

Title	Overexpression of Transcription Termination Factor 1 is Associated with a Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer
Author(s)	上田, 正射
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55827
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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	上田 正射
論文題名 Title	Overexpression of Transcription Termination Factor 1 is Associated with a Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer (Transcription termination factor 1の過剰発現は大腸癌患者における予後不良因子である)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 大腸癌は世界で癌死の原疾患のうち4番目に多く、大腸癌の死因として遠隔転移が最多である。5年生存率は、病変が原発巣のみならば80～90%である一方、遠隔転移を認めれば10～20%である。ゆえに、大腸癌の予後を規定するマーカーや新たな治療標的の同定が希求される。一方、リボソーム合成は、癌化および癌進展において重要な過程である。リボソームRNA(rRNA)の転写は癌において亢進しており、癌の悪性度の指標となる因子である。Transcription termination factor (TTF1)は、rRNAをコードする遺伝子群(rRNA gene)に作用し、その転写を調節するタンパクである。TTF1はrRNA geneの上流のプロモーター領域に結合すればrRNAの転写を促進し、下流に結合すればrRNAの転写を抑制すると報告されている。固形癌を含む大腸癌におけるTTF1の役割は明らかでない。本研究では大腸癌におけるTTF1発現の臨床的、生物学的意義を解明することを目的としている。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 はじめに、大腸癌におけるTTF1発現の臨床的意義を明らかにするために、大腸癌患者の136症例の手術後の臨床組織サンプルを用いて、癌組織および非癌組織のTTF1のmRNA発現レベルを測定し、癌組織の発現レベルに応じて2群(高発現群: 73例、低発現群: 63例)に振り分け、2群間において臨床的因子および予後について検討した。癌組織は非癌組織に比べて有意にTTF1mRNAの発現レベルが高かった($P = 0.016$)。大腸癌切除標本のTTF1の免疫組織染色においても、癌組織のTTF1タンパク発現は非癌組織に比べて高かった。TTF1高発現群の5年全生存率は、低発現群に比べ有意に不良であった($P = 0.011$)。また、TTF1高発現群は低発現群と比べリンパ管侵襲($P = 0.0052$)、肝転移($P = 0.0073$)が有意に多かった。 次に、大腸癌細胞株(RKO)に対するIn vitro実験を用いて、TTF1の発現レベルの評価とMTT assay、Migration assayを行った。RKOに対してCS II-CMV-MCSを用いて作成したレンチウイルスによりTTF1を強制発現させ、コントロール株と比較したところ、TTF1強制発現株では増殖能、遊走能ともに上昇を認めた。 最後に、TTF1がどのような遺伝子と相互作用するかを明らかにするために、TTF1の発現と関連する遺伝子群について、Gene set enrichment analysis (GSEA)を施行した。GSE12945、GSE21815の2つのデータセットを用いて検討を行った。その結果、いずれのデータセットにおいても、TTF1の発現がRAS、MYCと関連する遺伝子群の発現と正の相関を示すことが明らかとなった。大腸癌136症例の癌組織においてTTF1の発現量と、KRASおよびMYCの発現量を確認したところ、TTF1はKRAS($P < 0.001$)およびMYC($P < 0.001$)のいずれとも有意な正の相関を認めた。 〔総括(Conclusion)〕 TTF1高発現は、大腸癌患者の予後不良因子であり、新規予後予測因子として有用であると考えられた。さらに、TTF1は大腸癌細胞株において増殖および遊走を促進し、大腸癌の進展に寄与する。また、TTF1は大腸癌の重要なシグナルであるEGFRの下流に存在するKRAS、MYCと相同して癌の進展に関与していると考えられ、大腸癌の新たな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) 上田 正射	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 森 正 樹
	副 査 大阪大学教授 竹 原 敏 郎
	副 査 大阪大学教授 小 川 和 孝
論文審査の結果の要旨	
癌細胞ではリボソームRNAの転写が亢進しており、癌の増殖・進展において重要な因子である。近年、RNA polymerase 1 transcription termination factor (TTF1)が、リボソームRNAの転写亢進に寄与することが報告されている。これまで大腸癌におけるTTF1の臨床病理学的意義および生物学的機能は明らかでなかった。 本研究において、大腸癌患者の臨床組織サンプルを用いた解析により、TTF1の発現が予後不良因子と成り得ることが明らかとなった。また、大腸癌細胞株に対してTTF1を強制発現させることで、増殖能と遊走能の上昇を認めた。さらに、qRT-PCRおよびGSEAにおいて、TTF1の発現はKRAS（大腸癌において重要な癌遺伝子）とMYC（リボソームRNAの転写を亢進する遺伝子）の発現と相関したことから、TTF1はそれらと共同して大腸癌の進行に寄与することが明らかとなった。 以上の結果より、TTF1が大腸癌において新規予後マーカーや新たな治療標的と成り得ることが示唆された。したがって、TTF1は大腸癌に対する新しい診断・治療法の一助となることが期待され、学位に値する成果と考える。	