

審査の結果の要旨

氏名 小串哲生

本研究は1998年にエストロゲン標的遺伝子としてヒト乳癌細胞株 MCF-7 より同定された EBAG9 について腎癌進展の機構における役割について解析した。EBAG9/RCAS1 は *in vitro* においては免疫細胞にアポトーシスを誘導して免疫応答を抑制する可能性が示唆されており、子宮癌や肺癌において高発現し予後予測因子であることから EBAG9/RCAS1 の発現は癌の進展や転移の機構に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。本研究ではマウス腎癌細胞株 Renca を用いて *in vivo* において同遺伝子が細胞増殖に及ぼす作用の検討を行った。また、ヒト腎癌組織における EBAG9/RCAS1 の発現を特異抗体を用いて免疫組織化学法により検討し、予後不良因子としての解析を行った。

以上の検討より下記の結果を得ている。

1. マウス腎癌細胞株 Renca を用いて *in vivo* において同遺伝子が細胞増殖に及ぼす作用の検討を行った。Renca 細胞に EBAG9 を安定発現させて同遺伝子安定発現細胞株 Renca-EBAG9 を作製した。この細胞株に感受性のある Balb/c マウスに移植したところ、Renca-EBAG9 細胞株の方が腫瘍の容積は有意に増大しており、またそれらのマウス群では生命予後は有意に不良であった。このことから EBAG9/RCAS1 は *in vivo* において腫瘍の増殖および進展の機構に関与している可能性が示唆された。

2. 1990年より1995年までに根治的腎摘除術を実施した腎細胞癌78例、および肺転移に対し切除術を施行した腎癌肺転移9例を対象とし EBAG9/RCAS1 の発現と臨床的病理的なパラメーターおよび予後との相関を統計的に解析した。その結果、腎癌78例中65例(87.2%)に EBAG9/RCAS1 の強い発現を認めた。腎癌における EBAG9/RCAS1 の発現は Grade、Stage、リ

リンパ節転移、静脈浸襲と有意に相関した。また、EBAG9/RCAS1 高発現群は同低発現群に比べ癌特異生存率は有意に不良であり、同発現は予後不良因子であった。

以上、本論文より EBAG9/RCAS1 は腎癌の有用な予後因子であり、腫瘍が増殖・進展する機構において何らかの役割を有していることが示唆された。今後、EBAG9/RCAS1 の更なる機能解析が必要となるが、本研究により腎癌の新しい予後不良予測マーカーとして非侵襲性検査および予後予測への応用が期待され、学位の授与に値するものと考えられる。