

## 全文要約

### 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

福島 貴郁

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与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、神経変性疾患・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。そこで我々は RCC における Nesprin1 の分子機能解析を行うことを目的として本研究を施行した。

当院で手術施行した腎摘除術標本 77 例に対して Nesprin1 免疫染色を施行したところ、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。しかし、全生存率 (OS)、がん特異的生存率 (CSS)、無再発生存期間 (RFS) をみると全てにおいて Nesprin1 陰性群において優位に予後不良であった ( $P=0.004$  /  $P=0.002$  /  $P=0.041$ )。また多変量解析を行うと、Nesprin1 陰性群は OS や CSS 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。次いで *in vitro* 実験を施行した。今回使用した 2 種類のヒト RCC 細胞株 (786-O, ACHN) 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と、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。さらに 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検討を行った。RCC 組織における *SYNE1* の mRNA 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 (PFS) は、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。

結論として本研究により、① *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、② Nesprin1 機能欠失は腎癌細胞株の浸潤能および遊走能の

上昇と関与していること、③Nesprin1 制御シグナル伝達における酸化的リン酸化経路が関与していること、④SYNE1 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ことを見出した。これは 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となる可能性があると思われる。