

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 720 号	学位申請者	鶴田 雅史
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	大塚 隆生	副査 井上 博雅
	副査	家入 里志	副査 西尾 善彦

**Oncogenic effects of RAB27B through exosome independent function in renal cell carcinoma including sunitinib-resistant**

(スニチニブ耐性を含む腎細胞癌における RAB27B のエクソソームを介さない癌促進作用)

エクソソームは様々な細胞から分泌される約 100 nm の細胞外小胞である。細胞間を移動し種々の分子を輸送することが明らかとなっており、細胞間の新たな情報伝達手段として注目を集め研究が進んでいる。エクソソーム分泌に関わる代表的なタンパク質の一つである RAB27B は、いくつかの癌種で癌促進的に作用することが報告されている。

近年、進行性腎細胞癌の治療にはスニチニブに代表される分子標的薬が広く使用されているものの、薬剤耐性が治療上の大きな問題となっている。学位申請者らは、スニチニブ耐性を含む腎細胞癌における RAB27B の作用を明らかにすべく研究を行った。

初めにバイオインフォマティクス解析で腎細胞癌における RAB27B の臨床的意義を検証し、腎癌細胞株および樹立したスニチニブ耐性腎癌細胞株における RAB27B の発現量を評価した。各腎癌細胞株に si-RAB27B を導入し、エクソソーム分泌に対する作用および細胞機能を解析した。最後に、RNA シークエンスおよびパスウェイ解析により RAB27B の作用機序を検討した。

その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1) 腎細胞癌患者において、RAB27B の高発現群は有意に予後不良であった。また TMN 分類の T4 および組織学的異型度 Grade 4 の群で RAB27B の発現が有意に亢進していた。
- 2) 腎癌細胞株において、RAB27B タンパクは正常細胞株と比較し発現が高く、スニチニブ耐性株は更に親株より高い発現を認めた。
- 3) 腎癌細胞株において、RAB27B をノックダウンすることで、細胞増殖能、遊走能、浸潤能はいずれも抑制された。スニチニブ耐性株でも同様の結果であった。エクソソームの分泌量やエクソソームの細胞増殖に対する作用には有意差を認めなかった。
- 4) RAB27B の癌促進作用は、VEGF および MAPK シグナル伝達経路や EMT を介している可能性が示唆された。

腎癌細胞株において RAB27B のエクソソームに関する特定の作用は認められなかったが、親株のみならずスニチニブ耐性株でも癌促進作用が認められた。本研究は、RAB27B の制御がスニチニブ感受性および耐性腎癌に対する新たな治療戦略となる可能性が示された点で非常に興味深い。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。