



Title	Ovarian high-grade serous carcinoma cells with low SMARCA4 expression and high SMARCA2 expression contribute to platinum resistance
Author(s)	城戸, 完介
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92863
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 〈/a〉 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	城戸 完介
論文題名 Title	Ovarian high-grade serous carcinoma cells with low SMARCA4 expression and high SMARCA2 expression contribute to platinum resistance (SMARCA4低発現且つSMARCA2高発現の卵巣高異型度漿液性癌細胞がプラチナ製剤抵抗性に寄与する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>卵巣癌は女性のがん死の原因として重要である。病理組織学的には高異型度漿液性癌 (high-grade serous carcinoma; HGSC) が卵巣癌の大部分を占めている。HGSC の治療上、プラチナ抵抗性は極めて重要な問題である。このような抗がん剤耐性が生じる背景には intratumor heterogeneity (ITH) が関与していると考えられており、ITH の形成には genetic factor のみならず epigenetic factor も重要であることが近年明らかになりつつある。本研究では遺伝子発現の epigenetic 制御に重要な ATP 依存性 chromatin remodeler, SWI/SNF 複合体の ATPase ドメインを担う SMARCA4/SMARCA2 蛋白質の HGSC における発現多様性を病理組織上で解析し、その臨床病理学的な意義を明らかにすることを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>まず初めに、大阪大学医学部附属病院で interval debulking surgery (IDS) により採取された卵巣 HGSC の手術検体 (プラチナ感受性再発群10例, プラチナ抵抗性再発群5例) を用いて通常の免疫組織化学 (cIHC) による検討を行ったところ、プラチナ抵抗性再発群では SMARCA4 の発現が低く、SMARCA2 の発現が高い傾向が認められた。次に、チラミドシグナル増幅法を用いた蛍光多重免疫染色システム (fmIHC) を応用し卵巣 HGSC 組織中の癌細胞について single cell レベルの詳細な解析を行った結果、SMARCA4^{low}/SMARCA2^{high} pattern を示す subpopulation の数が臨床的なプラチナ抵抗性再発と正に相関することが明らかとなった。更に、SMARCA2 発現 vector の stable transfection と SMARCA4 を標的とする siRNA を用いた knockdown とを組み合わせることにより SMARCA4^{low}/SMARCA2^{high} の表現型を呈する HGSC cell line を作製し機能解析を行ったところ、これらの表現型の cell line が最も高い carboplatin (CBDCA) 耐性を示すことが証明された。作製した cell line の RNA sequencing と ATAC sequencing, 及び HGSC の single-cell RNA sequencing の public database の解析を行った結果、SMARCA4^{low}/SMARCA2^{high} pattern の HGSC 細胞がプラチナ抵抗性を来す機序の1つとして、chromatin accessibility が変化することによってもたらされる FGF signal の活性化の関与が考えられた。実際、FGF receptor inhibitor である pemigatinib を用いて <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> の治療実験を行ったところ、CBDCA 及び pemigatinib の併用療法が SMARCA4^{low}/SMARCA2^{high} pattern の HGSC 細胞に対して最も高い腫瘍抑制効果を示した。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>我々は病理組織を用いて HGSC 組織内における SMARCA4^{low}/SMARCA2^{high} pattern の subpopulation の量が臨床的なプラチナ抵抗性再発と関連していることを初めて明らかにした。更に、cancer cell line を用いた <i>in vitro</i> の実験と bioinformatics の手法を用いてこれらの HGSC 細胞がプラチナ抵抗性を来す機序の1つとして FGF signal の関与を見出し、<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> の治療実験によって CBDCA / FGFR inhibitor 併用療法が SMARCA4^{low}/SMARCA2^{high} pattern の HGSC 細胞に効果的であることを示した。</p> <p>今回の我々の研究結果から、HGSC 組織において SMARCA4/SMARCA2 蛋白質の発現パターンを病理組織学的に詳細に評価することでプラチナ抵抗性再発を予測するという新たな診断システムを確立できる可能性が示されたと言える。また、プラチナ抵抗性を来した HGSC に対しては CBDCA と FGFR inhibitor との併用療法が新たな治療選択肢となり得る可能性も示されたと言える。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		城戸 晃介	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主 査	大阪大学教授	森井 真一 署名
	副 査	大阪大学教授	木村 正 署名
	副 査	大阪大学教授	鯨々村 祝夫 署名
論文審査の結果の要旨			
<p>申請者は卵巣高異型度漿液性癌 (high-grade serous carcinoma; HGSC) の組織における SMARCA4 蛋白質と SMARCA2 蛋白質の発現多様性を解析し、その臨床病理学的な意義を明らかにすることを目的に検討を行った。先ず、チラミドシグナル増幅法を用いた多重免疫染色システムを病理組織検体に応用することで 1 細胞レベルの詳細な蛋白発現解析を行い、HGSC の組織においては SMARCA4 低発現且つ SMARCA2 高発現の発現パターンを示す癌細胞の数が臨床的なプラチナ抵抗性と正に相関することを明らかにした。次に、癌細胞株を用いた実験により、同様の SMARCA4/A2 発現パターンを示す細胞がプラチナ系抗がん剤に対して最も高い抵抗性を呈することを証明した。更に、バイオインフォマティクス的手法を用いて耐性化における FGF signal の関与を見出し、細胞株とマウスを用いた治療実験で FGF 受容体阻害薬とプラチナ系抗がん剤との併用療法がこれらの癌細胞に対して効果的であることを明らかにした。以上の成果は、博士 (医学) の学位授与に値する。</p>			