

論文審査の要旨

報告番号	総研第 687 号	学位申請者	川上 一誠
審査委員	主査	大塚 隆生	学位
	副査	井上 博雅	副査
	副査	西尾 善彦	副査
			博士 (医学)
			橋口 照人
			家入 里志

Targeting of the glutamine transporter SLC1A5 induces cellular senescence in clear cell renal cell carcinoma

(グルタミントランスポーターSLC1A5の標的化は淡明細胞型腎細胞癌において細胞老化を誘導する)

近年、癌の代謝が治療標的として注目されており、グルタミン代謝は癌における最も重要な代謝過程の一つと考えられている。SLC1A5は、グルタミントランスポーターとして機能するナトリウムチャンネルであり、さまざまな種類の癌において、SLC1A5遺伝子の発現が増強され、SLC1A5の阻害によって癌細胞の増殖が抑制される。ただし、SLC1A5の淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)への関与は不明である。したがって、この研究では、ccRCCにおけるSLC1A5の臨床的重要性を評価した。

TCGA data base を用いて、腎細胞癌における SLC1A5 の臨床的意義を解析した。また、ヒト腎細胞癌細胞株において SLC1A5 の Loss-of-function assay を行い、Xenograft モデルを用いて SLC1A5 阻害時の抗腫瘍効果の確認を行った。さらに SLC1A5 抑制、阻害時に抗腫瘍効果を示す機序を解明した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) SLC1A5 が ccRCC の予後不良因子であることを確認した。
- 2) *in vitro* 解析で SLC1A5 の抑制により、腫瘍の成長、浸潤、および遊走が有意に抑制されることが示された。
- 3) *in vivo* 解析で SLC1A5 の阻害は腫瘍増殖を有意に抑制した。
- 4) β ガラクトシダーゼ染色により、SLC1A5 の阻害は、p21 の誘導を通じて細胞老化に寄与していることが示された。

淡明型腎細胞癌細胞株において SLC1A5 が予後不良因子であり、SLC1A5 の抑制、阻害により細胞老化が誘導され、抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。これらの結果により淡明型腎細胞癌の理解が深まり、新たな治療戦略の開発につながることを期待される。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。