

# 論文内容要旨

## Nesprin1 Deficiency Is Associated with Poor Prognosis of Renal Cell Carcinoma and Resistance to Sunitinib Treatment

(Nesprin1 の機能欠失は腎細胞がんの予後不良およびスニチニブ抵抗性と関連する)

Oncology, 2024, in press.

主指導教員：日向 信之教授

(医系科学研究科 腎泌尿器科学)

副指導教員：檜井 孝夫教授

(医系科学研究科 遺伝子診療科学)

副指導教員：神沼 修教授

(原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析)

福島 貴郁

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【緒言】腎細胞がん（RCC）は腎臓がんの約90%を占め、その70%以上が淡明細胞型RCC（ccRCC）に分類される。現在、転移性RCC（mRCC）の治療として血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（VEGFR-TKI）、哺乳類ラパマイシン標的阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による免疫療法の3つが使用されている。化学療法の発展にもかかわらず、ccRCCの発生率は上昇し、関連する死亡率は変化していない。SYNE1遺伝子によってコードされる核スペクトリンリピートタンパク質1（Nesprin1）は、核の形と位置の制御に関する核骨格と細胞骨格複合体のリンカー形成に重要な役割を果たしていると考えられる。そのため、Nesprin1の発現異常や機能異常は、細胞の形態的・機能的異常を引き起こし、神経疾患・筋疾患・がんなどの原因となることが報告されている。しかし、RCCでのNesprin1の機能については報告されていない。

【目的】本研究では、SYNE1遺伝子およびNesprin1とccRCC患者の予後との関係、およびRCC細胞株におけるNesprin1の機能を研究し、さらに、VEGFR-TKI治療の1つであるスニチニブに対するRCC患者の反応性とNesprin1との関連性を検討することを目的とした。

【方法】(1) 当院で施行したccRCCの手術標本を用いてNesprin1の免疫染色を行い、その臨床的意義について解析する。また、public databaseを用いて、得られた結果との整合性を検討する。(2) RCC細胞株(786-O, ACHN)においてNesprin1の分子機能解析(増殖能・遊走能・浸潤能評価)を行う。SYNE1ノックダウン細胞株でのRNAシーケンスを用いて遺伝子発現プロファイルを評価する。(3) mRCC治療の国際第3相試験であるJAVELIN RENAL 101試験の公開されている臨床および遺伝情報データを用いてSYNE1遺伝子の発現レベルとスニチニブの反応性を評価する。

【結果】(1) 腎摘除術標本77例のうちNesprin1陰性群は26例(33.8%)であり、陽性群と比較して患者背景に明らかな差を認めなかったが、予後不良であった。また多変量解析を行うと、Nesprin1陰性群は全生存率やがん特異的生存率の独立した予後増悪因子として検出された。TCGA(the cancer genome atlas)データベースでは、同様にSYNE1遺伝子変異を有する患者は、SYNE1遺伝子変異を有しない患者と比較して予後不良であり、我々の臨床検討と同様の結果であった。(2) 今回使用した2種類のRCC細胞株においてSYNE1のノックダウンにより遊走能および浸潤能の有意な低下を認めたが、増殖能には影響しなかった。また、RNAシーケンスでは全てのSYNE1ノックダウン細胞株において対照群と比較して酸化的リン酸化経路の遺伝子群が正の濃縮を受けていることがわかった。(3) RCC組織におけるSYNE1の発現レベル（高、中、低）に応じて均等に分けると、スニチニブ治療を受けた患者のうち、無増悪生存率は、SYNE1低値群が高値群よりも有意に悪かったが、ICIであるアベルマブとVEGFR-TKIであるアキシチニブの併用療法を受けた患者の群間では、生存率に有意差は認めなかった。

【考察】本研究により、SYNE1遺伝子変異およびNesprin1発現量の低下が、RCC患者の予後と密接に関連していることが明らかとなり、予後バイオマーカーとなる可能性が示唆された。我々の知る限り、RCCにおいてSYNE1/Nesprin1が予後バイオマーカーとなる可能性を論じた文献は他には無く新たな知見となり得る。*in vitro*における分子機能解析では、Nesprin1機

能欠失は腎癌細胞株の浸潤能および遊走能と深く関与していた。また、RNA シーケンスで同定された酸化リン酸化経路は重要な細胞内代謝プロセスであり、VEGFR-TKI を用いたがん治療の有効性と相関していることが報告されている。Nesprin1 制御シグナル伝達における酸化リン酸化経路の関与と一致して、本研究は、スニチニブ治療を受けた RCC 患者において SYNE1 発現低下が予後不良となることも明らかにした。しかし、スニチニブと ICI を併用した患者では予後への影響は認められなかった。これは SYNE1 の発現が低いとスニチニブの治療効果は低下するが、免疫チェックポイント阻害剤を併用することで、治療効果が高まる可能性があると考えられた。

**【結論】** 本研究では、SYNE1/Nesprin1 の発現と関連変異が、RCC 患者の予後とスニチニブ反応性を予測するための潜在的なバイオマーカーであることを新たに提案した。