



Title	SEC61G promotes colorectal cancer progression by regulating cytosolic Ca ²⁺ concentration
Author(s)	樋口, 智
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105720
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	樋口 智
論文題名 Title	<i>SEC61G</i> promotes colorectal cancer progression by regulating cytosolic Ca^{2+} concentration (<i>SEC61G</i> は細胞質内 Ca^{2+} 濃度を調節することで大腸癌の進行を促進する)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 大腸癌は依然として世界で3番目に多い悪性腫瘍であり、がん関連死の第2位を占める。Ca^{2+}は細胞内シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして腫瘍増殖、浸潤、血管新生、アポトーシス回避などに関与し、抗がん薬の標的となっている。小胞体 (ER) はCa^{2+}の主要貯蔵部位であり、SEC61複合体 (SEC61α, β, γ) はER膜のタンパク質移行装置として機能するとともに、Ca^{2+}リークチャネルとして細胞質Ca^{2+}濃度の調節に関わる。我々は先行研究で大腸癌の多領域ゲノム解析で染色体7pのDNAコピー数増幅が腫瘍形成の初期かつ重要な変化であることを示し、複数の新規治療標的候補を同定してきた。本研究では染色体7p増幅に着目し、大規模公共データベース(The Cancer Genome Atlas : TCGA)を用いた解析で大腸癌での役割が未報告であるSEC61 Translocon Subunit Gamma (<i>SEC61G</i>)を同定した。in vitro・in vivo解析に加え、シングルセルRNAシーケンス(scRNA-seq)および空間トランスクリプトーム(VISIUM)解析により、<i>SEC61G</i>が大腸癌進行を促進するメカニズムについて検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法 : TCGAデータと当院の大腸癌臨床検体を用いて、mRNA発現量を比較し、予後との相関を調べた。また、大腸癌検体の免疫組織化学染色でSEC61G発現の局在を調べた。次に<i>SEC61G</i>過剰発現(OE)およびノックダウン(KD)大腸癌細胞株を作成し、in vitro, in vivoで増殖能についての実験を行った。さらに細胞内Ca^{2+}動態に着目した機能解析を行った。最後に公共データベースより取得したscRNA-seqおよびVISIUMデータの解析により<i>SEC61G</i>の機能解析を行った。 成績 : <i>SEC61G</i>のmRNAはTCGA、当院データいずれにおいても隣接正常組組織と比較して腫瘍組織で有意に高発現しており($p<0.05$)、DNAコピー数と正の相関を認めた($r=0.44$, $p<0.05$)。腫瘍組織での高発現群は独立予後不良因子であった($p<0.05$)。免疫組織化学染色では腫瘍細胞の細胞質で高発現を認めた。OE株を用いた解析ではcontrol群と比較してEGFR経路の活性化を認め、cell cycle assayではG1期からS期への移行が有意に亢進していた($p<0.05$)。colony formation assayでは有意にcolony数の増加を認め($p<0.05$)、xenograftモデルでは有意に腫瘍体積が増加した($p<0.05$)。さらに、細胞質内Ca^{2+}濃度は有意に上昇していた($p<0.01$)。カルモジュリン阻害薬であるW7を使用すると<i>SEC61G</i>過剰発現により亢進したEGFRのリン酸化が抑制され、colony formation assayでも増殖能が有意に低下した($p<0.05$)ことから、細胞質内Ca^{2+}はカルモジュリンを介してEGFR経路の活性化に関与していることが示された。KD株を使用した解析では一貫して逆の傾向を示した。scRNA-seq解析では、<i>SEC61G</i>は腫瘍の上皮細胞で特に高発現していた。上皮細胞を<i>SEC61G</i>発現の中央値で高発現群と低発現群に分けると、高発現群ではEGFR経路の下流遺伝子である<i>CCND1</i>と<i>CCNE1</i>も高発現し、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)ではEGFR経路関連パスウェイが有意に濃縮していた。さらに、VISIUMによる空間トランスクリプトーム解析でも、<i>SEC61G</i>・<i>CCND1</i>・<i>CCNE1</i>はいずれも正常領域より腫瘍領域で高発現していた。各スポットを<i>SEC61G</i>発現の中央値で2群化すると、高発現領域では<i>CCND1</i>と<i>CCNE1</i>も高く発現し、GSEAでは細胞周期のG1期からS期への移行に関わるパスウェイが濃縮していることが確認された。 〔総 括(Conclusion)〕 大腸癌の新しい予後不良のバイオマーカーかつ治療標的候補遺伝子として<i>SEC61G</i>を同定した。<i>SEC61G</i>は大腸癌でDNAコピー数の増幅により高発現する。これによりSEC61複合体を介した小胞体から細胞質へのCa^{2+}リークが増加し、EGFR経路が活性化されて腫瘍の進行に寄与することが示された。Ca^{2+}濃度勾配はEGFR経路に限らず多くの腫瘍進展関連経路を制御している。したがって、<i>BRAF</i>や<i>RAS</i>変異によりEGFR阻害薬が適応にない大腸癌患者も含め、<i>SEC61G</i>は新たな治療標的となる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 樋口 智				
論文審査担当者	(職)	氏 名		署 名
	主 査	大阪大学教授	江口 英利	署 名
	副 査	大阪大学教授	森井 竜一	署 名
	副 査	大阪大学教授	岸山 通久	署 名

論文審査の結果の要旨

本研究は、大腸癌の進行に関与する新規分子として *SEC61G* に着目し、その分子メカニズムおよび臨床的意義を明らかにしたものである。*SEC61G* は正常組織と比較して大腸癌組織で高発現しており、その発現はDNAコピー数増幅と相関し、患者予後不良とも有意に関連していた。機能解析の結果、*SEC61G* の発現上昇により小胞体から細胞質へのカルシウム漏出が増加し、カルモジュリンを介してEGFR経路が活性化され、がん細胞の増殖および腫瘍形成が促進されることが、細胞実験および動物実験により示された。さらに単一細胞RNA解析および空間トランスクリプトーム解析を用いることで、腫瘍上皮細胞における *SEC61G* 高発現と細胞周期進行との関連が、実際の腫瘍組織内でも確認された。本研究は大腸癌の病態解明に新たな知見を加え、治療標的探索の観点からも高く評価される成果であり、学位の授与に値すると考えられる。