

Title	Involvement of MAF1 homolog, negative regulator of RNA polymerase III in colorectal cancer progression
Author(s)	銚之原, 健太郎
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72538">https://hdl.handle.net/11094/72538</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 鉾之原 健太郎

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副査	大阪大学教授 小川 和孝
	副査	大阪大学教授 竹原 徹也

## 論文審査の結果の要旨

癌においては転写活性の制御不全を認めることから、RNAポリメラーゼIIIの抑制因子であるMAF1の大腸癌進展への関わりに着目した。

大腸癌臨床検体を用いた検討では、MAF1高発現は進行した壁深達度、リンパ節転移、遠隔転移、病期に関連し、全生存・無再発生存において予後不良であった。*in vitro*実験では、MAF1発現は大腸癌細胞の遊走能と化学療法感受性、アポトーシス誘導に関連していた。オープンデータベースの解析では、MAF1発現は特にMSI陽性大腸癌において独立予後規定因子であった。また、大腸癌局所における制御性T細胞の浸潤に関連している可能性が示唆された。

本研究では、MAF1が大腸癌の悪性度と密接に関連し、特に、MSI陽性大腸癌の予後に強く関連していることが示された。この知見は、MAF1が大腸癌、特に、MSI陽性大腸癌の有用なバイオマーカーとなり、重要な治療標的となる可能性を示唆するもので、学位の授与に値すると考える。

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	鉾之原 健太郎
論文題名 Title	Involvement of MAF1 homolog, negative regulator of RNA polymerase III in colorectal cancer progression (RNAポリメラーゼIII抑制因子MAF1の大腸癌進展への関わり)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>大腸癌の患者数は増加の一途をたどっており、世界における部位別罹患率は男性で3位、女性で2位である。多くの国では、早期発見と集学的治療により大腸癌の予後は改善してきているが、罹患率が高いこともあり未だ十分といえる状況にはない。そのため、大腸癌の進展に関与する標的分子と同様に、治療効果を予測するための精緻なバイオマーカーの同定が重要であると考えられている。</p> <p>RNAポリメラーゼIIIは細胞内においてtRNAや5S rRNA、small noncoding RNAの転写を担い、細胞内のホメオスタシスの維持に必須の役割を果たし、RNAポリメラーゼIやIIIはtRNAやrRNAを介して癌進展に関与していることが報告されている。</p> <p>我々は、RNAポリメラーゼIIIの抑制因子であるMAF1に着目し、大腸癌におけるMAF1の臨床病理学的意義を明らかにするとともに、MAF1の大腸癌悪性度や予後への関わりを明らかにすることを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>① 大腸癌臨床検体におけるMAF1の発現と臨床病理学的因子・予後との関連： 当院で2011年から2012年の間に手術を施行した大腸癌患者146例の切除標本について、免疫組織化学染色を行った。MAF1高発現群 (n=97) は低発現群 (n=49) と比較し、有意に壁深達度 (p=0.0027)、リンパ節転移 (p=0.0003)、遠隔転移 (p=0.0417) が多く、大腸癌の進行度との関連が見られた。予後解析では、高発現群は全生存期間、無再発生存期間のいずれにおいても有意に予後不良であった (Kaplan-Meier curves, log-rank test, それぞれp=0.0123, p=0.0132)。</p> <p>② 大腸癌細胞株におけるMAF1と腫瘍悪性度との関連： <i>in vitro</i>実験では、ヒト大腸癌細胞株のHCT116とRKOを用いて機能解析を行った。siRNAを用いたRNA干渉によりMAF1をノックダウン (KD) し、いずれの細胞株においても有意にMAF1の発現が低下していることを確認した。KD群では、増殖能に有意差は認めなかったが、遊走能が低下し、大腸癌治療のkey drugであるoxaliplatin (L-OHP) に対する抗癌剤感受性が改善していた。また、KD群ではoxaliplatin暴露によりアポトーシスが誘導されていることをWestern Blottingで明らかにした。</p> <p>③ TCGAデータベースにおけるMAF1の発現とMSI-H大腸癌の予後との関連： RNAポリメラーゼIIIの活性は様々な細胞で免疫反応と深く関係していることから、腫瘍免疫と密接に関係するMSI-H大腸癌とMAF1の発現に注目した。TCGAデータベースの大腸癌datasetを用いて、全症例 (n=615) およびMSI-H大腸癌 (n=87) におけるMAF1の発現と予後を解析した。全症例における予後解析では、当院の臨床検体での検討と同様に、全生存期間についてMAF1高発現群が低発現群と比較し有意に予後不良であった (p=0.0146) が、MSI-H大腸癌における解析では、より顕著に予後不良であった (p=0.00845)。MSI-H大腸癌の全生存に対する多変量解析を行ったところ、MAF1高発現は独立した予後不良因子であった (p=0.0046)。さらに、CIBERSORTによるバイオインフォマティクス的手法を用いた解析を行ったところ、MAF1の発現とTregの浸潤に相関がみられ、MAF1高発現群において有意にTregの浸潤の程度が高いことが示された (p&lt;0.0001)。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>MAF1は大腸癌の悪性度と関連し、予後因子となり得ることが示された。特に、MAF1はMSI-H大腸癌の予後に強く関連していることが示された。また、MAF1の発現とTregの浸潤が関連している可能性が示唆された。</p>	