OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Clinical Significance of Bromodomain-Containing Protein 9 in Colorectal Cancer
Author(s)	知念, 良直
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/107090
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	知念　良直
論文題名 Title	Clinical Significance of Bromodomain-Containing Protein 9 in Colorectal Cancer （大腸癌におけるブロモドメイン含有タンパク質9の臨床的意義の解明）

論文内容の要旨

〔目　的(Objective)〕

大腸癌は世界的に高い罹患率と死亡率を示す悪性腫瘍であり、その進展にはゲノム不安定性やエピジェネティックな修飾が深く関与している。近年の研究により、クロマチンリモデリングを制御するswitch/sucrose nonfermentable (SWI/SNF) 複合体が、癌の発生や進行において重要な役割を果たすことが明らかとなった。SWI/SNF複合体のサブタイプはBRG1/BRM-associated factor (BAF) およびpolybromo-associated BAF (PBAF)が知られていたが、第3のサブタイプとしてnon-canonical BAF (ncBAF) 複合体が存在することが報告された。Bromodomain Containing Protein 9 (BRD9) は、このncBAF複合体の形成において中心的な役割を担うサブユニットとして、ヒストン上のアセチル化リジン残基を認識するブロモドメインを有しており、遺伝子発現を動的に制御する。肺扁平上皮癌や急性骨髄性白血病などにおいて、BRD9が高発現している症例では予後が不良であることが報告されているが、大腸癌におけるBRD9の臨床的意義や、詳細な分子生物学的メカニズムについては十分に解明されていないのが現状である。本研究では、臨床検体および大腸癌細胞株を用いて、BRD9の大腸癌における役割を包括的に解析し、新たな治療標的としての可能性を検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

2013年1月～12月に当院において大腸切除術を施行した124例の患者から得られた原発性大腸癌組織を用い、免疫組織化学染色を実施した。腫瘍細胞のうち50%以上の細胞が陽性を示す場合をBRD9高発現、50%未満をBRD9低発現と定義した。予後解析の結果、BRD9高発現群は低発現群と比較して、全生存期間および無病生存期間のいずれにおいても有意に不良な転帰を示した。Cox比例ハザードモデルを用いた単変量および多変量解析により、BRD9の高発現は、リンパ節転移や遠隔転移といった従来の臨床病理学的因子とは独立した予後予測因子であることが明らかとなった。また、TCGA (The Cancer Genome Atlas) データベースの解析からも、大腸癌組織においてBRD9が正常組織より有意に高発現しており、その発現強度が臨床的な予後不良と相関することを確認した。

BRD9が大腸癌細胞の表現型に与える影響を評価するため、大腸癌細胞株 (DLD1、SW480) を用いた機能解析を行った。siRNA/shRNAを用いてBRD9をノックダウンした結果、対照群と比較して、大腸癌細胞の増殖能、および遊走能が有意に低下した。BRD9を過剰発現させると増殖能が亢進した。また、選択的BRD9阻害剤 (I-BRD9) の投与により、増殖能および遊走能の抑制が認められた。マウス異種移植モデルを用いたin vivo実験において、BRD9をノックダウンしたDLD1細胞を移植した群は、対照群と比較して皮下腫瘍のサイズが有意に縮小した。以上の結果により、BRD9が大腸癌細胞の悪性度を規定する因子の一つであると考えられた。

BRD9による遺伝子制御機構を網羅的に解明するため、BRD9ノックダウン細胞を用いたRNA sequencingを実施した。遺伝子発現解析により、BRD9の抑制に伴い共通して発現が低下する13個の候補遺伝子を特定し、Aktシグナル伝達に関連するCellular Communication Network Factor 1 (CCN1) に着目した。BRD9ノックダウンによりCCN1がmRNAおよびタンパク質レベルで低下することを確認し、GSVA (Gene set variation analysis) により、BRD9ノックダウンが細胞周期や腫瘍形成を制御するE2F経路の不活性化を引き起こすことが示された。なお、BRD9ノックダウン細胞におけるCCN1強制発現により、抑制されていた増殖能および遊走能が部分的に回復することを示した。

以上より、BRD9はE2F経路を介したCCN1の発現調節に関連しており、大腸癌の腫瘍悪性度に寄与している可能性が示唆された。

〔総　括(Conclusion)〕

ncBAF複合体の構成要素であるBRD9は、大腸癌において独立した予後不良因子であり、E2F経路を介したCCN1の発現調節により、大腸癌細胞の腫瘍悪性度と関連することが示された。本研究の結果は、BRD9を標的とした新たな治療開発が、大腸癌患者の予後改善に寄与する可能性を示唆するものと考えられる。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

知念　良直				
	（職）		氏　　名	
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	江口　英利	署　名
	副　査	大阪大学教授	新谷　康	署　名
	副　査	大阪大学教授	谷内田　真一	署　名

論文審査の結果の要旨

大腸癌は日本を含む世界で多い癌であり、その進行には遺伝子の働きを調整する仕組み（エピジェネティクス）の異常が関わる。本研究では、その一端を担うSWI/SNF複合体の一部を構成するBromodomain-Containing Protein 9 (BRD9)というタンパク質に注目した。

大腸癌124例の組織を調べたところ、BRD9が多く発現している患者は有意に予後不良であった。また、統計解析により、BRD9の高発現は他の臨床因子とは独立した予後不良因子であることが示された。

さらに細胞実験では、BRD9をノックダウンすると癌細胞の増殖能や遊走能が低下した。遺伝子解析からは、BRD9がCellular Communication Network Factor 1 (CCN1)という遺伝子の発現を調節し、E2 transcription factor (E2F)経路を介して活性化することで腫瘍の悪性化に関与することが明らかとなった。

以上より、BRD9は大腸癌の進行に重要な役割を果たし、新たな治療標的となり得ると考えられる。

本研究は大腸癌の理解と治療開発に寄与するものであり、学位授与に値すると考えられる。