

論文内容要旨

論文題目

ヘモグロビン β は活性酸素種を除去することで淡明細胞型腎細胞癌の増殖能・浸潤能を亢進させる

責任講座： 腎泌尿器外科学講座

氏 名： 黒田悠太

【内容要旨】(1,200 字以内)

背景・目的:

ヘモグロビン β (hemoglobin β , HBB) はヘモグロビンを構成するサブユニットとして知られている。近年、腫瘍細胞におけるHBBの発現と癌悪性度との関連が報告されている。しかし、その役割は十分に解明されていない。淡明細胞型腎細胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) におけるHBB発現が予後、癌悪性度に及ぼす影響について検討した。

方法:

2000年から2010年の間に山形大学医学部附属病院で手術を行った非転移性 ccRCC 203症例の免疫組織化学染色を行い、HBB の発現と臨床病理学的因子との関連を検討した。腎癌細胞株(A498, Caki-1, 769-P, 786-O)の HBB 発現を確認し、siRNA を用いたノックダウン実験で機能解析を行った。

結果:

非転移性 ccRCC において、HBB 陽性症例は陰性症例と比べ、無再発生存期間、癌特異的生存期間、全生存期間のいずれも有意に不良であった。4 種の腎癌細胞株(A498, Caki-1, 769-P, 786-O)すべてが細胞内に HBB を発現していた。siRNA による HBB ノックダウンにより、A498 細胞内の活性酸素種 (ROS) が増加し、増殖能と浸潤能の低下を認めた。A498 細胞における HBB の発現は過酸化水素 (H_2O_2) 投与による酸化ストレスにより上昇した。

結論:

本研究により、HBB を高発現している ccRCC 症例は予後不良であることが明らかになった。その機序として、HBB が活性酸素種を除去することにより ccRCC の増殖能と浸潤能を亢進させると考えられた。

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 黒 田 悠 太

論文題目：ヘモグロビン β は活性酸素種を除去することで淡明細胞型腎細胞癌の増殖能・浸潤能を亢進させる

審査委員：主審査委員	中 島 修
副審査委員	山 口 浩 明
副審査委員	鹿 戸 将 史



審査終了日：令和 2 年 1 月 8 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

腎細胞癌は腎臓で発症する悪性腫瘍で最も頻度の高い疾患であり、ステージの進行した転移性腎細胞癌の 5 年生存率は、10–30%と不良であり、予後予測や新規の治療標的となりうる分子機構の解明が求められている。

ヘモグロビンは、赤血球中に大量に含まれる酸素運搬体であり、ヒトをはじめとする哺乳動物の成体では、2 つ α グロビンと 2 つの β グロビン (HBB) からなる 4 量体を形成している。ヘモグロビンは赤血球のみに発現していると考えられていたが、近年、種々の正常組織に加え、乳癌や肺癌などの腫瘍でもヘモグロビンが発現していることが報告され、ヘモグロビン、特に、HBB 発現の有無が腫瘍の悪性度に関連していることが示唆されている。

本研究において、黒田氏は、腎細胞癌における HBB 発現が予後・癌悪性度に及ぼす影響とその機序を明らかにすることを目的として、腎細胞癌の 80%を占める組織型である淡明細胞型腎細胞癌の臨床検体を用いて、HBB の発現の有無と、HBB 発現と予後との関連解析を行った。加えて、淡明細胞型腎細胞癌細胞株での HBB 発現解析、ならびに HBB ノックダウンによる増殖能・浸潤能、活性酸素種レベルへの影響を検討した。

非転移性淡明細胞型腎細胞癌 203 症例を、免疫染色により HBB 陽性 68 症例と HBB 陰性の 135 症例に大別した。HBB 発現が、T ステージ、N ステージ、Fuhrman グレードなどと有意な相関があることを見出し、さらに、HBB 陽性症例が陰性症例と比較して、再発率が有意に高く、がん特異的生存期間および全生存期間が有意に短いことを見出している。

さらに、淡明細胞型腎細胞癌細胞株 4 種において、HBB 発現を確認し、そのうちの A498 株に対する、siRNA を用いた HBB ノックダウン実験により、HBB 発現の低下が増殖能および浸潤能を有意に低下させることを見出している。最近の報告で、ヘモグロビンが活性酸素種 (ROS) を消去することにより、腫瘍の悪性度を高めているとの研究があることから、ROS レベルを測定し、HBB ノックダウンにより ROS レベルの低下を観察している。

以上の解析から、黒田氏は、淡明細胞型腎細胞癌における HBB の発現が腫瘍の悪性度と予後に関連することを明らかにし、さらに、淡明細胞型腎細胞癌細胞株においても HBB 発現レベルが腫瘍の悪性度に関連しており、加えて、HBB 発現が悪性度に関連する分子メカニズムとして、HBB が細胞内 ROS レベルを低下させている可能性を示した。

本研究は、HBB が、腎細胞癌の新しい予後因子となりうることを示し、腎細胞癌に対する新しい治療戦略の糸口を示したものと考えられる。以上から、審査会では、本研究が学位 (医学博士) の授与に十分、値するものと判定した。

(1, 200 字以内)