



The TIGD5 gene located in 8q24 and frequently amplified in ovarian cancers is a tumor suppressor

戴, 云涛

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2022-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8485号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482233>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

The *TIGD5* gene located in 8q24 and frequently amplified in ovarian cancers is a tumor suppressor

8q24 に存在し卵巣癌で高頻度に増幅をみる *TIGD5* 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子である

神戸大学大学院 医学研究科医科学専攻

Division of Radiation oncology

放射線腫瘍学分野

(指導教員 : 佐々木 良平, 教授)

戴 云涛

【目的】

卵巣がんは、女性で5番目に多いがんであり、米国では致死率の最も高い婦人科がんである。高悪性度漿液性卵巣癌(HGS卵巣がん)は、卵巣がんによる死亡原因の大部分を占めている。HGS卵巣がんに関するこれまでの大規模な研究から、特に染色体領域8q24が高頻度に増幅していることが示された。8q24領域は卵巣がん以外の様々ながんでも増幅が見られ、その中の8q24.21領域には有名ながん遺伝子MYCが存在する。

MYCの遺伝子増幅は、食道、乳房、肝臓、胃、頭頸部、および肺臓がんなどで報告されているものの、その中でも頻度が最も高いのは卵巣がんである。また卵巣がん細胞の多くは、MYCに依存した細胞増殖活性を示し、また、MYC mRNAレベルが高い卵巣がん患者は予後不良となることから、MYCは卵巣がんの治療標的になる可能性があると考えられている。しかしながら、卵巣がん患者におけるMYCのDNAのコピー数とMYCのmRNAレベルとの間には必ずしも正の相関が成り立たないとの報告もあり、さらに、他の悪性腫瘍とは異なり、MYC遺伝子増幅の有無と卵巣がん患者の予後とは相関しないことから、8q24領域にはMYC以外の卵巣がんのドライバー遺伝子があり、この未知のドライバー遺伝子によって腫瘍が発症・進展している可能性が高いと考えられる。

このようなことから、これまで8q24領域に、PVT1、PRNCR1、has-mir-1204-1208、MAL2、TMEM75、PTK2/FAK、PTP4A3、DEPTOR、TRAPPC9など、多くの癌遺伝子の存在が報告されているものの、8q24 ampliconは非常に大きな領域であるため、この領域遺伝子の大部分の機能は未だ解析がされていない。

本研究では8q24.3領域にあり、卵巣がんで高頻度にMYC遺伝子と一緒に遺伝子増幅をみるTIGD5遺伝子に注目して、その機能を解析することとした。

TIGD5のパラログ分子にはCENPB、CENPBD1、JRK、JRKL、TIGD2-7、POGZ、POGKなどがあり、これらはすべてDNA結合Helix-turn-helix CENPB型ドメインを含むタンパク質をコードしているため、核調節タンパク質として作用している可能性がある。またGeneCardsのデータベースからは、TIGD5プロモーター領域にはAP-4、CREB、E2F、E2F-1、GCNF、GCNF-1,2、STAT3などの転写因子結合部位があるため、TIGD5は細胞の増殖・分化・活性化・発生などに関連している可能性が予想されるものの、TIGD5の機能は未だ報告されていない。

【結果】

卵巣がんTCGAデータベースを用いて、8q24領域(8q24.11-8q24.3)に位置する199個の遺伝子の中から、卵巣がんで20%以上の頻度で遺伝子増幅が観察され、かつmRNA発現増加と予後不良が相關するもの、遺伝子増幅とmRNA発現に正の相関をみるもの、未だその機能の解析がなされていないものを考慮し、これらの条件を全て満たす候補としてTIGD5を得、TIGD5が卵巣がん患者の腫瘍増殖を促進する遺伝子の可能性があると推測した。

次に卵巣癌細胞株の中でも、TIGD5の発現が低いSNU8およびSKOV3細胞株を選択し、これらにTIGD5をドキシサイクリン(Dox)誘導性に発現させたところ、予想に反し、in vitroでの細胞増殖、細胞接着、細胞浸潤および細胞遊走はTIGD5の発現によって抑制され、アポトーシスは亢進した。またSNU8細胞を用いたマイクロアレイ分析-遺伝子オントロジー(GO)解析によっても、細胞増殖・接着・遊走・浸潤に関連する遺伝子群の発現は、TIGD5発現によってダウンレギュレートされているのがわかった。またマウスへのSKOV3細胞の皮下移植によるin vivo腫瘍増殖アッセイにおいてもドキシサイクリン投与によるTIGD5の過剰発現は、腫瘍サイズ・重量の減少、Ki67陽性細胞の減少を示すなど、腫

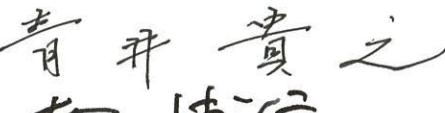
瘍増殖の抑制が観察された。

【結論】

以上より、TIGD5 の mRNA の発現が多い卵巣がん患者は予後不良であるものの、当初の予想に反して、TIGD5 は腫瘍抑制機能を持つことを初めて明らかにした。

卵巣がん患者では、8q24 領域で TIGD5 遺伝子と同時に増幅したドライバー遺伝子の発現が、TIGD5 による腫瘍抑制効果を相殺した可能性が高いと思われる。実際 Kaplan-Meier Plotter データベースにおいては、この領域の遺伝子増幅頻度が卵巣癌より低い食道、胃、膵臓、頭頸部癌では、TIGD5 mRNA の高発現患者の方が、予後良好である。

