OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	FAM111B enhances proliferation of KRAS-driven lung adenocarcinoma by degrading p16
Author(s)	川崎, 桂輔
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82043
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	川崎　桂輔
論文題名 Title	FAM111B enhances proliferation of *KRAS*-driven lung adenocarcinoma by degrading p16 (FAM111Bはp16を分解することにより*KRAS*変異型肺腺癌の増殖を促進する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

肺癌は一般的によく見られる癌で，世界中で健康問題となっている．肺腺癌（LUAD）は肺癌の組織型の一つであり，肺癌全体の約60%を占める．LUADは病理組織学的にlepidic，acinar，papillary，micropapillary，solid predominantの5種類のサブタイプに分類され，papillary predominantはlepidic predominantに比べて予後が悪いことが知られている．LUADに対する治療法はいくつか解明されているが，癌の増殖を制御するのが困難であることから依然として死亡率は高いため，さらなる生物学的，臨床病理学的研究が必要である．

ヒトLUAD組織のRNA-seq解析を行い，lepidic predominantよりpapillary predominantで高発現を示した遺伝子の中から，我々はfamily with sequence similarity 111 member B（FAM111B）に着目した．FAM111Bの発現とLUADの組織学的分類の関係性に関しては未だ解明されておらず，肺腺癌においてFAM111Bがもたらす役割の解明を試みた．

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

ヒトLUAD病理組織検体を用いた免疫組織化学的解析により，papillary predominant優位の腺癌は，lepidic predominant優位の腺癌と比較してFAM111Bの発現が高いことが確認された．さらに，FAM111Bの発現と腫瘍径，病理学的分類によるT分類，脈管侵襲の有無，リンパ節転移の有無，病理学的進行期，臨床病期，生存率の間に有意な相関関係が認められた．

次に，FAM111Bの機能解析を行うため，CRISPR/Cas9システムを利用して，FAM111Bをノックアウトした A549細胞株を2系統作成した．また，H1792，H1650，HCC827細胞に関しては，siRNAを用いたFAM111Bノックダウンの系を樹立した．

*in vitro*の機能解析では，血清飢餓条件下において，FAM111BがKRAS変異型肺腺癌細胞株（A549およびH1792）の増殖能，細胞周期の進行を促進することが示された．さらに，FAM111Bは，p16の分解によりcyclinD1-CDK4活性を増強させ，cyclinD1-CDK4の下流であるRbのリン酸化，E2F-1の発現が増加することが示された．免疫沈降による共沈実験では，FAM111Bとp16の直接結合が示された．さらに，FAM111B中のtrypsin-like cysteine/serine peptidase domain（TPD）の欠損した変異体(FAM111B⊿TPD)を作製しFAM111Bノックアウト細胞にtransfectionしたところ，p16の分解，増殖能の回復は認められなかった．

〔総　括(Conclusion)〕

ヒトLUAD検体で，papillary-predominantは，lepidic-predominantに比べてFAM111Bの発現が高いことが示された．KRAS変異を有するLUAD細胞では，FAM111Bはp16と直接結合した上でp16を分解し，cyclinD1-CDK4活性の増強，Rbのリン酸化，E2F-1の発現増加を介し，細胞周期G1期からS期への進行を促進することで，増殖能が促進することが示唆された．

我々は，ヒトの腫瘍組織におけるFAM111Bの臨床的な重要性，ならびに分解酵素としての機能を明らかにした．また，FAM111BがLUADの臨床病理学的予後マーカーとして有用である可能性を示した．

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　川崎　桂輔

論文審査担当者	（職）	氏名	
主　査	大阪大学教授	森井 英一	署名
副　査	大阪大学教授	野々村祝夫	署名
副　査	大阪大学教授	新谷 康	署名

論文審査の結果の要旨

肺腺癌（LUAD）は肺癌の組織型の一つで、癌の増殖を制御するのが困難であることから死亡率が高く、さらなる生物学的、臨床病理学的研究が必要である。申請者は、family with sequence similarity 111 member B（FAM111B）に着目し、その機能を解明した。FAM111Bは乳頭型優位のLUADで高度に発現しており、LUADにおける役割は解明されていない。免疫組織化学的解析により、乳頭型優位の腺癌は、肺胞置換型優位の腺癌と比較してFAM111Bの発現が高いことを示した。さらに、FAM111Bの発現と臨床病期の間に有意な相関関係が認められることを示した。FAM111Bノックアウト細胞を用いたin vitroの機能解析では、血清飢餓条件下において、FAM111BがKRAS変異型肺腺癌の増殖および細胞周期進行に重要な役割を果たすことを示した。さらに、FAM111Bは、p16の分解によりcyclinD1-CDK4依存性に細胞周期の進行を制御していることを示した。ヒトの腫瘍組織におけるFAM111Bの臨床的な重要性、ならびに分解酵素としての機能を明らかにし、FAM111BがLUADの臨床病理学的予後マーカーとして有用である可能性を示した。

上記は学位論文に値する。