



Title	SF3B4 Plays an Oncogenic Role in Esophageal Squamous Cell Carcinoma
Author(s)	木戸上, 真也
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98653
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	木戸上 真也
論文題名 Title	<i>SF3B4 Plays an Oncogenic Role in Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i> (<i>SF3B4</i> は食道扁平上皮癌において発癌性の役割を果たす)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕	
食道扁平上皮癌 (Esophageal squamous cell carcinoma: 以下ESCC) の治療成績は集学的治療の進歩により改善傾向であるが、他癌腫と比較して早期よりリンパ節転移を伴うため、未だ予後不良な疾患であり、新規治療法の開発のために、発癌および進展の分子機序を解明することが重要である。mRNAスプライシングは、イントロン配列を除去し、翻訳の錆型となるエクソン配列を結合させることで、成熟mRNAを生成する。Splicing Factor 3b Subunit 4 (SF3B4) を含むスプライソゾーム経路の欠損は、種々の癌において発癌や進行に重要な役割を果たしていることが報告されている。本研究は、ESCCにおけるSF3B4発現の意義を臨床病理学的に検討し、予後との関連を明らかにすることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
① SF3B4発現の臨床的意義	
1998年から2012年に食道切除術を受けた80名の食道癌患者から、ESCCの腫瘍部と隣接する上皮組織を採取しRNAを抽出しRT反応およびqPCRを実施した。術後の予後追跡調査を行った。ESCCの腫瘍組織と正常食道上皮について、SF3B4の発現量を測定し、Mann-WhitneyのU検定を用いて比較したところ、腫瘍組織が正常上皮に比べて有意に高かった。 $p = 0.03$ 。正常上皮組織に対する腫瘍組織のSF3B4発現の比率(T/N)をカットオフラインT/N=2で、SF3B4高発現群とSF3B4低発現群の2群に分けた。Kaplan-Meier法で2群の生存曲線を算出しlog-rank検定で解析したところ、高発現群($n = 33$)は、低発現群($n = 47$)と比較して、有意に予後不良であった($p < 0.01$)。Broad InstituteのFirehose(http://gdac.broadinstitute.org/)のThe Cancer Genome Atlas(TCGA)から、入手可能な86のESCC症例のSF3B4の発現プロファイルと生存率のデータをペアで入手した(以下パブリックデータセット)。これらで同様の解析を行い、高発現群は低発現群に比べて有意に予後不良であった($p = 0.04$)。	
② SF3B4発現と臨床病理学的因子との関連性	
既述の80名の食道癌患者について、年齢、性別、組織学的グレード、腫瘍の浸潤、部位、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲などの臨床病理学的因子の情報を取得した。SF3B4高発現群とSF3B4低発現群について、そのプロファイ尔をFisher's exact testを用いて比較した。SF3B4高発現群はSF3B4低発現群に比べてリンパ管侵襲が高頻度に認められた($p = 0.03$)。さらに、化学療法未施行食道癌切除標本を用いた免疫染色を実施し、SF3B4タンパク発現が強い症例においてリンパ管侵襲が高度である傾向を確認した。その他の臨床病理学的因子については、2群間に差を認めなかった。	
③ SF3B4発現のGene Set Enrichment解析	
ESCCの発現プロファイルをNational Center for Biotechnology Informationの遺伝子発現オムニバスデータベース(Accession code GSE2533)から取得し、GSEA(Gene Set Enrichment Analysis)を適用してSF3B4の発現と過去にアノテーションされた遺伝子発現シグネチャーとの相関関係を解析した。SF3B4発現は、G1チェックポイントの構成分子であるE2F標的遺伝子群の発現と正の相関を認めた($p < 0.01$)。またSF3B4発現は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)などG2Mチェックポイントに関連する遺伝子群と正の相関を認めた($p < 0.01$)。	
④ SF3B4コピー数と発現レベルとの相関	
パブリックデータセットにおけるSF3B4のコピー数と発現レベルの相関関係を分析したところ、SF3B4発現は SF3B4 DNAコピー数と正の相関を認めた($R = 0.47$ 、 $p < 0.01$)。	
〔総括(Conclusion)〕	
SF3B4遺伝子はESCCのリンパ管侵襲に寄与し、その生命予後に関連があることが示された。データベース解析では、SF3B4過剰発現が細胞周期のチェックポイントに関わる遺伝子群の発現に関わっている可能性が示された。SF3B4遺伝子のさらなる解析により、ESCCの新規治療の標的としての臨床応用が今後期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 木戸上真也			
論文審査担当者	(職)	氏 名	署 名
	主 査 大阪大学教授	土岐祐一郎	署名
	副 査 大阪大学教授	猪俣秀典	署名
	副 査 大阪大学教授	山本浩文	署名

論文審査の結果の要旨

食道扁平上皮癌 (ESCC) の治療成績は集学的治療の進歩により改善傾向であるが、他癌腫と比較して早期よりリンパ節転移を伴うため、未だ予後不良な疾患であり、新規治療法の開発のために、癌細胞および進展の分子機序を解明することが重要である。mRNAスプライシングは、インtron配列を除去し、翻訳の誘型となるエクソン配列を結合させることで、成熟mRNAを生成する。Splicing Factor 3b Subunit 4 (SF3B4) を含むスプライソーム経路の欠損は、種々の癌において発癌や進行に重要な役割を果たしていることが報告されている。本研究は、ESCCにおけるSF3B4発現の意義を臨床病理学的に検討し、予後との関連を明らかにすることを目的とした。

ESCCにおける発現量と臨床病理学的因素および予後との解析によって、SF3B4遺伝子はESCCのリンパ管侵襲に寄与し、その発現上昇が予後不良因子であることが示された。また、データベース解析では、SF3B4過剰発現が細胞周期のチェックポイントに関わる遺伝子群の発現に関わっている可能性が示された。本研究はSF3B4遺伝子とESCCにおける発癌性の役割についての初めての報告であり、博士（医学）の学位授与に値する。