

Title	The meiosis-specific cohesin component stromal antigen 3 promotes cell migration and chemotherapeutic resistance in colorectal cancer
Author(s)	佐々木, 優
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82081
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	佐々木 優
論文題名 Title	The meiosis-specific cohesin component stromal antigen 3 promotes cell migration and chemotherapeutic resistance in colorectal cancer (コヒーシン複合体関連遺伝子stromal antigen 3は大腸癌において遊走能及び化学療法抵抗性に関与する)
論文内容の要旨	
〔目 的〕	
コヒーシン複合体は姉妹染色分体の接着や別離を調整して染色体の安定化に関わる。また、この複合体はDNA修復や転写、遺伝子発現の調節など多様な機能を有し、癌との関係性についても注目されている。近年、メラノーマにおいて、コヒーシンの主要な構成要素の一つであるstromal antigen (STAG) 2、及びSTAG3の発現が、BRAF阻害剤の効果に影響を及ぼすと報告された。一方、大腸癌は約10%にBRAF変異を有し、BRAF阻害剤の有効性を検証する様々な臨床試験が進行中である。コヒーシン複合体関連遺伝子と癌との関連はいくつか報告されているが、STAG2及びSTAG3と大腸癌における関係性は明らかではない。そこで我々は、STAG familyが大腸癌の予後や悪性度に及ぼす影響を検討した。	
〔方 法〕	
The Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータベース、及び2009年から2013年に大阪国際がんセンターにおいて施行された172例の大腸癌手術検体を用いて、STAGの発現と予後、臨床病理学的因子との関係を調査した。In vitroにおいては、大腸癌細胞株 (HCT116, SW480, HT29, RKO) を使用し、siRNAによるSTAG3の発現抑制が増殖能、遊走能、抗癌剤感受性に与える影響を検討した。また、大腸癌手術検体より樹立したヒトオルガノイドでも薬剤効果への影響を検討した。さらに、蛍光免疫染色による γ H2AXの評価、western blotによるERKシグナル経路の評価を通じて、その悪性度に関わる機序の解明を試みた。	
〔成 績〕	
TCGAによる検討では、STAG3は大腸癌の予後に有意な関連性を認めたが、STAG2に有意な関連は認めなかった。大腸癌においてはSTAG3がより重要であると考えられ、172例の大腸癌手術検体を用いてSTAG3の予後解析を行った。PCRにてSTAG3の発現を評価し、内因性コントロールを基準に高発現群 (28例) と低発現群 (144例) に分けて検討した。STAG3高発現群は有意に無病再発期間が短縮し、全生存期間も短縮する傾向を認めた。無病再発期間に関する単変量解析、多変量解析により、STAG3高発現は独立予後不良因子であることが示された (HR 2.462, 95%CI 1.206-4.712, $P = 0.015$)。これら臨床検体の中から無作為に70例を選択し、STAG3の免疫組織化学染色を施行したところ、タンパク質及びmRNAレベルでその発現は相関していることが確認され ($P = 0.012$)、STAG3の発現は大腸癌患者の予後に関与すると考えられた。	
大腸癌細胞株を用いた検討では、STAG3の抑制は増殖能に明らかな影響を与えなかったが、遊走能を有意に阻害した。さらにBRAF変異型大腸癌細胞株においては、上皮間葉転換のマーカーであるsnail family transcriptional repressor 1の減少とcadherin 1の上昇を認めた。また、STAG3の抑制は大腸癌のkey drugであるオキサリプラチン、フルオロウラシル、イリノテカンに対する感受性を有意に増強させた。同様の薬剤効果は大腸癌ヒトオルガノイドでも確認され、実臨床においてもその効果を増強させる可能性が示唆された。	
次に、STAG3がこれらの癌の悪性度に関わる機序について検討した。コヒーシン複合体関連遺伝子の不活化はDNA修復に影響を与えると報告されている。STAG3の抑制により γ H2AX fociが増加し、大腸癌においてもSTAG3がDNA修復に障害をもたらすことが示唆された。さらに、BRAF変異型大腸癌細胞株において、STAG3の抑制はBRAF阻害剤に対する感受性を増強させ、dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) の上昇を介してERKのリン酸化を抑制することが確認された。また、STAG3とDUSP6の二重抑制を行うと、これらBRAF変異型細胞株では遊走能の有意な抑制は認められなくなったが。その一方で、 γ H2AX fociはSTAG3単独の抑制と比べても明らかな差は認めず、DUSP6のDNA修復に及ぼす影響は少ないと考えられた。	
〔総 括〕	
大腸癌の新規癌遺伝子としてSTAG3を同定した。STAG3はDNA修復や、特にBRAF変異型大腸癌ではDUSP6を介したERKシグナルの調節に関与して、遊走能や抗癌剤感受性に関わっていた。STAG3は大腸癌における有望な治療標的になりうると考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 佐々木 優			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	江口 英利
	副 査	大阪大学教授	新谷 康
	副 査	大阪大学教授	奥 本 実 美

論文審査の結果の要旨

Stromal antigen (STAG) 3はコヒーシン複合体の主要な構成要素であり、染色体の安定化に関わる。癌におけるコヒーシン複合体関連遺伝子の異常発現はいくらか報告されているが、STAG3と大腸癌における関係は明らかではない。そこで本研究ではSTAG3が大腸癌の悪性度に及ぼす影響を検討した。

172例の大腸癌手術検体を用いてSTAG3の発現と予後との関係を検討したところ、STAG3の高発現は大腸癌の予後不良に関与していた。大腸癌細胞株においてSTAG3の抑制は遊走能を阻害し、オキサリプラチン、フルオロウラシル、イリノテカン及びBRAF阻害剤に対する感受性を増強させた。その機序について、STAG3はDNA修復障害や、特にBRAF変異型大腸癌においてはdual-specificity phosphatase 6を介したERKシグナルの調節に関与することにより、大腸癌の悪性度に関わっていた。

上記論文を学位に値するものと認める。