

Title	Role of IL13RA2 in Sunitinib Resistance in Clear Cell Renal Cell Carcinoma(Abstract_要旨)
Author(s)	Shibasaki, Noboru
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-05-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k19888
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	柴崎 昇
論文題目	Role of IL13RA2 in Sunitinib Resistance in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (IL13RA2 は、淡明型腎細胞癌のスニチニブ抵抗性獲得に関与する。)		
(論文内容の要旨) 近年、進行性腎細胞癌においては、VEGF や mTOR に対する分子標的薬剤が治療の中心となっている。そのなかでもスニチニブは、VEGFR を主たる標的とし腫瘍の血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果が得られることが知られており、転移性あるいは切除不能腎細胞癌に対する標準的治療の一つとして国内外で広く用いられている。しかし、その抗腫瘍効果は限定的であり、ほとんどの症例で最終的に抵抗性となるが、腎細胞癌がスニチニブに対して抵抗性を獲得する機序は十分に解明されていない。本研究では、腎細胞癌におけるスニチニブ抵抗性獲得の機序を解明することを目的とした。腎癌細胞株に比べてヒトの臨床経過を反映しやすい、患者由来癌組織（手術により摘出された腎癌組織）を免疫不全マウスの皮下に移植して作成した primary xenograft (KURC1 および 2) を用いて、スニチニブの投与を行ったところ、KURC1 においてスニチニブが一時奏功したのちに薬剤抵抗性を獲得した。そこで、奏功期、抵抗性獲得期および対照群である無治療群それぞれの腫瘍組織から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイ法にて網羅的遺伝子発現解析を行った。この中で、抵抗性獲得期において特に発現が上昇していた IL13RA2 について、スニチニブ抵抗性獲得に関係する分子として解析を行った。臨床検体においてはスニチニブを 4 週間以上投与された症例のうち、投与前に原発巣摘出術を行った 17 例について免疫組織学的検討を行ったところ、スニチニブが 3 ヶ月以上奏功した症例に比べて 3 ヶ月以内に無効となった症例において有意に IL13RA2 のタンパク発現が高かった。つづいて、IL13RA2 発現が低く、スニチニブに感受性があると報告されている腎癌細胞株 786-O に IL13RA2 強制発現を行い、xenograft モデルにおいてスニチニブ投与による抗腫瘍効果を検証したところ、強制発現によりスニチニブに抵抗性を示すようになった。一方、IL13RA2 発現が高く、スニチニブに抵抗性を示す腎癌細胞株 Caki-1 に対し、sh-RNA を用いて IL13RA2 発現抑制を行ったところ、xenograft モデルにおいてスニチニブに対し感受性を示すようになった。これらの結果から、IL13RA2 の発現がスニチニブ感受性あるいは抵抗性に関与していることが示唆された。さらに、血管密度およびアポトーシスについて免疫組織染色にて評価を行ったところ、血管密度はスニチニブ投与により有意に減少していたが、IL13RA2 発現の程度との相関は認めなかった。一方、スニチニブ投与時に誘導されるアポトーシスは IL13RA2 高発現細胞では抑制されていた。以上のことから、IL13RA2 高発現によるスニチニブ抵抗性の獲得機序は、血管新生の再増大よりもアポトーシスの抑制による可能性が示唆された。腎細胞癌におけるスニチニブ抵抗性獲得機序については、VEGF 以外の血管新生因子による血管再増生、血管非依存性増殖、骨髄由来細胞による腫瘍免疫抑制などが関わっていると考えられている。本研究モデルでは、他の血管新生因子の発現増強などは認めず、血管密度もスニチニブ抵抗性獲得時にやや増加しているだけであり、これだけで抵抗性獲得機序を説明するのは困難であった。その中で、スニチニブ投与時に IL13RA2 によってア			

ポトーシスを回避することが抵抗性獲得に寄与している可能性が示唆された。IL13RA2 標的薬剤の臨床研究応用が膠芽腫や頭頸部癌において行われており、腎細胞癌においても抵抗性の克服をめざした新たな治療法の開発に結びつく可能性があると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

進行性腎細胞癌の標準治療であるスニチニブの抗腫瘍効果は限定的であり、最終的にほとんどの症例が抵抗性となるため、その薬剤抵抗性機序の解明と克服が望まれている。申請者は、ヒト腎癌臨床検体のマウスゼノグラフトを用いてスニチニブ抵抗性獲得モデルを作成した。まず、ゼノグラフトを用いたマイクロアレイ解析により IL13RA2 を抵抗性獲得に関連する分子として抽出した。次に、2 つの細胞株 786-O、Caki-1 を用いて、IL13RA2 発現とスニチニブ感受性との関連について検討を行った。IL13RA2 低発現でスニチニブに感受性を示す 786-O において強制発現株を作成したところ、ゼノグラフトモデルにおいてスニチニブ抵抗性を示すようになった。一方、IL13RA2 高発現でスニチニブに感受性を示さない Caki-1 において発現抑制を行ったところ、ゼノグラフトモデルにおいて、スニチニブに対する感受性を示すようになった。以上から、IL13RA2 発現がスニチニブ抵抗性に関与していることを示した。さらに、臨床検体の免疫組織学的染色においても、スニチニブ無効転移性腎癌例の原発巣腫瘍組織において IL13RA2 の発現が有意に高いことを示した。また、ゼノグラフトの CD31 および ssDNA による免疫組織学的検討により、IL13RA2 によるスニチニブ抵抗性獲得には、血管新生よりもアポトーシスの誘導抑制が関与することが推測された。

以上の研究は腎細胞癌のスニチニブ抵抗性獲得機序の解明に貢献し、抵抗性克服をめざした新規治療法の開発に寄与するところが多い。

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 28 年 4 月 13 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