

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	韓 向鋭
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Microtubule-associated protein tau (MAPT) is a promising independent prognostic marker and tumor suppressive protein in clear cell renal cell carcinoma （淡明細胞型腎細胞癌において、微小管関連タンパク質タウ(MAPT)は、有望な独立した予後マーカーおよび腫瘍抑制タンパク質である）			
論文審査担当者 主 査 教 授 武 島 幸 男 印 審査委員 教 授 正 木 崇 生 審査委員 准教授 大 上 直 秀			
〔論文審査の結果の要旨〕 淡明腎細胞癌の進行、転移のメカニズムの解明は重要な課題である。MAPT (microtubule-associated protein tau) は微小管結合タンパク質の一種として発見され、微小管の重合や安定化を調節している。また MAPT-AS1 は MAPT のプロモーター領域に存在する long non coding RNA である。本研究では淡明腎細胞癌における MAPT および MAPT-AS1 の発現および機能解析を行った。 腎摘除標本 135 例を用いて MAPT の免疫染色を行い、臨床病理学的因子および予後について解析した。MAPT の siRNA および腎細胞癌細胞株を用いて細胞増殖能、細胞浸潤能の機能解析を行った。qRT-PCR を用いて、腎癌組織および非腎癌組織における MAPT-AS1 の発現解析を行い、MAPT と MAPT-AS1 の相互関係について検討した。In silico 解析で MAPT、MAPT-AS1 の発現および相互関係について妥当性を解析した。MAPT-AS1 の siRNA および腎細胞癌細胞株を用いて細胞増殖能、細胞浸潤能の機能解析を行った。p53 ノックアウト細胞株を作製し、p53 と MAPT、MAPT-AS1 の関連について解析した。 腎摘除標本における免疫染色では、MAPT は細胞膜および細胞質に染色された。MAPT は非癌部に比べ癌部で高発現しており、61%で陽性であった。MAPT 陽性は、弱い核異型度、低い T stage、転移なし、との有意な相関を認めた。MAPT 陽性群は有意に予後良好で、多変量解析では、MAPT の高発現は独立した予後良好因子であった (HR : 0.51、P=0.043)。MAPT が高発現している淡明腎細胞癌細胞株 786-O において MAPT をノックダウンさせると、細胞増殖能、浸潤能が亢進し、腎癌の進行に対して抑制的に働いていることが示唆された。腎癌組織における MAPT と MAPT-AS1 の発現には有意な相関関係であり、public database においても同様であった。786-O において MAPT、MAPT-AS1 のいずれかをノックダウンするともう一方の発現が低下した。α-amantin 処理を用いた解析では、MAPT と MAPT-AS1 は RNA duplex を形成していることが示唆された。MAPT-AS1 の発現は、低い T stage および転移なしと関連していた。public database において MAPT-AS1 と予後の関連を解析したところ、MAPT-AS1 高値群は有意に予後良好であった。MAPT-AS1 が高発現している 786-O において MAPT-AS1 をノックダウンさせると、細胞増殖能、浸潤能が亢進し、腎癌の進行に対して抑制的に働いていることが示唆された。p53 ノックアウト細胞株では、MAPT、MAPT-AS1 共に発現が低下し、MAPT、MAPT-AS1 の発現制御に p53 が関わっていることが示唆された。 以上の結果から本論文では、淡明腎細胞癌において MAPT、MAPT-AS1 が高発現しており、癌の進行と共に相関関係を示しつつ発現が低下すること、腫瘍抑制的な機能を有していることが明らかとなり、また腎癌術後の予後予測マーカーとして有用であると考えられた。 よって審査委員会全員は、本論文が韓向鋭に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。			