



Title	Expression of Periostin Alternative Splicing Variants in Normal Tissue and Breast Cancer
Author(s)	金本, 佑子
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/101825
rights	This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

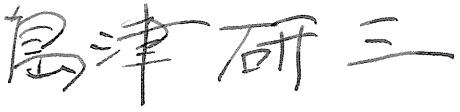
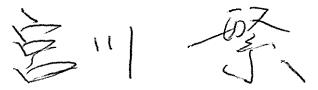
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	金本 佑子
論文題名 Title	Expression of Periostin Alternative Splicing Variants in Normal Tissue and Breast Cancer (正常組織と乳癌におけるペリオスチン選択的スプライシングバリエントの発現解析)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>細胞外マトリックスタンパク質の恒常性は、組織の発達、創傷治癒、および正常な器官の恒常性維持に不可欠である。ペリオスチン (Pn) は主に細胞外マトリックスに存在する分泌タンパク質の 1 種で、生理的には骨形成や創傷治癒など様々な役割を担う。一方で、Pn は様々な悪性腫瘍や慢性炎症性疾患の病態形成への関与が報告されてきた。マウスおよびヒトでは、Pn は C 末端領域で選択的スプライシングを受けることが知られている。我々はこれまで、Pn には選択的スプライシングバリエント (Pn-ASVs) が存在することを確認し、特定の Pn-ASVs の発現レベルが悪性腫瘍の進行および心不全の程度と相関すること、さらにそれら Pn-ASVs の抗体、siRNA、Antisense oligo による選択的な抑制が、がんの進行を改善する可能性を示唆してきた。しかし、Pn-ASVs の生理的発現パターンと病態時の発現パターンの違いについて、未だ明らかではない。本研究の目的は、Pn-ASVs の生理的発現パターンと乳癌における発現パターンの解析を行い、Pn-ASVs の診断・治療標的としての可能性を検討することである。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>本研究では、マウス・ヒト正常組織及び乳癌組織を用いて Pn-ASVs の発現パターンを検討し、病態時に発現する Pn-ASVs の診断および治療の潜在的な標的としての意義を評価した。その結果、生理的に発現する Pn-ASVs のほとんどは exon17 と 21 を欠くことが分かった。また当科において乳房全切除術を行った手術検体を用いてヒト乳癌および正常隣接組織での病的条件下における Pn-ASVs の発現パターンの検討を行ったところ、exon21 を有する Pn-ASVs が腫瘍組織において有意に増加することが明らかとなった。In situ hybridization による解析では、exon21 を有する Pn-ASVs は主に癌細胞周囲の間質細胞に発現することを確認した。さらに担癌マウスにおける ⁸⁹Zr 標識 Pn exon21 抗体 (Pn-21Ab) の生体内分布試験では、Pan Pn-Ab と比較し腫瘍に選択的かつ特異的に蓄積することが示され、Pn-21Ab はマウスモデルにおいて腫瘍増殖を有意に抑制した。</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>以上の結果より、exon21 を含む Pn-ASVs は疾患特異的に発現しており、乳がんの診断および治療の標的として有用である可能性があることが示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 金本 佑子		
論文審査担当者	主 査	(職) 大阪大学教授 氏名  署名
	副 査	大阪大学教授  署名
	副 査	大阪大学教授  署名
論文審査の結果の要旨		
<p>ペリオスチン (Pn) は細胞外マトリックス蛋白の 1 種で、骨形成や創傷治癒など生理的な役割を担う一方で、悪性腫瘍等の病態形成にも関与する。本論文ではPn C末端に存在する選択的スプライシングバリアント (ASVs) 間の発現分布ならびに機能的差異に着目し検討を行った。マウス・ヒト正常組織を用いた発現パターンの検討では、生理的に発現するPn-ASVsのほとんどがexon17と21を欠くバリアントであり、ヒト乳癌および正常隣接組織の比較検討では、exon21を有するPn-ASVsが腫瘍組織において有意に増加すること、特に腫瘍周囲の間質細胞に発現が亢進することが明らかとなった。乳がんマウスモデルにおいて、全Pn-ASVsを認識するPan Pn-Abと比較し、exon21認識 Pn-21Abはより腫瘍に選択的かつ特異的に蓄積し、腫瘍増殖を有意に抑制した。これらの結果は、乳癌特異的なPn-ASVsが診断および治療の標的として有用である可能性を示唆し、学位の授与に値すると考えられる。</p>		