

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	金 子 雄 太
論文審査担当者 主 査 泌尿器科学 大 家 基 嗣 病理学 関 根 茂 樹 内科学 福 永 興 彦 先端医科学（がん免疫） 籠 谷 勇 紀 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：関根 茂樹 試問日：2024年12月11日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Volumetric imaging of the tumor microvasculature reflects outcomes and genomic states of clear cell renal cell carcinoma (淡明細胞型腎細胞がんにおける微小血管の3次元構造は予後と遺伝子変異を反映する)				
本研究は淡明細胞型腎細胞癌（ccRCC）において組織透明化とライトシート顕微鏡の新規3次元イメージングを用いることで、腫瘍内の脈管構造を3次元的に捉え、病態把握、遺伝子変異、腫瘍免疫環境を予測可能かどうか検討したものである。その結果、腫瘍径や静脈浸潤といったccRCCにおける病理学的特徴を予測できる可能性があることやPI3K-mTOR経路に関連する遺伝子変異が血管半径と関連している可能性があることを示した。				
審査ではまず透明化技術の手法としてDiagnosing immunolabeled paraffin embedded cleared organs (DIPCO) 法を用いた理由を問われた。透明化技術の手法は現在複数報告されており、透明化そのものの差異は少ないが本手法は処理した検体を再度パラフィン埋め込み可能で、他の手法と比べて迅速に施行できる研究上のメリットがあるため採択したと回答された。また遺伝子変異の検討においてPI3K-mTOR pathway、TP53/Cell cycle pathway、SWItch/Sucrose Non-Fermentable (SWI/SNF) complexを取り上げた理由について問われた。ccRCCにおける遺伝子変異の頻度が高いVHL、PBRM1、BAP1、SETD2遺伝子を含む経路として今回採択した3つを検討したと回答された。他の癌腫への透明化技術の適応をすでに行っているかが問われ、当研究室では膀胱癌、腎盂尿管癌において透明化技術による解析を行い、病理学的特徴との関連性について報告していると回答された。				
本研究データと2次元データとの比較を行ったかについて問われた。2次元の脈管密度との比較を行い、相関があることを確認したと回答された。またChloride intracellular channel protein 1 (CLIC1) やendoglinについての3次元構造解析は行ったかについて問われた。CLIC1やendoglinといった新規の血管バイオマーカーについては現在、解析可能か検討している段階であると回答された。血管内皮細胞のマーカーだけではなく腫瘍血管特異的なマーカーでの検討を行うことを助言された。そして、組織形態の保持と抗体の浸透性は相反するものであり、今回全ての血管構造を描出できているかどうかの判断について問われた。今回用いた手法は先行研究で抗体浸透性については問題ないことを確認できているが、全ての血管構造を描出できているかの担保は検討すべき課題であると回答された。				
以上、本研究では腫瘍における脈管の3次元構造と既存の病理学的因子との関係性について示した。検討すべき課題はあるが、ccRCCにおける癌微小環境を3次元の血管構造として解明した意義深い研究であると評価された。				