今後、8q24 領域における新規ドライバー遺伝子の探索、TIGD5 の直接標的の解明とさらなる作用機構解明などが望まれる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3228 号	氏名	戴 云涛
論文題目 Title of Dissertation	<p>8q24 に存在し卵巣癌で高頻度に増幅をみる TIGD5 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子である</p> <p>The <i>TIGD5</i> gene located in 8q24 and frequently amplified in ovarian cancers is a tumor suppressor</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner </p> <p>副査 Vice-examiner </p> <p>副査 Vice-examiner </p>		

(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

【目的】

卵巣癌は、女性で5番目に多いがんであり、米国では最も致死率の高い婦人科がんである。高悪性度漿液性卵巣癌（HGS卵巣癌）は、最もアグレッシブな卵巣癌のサブタイプであり、卵巣癌による死亡原因の大部分を占めている。HGS卵巣癌に関するこれまでの大規模研究から、染色体領域8q24が高頻度に増幅していることが示された。8q24.21領域にはがん遺伝子MYCが存在する。

MYCの遺伝子増幅は、食道、乳房、肝臓、胃、頭頸部、および肺臓癌などで報告されているものの、最も頻度が高いのは卵巣癌である。また卵巣癌細胞の多くは、MYC依存性の細胞増殖を示し、MYCのmRNAレベルが高い卵巣癌患者は予後不良であることより、MYCは卵巣癌の治療標的になる可能性がある。

しかしながら、卵巣癌患者におけるMYCのDNAのコピー数とMYCのmRNAレベルとの間には必ずしも正の相関が成り立たないとの報告もある。また、他の前立腺癌や肝細胞癌などの悪性腫瘍とは異なり、MYC遺伝子増幅の有無と卵巣癌患者の予後とは相関しないことから、8q24領域にはMYC以外の卵巣癌のドライバー遺伝子があり、これによって腫瘍が発症・進展している可能性が考えられる。

このようなことから、これまで8q24領域に、PVT1、PRNCR1、has-mir-1204-1208などを含む、多くの癌遺伝子の存在が報告されているものの、8q24 ampliconは非常に大きな領域であるため、この領域遺伝子の大部分の機能は未だ解析がされていない。本研究では8q24.3領域にあり、卵巣癌で高頻度にMYC遺伝子と同時に遺伝子増幅をみるTIGD5遺伝子に注目して、その機能を解析することとした。

TIGD5のパラログ分子にはCENPB、CENPBD1、JRK、JRKL、TIGD2-7、POGZ、POGKなどがあり、これらはすべてDNA結合Helix-turn-helix CENPB型ドメインを含むタンパク質をコードしているため、核調節タンパク質として作用している可能性が考えられる。またGeneCardsのデータベースからは、TIGD5プロモーター領域にはAP-4、CREB、E2F、E2F-1、GCNF、GCNF-1,2、STAT3などの転写因子結合部位があるため、TIGD5は細胞の増殖・分化・活性化・発生などに関連している可能性が予想されるものの、TIGD5の機能は未だ報告されていない。

【結果】

卵巣癌TCGAデータベースを用いて、8q24領域（8q24.11-8q24.3）に位置する199個の遺伝子の中から、卵巣癌において20%以上の頻度で遺伝子増幅をみるもの、mRNA発現増加と予後不良が相關するもの、遺伝子増幅とmRNA発現に正の相関をみるもの、未だその機能の解析がなされていないものを考慮し、これらを全て満たす候補としてTIGD5を得、TIGD5が卵巣癌患者の腫瘍増殖を促進する遺伝子の可能性があると推測した。

卵巣癌細胞株の中で、TIGD5 の発現が低い SNU8 および SKOV3 細胞株を選択し、これらに TIGD5 をドキシサイクリン(Dox)誘導性に発現させたところ、予想に反し、*in vitro* での細胞増殖、細胞接着、細胞浸潤および細胞遊走は TIGD5 の発現によって抑制されたが、アポトーシスは亢進した。また SNU8 細胞を用いたマイクロアレイ分析－遺伝子オントロジー (GO) 解析によっても、細胞増殖・接着・遊走・浸潤に関連する遺伝子群の発現は、TIGD5 発現によって抑制されていた。またマウスへの SKOV3 細胞の皮下移植による *in vivo* 腫瘍増殖アッセイにおいてもドキシサイクリン投与による TIGD5 の過剰発現は、腫瘍サイズ・重量の減少、Ki67 陽性細胞の減少を示すなど、腫瘍増殖の抑制が観察された。

【結論】

以上より、TIGD5 の mRNA の発現が多い卵巣癌患者は予後不良であるものの、当初の予想に反して、TIGD5 は腫瘍抑制機能を持つことを初めて明らかにした。

卵巣癌患者では、8q24 領域で TIGD5 遺伝子と同時に増幅したドライバー遺伝子の発現が、TIGD5 による腫瘍抑制効果を相殺した可能性が高いと思われる。実際 Kaplan-Meier Plotter データベースにおいては、この領域の遺伝子増幅頻度が卵巣癌より低い食道、胃、肺臓、頭頸部癌でも、TIGD5 の mRNA が高発現の患者の方が、予後良好である。

今後、8q24 領域における新規ドライバー遺伝子の探索、TIGD5 の直接標的の解明とさらなる作用機構解明などが望まれる。

本研究は、卵巣癌における TIGD5 の機能について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。

よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。