

## Ra1 GAP-Ra1 経路を介した精巣腫瘍の 発癌及び分化・悪性転化の解明

### [1] 組織

代表者：西山 博之

(筑波大学医学医療系腎泌尿器外科)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所 基礎加齢分野)

分担者：宮崎 淳

(筑波大学医学医療系腎泌尿器外科)

河合 弘二

(筑波大学医学医療系腎泌尿器外科)

研究費：抗体等購入費16万9千932円

細胞数測定キット購入費3万68円

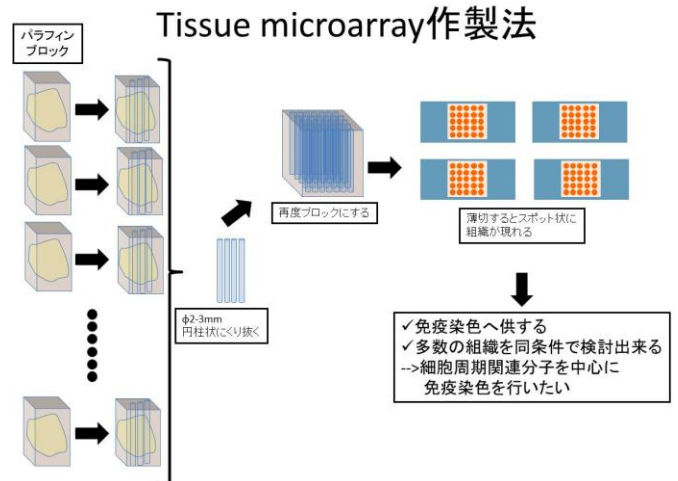
### [2] 研究経過

- 1) 精巣腫瘍における RalGAP $\alpha$ ・ $\beta$  サブユニットの発現解析
- 2) RalGAP・Ral の下流である細胞動態および細胞周期に関する関連分子の発現解析
- 3) 上記の制御機構の解明

精巣腫瘍の病理を網羅的に調べるために、TMA(tissue microarray)を作成した。

TMAに含まれる症例は、原発巣のセミノーマ20例、ノンセミノーマ40例、マーカー陽性症例で転移巣ノンセミノーマ7例、正常精巣1例を選択した。これらの症例のパラフィンブロックから代表的な組織像を呈する部位を一症例、一組織型から径2mmで3スポットずつ採取した。

これらTMAの標本に対してRalGAPの発現を免疫染色で検討した。



### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

- 1) RalGAP $\alpha$ ・ $\beta$  に対する抗体での染色性は認めなかった。
- 2) 細胞周期関連分子として Gankyrin および Rb、Rb リン酸化の精巣腫瘍における特異的発現を認めた。

精巣腫瘍の発生は、まず spermatocytes からセミノーマが発生する。非セミノーマは、spermatocytes またはセミノーマからまず胎児性癌が発生し、そこから絨毛癌・卵黄嚢腫瘍・奇形種 (teratoma) 等へ分化する。

奇形種は精巣由来 (小児・成人) と卵巣由来で悪性度が異なり、成人の精巣奇形種は malignant-potential がある。他の小児精巣奇形種と卵巣の奇形種は良性疾患と考えられている。成人型精巣奇形種からは Growing-teratoma (GT) や teratoma-malignant-transformation (TMT) が見られる。ただし、成人の精巣奇形種の全例が malignant-potential があるわけではなく、サイズが全く変化しない奇形種 (良性に近い) もあると考えられている。

今回の染色結果をまとめると

1. Spermatocytes・セミノーマ・胎児性癌では Gankyrin と、pRb が免疫染色で染まった。

2. 絨毛癌・卵黄嚢癌では Gankyrin と、pRb の免疫染色はやや低下した。

3. 奇形種では Gankyrin は染色されるが、pRb は染色されなかった。すなわち Gankyrin が出ている割には pRb が抑制されていた。

4. GT・TMT では Gankyrin は染色されず、pRb は強く染色された。すなわち Gankyrin 以外で pRb が活性化していることが示唆された。

考察すると、Gankyrin 以外の経路が関与している可能性はあるが、精巣腫瘍の組織型の分化と Gankyrin-pRb 発現が相関している可能性が考えられた。また、GT/TMT では Gankyrin の発現が認められず、pRb は、他の経路からの活性化の可能性も示唆された。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

西山グループの筑波大学泌尿器科では非浸潤性膀胱癌が筋層浸潤癌へと進展する分子機序について、BCG 膀胱内注入療法の作用機序など予防的観点から研究を行ってきた。

本研究において RalGAP の発現がどのように抑制されるかを解明することで、非浸潤性膀胱癌だけでなく様々な癌種の浸潤を抑制可能な新規治療の開発へとつながる可能性がある。また、Ral 経路は癌だけでなく、局所免疫制御や血小板機能にも関与しており、RalGAP 発現制御の理解はこれらの系における発展に不可欠であると考えられる。

RalGAP $\alpha$ 2 サブユニットの発現制御機構の解析と尿路性器癌における Ral の活性制御機構に関する研究を今後も継続する

#### [4] 成果資料

なし