82095
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	林 裕次郎
論文題名 Title	<i>TERT</i> C228T mutation in non-malignant bladder urothelium is associated with intravesical recurrence for patients with non-muscle invasive bladder cancer (非悪性尿路上皮に存在する <i>TERT</i> C228T変異は筋層非浸潤性膀胱癌の膀胱内再発と関連する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 筋層非浸潤性膀胱癌患者は膀胱癌全体の75%を占め生命予後は良好であるが、膀胱内再発率が50%ほどと高いため、多くの膀胱癌患者が長期間にわたり術後も定期的な検査を必要とする。膀胱癌の術後の経過観察に頻用される膀胱鏡検査は高い診断能を有するものの侵襲性が高いため膀胱癌再発メカニズムの解明や再発予測マーカーの開発は急務である。<i>TERT</i> promoter変異は、膀胱癌患者の腫瘍組織や尿中cell-free DNA (cfDNA)に高頻度に認められる。我々は先行研究の中で、膀胱癌術後の肉眼的に腫瘍を認めない状態でも患者尿中cfDNAに<i>TERT</i> promoter変異の検出が可能で膀胱内再発と関連していることを報告した。筋層非浸潤性膀胱癌患者の悪性所見のない尿路上皮に<i>TERT</i> promoter変異がfield changeとして存在し何らかの臨床的意義があると仮説をたて筋層非侵襲性膀胱癌患者の非悪性尿路上皮における<i>TERT</i> promoter変異解析の臨床的有用性を検討することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 大阪大学医学部附属病院において筋層非浸潤性膀胱癌に対して系統的無作為膀胱粘膜生検および経尿道的膀胱腫瘍切除術を受けた膀胱癌患者54例の53個の原発腫瘍と428カ所の系統的無作為膀胱粘膜生検標本を対象としパラフィン包埋組織からDNAを抽出した。ドロップレットデジタルPCRにより<i>TERT</i> promoterの2種類のhotspot変異(C228T, C250T)を解析し、臨床病理学的因子や予後との関連をKaplan-Meier法とCox比例ハザードモデルを用いて検討した。病理学的に正常尿路上皮もしくは軽度異形成と確認された粘膜を非悪性尿路上皮と定義した。 54例のうちpTaは26例(48%)、pT1は25例(46%)で12例(22%)に上皮内癌を認めた。経過観察中に22例が膀胱内再発を認めた。428カ所の生検組織の中で、<i>TERT</i> C228T変異は病理学的に正常尿路上皮と診断されたサンプルの8.5%、軽度異形成と診断されたサンプルの26.7%、高度異形成と診断されたサンプルの50%、上皮内癌と診断されたサンプルの58.1%に認めた。一方<i>TERT</i> C250T変異の陽性率はいずれの組織型においても低値であった。 腫瘍組織に<i>TERT</i> C228T変異を認めた28例中13例(46%)、腫瘍組織に<i>TERT</i> C228T変異のない25例中3例(12%)、合わせて16例(30%)で非悪性尿路上皮に<i>TERT</i> C228T変異を認めた。腫瘍組織における<i>TERT</i> promoter変異と予後に関連は認められなかったが、非悪性尿路上皮に<i>TERT</i> C228T変異のある症例は有意に膀胱内再発率が高く($p=0.005$)、多変量解析では<i>TERT</i> C228T変異(HR:3.2, 95%CI:1.3-7.6)と多発腫瘍(HR:3.1, 95%CI:1.3-8.2)が膀胱内再発と関連する独立した因子であった。非悪性尿路上皮に<i>TERT</i> C228T変異があった16例の中でBCG非投与群は投与群と比べて有意に膀胱内再発率が高かった($p=0.024$)。 〔総括(Conclusion)〕 <i>TERT</i> C228T変異はfield changeとして膀胱粘膜に存在しており、非悪性尿路上皮の<i>TERT</i> C228T変異は筋層非浸潤性膀胱癌の再発予後予測因子として有用であることが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 林 裕次郎			
論文審査担当者	(職) 氏 名		
	主 査	大阪大学教授	野々村 祝夫
	副 査	大阪大学教授	猪 俣 孝典
	副 査	大阪大学教授	新 谷 保
論文審査の結果の要旨			
TERT promoter変異は膀胱癌患者の癌組織や尿中cell-free DNA (cfDNA)に高率に認められる。膀胱癌治療後の尿中cfDNAに検出されるTERT promoter変異は腫瘍再発と関連しているため、病理学的に正常な粘膜にTERT promoter変異が存在し腫瘍再発と関連すると仮説を立て、膀胱癌患者の正常粘膜におけるTERT promoter変異について検討を行った。膀胱癌患者の経尿道手術時に採取される系統的無作為生検組織からDNAを抽出し、TERT promoterの2種類のhotspot変異(C228T, C250T)を解析し、臨床病理学的因子との関連を検討した。膀胱癌患者54人中、16人(29.6%)が非悪性尿路上皮にTERT C228T変異を有し、3人(5.6%)がTERT C250T変異を有していた。非悪性尿路上皮にTERT C228T変異を認める患者は腫瘍再発率が有意に高かった(p=0.0128)。以上より、TERT promoter変異は非悪性尿路上皮に存在し腫瘍再発と有意に関連し、信頼性のある新たな膀胱癌再発予測マーカーとなりうる事が報告された。以上の研究成果は学位に値するものとする。			