

論文審査の要旨

報告番号	総研第 724 号		学位申請者	福元 渉
審査委員	主査	大塚 隆生	学位	博士(医学)
	副査	橋口 照人	副査	井上 博雅
	副査	西尾 善	副査	家入 里志

Potential therapeutic target secretogranin II might cooperate with hypoxia-inducible factor 1 α in sunitinib-resistant renal cell carcinoma

(潜在的な治療標的 SCG2 は、スニチニブ耐性腎細胞癌において HIF1 α と連携する可能性がある)

スニチニブなどの血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害剤を含む多標的受容体チロシンキナーゼ阻害剤は、進行性腎細胞癌の再発または遠隔転移を有する患者の主要な標的薬剤として使用されている。しかし、内因性または後天性のスニチニブ耐性は、臨床上の重大な課題である。そこで、本研究では、スニチニブ耐性の進行性腎癌で発現が上昇している候補遺伝子に着目し、スニチニブ耐性のメカニズムの調査を行い、進行性腎細胞癌に対する新たな治療選択の開発の探索を行った。

初めに、当科で以前にヒト腎細胞癌細胞株 (Caki1, ACHN, A498) を使用して樹立したスニチニブ耐性腎細胞株と親株を使用し、RNA シークエンス解析を行い、3つの細胞株で共通して発現が上昇している7つの遺伝子を抽出した。さらに、The Cancer Genome Atlas (TCGA) database を使用して、抽出した7つの遺伝子の腎細胞癌における臨床的意義を調査し、候補遺伝子を抽出した。

スニチニブ耐性腎細胞株にて候補遺伝子をノックダウンを行い、機能解析を行った。さらに、tubeformation assay, pulldown assay にて候補遺伝子の腎細胞癌に及ぼす作用を調査した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) スニチニブ耐性腎細胞癌細胞にて発現が上昇していた SCG2 は、臨床学的に腎細胞癌において腫瘍促進効果があることが示唆された。
- 2) si-SCG2、sh-SCG2 を使用して、スニチニブ耐性腎細胞癌細胞の SCG2 を抑制すると、遊走能、浸潤能、血管新生能が抑制された。
- 3) SCG2 を抑制すると、HIF1 α 、VEGF の発現は低下し、SCG2 と HIF1 α 、VEGF の発現には正の相関があることが示唆された。
- 4) Pull-down assay にて SCG2 と HIF1 α は相互作用があることが分かり、SCG2 は VHL/HIF/VEGF 経路に作用することが示唆された。

SCG2 は腎細胞癌細胞における VEGF 制御を介してスニチニブ耐性と関連している可能性がある。これらの発見は、VHL/HIF/VEGF 経路のより深い理解と、スニチニブ耐性 RCC の新しい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。