

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 徳永 貴範

〔題名〕

Role of long non-coding RNA leucine-rich repeat containing 75 A-antisense RNA1 in the invasion and progression of renal cell carcinoma

(腎細胞癌の浸潤および進行における長鎖非コード RNA leucine-rich repeat containing 75A-antisense RNA1 の役割)

〔要旨〕

長鎖非コード RNA (lncRNA) はがん生物学において重要な役割を果たしている。本研究では、腎細胞癌 (RCC) における lncRNA のがん促進作用および予後バイオマーカーとしての可能性を検討した。lncRNA マイクロアレイ解析により、leucine-rich repeat containing 75 A-antisense RNA1 (LRRC75A-AS1) が、免疫チェックポイント阻害剤治療の効果やがん進行を予測しうる候補 lncRNA として同定された。本研究では、腎摘除術を受けた 212 例の淡明細胞型腎細胞癌 (ccRCC) 患者における LRRC75A-AS1 の発現を評価し、RCC 細胞株を用いた *in vitro* 機能解析を実施した。さらに、LRRC75A-AS1、microRNA (miR) -370-5p、ADAMTS5 間の相互作用についても検討した。LRRC75A-AS1 は、ccRCC 組織で隣接する正常組織と比較して有意に発現が上昇しており、LRRC75A-AS1 の高発現は、RCC 患者の予後不良（特に無増悪生存期間の短縮）と関連していた。RCC 細胞株において LRRC75A-AS1 をノックダウンすると、細胞増殖および浸潤能の低下が認められ、腫瘍形成を促進する役割が示唆された。さらに、LRRC75A-AS1、miR-370-5p、ADAMTS5 間の相互作用が RCC 進行の制御機構の一端を担う可能性が示された。これらの知見から、LRRC75A-AS1 は RCC においてがん遺伝子として機能し、細胞増殖や浸潤を促進することが示唆される。ccRCC 組織における顕著な発現上昇および予後不良との関連から、RCC の予後バイオマーカーとしての有用性が示される。また、LRRC75A-AS1、miR-370-5p、ADAMTS5 間の相互作用の影響を理解することは、RCC の病態を支える分子メカニズムに新たな知見をもたらし、新規治療標的の足掛かりとなり、腎癌患者の予後改善に大きく寄与できる可能性がある。

作成要領

1. 要旨は、800 字以内で、1 枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 8 年 1 月 5 日

報告番号	医博甲第 1758 号	氏名	徳永 貴範
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	永野 浩昭	
	副査教授	白石 晃司	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Role of long non-coding RNA leucine-rich repeat containing 75 A-antisense RNA1 in the invasion and progression of renal cell carcinoma (腎細胞癌の浸潤および進行における長鎖非コード RNA leucine-rich repeat containing 75A-antisense RNA1 の役割)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Role of long non-coding RNA leucine-rich repeat containing 75 A-antisense RNA1 in the invasion and progression of renal cell carcinoma (腎細胞癌の浸潤および進行における長鎖非コード RNA leucine-rich repeat containing 75A-antisense RNA1 の役割)			
掲載雑誌名			
Oncology Reports 第 53 巻 第 1 号, DOI: 10.3892/or.2024.8844 (2025 年 1 月 掲載)			
著者:			
Takanori Tokunaga, Hiroshi Hirata, Yukihiro Hitaka, Nakanori Fujii, Keita Kobayashi, Takahide Hayano, Yoshiyuki Asai, Koji Shiraishi			
(論文審査の要旨)			
腎細胞癌 (RCC) は、腎臓に発生する悪性腫瘍の中で最も頻度が高く、世界的に罹患率が増加傾向である。早期症例は外科的切除による根治が期待できる一方、進行・転移性 RCC に対しては免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 等が導入された現在でも治療抵抗性や再発のリスクが依然として高く、予後予測バイオマーカーや新たな治療標的の特定が求められている。本研究では、種々の癌の発生・進展への関与が注目される長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) に着目し、その一つである LRRC75A-AS1 の RCC における増殖、浸潤・転移への役割とその臨床的意義について検討した。 研究ではまず lncRNA マイクロアレイ解析を用いて ICI 治療不応例で高発現する LRRC75A-AS1 を同定し、RT-qPCR にて ICI 不応群 (n=5) が奏効群 (n=5) に比し有意に高発現であることを確認した (P<0.01)。さらに 212 例の RCC 症例を用いた解析において、LRRC75A-AS1 高発現群は低発現群に比し無増悪生存期間 (PFS) が有意に短縮しており (log-rank P=0.0196)、多変量解析にて独立した予後不良因子であることを明らかにした (ハザード比 2.88, P=0.006)。次に RCC 細胞株を用いたノックダウン実験により、細胞の増殖および浸潤能が有意に抑制されることを明らかにした。分子メカニズムを分析したところ、細胞質に局在する LRRC75A-AS1 が、癌抑制因子として知られる miR-370-5p を吸着する「スポンジ」として機能し、その標的である細胞外マトリックス分解酵素 ADAMTS5 の発現を維持・促進させていることを明らかにした。このことは LRRC75A-AS1/miR-370-5p/ADAMTS5 軸からなる制御ネットワークが、RCC の浸潤および転移を制御している可能性を示唆していると考えられ、LRRC75A-AS1 は RCC における癌促進的遺伝子として機能し、予後不良と密接に関連する有望なバイオマーカーとなりえることを示している。 以上のように、本研究は、RCC の浸潤・転移に関与する lncRNA の潜在的な分子機序を明らかにし、RCC の病態への理解を深めるとともに、新規治療標的の同定や個別化医療の進展に寄与する実用的な知見を供与しており、学位論文として十分に価値あるものと認められた。			