



Title	p53 Deficiency in Colon Cancer Cells Promotes Tumor Progression Through the Modulation of Meflin in Fibroblasts
Author(s)	木村, 瑛司
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103083
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	木村 瑛司
論文題名 Title	p53 Deficiency in Colon Cancer Cells Promotes Tumor Progression Through the Modulation of Meflin in Fibroblasts (p53欠損大腸癌細胞は線維芽細胞のメフリンを調節することで腫瘍増殖を促進する)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 癌細胞を取り囲む癌関連線維芽細胞（CAF）は腫瘍微小環境の主要な構成要素であり、腫瘍の進行に重要な役割を果たしている。p53変異・機能喪失は大腸癌発生進展に重要な役割を果たしており、p53欠損大腸癌細胞は線維芽細胞を活性化し、CAFに特徴的な形質を有することで腫瘍増殖を促進する。また線維芽細胞に発現するMeflinは腫瘍増殖を抑制するCAFのマーカーとして報告されているが、癌細胞との細胞間相互作用における役割については十分明らかとなっていない。本研究ではp53欠損大腸癌細胞と線維芽細胞のMeflinとの相互作用について明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 TP53を抑制したHCT116（HCT116 ^{sh p53} ）細胞とCCD-18Co細胞を共培養すると、HCT116 ^{sh control} 細胞に比べて有意な増殖を認めた。皮下腫瘍移植モデルでは、HCT116 ^{sh p53} 細胞とCCD-18Co細胞を共接種した腫瘍はHCT116 ^{sh control} 細胞とCCD-18Co細胞を共接種した腫瘍よりも有意に増大した。HCT116 ^{sh p53} 細胞はCCD-18Co細胞の腫瘍促進CAFマーカーの発現を増加させ、Meflinの発現を低下させた。siRNAを用いてMeflinの発現を抑制させたCCD-18Co細胞は腫瘍促進CAF様の細胞に活性化し、皮下腫瘍移植モデルの腫瘍増殖を促進させた。レンチウイルスを用いたCCD-18Co細胞のMeflin過剰発現は、HCT116 ^{sh p53} 細胞によるCCD-18Co細胞を介した異種腫瘍移植モデルの腫瘍増殖を抑制した。CCD-18Co細胞にrecombinant TGF-βを添加するとMeflinの発現は低下した。HCT116 ^{sh p53} 細胞と共培養したCCD-18Co細胞の培養上清中のTGF βは、HCT116 ^{sh control} 細胞と共培養したCCD-18Co細胞の培養上清中のTGF βよりも増加していた。CCD-18Co細胞に活性型ビタミンDであるcalcitriolを添加すると、Meflin発現は増加した。早期大腸癌の内視鏡切除検体を用いた免疫染色による検討では、p53変異大腸癌はp53野生型大腸癌よりも間質のMeflin発現は低下していた。公開データベースを用いた大腸癌患者のRNAシークエンスによる解析では、p53変異型大腸癌ではp53野生型大腸癌よりもMeflinの発現量は低下していた。 〔総 括(Conclusion)〕 p53欠損癌細胞は線維芽細胞におけるMeflin発現を抑制し、腫瘍増殖を促進させるCAFの性質に変化させることで腫瘍増殖に影響を及ぼすことが明らかになった。これらの結果から、線維芽細胞におけるMeflinが大腸癌の新規治療標的となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 木村 瑛司			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹原 敬一 署名
	副 査	大阪大学教授	江口 英利 署名
	副 査	大阪大学教授	森田 通一 署名
論文審査の結果の要旨			
<p>本研究では、大腸癌の発生と進行において、癌関連線維芽細胞（CAF）の役割に着目し、特に線維芽細胞のMeflin発現と腫瘍増殖の関連性を検討した。p53は癌の抑制に関与する重要な遺伝子であり、その機能喪失が大腸癌の進行に寄与することが知られている。本研究では、p53欠損大腸癌細胞が線維芽細胞を活性化し、腫瘍増殖を促進するCAFの性質を強化することを明らかにした。実験では、p53を抑制した大腸癌細胞と線維芽細胞を共培養することで、線維芽細胞のMeflin発現が低下し、腫瘍増殖を促進するCAF様の性質を持つことが確認された。また、動物実験においても、Meflinの発現が抑制された線維芽細胞が腫瘍の増殖を促進することが示された。さらに、p53変異を有する大腸癌組織では、Meflinの発現が低下していることが臨床検体と公開データベース解析からも確認された。</p> <p>これらの結果から、p53欠損大腸癌ではMeflinが腫瘍微小環境の制御因子として重要な役割を果たしており、Meflinを標的とすることで新たな大腸癌治療法の開発につながる可能性が示唆された。</p> <p>本研究の独創性と学術的貢献を考慮し、本論文は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。</p>			