



Title	EMMPRIN Promotes Angiogenesis, Proliferation, Invasion and Resistance to Sunitinib in Renal Cell Carcinoma, and Its Level Predicts Patient Outcome
Author(s)	佐藤, 元孝
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34325">https://hdl.handle.net/11094/34325</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	佐藤 元孝
論文題名 Title	EMMPRIN Promotes Angiogenesis, Proliferation, Invasion and Resistance to Sunitinib in Renal Cell Carcinoma, and Its Level Predicts Patient Outcome (EMMPRINは腎細胞癌の血管新生、増殖能、浸潤能、スニチニブ耐性化を促進し、その予後予測因子となる)
論文内容の要旨	
〔目的 (Purpose)〕	
<p>進行腎細胞癌における薬物療法としては近年、分子標的治療薬が使用され、一定の効果を示しているが、その効果には限界があり新たな治療ターゲットの開発が求められている。</p> <p>腫瘍細胞表面に発現するEMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) は癌において重要な役割をもつ膜糖蛋白であるが、腎細胞癌における役割は知られておらず、腎細胞癌に対する新規治療ターゲットとしてのEMMPRINの可能性について検討した。</p>	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕	
<p>1) 腎細胞癌患者50例を対象に、EMMPRINの発現 (EMMPRIN score) を調べ、予後との相関を検討した。また未熟血管の微小血管面積 (MVA) を測定しEMMPRIN scoreとの相関を検討した。未熟血管は、血管内皮のマーカーであるCD34と血管壁細胞のマーカーある<math>\alpha</math>-SMAで蛍光二重免疫染色を行い、CD34陽性かつ<math>\alpha</math>-SMA陰性である血管、と定義した。2) EMMPRINの腎細胞癌に対する増殖、浸潤、血管新生の役割を検討するため、EMMPRINを強発現する腎癌細胞株 (786-0, OUR-10) のEMMPRIN発現抑制による増殖能、浸潤能、血管新生因子の発現の変化を検討した。EMMPRINが低発現の腎癌細胞株 Caki-1のEMMPRIN強制発現株を作成し、異種移植アッセイを行った。3) 腎細胞癌検体及び腎癌細胞株 (786-0, Caki-1)においてスニチニブ耐性とEMMPRINの関係を検討した。</p> <p>1) EMMPRIN scoreが高い症例は全生存率 (OS)、非再発生存率 (PFS) が有意に低く、未熟血管のMVAが高い症例もOS、PFSが有意に低かった。またEMMPRIN scoreと未熟血管のMVAは著明な相関を示した。2) 786-0, OUR-10においてEMMPRINの発現を抑制すると、増殖能の低下、浸潤能の低下、血管新生因子 (VEGF, bFGF) の発現が低下した。また、モノカルボン酸トランスポーター (MCT) 1の発現やERKのリン酸化の低下もみられた。Caki-1のEMMPRIN強制発現株による異種移植アッセイでは、EMMPRIN強制発現株異種移植片はコントロールと比較し、腫瘍径および未熟血管のMVAが有意に高かった。3) 臨床検体においてスニチニブ治療後の腎細胞癌検体はスニチニブ未施行のものと比較しEMMPRINの発現が増強しておいた。786-0におけるスニチニブ耐性株 (786-Supi) は786-0に比べEMMPRIN発現が増強されていた。またCaki-1 EMMPRIN強制発現株はスニチニブ耐性であった。</p>	
〔総括 (Conclusion)〕	
EMMPRINは腎細胞癌の進行、スニチニブ耐性に関与しており、新たな治療ターゲットになる可能性があると考えられた。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 佐藤 元孝		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	野々村 祐夫
	副 査 大阪大学教授	土岐 和一郎
副 査 大阪大学教授	高井 重一	
論文審査の結果の要旨		
<p>進行腎細胞癌における分子標的治療は一定の効果を示しているが、その効果には限界があり新たな治療ターゲットの開発が求められている。腫瘍細胞表面に発現するEMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) は癌において重要な役割をもつ膜糖蛋白である。腎細胞癌におけるEMMPRINの役割を検討した。腎細胞癌患者50例においてEMMPRINの発現 (EMMPRIN score) が高い症例は全生存率 (OS)、非再発生存率 (PFS) が有意に低かった。また未熟血管の微小血管面積を測定しEMMPRIN scoreとの相関を検討したところ著明な相関を示した。EMMPRINを強発現する腎癌細胞株 (786-0, OUR-10)においてEMMPRIN発現を抑制すると、増殖能、浸潤能の低下、血管新生因子 (VEGF, bFGF) の発現が低下した。Caki-1 EMMPRIN強制発現株による異種移植アッセイでは、EMMPRIN強制発現株は腫瘍径および未熟血管の微小血管面積が有意に高かった。スニチニブ治療後の腎細胞癌検体およびスニチニブ耐性腎癌細胞株においてEMMPRIN発現が増強されており、EMMPRIN強制発現株はスニチニブ耐性であった。EMMPRINは腎細胞癌において、その血管新生、増殖、浸潤、スニチニブ耐性と関与していた。審査の結果、上記の報告は学位に値するものと認める。</p>		