

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	武本 健士郎
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
<p>BACH1 promotes clear cell renal cell carcinoma progression by upregulating oxidative stress-related tumorigenicity (BACH1 は、酸化ストレス関連腫瘍原性のアップレギュレーションを介して淡明細胞型腎細胞癌の進展に寄与する)</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	大上 直秀	印
審査委員	教授	正木 崇生	
審査委員	准教授	谷本 圭司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>腎細胞癌の発症リスクとして、炎症や低酸素が挙げられる。炎症や低酸素は生体内において非特異的な反応であり、定量評価することは困難である。そこで、炎症や低酸素によって産生される活性酸素種により誘導される酸化ストレス応答因子が定量評価可能であり、悪性腫瘍の腫瘍活性において非常に重要であることが明らかとなっている。今回、酸化ストレス応答因子である BTB domain and CNC homology 1 (BACH1) という転写因子に着目した。BACH1 は抗酸化酵素 Heme oxygenase-1 (HO-1) を抑制することで炎症を惹起することが明らかにされている。さらに BACH1 は近年の研究において、血管新生や上皮間葉転換 (EMT) にも関連していることが解明されており、本研究では腎細胞癌における BACH1 が担う機能について解析した。</p> <p>まず、腎細胞癌の手術標本における BACH1 の免疫染色を行い、その臨床的意義について解析したところ、BACH1 陽性群は有意に病理学的悪性度が高く、予後不良であった。さらに、血清炎症マーカーである C 反応性蛋白および好中球リンパ球比が BACH1 陽性群で有意に高値であり、炎症との関与が示唆された。分子機能解析では、3 種類の腎癌細胞株を使用し BACH1 が遊走能および浸潤能を制御していることを示した。また、RNA シーケンスでは BACH1 の発現は炎症反応、血管新生、EMT 関連経路と有意な関与を認めることが明らかとなった。さらに BACH1 の下流で制御されている HO-1 との関連性についても検討し、腎癌細胞株においても HO-1 は BACH1 に抑制的に制御されていることが示された。また、手術標本における HO-1 の免疫染色での臨床検討では、HO-1 低発現症例では予後が悪い傾向にあり、これらの結果は public database にて同様の結果であり整合性が確認された。</p> <p>最後にマウスモデルを用いて、生体内での BACH1 の機能解析を行った。皮下移植モデルにおいて、BACH1 過剰発現腫瘍で腫瘍サイズは有意に大きく、ノックアウト腫瘍では有意に小さかったことから、生体内で BACH1 が腎細胞癌の増殖能に深く関与していることが示された。また、採材腫瘍において BACH1 の発現は、グルタチオン代謝産物を評価した酸化ストレスレベルの指標である GSSG/GSH 比と有意な相関を示し、腫瘍増殖において酸化ストレス応答との一定の関与が示された。さらに、腫瘍進展のメカニズムを解析したところ、BACH1 過剰発現腫瘍では EMT 関連蛋白の発現が活性化されており、EMT を介した腎細胞癌の進展や転移能への関与が示唆された。</p> <p>本論文では、腎細胞癌における酸化ストレス応答因子 BACH1 が担う役割について十分に解析が行われた。本研究成果は、腎細胞癌の発症過程のみならず、腫瘍進展や悪性度亢進といった腫瘍活性の解明に大いに貢献するものである。また、BACH1 が新たなバイオマーカーや治療ターゲットとなりうる可能性が示唆され、腎細胞癌研究の発展に寄与するものとして高く評価される。よって、審査委員会全員は、論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するのに十分な価値のあるものと認めた。</p>			