

Title	CCL2 as a potential therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma( Abstract_要旨 )
Author(s)	Arakaki, Ryuichiro
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2017-03-23
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k20265">https://doi.org/10.14989/doctor.k20265</a>
Right	Final publication is available at <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.886/full">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.886/full</a>
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	新垣 隆一郎
論文題目	CCL2 as a potential therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma (CCL2は淡明型腎細胞癌に対する治療ターゲットとなりうる)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】淡明型腎細胞癌（clear cell renal cell carcinoma: ccRCC）は腎細胞癌の約85%を占め、その約60%でVHL遺伝子の不活化を認めており、VHL-HIF経路をターゲットとした分子標的薬が臨床応用されている。分子標的薬は従来の免疫療法の治療成績を上回るが、効果は一時的で治療抵抗性の問題がある。これまでにVHL-HIF経路とは独立したVHL-atypical PKC-JunB経路が腫瘍浸潤や血管新生に関与し、その下流エフェクターの一つとしてCCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2)を同定し報告した。CCL2はccRCC以外の腫瘍において炎症細胞遊走や血管新生への関与が示唆されているが、ccRCC腫瘍進展における関与は示されていない。</p> <p>【目的】本研究の目的は、CCL2のccRCC腫瘍進展への関与を検討し、新規治療標的となる可能性を明らかにすることである。</p> <p>【方法】ccRCC臨床検体におけるCCL2発現およびマクロファージ(MΦ)浸潤について免疫染色で検討した。ccRCC細胞株におけるCCL2発現を確認し、CCL2を強制発現および発現抑制させた細胞株を作製してCCL2機能解析を行った。また、マウスのMΦ浸潤を抑制することで、CCL2発現によるMΦ浸潤とccRCC腫瘍進展の関連について検討した。薬剤治療実験としてccRCC細胞株xenograftおよび患者癌組織由来(primary RCC tumor) xenograftに対してCCL2中和抗体およびbevacizumabを投与し、その抗腫瘍効果の評価および免疫染色による検討を行った。</p> <p>【結果】ccRCC臨床検体において、CCL2発現が高いほど臨床病期や悪性度が高く、全生存率が有意に低かった。CCL2発現と腫瘍内MΦ浸潤との間に相関を認めた。ccRCC細胞株ではVHL wild typeに比べ、VHL null typeでCCL2発現が亢進していた。CCL2発現抑制および強制発現細胞株ではともにin vitroでの細胞増殖に変化を認めなかったが、in vivoではCCL2発現と腫瘍増生、血管新生およびMΦ浸潤との間に正の相関を認めた。CCL2強制発現および発現抑制細胞株で作製したxenograftに対してクロドロン酸リポソームを投与してマウス由来のMΦ浸潤を抑制したところ、CCL2強制発現細胞株xenograftでは腫瘍増殖および血管新生が抑制され、CCL2発現抑制細胞株xenograftでは腫瘍増殖および血管新生に変化を認めなかった。786-O細胞株xenograftおよびprimary xenograftに対してCCL2中和抗体およびbevacizumabを投与したところ、bevacizumab投与群と同様、CCL2中和抗体による抗腫瘍効果を認めた。さらに、primary xenograftにおいて、bevacizumab単剤と比較して、bevacizumabとCCL2中和抗体の併用でより強い抗腫瘍効果を認めた。薬剤治療後の腫瘍組織の免疫染色では、CCL2中和抗体投与群で血管新生およびMΦ浸潤が抑制されていた。</p> <p>【結論】CCL2はccRCC腫瘍組織において血管新生やMΦ誘導により腫瘍進展に関与しており、ccRCCに対する新規治療標的となる可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

淡明型腎細胞癌（clear cell renal cell carcinoma: ccRCC）の約60%でVHL遺伝子不活化が認められるため、進行癌ではVHL-HIF経路を標的とした分子標的薬が使用されているが治療抵抗性を示す症例がある。もう一つのVHL経路であるVHL-atypical PKC-JunB経路の下流エフェクターであるCCL2はccRCC以外の腫瘍において炎症細胞遊走や血管新生への関与が報告されているが、ccRCC進展への関与については明らかにされていない。本研究ではccRCC進展に対するCCL2の寄与を明らかにすることを目的とした。

まずccRCC臨床検体でCCL2発現を免疫染色で検討した。CCL2高発現症例では臨床病期や悪性度が高い傾向にあり全生存率が有意に低かった。ccRCC細胞株ではVHL null typeでCCL2発現が亢進していた。CCL2発現抑制および強制発現細胞株ではともにin vitroでは細胞増殖に変化を認めなかったが、in vivoではCCL2発現と腫瘍増生、マクロファージ(MΦ)浸潤および血管新生に正の相関を認めた。CCL2強制発現細胞株xenograftにクロドロン酸リポソームを投与してMΦ浸潤を抑制したところ、腫瘍増殖および血管新生が抑制された。患者癌組織由来xenograftに対してCCL2中和抗体およびbevacizumabを投与したところ抗腫瘍効果を認め、bevacizumabとCCL2中和抗体の併用でより強い抗腫瘍効果を認めた。薬剤治療後の腫瘍組織免疫染色ではCCL2中和抗体投与群で血管新生およびMΦ浸潤が抑制されていた。以上により、VHL-atypical PKC-JunB経路がCCL2を介して腫瘍組織への血管新生およびMΦ浸潤を促進することで進展に寄与している可能性が示された。

以上の研究はccRCC進展機序の解明に貢献し、CCL2が新規治療標的となる可能性がある。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成29年3月1日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降