

## 論文の内容の要旨

氏名：池田 迅

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：腎細胞癌における腫瘍増殖および発生・再発のメカニズムに関する研究

### Hypertension-related Calcium regulated gene/copper metabolism MURR1 domain 5

(HCaRG/COMMD5) は、2000年に初めて報告された新規の遺伝子である。HCaRGは、特に遺伝的高血圧動物の近位尿細管に強く発現しており、これまでに細胞増殖を抑制し、細胞の分化を促すことが分かっている。更に、ヒトHCaRGを近位尿細管に特異的に高発現させた遺伝子改変マウスを用いた実験では、HCaRGが急性腎障害後の尿細管上皮細胞の間葉上皮移行を促進し、腎機能障害や生存率を改善したと報告されている。尿細管上皮細胞の間葉上皮移行と増殖をコントロールするHCaRGは、腎細胞癌細胞の無秩序な細胞増殖を抑制し、癌抑制遺伝子として働くのではないかと予測された。

本研究では、癌抑制遺伝子としての働きが期待されるHCaRGと、腎細胞癌の発生や再発、予後との関係を明らかにし、HCaRGが新たな腎細胞癌の予後予測因子や術後フォローアップの指標となる可能性や、治療法・再発予防法の開発へと繋がる可能性を見出すことを目的として検討を行った。淡明細胞型腎細胞癌患者の病理組織検体を使用し、HCaRGの免疫組織染色を行い、HCaRGの発現について検討したところ、正常近位尿細管のHCaRGが高い症例では、腫瘍径は小さく、再発率も低かった。このことから、近位尿細管のHCaRGの発現レベルが腎細胞癌の腫瘍進展や予後予測、術後の再発予測のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。また、HCaRGの発現強度から術後再発リスクを予測することで、手術術式を選択や、術後のフォローアップ指標の1つとなることが期待された。次に、正常尿細管上皮細胞がHCaRGを分泌しているか、分泌されたHCaRGが癌細胞の増殖を抑制するか、さらにHCaRGが癌細胞の幹細胞性に与える影響について検討した。尿細管上皮細胞の培養液中にはHCaRGタンパクが含まれていることが確認され、分泌されたHCaRGが腎癌細胞の増殖を抑制することを見出した。さらに、HCaRGは腎細胞癌細胞の癌幹細胞性を抑制していることを確認した。

今研究を通して、腎尿細管におけるHCaRGの発現低下が、腎細胞癌の増大や進展、再発のリスクを高める要因の一つではないかと推測された。腎細胞癌の発生や再発のリスクを軽減するためには、腎障害の進行を抑制し、いかに尿細管上皮細胞の脱落を抑え、癌幹細胞の維持や癌細胞の増殖を抑制すると推測されるHCaRGの発現を保つことが、腎癌の予防や治療、再発予防における重要な戦略になると期待される。