

氏 名 吉田 哲也

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙第 439 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項

学 位 授 与 年 月 日 平成 3 1 年 3 月 8 日

学 位 論 文 題 目 Superoxide dismutase 2 expression can predict prognosis
of renal cell carcinoma.

審 査 委 員 (SOD2 発現は腎癌の予後を予測しうる)
主査 教授 村田 喜代史

副査 教授 三浦 克之

副査 教授 遠山 育夫

論 文 内 容 要 旨

*整理番号	443	(ふりがな) 氏 名	(よしだてつや) 吉田哲也
学位論文題目	Superoxide dismutase 2 expression can predict prognosis of renal cell carcinoma (SOD2 発現は腎癌の予後を予測しうる)		
<p>【目的】腎癌は泌尿器癌の中で最も死亡率の高い悪性腫瘍で発症率も増加傾向にある。局所腎癌においては腎全摘術が根治的加療となりうるが、転移性腎癌においては VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) を標的とした TKI (tyrosine kinase inhibitor) などが治療に用いられるがその効果はまだ不十分である。一般的な TKI の作用は血管新生を阻害することによって細胞を飢餓状態にすることに基づく。飢餓状態に抵抗性を持つ腎癌細胞は治療抵抗性であるが、我々は腎癌組織に於ける RNA-seq. 解析を行い、転移再発予測マーカーを探索した。これらの飢餓状態に抵抗性を持つ腎癌細胞においては細胞内のミトコンドリアの質が高く、SOD2 (Superoxide dismutase 2) の発現が高いことを報告した (Sci Rep 2016)。本研究では、独立 cohort 集団に於いて免疫組織染色学的に腎癌組織の SOD2 の高発現が腎癌の予後と相関するかどうかを検討した。</p> <p>【方法】<患者背景>1999 年から 2015 年までに滋賀医科大学附属病院にて治療を行った腎癌患者 97 症例 (RNA-seq. 解析症例とは独立の cohort) を対象とした。年齢中央値 62 歳、男/女: 77/20 例、病理組織診断は clear cell/non-clear cell: 76/21 例、pStage は pT1/2/3/4: 68/4/19/6 例、WHO grade G1-2/G3: 79/18 例、腎全摘術/腎部分切除術: 51 例/46 例、腎摘時転移症例 27 例であった。術後観察期間中央値: 30 か月、転移再発進行腎癌 26 症例に現存分子標的治療を適用した。</p> <p><免疫組織染色評価>各種の臨床病理学的因子と腎癌組織に於ける SOD2 発現強度を解析した。同一組織切片内に存在する正常尿細管を内部標準として SOD2 がより強度の発現を示す high SOD2、同等もしくは低発現の low SOD2 の二群に分類した。免疫組織染色の評価は臨床情報を知り得ない異なる 2 人の病理医により行った。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】 High SOD2 26例、low SOD2 71例であった。High SOD2はlow SOD2に比し生存期間が短く予後不良であった。(log-rank test, $p = 0.005$)。転移性腎癌症例に於ける high SOD2は特に予後不良であり(同, $p = 0.001$)、Cox多変量解析に於いても最大リスク因子であった(HR = 5.20, $p = 0.034$)。分子標的療法適用症例においても high SOD2は有意に予後不良(log-rank test, $p = 0.003$)であった。

【考察】共著者がグルコース枯渇に耐性を示す腎癌組織においてはSOD2が高発現し、ミトコンドリアの機能が低いことを報告した。またmRNAレベルでSOD2が高発現している腎癌患者は予後が有意に不良であることも示した。SODは細胞内の活性酸素を消去する酵素であり、SOD2はミトコンドリアマトリックス内に局在する酵素である。SOD2の活性が高いことはミトコンドリアにおける活性酸素が低いことを示し、毒性のある活性酸素による細胞死を減弱することにつながる。またSOD2の高発現が上皮間葉転換や癌細胞の遊走を促進させ、腫瘍の進展に寄与する。今回の検討ではSOD2が高発現している転移性腎癌患者においては分子標的薬加療が奏効しなかった。転移性腎癌に対する分子標的薬はTKIを代表とするVEGFRを標的とし、腫瘍細胞への血流を枯渇させることに基づく薬剤である。SOD2高発現の腎癌細胞に対しては分子標的薬治療への抵抗性が予想される。これらの腎癌に対してはエトモキシールやブフォルミンなどミトコンドリア活性の抑制を標的とした治療薬が有用である可能性はある。

【結論】SOD2高発現は腎癌、特に転移性症例に於いて予後不良の因子である。現存の分子標的治療はhigh SOD2症例には無効であり、ミトコンドリアSOD2標的 biganide drug repositioningが必要と考える。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	443	氏 名	吉田哲也
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>進行性腎癌に対して、種々の分子標的薬剤や免疫チェックポイント阻害剤が登場している現在、治療選択上も腎癌の予後を予測できるマーカーは重要と考えられるが、これまで、あまり報告されていない。本論文では、耐性を示す腎癌細胞株では抗酸化酵素 SOD2 の活性が高いという申請者グループの先行研究を基に、97例の腎癌組織において SOD2 の免疫染色を行い、正常近位尿細管をコントロールとした腎癌組織の発現強度と予後との関係を検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 97例の腎癌患者において、種々の臨床的ならびに病理学指標と予後の単変量解析では、T3以上、病理グレード3以上、全摘、診断時の転移の存在、分子標的薬投与、および SOD2 の強発現が予後不良因子であったが、多変量解析では、診断時の転移の存在、および SOD2 の強発現のみが予後不良因子であった。 2) 27例の診断時に転移がみられた症例群においても、SOD2 の強発現が予後不良因子であった。 3) 25例の分子標的薬剤を使用した症例群においても、SOD2 の強発現が予後不良因子であった。 <p>本論文は、腎癌の予後を予測するバイオマーカーとしての SOD2 の可能性について新たな知見を与えたものであり、また、最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 577字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 31年 1月 29日)</p>			